

50376  
1993  
236

50376  
1993  
236

n° d'ordre 1138

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

par

Nour-eddine EL MOUALIJ



ELABORATION ET CARACTERISATION DE POLYMERES SUPPORTS

D'OXAZABOROLIDINES CHIRALES. APPLICATION A LA REDUCTION ASYMETRIQUE DE

CETONES ET A L'ALKYLATION ASYMETRIQUE D'ALDEHYDES

Soutenue le 8 juillet 1993 devant la commission d'Examen

Membres du jury :

Président

C. LOUCHEUX

Rapporteurs

G. GELBARD

G. GEUSKENS

Examineurs

C. CAZE

P. WETTERWALD

M. LAM

|  | Pages |
|--|-------|
| <u>INTRODUCTION GENERALE</u>                                 | 1     |
| <u>PARTIE I : TECHNIQUES EXPERIMENTALES UTILISEES</u>        | 12    |
| <u>CHAPITRE I: SYNTHESE DES POLYMERES</u>                    | 13    |
| I. SYNTHESE DE POLYMERES DE TYPE POREUX                      | 14    |
| 1) Les réactifs  | 14    |
| a) Les monomères   | 14    |
| b) L'agent porogène  | 15    |
| c) L'amorceur  | 15    |
| d) L'agent dispersant  | 15    |
| e) L'agent protecteur  | 15    |
| f) Le milieu de suspension                                   | 15    |
| 2) La polymérisation   | 15    |
| a) Montage expérimental                                      | 16    |
| b) Mode opératoire   | 16    |
| c) Extraction de l'agent porogène                            | 18    |
| d) Séchage et tamisage                                       | 1 8   |
| II. SYNTHESE DE POLYMERES DE TYPE GEL                        | 1 8   |
| 1) Les réactifs  | 18    |
| a) Le divinylbenzène   | 18    |
| b) Le milieu de suspension                                   | 18    |
| c) Le mode opératoire  | 19    |
| <u>CHAPITRE II : CARACTERISATION TEXTURALE DES POLYMERES</u> | 20    |
| I. LA SURFACE SPECIFIQUE                                     | 21    |
| 1) Montage expérimental                                      | 21    |
| 2) Mesure  | 21    |
| 3) Expression des résultats                                  | 22    |
| II. LE VOLUME POREUX   | 24    |

|   |           |
|---|-----------|
| 1) Montage expérimental   | 24        |
| a) Banc de dégazage   | 24        |
| b) Le porosimètre   | 26        |
| 2) Mode opératoire  | 27        |
| 3) Expression des résultats                                       | 27        |
| <br>  |           |
| III. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE                          | 28        |
| 1) Principe   | 29        |
| 2) Préparation des échantillons                                   | 29        |
| 3) Expression des résultats                                       | 29        |
| <br>  |           |
| <b><u>CHAPITRE 3 : CARACTERISATION CHIMIQUE</u></b>               | <b>30</b> |
| <br>  |           |
| I. METHODES SPECTROSCOPIQUES                                      | 31        |
| 1) Infrarouge   | 31        |
| 2) R.M.N  | 31        |
| <br>  |           |
| II. C.P.G   | 31        |
| 1) Description  | 31        |
| 2) Expression des résultats : détermination du taux de conversion | 32        |
| <br>  |           |
| III. DETERMINATION DE L'EXCES ENANTIOMERIQUE                      | 33        |
| 1) Définition   | 33        |
| 2) Polarimétrie   | 34        |
| a) Le polarimètre   | 34        |
| b) Exploitation pour la détermination d'un excès énantiomérique   | 34        |
| 3) C.P.G  | 36        |
| <br>  |           |
| IV. ANALYSE ELEMENTAIRE   | 36        |
| V. DIFFUSION RAMAN  | 36        |
| 1) But  | 41        |
| 2) Principe   | 41        |
| 3) Mode opératoire  | 41        |
| VI. ANALYSE A LA MICROSONDE                                       | 42        |

|  |           |
|--|-----------|
| 1) Principe  | 42        |
| 2) Préparation des échantillons  | 43        |
| 3) Expression des résultats  | 43        |
| <br>   |           |
| <b><u>PARTIE II : ELABORATION ET CARACTERISATION DE POLYMERES SUPPORTS</u></b> | <b>44</b> |
| <b><u>D'OXAZABOROLIDINES CHIRALES</u></b>                                      |           |
| <br>   |           |
| <b><u>CHAPITRE I : SYNTHÈSE ET CARACTERISATION DES POLYMERES SUPPORTS</u></b>  | <b>45</b> |
| <br>   |           |
| <b>A. SYNTHÈSE DES SUPPORTS 2VT/DVB/ST</b>                                     | <b>46</b> |
| <br>   |           |
| I. INTRODUCTION  | 46        |
| II. SYNTHÈSE DU 2-VINYLTHTIOPHÈNE  | 46        |
| 1) Schéma réactionnel  | 47        |
| 2) Montage expérimental  | 47        |
| 3) Mode opératoire   | 47        |
| 4) Remarque  | 48        |
| 5) Notes   | 49        |
| 6) Caractérisation : R.M.N <sup>1</sup> H                                      | 49        |
| <br>   |           |
| III. SYNTHÈSE DU POLYMÈRE  | 51        |
| 1) Polymères de type gel   | 51        |
| 2) Polymères de type poreux  | 51        |
| <br>   |           |
| IV. CARACTERISATIONS DES SUPPORTS SYNTHÉTISÉS                                  | 51        |
| 1) Polymères gel   | 51        |
| a) R.M.N <sup>13</sup> C   | 51        |
| b) Spectre I.R   | 53        |
| c) Analyse élémentaire   | 53        |
| 2) Polymères poreux  | 55        |
| a) Spectre I.R et R.M.N <sup>13</sup> C  | 55        |
| b) Analyse élémentaire   | 55        |
| c) Etude de la répartition des groupes fonctionnels                            | 56        |
| d) Surface spécifique et volume poreux   | 59        |
| <br>   |           |
| <b>B. SYNTHÈSE DU SUPPORT BrST/DVB/ST</b>                                      | <b>63</b> |

|   |    |
|---|----|
| I. INTRODUCTION : POURQUOI UN TEL SUPPORT               | 63 |
| II. SYNTHÈSE DU SUPPORT                                 | 63 |
| III. CARACTÉRISATION                                    | 63 |
| 1) Spectre I.R  | 63 |
| 2) Spectre R.M.N <sup>13</sup> C                        | 63 |
| 3) Analyse élémentaire                                  | 64 |
| <u>C. CONCLUSION</u>                                    | 67 |
| <br>  |    |
| <u>CHAPITRE II : MODIFICATION CHIMIQUE DES SUPPORTS</u> |    |
| <br>  |    |
| A. INTRODUCTION   | 70 |
| B. CAS DES SUPPORTS 2VT/DVB/ST                          | 70 |
| <br>  |    |
| I. GREFFAGE DU SITE DIHYDROBORANE                       | 70 |
| 1) La réaction  | 71 |
| 2) Mode opératoire                                      | 71 |
| 3) Remarque   | 72 |
| <br>  |    |
| II. CARACTÉRISATION                                     | 72 |
| 1) Cas des gels   | 72 |
| a) Spectre I.R  | 72 |
| b) Spectre R.M.N <sup>13</sup> C                        | 72 |
| c) Analyse élémentaire                                  | 74 |
| 2) Cas des poreux                                       | 74 |
| a) Spectres I.R et R.M.N <sup>13</sup> C                | 74 |
| b) Analyse élémentaire                                  | 75 |
| c) caractéristique texturales                           | 76 |
| <br>  |    |
| III. FIXATION DE L'AMINOALCOOL                          | 76 |
| 1) La réaction  | 77 |
| 2) Protocole expérimental                               | 77 |
| <br>  |    |
| IV. CARACTÉRISATION                                     | 77 |

|   |    |
|---|----|
| 1) Cas des gels                         | 77 |
| a) Spectre I.R                          | 78 |
| b) Spectre R.M.N <sup>13</sup> C        | 78 |
| c) R.M.N <sup>11</sup> B                | 78 |
| d) Analyse élémentaire                  | 82 |
| 2) Cas des poreux                       | 83 |
| a) Spectre I.R et R.M.N <sup>13</sup> C | 83 |
| b) Analyse élémentaire                  | 83 |
| <br>                                    |    |
| C. CAS DES SUPPORTS BrST/DVB/ST         | 84 |
| <br>                                    |    |
| I. GREFFAGE DU SITE DIHYDROXYBORANE     | 84 |
| 1) La réaction                          | 84 |
| 2) Protocole expérimental               | 84 |
| <br>                                    |    |
| II. CARACTERISATION                     | 85 |
| 1) Spectre I.R                          | 85 |
| 2) Spectre R.M.N <sup>13</sup> C        | 85 |
| 3) Analyse élémentaire                  | 85 |
| 4) Remarque                             | 87 |
| <br>                                    |    |
| III. FIXATION DE L'AMINOALCOOL          | 87 |
| 1) La réaction                          | 87 |
| 2) Protocole expérimental               | 87 |
| <br>                                    |    |
| IV. CARACTERISATION                     | 88 |
| 1) Spectre I.R                          | 88 |
| 2) Spectre R.M.N <sup>13</sup> C        | 88 |
| 3) Spectre R.M.N <sup>11</sup> B        | 88 |
| 4) Analyse élémentaire                  | 89 |

### PARTIE III : REDUCTION ASYMETRIQUE DES CETONES

#### CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE 93

##### I. RAPPELS SUR LES REACTIONS ASYMETRIQUES 94

|   |     |
|---|-----|
| II. CAS OU LA MOLECULE POSSEDE UN CENTRE ASYMETRIQUE          | 95  |
| 1) Présentation de la règle de CRAM                           | 96  |
| a) Modèle à chaîne ouverte                                    | 96  |
| b) Modèle cyclique  | 97  |
| c) Modèle dipolaire   | 97  |
| 2) La règle "anti-CRAM"                                       | 97  |
| 3) Application de la règle CRAM                               | 98  |
| 4) Conclusion   | 101 |
| III. REDUCTION PAR UN AUXILIARE CHIRAL                        | 101 |
| 1) Modèles solubles   | 101 |
| a) Réduction par le binal H                                   | 101 |
| b) Réduction par $\text{IpC}_2\text{BCl}$                     | 104 |
| c) Système d'ITSUNO   | 105 |
| d) Réduction par l'oxazaborolidine                            | 110 |
| 2) Modèles insolubles   | 115 |
| a) Réduction par le borane                                    | 116 |
| b) Réduction par $\text{NaBH}_4$                              | 119 |
| c) Réduction par $\text{LiAlH}_4$                             | 120 |
| <u>CHAPITRE II : RESULTATS EXPERIMENTAUX</u>                  | 122 |
| I. INTRODUCTION   | 123 |
| II. REDUCTION NON ASYMETRIQUE                                 | 123 |
| III. REDUCTION PAR LES COMPOSES MODELES                       | 125 |
| 1) La réaction  | 125 |
| 2) Mode opératoire  | 125 |
| 3) Résultats  | 125 |
| IV. REDUCTION ASYMETRIQUE EN PRESENCE DES SUPPORTS 2VT/DVB/ST | 127 |
| 1) Mode opératoire  | 127 |
| 2) Résultats  | 128 |
| a) Cas des gels   | 128 |
| b) Cas des poreux   | 131 |
| 3) Paramètres influençant la réduction                        | 133 |
| a) La charge en catalyseur                                    | 133 |

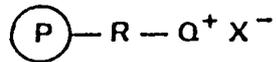
|   |     |
|---|-----|
| b) Le profil stérique de la cétone                    | 135 |
| c) La température                                     | 136 |
| d) Le degré de réticulation                           | 137 |
| e) Le solvant   | 140 |
| f) Conclusion   | 141 |
| 4) Recyclage du catalyseur                            | 142 |
| a) Mode opératoire                                    | 142 |
| b) Résultats  | 143 |
| <br>  |     |
| V. REDUCTION EN PRESENCE DES SUPPORTS BrST/DVB/ST     | 143 |
| 1) La réduction                                       | 144 |
| 2) Résultats  | 144 |
| 3) Recyclage du catalyseur                            | 146 |
| <br>  |     |
| VI. CONCLUSION  | 147 |
| <br>  |     |
| <u>ANNEXE</u>   | 149 |
| <br>  |     |
| I.SYNTHESES DES COMPOSES MODELES                      | 150 |
| 1) Synthèse de PC5M                                   | 150 |
| 2) Synthèse de S32M                                   | 150 |
| 3) Caractérisation                                    | 150 |
| a) Spectre I.R  | 150 |
| b) Spectre R.M.N <sup>1</sup> H                       | 151 |
| <br>  |     |
| <u>PARTIE IV : ALKYLATION ASYMETRIQUE D'ALDEHYDES</u> |     |
| <br>  |     |
| <u>CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE</u>                     |     |
| <br>  |     |
| I. ASPECTS MECANISTIQUES                              | 156 |
| II. MODELES SOLUBLES                                  | 164 |
| III. MODELES INSOLUBLES                               | 166 |
| <br>  |     |
| <u>CHAPITRE II : RESULTATS EXPERIMENTAUX</u>          | 169 |
| <br>  |     |
| I. ALKYLATION EN PRESENCE DES COMPOSES MODELES        | 170 |

|   |     |
|---|-----|
| 1) La réaction                                | 171 |
| 2) Protocole expérimental                     | 171 |
| 3) Résultats                                  | 171 |
| II. ALKYLATION AVEC LES CATALYSEURS SUPPORTES | 174 |
| 1) Mode opératoire                            | 174 |
| 2) Résultats                                  | 175 |
| a) Cas des supports de type PCi               | 175 |
| b) Cas des supports de type PT                | 178 |
| III. CONCLUSION                               | 182 |
| <u>ANNEXE</u>                                 | 185 |
| I. SYNTHÈSE DU COMPOSE MODÈLE CM4             | 186 |
| 1) Mode opératoire                            | 186 |
| 2) Caractérisations                           | 186 |
| a) Spectre I.R                                | 186 |
| b) Spectre R.M.N <sup>1</sup> H               | 186 |
| II. SYNTHÈSE DU COMPOSE MODÈLE CM5            | 189 |
| 1) Mode opératoire                            | 189 |
| 2) Caractérisations                           | 189 |
| a) Spectre I.R                                | 189 |
| b) Spectre R.M.N <sup>1</sup> H               | 189 |
| III. SYNTHÈSE DES SUPPORTS DE TYPE PT         | 192 |
| 1) Caractérisations                           | 192 |
| a) Spectre I.R                                | 192 |
| b) Spectre R.M.N <sup>13</sup> C              | 192 |
| c) Analyse élémentaire                        | 192 |
| <u>CONCLUSION GÉNÉRALE</u>                    | 196 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u>                          | 199 |

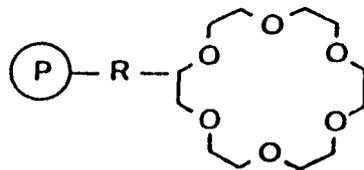
## INTRODUCTION GENERALE



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 soit sous la forme :



ou soit en complexant le contre ion avec un éther couronne de la forme :



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

L'attrait croissant portant sur les supports polymères s'explique par les divers avantages que présente leur utilisation. On peut en citer:

a- Faciliter la séparation, la purification et le recyclage de ces produits généralement à haute valeur ajoutée.

b- Limiter le rejet de produits toxiques pour l'environnement.

c- Avoir la possibilité de mettre au point des procédés de synthèse organique en flux continu.

Face à ces avantages majeurs que présente le transfert de la réaction de la phase homogène vers la phase hétérogène, se positionnent des inconvénients non banals que l'expérimentateur dans la matière doit prendre en considération et parmi lesquels on peut citer :

- une augmentation de la viscosité du milieu réactionnel à l'intérieur du support. L'évaluation de la viscosité a été mise en évidence par différentes techniques (9, 10). Cette augmentation provoquera une cinétique généralement gouvernée par la diffusion de réactifs dans le support, ce qui aura pour effet par rapport à la phase homogène une

diminution de la vitesse globale de la réaction.

- *l'encombrement stérique autour du site actif*, ce facteur découle du fait que le site actif se trouve piégé dans un squelette polymère réticulé enchevêtré, ce qui rend l'accessibilité à ce dernier plus ou moins difficile. Si ce facteur peut paraître négatif par rapport à la cinétique de la réaction, parfois il influence positivement la stéréosélectivité de la réaction (11).

- *la compatibilité polymère/solvant* est un facteur primordial. Pour bien comprendre ce paramètre, on se placera dans la situation où le support polymère est fonctionnalisé uniformément (du centre de la bille à la périphérie). Pour que tous les sites réactifs supportés entrent en contact avec les réactifs en solution il faut que le support gonfle au maximum dans le solvant de la réaction (initialement et en cours de réaction). Ce gonflement est conditionné par la compatibilité polymère/solvant, elle même conditionnée par les paramètres thermodynamiques caractérisant les interactions polymère/solvant.

- *la localisation des sites* dans le support revêt également une importance considérable, de même que la fraction des sites actifs effectivement accessibles (12).

- *le contrôle de l'introduction du site actif* est un point très important car après incorporation, il est difficile de désactiver les fonctions indésirables dues à des réactions secondaires.

Une première conclusion se dégage après ces remarques : le support n'est pas un élément inerte comme on pouvait s'y attendre. En effet la réactivité ainsi que la sélectivité des dits catalyseurs ou réactifs supportés se trouvent fortement influencées par la présence du polymère.

Le support polymère est partie prenante du déroulement de la réaction. S'agissant de la structure de ces supports on peut distinguer deux grandes familles :

- les polymères de type "gel".

Ils sont peu réticulés (de 1 à 5% en agent réticulant qui est généralement le divinylbenzène). Ils ne présentent pas de porosité permanente mais possèdent des propriétés "gonflantes" en fonction du solvant organique utilisé (généralement un polymère de type gel possède de bonnes propriétés gonflantes dans un solvant de l'homopolymère correspondant). On les appelle également "microporeux" car l'espace entre les noeuds de réticulation est constitué de petits pores. Cependant des auteurs (9, 13) ont montré que ces espaces pouvaient être considérés comme des segments de polymères "semi-dilués". La mobilité à l'intérieur est réduite par la viscosité élevée du milieu.

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

- les polymères de type "poreux".

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

Il existe trois classes de porogènes (14, 15) :

- *porogène solvant.*

Il est à la fois solvant des monomères et des homopolymères correspondants (ex : le toluène dans le cas des résines styrène/divinylbenzène).

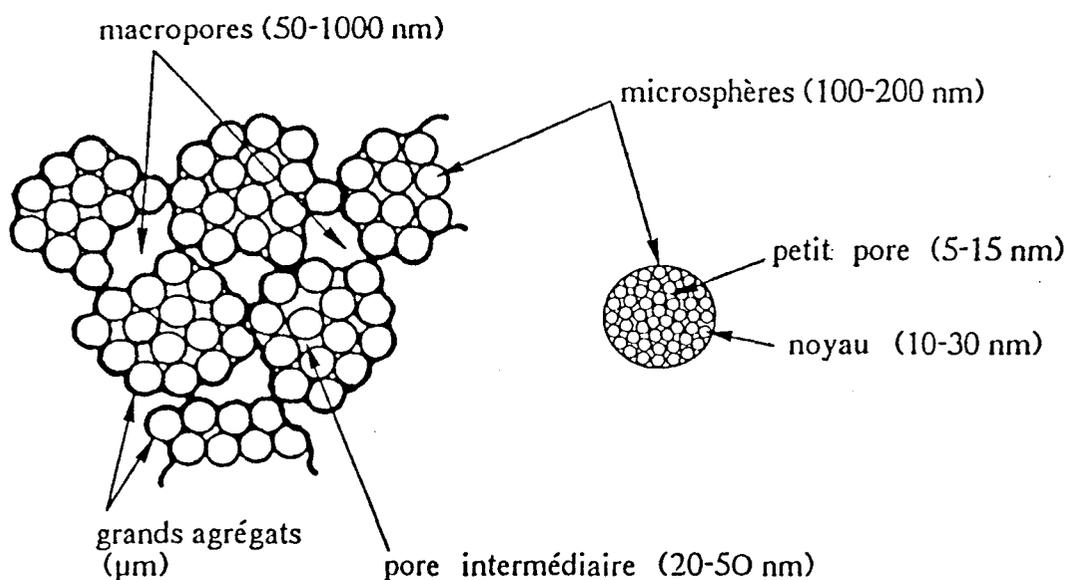
- *porogène précipitant.*

Il est solvant des monomères et non solvant des homopolymères correspondants (ex : les hydrocarbures aliphatiques, les alcools ou acides organiques dans le cas des résines styrène/divinylbenzène).

- *porogène macromoléculaire.*

C'est un polymère linéaire soluble dans les monomères (ex : le polystyrène dans le cas des résines styrène/divinylbenzène).

Il est très important de comprendre comment se forme la structure poreuse. Un schéma de cette structure dans le cas d'un porogène précipitant, proposé dans un premier temps par KUN et col. (16) puis prouvé expérimentalement par JACOBELLI et col. (17), est donné ci-dessous:



Guyot a récemment proposé (18) une certaine approche du problème. Il tient compte des valeurs relatives de conversion :

- pour l'apparition des microgels (facteur de conversion G). Il correspond au moment où la première fraction de gel apparaît.

- pour la séparation de phase du polymère (facteur de conversion PS). Celle-ci dépend du type de solvant et à un degré moindre de la densité de réticulation.

- pour le chevauchement des structures du polymère dans le milieu (facteur de conversion  $C^*$ ). Il correspond à la concentration critique au dessus de laquelle il y a interpénétration des molécules de polymère dans la solution.  $C^*$  augmente quand la densité de réticulation croît ou quand les qualités de solvatation du milieu diminuent.

Nous allons tout d'abord étudier le cas des *porogènes solvants*.

Le facteur  $G$  a pu être établi par la chromatographie de perméation de gel (19). Il se produit rapidement surtout quand le taux de divinylbenzène est élevé : au bout de 6 minutes dans le cas de la polymérisation du styrène et du divinylbenzène (50 % en divinylbenzène) en présence de toluène. Des petits microgels ou particules noyaux se forment même après que toutes les molécules de divinylbenzène aient été consommées (les rapports de réactivité sont tels que les molécules de divinylbenzène polymérisent plus rapidement que le styrène). Ils s'agglomèrent très rapidement, donnant naissance à de grands agrégats. Quand de nouvelles particules noyaux apparaissent, elles peuvent soit s'intégrer dans les agrégats déjà existant soit en former de nouveaux. A cause de la grande réticulation des particules noyaux, le solvant et les monomères qui n'ont pas encore réagi, sont expulsés à l'extérieur de ces particules et donnent naissance à une zone moins réticulée.

A l'intérieur des agrégats, les parties extérieures des microgels peuvent s'interpénétrer, et même se lier de façon covalente grâce aux doubles liaisons pendantes du divinylbenzène.

Ce même phénomène peut se produire entre les agrégats à condition que:

- le taux de divinylbenzène ne soit pas trop important (quand le taux de DVB est plus important, la réticulation est plus dense et réduit donc la possibilité qu'ont les doubles liaisons pendantes de polymériser entre elles).

- le système ne soit pas trop dilué par le solvant (constitué de porogène et de monomères), expulsé des noyaux et des agrégats.

A ce stade, s'il reste assez de monomère, l'espace libre (essentiellement les macropores) sera occupé par du polymère (facteur  $C^*$ )

et de ce fait, le produit final correspondra à une structure formée par des noyaux impénétrables dispersés dans une matrice moins réticulée.

La frontière entre le domaine "gel" et le domaine poreux est nettement définie. Quand la porosité est formée de façon définitive, on obtient de grandes surfaces spécifiques (500 à 700 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>). Quand on augmente le taux de porogène solvant la porosité augmente. Par ailleurs si on utilise trop de porogène on observe une suspension de très petites particules (20).

Le cas des *porogènes macromoléculaires* a été moins étudié. Néanmoins on aboutit aux conclusions suivantes :

Bien que le porogène soit soluble au départ dans le milieu réactionnel, les molécules réticulées deviennent évidemment non compatibles avec les molécules de porogène macromoléculaire et une séparation de phase a lieu très rapidement. Les particules noyaux réticulées sont entourées d'une solution de monomère et de porogène. Dans cette solution, le phénomène d'enchevêtrement de structures polymériques (C\*) a lieu. Ceci explique à la fois l'influence du poids moléculaire du porogène et de la concentration du porogène sur la distribution de la taille des pores (21).

Le dernier cas, le plus complexe d'ailleurs, concerne les *porogènes précipitants*.

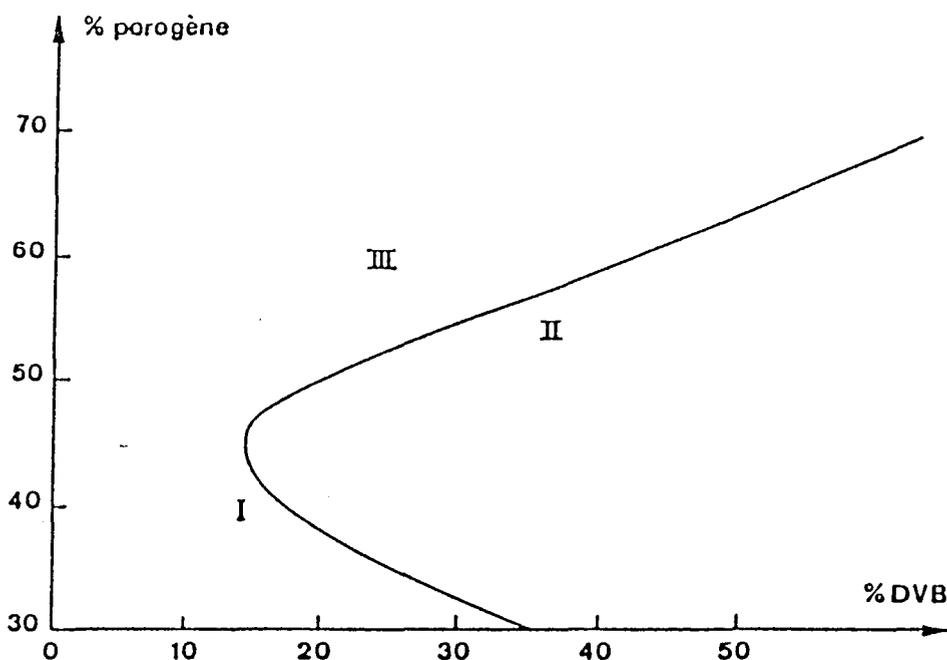
Les monomères sont consommés au fur et à mesure et à un certain moment (plus long que le cas précédent) une séparation de phase se produit. Le milieu n'est plus solvant du polymère, qui de ce fait, précipite. Il y a formation alors de "coacervat" (état fortement solvato des macromolécules, différent d'une structure type gel) riche en polymère. Des petites gouttelettes assez stables pour ne pas fusionner apparaissent, à l'intérieur desquelles on retrouve les caractéristiques semblables à celles d'un porogène solvant (exposé précédemment). La microsynchronèse (l'expulsion du solvant des particules) se fait beaucoup mieux dans le cas d'un porogène non-solvant, ainsi les particules noyaux (particules élémentaires formant la microsphère) sont mieux individualisées, provoquant de grandes surfaces spécifiques (> 100 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>, si les

microsphères ne sont pas reliées par pontage) pour de petites quantités de divinylbenzène, de l'ordre de 20 %. La frontière du domaine gel et le domaine poreux s'observe pour des taux de divinylbenzène et de porogène faibles.

Aux alentours des gouttelettes de microsphères, la polymérisation des monomères résiduels se poursuit. Dans cette situation même si le polymère n'est pas encore réticulé il précipite et se trouve ainsi capturé par les microsphères qu'il recouvre.

Quand la quantité de porogène est importante, on trouve plus de monomères dissouts à l'extérieur, et le phénomène de "recouvrement" des microsphères est plus accentué. A un certain niveau, à la fois les petits pores (entre les particules noyaux) et les pores intermédiaires deviennent inaccessibles.

Quand toutes les microsphères sont recouvertes, seuls subsistent les grands pores entre les agrégats (frontière supérieure du domaine macroporeux), la surface spécifique décroît jusqu'à atteindre des valeurs de 10 à 20 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>. Tous ces domaines se retrouvent sur le schéma suivant établi par JACOBELLI (22) ; il nous montre les différentes zones de porosité lorsque l'on fait varier le taux de divinylbenzène et de porogène (heptane) lors de la copolymérisation du styrène et du divinylbenzène.



Copolymérisation du styrène et du divinylbenzène en présence d'heptane comme agent porogène

- I : domaine gel
- II : domaine macroporeux
- III : domaine où les microsphères sont recouvertes avant la polymérisation.

Dans notre laboratoire, cela fait environ douze ans que des études sont menées sur les polymères en vue d'applications diverses :

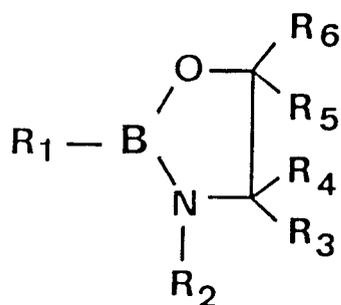
- catalytiques (23-26)
- supports de réactifs (27, 28)
- activités complexantes (29, 30).

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes essentiellement intéressés aux propriétés catalytiques des oxazaborolidines chirales. Nous avons donc greffé ce catalyseur sur des supports polymères de type gel ou poreux et par la suite nous avons transposé les différentes réactions de catalyse promues par ce système en phase homogène vers la phase hétérogène. Ces réactions sont :

- la réduction asymétrique de cétones prochirales par le borane.
- l'éthylation asymétrique d'aldéhydes par le zinc diéthyle.

Cette étude consistera à déterminer dans chaque cas :

- le rendement optique
- la comparaison de la performance des systèmes homogènes et hétérogènes
- la cinétique de ces processus
- l'étude des différents paramètres influençant ces processus.



Structure d'une oxazaborolidine

## PARTIE I : TECHNIQUES EXPERIMENTALES UTILISEES

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE DES POLYMERES

## I. SYNTHÈSE DES POLYMERES DE TYPE POREUX

### 1) Les réactifs

#### a) Les monomères

Le divinylbenzène (DVB) est un produit commercial qui se compose de :

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

Dans les différentes synthèses le divinylbenzène intervient comme agent de réticulation, sa teneur est exprimée en pourcentage en poids par rapport au poids total du mélange de monomères.

L'éthylène glycol diméthacrylate (EDMA) : est un produit commercial pur à 98 %, stabilisé par 100 ppm de monométhyl éther d'hydroquinone. Comme le DVB le EDMA intervient comme agent réticulant.

Le styrène (ST) est un produit commercial pur à 99 % et contient entre autres :

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

Le 2-vinyl-thiophène (2VT) : est un monomère qui a été synthétisé et rigoureusement purifié au laboratoire. Ce monomère sera stocké sur du nitrosonaphtol qui joue le rôle de stabilisant (1 %) et distillé immédiatement avant utilisation.

Le 4-bromostyrène (BrST) : est un produit commercial pur à 98 %, il est stabilisé par 0,1 % de ditertiobutyl-3,5 catéchol.

***b) 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).

***c) L'amorceur***

L'amorceur est le peroxyde de benzoyle utilisé de 1 à 3 % par rapport au poids total des monomères.

***d) L'agent dispersant***

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

La solution est préparée à partir de 9,3 g de polymère et de 5 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque à 32 %.

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

***e) L'agent protecteur***

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

***f) Le milieu de suspension***

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

***2) La polymérisation***

### *a) 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 sous 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).

### *b) Mode opératoire*

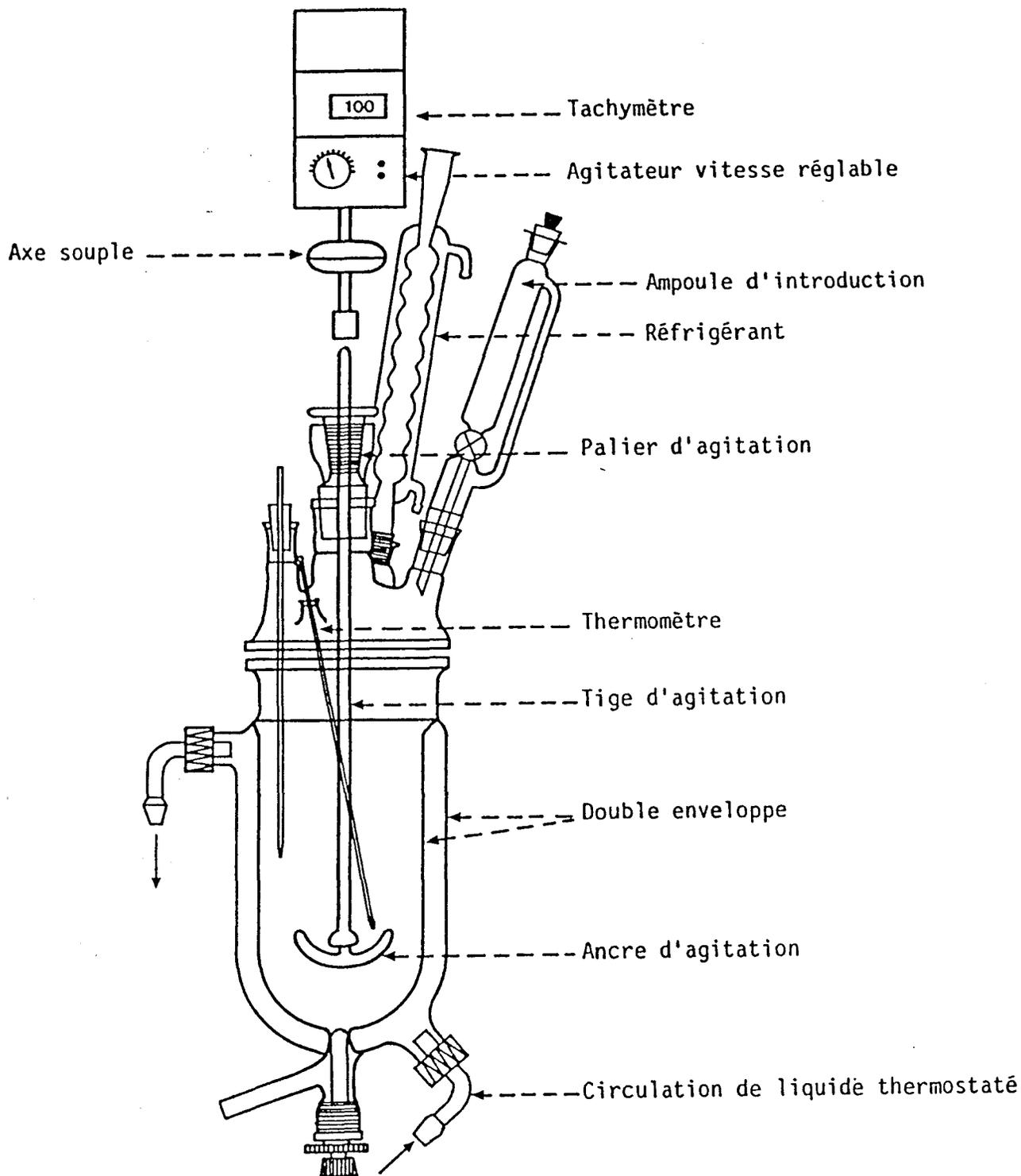
La technique de polymérisation a été inspirée de la méthode décrite par GUYOT et col. dans le cas des copolymères styrène-DVB (17).

La polymérisation s'effectue en suspension dans l'eau à température constante régulée à 1°C près. Cette eau est introduite dans le réacteur thermostatique en présence de gomme arabique et portée à 85°C. Dès que la solution devient limpide, la vitesse d'agitation sera réduite à 50 tours/min 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 à 240 tours/min. Lorsque la suspension est bien établie, soit dix minutes environ après le temps zéro, le CSAM est introduit.

Environ 45 minutes après l'introduction des monomères, apparaît le point de collage, à partir duquel les gouttes liquides de monomère en polymérisation deviennent visqueuses. L'agitation est augmentée jusqu'à 350 tours/min environ. Quelques minutes plus tard, se situe le point de gel qui correspond à 20 % de conversion.

Figure 1 : Schéma du réacteur de polymérisation



Les billes ne collent plus et la vitesse d'agitation peut être réduite à sa valeur initiale. Après quatre heures, on obtient environ 90 % de conversion, on laissera tourner encore quatre heures supplémentaires, correspondant au temps de cuisson pendant lequel les billes durcissent et acquièrent leurs propriétés mécaniques définitives.

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

### *c) Extraction de l'agent progène*

Les billes sont ensuite récupérées, introduites dans une cartouche et lavées au soxhlet par du méthanol. On effectue en moyenne 20 cycles pour extraire la totalité de porogène et d'eau contenus dans les billes de polymère.

### *d) 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 blanchâtre sont prêtes à l'emploi.

## II. SYNTHÈSE DE POLYMERES DE TYPE GEL

### *1) Les réactifs*

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

#### *a) Le divinylbenzène*

La teneur en DVB pur est de 1 à 5 % par rapport au mélange de monomères.

#### *b) Le milieu de suspension*

Le milieu de suspension est l'eau distillée ; son volume est égal à environ 6 à 8 fois le volume de monomères.

*c) 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 du méthanol puis séché sous vide à 60°C pendant 24 heures.

## CHAPITRE II : CARACTERISATION TEXTURALE DES POLYMERES

Les caractéristiques texturales d'un produit poreux sont essentiellement : la surface spécifique (S), le volume poreux (Vp), le rayon moyen des pores ( $\bar{r}$ ) qui est défini par la relation  $\bar{r} = 2Vp/S$ , 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.

## I - LA SURFACE SPECIFIQUE

Les mesures des surfaces spécifiques sont réalisées par la méthode B.E.T (BRUNAUER, EMMET et TELLER) (31).

L'appareil utilisé est un chromatographe Quantasorb. Il repose sur les principes de la chromatographie en phase gaz où le solide adsorbant (ici le polymère poreux), maintenu à la 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 adsorbée par l'échantillon maintenu à température appropriée par une mesure de la variation de concentration de l'adsorbant contenu dans le gaz vecteur.

### *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 celui du calibrage.

### *2) Mesure*

L'échantillon est tout d'abord dégazé dans sa cellule de mesure par chauffage à 100 °C durant quelques heures, puis la cellule contenant l'échantillon est transférée dans le circuit de mesure.

Après équilibre à la température ambiante, on procède à l'adsorption en immergeant la cellule de verre, où se trouve l'échantillon, dans un vase Dewar contenant de l'azote liquide. Le pic d'adsorption est généré par le changement de conductivité thermique résultant de la diminution de concentration de l'azote. On considère que l'adsorption est terminée quand

il n'y a plus de différence entre les conductivités thermiques des gaz sortant et entrant de la cellule échantillon. Ceci se traduit par un retour à la ligne de base du voltmètre et de l'enregistreur.

Ensuite, on amorce la désorption en ôtant le bain de refroidissement. Pendant cette opération, le gaz quittant la cellule échantillon est plus riche en adsorbant, ceci se traduit par un pic de désorption. Ensuite on prélève une quantité connue d'azote (par le septum noté "S"), que l'on injecte (par le septum noté "E") dans le flux gazeux permettant de "calibrer" le pic de désorption. L'allure des chromatogrammes obtenus est reportée sur la figure 3.

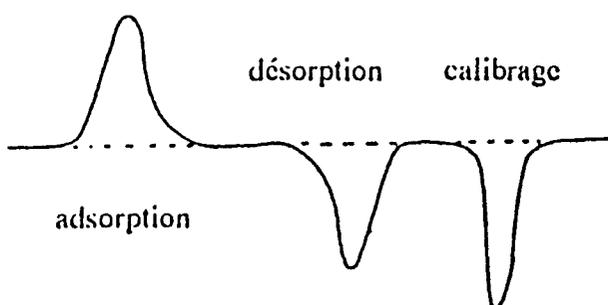


Figure 3 : Allure du chromatogramme

### 3) Expression des résultats

Pour un rapport  $P/P_0$  compris entre 0,05 et 0,35, la théorie B.E.T conduit à l'équation :

$$\frac{1}{X(P_0/P - 1)} = \frac{C-1}{X_m C} \cdot \frac{P}{P_0} + \frac{1}{X_m C}$$

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  $P$  permettent de déterminer la masse adsorbée en monocouche.

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

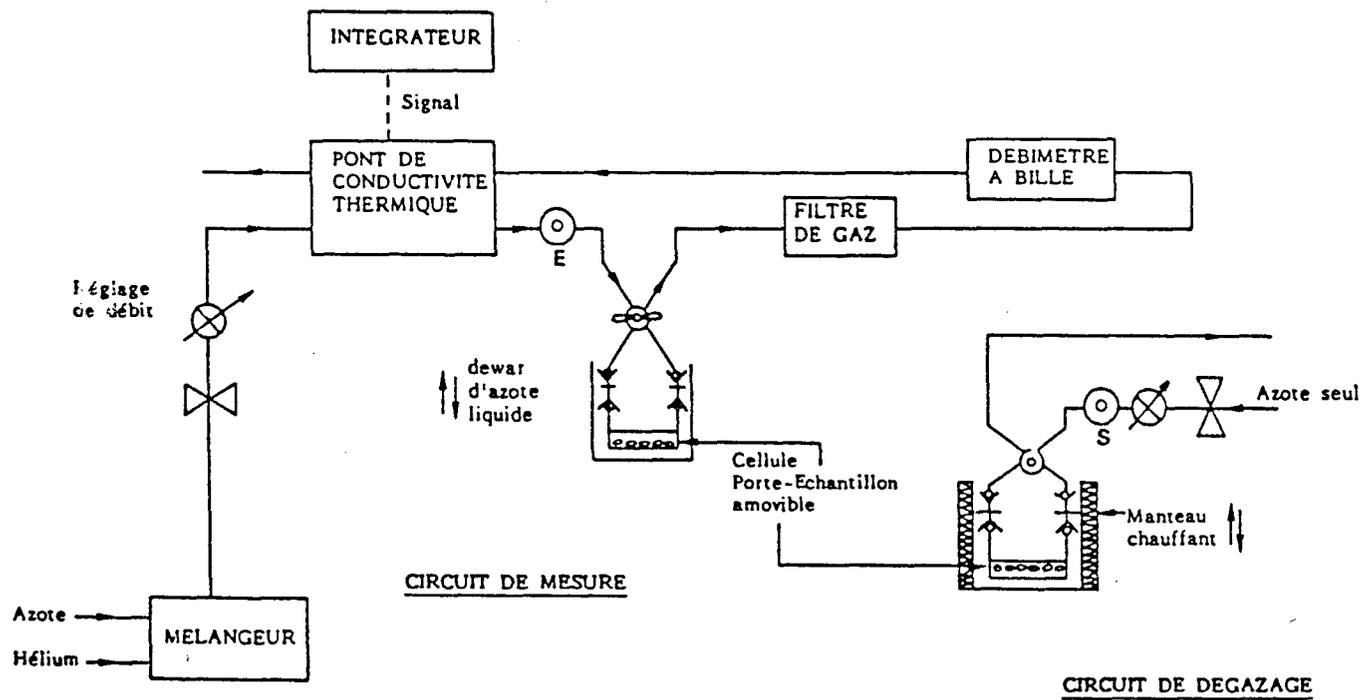
$P$  = pression partielle d'adsorbant

$P_0$  = pression de vapeur saturante de l'adsorbant

$X_m$  = masse d'adsorbant adsorbé pour réaliser une monocouche

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

FIGURE 2 : Schéma du principe d'un chromatographe Quantasorb



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 :

$$St = \frac{X_m \cdot N \cdot Acs}{Ma}$$

Ma = masse molaire de l'adsorbant (Ma = 28 pour l'azote)

N = nombre d'Avogadro

Acs = surface en coupe de la molécule d'adsorbant (pour l'azote

$$Acs = 16,2 \cdot 10^{-20} \text{ m}^2).$$

On en déduit la surface spécifique :  $S = St/m$  en  $\text{m}^2/\text{g}$ , (m étant la masse de l'échantillon).

## II- VOLUME POREUX

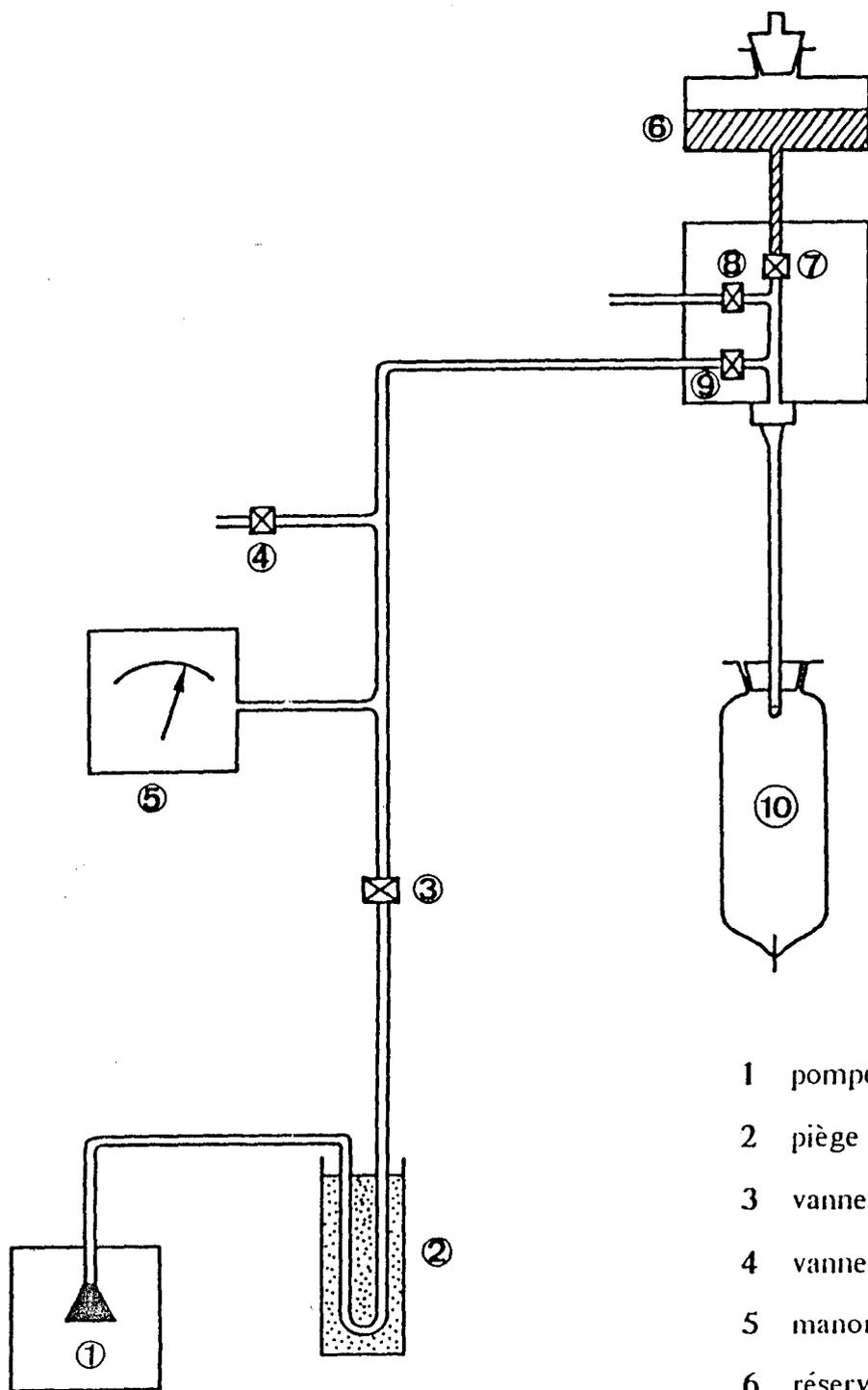
Le volume poreux est déterminé par porosimétrie au mercure (32, 33) en utilisant un appareil Carlo-Erba de la série 800. Ce type d'appareil permet de mesurer le volume poreux dû aux pores dont le rayon est supérieur à  $93 \text{ \AA}$ . L'échantillon est introduit dans un dilatomètre de  $100 \text{ cm}^3$  muni d'un capillaire de  $0,3 \text{ mm}$  de diamètre.

### 1) Montage expérimental

#### a) Banc de dégazage

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 du principe d'un porosimètre



- 1 pompe à vide
- 2 piège à azote liquide
- 3 vanne d'isolement
- 4 vanne de mise à l'air
- 5 manomètre
- 6 réserve à mercure
- 7 vanne d'introduction du mercure
- 8 vanne de remise à l'air
- 9 vanne d'isolement du vide
- 10 dilatomètre avec échantillon

## *b) 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 la 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 à nouveau contact. Cet enfoncement déclenche un top dès qu'il y a 1/5e de tour de parcours (1/5e de tour équivaut à 0,2 mm).

