

Université de Neuchâtel
Faculté des Sciences

REDUCTION ASYMETRIQUE DE L'ACETOPHENONE PAR DES
COMPLEXES CHIRAUX D'HYDRURE D'ALUMINIUM DU TYPE
LIALHL; ETUDE CINETIQUE DE LA STEREOSELECTIVITE

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par
Stéphane Mischler
Ingénieur chimiste diplômé
de l'Université de Neuchâtel
pour l'obtention du grade de
docteur ès sciences

Institut de Chimie

août 