### *- Enregistrement 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 au 1/5e de tour, le signal préalablement amplifié peut 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) 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. Ce dernier ainsi rempli est placé dans l'autoclave, on ajuste l'aiguille de contact au niveau du mercure, après réglage du zéro de l'enregistreur et de l'appareil ; on lance la programmation de pression (0 à 800 bars), celle-ci est suivie avec le capteur de pression, à ce niveau on démarre l'acquisition des données à l'aide de l'ordinateur et de l'enregistreur.

## 3) Expression des résultats

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

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

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

$h_0$  : hauteur de l'enfoncement de l'aiguille (en cm) dans le cas du mercure seul

S : surface du capillaire =  $0,07069 \text{ cm}^2$

m : masse de l'échantillon (en g).

Connaissant la relation généralement utilisée en porosimétrie :

$$r = \frac{7500}{P + 1} \quad (r \text{ en } \text{Å} \text{ et } P \text{ en bars})$$

On peut déduire 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  $P_i$  on note le volume injecté depuis le début de l'opération. On procède alors à un saut de pression  $dP$ . La variation observée du volume de mercure correspond au volume des pores dont les rayons sont compris entre

$$\frac{75000}{P_i + 1} \quad \text{et} \quad \frac{75000}{P_i + 1 + dP}$$

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 :

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

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

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

### III. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE

## ***1) Principe***

L'intérêt le plus évident de la microscopie électronique est d'utiliser des faisceaux d'électrons de longueur d'onde plus faible que ceux utilisés pour la microscopie optique.

Les caractéristiques principales du microscope électronique à balayage (M.E.B), dans le mode de fonctionnement de base, peuvent se résumer ainsi : résolution de l'ordre de 100 Å et grossissement allant jusqu'à 100000. Le M.E.B présente en outre l'avantage de permettre l'examen d'échantillons massifs avec une très grande profondeur de champ, d'où une impression de vision tridimensionnelle.

Les observations de nos échantillons au microscope électronique ont été réalisées au centre commun de mesure de microscopie électronique de l'université sur un appareil JEOL-120 CX. Le pouvoir grossissant maximal utilisé est de l'ordre de 100000.

## ***2) Préparation des échantillons***

Les billes de polymère sont coupées en deux demi-sphères puis métallisées à l'or-palladium sur la surface interne, avant d'être introduites dans le microscope.

## ***3) Expression des résultats***

Les données de microscopie sont exprimées sous forme de photographies représentatives des images visualisées sur un écran vidéo.

## CHAPITRE III : CARACTERISATION CHIMIQUE

## I. METHODES SPECTROSCOPIQUES

### 1) Infrarouge

L'appareil utilisé est le spectrophotomètre infrarouge modèle PERKIN-ELMER 882 ; il est couplé avec un ordinateur qui permet le traitement des spectres obtenus. Nous avons caractérisé au moyen de cet appareil l'ensemble des produits de synthèse.

### 2) R.M.N

Les spectres R.M.N ont été enregistrés sur deux types d'appareil : BRUCKER WP60 et BRUCKER WP100 à transformée de fourier, pour l'enregistrement respectif des spectres des produits liquides et des polymères à l'état solide.

## II. C.P.G

### 1) Description

Notre laboratoire a été équipé de deux chromatographes phase gaz (CPG) CHROMPACK CP 9000, pilotés par ordinateur permettant à la fois l'enregistrement des chromatogrammes, leur intégration ainsi que leur stockage. Les éléments essentiels de ces chromatographes sont :

- *L'injecteur* : Le CP9000 est équipé de colonnes capillaires. Ces dernières ne pouvant supporter des charges élevées de produit, on est amené à coupler l'injecteur avec un diviseur de flux, qui permet de n'envoyer qu'une fraction de produit injecté, on parle dans ce cas "d'injecteur splitter".

- *La colonne* : Les colonnes dont nous disposons sont de type "capillaire", celles-ci sont généralement formées d'un tube en silice fondue ayant un diamètre intérieur de l'ordre de 0,2 à 0,5 mm et une longueur de 10 à 100 m. L'adsorbant (phase stationnaire) y est fixé sous forme d'une fine couche collée à la paroi interne du tube. Pour une bonne

séparation des constituants d'un mélange à analyser, il est nécessaire de choisir une phase stationnaire adéquate.

Dans notre cas pour déterminer les taux de conversion des réactions asymétriques, nous avons utilisé comme phase stationnaire la CP-sil 5 CB (longueur = 10 m, diamètre = 0,25 mm).

- 5 : indice de polarité
- sil : 100 % diméthylsiloxane greffée
- CB : Chemical Bonded.

Un exemple de séparation de la propiophénone et de son alcool est illustré par le chromatogramme de la figure 5 (page 37).

## 2) Expression des résultats : Détermination du taux de conversion

- Exemple : réduction de la propiophénone en 1-phényl-1-propanol

Pour une analyse quantitative rigoureuse, on applique la méthode dite de l'étalonnage interne. Cette méthode est applicable à des mélanges complexes lorsque l'on désire connaître la proportion exacte en un constituant  $i$ .

En C.P.G, la surface du pic d'un soluté est proportionnelle à la quantité de soluté injectée, on a ainsi :

$$S_i = K_i \cdot m_i \text{ (} i \text{ : constituant du mélange à analyser)}$$

$$S_E = K_E \cdot m_E \text{ (} E \text{ : substance étalon).}$$

Pour établir une courbe d'étalonnage, on prépare plusieurs solutions où on a varié la quantité de soluté  $i$  (de 0 à 100 % par rapport à une quantité fixe d'étalon interne  $m_E$ ), ensuite on trace la courbe :

$$S_i/S_E = K_i \cdot m_i/m_E$$

d'où (la quantité de l'étalon étant constante) :

$$S_i/S_E = K_2 \cdot m_i$$

Comme  $m_i = C_i \cdot V_i$  ( $C_i$  : concentration de  $i$ ,  $V_i$  : volume injecté constant lui aussi) :

$$S_i/S_E = K_3 \cdot C_i$$

Finalement, on prépare une solution du mélange inconnu et de l'étalon interne (en respectant les quantités utilisées pour l'établissement de la courbe d'étalonnage), la concentration inconnue relative au constituant  $i$  est déterminée en reportant la valeur  $S_i/S_E$  obtenue sur la courbe d'étalonnage (figure 6 et 7).

#### - Mode opératoire

L'alcool benzylique représente l'étalon interne. Pour l'établissement de la courbe d'étalonnage à partir de produits commerciaux, on prépare dix solutions contenant une masse d'étalon interne fixe (0,1 g) et une masse totale propiophénone/1-phényl-1-propanol égale à 0,1 g. Le pourcentage de la propiophénone par rapport à son alcool varie pour ces dix solutions. Le tout est complété à 100 ml avec du méthanol, on prélève 0,2 microlitre de chaque solution, puis on passe à l'injection en ayant réglé tous les paramètres du CP9000.

### III- DETERMINATION DE L'EXCES ENANTIOMERIQUE

#### 1) Définition

Si l'on se place dans la situation où une substance chirale se présente sous forme d'un mélange de deux énantiomères R et S, l'excès énantiomérique (ee) est défini comme suit :

$$ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \cdot 100$$

Expérimentalement, nous avons déterminé l'excès énantiomérique par

deux méthodes :

## 2) Polarimétrie

### a) Le polarimètre

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 la lecture atteint  $0,005^\circ$  pour l'ensemble du domaine de mesure qui s'étend de  $0^\circ$  à  $360^\circ$ .

### b) Exploitation pour la détermination d'un excès énantiomérique

En polarimétrie, l'information principale que nous pouvons obtenir est la pureté optique P (%) définie comme étant le rapport :

$$P = \frac{[\alpha]_s}{[\alpha]_p} \cdot 100$$

Dans ce rapport le pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_s$  est déterminé d'après la relation :

$$[\alpha]_s = \frac{\alpha}{l \cdot C}$$

$\alpha$  : pouvoir rotatoire mesuré

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

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

$[\alpha]_p$  est par contre le pouvoir rotatoire de la substance optiquement pure généralement donné par la littérature.

Montrons maintenant que la pureté optique ainsi définie peut être exprimée en excès énantiomérique (ee).

Si  $C$  est la concentration de l'échantillon,  $CR$  et  $CS$  sont les concentrations respectives des énantiomères R et S (on se placera dans la condition où on a un mélange de deux énantiomères d'une même substance

chirale et qu'il n'y a pas d'impureté chirale dans ce mélange).

On a alors  $C = CR + CS$ .

Sachant que le pouvoir rotatoire mesuré est relié linéairement à la composition du mélange d'énantiomères, on peut écrire

$$[\alpha]_m = K \cdot (CR - CS)$$

(on s'est placé dans la situation où l'énantiomère R prédomine), la constante K, dépend de la concentration C, de la température, du solvant et de la longueur d'onde du polarimètre.

Le pouvoir rotatoire spécifique peut s'écrire donc :

$$[\alpha]_s = K \cdot (CR - CS)/C$$

ou bien

$$[\alpha]_s = K \cdot (CR - CS)/(CR + CS)$$

S'agissant maintenant du pouvoir rotatoire de la substance optiquement pure (composé uniquement de l'énantiomère R par exemple), la concentration de S est nulle le  $[\alpha]_p$  peut s'écrire :

$$[\alpha]_p = K$$

d'où la pureté optique qui peut s'écrire :

$$P = \frac{[\alpha]_s}{[\alpha]_p} = \frac{CR - CS}{CR + CS}$$

qui n'est autre que l'excès énantiomérique défini ultérieurement.

Le pouvoir rotatoire spécifique peut varier s'il y a des impuretés chirales dans le mélange ou des associations moléculaires entre les énantiomères en solution, de ce fait P ne correspond pas toujours à la vraie composition énantiomérique.

### 3) C.P.G

Pour la détermination des excès énantiomériques, il est nécessaire d'avoir une phase stationnaire chirale capable d'interagir différemment avec les énantiomères à analyser. Pour cette finalité nous avons eu recours à la CP Cyclodextrine  $\beta$  2, 3, 6, M19.

- 19 : indice de polarité
- $\beta$  : la cyclodextrine est formée de sept unités glucose
- 2, 3, 6 : les positions des trois substituants méthyles
- Cyclodextrine : 100 % de cyclodextrine greffée.

Une illustration de la séparation du R(+) et S(-) 1-phényl-1-propanol sur cette phase stationnaire est donnée par la figure 8.

- Exemple : mélange R(+) et S(-) 1-phényl-1-propanol

Dans ce cas, il s'agit de déterminer la proportion du R(+) 1-phényl-1-propanol par rapport au S(-) 1-phényl-1-propanol. Le principe et le mode opératoire sont les mêmes que pour la détermination du taux de conversion. Les produits commerciaux optiquement purs étant chers, on a été amené à utiliser de faibles quantités pour l'établissement de la courbe d'étalonnage (0,01 g de mélange R(+) et S(-) 1-phényl-1-propanol dans 10 ml de méthanol), (figure 9).

## IV. ANALYSE ELEMENTAIRE

Afin de quantifier les groupes fonctionnels incorporés dans nos supports, nous avons eu recours au service de microanalyse du C.N.R.S de Vernaison. Les éléments que l'on a dosés sont essentiellement l'azote, le bore, le brome et le soufre.

## V. DIFFUSION RAMAN

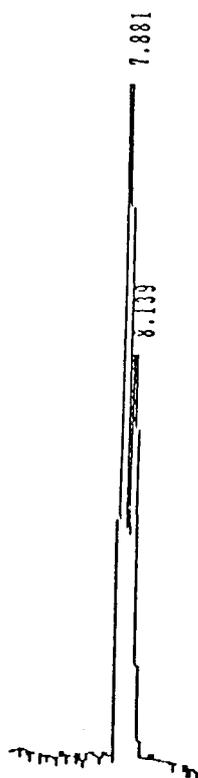


Figure 5 Exemple de séparation de la propiophénone et de son alcool en C.P.G sur une colonne à phase stationnaire CP-sil 5 CB.

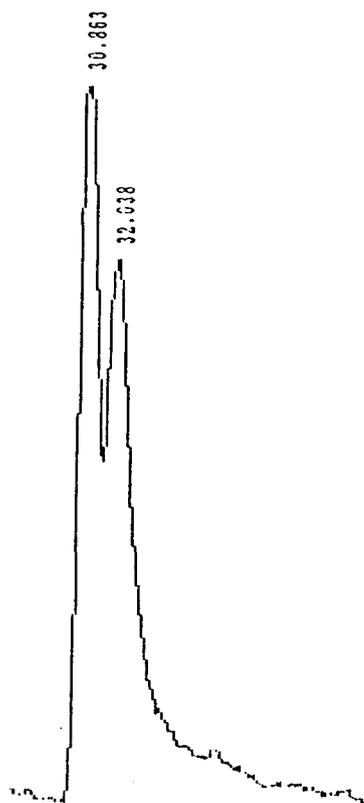


Figure 8 : Exemple de séparation d'un mélange R(+) et S(-) 1-phényl-1-propanol en C.P.G sur une colonne à phase stationnaire CP Cyclodextrine B 2, 3, 6, M19.

Figure 6 : courbe d'étalonnage en C.P.G pour le dosage de la propiophénone.

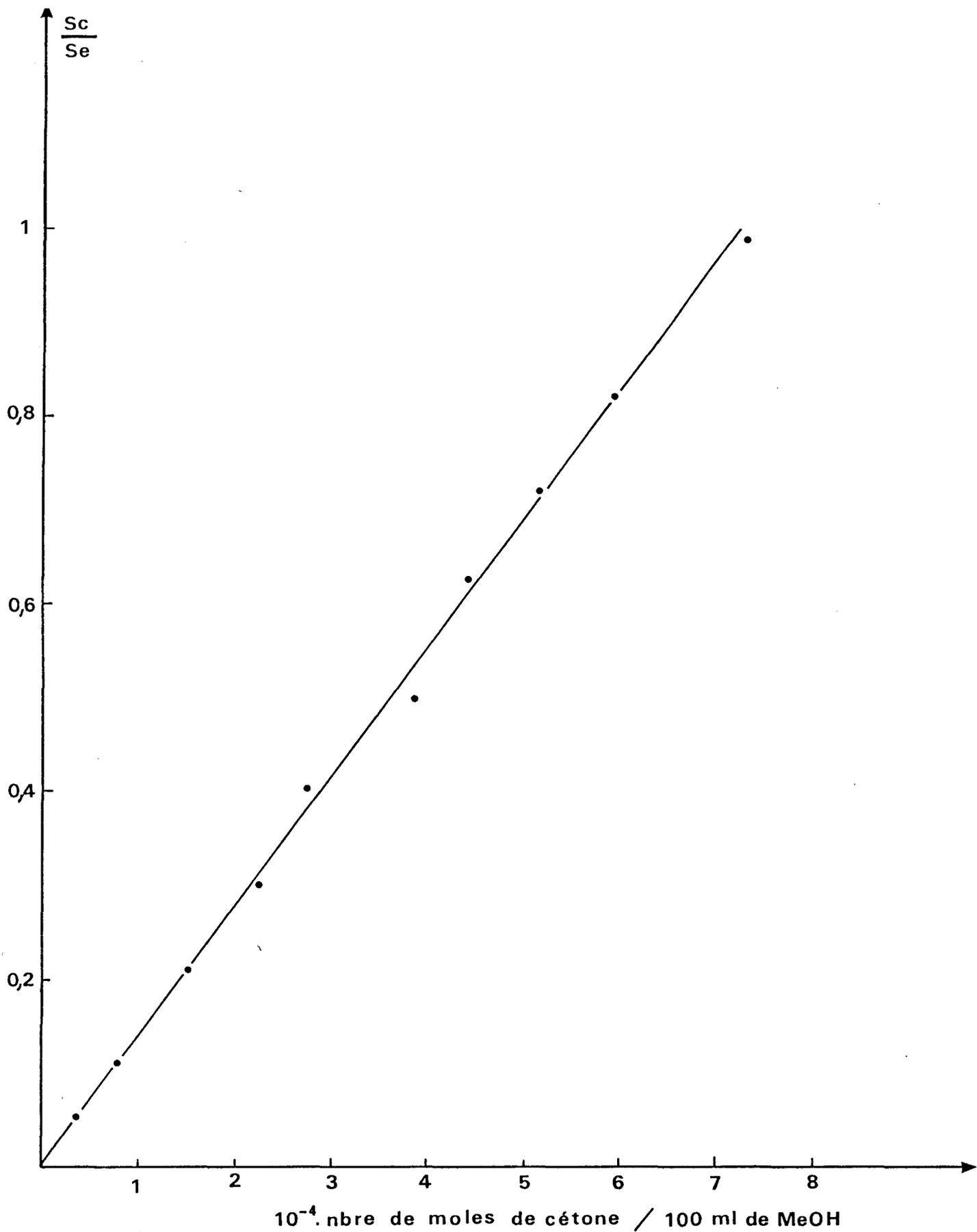


Figure 7 : courbe d'étalonnage en C.P.G pour le dosage du R(+)  
1-phényl-1-propanol.

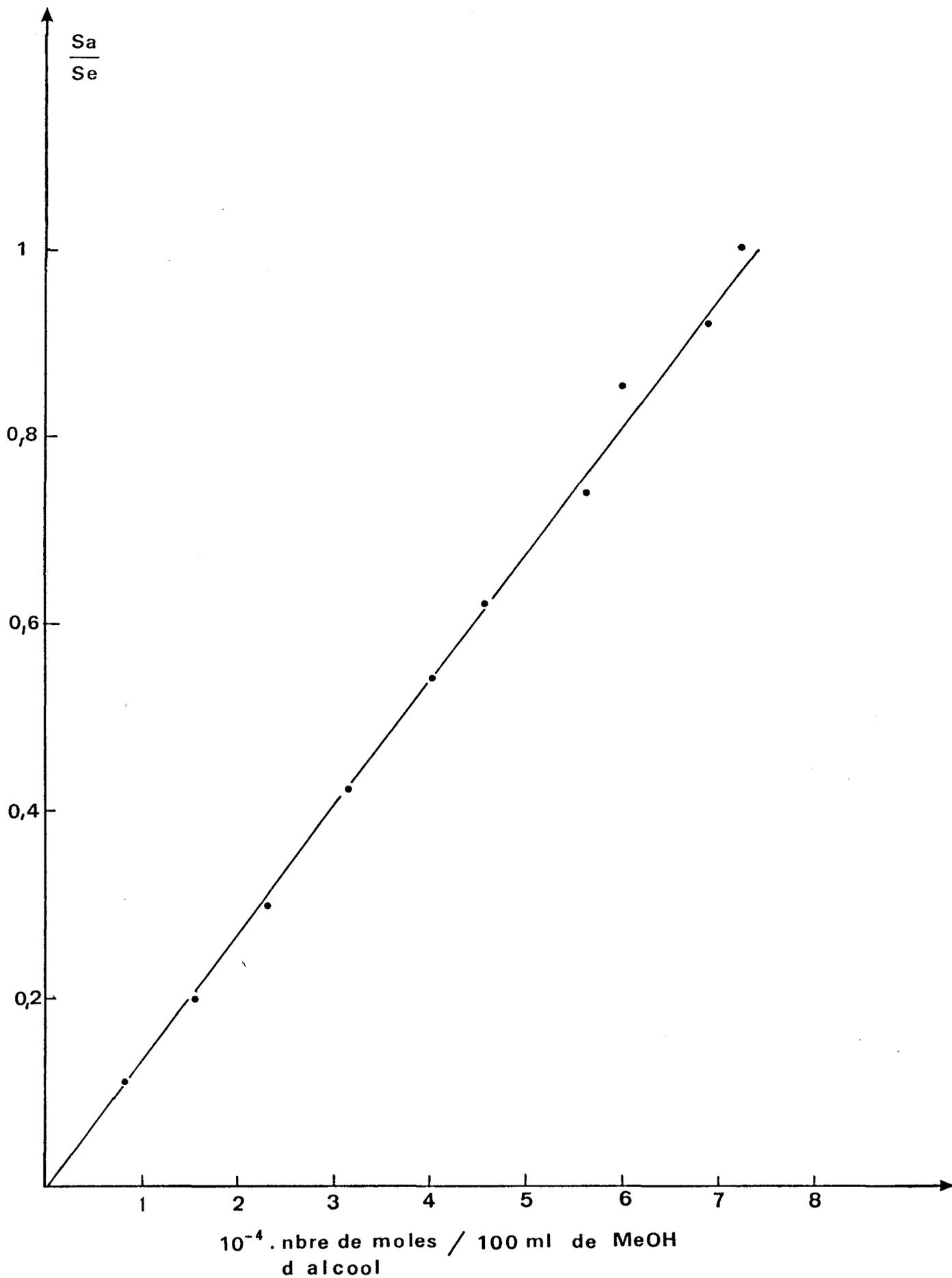
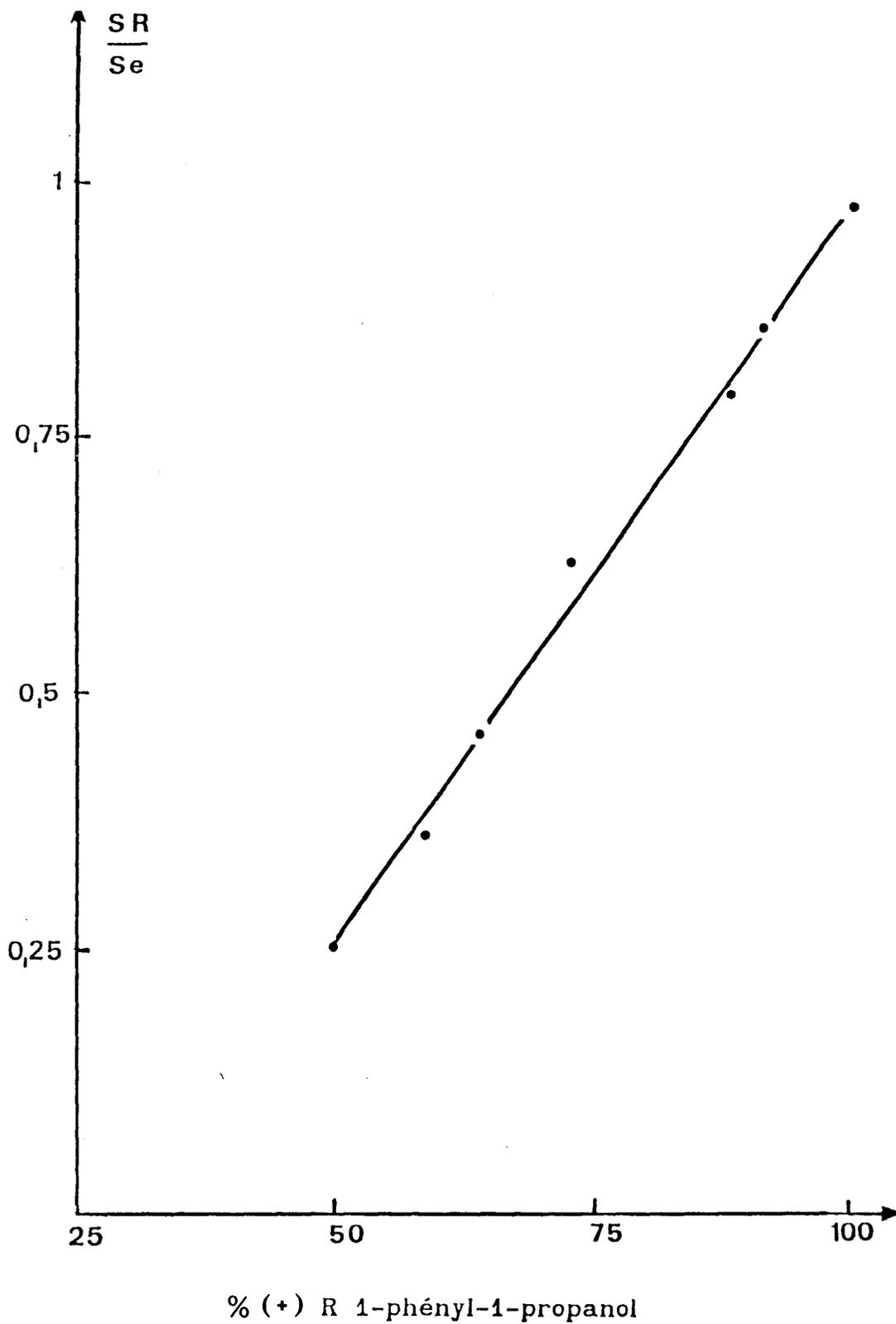


Figure 9 : courbe d'étalonnage pour la détermination de ee relatif au mélange R(+) et S(-) 1-phényl-1-propanol.



### **1) But**

Le but recherché par l'utilisation de cette méthode est la quantification des groupes vinyls pendants (groupes vinyls issus du divinylbenzène n'ayant pas polymérisé), ainsi que leur répartition au sein d'une bille.

### **2) Principe**

Le phénomène de diffusion Raman a pour origine les vibrations moléculaires cristallines. Expérimentalement, son grand avantage par rapport à l'infrarouge est d'utiliser des matériaux pour l'optique visible ou UV.

Lorsqu'on irradie un matériau par lumière monochromatique issue d'un laser, cette lumière sera

- soit **réfléchi**
- soit **absorbée**
- soit **transmise** sans modification de fréquence
- soit **diffusée**

\* sans modification de fréquence du rayonnement incident, appelée diffusion **Rayleigh**

\* avec modification de fréquence du rayonnement : diffusion inélastique appelée diffusion **Raman**. Ceci concerne seulement moins d'un millième des photons diffusés.

Une raie Raman est caractérisée par son intensité mais surtout par sa différence de fréquence avec la fréquence excitatrice, qui est caractéristique du mode de vibration.

### **3) Mode opératoire**

La microscopie Raman apparaît bien adaptée à l'étude des gradients de concentration des groupements fonctionnels au sein des billes. Les analyses des polymères ont donc été entreprises sur un microspectromètre à détection multicanal équipé d'un compteur de photons et d'un système informatisé permettant l'accumulation des spectres. Les mesures ont été

effectuées en utilisant les longueurs d'ondes 475,1, 488,0 et 514,5 nm d'un laser à argon ionisé. Tous les spectres ont été tracés avec une puissance de l'ordre de 10 mw au niveau de l'échantillon au moyen d'un objectif \* 160 Leitz d'ouverture numérique 0,95.

Les billes de polymère ont été coupées en deux demi-sphères symétriques. Chaque demi-sphère est déposée sur la platine du microscope en présentant sa partie plane interne perpendiculaire au faisceau laser. La présence dans certains de nos échantillons d'une fluorescence intrinsèque, due sans doute à des rares impuretés hautement fluorescentes, a rendu l'obtention de spectres Raman significatifs longue et fastidieuse. C'est pourquoi le profil de concentration le long d'un rayon de la sphère s'est limité à deux mesures :

- l'une à la périphérie
- l'autre au centre de la bille.

Chaque mesure est en fait la moyenne de trois déterminations.

## VI. ANALYSE A LA MICROSONDE

### 1) Principe

Le principe de la technique consiste à bombarder un échantillon avec un faisceau d'électrons monoénergétique dont l'accélération détermine la profondeur de la couche étudiée (variable en fonction des éléments) et dont la focalisation définit l'aire mise en jeu. Quand un faisceau d'électrons atteint l'échantillon, une série de phénomènes ont lieu, notamment :

- une émission de rayons X
- une réflexion d'électrons
- une absorption d'électrons par l'échantillon
- une émission d'électrons secondaires.

Chaque élément émet une raie X caractéristique. L'analyse de l'émission X en fonction des longueurs d'onde permet de ce fait, d'identifier les différents éléments présents (dont la masse atomique est supérieure ou égale à celle du bore) en un certain point pour un échantillon donné.

L'intensité de l'émission X correspondant à un élément donné, permet quant à elle d'effectuer une analyse quantitative de cet élément.

## *2) Préparation des échantillons*

Les échantillons à analyser ont été enrobés dans une résine de polymérisation à froid de type époxy. Les pastilles obtenues sont polies mécaniquement pour obtenir un polissage "optique" (polissage fini à la pâte diamant). Les échantillons ont été rendus conducteurs superficiellement par dépôt sous vide d'un film de graphite.

## *3) Expression des résultats*

Les données de la microsonde électronique peuvent être présentées de différentes façons :

- des images vidéo sont obtenues à partir des électrons retrodiffusés, les électrons secondaires ou le courant émis par l'échantillon.

- des photographies de la distribution d'un élément dans la surface analysée sont obtenues en utilisant l'intensité des rayons X caractéristiques. Dans ce cas, les parties les plus claires correspondent à la plus forte concentration de l'élément considéré

- la distribution d'un élément le long d'une ligne peut être également calculée et symbolisée. Les données quantitatives exprimées en pourcentage d'un élément sont généralement obtenues au moyen d'analyse point par point.

**PARTIE II : ELABORATION ET CARACTERISATION DES POLYMERES SUPPORTS**  
**D'OXAZABOROLIDINES CHIRALES**

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES POLYMERES SUPPORTS

## A. SYNTHÈSE DES SUPPORTS 2VT/DVB/ST

### I. INTRODUCTION : POURQUOI UN SUPPORT 2VT/DVB/ST

Une des méthodes les plus utilisées pour la préparation de réactifs ou de catalyseurs supportés est la modification chimique de polymères préexistants. Les polymères à base de styrène sont de loin les plus utilisés, ceci se justifie par le fait que le styrène est un produit commercial largement disponible et à faible coût. La lithiation des noyaux phényles suivie de la réaction de l'adduit avec divers réactifs électrophiles (34-39) se présente comme la méthode de choix pour la préparation de réactifs ou de catalyseurs supportés.

Le poly(styrène) lithié peut être préparé, par traitement direct du poly(styrène) avec du n-butyllithium (n-buli) en présence de tétraméthylène diamine (40-42). Cette méthode s'est révélée inefficace car d'une part, elle nécessite un large excès de n-butyllithium et d'autre part le taux de lithiation n'excède pas 20 % dans les meilleurs des cas. Une autre méthode consiste à traiter directement le poly(bromostyrène) avec du n-buli. On obtient avec cette dernière des rendements meilleurs moyennant l'utilisation d'un large excès de n-buli (37).

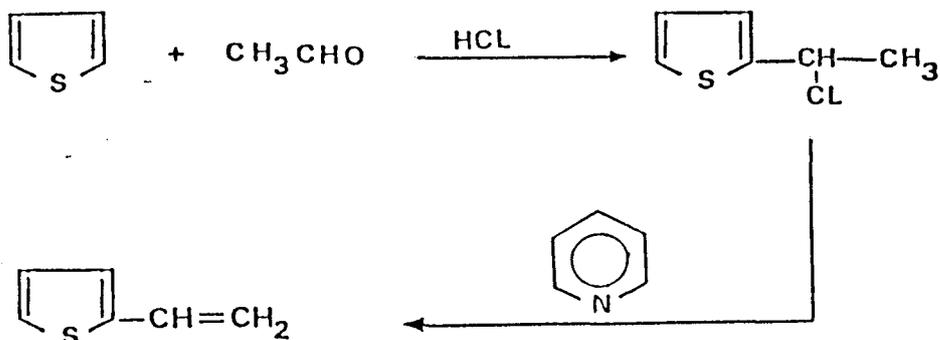
Cependant des auteurs (43) ont montré que la lithiation du noyau thiophène par le n-buli s'effectue avec de très bons rendements, sans pour autant utiliser un excès de n-buli. Ceci nous a poussé à introduire dans le support polymère des motifs thiophène par le biais du monomère 2-vinyl-thiophène afin de faciliter le greffage du site catalytique sur le polymère d'une part, d'autre part nous avons pensé que la proximité du noyau thiophène du site catalytique aura pour effet d'attirer les réactifs électrophiles (borane et zinc diéthyle) à proximité du catalyseur et donc favoriser les processus les mettant en jeu.

### II. SYNTHÈSE DU 2-VINYLT-HIOPHÈNE

La synthèse du 2-vinyl-thiophène qui est le monomère de base du

support 2VT/DVB/ST a été inspirée de la méthode décrite par W.S EMERSON (44).

### 1) Schéma réactionnel



### 2) Montage expérimental

La réaction de synthèse s'effectue dans un réacteur cylindrique thermostaté à double paroi. Ce réacteur est muni d'un couvercle qui possède plusieurs entrées permettant l'agitation de la solution, l'introduction des réactifs, le barbotage de l'acide chlorhydrique, le contrôle de la température et une entrée libre.

### 3) Mode opératoire

On introduit dans le réacteur 168 g (159 ml, 2 moles) de thiophène, 88 g (88,5 ml, 0,665 moles) d'acétaldéhyde et 150 ml d'acide chlorhydrique.

Pendant que cette mixture est agitée et maintenue à une température de 10-13 °C au moyen d'un cryostat à circulation, l'acide chlorhydrique y est barboté (on contrôlera le débit de HCl de manière à ce que la température ne dépasse pas 13°C), la solution est saturée en environ 35 minutes (a).

Le contenu du réacteur est versé sur 150 g de glace, les deux phases séparées : la phase aqueuse est extraite avec 50 ml d'éther, la phase étherée est évaporée sous courant d'azote, combinée avec la phase organique dans un ballon à distiller contenant 158 g de pyridine (161 ml, 2 moles) et refroidie dans un bain de glace (b).

Le mélange est astreint à rester une heure et demie avant la distillation.

La distillation sera conduite sous courant d'azote. Le distillat sera rassemblé sur 0,5 g de nitrosonaphtol dans un ballon refroidi dans de la glace à des pressions successivement décroissantes finissant à 50 mm Hg et à des températures successivement croissantes jusqu'à 125 °C (c).

Le distillat sera versé sur une mixture de 200 g de glace et 200 ml d'acide chlorhydrique concentré, les deux phases sont séparées, la phase organique sera lavée successivement avec des portions de 100 ml de :

- 1- solution 1 % d'acide chlorhydrique
- 2- eau distillée
- 3- solution 2 % d'ammoniaque.

La phase organique ainsi lavée sera séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre.

La phase aqueuse est extraite avec deux portions d'éther (25 ml), la phase étherée est lavée à son tour par une solution saline saturée puis concentrée à l'évaporateur rotatif sous azote (d).

Les phases organiques sont finalement réunies dans un ballon à distiller. On procédera par la suite à une distillation fractionnée pour isoler notre monomère.

On utilise pour cette finalité une colonne de distillation de 1 cm de diamètre intérieur et 10 cm de hauteur. Celle-ci a été enveloppée par de la laine de verre (e) pour minimiser les pertes de chaleur lors de la distillation (on chauffera au besoin la colonne avec un sèche-cheveux). Les ballons où on reçoit les fractions sont refroidis dans un bain de glace, le distillat est reçu en trois fractions :

- 1- Thiophène 36 °C/150 mm ; 35 °C/100 mm
- 2- Intermédiaire 35 °C/100 mm ; 65 °C/50 mm
- 3- 2-Vinyl-thiophène 65-67 °C/50 mm.

Rendement 65%.

#### 4) Remarque

Pour s'assurer de la pureté de notre monomère, on s'est débarrassé de la tête et la queue lors du passage de la troisième fraction.

### 5) Notes

a- Quand la solution est saturée, des fumées d'acide chlorhydrique se dégagent du col, la réaction ne doit pas être prolongée au delà de ce point.

b- Si la mixture est très froide, la quaternisation sera retardée. D'autre part si on ne refroidit pas assez, le mélange s'évaporerait du fait de l'exothermicité de la réaction.

En effet la chaleur rompt le composé de quaternisation pour donner le 2-vinyl-thiophène qui, si on ne l'entraîne pas immédiatement par distillation, subira une polymérisation thermique.

c- A cette température le composé  $C_5H_5NHCl$  commence à s'évaporer.

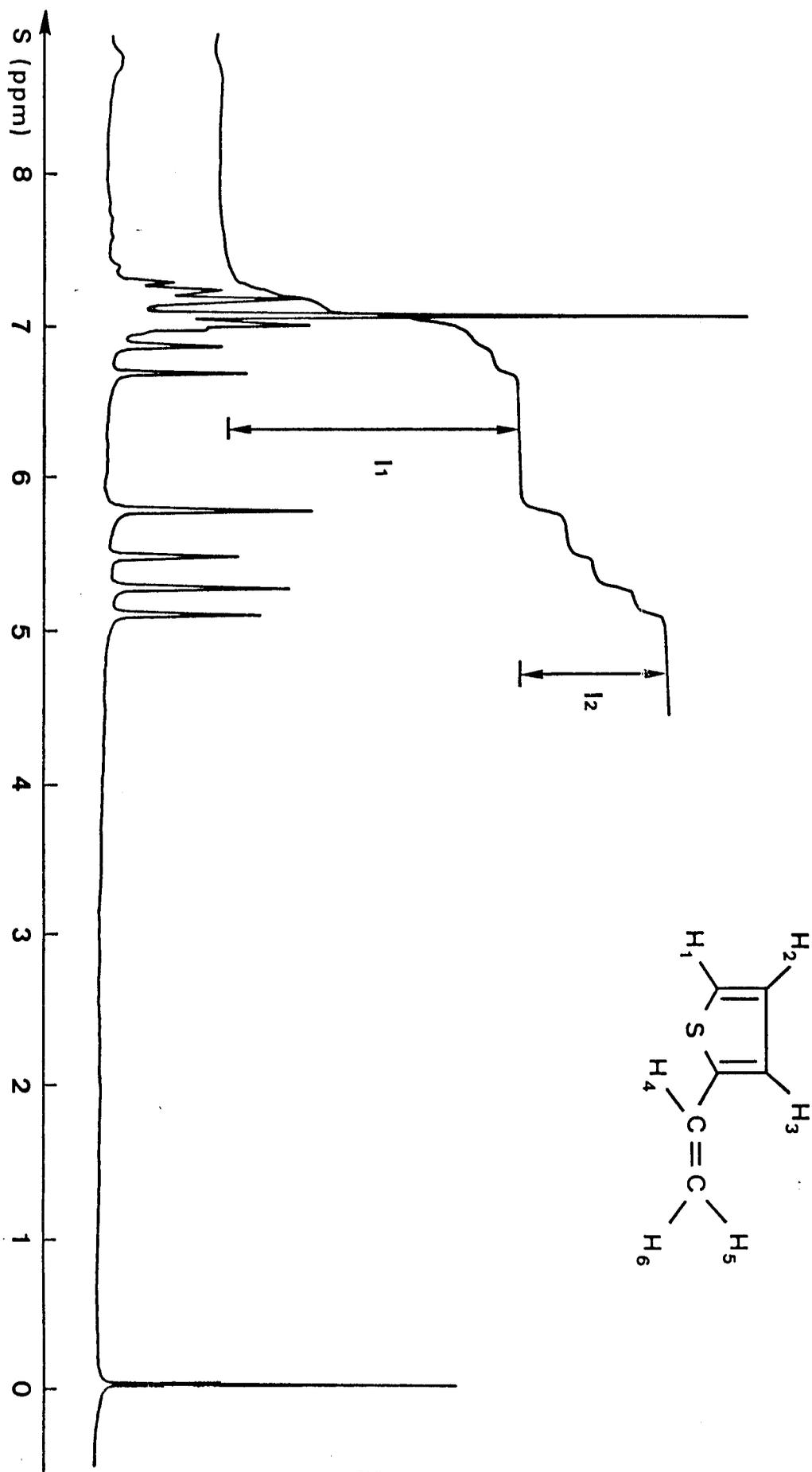
d- L'ommission de cette extraction à l'éther réduira le rendement de la réaction.

e- Une colonne adiabatique est nécessaire pour obtenir le degré de fractionnement exigé.

### 6) Caractérisation : R.M.N $^1H$

La figure 10 montre le spectre R.M.N  $^1H$  du 2-vinyl-thiophène. Ce spectre exhibe deux massifs. Théoriquement, les protons éthyléniques résonnent aux environs de 5 ppm, les protons aromatiques quant à eux résonnent aux environs de 7 ppm. On doit donc s'attendre à avoir deux massifs dont l'un est un quadruplet dû aux deux protons géminés ( $H_5, H_6$ ) non équivalents, l'autre quant à lui est un massif complexe dû à la résonance des protons ( $H_1, H_2, H_3, H_4$ ) mais aussi à  $H_4$  qui du fait du déblindage provoqué par le noyau thiophène, résonne dans la région aromatique. Ceci est en parfait accord avec le spectre obtenu. En effet l'intégration des deux massifs donne comme on pouvait s'y attendre  $I_1 = 2I_2$  dû au fait que  $I_1$  est relatif aux quatre protons ( $H_1, H_2, H_3, H_4$ ) et  $I_2$  aux deux protons ( $H_5, H_6$ ).

FIGURE 10 : Spectre R.M.N 'H du 2-vinyl-thiophène



### III. SYNTHÈSE DU POLYMÈRE

Sur la base du 2-vinyl-thiophène nous avons synthétisé deux types de polymère :

#### *1) Polymères de type gel*

Nous avons synthétisé des supports polymères gel avec des taux de DVB et de 2VT variables.

#### *2) Polymères de type poreux*

Pour tous les supports synthétisés la proportion en 2-vinyl-thiophène est de l'ordre de 10 %, les proportions d'agent réticulant et de porogène sont variables. Comme agent réticulant, nous avons utilisé le DVB et le EDMA.

### IV. CARACTÉRISATION DES SUPPORTS SYNTHÉTISÉS

#### *1) Polymères gel*

##### *a) R.M.N <sup>13</sup>C.*

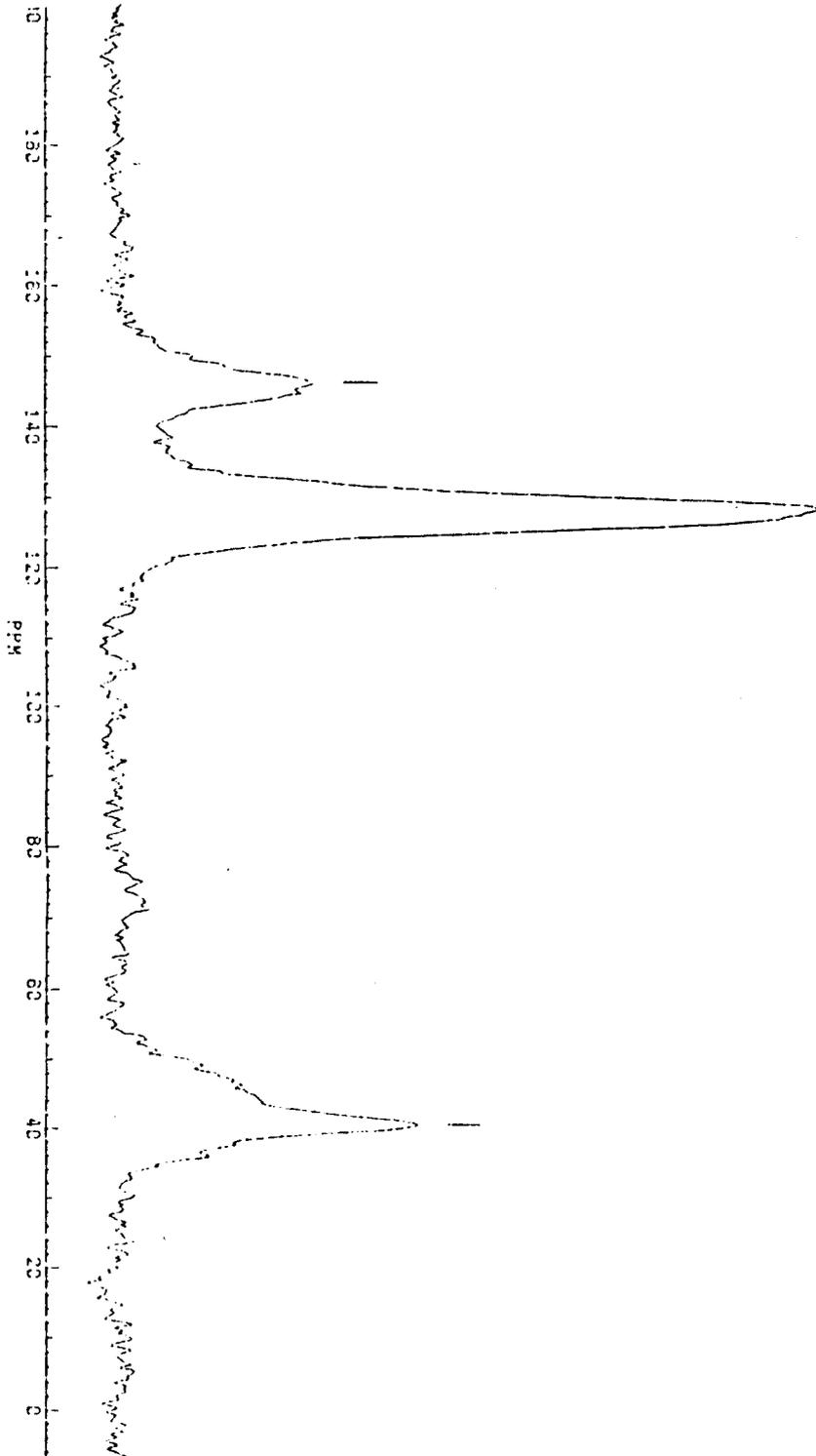
Le spectre R.M.N <sup>13</sup>C du support 2VT/DVB/ST est illustré par la figure 11. Compte tenu de la large similitude qu'il y a entre ce spectre et celui du poly(styrène) on peut faire les attributions suivantes :

Le signal à 148 ppm correspond à la résonance des carbones aromatiques substitués qui appartiennent aux noyaux thiophènes et phényles.

Le signal à 127 ppm correspond à la résonance des carbones aromatiques non substitués qui appartiennent aux noyaux thiophènes et phényles.

Les signaux à 39 et 40 ppm correspondent à la résonance des carbones de la chaîne polymère.

Figure 11 : Spectre R.M.N  $^{13}\text{C}$  du support 2VT/DVB/ST



### *b) Spectre I.R.*

La spectroscopie infrarouge du support 2VT/DVB/ST est illustrée par la figure 12.

On remarque que ce spectre exhibe des bandes d'absorption aux environs de 823, 850 et 1450  $\text{cm}^{-1}$  qui sont absentes dans le spectre I.R du poly(styrène) et qu'on peut attribuer aux diverses vibrations des doubles liaisons du noyau thiophène.

### *c) Analyse élémentaire*

Nous nous sommes proposés de déterminer le pourcentage d'unités monomère 2-vinyl-thiophène ayant été incorporé dans le polymère, pour cela nous avons dosé l'élément soufre et par calcul on a obtenu le pourcentage en 2-vinyl-thiophène. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1.

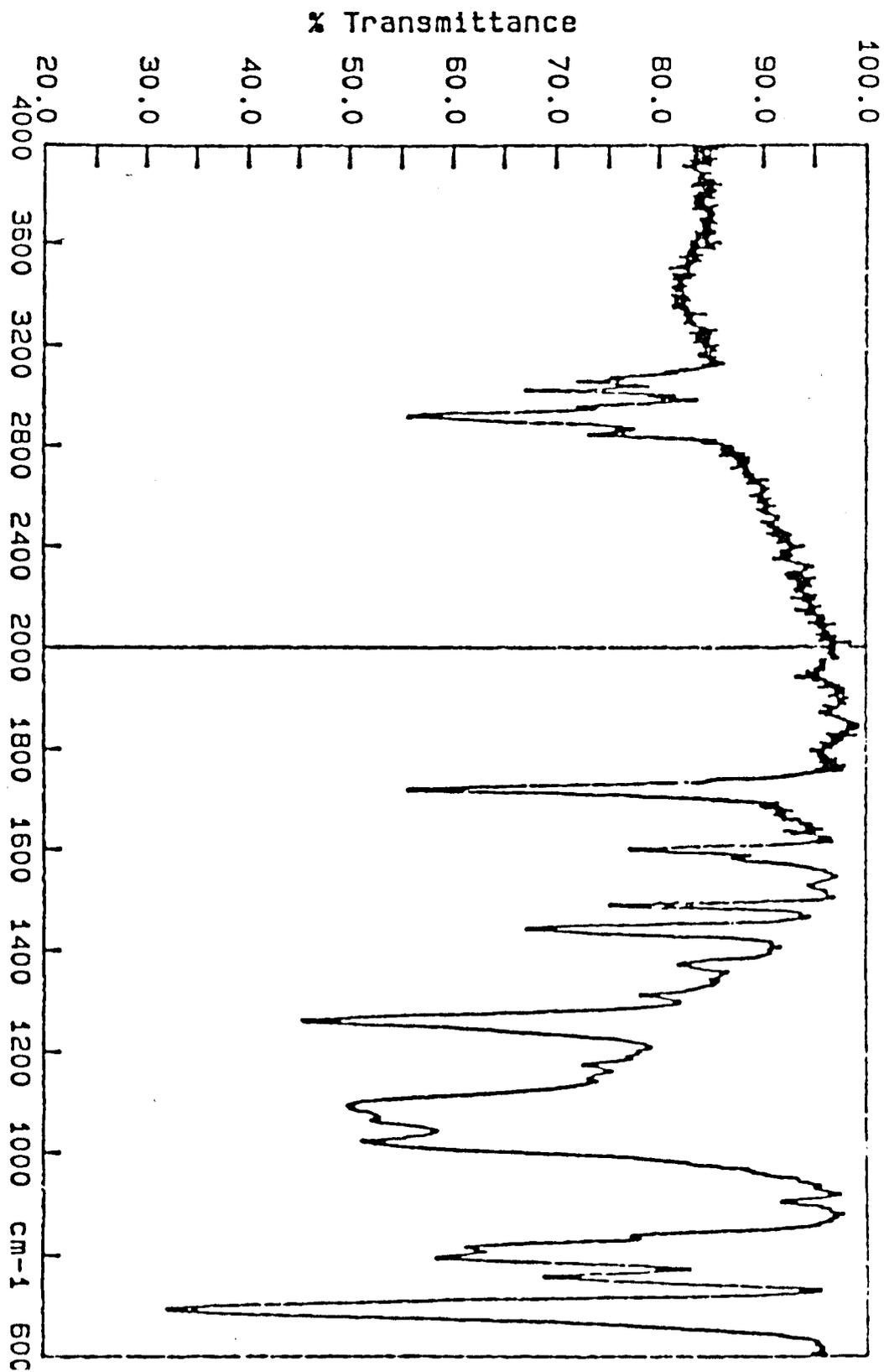
| Réf | DVB(%) | %2VT <sup>a</sup> | %2VT <sup>b</sup> | 2VT(mmoles/g) |
|-----|--------|-------------------|-------------------|---------------|
| S3  | 1      | 40                | 46                | 4,2           |
| S4  | 2      | 48                | 57                | 5,2           |
| S5  | 2      | 50                | 56                | 5,1           |
| S6  | 2      | 42                | 48                | 4,4           |
| S7  | 2      | 44                | 51                | 4,6           |
| S8  | 2      | 60                | 73                | 6,7           |
| S47 | 2      | 10                | 13                | 1,2           |
| S9  | 5      | 49                | 53                | 4,8           |

Tableau 1 : Résultats de l'analyse chimique des différents supports 2VT/DVB/ST.

a- 2VT introduit

b- 2VT incorporé.

Figure 12 : Spectre I.R du support 2VT/DVB/ST



Les résultats obtenus montrent que le taux de 2-vinyl-thiophène incorporé est généralement supérieur au taux initialement introduit, ceci est probablement dû à une activation de la double liaison plus importante dans le cas d'un noyau thiophène que d'un noyau phényle. Ce résultat est en effet prévisible si l'on tient compte des rapports de réactivité du styrène et du 2-vinyl-thiophène établis par WALLING et col (45)  $[r(\text{styrène}) = 0,35, r(2\text{-vinyl-thiophène}) = 3,1]$ .

Par ailleurs à l'issue de l'élaboration de nos supports, nous avons remarqué que les paramètres : point de collage et point de gel sont retardés par rapport à ceux de la polymérisation du système ST/DVB. La vitesse d'agitation quant à elle doit être augmentée sinon on observe l'agglomération des billes de polymère. On peut penser que l'introduction d'un troisième monomère de nature chimique différente de celle du styrène et du divinylbenzène serait à la base de ces observations.

## **2) Polymères poreux**

### **a) Spectre I.R et R.M.N <sup>13</sup>C**

Les spectres I.R et R.M.N <sup>13</sup>C sont identiques à ceux des polymères de type gel.

### **b) Analyse élémentaire**

D'une manière analogue au cas des polymères de type gel, le taux de 2-vinyl-thiophène a été déterminé par dosage du taux de soufre présent dans le polymère. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2.

Les constatations principales que l'on peut tirer de ce tableau sont :

- dans tous les cas de figure, la quantité de 2-vinyl-thiophène incorporée est supérieure à celle introduite, cette observation peut s'expliquer (comme dans le cas des polymères de type gel) par le fait que le rapport de réactivité du 2VT est supérieur à celui du ST.

- la quantité de 2VT incorporée ne change pas quand on varie le taux d'agent réticulant ou d'agent porogène.

| Réf | %CLX* | %porog | %2VT <sup>a</sup> | %2VT <sup>b</sup> | 2VT(mmoles/g) |
|-----|-------|--------|-------------------|-------------------|---------------|
| P14 | 40    | 50     | 10                | 15                | 1,4           |
| P71 | 40    | 40     | 10                | 14                | 1,3           |
| P15 | 40    | 35     | 10                | 15                | 1,4           |
| P26 | 30    | 50     | 10                | 15                | 1,4           |
| P70 | 40    | 40     | 10                | 14                | 1,3           |

Tableau 2 : Résultats de l'analyse chimique des différents supports 2VT/DVB/ST type poreux.

- \* : CLX est l'agent de réticulation, pour tous les cas c'est le DVB sauf le P70 où on a utilisé le EDMA
- a : 2VT introduit
- b : 2VT incorporé

*c) Etude de la répartition des groupes fonctionnels*

*c.1 Répartition du soufre*

L'observation au rayons X d'une coupe de bille du polymère P14 (synthétisé en présence d'heptane) est illustrée par la figure 13.

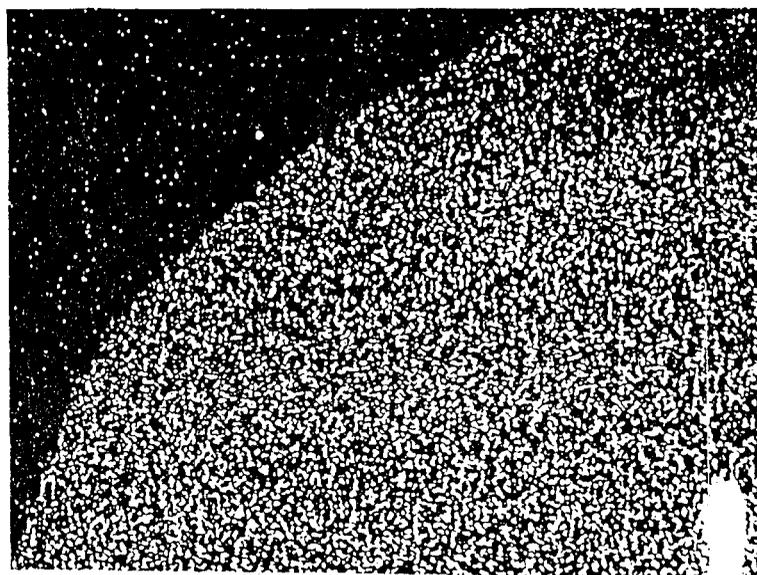


Figure 13 : Image X mettant en évidence une répartition homogène du soufre à l'intérieur de la bille.

Cette figure montre que le soufre se répartit d'une manière homogène le long de la bille de polymère. Ce résultat peut s'expliquer par le raisonnement suivant :

Dans la polymérisation en suspension en présence d'agent porogène, la polymérisation s'effectue à l'intérieur de gouttelettes constituées d'un mélange de monomères, d'agent porogène et d'amorceur dispersées dans une phase aqueuse.

Dans notre cas l'agent porogène est l'heptane, ce dernier solubilise très bien les trois monomères. Par ailleurs les trois monomères ont des affinités voisines vis-à-vis à la fois de l'agent porogène et la phase aqueuse, il s'en suit une répartition homogène de ces trois monomères au sein des gouttelettes. Cet agencement homogène se figera lors de la séparation de phase (rapide dans notre cas) ce qui se traduit par une répartition homogène des trois monomères au sein de la bille de polymère et en conséquence un soufre qui est réparti d'une manière homogène.

BACQUET et col. (46) ont montré que dans le cas de la polymérisation du système BrST/DVB/ST, on assiste à une organisation différente des trois monomères. En effet étant donné que le BrST est plus hydrophile que le ST et le DVB, il a tendance à se placer à l'interface phase organique/phase aqueuse. Cette situation se figera lors de la séparation de phase d'où des billes de polymère plus riches en BrST à la périphérie qu'au centre de la bille (structure de type "core shell").

### *c.2 Répartition des vinyls pendants*

Nous avons eu recours à la spectroscopie Raman pour la quantification des groupements vinyls pendants (fonctions vinyls qui n'ont pas polymérisé), ainsi que leur répartition au sein de la bille.

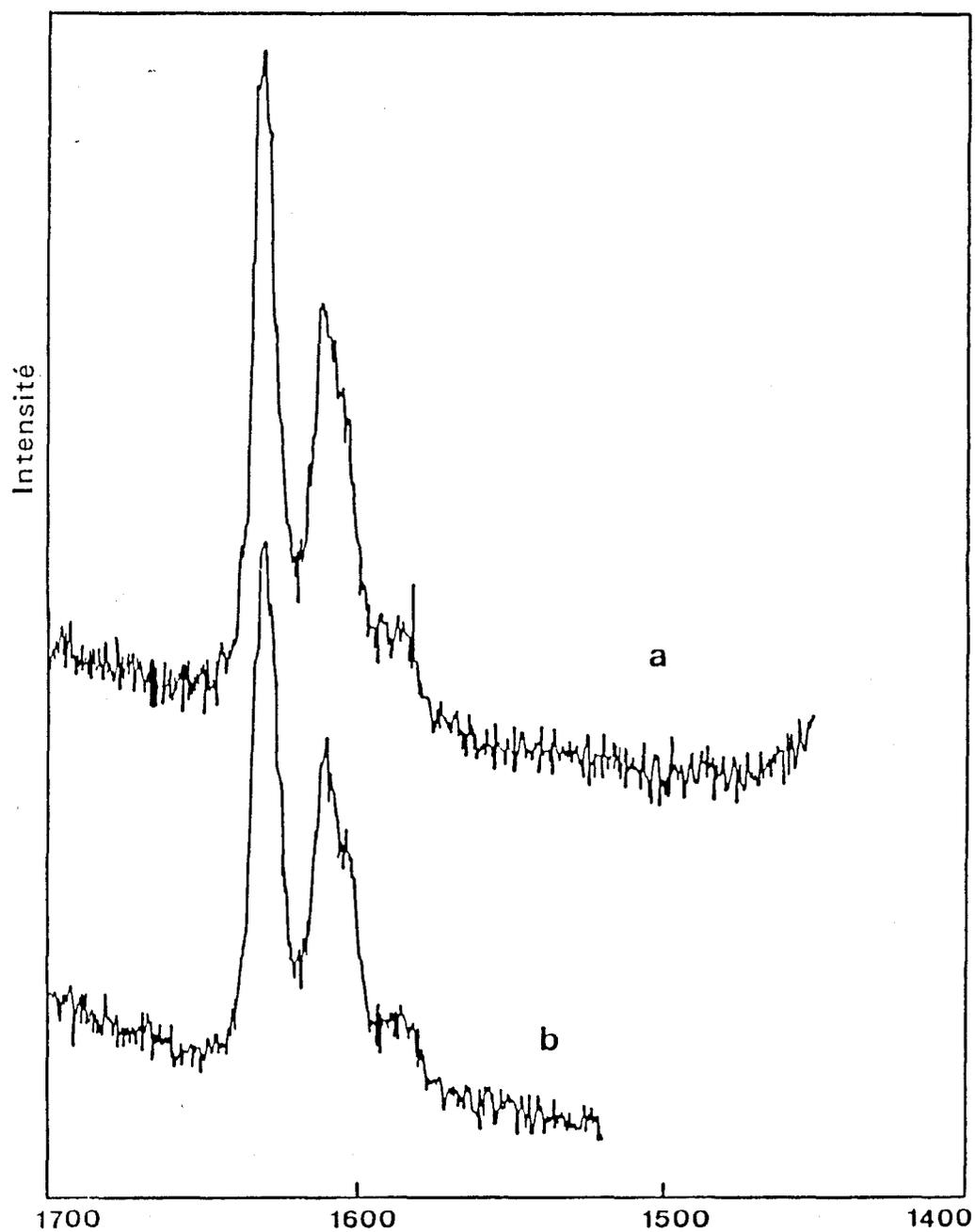
La figure 14 présente un spectre Raman du polymère P14 réalisé respectivement au centre et à la périphérie de la bille.

On constate que ce spectre est constitué principalement de deux bandes caractéristiques. L'une est située aux environs de  $1610\text{ cm}^{-1}$  relative à la vibration des noyaux phényles (utilisée comme référence

Figure 14 : Spectres Raman mettant en évidence les vinyls pendants

a : le polymère P14 à la périphérie

b : le polymère P14 au centre



interne), la deuxième bande quant à elle est située aux environs de 1630  $\text{cm}^{-1}$  et correspond à la vibration des vinyls pendants.

Pour une analyse quantitative, le rapport des intensités intégrées des bandes à 1630  $\text{cm}^{-1}$  et 1610  $\text{cm}^{-1}$  permet d'accéder à la proportion relative des groupes vinyls pendants.

Après calcul du rapport de l'aire du pic des noyaux phényles et celui du pic des vinyls pendants, on trouve une concentration de 1.3 mmol/g à la fois à la périphérie et au centre des billes.

Sachant que les noyaux phényles (pris comme référence interne dans le spectre Raman du support) sont eux même répartis d'une manière homogène, on conclut que les vinyls pendants sont distribués d'une manière homogène le long de la bille de polymère.

#### *d) Surface spécifique et volume poreux*

Le tableau 3 rassemble les différents résultats concernant l'évolution de la surface spécifique et du volume poreux quand on varie le taux de DVB en gardant le taux d'heptane constant et aussi quand on varie le taux d'heptane en gardant le taux de DVB constant.

| Ref | %CLX | %Porogène | Vp ( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) | S ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) |
|-----|------|-----------|-------------------------------|-----------------------------|
| P14 | 40   | 50        | 0.3                           | 234                         |
| P71 | 40   | 40        | 0.15                          | 172                         |
| P15 | 40   | 35        | 0(0,39)                       | 0(357)                      |
| P26 | 30   | 50        | 0                             | 0                           |
| P70 | 40   | 40        | 0.36                          | 47                          |

**Tableau 3 : Caractéristiques texturales des différents terpolymères 2VT/ST/DVB, les valeurs entre parenthèses sont celles relatives au système ST/DVB.**

Les informations principales que nous pouvons dégager sont :

- la surface spécifique et le volume poreux augmentent d'une part quand le taux de DVB augmente (en gardant un taux de porogène constant) et d'autre part quand le taux d'heptane augmente (en gardant un taux de DVB constant). Ce comportement ressemble à celui obtenu pour un système ST/DVB avec comme agent porogène l'heptane (47).

- par ailleurs on remarque aussi que l'introduction du 2-vinyl-thiophène dans la structure du support ST/DVB (même à un taux de 10 %) s'accompagne d'une diminution à la fois de la surface spécifique et du volume poreux par rapport au système ST/DVB.

Par la suite nous avons établi le diagramme d'existence des différentes morphologies du système 2VT/DVB/ST et nous l'avons comparé à celui du système ST/DVB (figure 15).

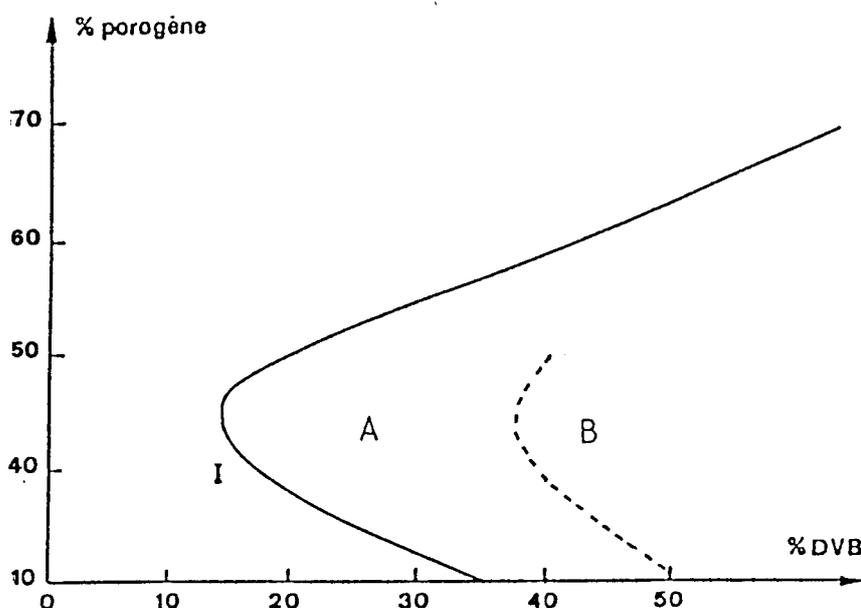


Figure 15

(-- : système 2VT/DVB/ST, - : système ST/DVB)

A : domaine macroporeux du système ST/DVB

B : domaine macroporeux du système 2VT/DVB/ST.

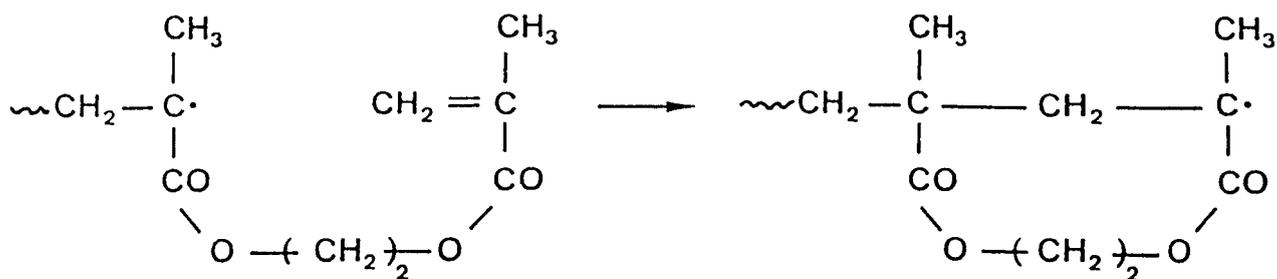
Ce diagramme comparatif montre un déplacement de la zone correspondant à la structure macroporeuse (relative au système 2VT/ST/DVB) vers les pourcentages élevés en DVB et en heptane d'où une réduction du domaine

macroporeux en comparaison avec le système DVB/ST. En effet il faut plus que 35 % d'heptane et plus que 30 % de DVB pour avoir une structure macroporeuse. La figure 16 représente une microphotographie de microscopie électronique à balayage du polymère P14 et met en évidence une structure typique du domaine macroporeux. On remarque que cette structure est composée d'agglomérats de différentes tailles constitués de sphères d'environ 150 à 220 Å de diamètre. Ces agglomérats sont séparés par de larges interstices de diamètre 200 à 400 Å.

Nous voyons donc d'après ces résultats qu'il suffit d'introduire une faible quantité de 2VT (10 % par rapport au mélange de monomères) pour modifier les caractéristiques texturales des polymères obtenus.

Ceci peut s'expliquer par l'existence d'une différence de réactivité entre ces trois monomères (2VT, ST, DVB) ce qui conduit à une distribution séquentielle des groupes fonctionnels différente au sein de la chaîne polymère. Cet agencement différent des monomères au niveau du squelette polymère influe non seulement sur l'organisation au sein des particules noyaux mais également entre les particules noyaux. En effet la manière dont sont reliées ces particules entre elles dépend de la localisation et de l'accessibilité des doubles liaisons résiduelles susceptibles de polymériser. La structure des particules noyaux influe également sur la façon avec laquelle la séparation de phase se produit, et par conséquent sur la texture finale de la bille (taille de pores entre les particules noyaux est différente).

Il est à noter aussi qu'on a synthétisé un support macroporeux en utilisant le EDMA comme agent réticulant (P70, 40 % de EDMA, 40 % d'heptane). Lors de cette synthèse nous avons remarqué que la surface spécifique et le volume poreux sont nettement plus faibles que ceux obtenus avec le support P71 (40 % de DVB, 40 % d'heptane) comme agent réticulant. L'explication de ce résultat découle du comportement particulier du EDMA en polymérisation radicalaire (48, 49). En effet ce dernier peut se cycliser suivant la réaction :



dans cette situation une fraction de EDMA n'intervient pas comme réticulant. De ce fait le taux de réticulation dans le polymère final est inférieur au taux de EDMA introduit dans le mélange de monomères, il s'en suit une diminution de la surface spécifique et du volume poreux comparativement au DVB comme agent réticulant.

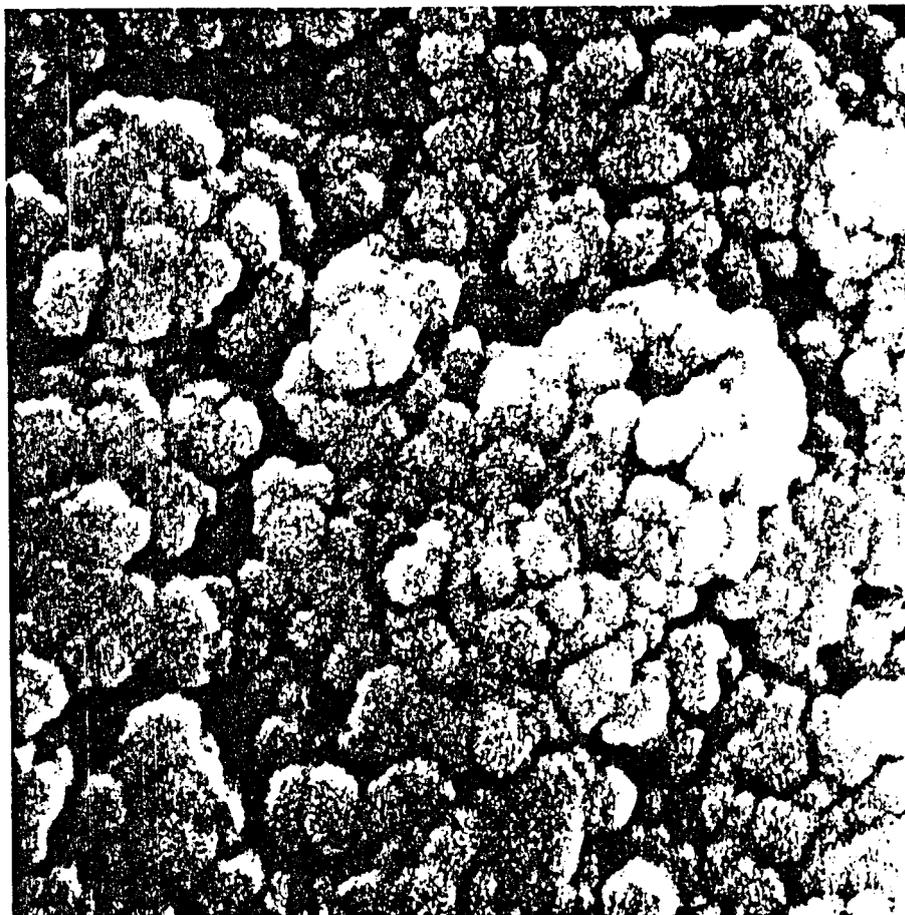


Figure 16 : Microscopie électronique à balayage du polymère P14 (grossissement 50000)

## B. SYNTHÈSE DU SUPPORT BrST/DVB/ST

### I. INTRODUCTION : POURQUOI UN TEL SUPPORT

L'élaboration d'un tel support a été réalisée dans le but majeur d'observer la variation des performances catalytiques de l'oxazaborolidine lorsqu'elle est greffée sur un support ayant une nature chimique et un profil stérique différents de ceux du support 2VT/DVB/ST.

Cette étude nous permettra par ailleurs de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse que nous avons avancée au début du chapitre concernant l'influence du noyau thiophène sur le déroulement du processus catalytique.

### II- SYNTHÈSE DU SUPPORT

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés particulièrement aux supports de type gel, la technique de polymérisation est identique à celle utilisée pour la synthèse de terpolymère 2VT/DVB/ST. La teneur en agent réticulant (DVB) est de l'ordre de 2 %, la quantité de 4-bromostyrène initialement introduite est dans tous les cas égale à 50 %.

### III- CARACTÉRISATION

#### 1) Spectre I.R

Le spectre infrarouge du support BrST/DVB/ST est illustré par la figure 17, on note la présence d'une bande intense aux environs de 1000 à 1050  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique de la vibration d'un atome de brome lié à un noyau phényle.

#### 2) Spectre R.M.N $^{13}\text{C}$

Le spectre R.M.N  $^{13}\text{C}$  du support BrST/DVB/ST est illustré par la figure 18. Compte tenu de la large similitude qu'il y a entre ce spectre et celui du poly(styrène) on peut faire les attributions suivantes :

Le signal à 148 ppm correspond à la résonance des carbones aromatiques substitués.

Le signal à 127 ppm correspond à la résonance des carbones aromatiques non substitués.

Les signaux à 39 et 40 ppm correspondent à la résonance des carbones de la chaîne polymère.

### 3) Analyse élémentaire

Nous nous sommes proposés de déterminer le pourcentage d'unités monomère 4-bromostyrène ayant été incorporés dans le polymère. Pour cela nous avons dosé l'élément brome et par calcul on a obtenu le pourcentage en 4-bromostyrène incorporé. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.

| Supp | %en BrST<br>initial | %en BrST<br>incorporé | BrST<br>(mmoles/g) |
|------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| S9   | 50                  | 46,4                  | 2,5                |
| S10  | 50                  | 49,7                  | 2,7                |

Tableau 4 : Résultats de microanalyse des terpolymères BrST/DVB/ST.

Figure 17: Spectre infrarouge du terpolymère BrST/DVB/ST

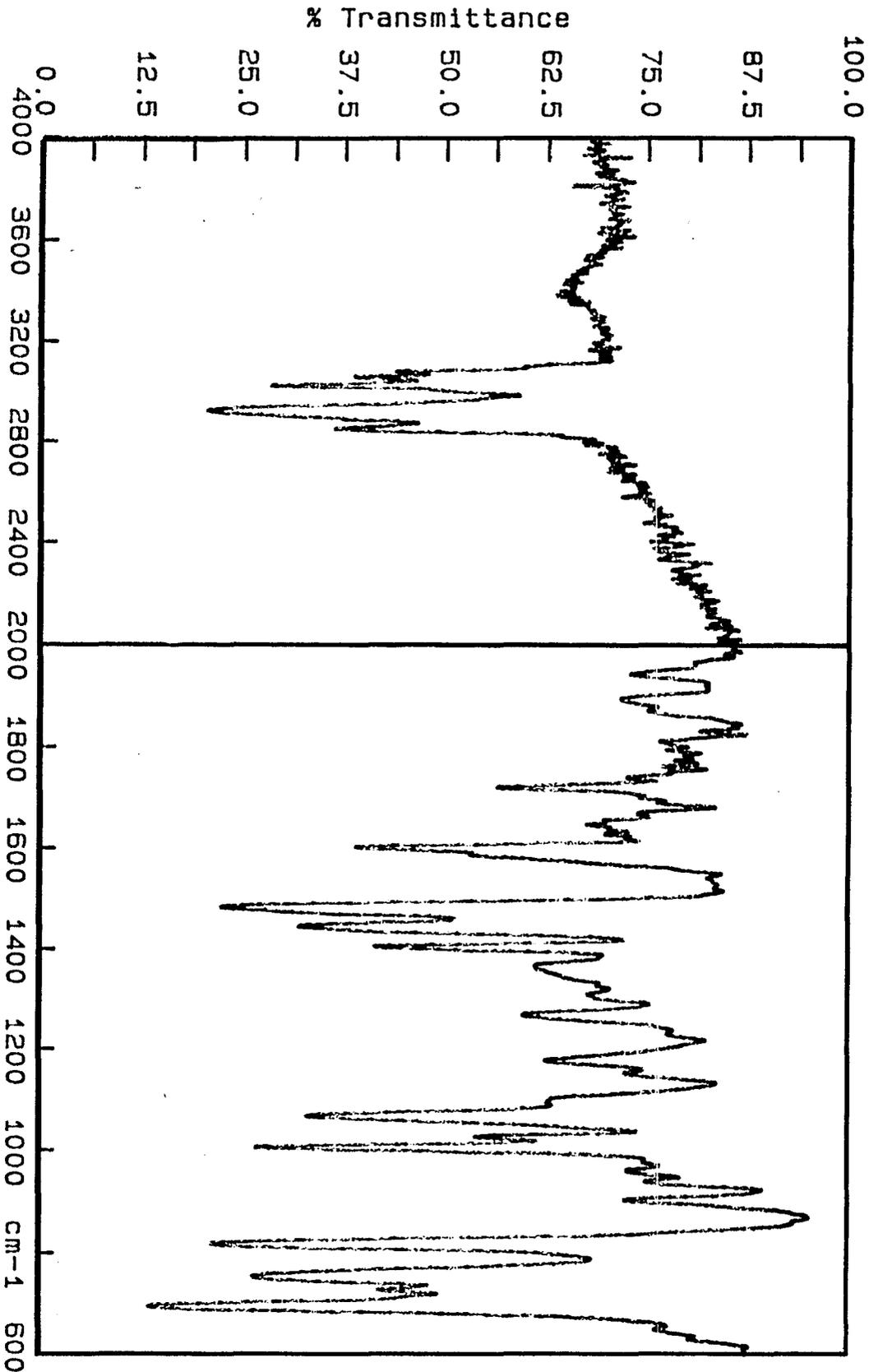
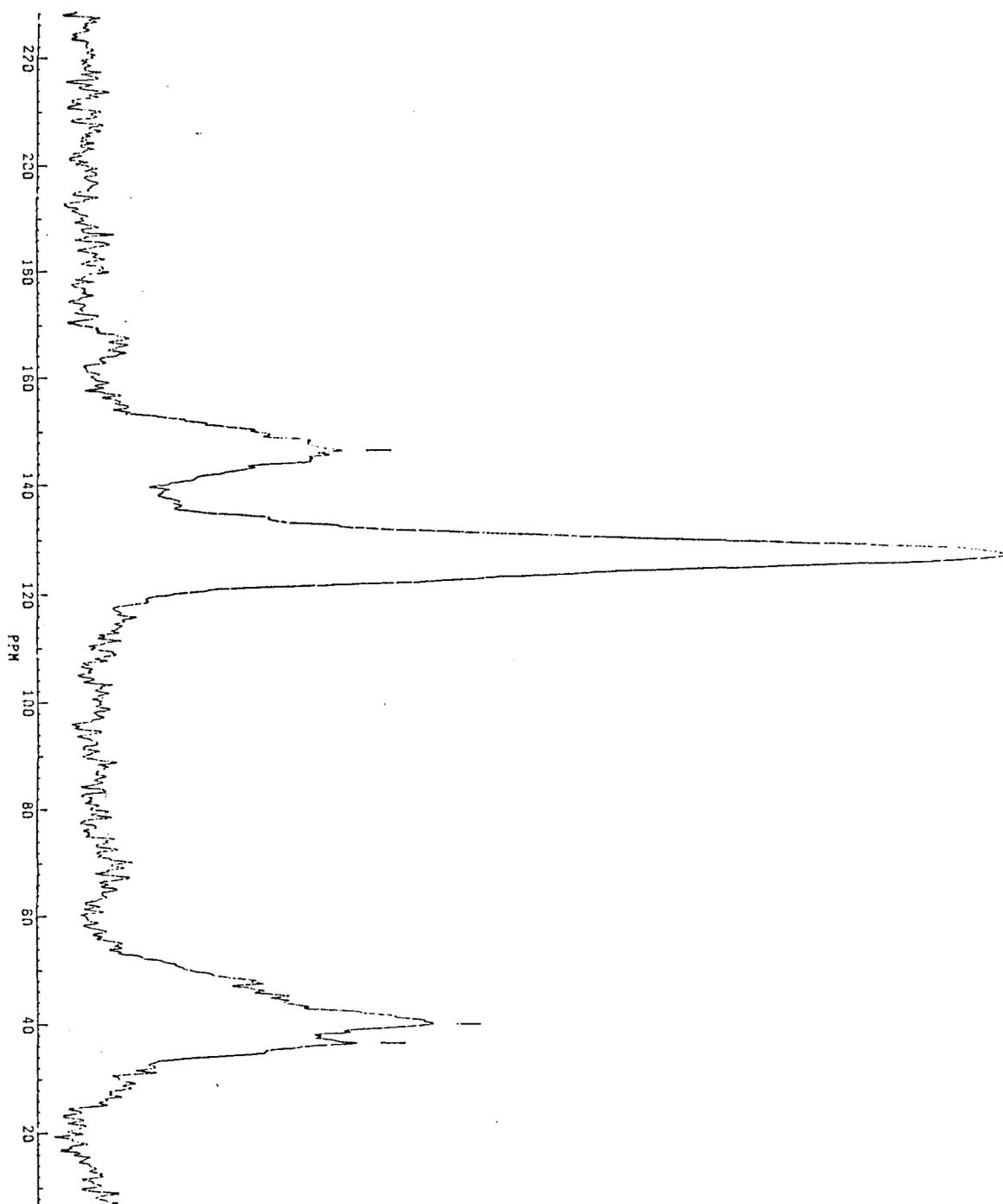


Figure 18 : Spectre R.M.N  $^{13}\text{C}$  du terpolymère 4BrST/DVB/ST



## C. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord synthétisé le monomère 2-vinyl-thiophène, ensuite à partir de ce monomère nous avons synthétisé deux types de terpolymères 2VT/DVB/ST.

1) *les polymères de type gel*. Durant la polymérisation du système 2VT/DVB/ST, quelques différences (par rapport à la polymérisation du système ST/DVB) sont survenues :

- le point de collage n'est pas franc et il est généralement retardé par rapport au système ST/DVB, de plus l'agitation doit être élevée sinon on observe l'agglomération des billes de polymères. Nous pensons que l'introduction d'un troisième monomère de nature chimique différente de celle du ST et du DVB serait à la base de ces variations.

- le taux de 2VT incorporé dans le polymère est généralement supérieur à celui introduit dans le mélange de monomères. Ce résultat découle du fait que le rapport de réactivité du 2VT est supérieur à celui du ST.

2) *les polymères de type poreux*. Les principaux résultats concernant ces polymères sont :

- lors de la polymérisation du système 2VT/DVB/ST en présence d'heptane comme agent porogène, le 2VT se répartit d'une manière homogène au sein de la bille de polymère, notre explication de ce phénomène est le fait qu'il n'y a pas de différence d'affinité entre ces trois monomères vis à vis à la fois de l'agent porogène et de la phase aqueuse.

- Nous avons aussi trouvé que les doubles liaisons résiduelles sont elles-mêmes réparties de manière homogène avec une concentration de 1,3 mmoles/g sensiblement voisine de celle obtenue pour le système ST/DVB synthétisé dans les mêmes conditions.

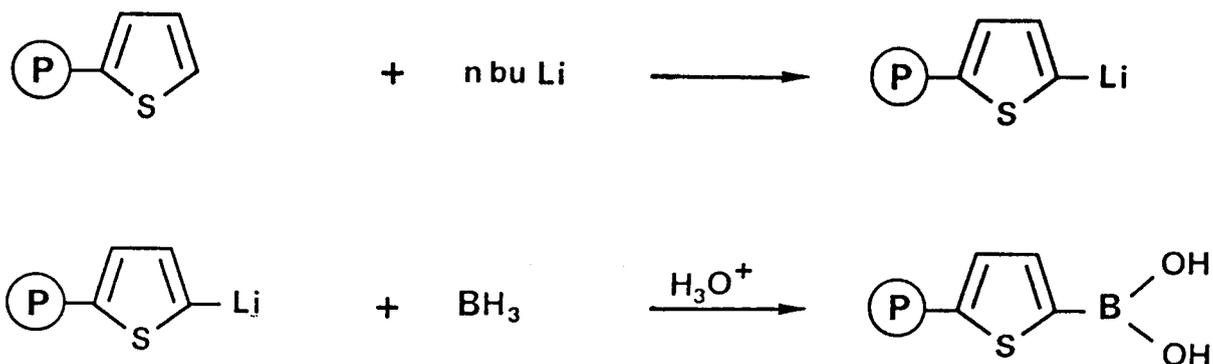
- L'introduction du 2VT dans la structure du système ST/DVB s'accompagne d'une nette réduction du domaine poreux du système, la

différence de réactivité entre le ST, le DVB et le 2VT serait à la base de cette observation.

- Il est à noter aussi que nous avons préparé des polymères poreux de type 2VT/EDMA/ST mais du fait du comportement particulier de cet agent réticulant, la surface spécifique et le volume poreux obtenus sont faibles.

## CHAPITRE II : MODIFICATION CHIMIQUE DES SUPPORTS

## 1) La réaction



## 2) Mode opératoire

### Procédure typique établie pour S6

Dans un ballon tricol muni d'une entrée et sortie d'azote, d'un bouchon à jupe, d'un tube de séchage et d'un agitateur magnétique, on introduit 10 g (44 mmoles de 2VT) de résine S6 (4,4 mmoles de 2VT/g). On recouvre par 80 ml de toluène sec et on attend environ 50 minutes (temps nécessaire pour que la résine gonfle et seulement dans le cas des gels). On additionne alors 44 ml (110 mmoles) de n-buli (2,5N dans du T.H.F) à l'aide d'une seringue préalablement purgée d'azote. Le mélange sera agité pendant 2 heures et demi sous azote à 40°C puis 2 heures à température ambiante. On remarque que la résine prend une coloration rouge sombre probablement due à la liaison thiophène-lithium.

A la fin du temps de réaction de la lithiation, on arrête l'agitation et on laisse décanter les billes de polymère lithié. On aspire ensuite la phase liquide à l'aide d'une seringue et la résine sera lavée trois fois avec des portions de 10 ml de T.H.F. On suspend la résine à nouveau dans 80 ml de T.H.F. On additionne ensuite 11 ml (110 mmoles) de  $\text{BH}_3\text{S}(\text{Me})_2$  (10,1N dans T.H.F). Le mélange sera agité pendant 4 heures à température ambiante. A la fin de ces quatre heures, le borane excédentaire est aspiré à l'aide d'une seringue, on additionnera une solution d'acide chlorhydrique (1N) en abondance.

Les billes de polymère seront reprises, lavées avec un soxhlet à l'eau, T.H.F puis séchées à l'étuve à 110°C pendant 24 heures.

### 3) Remarque

Le n-butyllithium et le borane sont des composés qui s'enflamment au contact de l'air ou de l'eau, par mesure de sécurité des précautions sont indispensables. Le T.H.F sera distillé sur un complexe sodium-benzophénone sous azote et stocké sur sodium, le toluène à son tour distillé sur de l'hydrure de calcium (ces deux solvants seront filtrés juste avant utilisation suivant la technique suivante : immédiatement après avoir versé le solvant sur le fritté, on couvre ce dernier avec un entonnoir lié à une bouteille d'azote. On aspire d'un côté à l'aide de la trompe à eau et de l'autre côté on envoie de l'azote vers le fritté. La verrerie sera mise à l'étuve pendant une nuit à 100°C ou bien passée sur une flamme afin de purger l'air piégé. Pour le transfert de ces produits, une seringue préalablement purgée d'azote est indispensable.

## II. CARACTERISATION

### 1) Cas des gels

#### a) Spectre I.R

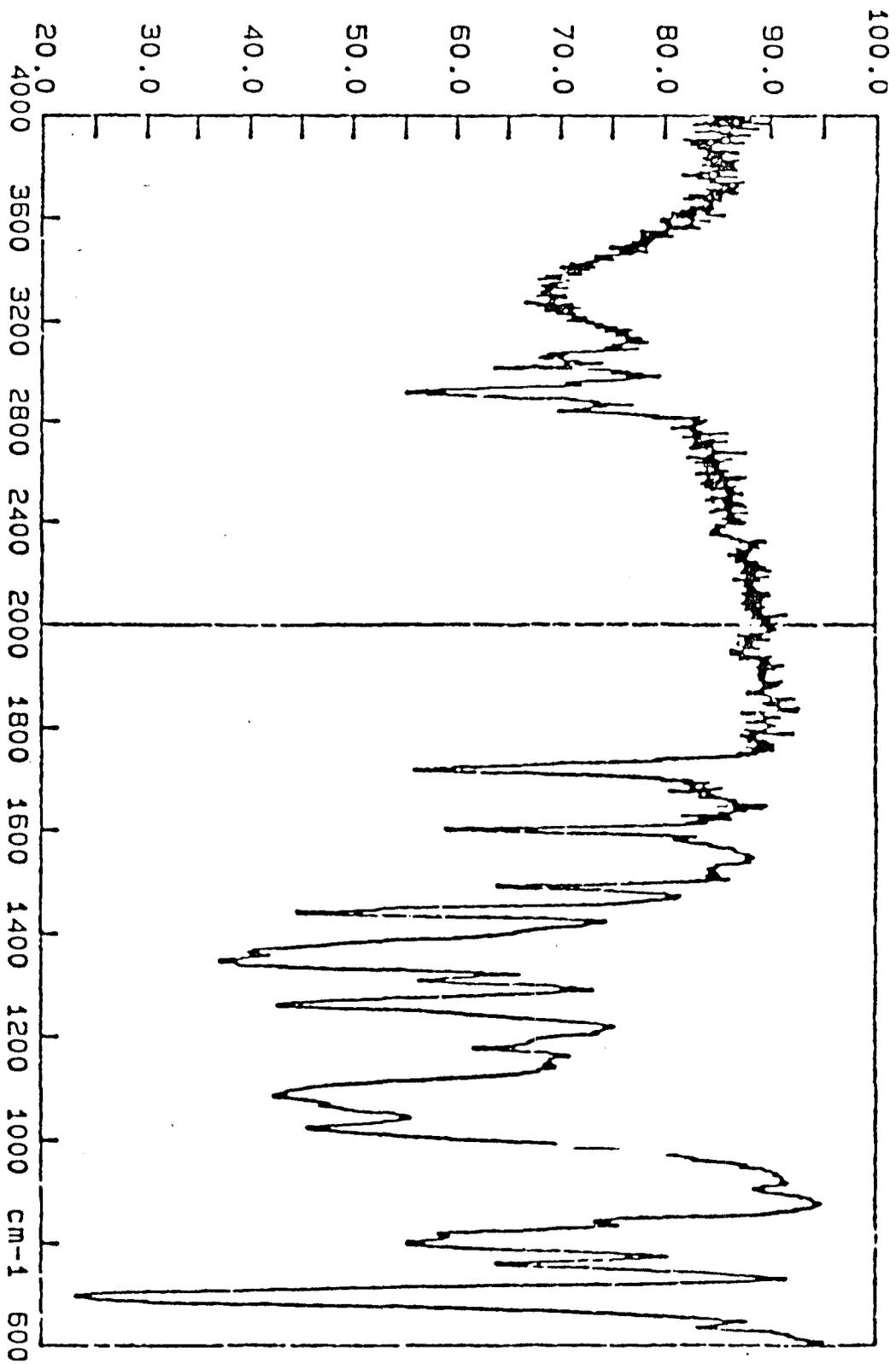
le spectre infrarouge du dihydroxyborane supporté est illustré par la figure 19.

En comparaison avec le spectre infrarouge du support 2VT/DVB/ST, on note l'apparition d'une bande d'absorption aux environs de 3400  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique de la vibration du groupement -OH. On note aussi l'apparition d'une bande d'absorption aux environs de 1350  $\text{cm}^{-1}$  due à la vibration de la liaison B-O. Ces bandes d'absorption confirment le greffage du site dihydroxyborane.

#### b) Spectre R.M.N $^{13}\text{C}$

La comparaison des spectres R.M.N  $^{13}\text{C}$  avant et après greffage du dihydroxyborane ne révèle aucune différence.

Figure 19 : Spectre I.R du polymère S61



### c) Analyse élémentaire

Dans le but de quantifier les motifs dihydroxyboranes ayant été incorporés sur le polymère, nous avons dosé le bore. Malheureusement le service de microanalyse ne peut pas assurer le dosage de l'oxygène en présence de bore, nous supposons donc dans la suite que le nombre de moles de dihydroxyborane est équivalent au nombre de moles de bore. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 5.

| Sup  | DVB(%) | 2VT<br>(mmoles/g) | -B(OH) <sub>2</sub><br>(mmoles/g) | T(%) <sup>a</sup> |
|------|--------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
| S31  | 1      | 4,19              | 2,01                              | 48                |
| S41  | 2      | 6,70              | 4,00                              | 60                |
| S61  | 2      | 4,60              | 2,10                              | 46                |
| S471 | 2      | 1,19              | 0,78                              | 65                |
| S91  | 5      | 4,83              | 0,63                              | 15                |

Tableau 5 : Résultats de la fonctionnalisation des divers polymères 2VT/DVB/ST

a : Le taux de conversion indiqué correspond au pourcentage de motifs thiophènes ayant été fonctionnalisés.

On remarque que globalement on enregistre des taux de conversion moyens pour les gels préparés avec 1 à 2 % en DVB. On constate par ailleurs que l'on a un très faible résultat avec le gel à 5 % en DVB. Ceci est dû au fait que ce dernier support gonfle moins que les deux premiers dans le solvant de la réaction, il s'en suit une diffusion des réactifs à l'intérieur du gel plus difficile.

### 2) Cas des poreux

#### a) Spectres I.R et R.M.N <sup>13</sup>C

Les spectres infrarouge et R.M.N <sup>13</sup>C du polymère poreux sont identiques à ceux du polymère gel.

**b) Analyse élémentaire**

Le résultat de la fonctionnalisation du polymère P14 de type poreux figure dans le tableau 6.

| Réf  | CLX(%) | 2VT(mmoles/g)<br>initial | -B(OH) <sub>2</sub> (mmoles/g)<br>greffé | T(%) |
|------|--------|--------------------------|--|------|
| PP14 | 40     | 1,40                     | 0,89                                     | 64   |

**Tableau 6 : Résultats de la fonctionnalisation du support poreux P14.**

| Réf  | A  | B  |
|------|----|----|
| T(%) | 13 | 64 |

**Tableau 7 : Résultats de la fonctionnalisation du noyau thiophène dans différents environnements.**

**A : Noyau thiophène incorporé dans du poly(2-vinyl-thiophène) linéaire (50).**

**B : Valeur maximale obtenue pour un noyau thiophène incorporé dans un terpolymère 2VT/DVB/ST .**

Dans le tableau 7 figurent les résultats correspondant à la fixation d'un motif dihydroxyborane sur un noyau thiophène incorporé soit dans un homopolymère (référence A) soit un système 2VT/DVB/ST (référence B).

Ces résultats mettent en évidence l'effet bénéfique que procure la fixation du noyau thiophène sur le système 2VT/DVB/ST. En effet on passe d'un taux de conversion de 13 % (pour l'homopolymère) à 65 % (pour le terpolymère). Cette observation peut s'expliquer par le fait que dans le

cas de l'homopolymère les sites réactifs (les noyaux thiophènes) sont proches d'où une concentration locale élevée en sites réactifs. Dans cette situation dès qu'un noyau thiophène est substitué, son substituant exerce une gêne stérique néfaste pour la substitution des noyaux thiophènes voisins, il s'en suit donc un taux de conversion faible. Cette situation est atténuée lorsque l'on se place dans un système 2VT/DVB/ST et où la dispersion des noyaux thiophènes dans la structure du polymère est plus importante.

### *c) Caractéristiques texturales*

Le tableau 8 présente les caractéristiques texturales du support polymère P14 après fixation d'un motif dihydroxyborane.

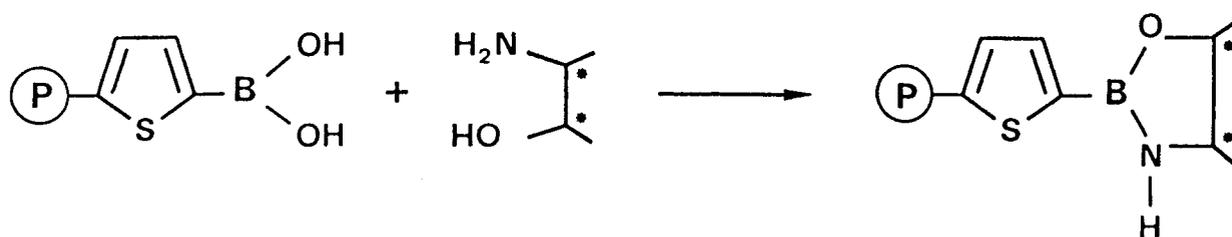
| Support | S(m <sup>2</sup> /g) | Vp(cm <sup>3</sup> ) |
|---------|----------------------|----------------------|
| P14     | 236                  | 0,88                 |
| PP14    | 404                  | 1,94                 |

**Tableau 8 : Evolution texturale du support P14 après fixation du motif dihydroxyborane.**

On observe d'après les résultats du tableau 8 que la fixation du motif dihydroxyborane sur notre support induit une nette augmentation à la fois de la surface spécifique et du volume poreux.

### III. FIXATION DE L'AMINOALCOOL

### 1) La réaction



### 2) Protocole expérimental

- Procédure typique établie pour S41.

Dans un ballon monocol, on introduit 8 g (32 mmoles/g de  $-B(OH)_2$ ) de résine S41 (4 mmoles/g de  $-B(OH)_2$ ), on additionne ensuite 5,8 g de noréphédrine (38 mmoles) et 40 ml de toluène fraîchement distillé. On surmonte ensuite le ballon d'un DEAN-STARK qui lui même est surmonté d'un réfrigérant et d'un tube de séchage (dans le col de récupération de l'azéotrope eau-toluène on placera du tamis moléculaire). On attend environ 1 heure, temps nécessaire pour que la résine gonfle au maximum (étape nécessaire seulement dans le cas des gels). Le mélange sera ensuite porté à reflux pendant 24 heures.

La résine sera reprise, lavée avec un soxhlet de toluène, un autre au T.H.F sec puis séchée à  $60^\circ C$  sous vide pendant 24 heures (dans l'étuve on placera du  $P_2O_5$  comme desséchant).

A l'aide de ce protocole expérimental nous avons préparé divers catalyseurs différant les uns des autres par la nature de l'aminoalcool.

## IV. CARACTERISATION

### 1) Cas des gels

Un exemple d'analyse spectroscopique est illustré par le cas où l'aminoalcool est la (1R, 2S)(-)-noréphédrine.

### *a) Spectre I.R*

Le spectre I.R de la résine ainsi modifiée est illustré par la figure 20.

Un examen de ce spectre dans la région 3600-3000  $\text{cm}^{-1}$  montre l'apparition d'un épaulement de la bande caractéristique du groupement OH en faveur d'une bande centrée à 3200  $\text{cm}^{-1}$  que l'on peut attribuer au groupement NH, cet épaulement indique que la transformation du dihydroxyborane en oxazaborolidine n'est pas totale. On note aussi la bande d'absorption aux environs de 1340  $\text{cm}^{-1}$  qui correspond à la fois à la vibration des groupements BO et BN, ainsi que celle située à 1050  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique d'une liaison entre le bore et un noyau phényle.

### *b) Spectre RMN $^{13}\text{C}$*

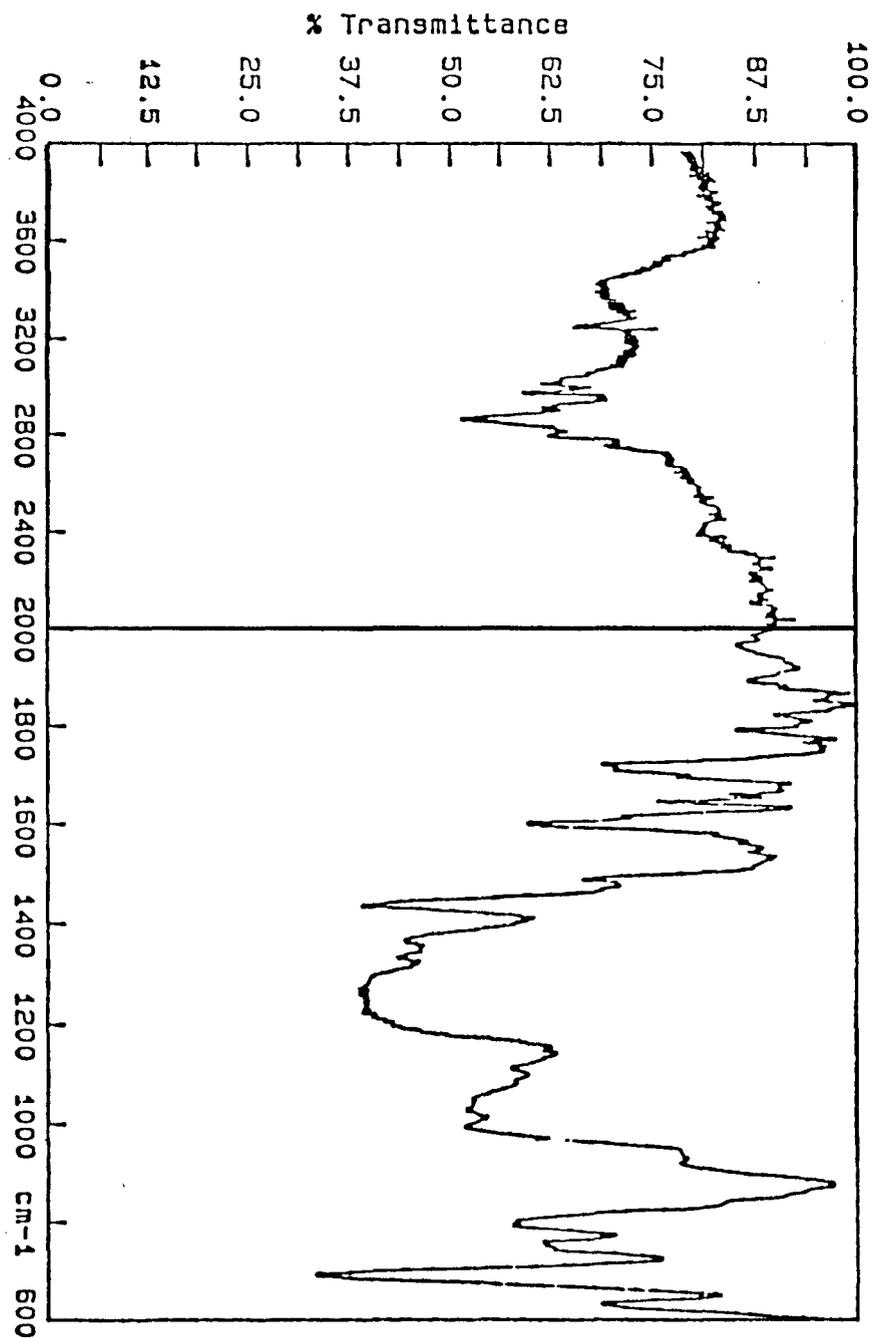
Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'oxazaborolidine supportée est illustré par la figure 21.

La superposition des spectres des supports S61 (support contenant des motifs dihydroxyborane) et PC6 (après fixation de l'aminoalcool) permet de noter l'apparition de pics supplémentaires situés respectivement à 80 ppm, 72 ppm, 10 ppm dûs aux différents carbones de l'aminoalcool, l'attribution de ces différents pics figure dans le spectre.

### *c) R.M.N $^{11}\text{B}$*

Le spectre R.M.N  $^{11}\text{B}$  du support PC6 est illustré par la figure 23. Ce spectre exhibe un signal sous forme de singulet aux environs de 36 ppm. La comparaison de ce spectre avec celui du support S61 (figure 22) montre un léger déplacement du signal vers les positifs (de 31 ppm pour le support S61 à 36 ppm pour le support PC6) ainsi que son élargissement (les largeurs à mi-hauteur des deux spectres sont respectivement de 15 ppm pour S61 et 27,5 ppm pour PC6), ceci indique que l'écart entre le signal d'un motif dihydroxyborane et celui de l'oxazaborolidine correspondante n'est pas suffisamment élevé pour observer deux signaux distincts.

Figure 20 : Spectre I.R du polymère PC6



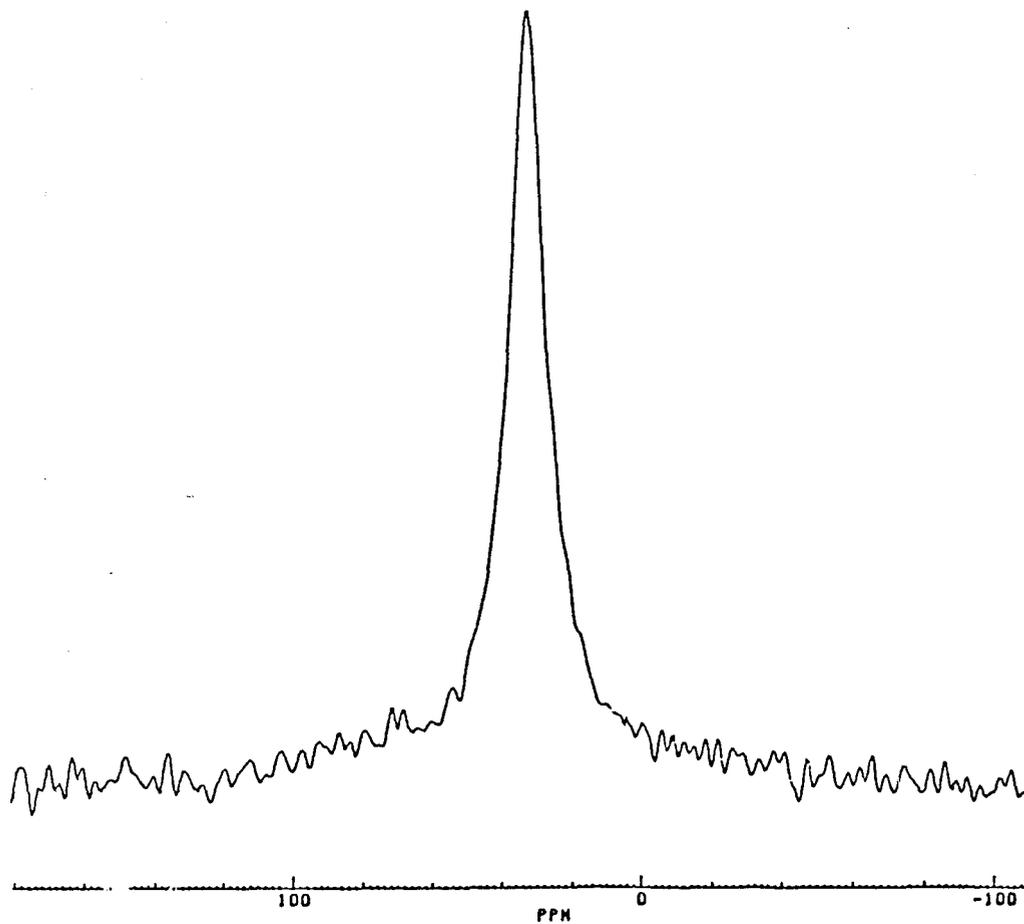


Figure 22 : spectre R.M.N  $^{11}\text{B}$  du support S61

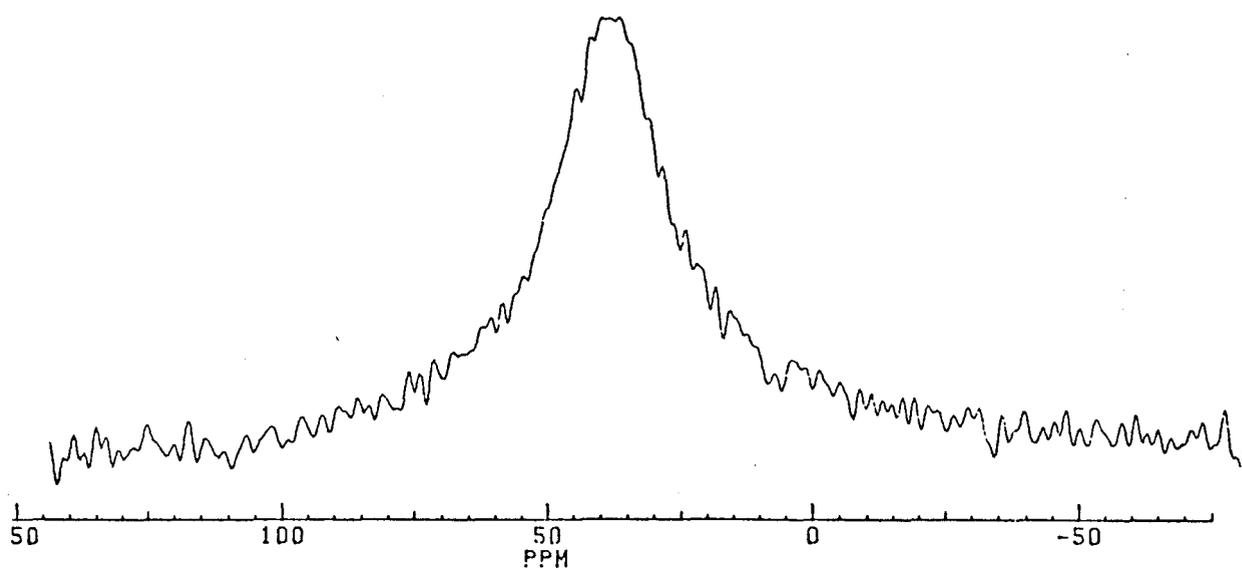


Figure 23 : Spectre R.M.N  $^{11}\text{B}$  du support PC6

#### d) Analyse élémentaire

Pour la quantification des sites oxazaborolidine greffés sur le polymère, nous avons dosé l'azote. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 9.

| Ent | Support<br>Final | Suppor<br>Initial | AA* | B <sup>a</sup><br>mmol/g | N <sup>a</sup><br>mmol/g | T(%) |
|-----|------------------|-------------------|-----|--------------------------|--------------------------|------|
| 1   | PC1              | S471              | A1  | 0,78                     | 0,38                     | 49   |
| 2   | PC2              | S471              | A2  | 0,78                     | 0,42                     | 54   |
| 3   | PC3              | S471              | A3  | 0,78                     | 0,41                     | 53   |
| 4   | PC4              | S471              | A4  | 0,78                     | 0,32                     | 41   |
| 5   | PC5              | S471              | A5  | 0,78                     | 0,34                     | 44   |
| 6   | PC6              | S61               | A5  | 2,10                     | 0,95                     | 45   |
| 7   | PC7              | S41               | A5  | 4,00                     | 2,12                     | 53   |
| 8   | PC8              | S31               | A5  | 2,01                     | 1,23                     | 61   |
| 9   | PC9 <sup>c</sup> | S91               | A5  | 0,63                     | 0,08                     | 13   |

Tableau 9 : Résultats de l'analyse élémentaire des catalyseurs supportés.

\* : Ai réfère à l'aminoalcool utilisé

A1 : (1S, 2S)-(+)-2-amino-3-méthoxy-1-phényl-1-propanol

A2 : (S)-(+)-1-amino-2-propanol

A3 : (S)-(+)-2-amino-1-propanol

A4 : (S)-(+)-2-amino-3-méthyl-1-butanol

A5 : (1R, 2S)-(-)-noréphédrine

a : quantité initiale de bore

b : quantité d'azote incorporée.

c : Taux de conversion obtenu après un reflux de 76h.

On remarque que l'on obtient globalement des taux de conversion moyens indépendamment de la nature de l'aminoalcool à fixer (entrée 1 à entrée 5)

ainsi que de la quantité de site dihydroxyborane initialement présente dans le support (entrée 6 à entrée 8). En l'occurrence avec le gel à 5 % en DVB (entrée 9), on obtient un faible taux de conversion probablement dû au fait que la diffusion des réactifs est plus lente.

## 2) Cas des poreux

### a) Spectres I.R et R.M.N <sup>13</sup>C

Les spectres I.R et R.M.N <sup>13</sup>C des polymères poreux sont identiques à ceux obtenus avec les polymères gel.

### b) Analyse élémentaire

Comme dans le cas des polymères de type gel la quantification des sites oxazaborolidine est effectuée par l'analyse élémentaire de l'azote (tableau 10).

| Support | Support <sup>a</sup> | Ai <sup>b</sup> | N<br>(mmoles/g) | T(%) |
|---------|----------------------|-----------------|-----------------|------|
| PP1     | PP14                 | A1              | 0,43            | 48   |
| PP2     | PP14                 | A2              | 0,44            | 49   |
| PP3     | PP14                 | A3              | 0,47            | 53   |
| PP4     | PP14                 | A4              | 0,45            | 51   |
| PP5     | PP14                 | A5              | 0,42            | 47   |

Tableau 10 : Résultats de l'analyse élémentaire des catalyseurs supportés.

a : le support PP14 contient 0,89 mmoles/g de  $-B(OH)_2$

b : Ai réfère à l'aminoalcool fixé, les aminoalcools A1-A5 sont les mêmes que dans le cas des gels.

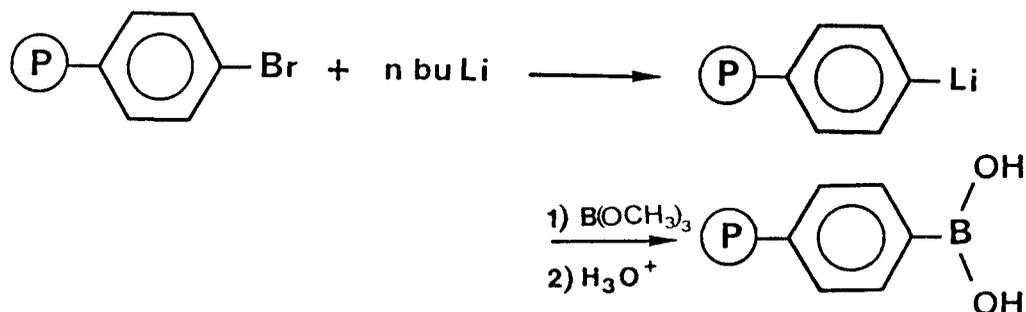
Au vu des résultats obtenus et qui sont globalement moyens, la texture du support n'influe pas considérablement sur le taux de conversion quand on passe d'un support poreux à un gel à 1 ou 2 % en DVB.

## C. CAS DU SUPPORT BrST/DVB/ST

### I. GREFFAGE DU SITE DIHYDROXYBORANE

Dans cette partie nous allons traiter uniquement le cas des supports de type gel.

#### 1) La réaction



#### 2) Protocole expérimental

Dans un tricol muni d'une entrée d'azote, on suspend 10 g (25 mmoles de brome) de résine S9 (2,5 mmoles de brome/g) dans 50 ml de toluène (séché sur de l'hydruide de calcium juste avant utilisation). On attend environ 30 minutes pour que la résine gonfle. Ensuite on additionne 25 ml (62,5 mmoles) de n-butyllithium (2,5 N dans de l'hexane) goutte à goutte avec une seringue préalablement purgée d'azote. Le mélange est agité pendant 3,5 heures à 65°C.

On arrête l'agitation et on laisse le mélange revenir à température ambiante. Après avoir enlevé l'excès de réactifs, la résine de couleur rouge sombre sera lavée 3 fois avec du toluène sec puis suspendue dans 11,36 ml (100 mmoles) de triméthyl-borate pur et du T.H.F fraîchement distillé sur un complexe sodium-benzophénone. Le mélange sera agité à température ambiante pendant 18 heures.

L'excès de réactifs est aspiré à l'aide d'une seringue. La résine de couleur jaunâtre est lavée avec du T.H.F puis suspendue dans un mélange

(dioxanne, eau, acide chlorhydrique technique) dans un rapport de volume (10/1/4) pendant 2 heures à 60 °C.

A la fin la résine sera récupérée et lavée successivement avec des soxhlets de : dioxanne-eau (3-1), eau, dioxane, puis séchée à 60°C pendant 24 heures.

## II. CARACTERISATION

### 1) Spectre I.R

Le spectre infrarouge de la résine modifiée est illustré par la figure 24.

On remarque que ce spectre exhibe deux bandes caractéristiques. La première située aux environs de 3400  $\text{cm}^{-1}$  est due à la vibration de la liaison O-H, la deuxième quant à elle, située aux environs de 1340  $\text{cm}^{-1}$  est due à la vibration de la liaison B-O. Ces deux bandes sont en l'occurrence totalement absentes dans le spectre du polymère de départ, ceci nous prouve la fixation de motifs dihydroxyborane.

On remarque d'autre part la diminution de l'intensité relative de la bande caractéristique de la liaison brome-noyau aromatique située aux environs de 1050  $\text{cm}^{-1}$ , indiquant qu'on a une substitution du brome par le dihydroxyborane.

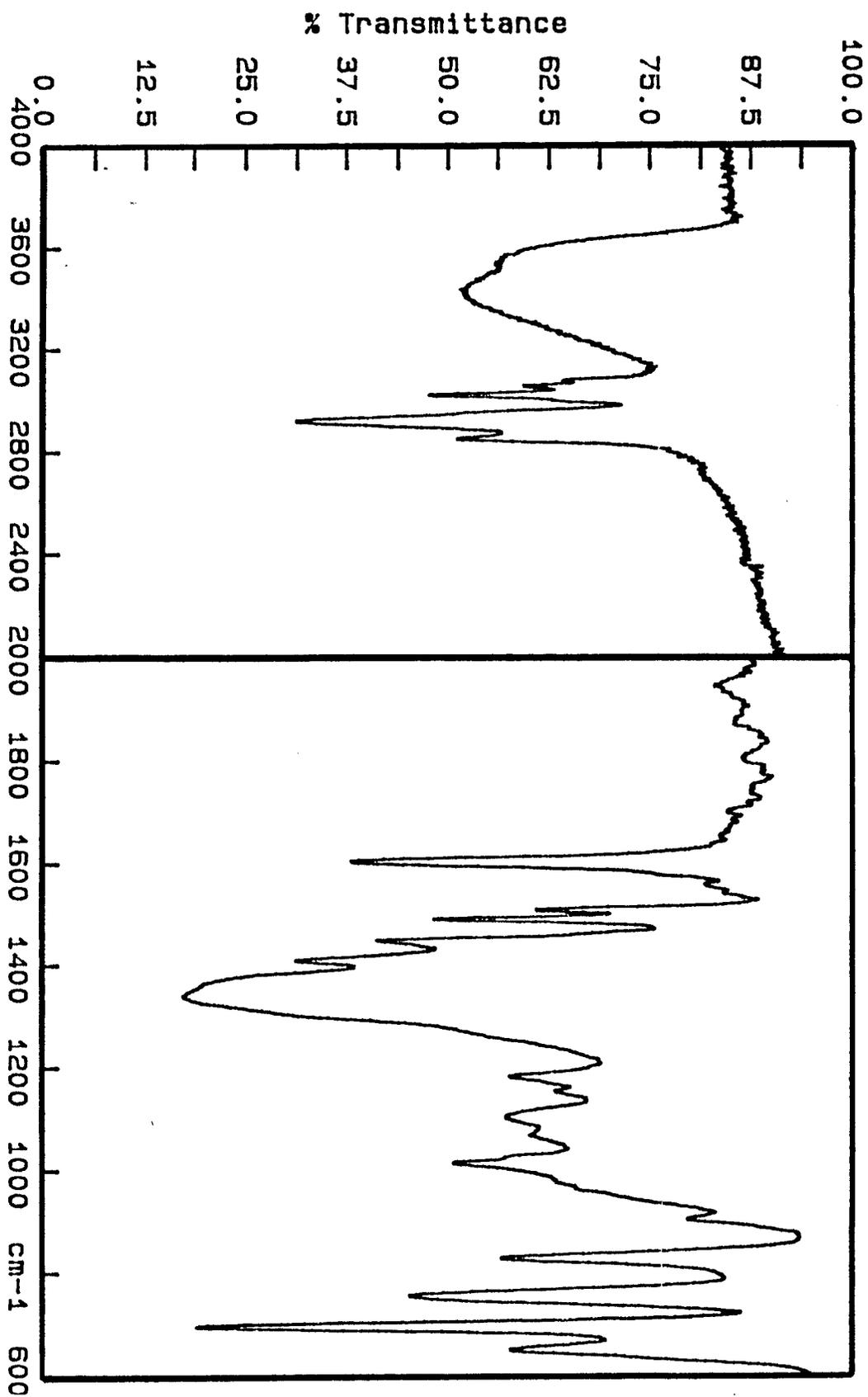
### 2) Spectre R.M.N $^{13}\text{C}$

La comparaison du spectre R.M.N  $^{13}\text{C}$  du polymère modifié avec celui du polymère BrST/DVB/ST ne met en évidence aucune différence.

### 3) Analyse élémentaire

Afin de quantifier les groupements dihydroxyborane ayant été incorporés dans le polymère, nous avons dosé les éléments brome et bore. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 11.

Figure 24 : Spectre I.R du polymère S31



| Réf | Br (mmoles/g) | B(OH) <sub>2</sub> (mmoles/g) | T (%) |
|-----|---------------|-------------------------------|-------|
|     | Initial       | incorporé                     |       |
| S31 | 2,75          | 2,20                          | 82,5  |

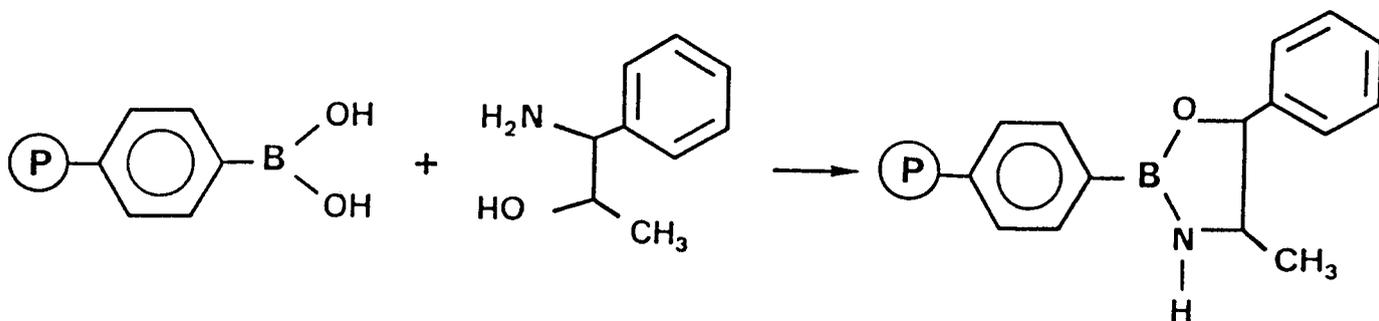
Tableau 11 : Résultats de l'incorporation du dihydroxyborane sur un support BrST/DVB/ST.

#### 4) Remarque

Un résultat très intéressant est à souligner. La fixation d'un motif dihydroxyborane sur un support BrST/DVB/ST est plus quantitative que dans le cas du support 2VT/DVB/ST. Ce résultat peut être la conséquence du fait que le greffage du site  $-B(OH)_2$  diffère d'un système à un autre. En effet dans la lithiation du système BrST/DVB/ST on a un échange de brome avec le lithium alors que pour le système 2VT/DVB/ST on avait une substitution électrophile du thiophène par le lithium. De plus pour la fixation de  $-B(OH)_2$  on a utilisé du  $B(OCH_3)_3$  suivi d'une hydrolyse pour le système BrST/DVB/ST, alors que pour le système 2VT/DVB/ST on avait utilisé  $BH_3$  suivi d'une hydrolyse.

### III. FIXATION DE L'AMINOALCOOL

#### 1) La réaction



#### 2) Protocole expérimental

La superposition du spectre <sup>11</sup>B de l'oxazaborolidine supportée avec celui du dihydroxyborane supporté S31 permet de mettre en évidence les mêmes observations que dans le cas du support PC6. En effet on observe un élargissement du signal initial dû au groupement dihydroxyborane ainsi qu'un déplacement vers les positifs.

#### 4) Analyse élémentaire

Comme dans le cas des polymères de type 2VT/DVB/ST, la quantification des sites oxazaborolidine est effectuée par l'analyse élémentaire de l'azote (tableau 12).

| Réf | B(OH) (mmoles/g) | N(mmoles/g) | T(%) |
|-----|------------------|-------------|------|
|     | Initial          | Incorporé   |      |
| S32 | 2,20             | 1,12        | 52,3 |

Tableau 12 : résultats de l'analyse élémentaire du support S31 après fixation de la (1R, 2S)-(-)-noréphédrine.

Comme dans le cas des supports 2VT/DVB/ST, la fixation d'un aminoalcool sur le support S32 s'accompagne d'un taux de conversion moyen, le fait que cette réaction soit incomplète peut avoir diverses origines dont on peut citer entre autres :

- au fur et à mesure que les sites oxazaborolidine se forment ils peuvent par leur encombrement stérique limiter l'accès de l' aminoalcool aux sites dihydroxyborane libres et donc limiter le taux de conversion global.

Figure 25 : Spectre I.R du polymère S32

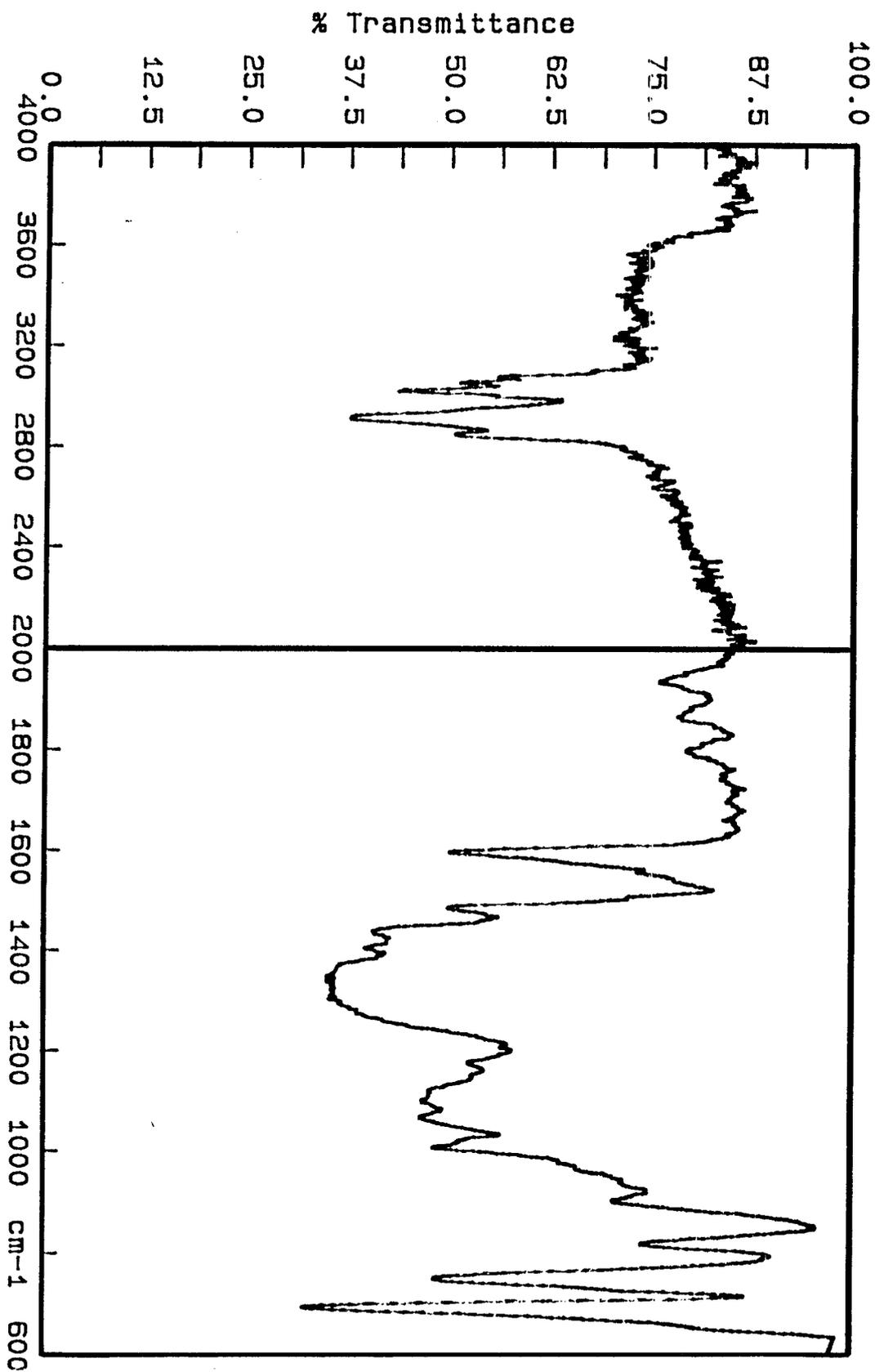
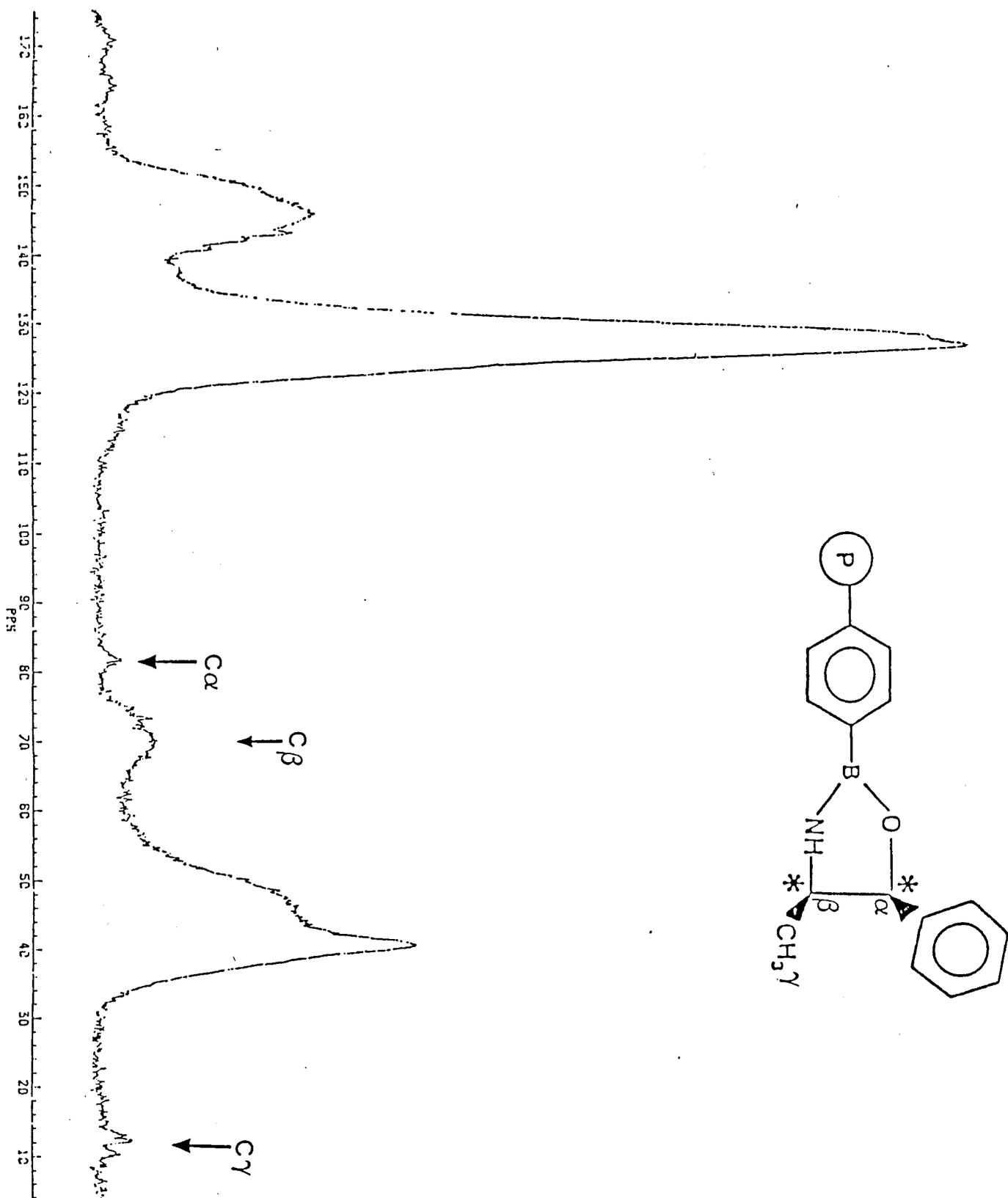


Figure 26 : Spectre R.M.N  $^{13}\text{C}$  du polymère S32



## PARTIE III : REDUCTION ASYMETRIQUE DES CETONES

## CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE

## I. RAPPEL SUR LES REACTIONS ASYMETRIQUES

Pour le lecteur qui ne serait pas familié des réactions asymétriques, nous rappelons quelques définitions qui nous paraissent importantes pour la compréhension de la suite du travail.

Pour le type de réaction que nous allons étudier, il est nécessaire d'expliquer la notion de face énantiotopique.

Dans le cas d'une molécule ou d'une partie de celle-ci présentant une partie plane, les faces seront dites énantiotopiques ou (diastéréotopiques) si l'attaque par un réactif X par l'une des faces (en avant du plan par exemple) conduit à une molécule énantiomère (ou diastéréoisomère) de celle obtenue lors de l'attaque par l'autre face du plan (figure 27).

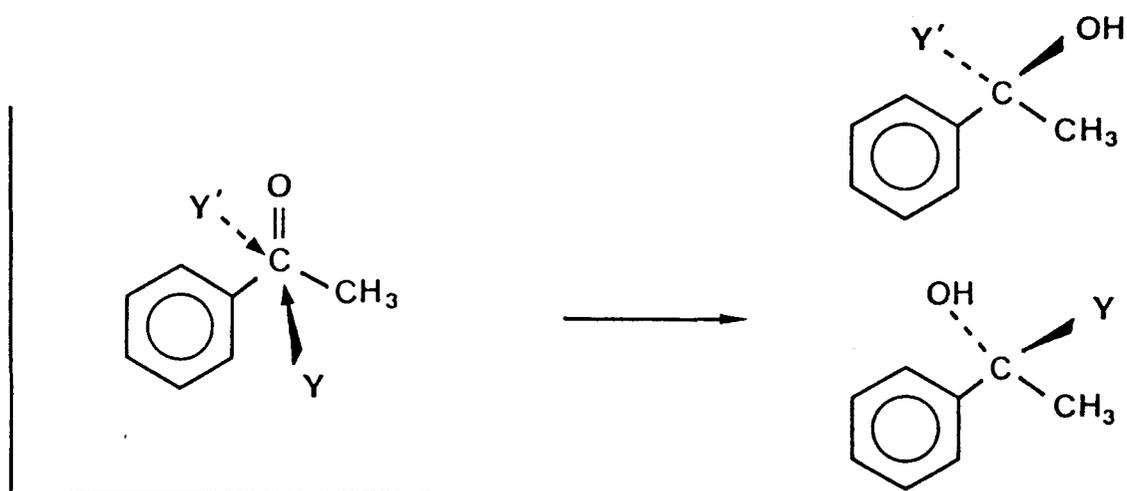


Figure 27 : Définition des faces énantiotopiques de la molécule d'acétophénone et des énantiomères résultants de l'attaque des deux faces, pro S et pro R.

Une définition assez large d'une synthèse asymétrique peut être énoncée comme suit : il s'agit d'une réaction dans laquelle une molécule ayant une unité achirale (on se placera dans le cas où on a une face énantiotopique ou diastéréotopique) est convertie en unité chirale de manière telle que les produits stéréoisomères ou diastéréoisomères soient produits en quantités inégales.

La différenciation des deux faces de cette molécule est généralement due :

- soit à l'existence d'un centre chiral dans la molécule de départ
- soit à un intervenant réactionnel chiral se trouvant dans le milieu en quantité catalytique (on parle dans ce cas de catalyse asymétrique).

Pour exprimer la production en excès d'un des isomères (R ou S), on définit logiquement l'excès énantiomérique (ee) de la manière suivante :

$$ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} * 100 = \% [R] - \% [S]$$

Expérimentalement les méthodes les plus courantes pour la détermination d'un excès énantiomérique sont :

- la polarimétrie
- la R.M.N (transformation des énantiomères en diastéréoisomères, utilisation de réactifs de déplacement chimique chiraux)
- la chromatographie liquide ou gaz en utilisant des phases stationnaires chirales.

## II. CAS OU LA MOLECULE A REDUIRE POSSEDE UN CENTRE ASYMETRIQUE.

Le phénomène d'induction asymétrique dans la réduction asymétrique de composés carbonylés est connu depuis plusieurs années. Des travaux importants ont été effectués par Mc KENZIE (51-53) dans les systèmes acycliques. Cette réaction présente un grand intérêt tant du point de vue mécanistique que des produits chiraux obtenus.

D.J CRAM et ses collaborateurs (54-55) ont proposé une règle empirique qui permet de prévoir le diastéréoisomère prépondérant obtenu lors de la réduction des composés carbonylés ayant un carbone asymétrique en position  $\alpha$  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 proposent trois modèles moléculaires.

### a) Modèle à chaîne ouverte

Ce modèle est illustré par le schéma 1.

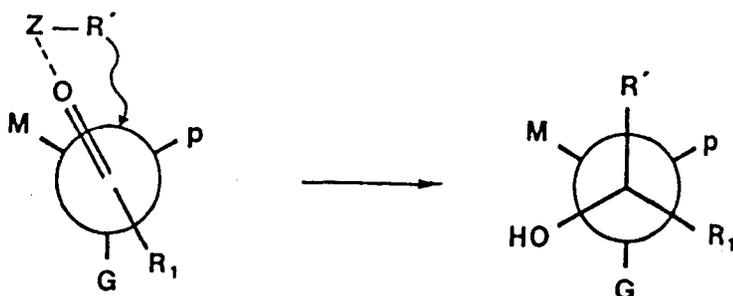


Schéma 1

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 petits groupements alkyles ou aryles ; l'approche par le côté du petit substituant est favorisée 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 (56) mais présente quelques exceptions notamment dans les réactions cinétiquement contrôlées de Meerwein-Ponndorf concernant les réactions d'addition 1,2 sur les composés carbonyles chlorés (57).

### b) Modèle cyclique

Ce modèle est illustré par le schéma 2.

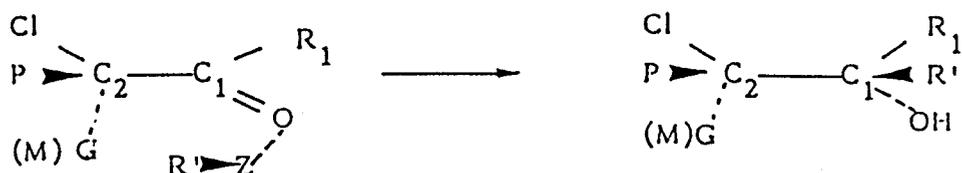
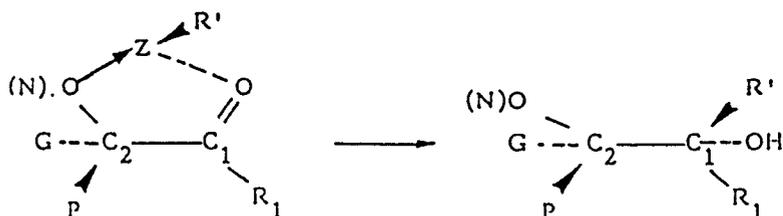


Schéma 2

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.

### c) Modèle dipolaire (schéma 3)



O(N) : substituant oxygène ou azote

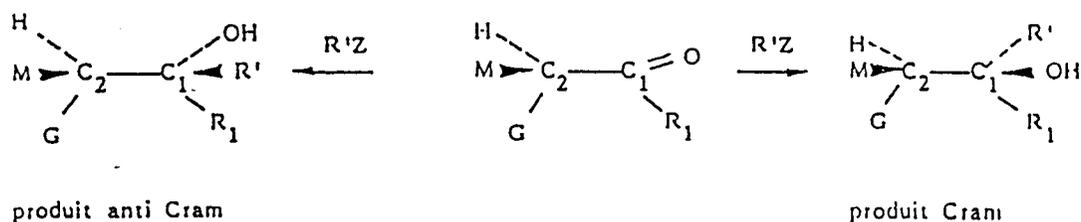
Schéma 3

Ici par rapport à l'atome de chlore, G peut être le gros ou moyen substituant. Le modèle dipolaire permet d'expliquer le rapport des diastéréoisomères formés lors de la réduction asymétrique des cétones  $\alpha$  chlorées (58). Tout comme dans les premiers cas, l'attaque du côté du petit substituant est favorisée.

### 2) La règle "anti-CRAM"

Dans la série des trois modèles précédents, l'introduction du

nucléophile par la face la plus dégagée aboutit au diastéréoisomère que l'on nomme couramment "produit CRAM". A l'opposé, l'attaque de l'agent réducteur par la face la 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 (59) 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 (60-61) que l'hydroboration des méthylènes dérivés des cétones aboutit aux produits anti-CRAM.

### *3) Application de la règle de CRAM*

CRAM et ses collaborateurs (54-55) ont réalisé la réduction de certaines cétones par  $\text{LiAlH}_4$  ; les résultats des réductions sont rassemblés dans le tableau 1.

Sur le carbone 2, les substituants se présentent dans l'ordre de priorité  $\text{C}_6\text{H}_5$ , R, H ; selon le schéma 5, le diastéréoisomère obtenu est le produit CRAM , l'autre diastéréoisomère étant le produit anti-CRAM.

Les résultats du tableau 13 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.

| Entrée | R  | R1 | Agent<br>Réducteur | Confg   | Erythro     |
|--------|----|----|--------------------|---------|-------------|
|        |    |    |                    |         | -----       |
|        |    |    |                    |         | Thréo       |
| 1      | Me | Me | LiAlH <sub>4</sub> | thréo   | 0,5         |
| 2      | Et | Me | -----              | érythro | 3           |
| 3      | Me | Et | -----              | thréo   | 0,5         |
| 4      | Me | Ph | -----              | érythro | >4          |
| 5      | Me | Ph | NaEtOH             | érythro | Prédominant |

Tableau 13 : Réduction de cétones par LiAlH<sub>4</sub>

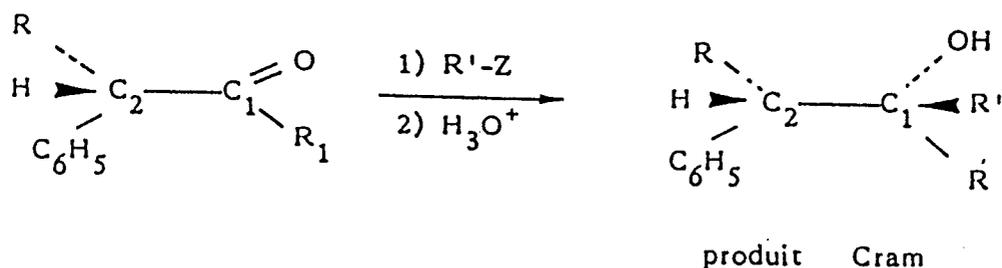


Schéma 5

D'autres aspects concernant les limites de la règle de CRAM ont été étudiés par KARABATSOS (62).

L'auteur a montré que le rapport du produit CRAM sur le produit anti-CRAM (A/B) décroît lorsque le substituant R<sub>1</sub> 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 14.

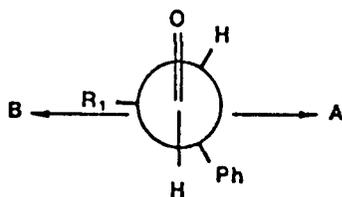


Schéma 6

| Entrée | R1  | Produit attendu | A/B |
|--------|-----|-----------------|-----|
| 1      | Me  | A               | 2à4 |
| 2      | Et  | A               | 2,5 |
| 3      | iPr | A               | 1,9 |

Tableau 14 : Réduction d'aldéhyde - Evolution du rapport A/B en fonction de R1

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 15.

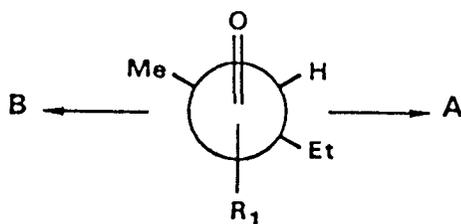


Schéma 7

| Entrée | R1 | Produit attendu | A/B       |
|--------|----|-----------------|-----------|
| 1      | H  | A               | 1,5       |
| 2      | Me | A               | 0,95-1,04 |

Tableau 15 : Evolution du rapport A/B en fonction de R1

#### 4) Conclusion

Dans une réaction asymétrique non catalytique où le nucléophile intervenant dans la réduction des composés carbonyles n'est pas lui-même chiral, l'induction asymétrique est due à la présence du carbone asymétrique adjacent à la fonction carbonyle. La règle de CRAM nous permet donc de prévoir sauf dans certains cas (60-62) le diastéréoisomère obtenu de façon prépondérante.

### III. REDUCTION PAR UN AUXILIAIRE CHIRAL

#### 1) Modèles solubles

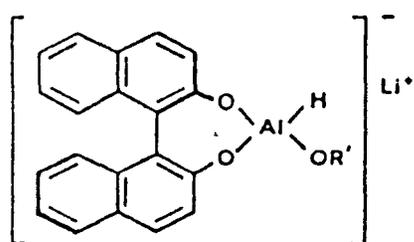
Les principaux agents réducteurs chiraux décrits dans la littérature sont des complexes entre une molécule optiquement active et un hydrure métallique. Dans cette mixture la molécule chirale est l'agent responsable de l'induction asymétrique, l'hydrure métallique quant à lui joue le rôle d'agent réducteur.

Ces systèmes se sont révélés très performants tant au niveau des rendements de la réduction que des excès énantiomériques induits.

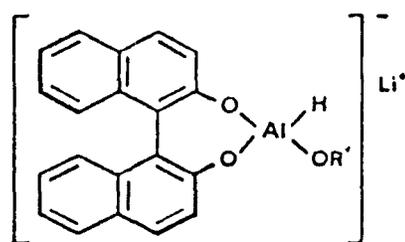
Dans ce domaine on décrira quatre principaux auxiliaires chiraux.

#### a) Réduction par le binal-H (63)

Les composés réducteurs ont la structure suivante : OR' est un groupe alkoxy (OCH<sub>3</sub>, OEt, OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

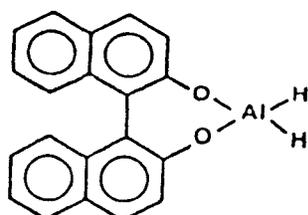


(R)-binal-H



(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 de 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 environ 100 % dans le cas du binal-H.

D'autre part, la nature du groupement alkoxy et la température influent beaucoup sur le rendement optique comme l'indiquent les résultats du tableau 28 et la figure 1 dans la réduction de l'acétophénone.

Selon les auteurs, l'analyse infrarouge indique la présence de faibles quantités d'autres espèces actives (64-66) ; en effet  $\text{LiAlH}_4$  peut former un mélange de complexes réducteurs de type :  $\text{LiAlH}_n(\text{OR}^*)_{4-n}$  ( $n = 1, 2, 3$  ;  $\text{OR}^* =$  alkoxy chiral) qui influent beaucoup sur la stéréosélectivité par leur présence simultanée ou par dismutation au cours de la réaction (67). Néanmoins ils expliquent la participation d'une espèce active à la réduction (en particulier dans le cas où  $\text{OR}' = \text{OEt}$ ).

| Entrée | R'        | T( C) | t(heures) | ee(%) |
|--------|-----------|-------|-----------|-------|
| 1      | CH3O      | 30    | 5         | 73    |
| 2      | CH3O      | -78   | 5         | 87    |
| 3      | C2H5O     | 30    | 5         | 65    |
| 4      | C2H5O     | -20   | 5         | 77    |
| 5      | C2H5O     | -50   | 5         | 84    |
| 6      | C2H5O     | -70   | 5         | 90    |
| 7      | C2H5O     | -100  | 1         | 95    |
| 8      | (CH3)2CHO | 30    | 5         | 46    |
| 9      | (CH3)2CO  | 30    | 5         | 38    |
| 10     | C6H5      | 30    | 5         | 17    |

Tableau 16 : Réduction de l'acétophénone par le (R)-binal-H

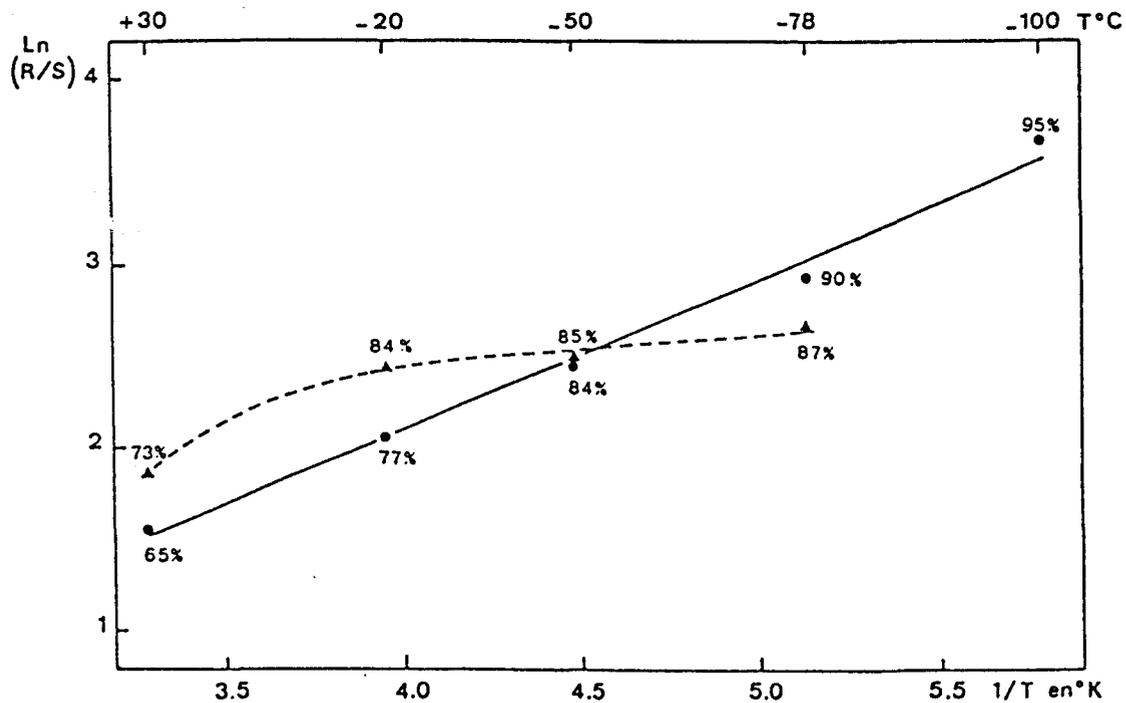


Figure 28 : Effets de la température sur le rendement optique dans la réduction de l'acétophénone

(— :  $R'O = EtO$  ; --- :  $R'O = MeO$ ).

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 (OR' = 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 (67) ont montré l'existence de ce phénomène de variation avec un maximum lié au problème de dismutation. La non-linéarité de la droite où OR' = OMe serait due à la participation de plusieurs espèces réactives.

### *b) Réduction par $\text{IpC}_2\text{BCl}$ (68)*

Le diisopinocampheylchloroborane ( $\text{IpC}_2\text{BCl}$ ) est obtenu selon la méthode qui consiste à additionner l'acide chlorhydrique sur le diisopinocampheylborane ( $\text{IpC}_2\text{BH}$ ).  $\text{IpC}_2\text{BCl}$  est l'un des meilleurs agents réducteurs chiraux de cétones chlorées et de cétones aromatiques ; l'avantage que présente  $\text{IpC}_2\text{BCl}$  par rapport à  $\text{IpC}_2\text{BH}$  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 des cétones.

La réaction de réduction s'accompagne de la libération d'une molécule de pinène.

Les résultats de réduction de cétones aromatiques par (-)- $\text{IpC}_2\text{BCl}$  dans le T.H.F à 25°C sont rassemblés dans le tableau 17

| Cétone            | t(heures) | T(%) | ee(%) |
|-------------------|-----------|------|-------|
| Acétophénone      | 7         | 72   | 98    |
| 2'-acétophénone   | 7         | 90   | 98    |
| Buthyrophénone    | 7         | 78   | 100   |
| Isobuthyrophénone | 24        | 68   | 78    |

Tableau 17 : Réduction asymétrique de cétones par  $\text{IpC}_2\text{BCL}$

Le tableau 17 montre que  $\text{I}p\text{C}_2\text{BCl}$  est un bon agent réducteur de cétones aromatiques avec d'excellents rendements chimiques et optiques.

### *c) Système d'ITSUNO*

Les travaux d'ITSUNO et col. (69) se situent comme étant une suite des résultats établis par FIAUD et KAGAN (70). Ces derniers ont décrit la réduction asymétrique de cétones prochirales par un complexe dérivé d'une amine chirale et du borane. Les résultats obtenus n'étaient pas encourageants car le meilleur excès énantiomérique obtenu était de l'ordre de 5 %.

Cependant, ITSUNO et col. ont proposé l'utilisation d'un aminoalcool chiral au lieu d'une amine dans le complexe cité ci-dessus. Cette substitution aura pour conséquence d'une part, une amélioration fulgurante du système proposé par FIAUD et KAGAN puisque l'excès énantiomérique obtenu peut aller jusqu'à 100 % (71). D'autre part, elle constituera une large ouverture vers l'utilisation d'aminoalcools chiraux dans d'autres systèmes catalytiques.

#### *c.1 Stoechiométrie de la réaction*

Les auteurs ont étudié la réduction asymétrique de la propyle phényle cétone (0,8 mol) par le (S)-valinol (1 mol)(72). La quantité de borane est quant à elle variable de 0,5 à 4 mol. La figure 29 traduit l'évolution de l'excès énantiomérique en fonction du rapport  $[\text{BH}_3]/[(\text{S})\text{-valinol}]$  et met en évidence la dépendance effective entre la stéréosélectivité et le taux de borane. En effet un maximum d'excès énantiomérique est obtenu quand on utilise une quantité de borane de l'ordre de 2,5 à 3 fois la quantité d'aminoalcool utilisée, une valeur supérieure ou inférieure aura pour conséquence une diminution de l'excès énantiomérique.

Cependant, dans leurs investigations, les auteurs n'ont pas suggéré une structure exacte de l'entité effectivement catalytique d'une part, d'autre part, ils n'ont pas pu faire une approche du mécanisme global du processus catalytique. Les travaux entrepris plus tard par COREY et col.

(73) éclairciront ces questions.

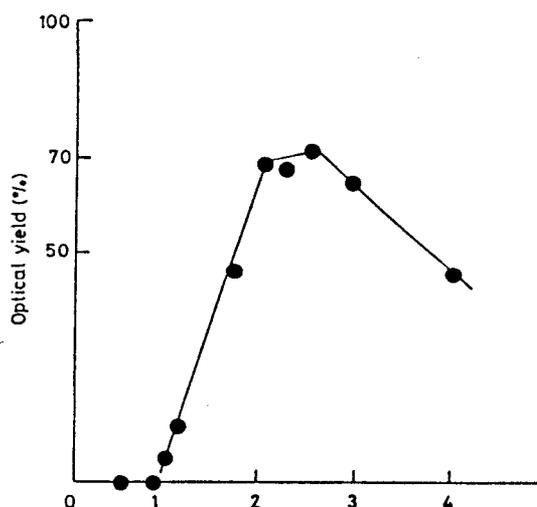


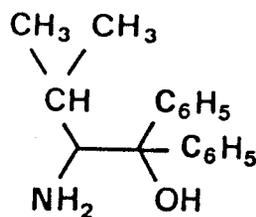
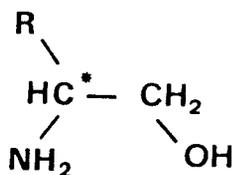
Figure 29 : Evolution de l'excès énantiomérique en fonction du rapport [BH<sub>3</sub>]/[(S)-valinol].

### c.2 Facteur influençant le processus catalytique

- *L'aminoalcool* : plusieurs aminoalcools (schéma 9) différant les uns des autres par le profil stérique ont été testés (72, 74). La réduction de la *n* propyle phényle cétone est menée à 30°C dans du T.H.F, le rapport [BH<sub>3</sub>]/[aminoalcool] est dans tous les cas égal à 2. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 18.

| entrée | Aminoalcool | ee(%) |
|--------|-------------|-------|
| 1      | A1          | 32(S) |
| 2      | A2          | 44(R) |
| 3      | A3          | 49(R) |
| 4      | A4          | 69(R) |
| 5      | A5          | 70(R) |
| 6      | A6          | 96(R) |

Tableau 18 : Réduction asymétrique de la *n* propyle phényl cétone catalysée par divers aminoalcools, le rendement en 1-phényl-1-butanol est dans tous les cas égal à 100 %.



A1 : R = R (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

A6

A2 : R = S(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

A3 : R = S(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

A4 : R = S(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

A5 : R = S(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH-CH<sub>3</sub>)

### Schéma 9 : Structure des aminoalcools

Ces résultats soulignent l'importance cruciale que présente la nature de l' aminoalcool. En effet on remarque que plus l'encombrement stérique autour des carbones portant les fonctions alcool et amine est important, plus l'excès énantiomérique est élevé. On observe aussi qu'une inversion de configuration de l' aminoalcool implique une inversion de configuration de l'alcool adduit.

- *La cétone* : plusieurs cétones différant les unes des autres par la nature des deux substituants ont été testées. Le mélange réducteur est (BH<sub>3</sub>,(S)-valinol) dans un rapport (2,1). La réduction est menée dans du T.H.F à 30°C. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 19.

Les résultats obtenus mettent en évidence un point très important relatif au catalyseur qui est la capacité de différencier le moindre changement du profil stérique des substituants de la cétone.

### c.3 Réactions apparentées

Les auteurs ont étendu leurs investigations à d'autres composés carbonylés (B74), les cas les plus intéressants sont :

| entrée | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | ee(%) |
|--------|----------------|----------------|-------|
| 1      | Méthyl         | Phényl         | 49(R) |
| 2      | Ethyl          | Phényl         | 61(R) |
| 3      | Propyl         | Phényl         | 69(R) |
| 4      | Butyl          | Phényl         | 73(R) |
| 5      | Méthyl         | B-naphtyl      | 64(R) |
| 6      | Héxyl          | Méthyl         | 10(R) |

Tableau 19 : Résultats de la réduction asymétrique de diverses cétones prochirales, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont les substituants de la cétone (72, 74).

- les halogénocétone : la réduction asymétrique de ces composés donne des halogénoalcools qui peuvent être utilisés comme précurseurs d'époxydes chiraux (schéma 10). Les résultats de la réduction de quelques halogénocétone et de la transformation de l'alcool adduit en époxyde sont rassemblés dans le tableau 20.

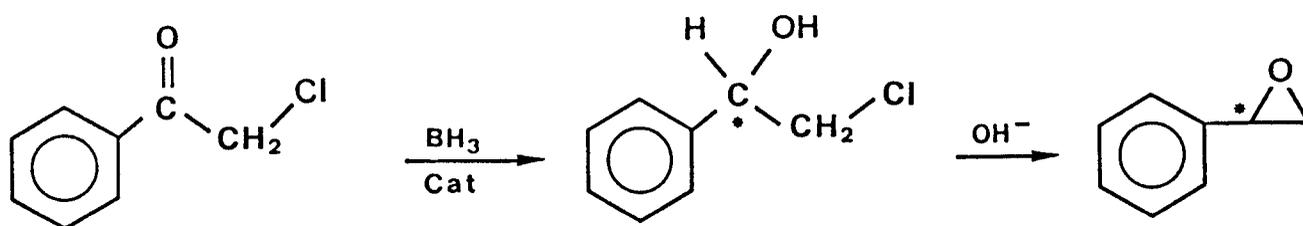


Schéma 10 : obtention d'époxyde chiral par réduction asymétrique d'une halogénocétone prochirale

| Entrée | Cétone                 | ee(Alcool) | ee(Epoxyde) |
|--------|------------------------|------------|-------------|
| 1      | PhCOCH <sub>2</sub> Cl | 96(S)      | 96(S)       |
| 2      | PhCOCH <sub>2</sub> Br | 83(S)      | 83(S)       |

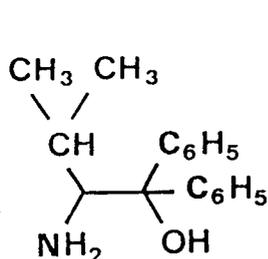
Tableau 20 : Réduction asymétrique d'halogénocétone par le complexe Borane-B<sub>2</sub>, et transformation de l'alcool adduit en époxyde.

- les oximes : la réduction asymétrique d'oximes par un hydrure métallique constitue une des principales méthodes pour la production d'amines secondaires chirales. Dans ce domaine on peut citer les travaux de LANDOR et col. (75). Ces auteurs ont étudié la réduction d'oximes prochirales par un mélange  $\text{LiAlH}_4$ -3-O-cyclohexyl-1,2-O-cyclohexylidene D-glucufuranose, le meilleur excès énantiomérique obtenu est de l'ordre de 52 %.

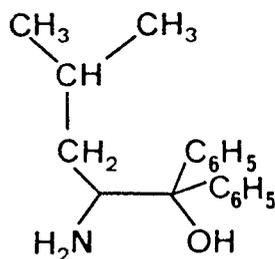
Cependant, l'utilisation du système d'ITSUNO (74) dans le même processus catalytique apporte une remarquable amélioration (jusqu'à 94 % d'excès énantiomérique). Les résultats de la réduction de l'acétophénone O-benzyloxime dans les mêmes conditions que pour les cétones sont rassemblés dans le tableau 21.

| Entrée | Aminoalcool | ee(%) |
|--------|-------------|-------|
| 1      | B1          | 87(S) |
| 2      | B2          | 91(S) |
| 3      | B3          | 94(S) |

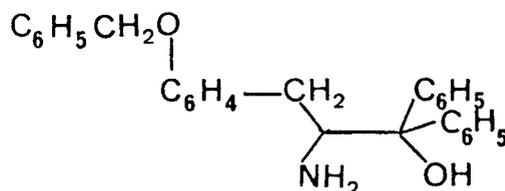
Tableau 21 : Résultats de la réduction asymétrique de l'acétophénone O-benzyloxime par le complexe Borane-Bi dans le T.H.F à 30°C.



B1



B2



B3

#### d) Réduction par l'oxazaborolidine

Corey et col. (73) ont mis au point un nouveau type de catalyseur (schéma 11) pour la réduction asymétrique des cétones prochirales en alcools chiraux.

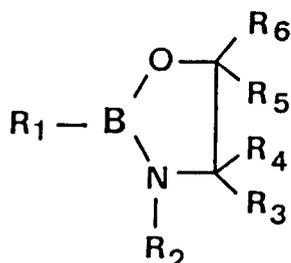


Schéma 11 : Structure d'une oxazaborolidine.

La mise au point de ce catalyseur se situe comme étant une suite logique du modèle proposé par Itsuno et col.

En effet Corey et col. ont condensé un aminoalcool chiral avec du borane pour en extraire l'oxazaborolidine (schéma 12) qui est considérée comme étant la véritable entité catalytique. Ensuite le complexe formé entre l'oxazaborolidine et le borane réduira la cétone suivant un processus asymétrique.

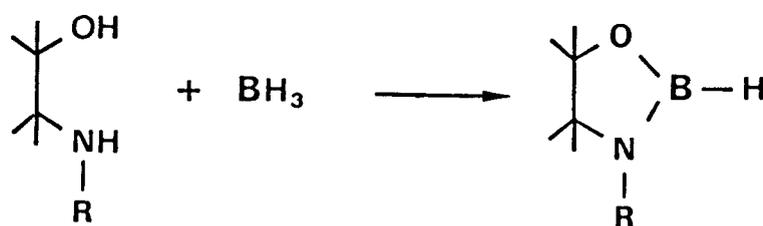
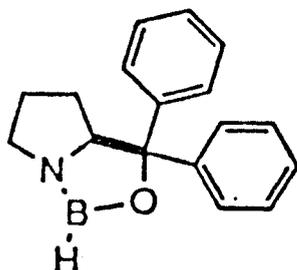


Schéma 11 : Synthèse d'une oxazaborolidine

Comme son homologue proposé par ITSUNO et col., le catalyseur de COREY constitue l'un des systèmes les plus performants dans la réduction asymétrique des cétones prochirales. Les résultats de la réduction de l'acétophénone et la propiophénone par le complexe BH<sub>3</sub>-C<sub>1</sub> sont rassemblés dans le tableau 22.



Catalyseur C1

| Entr | Cétone  | BH <sub>3</sub> <sup>a</sup> | Cat <sup>a</sup> | ee(%) |
|------|---|------------------------------|------------------|-------|
| 1    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>               | 2                            | 1                | 97(R) |
| 2    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>               | 1                            | 0,1              | 97(R) |
| 3    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>               | 1,2                          | 0,025            | 95(R) |
| 4    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>               | 1,2                          | 0,025            | 80(R) |
| 5    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1,2                          | 0,05             | 86(R) |
| 6    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,6                          | 0,05             | 90(R) |

Tableau 22 : Résultats de la réduction asymétrique de cétones aromatiques par le borane et le catalyseur C1.

a : nbre d'équivalent en BH<sub>3</sub> et en catalyseur

#### d.1 Stoechiométrie de la réaction

Les auteurs ont étudié l'évolution de l'excès énantiomérique en fonction de la variation du taux de cétone/BH<sub>3</sub>/catalyseur. Les résultats sont exposés dans le tableau 22. Une observation importante s'impose : l'oxazaborolidine est capable d'induire des excès énantiomériques très élevés même à des quantités catalytiques très faibles (2,5 % en catalyseur suffisent pour avoir un ee de 95%, entrée 3 tableau 22).

#### d.2 Mécanisme de l'induction asymétrique

D'une part les auteurs ont pu isoler et caractériser le catalyseur, d'autre part ils ont pu établir un schéma mécanistique clair du mode d'action de ce catalyseur (figure 30), et donc prédire d'avance la configuration de l'alcool préparé. Le schéma mécanistique a été établi grâce au suivi du déroulement de la réaction par R.M.N du bore.

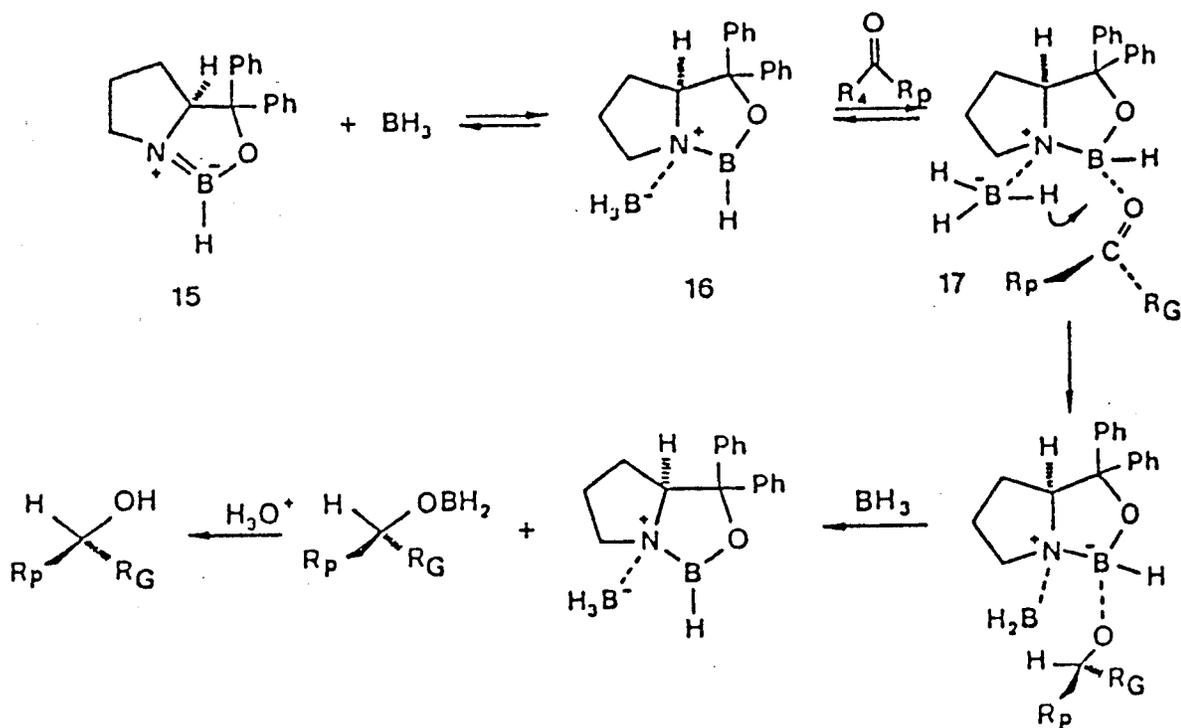


Figure 30

Dans un premier temps, le catalyseur fixe le borane par une liaison de type donneur accepteur de l'azote vers le bore, dans un second temps le bore du catalyseur fixe l'oxygène de la cétone par une liaison de même type. Ensuite il se passe un transfert cyclique d'hydrure du borane vers la cétone, cette dernière se positionnera dans le sens où son plus volumineux substituant se situe dans la région la plus dégagée. Cette étape est en fait le point clé de l'induction asymétrique d'une part, elle conditionnera la configuration de l'alcool adduit d'autre part.

L'examen de ce mécanisme nous permet de dégager deux vecteurs qui sont la force motrice du catalyseur :

- plus la structure géométrique de l'aminoalcool du catalyseur est

complexe, plus on favorise le processus asymétrique.

- le catalyseur doit avoir une vitesse de rotation élevée afin de limiter la compétition de la réduction non catalysée "phénomène de turn-over".

### *d.3 Développement apporté à cette catalyse*

En dépit du fait que le système décrit précédemment présente plusieurs avantages qui sont :

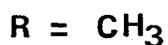
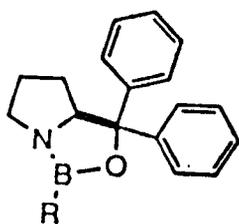
- une haute énantiosélection
- une récupération facile du catalyseur
- un temps de réaction très réduit.

il présente l'inconvénient d'être très sensible à l'air et à l'humidité, ce qui pose des problèmes de stockage et de manipulation. Corey et col. (76) ont proposé un remède à cette contrainte consistant à substituer le groupement BH dans la structure du catalyseur par un groupement BR.

L'examen des tests de ce nouveau type de catalyseur révèle qu'il n'y a aucune perte d'énantiosélectivité (tableau 23) voire même une légère augmentation.

| Cétone  | BH <sub>3</sub> (équiv) | Cat (équiv) | ee (%)  |
|---|-------------------------|-------------|---------|
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>               | 0,6                     | 0,1         | 96,5(R) |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,6                     | 0,1         | 96,7(R) |

Tableau 23 : Résultats de la réduction asymétrique de cétones aromatiques par le borane et le catalyseur C2.



### Structure du catalyseur C2

Dans le même domaine, les travaux de IN KWON YOUN et col. (B77) ont prouvé la performance du système de Corey et col. étendu à un autre aminoalcool (C4) (schéma 13). Néanmoins une nouveauté se dégage de leurs travaux qui est le faible excès énantiomérique enregistré dans le cas de la réduction des cétones aliphatiques (tableau 23, entrée 4).

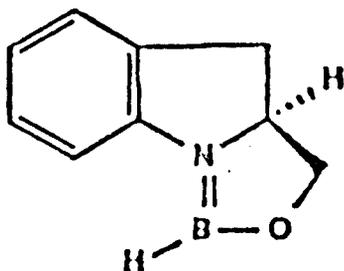


Schéma 12 : catalyseur C4

| Entrée | Cétone  | T(%) | ee(%) | tr(min) |
|--------|---|------|-------|---------|
| 1      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>                 | 96   | 97    | 10      |
| 2      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 93   | 87    | 10      |
| 3      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub> | 95   | 60    | 10      |
| 4      | nC <sub>8</sub> H <sub>19</sub> COCH <sub>3</sub>               | 94   | 46    | 10      |

Tableau 23 : Résultats de la réduction asymétrique de diverses cétones par le borane et le catalyseur C4.

#### *d.4 Extension de la méthode à des cétones ayant des groupements fonctionnels dans la chaîne latérale*

L'utilisation du borane dans la réduction asymétrique des cétones est limitée à des cétones n'ayant pas de groupements fonctionnels dans la chaîne latérale pouvant interférer avec ce dernier (exemple : amide, vinyl etc).

Cependant Corey et col. (78) ont proposé l'utilisation du catécholborane (schéma 13) comme agent réducteur.

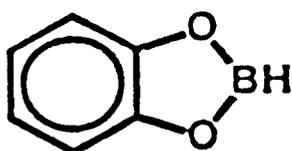


Schéma 13 : Catécholborane

Le tableau 24 présente les résultats obtenus pour différentes cétones substituées. Le catalyseur utilisé est l'oxazaborolidine C2. La réaction est menée à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans du toluène.

On remarque que moyennant une manipulation à  $-78^{\circ}\text{C}$ , le catécholborane assure une réduction sélective de la fonction carbonyle sans pour autant perdre l'énantiosélection observée dans le cas de la réduction avec le borane.

#### *2) Modèles insolubles*

Dans le cas des modèles insolubles, le catalyseur responsable de l'induction asymétrique se trouve fixé sur un support polymère insoluble de type gel ou poreux. Cette insolubilisation répond au souci d'hétérogénéiser le catalyseur et donc tirer profit des divers avantages que présente la catalyse en phase hétérogène.

Les systèmes les plus performants cités dans la littérature sont :

| Cétone | ee (%) |
|--------|--------|
|        | 92(R)  |
|        | 86(R)  |
|        | 91(R)  |
|        | 93(R)  |
|        | 81(R)  |

Tableau 24 : Résultats de la réduction asymétrique de cétones ayant des fonctions dans leurs chaînes latérales par le catalyseur C2 et le catécholborane.

a) Réduction par le borane

L'un des meilleurs catalyseur supporté est celui synthétisé par ITSUNO et col. (79-83) (schéma 14). Dans ses travaux, l'auteur a traité différents paramètres affectant la réduction asymétrique de cétones prochirales en phase hétérogène notamment le taux de réticulation, la texture du support ainsi que la charge initiale en catalyseur. Les résultats sont rassemblés dans les tableaux (25, 26).

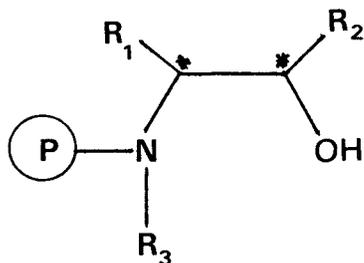
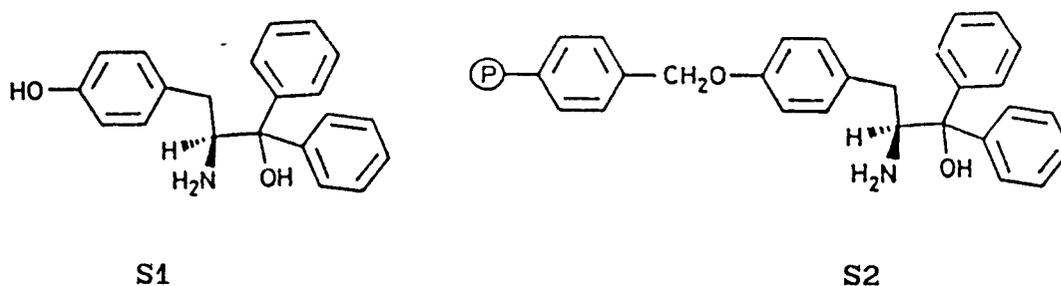


schéma 14 : Structure du catalyseur proposé par ITSUNO et col.

| Cétone | MeCOPh | EtCOPh | PrCOPh | BuCOPh |
|--------|--------|--------|--------|--------|
| ee(%)* | 76(87) | 79(79) | 88(82) | 97(93) |

Tableau 25 : Comparaison des résultats obtenus lors de la réduction de cétones prochirales par BH<sub>3</sub> catalysé par le composé modèle S1 (valeurs entre parenthèses) et son homologue supporté sur résine de Merrifield (2% en DVB) S2, (81).



| Entrée | %enDVB | DF(%)* | ee(%) |
|--------|--------|--------|-------|
| 1      | 1      | 14     | 61(R) |
| 2      | 1      | 69     | 75(R) |
| 3      | 1      | 82     | 52(R) |
| 4      | 2      | 50     | 80    |
| 5      | 2      | 56     | 72(R) |
| 6      | 20     | 27     | 58(R) |

Tableau 26 : Effet du degré de réticulation et de la charge en catalyseur (S)-prolinol sur la réduction asymétrique de la phényle propyl cétone dans le T.H.F à 30°C, (80).

\* : DF est le degré de fonctionnalisation du support en site catalytique.

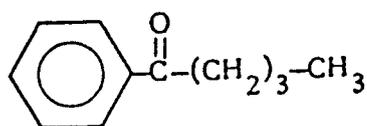
L'analyse des résultats obtenus nous révèle qu'il n'y a aucune perte d'énantiosélectivité quand on passe du composé modèle au catalyseur supporté (Tableau 25).

On remarque aussi que l'excès énantiomérique dépend fortement du taux de catalyseur greffé sur le polymère. Ainsi pour un taux de 14 %, la sélectivité est comparable à celle obtenue pour le composé modèle, un taux de 50-69 % peut par contre induire une sélectivité supérieure à celle obtenue pour le composé modèle. Ce dernier résultat est intéressant dans la mesure où moyennant des conditions expérimentales optimales, l'immobilisation du catalyseur sur un support polymère affecte positivement la stéréosélectivité du catalyseur.

En l'occurrence, aucun effet remarquable n'a été enregistré lorsque l'on varie le taux de réticulation de 1 % à 2 %, ou bien même quand on passe à une structure macroporeuse (entrée 6, tableau 26).

Cependant, les auteurs ont remarqué que globalement la vitesse de réaction en phase hétérogène est plus faible que dans le cas du composé modèle. Si la réaction est complète en moins de 20 heures en solution pour le cas du composé modèle, elle nécessite environ 70 heures pour le cas des polymères de type gel ou macroporeux.

Une des plus intéressantes propriétés que présente un catalyseur supporté est son utilisation en flux continu. Dans cette technique, on réalise des colonnes remplies de polymère catalyseur qui serviront à la réduction de cétones en continu. Les résultats de la réduction de la valérophénone par le complexe  $BH_3-S_2$  dans un rapport cétone/complexe = 0,8/1 en flux continu sont rassemblés dans le tableau 27, (83).



Valérophénone

| Nbre de Cycles | Alcool isolé<br>-----<br>Support S <sub>2</sub> | ee (%) |
|----------------|---|--------|
| 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)  |

Tableau 27 : Réduction de la valérophénone par le complexe BH<sub>3</sub>/S<sub>2</sub> en flux continu à température ambiante.

L'analyse des résultats reportés dans le tableau 27 montre que l'alcool chiral est obtenu à raison de 2,6 fois l'équivalent du support S<sub>2</sub> à la sixième rotation avec un rendement optique atteignant 93 % au maximum. Ceci met en évidence l'effet bénéfique que procure ce procédé. En effet partant d'une certaine quantité de substance optiquement active (ici le catalyseur), on peut produire une autre substance active (ici l'alcool) avec une quantité largement supérieure à celle du produit actif de départ. Cette observation est confirmée par la réduction de trois cétones différentes. Les résultats sont contenus dans le tableau 28.

| Cétone                            | nombre de cycles | Alcoolisolé<br>-----<br>Support S <sub>2</sub> | ee (%) |
|-----------------------------------|------------------|--|--------|
| PhCOCH <sub>3</sub>               | 14               | 5,8  | 66(R)  |
| PhCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 16               | 8,6  | 72(R)  |
| PhCOC <sup>4</sup> H <sub>9</sub> | 14               | 6,1  | 90(R)  |

Tableau 28 : Réduction de cétones par le support S<sub>2</sub> en flux continu à température ambiante.

*b) Réduction par NaBH<sub>4</sub>*

Le borohydrure de sodium  $\text{NaBH}_4$  qui est l'un des meilleurs agents de réduction des composés carbonyles peut être fixé sur des supports polymères fonctionnalisés. Pour étudier la réduction asymétrique de l'acétophénone, A.AKELAH et D.C.SHERRINGTON (84) ont préparé un certain nombre de polymères chiraux portant des fonctions résiduelles de type aminoacide, hydroxyacide ou hydroxyle. La complexation de ces derniers avec  $\text{NaBH}_4$  forme le complexe utilisé pour la réduction asymétrique. Les résultats obtenus par les auteurs ne mettent pas en évidence des excès énantiomériques très élevés (6 % dans les meilleurs des cas).

Dans le même domaine et au sein de notre laboratoire C.CAZE et K.ADJIDJOUNOU (85) ont utilisé avec succès le polymère chiral  $\text{S}_4$  (schéma 15). Ce dernier complexé avec le  $\text{NaBH}_4$  peut réduire l'acétophénone avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 76 %. Ce résultat constitue une nette amélioration par rapport à la performance du composé modèle et aux systèmes décrits précédemment concernant la réduction par le complexe  $\text{NaBH}_4$ /polymère support chiral.

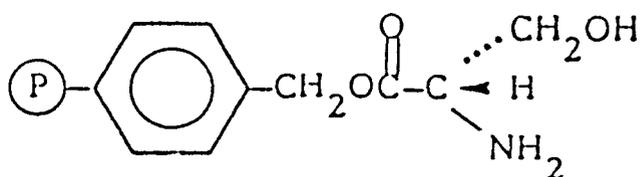


Schéma 15 : Structure du catalyseur  $\text{S}_4$ .

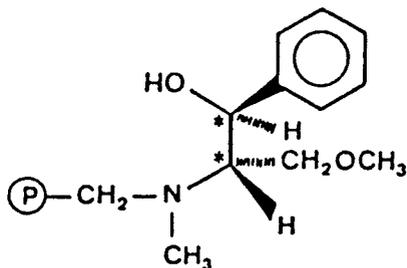
### c) Réduction par $\text{LiAlH}_4$

Plusieurs études ont été faites avec des polymères supports chiraux supportant  $\text{LiAlH}_4$  comme agent réducteur. On trouve entre autres :

- les polymères comportant le motif L-(-)-éphédrine mis en oeuvre par J.M.J FRECHET (86) dont 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 (87) dans la réduction de l'acétophénone par des polymères contenant des aminoalcools chiraux de structure suivante :



#### Support S5

le support S<sub>5</sub> étant préparé à partir d'un polymère chlorométhylé et de l'oxazoline (88).

Ces deux études ont donné des excès énantiomériques moyens. On obtient un maximum de 45 % dans le premier cas et 37 % dans le second.

## CHAPITRE II : RESULTATS EXPERIMENTAUX

## I. INTRODUCTION

Dans ce chapitre nous allons étudier la réduction asymétrique de cétones prochirales par le borane en présence d'oxazaborolidines supportées sur des polymères de type 2VT/DVB/ST et BrST/DVB/ST.

Par ailleurs, nous avons étudié la réduction de cétone par le borane en présence de composés modèles, en absence de catalyseurs, en présence d'un support qui ne contient pas de site catalytique et enfin en présence de support contenant des résidus dihydroxyborane (car dans nos catalyseurs supportés subsistent des fonctions dihydroxyboranes).

Cette étude a été menée dans le but de dégager quelques renseignements qui pourraient nous aider à comprendre les différents résultats de la réduction asymétrique en présence de catalyseurs supportés.

## II. REDUCTION NON ASYMETRIQUE

Le tableau 29 traduit les différentes cinétiques de réduction de la propiophénone par  $BH_3$ , en présence respectivement des supports S3, S5 et S471.

L'analyse de ce tableau nous permet de dégager plusieurs constatations très intéressantes :

- On remarque que sans catalyseur la réduction prend fin en 6 heures, par ailleurs l'introduction d'un support polymère (ne portant pas de site catalytique) dans le milieu réactionnel a pour conséquence une cinétique de réduction plus lente que dans le cas où on a uniquement  $BH_3$  ; on remarque aussi que la cinétique de réduction est plus rapide quand le taux de DVB passe de 2 à 1 % (la réduction est terminée en 8 heures pour le support S3 et en 15 heures pour le support S5).

| Entrée | tr(heures) | T <sub>1</sub> (%) | T <sub>2</sub> (%) | T <sub>3</sub> (%) | T <sub>4</sub> (%) |
|--------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1      | 1          | 50                 | 25                 | 22                 | 18                 |
| 2      | 3          | 87                 | 58                 | 52                 | 36                 |
| 3      | 6          | 100                | 85                 | 75                 | 46                 |
| 4      | 8          | -                  | 100                | 86                 | 51                 |
| 5      | 12         | -                  | -                  | 91                 | 55                 |
| 6      | 15         | -                  | -                  | 100                | 60                 |
| 7      | 24         | -                  | -                  | -                  | 61                 |
| 8      | 30         | -                  | -                  | -                  | 63                 |

**Tableau 29 : Cinétiques de réductions non catalytiques de la propiophénone.**

T<sub>1</sub> : réduction par BH<sub>3</sub>

T<sub>2</sub> : réduction par BH<sub>3</sub> en présence du support S3

T<sub>3</sub> : réduction par BH<sub>3</sub> en présence du support S5

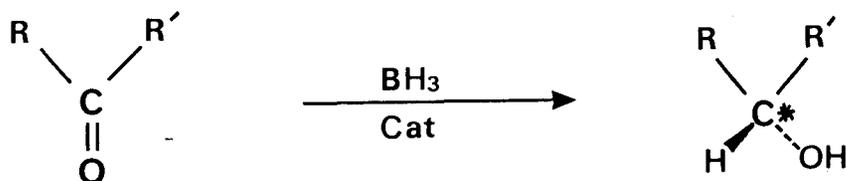
T<sub>4</sub> : réduction par BH<sub>3</sub> en présence du support S471

Pour expliquer ces observations, on peut avancer l'argument suivant : dans le milieu réactionnel le borane et la cétone se répartissent à l'intérieur et à l'extérieur des billes de polymère. A l'intérieur la réduction est plus lente car on a une viscosité plus élevée (phénomène qui s'accroît quand on passe de 1 à 2 % en DVB) d'où une probabilité de collision entre le borane et la cétone plus réduite, ainsi même si la réduction à l'extérieur des billes a lieu, la cinétique globale est retardée.

- Le dernier cas est celui où la réduction par le borane est effectuée en présence de supports contenant des résidus dihydroxyborane. Dans ce cas la cinétique de la réduction est encore plus lente. En effet il faut un temps de réaction de 30 heures pour que le taux de conversion atteigne 63 %. Dans ce cas, on peut penser qu'en plus de la viscosité intrinsèque au support s'ajoute le fait que les groupements dihydroxyborane peuvent complexer le borane et donc retarder la cinétique globale de la réduction.

### III. REDUCTION AVEC LES COMPOSES MODELES

#### 1) La réaction



#### 2) Mode opératoire

Dans un ballon tricol muni d'une entrée et sortie d'azote, on introduit une solution du composé modèle dans du T.H.F. Le borane ( $\text{BH}_3\text{S}(\text{Me})_2$ , 10,1 N) est ensuite additionné. Le mélange ainsi préparé est agité sous azote pendant 30 minutes. On arrête le débit d'azote puis une solution de cétone dans du T.H.F est ensuite additionnée goutte à goutte (on étalera l'addition sur environ 10 minutes, toutes les cétones ont été stockées au préalable sur de l'hydrure de calcium et distillées immédiatement avant utilisation).

A la fin du temps de la réaction, la mixture sera hydrolysée par une solution d'acide chlorhydrique 2N. A ce stade on remarque l'apparition d'un précipité blanchâtre dû au chlorhydrate de l'aminoalcool de l'oxazaborolidine. On filtre la solution puis on extrait le filtrat par trois portions d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies seront lavées avec deux portions d'une solution saturée de NaCl. La phase organique ainsi lavée sera concentrée au rotavapor puis distillée au four tubulaire.

#### 3) Résultats

Les résultats de la réduction asymétrique de la propiophénone par le borane en présence des composés modèles PC5M et S32M (schéma 16) à température ambiante figurent dans les tableaux 30 et 31.

| Entrée | Rapport<br>cat/cét/BH <sub>3</sub> | T(%) | ee(%) |
|--------|------------------------------------|------|-------|
| 1      | 0,1/1/1                            | 100  | 63    |
| 2      | 0,3/1/1                            | 100  | 73    |

Tableau 30 : Résultats de la réduction de la propiophénone par le composé modèle PC5M, la durée de la réduction est de 30 minutes.

| Entrée | Cétone                             | Rapport<br>cat/cét/BH <sub>3</sub> | T(%) | ee(%) |
|--------|------------------------------------|------------------------------------|------|-------|
| 1      | CH <sub>3</sub> COPh               | 0,1/1/1                            | 100  | 74    |
| 2      | CH <sub>3</sub> COPh               | 0,3/1/1                            | 100  | 78    |
| 3      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COPh | 0,1/1/1                            | 100  | 73    |
| 4      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COPh | 0,3/1/1                            | 100  | 76    |

Tableau 31 : Résultats de la réduction de l'acétophénone et de la propiophénone par le composé modèle S32M, la durée de la réduction est de 30 minutes.

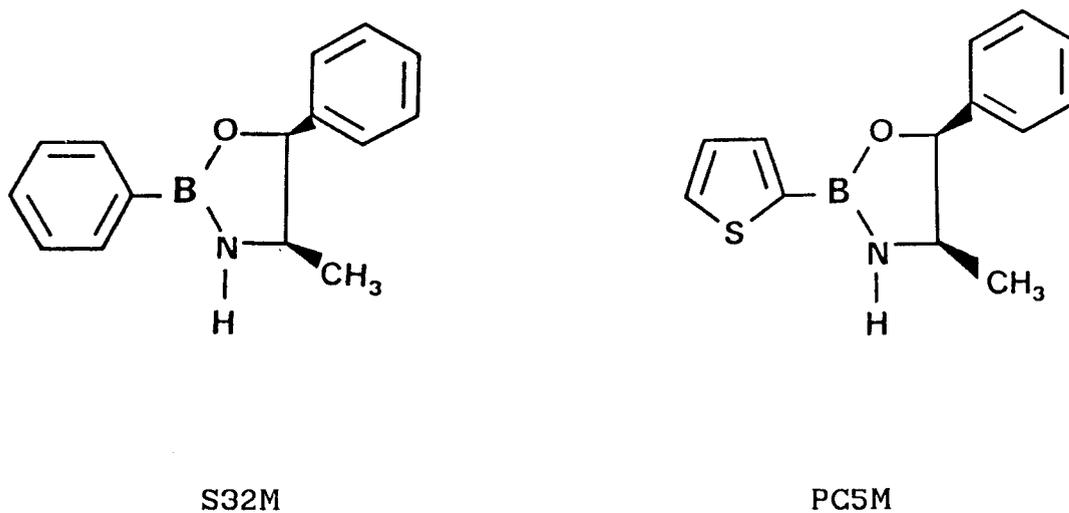


Schéma 16 : Structure des composés modèles S32M et PC5M.

Les résultats obtenus montrent que les composés modèles utilisés sont capables d'induire à la fois de bons excès énantiomériques ainsi qu'une cinétique de réduction très rapide (la réduction est terminée en 30 minutes). Par ailleurs la substitution d'un noyau phényle par un noyau thiophène dans la structure des composés modèles ne provoque pas de changement au niveau des résultats de la réduction.

En conclusion de cette étude, la présence d'oxazaborolidine dans le milieu réactionnel induit une réduction à la fois stéréosélective et rapide. Par ailleurs, la présence d'un support polymère (que l'on pouvait imaginer inerte) retarde cette cinétique. De ce fait, dans notre cas où la catalyse est menée par des oxazaborolidines supportées on assistera à une compétition entre le site catalytique qui aura tendance à accélérer la réduction et "l'effet" polymère qui tend à retarder cette réduction.

#### IV. REDUCTION ASYMETRIQUE AVEC LES SUPPORTS 2VT/DVB/ST

##### 1) *Mode opératoire*

*Procédure typique établie pour le support PC6.*

Dans un ballon sec, muni d'une entrée et sortie d'azote on charge 1,17 g (1,1 mmoles de catalyseur) de la résine PC6 (0,95 mmoles/g) et 15 ml de T.H.F sec. On attend environ 1 heure sous agitation, temps nécessaire pour que la résine gonfle. On additionne ensuite 1,1 ml (11,1 mmoles) d'une solution de  $\text{BH}_3\text{S}(\text{CH}_3)_2$ , T.H.F (10,1N) à l'aide d'une seringue préalablement purgée d'azote. A ce niveau on peut arrêter le débit d'azote (pour éviter l'entraînement du borane par l'azote). On agite environ 30 minutes puis on additionne goutte à goutte une solution d'acétophénone (1,33 g, 11,1 mmoles) dans 1 ml de T.H.F.

On maintient une agitation modérée (pour éviter la détérioration des billes de polymère) pendant 24 heures. La phase organique sera aspirée par une seringue, le polymère lavé avec du T.H.F. La phase organique et la solution de lavage seront réunies puis hydrolysées avec une solution d'acide chlorhydrique (2N), on extrait la phase organique à l'aide de trois portions de 10 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques ainsi lavées seront réunies puis lavées avec un solution saturée de NaCl (2 fois 10 ml), puis séchées sur du sulfate de magnésium anhydre (30 minutes avec

agitation). Une concentration au rotavapor puis une distillation au four tubulaire fourniront une huile prête à être analysée.

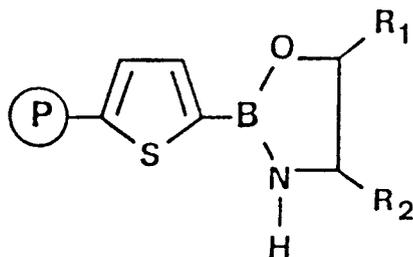
## 2) Résultats

### a) Cas des gels

Dans un premier temps, nous avons étudié :

1) l'influence de la nature chimique du centre chiral du catalyseur sur la stéréosélectivité de la réduction de l'acétophénone et de la propiophénone.

2) le rapport catalyseur/cétone/borane. Pour cette finalité nous avons synthétisé un large éventail de polymères supports chiraux (schéma 17), différents les uns des autres par la nature de l'aminalcool. Les différents supports catalyseurs ont été utilisés une première fois pour la réduction de l'acétophénone, lavés abondamment avec du T.H.F sous azote puis réutilisés pour la réduction de la propiophénone. Les résultats de la réduction sont rassemblés dans les tableaux 32 et 33.



|     | R1                  | R2                                    |
|-----|---------------------|---------------------------------------|
| PC1 | Ph(S)               | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> (S)  |
| PC2 | CH <sub>3</sub> (S) | H                                     |
| PC3 | H                   | CH <sub>3</sub> (S)                   |
| PC4 | H                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (S) |
| PC5 | Ph(R)               | CH <sub>3</sub> (S)                   |

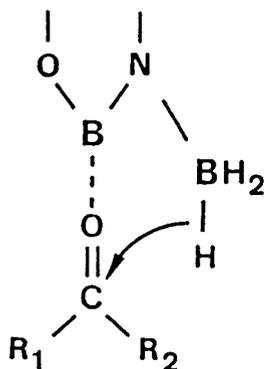
Schéma 17 : Structure des divers catalyseurs gels utilisés pour la réduction asymétrique.

| Entrée | Sup | Rapport<br>Cat/cét/BH <sub>3</sub> | T(%) | ee(%)<br>config |
|--------|-----|------------------------------------|------|-----------------|
| 1      | PC1 | 0,1/1/1                            | 47   | 9(R)            |
| 2      | PC1 | 0,3/1/1                            | 48   | 20              |
| 3      | PC2 | 0,1/1/1                            | 55   | 8(S)            |
| 4      | PC2 | 0,3/1/1                            | 58   | 33              |
| 5      | PC3 | 0,1/1/1                            |      | 11(R)           |
| 6      | PC3 | 0,3/1/1                            | 41   | 27              |
| 7      | PC4 | 0,1/1/1                            | 42   | 11 (R)          |
| 8      | PC4 | 0,3/1/1                            | 48   | 43              |
| 9      | PC5 | 0,1/1/1                            | 46   | 21(R)           |
| 10     | PC5 | 0,3/1/1                            | 56   | 48              |

Tableau 32 : Résultats de la réduction asymétrique de l'acétophénone par BH<sub>3</sub> catalysée par divers supports polymères chiraux.

L'analyse des résultats obtenus nous permet de dégager plusieurs constatations concernant la réduction asymétrique catalysée par des supports polymères chiraux.

L'excès énantiomérique dépend fortement de la nature de l'aminoalcool. Cette observation est en parfait accord avec le mécanisme du mode d'action de l'oxazaborolidine. Pour expliquer cette observation, reprenons l'état de transition du mécanisme réactionnel :



| Entrée | Sup | Rapport<br>Cat/cét/BH <sub>3</sub> | T(%) | ee(%) |
|--------|-----|------------------------------------|------|-------|
| 1      | PC1 | 0,1/1/1                            | 36   | 7(R)  |
| 2      | PC1 | 0,3/1/1                            | 41   | 18    |
| 3      | PC2 | 0,1/1/1                            | 49   | 9(S)  |
| 4      | PC2 | 0,3/1/1                            | 54   | 38    |
| 5      | PC3 | 0,1/1/1                            | 58   | 13(R) |
| 6      | PC3 | 0,3/1/1                            | 53   | 27    |
| 7      | PC4 | 0,1/1/1                            | 44   | 8(R)  |
| 8      | PC4 | 0,3/1/1                            | 46   | 36    |
| 9      | PC5 | 0,1/1/1                            | 33   | 27(R) |
| 10     | PC5 | 0,3/1/1                            | 45   | 46    |

**Tableau 33 : Résultats de la réduction asymétrique de la propiophénone par divers polymères supports chiraux**

Sachant que l'aminoalcool est chiral on aura une face de l'oxazaborolidine qui est plus dégagée que l'autre, dans cette situation la cétone se positionne préférentiellement dans le sens où son plus volumineux substituant se trouve dans la zone la plus dégagée ce qui oriente la réduction plutôt vers un énantiomère qu'un autre. De ce fait des aminoalcools avec des profils stériques différents induiront des encombrements stériques différents de part et d'autres de l'oxazaborolidine donc des inductions asymétriques différentes.

Un autre paramètre définit aussi la performance d'une oxazaborolidine et qui est la vitesse de rotation du cycle catalytique. En effet dans le milieu réactionnel se passe aussi la réduction par le BH<sub>3</sub> non complexé qui produit l'alcool racémique ; donc plus la vitesse du cycle catalytique est élevée plus on limite la compétition de ce dernier processus.

Une autre observation très intéressante est à souligner : pour tous les catalyseurs testés l'excès énantiomérique est fortement influencé par

le taux catalyseur/cétone/borane. En effet quand on passe d'un taux de 0,1/1/1 à un taux de 0,3/1/1, l'excès énantiomérique se trouve multiplié par un facteur égal à au moins 2. En l'occurrence même à un taux de 0,3/1/1 l'excès énantiomérique reste faible par rapport à celui induit par le composé modèle (comparer entrée 2 tableau 30 et entrée 10, tableau 33).

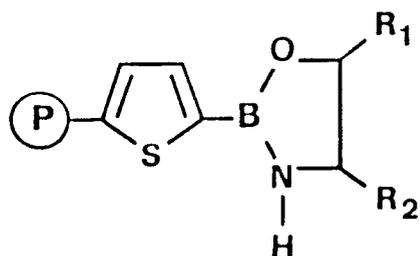
Par ailleurs, la cinétique de ces réductions est beaucoup plus lente par rapport à celle observée dans le cas des composés modèles. Pour expliquer cette observation, on peut se référer aux résultats établis précédemment sur l'effet polymère, ainsi qu'à l'influence des groupements dihydroxyborane résiduels.

Il est à souligner aussi que l'on n'observe pas une variation significative de l'excès énantiomérique quand on passe de la propiophénone à l'acétophénone, ceci est probablement dû au fait que nos catalyseurs supportés n'ont pas la capacité de détecter la variation du profil stérique correspondant à ces deux cétones. L'influence du profil stérique de la cétone réduite sera discutée en détail dans un paragraphe ultérieur.

#### *b) Cas des polymères poreux*

Le protocole expérimental est identique à celui des polymères gels. La structure des supports catalyseurs poreux est illustrée par le schéma 18. Les résultats de la réduction asymétrique de l'acétophénone sont reportés dans le tableau 34.

Les résultats exposés dans ce tableau nous donnent des renseignements sur l'influence de la texture du support sur la stéréosélectivité et la cinétique de la réduction. En effet on observe que dans tous les cas l'excès énantiomérique induit par un support catalyseur gel est voisin de celui du poreux, on remarque aussi qu'en passant d'une structure gel à une structure poreuse on observe la même évolution de l'excès énantiomérique en fonction de la nature de l'aminoalcool.



R1

R2

|     |                 |                                   |
|-----|-----------------|-----------------------------------|
| PP1 | Ph              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>  |
| PP2 | CH <sub>3</sub> | H                                 |
| PP3 | H               | CH <sub>3</sub>                   |
| PP4 | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| PP5 | Ph              | CH <sub>3</sub>                   |

Schéma 18 : Structure des divers catalyseurs poreux utilisés pour la réduction asymétrique.

| Entrée | Support | Rapport<br>Cat/cét/BH <sub>3</sub> | * ee(%) |
|--------|---------|------------------------------------|---------|
| 1      | PP1     | 0,1/1/1                            | 5(7)    |
| 2      | PP2     | 0,1/1/1                            | 4(9)    |
| 3      | PP3     | 0,1/1/1                            | 11(13)  |
| 4      | PP4     | 0,1/1/1                            | 8(12)   |
| 5      | PP5     | 0,1/1/1                            | 26(27)  |

Tableau 34 : Résultats de la réduction asymétrique de la propiophénone par divers supports catalyseurs poreux, les valeurs entre parenthèses correspondent aux polymères de type gel.

\* Pour tous les supports le taux de conversion de la réduction est de l'ordre de 100 %.

Cependant dans le cas des supports poreux, les taux de conversion

sont largement supérieurs à ceux des polymères gel. Ce dernier résultat découle du fait que dans le cas des polymères de type gel les réactifs diffusent à l'intérieur des billes et donc comme on a mentionné au début du chapitre l'effet polymère ralentit la cinétique de la réaction qui est contrôlée par la vitesse de diffusion des réactifs au sein des gels. Cependant dans le cas d'une structure poreuse les sites catalytiques introduits par postmodification sont de ce fait accessibles.

### *3) Paramètres influençant la réduction*

Dans la suite de ce travail nous allons étudier l'influence d'un certain nombre de paramètres sur la stéréosélectivité et la cinétique de la réduction. Ces paramètres sont :

- la charge du support en catalyseur
- le profil stérique de la cétone
- la température
- le solvant
- le degré de réticulation.

Pour cette étude nous avons sélectionné le catalyseur supporté le plus performant en l'occurrence celui à base de (1R, 2S)-(-)-noréphédrine.

#### *a) La charge en catalyseur*

Trois supports de type gel à charges en catalyseur différentes ont été testés. Les résultats de la réduction de la propiophénone et de l'acétophénone dans le T.H.F à température ambiante sont reportés dans les tableaux 35 et 36.

Les résultats obtenus soulignent l'importance que revêt le taux de catalyseur fixé sur le support. En effet on remarque que l'on obtient une nette amélioration de l'excès énantiomérique et du taux de conversion quand on passe d'un taux de 0,34 à 0,95 mmoles/g, ce résultat est valable pour l'acétophénone comme pour la propiophénone.

Cependant une augmentation du taux de site actif à une valeur de 2,12 mmoles/g n'apporte plus d'amélioration ni au niveau de la

stéréosélectivité ni au niveau de la cinétique.

On peut expliquer ces observations par le raisonnement suivant : dans le cas du support PC5 (à 0,34 mmoles/g) la charge en catalyseur est faible, le polymère catalyseur se comporte comme un milieu très dilué, il en résulte une moins bonne accessibilité des réactifs au site catalytique qui est responsable à la fois d'une réduction stéréosélective et quantitative.

| Entrée | Supp | catalyseur<br>(mmoles/g) | T(%) | ee(%) |
|--------|------|--------------------------|------|-------|
| 1      | PC5  | 0,34                     | 45   | 46    |
| 2      | PC6  | 0,95                     | 79   | 56    |
| 3      | PC7  | 2,12                     | 62   | 53    |

Tableau 35 : Influence de la charge en catalyseur sur la réduction de la propiophénone, rapport cat/cét/BH<sub>3</sub> : 0,3/1/1, temps de réaction : 24h.

| Entrée | Supp | Catalyseur<br>(mmoles/g) | T(%) | ee(%) |
|--------|------|--------------------------|------|-------|
| 1      | PC5  | 0,34                     | 39   | 46    |
| 2      | PC6  | 0,95                     | 81   | 61    |
| 3      | PC7  | 2,12                     | 79   | 60    |

Tableau 36 : Influence de la charge en catalyseur sur la réduction de l'acétophénone, rapport cat/cét/BH<sub>3</sub> : 0,3/1/1, temps de réaction : 24h.

Ce raisonnement est appuyé par les résultats obtenus avec le support PC6 où l'augmentation de la charge en catalyseur s'accompagne d'une élévation à la fois de l'excès énantiomérique et du taux de conversion.

Cependant, à l'effet bénéfique de l'augmentation de la charge en

catalyseur s'oppose un effet néfaste qui est le fait qu'à forte charge en catalyseur on assiste à une forte concentration locale en catalyseur d'où un encombrement élevé autour du site catalytique défavorable au processus catalytique, c'est pourquoi on n'a enregistré aucune amélioration des résultats quand on est passé à une charge de 2,12 mmoles/g.

### *b) Le profil stérique de la cétone*

Pour tester le comportement de notre catalyseur vis à vis des cétones, en d'autres termes son aptitude à détecter les variations du profil stérique des cétones à réduire, nous avons sélectionné des cétones aromatiques, des cétones aromatiques fonctionnalisées au sein de leurs chaînes latérales et enfin des cétones aliphatiques. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 37.

Ces résultats mettent en évidence l'importance cruciale de la nature de la cétone à réduire. On remarque qu'on a globalement de bons excès énantiomériques s'agissant des cétones aromatiques (entrées 1 à 4, tableau 37) par contre on enregistre une chute importante à la fois du taux de conversion et de l'excès énantiomérique dans le cas des cétones aliphatiques (entrées 5 et 6, tableau 37). Ce résultat n'est pas très surprenant dans la mesure où les mêmes observations ont été faites dans le cadre des travaux de YOUN et col. (77) en phase homogène.

Pour expliquer la chute au niveau de l'excès énantiomérique, on peut se référer au schéma de l'état de transition du processus établi précédemment. Dans ce schéma la cétone complexée par le bore se positionne de façon à ce que son plus volumineux substituant se trouve (préférentiellement) dans la zone la plus dégagée du complexe, ainsi plus ce substituant est volumineux plus ce phénomène s'accroît (et inversement) et donc plus l'induction asymétrique est élevée (ou éventuellement plus réduite). Dans cette situation il est clair que la présence de noyau aromatique dans les cétones aromatiques impliquerait une induction asymétrique plus élevée que dans le cas des cétones aliphatiques.

Par ailleurs, on peut formuler un autre argument qui est le fait que

les fonctions carbonyles des cétones aromatiques sont plus réactives que celles des cétones aliphatiques. Dans cette situation la vitesse de rotation du cycle catalytique "turn over" est plus élevée, ce qui limite la compétition de la réduction non asymétrique (par le borane non complexé par le catalyseur) et donc de ce fait on assiste dans le cas des cétones aromatiques à une réduction plus stéréosélective et plus quantitative.

| Entrée | cétone                        | cat<br>(mmol/g) | T(%) | ee(%) |
|--------|-------------------------------|-----------------|------|-------|
| 1      | Acétophénone                  | 0,95            | 81   | 61    |
| 2      | Propiophénone                 | 0,95            | 79   | 56    |
| 3      | para-méthoxy<br>propiophénone | 0,95            | 35   | 62    |
| 4      | 2 chloro<br>acétophénone      | 0,95            | 85   | 65    |
| 5      | Butanone 2                    | 0,95            | 43   | 24    |
| 6      | Pentanone 2                   | 0,95            | 40   | 30    |

Tableau 37 : Réduction asymétrique de diverses cétones à température ambiante dans du T.H.F dans un rapport cat/cét/BH<sub>3</sub> de l'ordre de 0,3/1/1, le temps de réaction est 24h.

*c) La température*

La réduction asymétrique de l'acétophénone a été étudiée à différentes températures. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 38.

| Entrée | Catalyseur<br>(mmoles/g) | T( C) | T(%) | ee(%) |
|--------|--------------------------|-------|------|-------|
| 1      | 0,95                     | -25   | 22   | 7     |
| 2      | 0,95                     | 0     | 55   | 52    |
| 3      | 0,95                     | 24    | 81   | 61    |
| 4      | 0,95                     | 30    | 89   | 59    |
| 5      | 0,95                     | 45    | 85   | 32    |

Tableau 38 : Influence de la température sur la stéréosélectivité de la réduction de l'acétophénone dans le T.H.F dans un rapport cat/cét/BH<sub>3</sub> : 0,3/1/1.

Les résultats obtenus mettent en évidence les limites effectives d'utilisation du catalyseur vis à vis de la température. En effet on remarque qu'à -25°C on enregistre une chute importante du taux de conversion et de l'excès énantiomérique. Pour expliquer ce résultat, deux paramètres peuvent intervenir :

- une solvation des chaînes macromoléculaires plus réduite à basse température (89) donc une accessibilité réduite aux sites catalytiques.
- une désactivation de la cinétique globale de la réduction.

Cette chute est aussi observée à 45°C mais uniquement au niveau de l'excès énantiomérique, ce résultat est sans doute dû au fait qu'à haute température la réduction par le borane est plus rapide, il s'ensuit donc un accroissement de la réduction non catalysée d'où une baisse de la stéréosélectivité au profit d'un taux de conversion élevé.

Néanmoins dans la gamme de température de 0°C à 30°C, la réduction asymétrique est effective tant du point de vue stéréosélectivité que cinétique.

#### *d) Le degré de réticulation*

Le degré de réticulation est un élément très important dans la mise au

point d'une utilisation d'un polymère en tant que support de catalyseur, substrat ou de réactif. En effet des supports avec des degrés de réticulation différents induiront des microenvironnements différents autour des sites actifs et par conséquent une réactivité différente.

Dans ce domaine nous avons préparé différents supports catalyseurs à des taux de réticulation variables. Nous avons ensuite étudié la variation du taux de gonflement de ces supports en fonction du degré de réticulation. Les résultats obtenus figurent dans le tableau 39.

| Entrée | Sup | DVB(%) | Catalyseur<br>(mmoles/g) | q(Vh/Vs) |
|--------|-----|--------|--------------------------|----------|
| 1      | PC8 | 1      | 1,2                      | 1,95     |
| 2      | PC5 | 2      | 0,34                     | 1,67     |
| 2      | PC6 | 2      | 0,98                     | 1,11     |
| 3      | PC9 | 5      | 0,08                     | 0,2      |

**Tableau 39 : Influence du degré de réticulation sur le taux de gonflement des supports dans le T.H.F à 21 °C.**

Comme on pouvait s'y attendre une augmentation du degré de réticulation a pour conséquence une diminution du taux de gonflement. Ce résultat peut être un argument pour comprendre une éventuelle variation de la réactivité des catalyseurs supportés en fonction du degré de réticulation.

Par la suite nous avons testé le comportement de ces supports catalyseurs vis à vis de la réduction asymétrique de la propiophénone dans le T.H.F à température ambiante avec un taux cat/cét/BH<sub>3</sub> égal à 0,3/1/1. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 40.

| Entrée | %CLX            | Cataly<br>(mmoles/g) | tr(heure) | T(%) | ee(%) |
|--------|-----------------|----------------------|-----------|------|-------|
| 1      | 1               | 1,2                  | 6         | 88   | 61    |
| 2      | 2               | 0,95                 | 24        | 79   | 56    |
| 3      | 5               | 0,28                 | 24        | 35   | 12    |
| 4      | 5               | 0,28                 | 70        | 56   | 10    |
| 5      | 2 <sup>a</sup>  | 0,34                 | 24        | 33   | 27    |
| 6      | 40 <sup>b</sup> | -                    | 24        | 100  | 26    |

**Tableau 40 : Influence du degré de réticulation sur la réduction asymétrique de la propiophénone.**

**a -** taux cat/cét/BH<sub>3</sub> = 0,1/1/1

**b -** taux cat/cét/BH<sub>3</sub> = 0,1/1/1, le support a été synthétisé en présence d'heptane comme agent porogène.

Les résultats obtenus confirment le rôle majeur que joue le degré de réticulation dans le processus catalytique. En effet on remarque que le passage de 2 à 1 % en agent réticulant (entrées 1 et 2, tableau 40) provoque une nette augmentation du taux de conversion (pour le premier 79 % de conversion sont atteints en 24 heures, alors que pour le deuxième 88 % de conversion sont atteints en 6 heures), l'excès énantiomérique quant à lui subit une élévation modérée (5 %). Le gel préparé avec 5 % en agent réticulant (entrées 3 et 4) exhibe une cinétique de réduction encore plus lente (56 % de conversion pour un temps de réaction de 70 heures) d'une part, d'autre part on enregistre une chute importante de la stéréosélectivité de la réaction (ee = 12 %).

Ces observations peuvent être expliquées par le fait que plus on augmente le taux de réticulant, plus le taux de gonflement est faible (voir tableau 39). Dans cette situation on assiste à une diffusion réduite des réactifs à l'intérieur du support ainsi que des produits de la réduction à l'extérieur du support. Il s'ajoute à cela une viscosité élevée quand le taux de réticulant augmente ainsi tous ces facteurs ont tendance à défavoriser la réduction catalysée et en conséquence induire de

faibles résultats.

En règle générale dans le cas d'une réaction contrôlée par la diffusion des réactifs dans le gel, la vitesse de la réaction peut s'écrire :

$$V = f(D^*) \text{ et } D = D_0[(Q-1)/(Q+1)]$$

donc plus le taux de gonflement (Q) est faible (taux de réticulant élevé tout en restant dans le cas d'un gel) plus la vitesse de la réaction est faible.

Ce phénomène s'accroît pour le support PC9 (5 % en DVB). En effet en plus du degré de réticulation s'ajoute le fait qu'il est faiblement chargé.

En l'occurrence le passage d'un gel à 2 % en agent réticulant à un polymère poreux à 40 % en réticulant ne provoque pas un changement considérable sur le processus catalytique du fait que dans le cas de la structure poreuse, le site catalytique introduit par postmodification est accessible.

#### *e) Le solvant*

Dans notre investigation nous avons étudié l'influence de la nature du solvant sur la réduction asymétrique de l'acétophénone et de la propiophénone, le support polymère est le PC6, le rapport cat/cét/BH<sub>3</sub> est de l'ordre de 0,3/1/1. Les résultats sont reportés dans le tableau 41.

Ces résultats obtenus mettent en évidence l'importance considérable que revêt le solvant. En effet on obtient le meilleur résultat avec le T.H.F, un résultat moyen avec le toluène et de très faibles résultats quand on utilise le 1,4 dioxanne ou le méthanol comme solvant.

Au cours de la manipulation on a remarqué que le polymère catalyseur gonfle mieux dans le T.H.F que dans le toluène, peu dans le 1,4 dioxanne et pratiquement pas dans le méthanol.

Il est clair que plus le support catalyseur gonfle dans le solvant plus on favorise le transport des réactifs vers le site catalytique d'où une réduction plus stéréosélective et plus quantitative.

| Entrée | Solvant      | Acétophénone |       | Propiophénone |       |
|--------|--------------|--------------|-------|---------------|-------|
|        |              | T(%)         | ee(%) | T(%)          | ee(%) |
| 1      | T.H.F        | 81           | 61    | 79            | 56    |
| 2      | Toluène      | 75           | 53    | 78            | 50    |
| 3      | 1,4 dioxanne | 28           | 9     | 30            | 5     |
| 4      | Méthanol     | 4            | 0     | 10            | 0     |

Tableau 41 : influence de la nature du solvant sur la réduction asymétrique de l'acétophénone et de la propiophénone.

### *f) Conclusion*

Dans ce paragraphe nous avons essayé d'optimiser l'utilisation d'oxazaborolidine supportée en tant que catalyseur de la réduction asymétrique de cétones prochirales. Pour cette finalité nous avons étudié l'influence d'un large éventail de paramètres.

Nous avons trouvé au cours de ces investigations que le déroulement du processus catalytique est lié fortement à la nature du solvant, de la cétone, du degré de réticulation, de la charge en catalyseur et la température. Pour le catalyseur à base de noréphédrine nous citons ici un tableau où figurent les conditions optimales d'utilisation.

| %D.V.B         | Solv  | Cataly <sup>b</sup><br>(mmoles/g) | T( C) | T(%) | ee(%) |
|----------------|-------|-----------------------------------|-------|------|-------|
| 2 <sup>a</sup> | T.H.F | 0,98                              | 25    | 81   | 61    |

a : le gel à 2 % de DVB a été préféré à celui à 1 % car il présente de meilleures propriétés mécaniques

b : le rapport cat/cét/BH<sub>3</sub> est de l'ordre de 0,3/1/1.

#### 4) *Recyclage du catalyseur*

Comme on a cité dans le chapitre "bibliographie", l'avantage majeur que présente un polymère catalyseur insoluble est sa récupération facile, ce qui ouvre la voie à son recyclage. Dans cet axe nous avons testé le recyclage du polymère catalyseur PC6, la réduction de la propiophénone est menée à température ambiante dans du T.H.F dans un rapport cat/cet/BH<sub>3</sub> de l'ordre de 0,3/1/1.

##### a) *Mode opératoire*

Dans un ballon muni d'une entrée et sortie d'azote, d'un bouchon à jupe, on charge 1,5 g de résine catalytique (PC6), on recouvre la résine de 10 ml de T.H.F sec, la mixture sera agitée pendant 1 heure et demi sous azote. Le flux d'azote sera coupé et 1,45 ml d'une solution de BH<sub>3</sub>S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, T.H.F (10,1 M) seront additionnés à l'aide d'une seringue préalablement purgée d'azote, on additionnera enfin une solution d'acétophénone (1,77 g soit 14,7 mmoles) dans 2 ml de T.H.F, la mixture ainsi préparée sera agitée pendant 24 heures.

A la fin du temps de réaction, on arrête l'agitation. La phase liquide sera aspirée par une seringue, l'hydrolyse et la récupération de l'alcool se feront d'une façon classique. Le polymère catalyseur qui sera lavé deux fois avec 10 ml de T.H.F sec puis suspendu dans 10 ml de T.H.F sous azote est prêt à catalyser une seconde réduction de l'acétophénone par le borane. Il est à noter que nous n'avons pas pu effectuer plus de quatre cycles. En effet l'agitation mécanique prolongée a réduit le polymère en fine poudre, sa séparation du milieu réactionnel devient alors très

difficile.

### *b) Résultats*

Les résultats du test de recyclage figurent dans le tableau 42.

| Entrée | Cycle | T(%) | ee(%) | Alcoolisé<br>-----<br>Support |
|--------|-------|------|-------|-------------------------------|
| 1      | 1     | 81   | 61    | 2,7                           |
| 2      | 2     | 77   | 58    | 5,27                          |
| 3      | 3     | 83   | 63    | 8,03                          |
| 4      | 4     | 80   | 60    | 10,7                          |

**Tableau 42 : Résultats du test de recyclage du catalyseur lors de la réduction de l'acétophénone.**

Les résultats obtenus lors du recyclage du catalyseur sont très intéressants. En effet à la fois les taux de conversion et les excès énantiomériques sont reproductibles au bout de la quatrième rotation, ceci prouve que notre catalyseur ne subit aucune dégradation notable dans les conditions expérimentales utilisées. Ce support est donc un candidat potentiel pour une éventuelle utilisation en flux continu.

Dans la quatrième colonne du tableau, on a reporté le rapport de la quantité de substance optiquement active fixée sur le support et la quantité cumulée de substance optiquement active produite en l'occurrence l'alcool. On remarque que ce rapport peut atteindre une valeur de 10,7 à l'issue de la quatrième rotation, ce résultat est très important car il met l'accent sur l'avantage du flux continu. En effet partant d'une quantité fixe de catalyseur, le recyclage de ce dernier peut produire une très grande quantité d'alcool optiquement actif.

## V. REDUCTION EN PRESENCE DES SUPPORTS DE TYPE BrST/DVB/ST

Dans ce paragraphe nous allons étudier uniquement le cas des supports

de type gel. L'oxazaborolidine greffée sur le support est à base de (1R,2S)-(-)-noréphédrine. L'élaboration d'un tel support va nous permettre d'établir une comparaison du comportement de l'oxazaborolidine fixée sur un support de nature chimique différente de celle du support 2VT/DVB/ST. Pour une comparaison plus correcte, nous avons sélectionné le support PC6 dans la série des supports 2VT/DVB/ST chargé à 0,98 mmoles/g en catalyseur réticulé à 2% en DVB et le support S32 dans la série des supports BrST/DVB/ST chargé à 1,12 mmoles/g en catalyseur et réticulé à 2% en DVB.

### 1) La réduction

Le mode opératoire de la réduction est strictement identique à celui utilisé dans le cas du support 2VT/DVB/ST.

### 2) Résultats

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence du taux de cat/cét/BH<sub>3</sub> sur la réduction de la propiophénone et l'acétophénone. Ensuite nous avons comparé les résultats obtenus avec ceux du cas du support 2VT/DVB/ST (valeurs entre parenthèses). Les différents résultats sont rassemblés dans le tableau 43.

| Entrée | Rapport<br>cat/cét/BH <sub>3</sub> | Cétone                             | T(%)   | ee(%)  |
|--------|------------------------------------|------------------------------------|--------|--------|
| 1      | 0,1/1/1                            | CH <sub>3</sub> COPh               | 75(61) | 58(49) |
| 2      | 0,3/1/1                            | CH <sub>3</sub> COPh               | 89(81) | 74(61) |
| 3      | 0,1/1/1                            | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COPh | 67(55) | 53(31) |
| 4      | 0,3/1/1                            | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COPh | 72(79) | 75(56) |

Tableau 43 : Résultats de la réduction asymétrique de l'acétophénone et de la propiophénone par le catalyseur S32 dans le T.H.F à 25°C.

L'analyse des résultats obtenus nous permet de dégager plusieurs

conclusions :

- on observe la même évolution de l'excès énantiomérique en fonction du rapport cat/cét/ $BH_3$  quand on passe du support PC6 au support S32.

- l'excès énantiomérique obtenu avec le support S32 est d'une part comparable à celui obtenu avec le composé modèle, d'autre part il est meilleur que celui obtenu avec le support PC6. Cette observation nous montre que l'oxazaborolidine est plus performante lorsqu'elle est fixée sur un support BrST/DVB/ST comparativement au support 2VT/DVB/ST.

Pour expliquer cette observation, on peut avancer quelques arguments : le premier est la proximité du noyau thiophène qui serait défavorable à l'énantiosélection, cette éventualité est à écarter car la substitution d'un noyau phényle par un noyau thiophène dans la structure du composé modèle (S32M---PC5M) (tableau 30, entrée 2 et tableau 31, entrée 4) ne provoque pas une diminution de la stéréosélectivité du catalyseur. Le deuxième argument est le fait qu'il peut y avoir une différence des taux de gonflement entre ces deux supports. Pour confirmer ou infirmer cette éventualité, nous avons déterminé le taux de gonflement du support S32 et nous l'avons comparé à celui du support PC6. Les résultats figurent dans le tableau 44.

| Entrée | Supp | DVB(%) | Charge en catalyseur (mmoles/g) | q(Vh/Vs) |
|--------|------|--------|---------------------------------|----------|
| 1      | PC6  | 2      | 0,98                            | 1,11     |
| 2      | S32  | 2      | 1,12                            | 1,19     |

Tableau 44 : comparaison des taux de gonflement des deux supports catalyseurs PC6 et S32.

Les résultats obtenus montrent que les deux supports ont pratiquement le même taux de gonflement, ce qui infirme le deuxième argument qu'on a formulé.

D'autres suppositions peuvent être formulées : la nature chimique différente des deux supports impliquerait une différence d'interaction avec le milieu réactionnel (solvant + substrats) d'où un microenvironnement différent autour des sites catalytiques quand on passe d'un support à un autre, il en résulterait une différence de performance des sites catalytiques relatifs. Par ailleurs il se peut que l'on ait une meilleure isolation des sites catalytiques dans le cas du support S32.

### 3) Recyclage du catalyseur

Comme pour le cas du polymère catalyseur PC6, nous avons étudié le test de recyclage du support catalyseur S32. Ce test a été effectué sur l'acétophénone dans le T.H.F à température ambiante, dans un rapport cat/cét/ $BH_3$  = 0,3/1/1. Le protocole expérimental est strictement identique à celui du support 2VT/DVB/ST. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 45.

| Entrée | Cycle | T(%) | ee(%) | Alcool isolé<br>-----<br>Support |
|--------|-------|------|-------|----------------------------------|
| 1      | 1     | 89   | 69    | 2,9                              |
| 2      | 2     | 85   | 72    | 5,8                              |
| 3      | 3     | 88   | 68    | 8,51                             |
| 4      | 4     | 86   | 69    | 11,5                             |

Tableau 45 : Test de recyclage du catalyseur

Comme pour le cas du support PC6, les résultats du test de recyclage du catalyseur S32 indiquent que le catalyseur est stable dans les conditions expérimentales. En effet on assiste à une reproductibilité irréprochable à la fois des taux de conversion et des excès énantiomériques. Ce support est donc aussi un candidat potentiel à une utilisation en flux continu.

## VI. CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons étudié la réduction asymétrique de cétones prochirales par le borane catalysée par l'oxazaborolidine supportée.

Au cours de nos investigations, nous avons abordé un large éventail de paramètres pouvant affecter le déroulement du processus catalytique.

Nous avons trouvé que la texture du polymère n'a pas une influence considérable sur la stéréosélectivité de la réduction. Par contre s'agissant de la cinétique, la texture poreuse induit des taux de conversion largement supérieurs aux cas des polymères gel.

D'autre part la nature de l'aminoalcool a un effet conséquent sur les résultats de la réduction. Pour expliquer ce phénomène on dispose de deux paramètres totalement indépendants qui influent sur la performance de ce type de catalyseur : le premier est la complexité géométrique de l'aminoalcool (ce phénomène a été observé aussi par ITSUNO et col. dans la réduction asymétrique des cétones par le borane en présence de support contenant des résidus aminoalcool), le deuxième paramètre est la vitesse de rotation du cycle catalytique qui est aussi différente d'un aminoalcool à un autre.

Le taux de catalyseur présent initialement dans le support revêt aussi une importance considérable. Nous avons trouvé qu'un taux trop faible ou trop fort contribuerait négativement à la catalyse de la réduction.

Nous avons observé aussi que lorsque l'on passe du T.H.F au 1,4 dioxanne comme solvant, l'excès énantiomérique varie de 61 % à 9 %. Le manipulateur doit prendre soin de choisir le solvant le plus adapté aux propriétés intrinsèques au support catalyseur (bon taux de gonflement, bonne solvatisation des chaînes macromoléculaires, polarité compatible avec celle du polymère etc) d'une part, d'autre part le solvant doit être adapté aussi aux conditions de la réaction elle-même.

Dans le même axe, le degré de réticulation joue un rôle primordial. Dans notre cas nous avons trouvé que la performance de notre catalyseur est inversement proportionnelle au degré de réticulation quand on passe de 1 à 5 % en DVB.

Nous avons trouvé aussi que l'oxazaborolidine donne de meilleurs résultats quand elle est fixée sur un support BrST/DVB/ST que lorsqu'elle est fixée sur un support de type 2VT/DVB/ST. Les seules explications plausibles que nous avons pu formuler sont :

la différence de la nature chimique des deux supports impliquerait une différence d'interaction avec le milieu réactionnel (solvant + substrats) d'où un microenvironnement différent autour des sites catalytiques lorsque l'on passe d'un support à un autre, il en résulterait une variation de la performance des sites catalytiques relatifs. Par ailleurs il pourrait y avoir une meilleure isolation des sites catalytiques dans le cas du support S32.

ANNEXE

## I - SYNTHÈSE DES COMPOSÉS MODÈLES

### 1) Synthèse de PC5M

La synthèse de ce composé modèle ainsi que les tests de catalyse par ce dernier ont été entièrement réalisés au laboratoire du Professeur P.HODGE à l'Université de MANCHESTER par C.LOCK (90).

### 2) Synthèse de S32M

Dans un ballon monocol, on place 1 g de noréphédrine (6,6 mmoles), 1,04 g d'acide phényl borique (8,5 mmoles) soit 1,3 fois en excès, on recouvre le mélange avec 30 ml de toluène fraîchement distillé sur de l'hydrure de calcium, le ballon sera équipé d'un appareil "Dean-Stark" surmonté d'une garde à  $\text{CaCl}_2$ , sur le coude de récupération de l'azéotrope on place du tamis moléculaire. La mixture sera agitée à température ambiante jusqu'à dissolution totale des réactifs puis chauffée progressivement à l'aide d'un bain d'huile jusqu'à reflux. Le reflux sera maintenu pendant 16 heures.

Le toluène sera ensuite distillé sur le même montage (on laissera un volume total de 2 ml). Le produit restant sera transféré au four tubulaire et distillé sous vide à faible pression.

L'oxazaborolidine ainsi synthétisée se présente sous forme d'un liquide très visqueux faiblement jaunâtre (Téb 210 °C ; 0,1 mm Hg).

$$R = 56 \%$$

Après avoir prélevé la quantité suffisante pour une caractérisation I.R et R.M.N, on stocke le reste sous azote (dans un tube de Schlenk) sous forme d'une solution 2,5 N dans du T.H.F.

### 3) Caractérisation

#### a) Spectre I.R

Le spectre infrarouge du composé S32M (figure 31) révèle les bandes caractéristiques suivantes :

(NH à  $3100\text{ cm}^{-1}$ , BO à  $1342\text{ cm}^{-1}$ , BN à  $1210\text{ cm}^{-1}$ ).

*b) Spectre R.M.N  $^1\text{H}$*

Le spectre R.M.N  $^1\text{H}$  du composé S32M (figure 32) révèle les signaux suivants :

[ $0,81\text{ ppm}$  (doublet,  $3\text{H}$ ,  $--\text{CH}_3$ ) ;  $2,8\text{ ppm}$  (large singulet,  $1\text{H}$ , NH) ;  $3,1\text{ ppm}$  (multiplet,  $1\text{H}$ , C-CH-N) ;  $4,4\text{ ppm}$  (doublet,  $1\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-C}$ ) ;  $7\text{-}8\text{ ppm}$  (multiplet,  $10\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ )].

Figure 31 : Spectre I.R du composé S32M

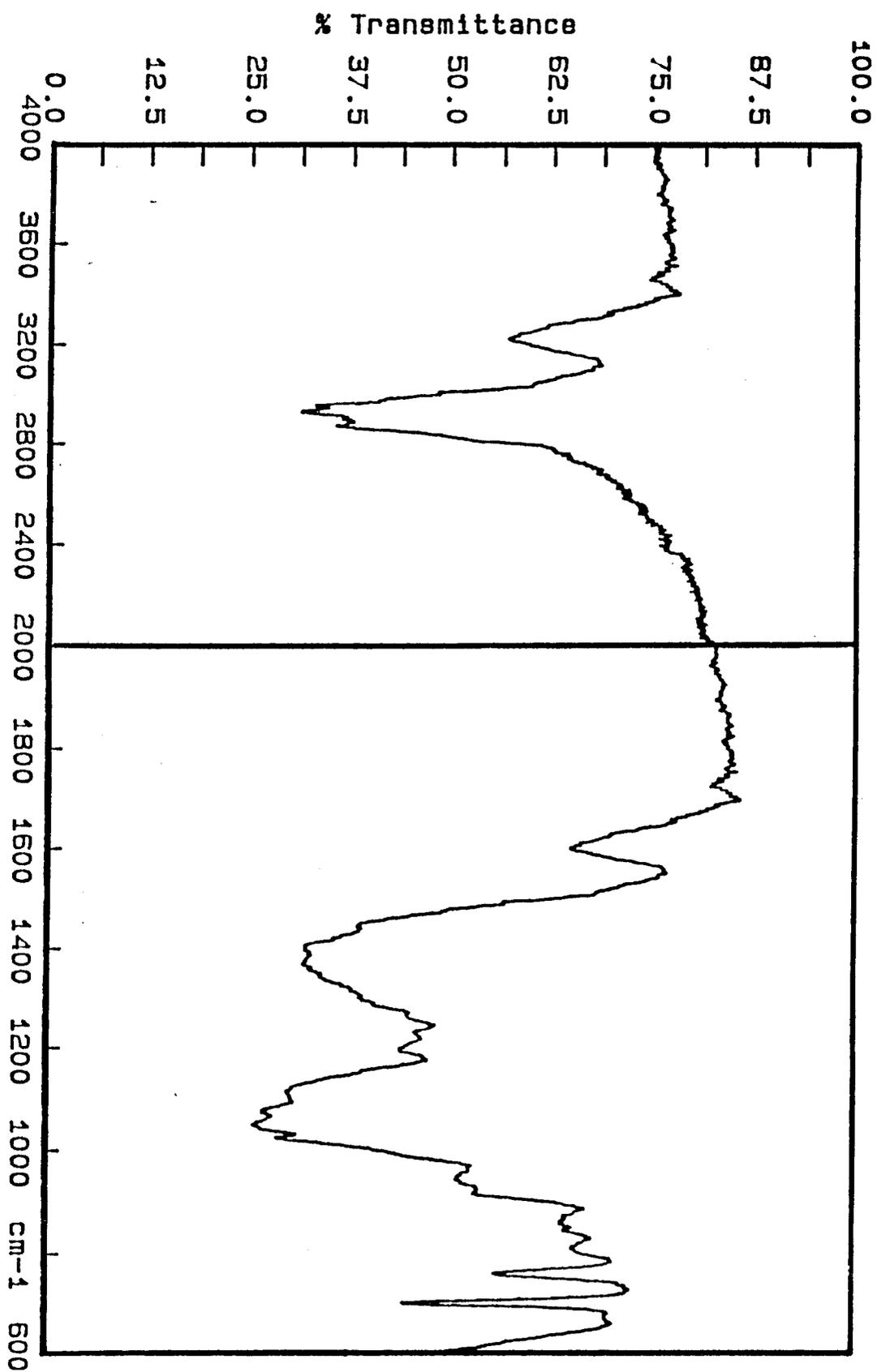
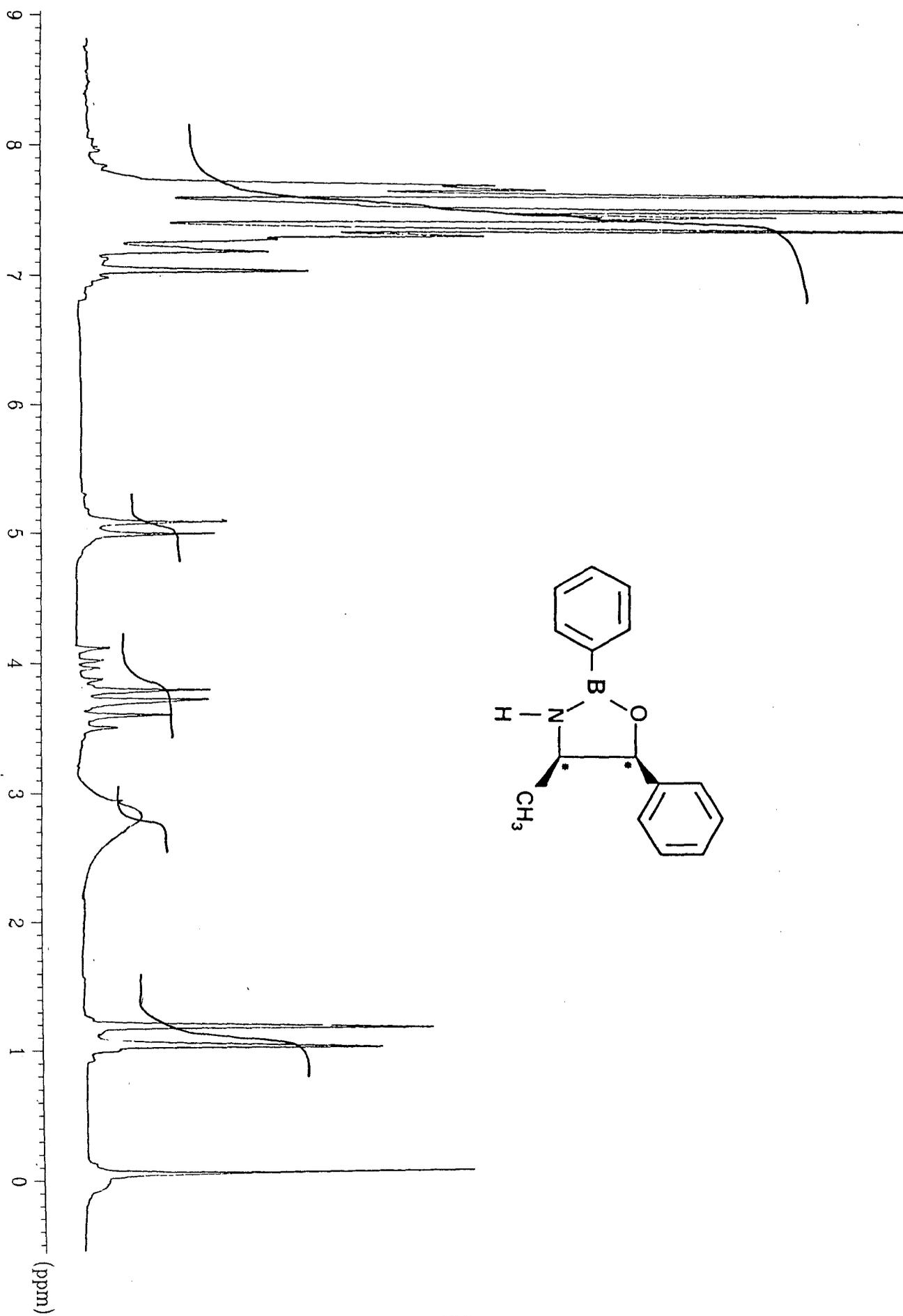


Figure 32 : Spectre R.M.N <sup>1</sup>H du composé S32M



PARTIE IV : ALKYLATION ASYMETRIQUE D'ALDEHYDES

## CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE

## I. ASPECTS MECANISTIQUES.

L'addition de réactifs organométalliques aux aldéhydes et aux cétones constitue une méthode de base pour la formation de liaison C-C. De gros efforts ont été dirigés vers la mise au point de cette réaction pour obtenir des alcools secondaires optiquement actifs en utilisant dans un premier temps des ligands multidentés en quantité stoechiométrique (schéma 19) (91). L'année 1981 marque l'aboutissement de ces travaux par la découverte de l'alkylation stéréosélective (ee % > 90%) d'aldéhydes par le zinc diéthyle en présence d'aminoalcool en quantité catalytique dans le milieu réactionnel (schéma 20) (92).

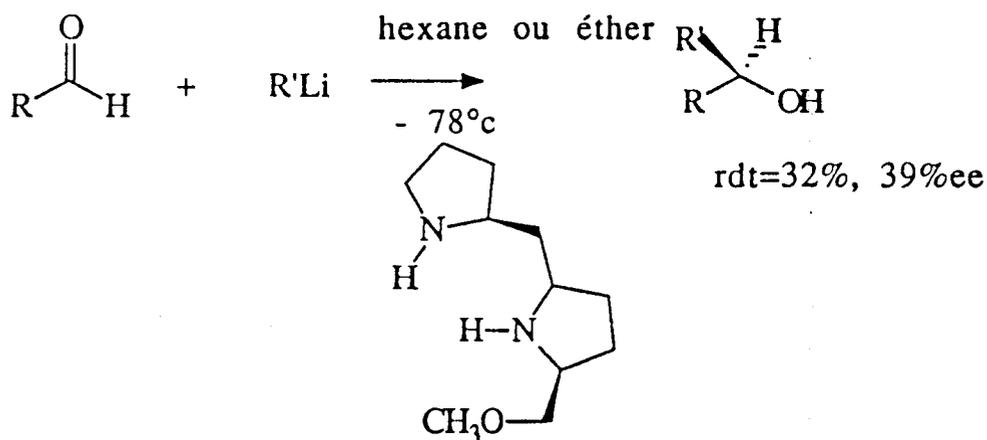


Schéma 19 : Alkylation du benzaldéhyde par les organolithiens en présence d'inducteurs chiraux en quantité stoechiométrique (travaux de Mukayama).

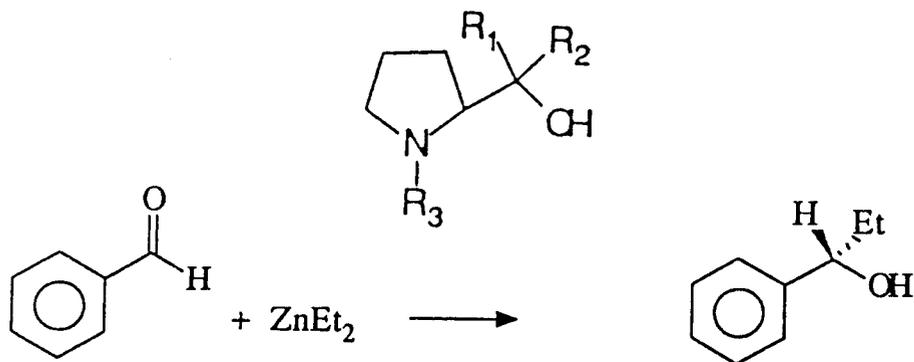
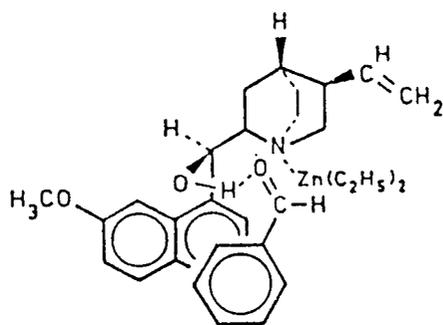


Schéma 20 : Alkylation du benzaldéhyde par les zinc dialkyles en présence d'inducteur chiraux en quantité catalytique (travaux de N. Oguni).

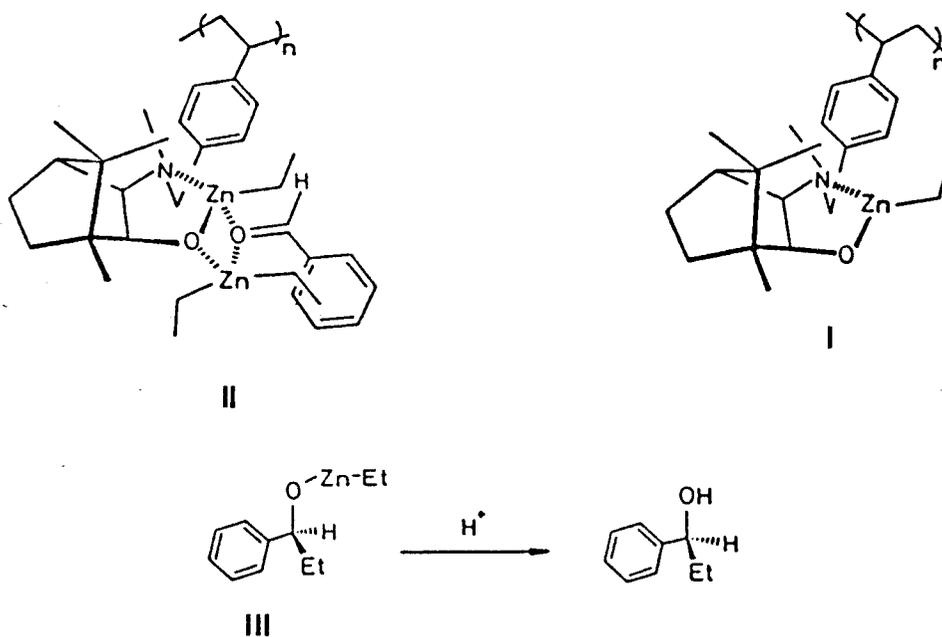
Par la suite de nombreux travaux ont été publiés concernant l'amélioration des premiers systèmes. On peut citer essentiellement la généralisation de la réaction à d'autres substrats (aldéhydes aliphatiques), l'utilisation possible d'autres zinc dialkyles (méthyle, n-butyle,...) et également le choix d'autres métaux tels Li, Mg, Ti, Al avec des ligands plus complexes afin d'augmenter la vitesse de la réaction. Dans le cas de l'utilisation de ces métaux, la structure vraie du catalyseur dans ces conditions n'a jamais été établie, mais il semble qu'elle ne soit pas identique à celle obtenue en présence des zinc dialkyles.

Du point de vue mécanisme de l'induction asymétrique en présence d'aminoalcools chiraux, la première approche fut avancée par SMAARDJIK et WYNBERG (93), ces auteurs ont prédit l'état de transition suivant :



Dans ce schéma le processus catalytique met en jeu un motif zinc diéthyle complexé par l'azote, l'oxygène quant à lui fixe la fonction carbonyle de l'aldéhyde par une liaison de type hydrogène ensuite il se passe un transfert d'éthyle du zinc diéthyle vers l'aldéhyde. Il est à noter que ce mécanisme est une supposition qui n'est fondée sur aucune preuve expérimentale.

La deuxième approche est celle formulée par S.ITSUNO et J.FRECHET (94). Ces auteurs ont établi un mécanisme (tout à fait différent du premier) grâce à des aminoalcools *supportés* par des polymères. Ce mécanisme possède l'état de transition suivant (complexe II):



Dans un premier temps, la fonction hydroxyle réagit avec le zinc diéthyle pour donner un alkoxy-éthyle zinc avec libération d'éthane (le zinc obtenu est *lié* au polymère), ensuite l'azote chélate ce zinc pour former le métallacycle I, intervient à ce moment le deuxième motif zinc diéthyle qui forme avec le métallacycle I le complexe II (dans ce complexe le deuxième zinc diéthyle n'est pas lié chimiquement mais par attraction électrostatique avec l'oxygène de l'aminoalcool et celui de la fonction carbonyle de l'aldéhyde). On parlera dans ce cas de zinc diéthyle *libre*. Dans cet état de transition le zinc lié au polymère n'intervient pas directement dans l'éthylation mais sert à activer la fonction carbonyle de l'aldéhyde dans un environnement chiral. Les auteurs ont remarqué qu'après filtration du polymère après réaction ils obtenaient III qui après hydrolyse donne le 1-phényl-1-propanol, cependant le polymère catalyseur récupéré (sans hydrolyse) peut être réutilisé sans régénération dans d'autres éthylations asymétriques. Cette observation montre donc clairement que le transfert du groupement éthyle provient du zinc diéthyle *libre* mais non du zinc diéthyle lié au polymère ce qui contredit le mécanisme proposé par les premiers auteurs. Il est à noter aussi que ce mécanisme ne tient pas compte des aminoalcools primaires ou secondaires où la présence d'un hydrogène labile sur l'azote peut changer le déroulement du processus catalytique. D'ailleurs dans l'ensemble de la littérature on ne trouve pas d'article traitant le mécanisme de

l'induction asymétrique avec un aminoalcool dont la fonction amine est primaire ou secondaire.

Néanmoins il est à noter que les substituants de l'azote sont très importants dans le mécanisme car ils conditionnent l'approche de l'aldéhyde avec les groupes en  $\alpha$  de l'alcool, favorisant ainsi l'énantiosélection, mais également parce que les complexes formés entre les amines tertiaires et les zinc dialkyles sont les plus stables.

Une étude mécanistique ultérieure très poussée, avec l'aminoalcool 3-exo(diméthylamino)isobornéol (schéma 21), menée par R.NOYORI et ses collaborateurs a permis de mettre en évidence un effet non linéaire entre la pureté optique du catalyseur et l'alcool formé (95-96). Le mécanisme proposé (schéma 22) est plus complexe que celui cité par S.ITSUNO et J.FRECHET ultérieurement mais présente des intermédiaires communs.

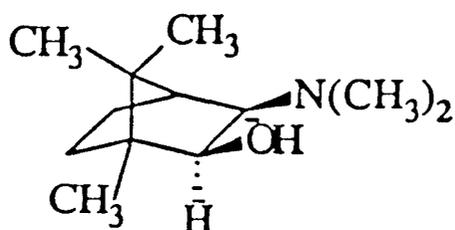


Schéma 21 : Inducteur chiral utilisé par R.NOYORI dans ses travaux sur l'étude mécanistique de l'alkylation du benzaldéhyde par les zinc dialkyles.

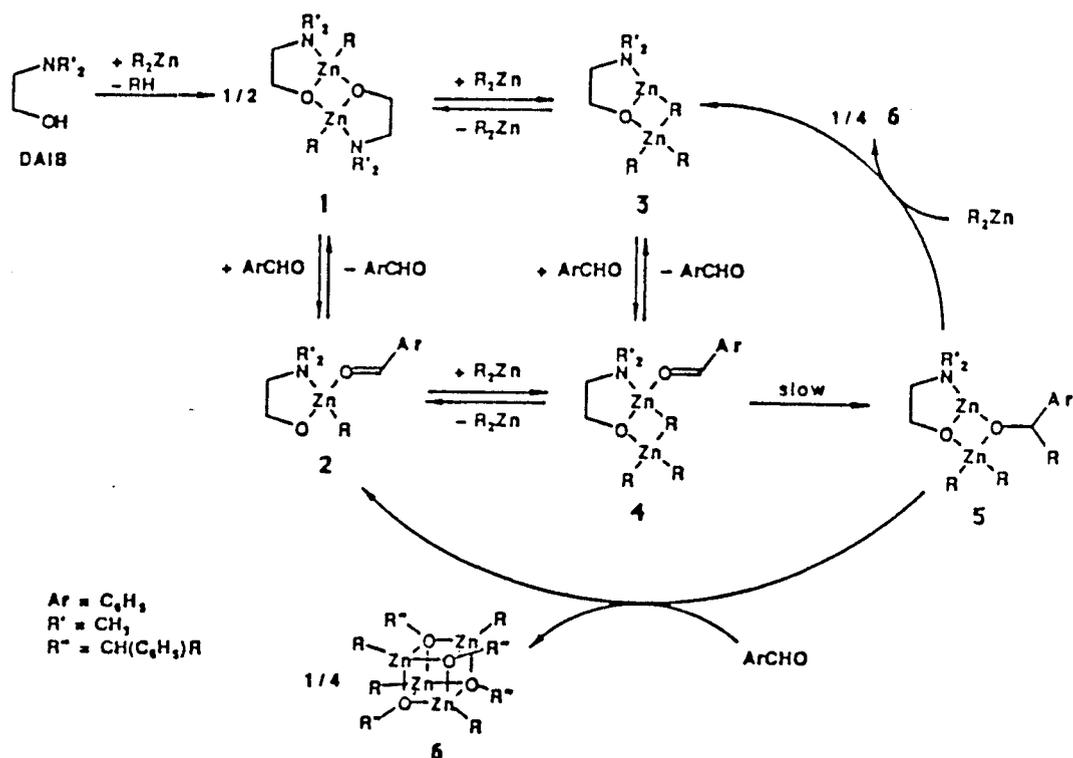


Schéma 22 : Schéma mécanistique proposé par R. NOYORI (95-96) pour l'alkylation catalytique du benzaldéhyde par les zinc dialkyles.

Ainsi une quantité catalytique d'aminoalcool à seulement 15 % de pureté optique permet d'obtenir un excès énantiomérique de 95 %. Il est de 98 % avec le même aminoalcool optiquement pur. Ce phénomène de non linéarité a été interprété par la participation de deux intermédiaires chiraux dans le cycle catalytique (mesure de la masse moléculaire du complexe formé en solution notamment) pour former un dimère d'une manière homochirale 1 ou hétérochirale 2 (schéma 23). Ces auteurs ont montré que le complexe formé de manière homochirale se dissociait beaucoup plus rapidement que celui formé de manière hétérochirale en présence d'un excès de zinc diéthyle, pour former le complexe aminoalcool-zinc diéthyle véritable entité active, responsable de l'énantiosélection (schéma 23). Si la stéréosélectivité de la réaction est conservée, on observe cependant une diminution de la vitesse de la réaction.

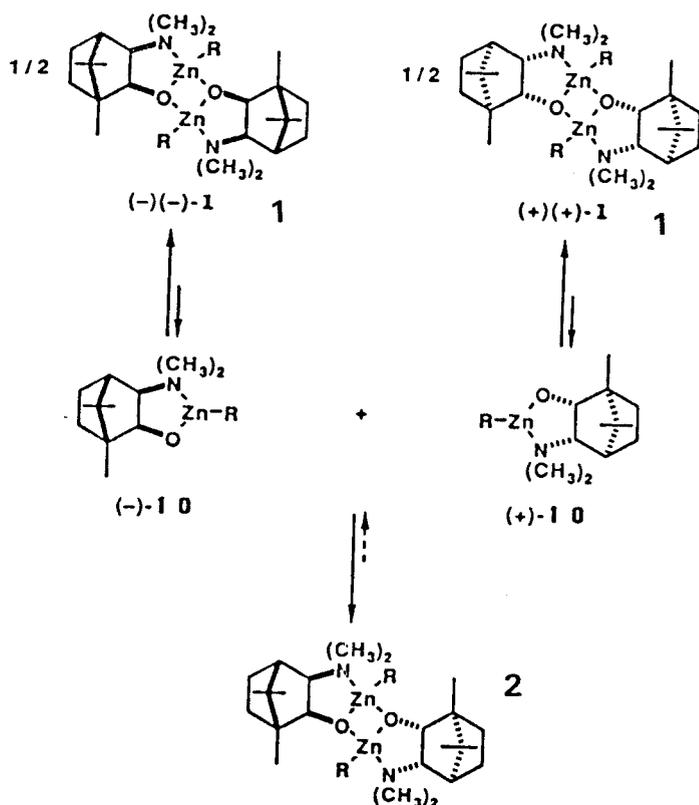


Schéma 23 : Formation des dimères, de manière homochirale 1, de manière hétérochirale 2 lors de l'addition de zinc dialcyles en solution dans l'hexane ou le toluène (95-96).

Cette réaction a donc fait l'objet d'études très poussées tant au niveau de la synthèse (parfois difficile) de nouveaux inducteurs chiraux, que dans la volonté de connaître l'évolution de la réaction. Récemment, K. SOAI (97) s'est aperçu que le produit de la réaction à savoir l'alcoolate de zinc formé 3 après transfert du groupe alkyle, pouvait lui même catalyser l'alkylation énantiosélective des aldéhydes. Il s'agit là d'un exemple peu courant en chimie organique d'une réaction autocatalysée dans laquelle le produit de la réaction participe au mécanisme du substrat de départ. Le schéma catalytique suivant a été proposé sur la base d'observations faites lors de l'alkylation de la pyridine-3-carbaldéhyde 4 en présence d'une quantité catalytique de l'alcool obtenu par alkylation de ce substrat, le  $(-)-2$ -méthyl-1-(3-pyridyl)-propan-1-ol 5 (schéma 24).

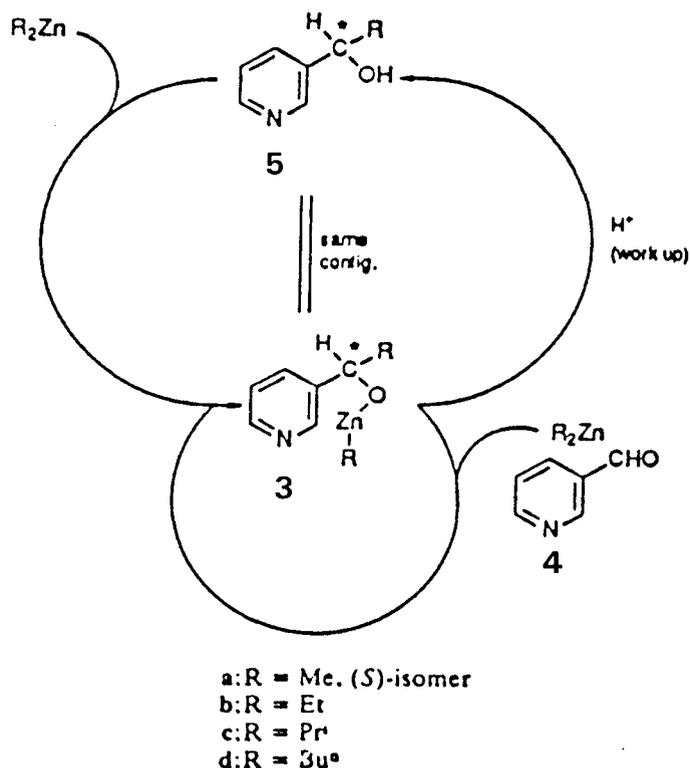


Schéma 24 : Mécanisme proposé par K.SOAI (97) pour l'alkylation stéréosélective de la pyridine-3-caraldéhyde par un alcool dérivé du produit de départ 5 (pureté optique de 86 %).

L'activité de ce catalyseur est faible tant au niveau du rendement optique que du rendement chimique. La structure vraie du catalyseur n'est pas définie avec certitude, l'alcoolate de zinc tel qu'il est représenté dans le schéma n'existe probablement pas en solution sous forme de monomère mais plutôt sous forme de cluster (98) ayant la structure du type de celle représentée au schéma 25.

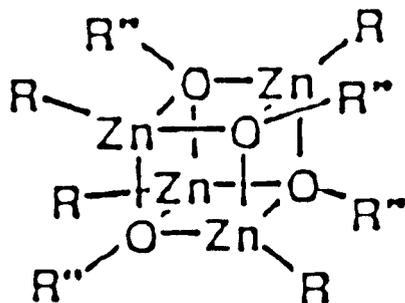


Schéma 25 : Structure probable des alcoolates de zinc en solution.

Dans le but d'augmenter la vitesse de la réaction, d'autres acides de Lewis ont été proposés. H.C.BROWN (99) a utilisé avec succès le bore pour

former l'oxazaborolidine chirale dérivée de l'éphédrine (schéma 26), catalyseur de la réaction.

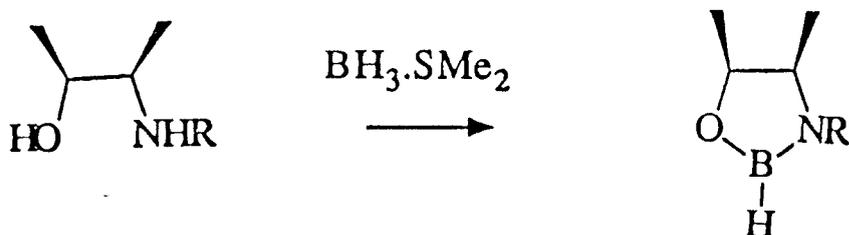


Schéma 26 : Synthèse de l'oxazaborolidine à partir de l'éphédrine

La raison de l'augmentation du rendement optique (de  $ee = 66\%$  pour l'éphédrine à  $ee = 86\%$  pour l'oxazaborolidine correspondante) résiderait dans la faible distance des liaisons B-N et B-O dans le métallacycle formé. H.C.BROWN a montré grâce à la R.M.N du  $^{11}\text{B}$  que le catalyseur avait une structure monomère et qu'il n'y avait pas d'échange dans le milieu avec le zinc diéthylique. S'agissant du mécanisme du processus catalytique en présence de l'oxazaborolidine, l'auteur a proposé deux schémas de l'état de transition (schéma 27).

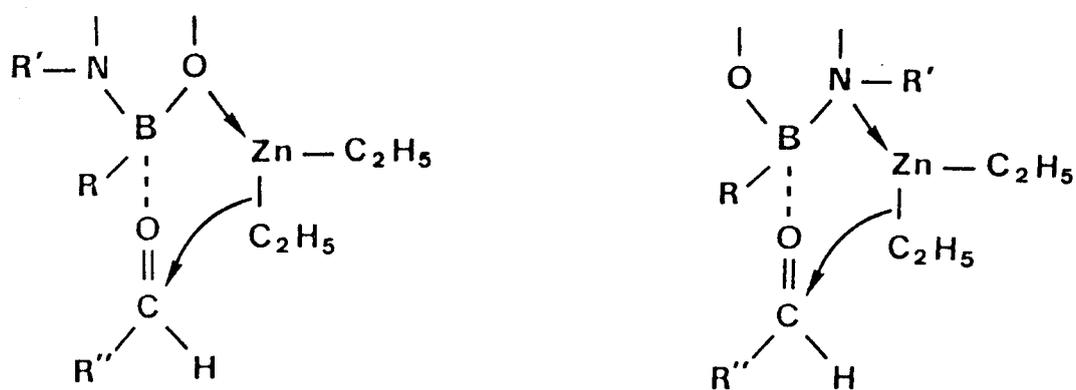


Schéma 27 : états de transition du processus catalytique en présence de l'oxazaborolidine, proposés par H.C.BROWN (99).

Comme dans les cas précédents ces états de transition ne tiennent pas compte des amines primaires et secondaires.

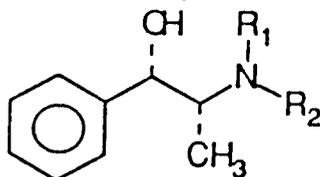
L'auteur a aussi testé d'autres métaux dans l'éthylation du benzaldéhyde, ainsi il a condensé l'éphédrine avec  $\text{AlEt}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{Li}$  et  $\text{ZnEt}_2$  pour en extraire les métallacycles correspondants où l'auteur suppose que l'on obtient à la place du bore respectivement Al, Li ou Zn. Les tests de ces derniers ont donné des résultats moins bons que pour l'oxazaborolidine (Al ee = 58 %, Li ee = 70 %, Zn ee = 71 %) d'une part, d'autre part aucun fait déterminant concernant leurs structures en solution n'a été trouvé et que cette structure est purement spéculative. Nous pouvons aussi mentionner que l'utilisation de complexes d'aluminium donne des quantités importantes d'alcool benzylique et de propiophénone.

## II- MODELES SOLUBLES

Les principaux résultats publiés concernant l'alkylation catalysée par des aminalcools chiraux sont résumés dans les tableaux 46 et 47. Le tableau 48 présente l'alkylation catalysée par l'oxazaborolidine dérivée de la N-méthyl éphédrine. Le composé alkylé est le benzaldéhyde. Les solvants principalement utilisés sont le toluène et l'hexane. La température de réaction est en générale de 0°C ou 23°C pour des temps de réaction variant de 6 à 48 heures. Les quantités de catalyseur utilisées varient de 2 % à 10% par rapport au substrat à alkyler, le zinc dialkyle est utilisé en excès par rapport à ce dernier dans un rapport compris entre 1,1 et 1,6.

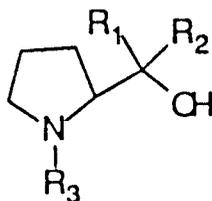
| R1              | R2  | Conditions   | T(%) | ee(%) |
|-----------------|---|--------------|------|-------|
| H               | CH <sub>3</sub>                                 | 23 C/hex/48h | 60   | 66    |
| H               | CH <sub>2</sub> Ph                              | 0 C/tol/15h  | 91   | 86    |
| H               | CH <sub>2</sub> PhCHCH <sub>2</sub>             | 23 C/tol/22h | 99   | 84    |
| n-Bu            | n-Bu  | 0 C/hex/16h  | 100  | 90    |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 | 23 C/hex/48h | 98   | 75    |
| CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 23 C/hex/48h | 72   | 80    |

Tableau 46 : Résultats de l'alkylation du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence d'aminoalcools dérivés de l'éphédrine.



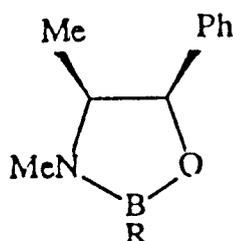
| R1 | R2 | R3              | Conditions   | T(%) | ee(%) |
|----|----|-----------------|--------------|------|-------|
| H  | H  | H               | 23 C/tol/22h | 88   | 32    |
| Ph | H  | CH <sub>3</sub> | 0 C/hex/15h  | 100  | 71    |
| Ph | Ph | CH <sub>3</sub> | 0 C/hex/15h  | 98   | 92    |

Tableau 47 : Résultats de l'alkylation du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence d'aminoalcools dérivés du prolinol.



| R  | conditions  | ee(%) |
|----|-------------|-------|
| Ph | 0 C/tol/60h | 47    |
| Me | 0 C/tol/24  | 78    |
| H  | 0 C/tol/12  | 86    |

Tableau 48 : Résultats de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par zinc diéthyle en présence de 5 % de l'oxazaborolidine dérivée de l'éphédrine.



### III- LES MODELES INSOLUBLES

Comme nous l'avons présenté dans la partie "aspects mécanistiques", l'étude de cette réaction avec des catalyseurs greffés sur des résines insolubles a permis de fournir des éléments capitaux concernant le mécanisme de la réaction, notamment en montrant que le catalyseur, une fois formé, pouvait être réutilisé sans perte d'activité. Au vu des résultats publiés, les principaux catalyseurs supportés utilisés pour l'alkylation asymétrique sont ceux faisant intervenir les aminoalcools comme auxiliaires chiraux. Les premiers travaux publiés dans ce domaine sont ceux entrepris par ITSUNO et J.M.J.FRECHET (94). En effet ces auteurs ont étudié l'influence de la nature chimique de l' aminoalcool sur la stéréosélectivité de l'alkylation. Les catalyseurs supportés étant obtenus par traitement d'une résine de Merrifield par les différents aminoalcools. Les principaux résultats sont reportés dans le tableau 49.

| Catalyseur | tr(h) | T(%) | ee(%) |
|------------|-------|------|-------|
|            | 62    | 96   | 80    |
|            | 170   | 76   | 9,2   |
|            | 65    | 93   | 24    |
|            | 73    | 91   | 92    |

Tableau 49 : Résultats de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle catalysée par différents supports catalyseurs.

Comme dans le cas de la réduction asymétrique, l'alkylation asymétrique dépend fortement de la nature de l'auxiliaire chiral utilisé. En effet on remarque que le meilleur résultat obtenu est celui impliquant le N-méthyl-3-exo-amino(isobornéol) en l'occurrence l'aminoalcool présentant le plus grand encombrement stérique.

Plus récemment, des nouveaux supports de catalyseurs dérivés de la N-méthyléphédrine ont été étudiés par P.HODGE et col. (100). Dans ces supports le site catalytique a été éloigné de la chaîne polymère par un bras espaceur de type polysiloxane. Le meilleur résultat obtenu est celui impliquant le catalyseur Z5 (schéma 28) (ee = 65 %), ce résultat est intéressant dans la mesure où il constitue une amélioration par rapport au composé modèle (schéma 29) (ee = 62 %).

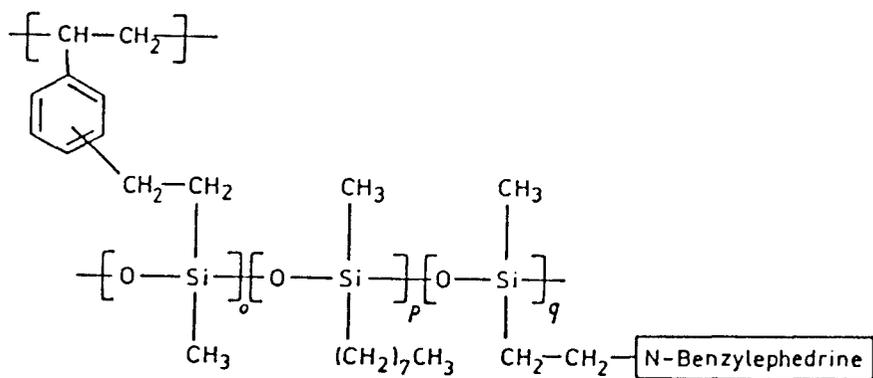


Schéma 28 : Structure du catalyseur Z5.

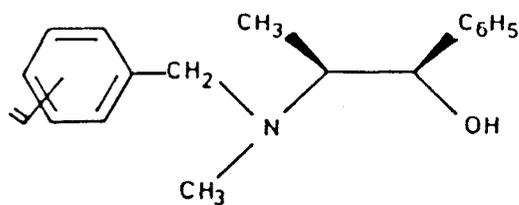


Schéma 29 : Structure du composé modèle.

## CHAPITRE II : RESULTATS EXPERIMENTAUX

Dans ce chapitre nous allons exposer les résultats des tests de nos catalyseurs supportés vis à vis de l'éthylation asymétrique du benzaldéhyde.

### I. Alkylation en présence de composés modèles

Etant donné que nos catalyseurs supportés sont à base d'oxazaborolidines dérivées de noréphédrine et d'éphédrine, nous avons mené une étude préliminaire qui consiste à étudier l'activité de ces aminoalcools (ainsi que les oxazaborolidines qui en dérivent) (schéma 30) vis à vis de l'éthylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle.

Même si des résultats ont été déjà publiés (99), nous avons jugé utile de refaire les mêmes tests dans nos conditions expérimentales de façon à pouvoir faire des comparaisons plus correctes.

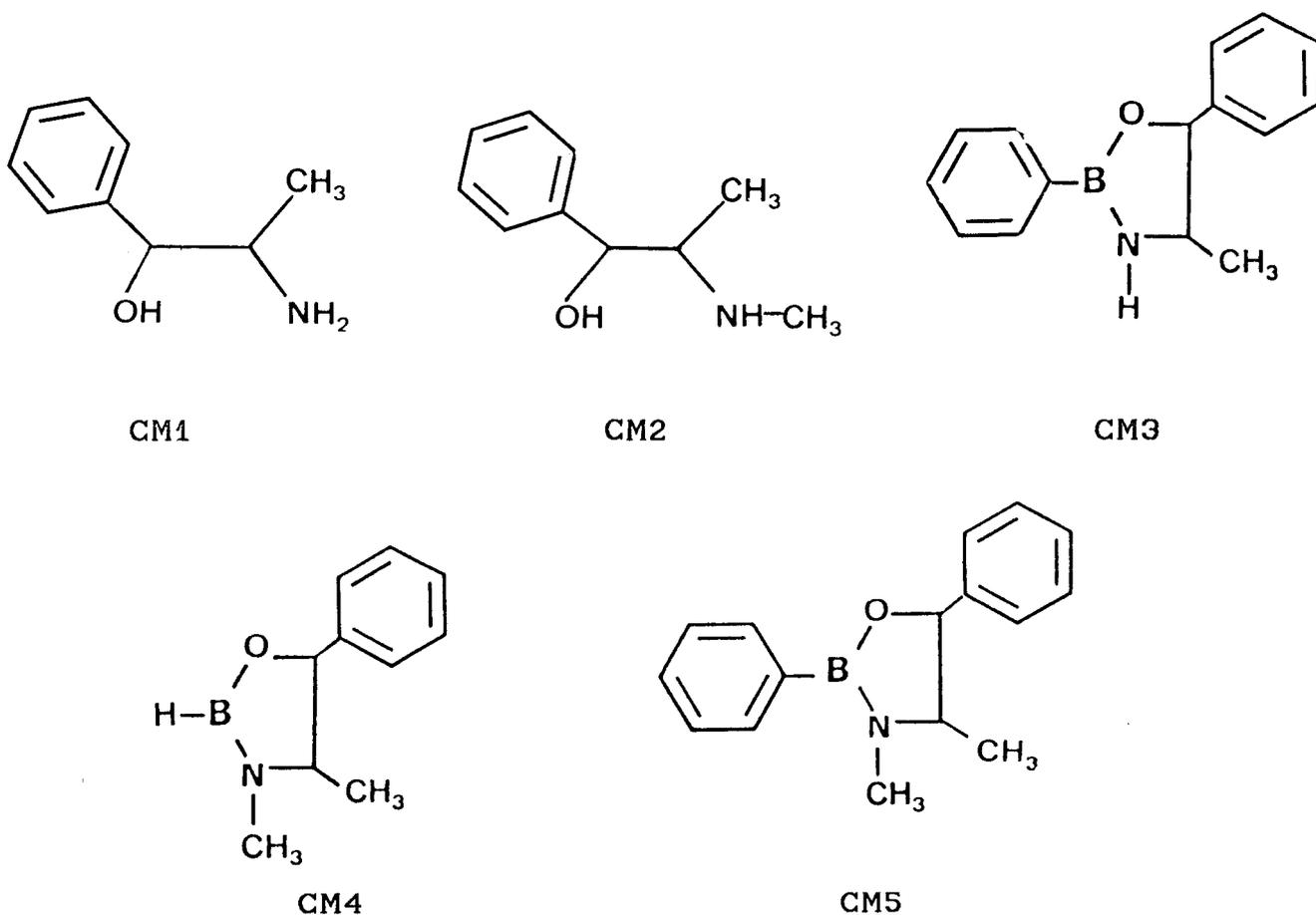
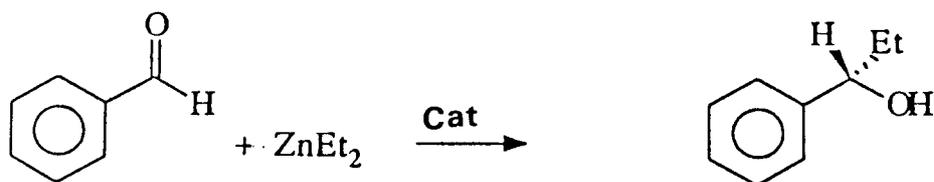


Schéma 30 : structure des différents composés modèles utilisés pour l'éthylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle.

### 1) La réaction



### 2) Protocole expérimental

Dans un ballon tricol muni d'une entrée et sortie d'azote, on introduit 1,5 ml d'une solution 1,1 N de zinc diéthylo dans du toluène (soit 1,65 mmoles de  $\text{ZnEt}_2$ ). Ensuite 5,28 ml d'une solution 2,5 N de CM5 dans du toluène (soit 0,0525 mmoles) sont additionnés. Le mélange ainsi préparé est agité sous azote pendant 30 minutes. On arrête le débit d'azote puis une solution de benzaldéhyde (111 mg) dans du toluène (1ml) est ensuite additionnée goutte à goutte (on étalera l'addition sur environ 10 minutes). La mixture sera agitée pendant 24 heures.

A la fin du temps de la réaction, la mixture sera hydrolysée par une solution d'acide chlorhydrique 2N. A ce stade on remarque l'apparition d'un précipité blanchâtre dû au chlorhydrate de l'aminoalcool. On filtre la solution puis on extrait le filtrat par trois portions d'acétate d'éthyle. La phase organique réunie sera lavée avec deux portions d'une solution saturée de NaCl. La phase organique ainsi lavée sera concentrée au rotavapor puis distillée au four tubulaire. Ces opérations fournissent une phase organique prête à l'analyse.

Il est à souligner aussi que ce mode opératoire typique a été utilisé pour l'alkylation du benzaldéhyde par le zinc diéthylo en présence du composé modèle CM5 pour un rapport cat/ald/ $\text{ZnEt}_2$  de l'ordre de 0,1/1/1,6.

### 3) Résultats

Les résultats de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle catalysée par les composés CM1, CM2, CM3, CM4 et CM5 sont rassemblés dans les tableaux 50 et 51.

| Entr | CM  | Rapport<br>Cat/Ald/ZnEt <sup>2</sup> | T( C) | T(%) | ee(%) |
|------|-----|--------------------------------------|-------|------|-------|
| 1    | CM1 | 0,02/1/1,6                           | -15   | 69   | 26,6  |
| 2    | CM1 | 0,02/1/1,6                           | 25    | 74   | 15    |
| 3    | CM1 | 0,1/1/1,6                            | 25    | 73   | 33,4  |
| 4    | CM2 | 0,1/1/1,6                            | 25    | 100  | 56,2  |

**Tableau 50 : Alkylation du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence des composés modèles CM1 et CM2.**

| Entr | CM  | Rapport<br>Cat/Ald/ZnEt <sup>2</sup> | T( C) | T(%) | ee(%) |
|------|-----|--------------------------------------|-------|------|-------|
| 1    | CM3 | 0,1/1/1,6                            | 25    | 81   | 41    |
| 2    | CM4 | 0,1/1/1,6                            | 25    | 89   | 75    |
| 3    | CM5 | 0,1/1/1,6                            | -15   | 91   | 63    |
| 4    | CM5 | 0,1/1/1,6                            | 25    | 100  | 58    |

**Tableau 51 : Résultat de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence des catalyseur CM3, CM4 et CM5 .**

L'analyse des résultats de l'étude préliminaire que nous avons menée sur des modèles solubles peut se résumer ainsi :

- *Cas des aminoalcools* : l'éthylation du benzaldéhyde en présence de 2 % de noréphédrine s'accompagne d'un faible excès énantiomérique (15 %),

on remarque que l'on a pu améliorer ce résultat en abaissant la température à - 15 °C (27 %) ou bien en augmentant le taux de noréphédrine à 10 % (33,4 %). Ces résultats restent faibles par rapport à ceux décrits dans la littérature où on utilise des aminoalcools ayant une structure géométrique plus complexe ainsi que des fonctions amines généralement secondaires ou tertiaires.

S'agissant du substituant de l'azote, les résultats obtenus avec l'éphédrine (entrée 4, tableau 50) comme catalyseur mettent en évidence une nette amélioration et de l'excès énantiomérique et du taux de conversion confirmant ainsi le rôle de la classe de la fonction amine dans le processus catalytique. L'explication de ce résultat découle du fait que la stabilité du complexe entre la fonction amine et le zinc diéthyle augmente quand cette amine passe à une classe supérieure.

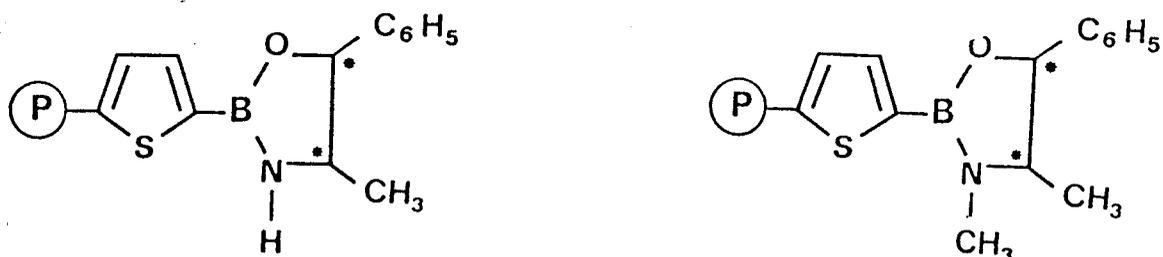
S'agissant des oxazaborolidines, on remarque dans les deux cas de figures que la transformation d'un aminoalcool en oxazaborolidine (CM1--CM3, CM2--CM4) s'accompagne d'une élévation et de l'excès énantiomérique et du taux de conversion. Pour expliquer ce résultat on dispose de deux arguments : le premier est dû à la transformation de l' aminoalcool en oxazaborolidine, cette transformation contribue positivement au processus catalytique par l'intervention des courtes distances entre le bore, l'oxygène et l'azote ainsi que l'acidité supplémentaire apportée par le bore, le deuxième argument est le passage de la fonction amine à la classe supérieure.

On observe d'autre part que l'oxazaborolidine à base d'éphédrine est plus active que celle à base de noréphédrine. L'explication de ce résultat est identique au cas des aminoalcools correspondants.

On remarque aussi que le substituant de l'atome de bore joue un rôle primordial. Plus l'encombrement stérique autour de l'atome de bore est élevé plus on défavorise l'énantiosélection (comparer entrée 2 et 4 du tableau 51). Cette observation rejoint celle faite par H.C BROWN (99) dans une étude plus détaillée de la catalyse de l'alkylation par les oxazaborolidines.

## II. ALKYLATION AVEC LES CATALYSEURS SUPPORTES

Le support PC6 est le plus performant catalyseur dans la série PCi concernant la réduction asymétrique des cétones prochirales par le borane. Nous avons voulu voir son comportement vis à vis de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle. Le support catalyseur PT1 a été élaboré dans le but de voir l'effet de la nature de la fonction amine du catalyseur sur le processus catalytique.



(PC6, 0,95 mmoles/g en catalyseur) ; (PT1, 0,79 mmoles/g en catalyseur)  
(PC7, 2,12 mmoles/g en catalyseur) ; (PT2, 1,87 mmoles/g en catalyseur)

### 1) Mode opératoire

Le mode opératoire suivant est typique. Il a été établi pour l'éthylation du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence du catalyseur PC6, le rapport cat/ald/ZnEt<sub>2</sub> est de l'ordre de 0,3/1/1,6.

Dans un ballon tricol, muni d'une entrée et sortie d'azote, d'un agitateur magnétique on charge 1,43 g de résine catalytique PC6 (1,36 mmoles d'oxazaborolidine) et 15 ml de toluène fraîchement distillé sur de l'hydrure de calcium, la mixture ainsi préparée est refroidie à l'aide d'un bain de glace pillée. On additionne ensuite 6,6 ml d'une solution 1,1 N de zinc diéthyle dans du toluène (soit 7,25 mmoles de ZnEt<sub>2</sub>), l'addition sera étalée sur 10 minutes environ, finalement 481 mg de benzaldéhyde (préalablement stocké sur CaH<sub>2</sub> et distillé immédiatement avant utilisation) sont additionnés goutte à goutte, on laisse le mélange revenir à température ambiante et on agite. On remarque que la solution prend au début une coloration jaunâtre qui disparaît au fur et à mesure de l'avancement de la réaction.

A la fin de la réaction, la phase liquide sera aspirée puis hydrolysée à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. La phase organique extraite avec trois portions d'acétate d'éthyle sera lavée avec deux portions d'eau saturée avec du NaCl, concentrée au rotavapor puis distillée au four tubulaire.

## 2) Résultats

### a) Cas des supports PCi

Les résultats de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence du support PC6 dans le toluène pendant 24 heures à température ambiante sont résumés dans le tableau 52.

| Ent | Rapport<br>cat/ald/ZnEt <sup>2</sup> | T(%) | ee(%) |
|-----|--------------------------------------|------|-------|
| 1   | 0,05/1/1,6                           | 34   | 8,3   |
| 2   | 0,08/1/1,6                           | 38   | 15,8  |
| 3   | 0,15/1/1,6                           | 36   | 28,3  |
| 4   | 0,3/1/1,6                            | 48   | 28    |

Tableau 52 : Résultats de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence du catalyseur PC6.

On remarque que les résultats obtenus sont faibles tant au niveau des excès énantiomériques qu'au niveau des taux de conversion. L'utilisation du catalyseur PC6 dans la réduction asymétrique de la propiophénone par le borane donne un excès énantiomérique de 56 % alors que dans l'alkylation du benzaldéhyde on obtient que 28 % dans le meilleur des cas. Ce résultat est en effet prévisible si on tient compte de deux facteurs qui gouvernent l'énantiosélection. Le premier est le fait que l'on est en présence d'une amine secondaire (ce phénomène a été déjà observé dans le cadre des composés modèles CM3 et CM5), le deuxième est une augmentation de

l'encombrement stérique autour du bore défavorable à l'énantiosélection car dans le cas du catalyseur supporté le bore se trouve lié à un squelette polymère encombrant.

Cependant, ces résultats mettent en évidence une similitude avec les résultats de la réduction asymétrique de la propiophénone qui est l'évolution de l'excès énantiomérique en fonction du rapport cat/cet(ald)/BH<sub>3</sub>(ZnEt<sub>2</sub>). En effet on remarque que l'excès énantiomérique augmente quand on passe d'un taux de 0,05/1/1,6 à 0,15/1/1 (ee = 8 % à ee = 28 %). Cependant l'augmentation du taux de catalyseur à une valeur de 30 % n'apporte aucune amélioration notable des résultats.

L'augmentation de la concentration relative en catalyseur a pour conséquence un accroissement de l'éthylation catalysée (par ZnEt<sub>2</sub> complexé avec le catalyseur) au profit de l'alkylation non catalysée (par ZnEt<sub>2</sub> libre) de ce fait on observe une élévation de l'excès énantiomérique. Par ailleurs si le passage du taux de catalyseur de 15 % à 30 % n'apporte aucune amélioration ceci veut dire que le problème n'est plus relatif à la concentration en catalyseur mais aux propriétés intrinsèques au catalyseur supporté.

On a remarqué d'autre part que la réaction d'éthylation en présence des supports PC6 s'accompagne d'une production de produits secondaires qui sont la propiophénone et l'alcool benzylique (pics supplémentaires dans les chromatogrammes des produits de la réaction). La proportion en ces deux produits est évaluée à environ 10 % par rapport au 1-phényl-1-propanol et au benzaldéhyde résiduel. Malheureusement en absence d'un mécanisme exact du mode d'action du catalyseur nous ne pouvons pas justifier cette observation. Néanmoins on peut spéculer sur la formation de ces deux sous produits, ainsi : au cours de l'alkylation il peut y avoir un transfert du groupement éthyle du zinc diéthyle vers le benzaldéhyde générant ainsi de la propiophénone. Par ailleurs dans le mélange réactionnel il peut y avoir réduction du benzaldéhyde en alcool benzylique par les hydrogènes acides du zinc diéthyle.

Par la suite, nous avons étudié l'influence du taux de catalyseur fixé sur le support sur la réaction d'alkylation. Les résultats sont reportés

dans le tableau 53.

| Ent | Rapport<br>cat/ald/ZnEt <sup>2</sup> | T(%) | ee(%) |
|-----|--------------------------------------|------|-------|
| 1   | 0,05/1/1,6                           | 26   | 5     |
| 2   | 0,08/1/1,6                           | 27   | 9,3   |
| 3   | 0,15/1/1,6                           | 33   | 18,7  |
| 4   | 0,3/1/1,6                            | 38   | 20    |

**Tableau 53 : Résultats de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence du catalyseur PC7 à température ambiante.**

Les résultats exposés dans le tableau mettent en évidence le fait qu'un support plus chargé en catalyseur n'est pas forcément susceptible d'induire une meilleure énantiosélection. En effet on passe d'un ee de 28 % à 20 % quand la charge en catalyseur passe de 0,85 à 1,12 mmoles/g. Pour expliquer cette observation il faut tenir compte du fait que lorsque l'on charge plus un support on augmente la concentration locale en site catalytique ce qui induit une gêne stérique autour des sites actifs défavorable en ce qui concerne l'énantiosélection.

Regardons maintenant l'effet de solvant sur le processus catalytique. Pour cette finalité nous avons étudié l'alkylation du benzaldéhyde dans l'hexane. Les résultats sont reportés dans le tableau 54.

Les informations principales qu'on peut tirer de ces résultats sont le fait que l'alkylation dans le toluène est plus stéréosélective que dans l'hexane. Par ailleurs les taux de conversion obtenus avec l'hexane sont nettement meilleurs que ceux obtenus dans le toluène. Pour expliquer ce résultat deux arguments peuvent être formulés :

| Ent | Rapport<br>cat/ald/ZnEt <sup>2</sup> | T(%) | ee(%) |
|-----|--------------------------------------|------|-------|
| 1   | 0,05/1/1,6                           | 58   | 2     |
| 2   | 0,08/1/1,6                           | 56   | 8,4   |
| 3   | 0,15/1/1,6                           | 61   | 11,6  |
| 4   | 0,3/1/1,6                            | 60   | 11    |

**Tableau 54 : Alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence de PC6 dans l'hexane à température ambiante.**

- dans l'hexane on a une moins bonne solvation des chaînes macromoléculaires comparativement au toluène. Ceci a pour effet le repliement de ces chaînes d'où le rapprochement des sites catalytiques, dans cette situation on assiste à une moins bonne accessibilité aux sites catalytiques d'où une *induction asymétrique* plus faible.

Ce résultat souligne le rôle du solvant dans le processus catalytique. En effet, la notion de bon solvant ou mauvais solvant découle du paramètre d'interaction polymère/solvant  $X_{12}$  qui diffère pour un support donné d'un solvant à un autre. Pour une meilleure solvation des chaînes macromoléculaires (on parle dans ce cas de bon solvant ou solvant O) il faut que  $X_{12}$  soit inférieur à la valeur critique de  $X_{12}$  (conditions généralement obtenues quand entre autres la polarité du solvant est voisine de celle du polymère).

- dans l'hexane la *cinétique* de l'alkylation non catalysée est plus rapide que dans le toluène provoquant ainsi des taux de conversion plus élevés.

Il est à noter aussi que les mêmes observations ont été faites par P. HODGE et col. (100) dans l'alkylation du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence de supports contenant des résidus d'éphédrine.

***b) Cas des supports de type PT***

Les résultats de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence de catalyseur de type PT figurent dans les tableaux 55 et 56, le temps de réaction est toujours de l'ordre de 24 heures.

| Ent            | Sup | cat/ald/ZnEt <sub>2</sub> | T(%) | ee(%) |
|----------------|-----|---------------------------|------|-------|
| 1              | PT1 | 0,08/1/1,6                | 69   | 35    |
| 2              | PT1 | 0,15/1/1,6                | 76   | 51    |
| 3 <sup>a</sup> | PT1 | 0,15/1/1,6                | 74   | 53    |
| 4              | PT1 | 0,3/1/1,6                 | 74   | 50    |
| 5              | PT2 | 0,08/1/1,6                | 70   | 22    |
| 6              | PT2 | 0,15/1/1,6                | 70   | 43    |
| 7              | PT2 | 0,3/1/1,6                 | 68   | 42    |

Tableau 55 : Alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence de catalyseur de type PT dans le toluène à température ambiante.

a : Le catalyseur PT1 a été lavé et réutilisé pour une seconde alkylation.

| Ent | Sup | cat/ald/ZnEt <sub>2</sub> | T(%) | ee(%) |
|-----|-----|---------------------------|------|-------|
| 1   | PT1 | 0,08/1/1,6                | 85   | 28    |
| 2   | PT1 | 0,15/1/1,6                | 83   | 48    |
| 3   | PT1 | 0,3/1/1,6                 | 75   | 47    |
| 4   | PT2 | 0,08/1/1,6                | 69   | 23    |
| 5   | PT2 | 0,15/1/1,6                | 82   | 36    |
| 6   | PT2 | 0,3/1/1,6                 | 79   | 37    |

Tableau 56 : Alkylation du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence de catalyseur de type PT dans l'hexane à température ambiante.

Les résultats obtenus mettent en évidence l'effet considérable que joue l'aminoalcool dans le processus catalytique. En effet les résultats obtenus avec les catalyseurs de type PT sont nettement meilleurs que ceux obtenus avec les catalyseurs PC, tant au niveau de la stéréosélectivité que des taux de conversion. Cette observation confirme le fait (observé dans le cas des modèles solubles) que la nature de l'aminoalcool gouverne le processus catalytique. On rappelle qu'au sein des supports PT la fonction amine est tertiaire (favorable au processus catalytique pour les raisons citées précédemment) alors qu'au sein des supports PC cette fonction amine est secondaire.

L'alkylation du benzaldéhyde dans l'hexane s'accompagne d'une chute de la stéréosélectivité et d'une augmentation du taux de conversion tout comme dans le cas des supports PC. L'explication de cette observation est identique à celle formulée dans le cas des supports PC.

Un résultat non négligeable est à souligner aussi, la réutilisation du catalyseur pour une seconde alkylation donne une reproductibilité irréprochable à la fois de l'excès énantiomérique et du taux de conversion (tableau 55, entrée 3). Ce résultat indique que notre catalyseur ne subit aucune dégradation notable dans les conditions expérimentales de l'alkylation.

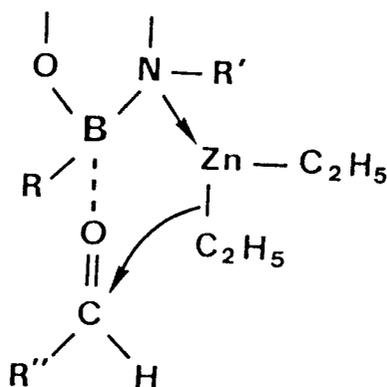
Regardons maintenant l'influence du profil stérique de l'aldéhyde sur le processus catalytique. Pour cette finalité nous avons testé l'alkylation de deux aldéhydes aliphatiques différant les uns des autres par la taille du substituant de l'aldéhyde. Ces aldéhydes sont l'acétaldéhyde et l'heptanal, nous avons ensuite fait une comparaison avec le benzaldéhyde. Les résultats de l'alkylation dans le toluène à température ambiante dans un rapport cat/ald/ $ZnEt_2$  de l'ordre de (0,15/1/1,6) sont reportés dans le tableau 57.

| Entrée | Aldéhyde     | T(%) | ee(%) |
|--------|--------------|------|-------|
| 1      | Benzaldéhyde | 76   | 51,4  |
| 2      | Acétaldéhyde | 59   | 15    |
| 3      | Heptanal     | 55   | 24,3  |

Tableau 57 : Résultats de l'alkylation asymétrique de différents aldéhydes par le zinc diéthyle en présence du catalyseur PT1.

On remarque que l'on obtient de meilleurs résultats avec l'aldéhyde aromatique qu'avec les aldéhydes aliphatiques tant au niveau des excès énantiomériques que des taux de conversion, on observe aussi qu'au sein des aldéhydes aliphatiques on a de meilleurs résultats avec l'aldéhyde dont le substituant est le plus volumineux en l'occurrence l'heptanal.

Afin de dégager une explication à ces résultats, examinons le mécanisme réactionnel proposé (non vérifié expérimentalement) par H.C.BROWN (99) explicité par le schéma suivant :



Dans ce schéma l'aldéhyde complexé par le bore se positionne de façon à ce que son plus volumineux substituant se positionne (préférentiellement) dans la zone la plus dégagée du complexe, ainsi plus ce substituant est volumineux plus ce phénomène s'accroît (et inversement) et donc plus l'induction asymétrique est élevée (ou éventuellement plus réduite). Ensuite il se passe un transfert de groupe éthyle du zinc diéthyle vers l'aldéhyde. Dans cette situation on comprend bien pourquoi on a une induction asymétrique plus élevée quand

le substituant de l'aldéhyde est plus volumineux.

Par ailleurs, la fonction carbonyle de l'aldéhyde aromatique est plus réactive que celle d'un aldéhyde aliphatique du fait de la conjugaison avec le cycle benzénique d'où une vitesse d'alkylation plus élevée c'est pourquoi nous observons des meilleurs taux de conversion pour l'aldéhyde aromatique.

L'influence de la température est également un élément à prendre en considération. Dans le but d'améliorer nos résultats, nous avons étudié l'alkylation par le support PT1 à différentes températures dans le toluène dans un rapport cat/ald/ZnEt<sub>2</sub> de l'ordre de 0,15/1/1,6. Les résultats sont exposés dans le tableau 58.

| Entrée | T( C) | T(%) | ee (%) |
|--------|-------|------|--------|
| 1      | -10   | 64   | 58     |
| 2      | 0     | 65   | 52     |
| 3      | 25    | 72   | 51,4   |

**Tableau 58 : Alkylation du benzaldéhyde par le zinc diéthyle à différentes températures.**

L'information principale que nous pouvons dégager de ce tableau est le fait que la température n'affecte pas considérablement le déroulement du processus catalytique. En effet un abaissement de la température entraîne une augmentation très modérée de l'excès énantiomérique (on gagne environ 7 % quand on passe de 25 °C à -10 °C), l'écart entre les taux de conversion reste aussi très modéré. Des observations qui vont dans le même sens ont été faites auparavant par S.ITSUNO et col. (94) dans le cadre de l'alkylation du benzaldéhyde par le zinc diéthyle en présence d'éphédrine supportée.

### III. CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons tout d'abord testé les catalyseurs de type PC dans l'alkylation asymétrique d'aldéhydes par le zinc diéthyle. Cette réaction est aussi couramment utilisée pour la production d'alcools chiraux. Au cours de nos investigations nous avons trouvé que ces catalyseurs donnaient des excès énantiomériques moins bons que lorsqu'ils étaient utilisés pour la réduction asymétrique des cétones. L'explication majeure que nous pouvons évoquer est le fait que l'alkylation asymétrique est favorisée quand on est en présence d'amine tertiaire alors que les catalyseurs PC sont à base d'amine secondaire.

Dans cet esprit et afin d'améliorer nos résultats nous avons élaboré les catalyseurs de type PT, dans ces derniers la fonction amine est tertiaire. Le test de ces catalyseurs dans l'alkylation du benzaldéhyde a mis en évidence une amélioration non négligeable et de l'excès énantiomérique et du taux de conversion. Ce résultat confirme en effet l'influence de la nature de la fonction amine de l'oxazaborolidine sur le processus catalytique, par ailleurs ces résultats sont moins bons que ceux obtenus avec le composé modèle CM5 (qui a la structure la plus voisine du catalyseur supporté). Pour expliquer cette observation on peut se référer aux résultats obtenus avec les composés modèles CM4 et CM5. En effet on a remarqué qu'un accroissement de l'encombrement stérique autour du bore (dans CM4 le bore est lié à l'hydrogène, dans CM5 le bore est lié à un noyau phényle) provoque une diminution de la performance du catalyseur, de ce fait on peut extrapoler et dire que le passage de CM5 à PC6 (le bore est lié dans ce dernier cas à une chaîne macromoléculaire) serait à la base de la chute de la performance de PC6 par rapport à CM5.

Par la suite nous avons étudié l'influence d'un certain nombre de paramètres sur le processus catalytique, ces derniers sont essentiellement la charge du support en catalyseur, le profil stérique de l'aldéhyde et la température.

Nous avons trouvé qu'une augmentation de la charge du support en catalyseur (de 0,77 à 1,87 mmoles/g) ne s'accompagne pas d'une amélioration des résultats.

Par ailleurs lors de l'alkylation de différents aldéhydes, nous avons constaté que l'on a de meilleurs résultats avec un aldéhyde aromatique qu'avec des aldéhydes aliphatiques.

Un résultat non négligeable est à souligner aussi, la réutilisation du catalyseur PT1 pour une seconde alkylation donne une reproductibilité irréprochable à la fois de l'excès énantiomérique et du taux de conversion. Ce résultat indique que notre catalyseur ne subit aucune dégradation notable dans les conditions expérimentales de l'alkylation et le pose comme candidat à une utilisation en flux continu.

Finalement lors de l'alkylation du benzaldéhyde à différentes températures nous avons trouvé que la température n'a pas une influence considérable sur le déroulement du processus catalytique.

ANNEXE

## I. SYNTHÈSE DU COMPOSÉ MODÈLE CM4.

### 1) Mode opératoire

A une solution d'éphédrine (4,125 g, 25 mmoles) dans 25 ml de T.H.F sec, on additionne une solution 10,1 M de  $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{Me})_2$  (2,47 ml). La mixture ainsi préparée sera agitée 1 heure à température ambiante puis 4 heures à  $100^\circ\text{C}$ . Le brut de la réaction sera distillé sous pression réduite pour donner CM4 composé liquide incolore (10 mm Hg,  $71^\circ\text{C}$ , R = 83 %).

Après avoir pris la quantité nécessaire pour la caractérisation le reste sera conditionné dans du T.H.F sec (2,5 N) sous azote dans un tube de Shlenck.

### 2) Caractérisations

#### a) Spectre I.R

Le spectre infrarouge du composé CM4 est illustré par la figure 33. On remarque que ce spectre exhibe deux larges bandes d'absorption aux environs de  $1350$  et  $1120\text{ cm}^{-1}$  que l'on peut attribuer respectivement aux groupements BO, BN et B-aryle.

On note aussi la bande caractéristique située à  $2560\text{ cm}^{-1}$  due au groupement BH.

#### b) R.M.N $^1\text{H}$

Le spectre R.M.N  $^1\text{H}$  du composé CM4 est illustré par la figure 34. Une analyse des signaux présents dans ce spectre est donnée dans le schéma suivant.

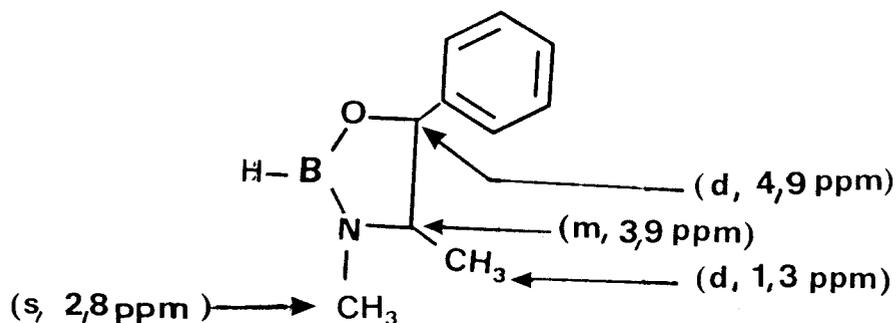


Figure 33 : Spectre I.R du composé modèle CM4

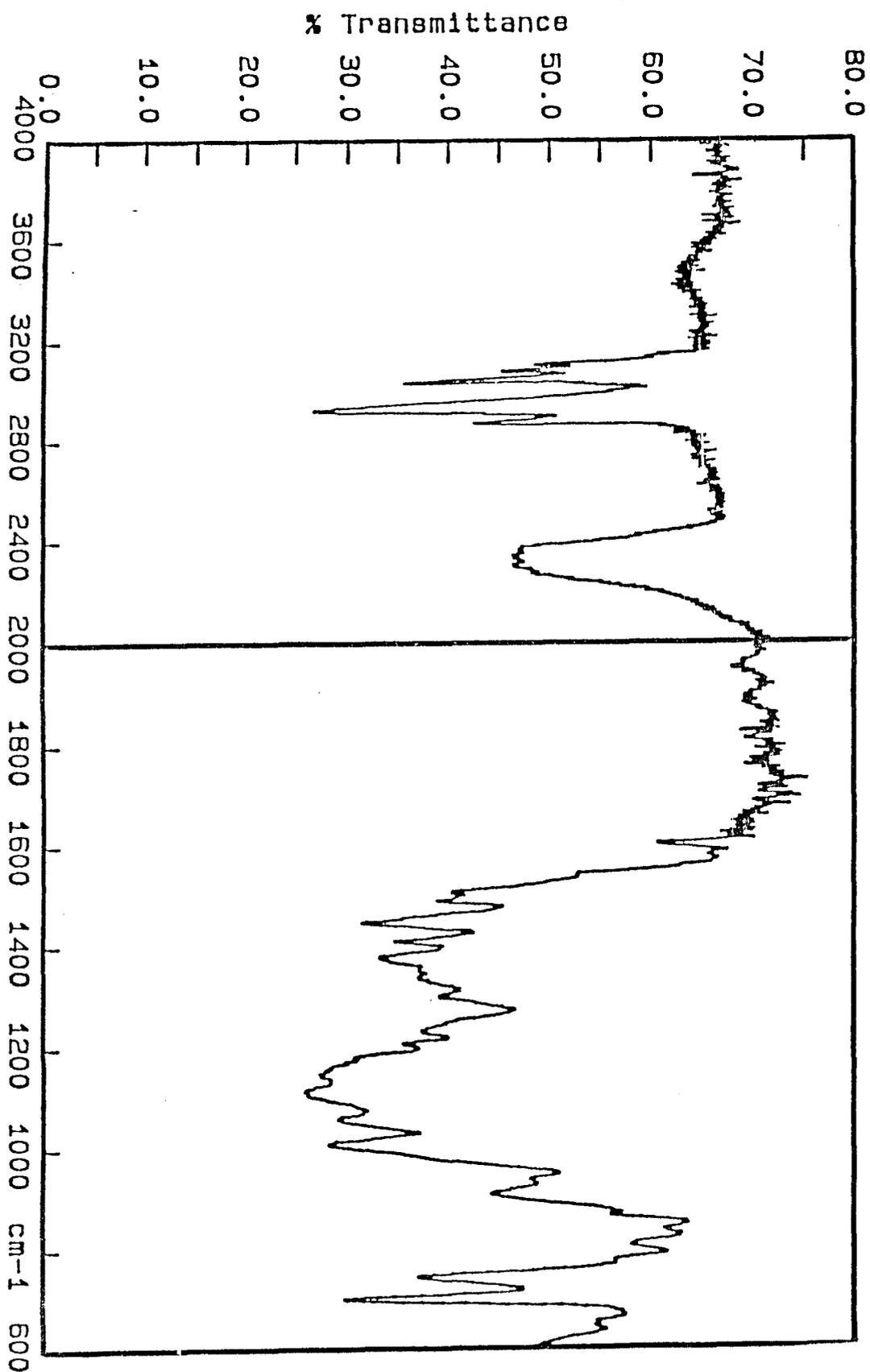
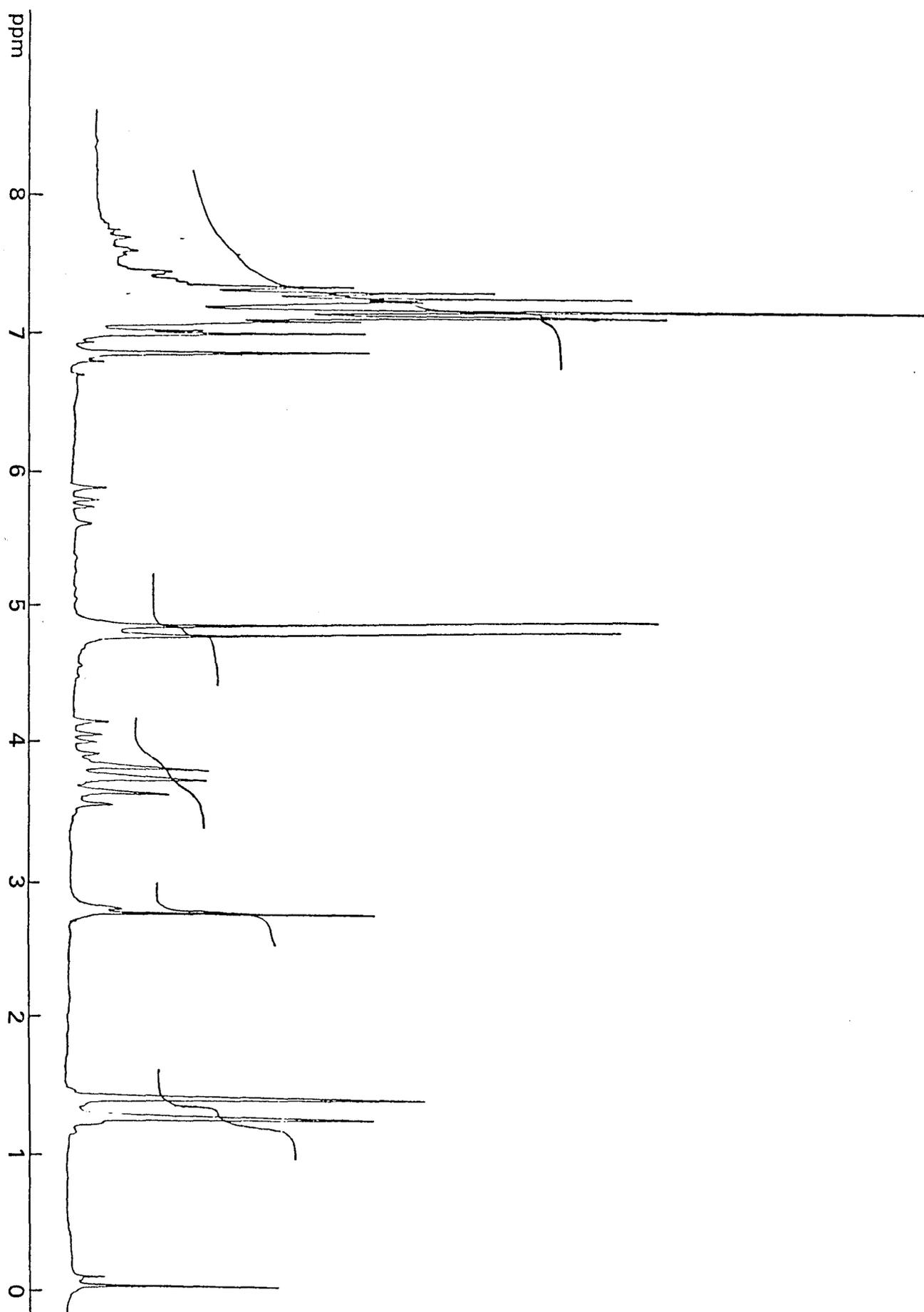


Figure 34 : Spectre R.M.N <sup>1</sup>H du composé modèle CM4



## II. SYNTHÈSE DU COMPOSE MODELE CM5

### 1) Mode opératoire

Le protocole expérimental est strictement identique à celui utilisé pour la synthèse du composé S32M.

Le composé CM4 se présente sous forme d'un liquide faiblement jaunâtre (185 °C, 0,1 mm Hg, R = 71 %)

### 2) Caractérisations

#### a) Spectre I.R

Le spectre I.R du composé CM4 est illustré par la figure 35. La région 1600-600  $\text{cm}^{-1}$  met en évidence deux larges bandes d'absorptions situées à 1350 et 1150  $\text{cm}^{-1}$ , la première correspond aux groupements BO, BN, la deuxième correspond quant à elle au groupement B-Aryle.

#### b) Spectre R.M.N $^1\text{H}$

La figure 36 illustre le spectre R.M.N  $^1\text{H}$  du composé CN5. L'analyse des signaux présents dans ce spectre est illustrée par le schéma suivant :

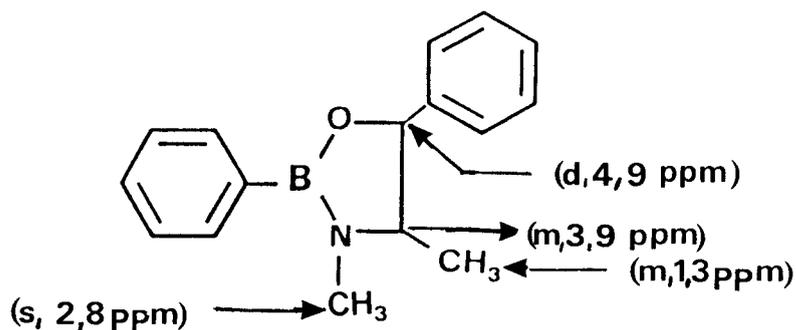


Figure 35 : Spectre I.R du composé modèle CM5

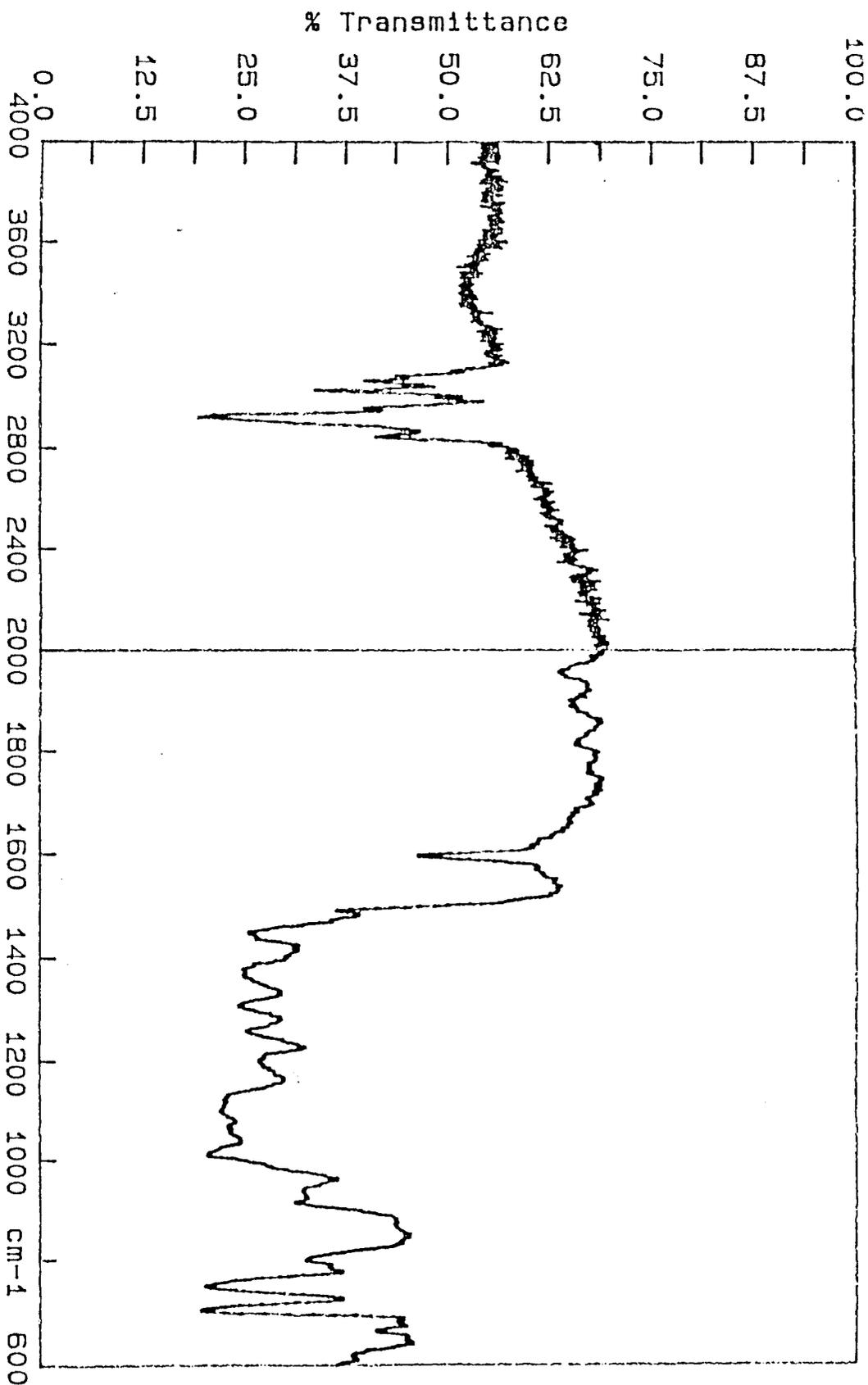
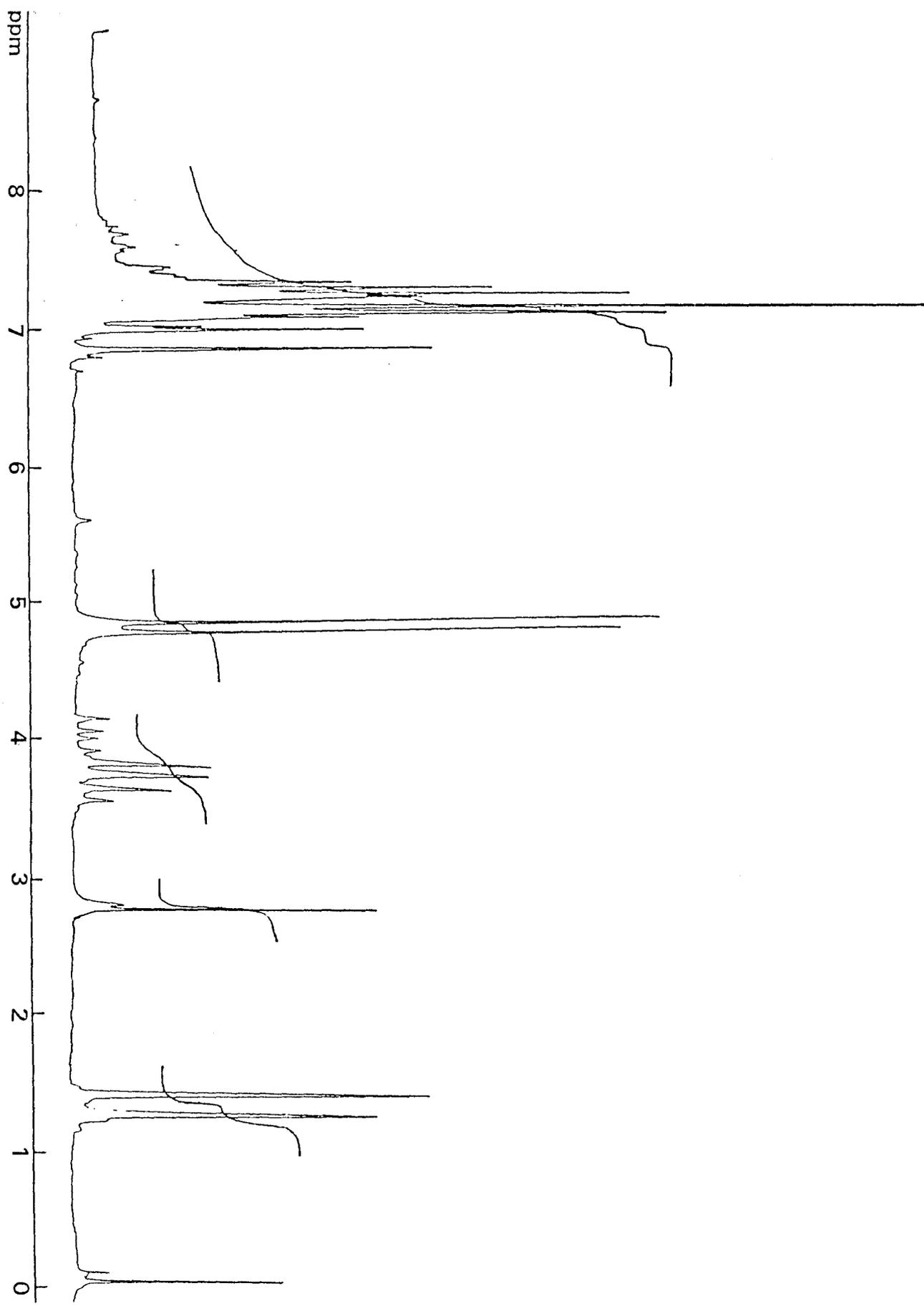


Figure 36 : Spectre R.M.N <sup>1</sup>H du composé CM5



### III. SYNTHÈSE DU SUPPORT PT.

La synthèse du support PT est strictement identique à celle utilisée pour la synthèse du support PC6.

#### 1) Caractérisations

##### a) Spectre I.R

La figure 37 illustre la spectroscopie I.R du support PT1. On note les deux bandes caractéristiques aux environs de  $1420\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques des groupements BO et BN et à  $1100\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la liaison B-Aryle.

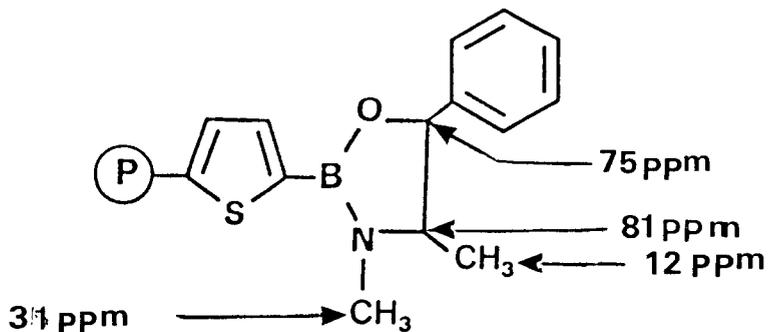
Finalement on souligne la bande centrée à  $3400\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la fonction OH résiduelle.

##### b) Spectre R.M.N $^{13}\text{C}$

Le spectre R.M.N  $^{13}\text{C}$  du support PT1 est illustré par la figure 38. On note le signal à 127 ppm correspondant aux carbones aromatiques appartenant à la fois aux noyaux thiophènes et phényles. Le signal situé à 145 ppm correspond aux carbones aromatiques substitués.

On observe aussi le signal à 40 ppm caractéristique des carbones de la chaîne polymère.

L'attribution des autres signaux présents dans ce spectre figure dans le schéma suivant :



##### c) Analyse élémentaire

Afin de quantifier les sites oxazaborolidine greffés sur le support, nous avons dosé l'azote. Les résultats sont reportés dans le tableau 59.

| Entr | Support<br>initial | Support<br>final | N(mmoles/g) | T(%) |
|------|--------------------|------------------|-------------|------|
| 1    | S61 <sup>a</sup>   | PT1              | 0,79        | 38   |
| 2    | S41 <sup>b</sup>   | PT2              | 1,87        | 47   |

**Tableau 59 : Résultats de l'analyse chimique de divers supports contenant des oxazaborolidines dérivées de l'éphédrine.**

**a : Support contenant 2,1 mmoles/g de dihydroxyborane**

**b : Support contenant 4 mmoles/g de dihydroxyborane**

La fixation d'un motif éphédrine sur des supports contenant des motifs dihydroxyborane s'effectue avec des taux de conversion similaires à ceux obtenus avec la noréphédrine.

Figure 37 : Spectre I.R du support PT1

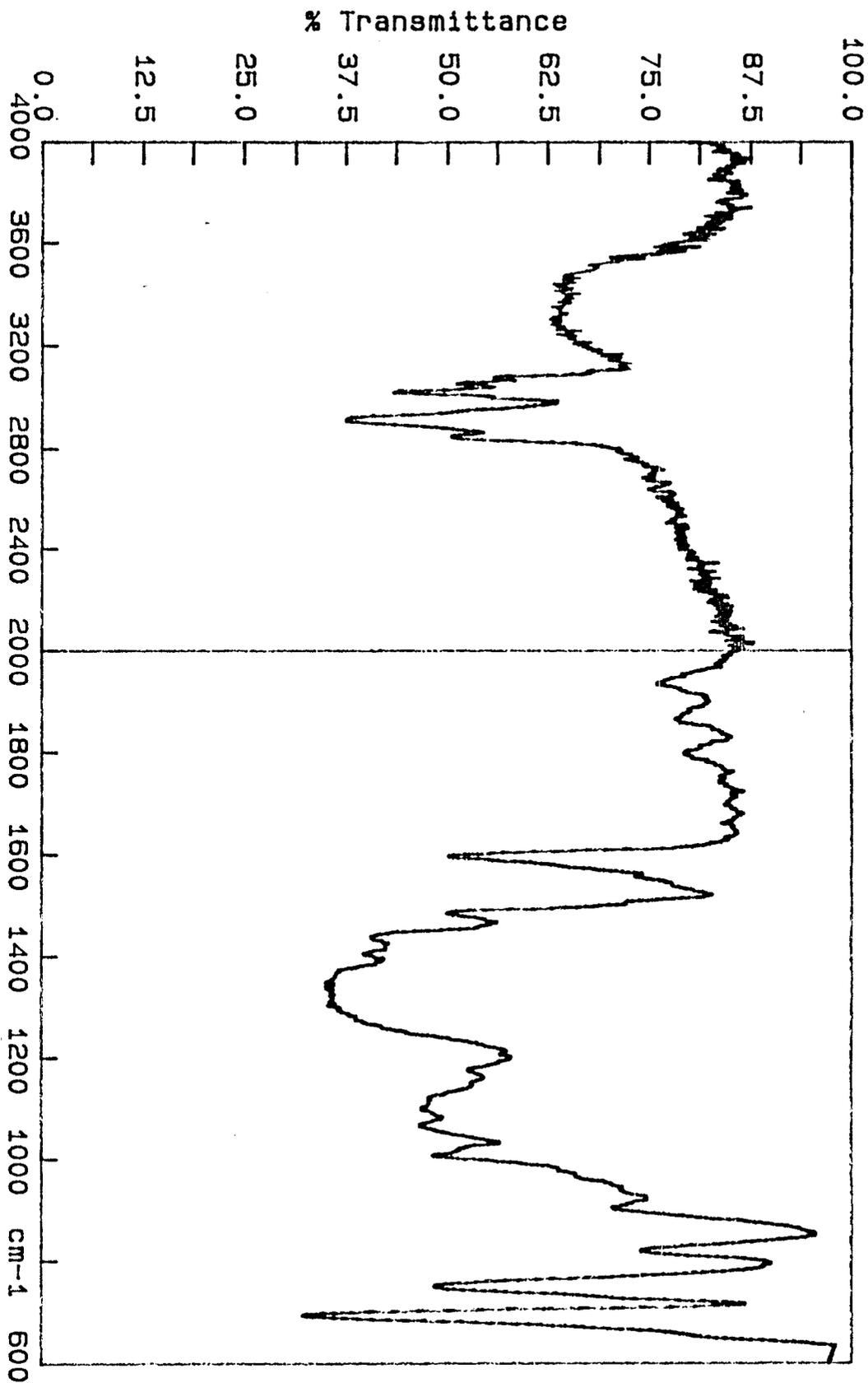
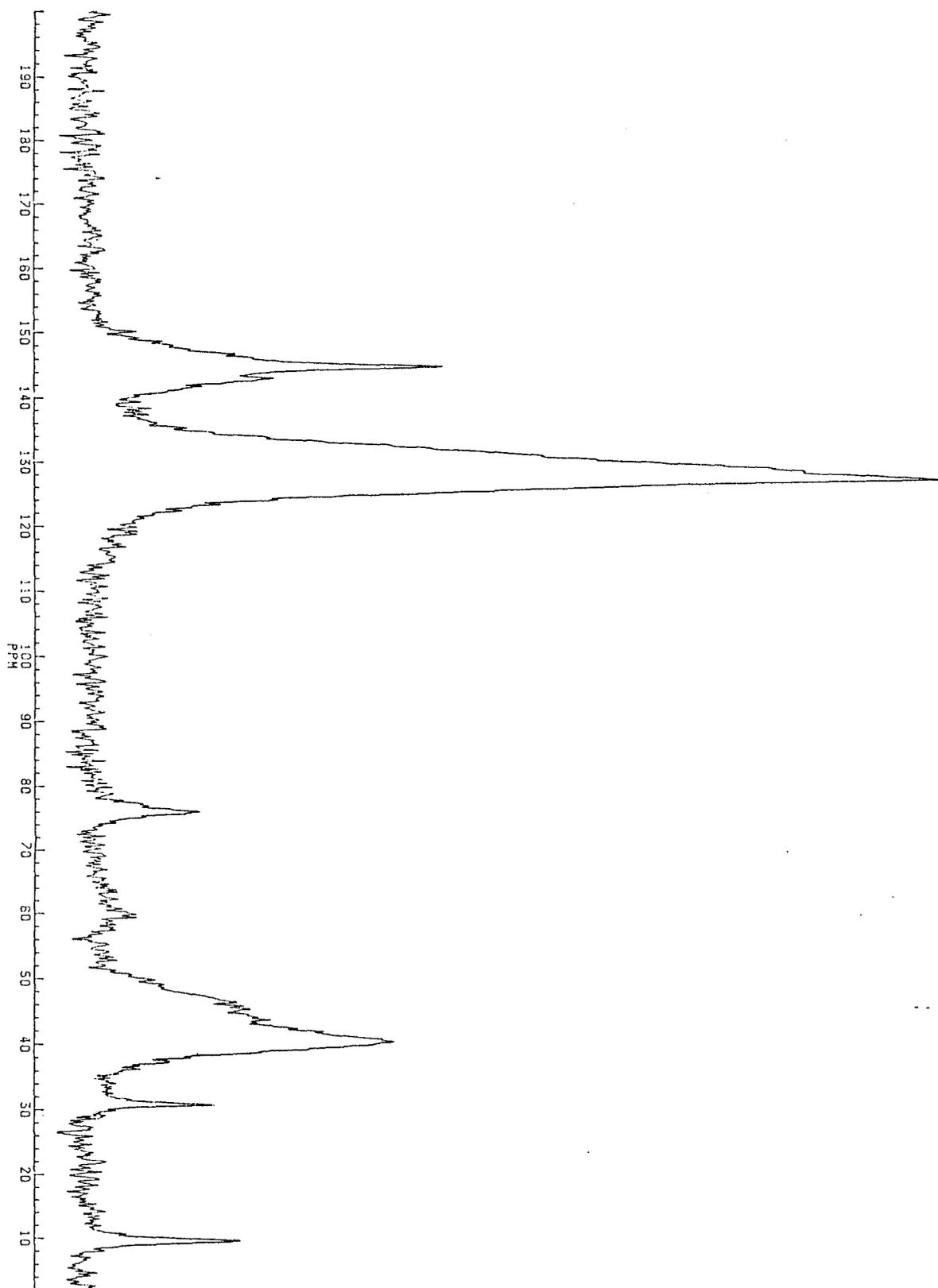


Figure 38 : Spectre R.M.N  $^{13}\text{C}$  du support PT1



## CONCLUSION GENERALE

Au cours de nos travaux, nous avons effectué un transfert de l'oxazaborolidine de la phase homogène vers la phase hétérogène. Pour cette finalité nous avons greffé ce catalyseur sur des polymères supports insolubles. Par la suite nous avons testé ces catalyseurs supportés dans la réduction asymétrique des cétones par le borane et l'éthylation asymétrique d'aldéhydes par le zinc diéthyle.

S'agissant de la réduction, nous avons abordé un large éventail de paramètres pouvant affecter le déroulement du processus catalytique.

Nous avons trouvé que la texture du polymère n'a pas une influence considérable sur la stéréosélectivité de la réduction. Par contre s'agissant de la cinétique, la texture poreuse induit des taux de conversion largement supérieurs aux cas des polymères gel.

D'autre part la nature de l'aminoalcool (dont dérive l'oxazaborolidine) a un effet conséquent sur les résultats de la réduction.

Le taux de catalyseur présent initialement dans le support revêt aussi une importance considérable. Nous avons trouvé qu'un taux trop faible ou trop fort contribuerait négativement à la catalyse de la réduction.

Nous avons observé aussi que lorsque l'on passe du T.H.F au 1,4 dioxane comme solvant, l'excès énantiomérique varie de 61 % à 9 %.

Dans le même axe, le degré de réticulation joue un rôle primordial. Dans notre cas nous avons trouvé que la performance de notre catalyseur est inversement proportionnelle au degré de réticulation quand on passe de 1 à 5 % en DVB.

Nous avons trouvé aussi que l'oxazaborolidine donne de meilleurs résultats quand elle est fixée sur un support BrST/DVB/ST que lorsqu'elle est fixée sur un support de type 2VT/DVB/ST. Dans le cas du premier support l'excès énantiomérique obtenu est similaire à celui obtenu avec le composé modèle. Ce résultat est très encourageant dans la mesure où on n'a pas une

chute de la performance du catalyseur quand on passe de la phase homogène à la phase hétérogène et nous ouvre la voie donc au greffage d'autres composés modèles hautement stéréosélectifs.

Un résultat très intéressant est à souligner aussi, lors du recyclage de l'oxazaborolidine greffée sur les deux types de support. On a obtenu une reproductibilité irréprochable à la fois de l'excès énantiomérique et du taux de conversion. Ceci indique que nos catalyseurs supportés ne subissent aucune dégradation notable dans le milieu réactionnel.

S'agissant de l'éthylation, nous avons tout d'abord testé les catalyseurs de type PC, nous avons trouvé que ces catalyseurs donnaient des excès énantiomériques moins bons que lorsqu'ils étaient utilisés pour la réduction asymétrique des cétones. L'explication majeure que nous pouvons évoquer est le fait que l'alkylation asymétrique est favorisée quand on est en présence d'amine tertiaire alors que les catalyseurs PC sont à base d'amine secondaire.

Dans cet esprit et afin d'améliorer nos résultats nous avons élaboré les catalyseurs de type PT, dans ces derniers la fonction amine est tertiaire. Le test de ces catalyseurs dans l'alkylation du benzaldéhyde a mis en évidence une amélioration non négligeable et de l'excès énantiomérique et du taux de conversion. Ce résultat confirme l'influence de la nature de la fonction amine de l'oxazaborolidine sur le processus catalytique, par ailleurs ces résultats sont moins bons que ceux obtenus avec le composé modèle CM5 (qui a la structure la plus voisine du catalyseur supporté). En effet on a remarqué qu'un accroissement de l'encombrement stérique autour du bore (dans CM4 le bore est lié à l'hydrogène, dans CM5 le bore est lié à un noyau phényle) provoque une diminution de la performance du catalyseur, de ce fait on peut extrapoler et dire que le passage de CM5 à PC6 (le bore est lié dans ce dernier cas à une chaîne macromoléculaire) serait à la base de la chute de la performance de PC6 par rapport à CM5. Dans cette situation il serait préférable de fixer l'oxazaborolidine sur le support de façon à ce que l'atome de bore soit le plus éloigné possible de la chaîne macromoléculaire moyennant par exemple un bras espaceur.



## BIBLIOGRAPHIE

- 1) AKELAH A., SHERRINGTON D.C.  
Chem.Rev., 81, 557, (1981).
- 2) BLOSSEY E.C.  
"Solid phase Synthesis"., Benchmark Papers in organic chemistry Halsey Press (1975).
- 3) SHEPPARD R.C.  
Chem Brit., 402 (1983).
- 4) MERRIFIELD R.B.  
J.Am.Chem.Soc., 85, 3045, (1963).
- 5) HODGE P., Sherrington D.C.  
"Polymer supported reactions in organic synthesis", J.WILEY, New York., 407 (1980)
- 6) HELFRIECH F.  
"Ion exchange", Mc Graw Hill, New York (1964)
- 7) CAUBERE P.  
"Le transfert de phase et son utilisation en chimie organique"., Masson, Paris (1982).
- 8) HARTLEY F.R  
"Supported metal complex", Reidel Publishing Company (1985).
- 9) Ford W.T., PERIYASAMY P., SPINEY H.O.  
Macromolecules., 17, 2881 (1984).
- 10) REGET S.L.  
J.Am.Chem.Soc., 96, 5275 (1974).
- 11) ITSUNO S., ITO K.  
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2887 (1984).
- 12) CROWLEY J.I., RAPOPORT.  
Acc. Chem. Res., 9, 135 (1976)
- 13) REGEN S.L.  
Macromolecules., 8,689 (1974)
- 14) MILLARD J.R., SMITH D.G., MARR W.E., KRESSMAN T.R.E.  
J. Chem. Soc., 218 (1963)
- 15) SEIDL J., MALINSKY J., DUSEK K., HEITZ W.  
Advn. Polym. Sci., 5, 113 (1967)
- 16) KUN K.A., KUNIN R.  
J. Polym. Sci., 6, 2689 (1968)
- 17) JACOBELLI H., BARTHOLIN M., GUYOT A.  
J. Appl. Polym. Sci., 23, 927 (1979)

- 18) GUYOT A.  
"Syntheses and separation using functional polymers"., p14-20, Ed  
Sherrington and Hodge (1988)
- 19) GUYOT A., BARTHOLIN M.  
Prog. Polym. Sci., 8, 277 (1982)
- 20) HILLER J.C., FUNKE W.  
Angew. Makromol. Chem., 106, 79 (1979)
- 21) JOUITTEAU C., REVILLON A., GUYOT A.  
résultats non publiés
- 22) H.JACOBELLI  
Thèse d'Etat n° 76-30, Lyon (1976)
- 23) CARLU J.C., LE MAGUER D., CAZE C., PETIT F.  
Reac. Polym., 8, 119 (1988)
- 24) CARLU J.C., CAZE C.  
Reac. Polym., 13, 153 (1990)
- 25) ADJIDJOUNOU K.  
Thèse n° 604, Université de Lille FRANCE (1990)
- 26) CAZAUX I.  
Thèse n° 969, Université de Lille FRANCE (1992)
- 27) MAILLARD M.C., CAZE C.  
Eur. Polym. J., 20(2). 113 (1984)
- 28) WALI ALAMI S., CAZE C.  
Eur. Polym. J., 23(11), 883 (1987)
- 29) TBAL H., MORCELLET J., DELPORTE M., MORCELLET M.  
J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem., 699 (1992)
- 30) TBAL H., MORCELLET J., DELPORTE M., MORCELLET M.  
Eur. Polym. J., 6, 671 (1992)
- 31) BRUNAUER S., EMMET P.H., TELLER.  
J.Am. Chem. Soc., 60, 309 (1938)
- 32) NE CHAYENA O.V., TSILIPOTKINA M.V., A.A. TAGER.,NETMENKO T.P.  
Vysikomol, Soyad.A17., 10, 2347 (1975)
- 33) DELSNEY A., SCHVEDECKER G.  
B.I.S.T. Commissariat à l'énergie atomique n°195 (1974)
- 34) MARTHUR N.K., NARAN C.K., WILLIAMS R.F.  
" Polymers as Aids in Organic Chemistry"., Academic Press (1980)

- 35) HODGE P., SHERRINGTON D.C.  
" Polymer Supported Reactions in Organic Synthesis"., John Wiley  
(1980)
- 36) AKELA A., SHERRINGTON D.C.  
Polymer., 24, 1369 (1983)
- 37) FRECHET J.M.J., FARALL M.J.  
J. Org. Chem., 41, 3877 (1976)
- 38) FYLES T.M., LEZNOFF C.C.  
Can. J. Chem., 54, 935 (1976)
- 39) CROSBY G.A., WEINSHENKER N.M., UH H.S.  
J. Am. Chem. Soc., 97, 2232 (1975)
- 40) EVANS D.C., GEORGE M.H., BARRIE J.A.  
J. Polym. Sci., Polym. Chem. Edn., 12, 247 (1974)
- 41) PANNEL J.  
Polymer., 17, 351 (1976)
- 42) CHALK A.J.  
J. Polym. Sci., Polym. Lett. Edn., 6, 649 (1968)
- 43) AL KADHUMI A.A.H., HODGE P., GORDON THORPE F.  
Polymer., 26, 1695 (1985)
- 44) EMERSON W.S., PATRICK T.M.  
Org. Syntheses, Col. Vol IV., 980 (1963)
- 45) WALLING C., BRIGGS E.R., LEDWITH A.  
J. Am. Chem. Soc., 70, 1543 (1948)
- 46) BACQUET M., LE MAGUER D., CAZE C.  
Eur. Polym. J., 24, 533 (1988)
- 47) WALI ALAMI S.  
Thèse n° 1314, Université de Lille FRANCE (1985)
- 48) GORDON.,RYONG-JOON R.  
J. Polym. Sci. 21, 27 (1956)
- 49) HORAK D., SVEC F., RIBIERO C.M.A., KALAL J.  
Ang. Makromol. Chem. 87, 127 (1987).
- 50) AL KADHUMI A.A.H., HODGE P., GORDON THORPE F.  
Polymer., 26, 1695 (1985)
- 51) Mc KENZI E.A.  
J. Chem. Soc., 85, 1249 (1904)
- 52) TURNERE E., HARRIS M.M.  
Quaterly Reviews., 1, 299 (1947)

- 53) BOVEYB M., TURNERE E.  
J. Chem. Soc., 3223 (1951)
- 54) CRAM D.J., ABD EL HAFEZ A.A.  
J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952)
- 55) CRAM D.J., WILSOND R.  
J. Am. Chem. Soc., 85, 1245 (1963)
- 56) J.H. STOCKER, D. SIDISUNTHORN, B.M. BENJAMIN and C.J. COLLINS  
Ibid., 82, 3913 (1960)
- 57) CRAM D.J., GREEN L.D.  
Ibid. 75., 6005 (1953)
- 58) CORNFORTHJ W., CORNFORTH T., K.K. MATHEWS  
J. Am. Chem. Soc., 112 (1959)
- 59) MIDLAND M.M., KWON Y.C.  
J. Am. Chem. Soc., 105, 3725 (1959)
- 60) MIDLAND M.M., KWON Y.C.  
J. Org. Chem., 46, 229 (1981)
- 61) MIDLAND M.M., KWON Y.C.  
Tetrahedron Lett., 23, 2077 (1982)
- 62) KARABATSOS G.J.  
J. Am. Chem. Soc., 19, 1367 (1967)
- 63) NOYORI R., ITOMO I., TANIMOTO Y., NISHIZAWA M.  
J. Am. Chem. Soc., 106, 6709 (1984)
- 64) H. HAUBENSTOCK, T.A. MESTER Jr, H. ZIEGER  
J. Org. Chem. 45, 3443 (1980)
- 65) GORIN P., MARCHON J.C., TRANCHANT J., KOVACEVITC S.  
Bull. Soc. Chim. Fr., 3790 (1970)
- 66) LIPPINCOTT E.R.  
Chem. Phys., 17, 1351 (1949)
- 67) VIGNERON J.P., JACQUET I.  
Tetrahedron., 32, 939 (1976)
- 68) CHANDRASEKHARAN J., RAMACHANDRA P.R., H.C. BROWN.  
J. Org. Chem., 50, 5446 (1985)
- 69) HIRAO A., ITSUNO S., NAKAHAMA S., YAMAZAKI N.  
J. Chem. Soc., Chem. Comm. 315 (1981)
- 70) FIAUD J.C., KAGAN H.B.  
Bull. Soc. Ch. Fr., 8, 2742 (1969)

- 89) QUIVORON C.  
G.F.P., CHAP III., Vol I, 71.
- 90) LOCK C., HODGE P.  
Résultats non publiés.
- 91) MUKAYAMA  
Chem. Lett., 219 (1978)
- 92) OGUMI N., YAMAMOTO Y.  
Chem. Lett., 841 (1983)
- 93) SMAARDIJK A.A., WYNBERG H.  
J. Org. Chem., 52, 135 (1987)
- 94) ITSUNO S., FRECHET J.M.J.  
J. Org. Chem., 52, 4142 (1987)
- 95) NOYORI R., OKADA S., SUGA S., KITAMURA M.  
J. Am. Chem. Soc., 111, 4028 (1989)
- 96) NOYORI R., OKADA S., SUGA S., KITAMURA M.  
Pure & Applied Chem., 60, (11), 1597 (1988)
- 97) SOAI K., NIWA S., HORIE H.  
J. Chem. Soc., Chem. Comm., 982 (1990)
- 98) KURAN W., CZERNECKA.  
J. Organomet. Chem., 263, 1 (1984)
- 99) BROWN H.C., YOSHI N.N., SREBNIK.  
Tetraedron. Lett., 30, 5551 (1989)
- 100) ZHENGPU Z., HODGE P., STRATFORD.  
Reactive Polymers., 15, 71 (1991)

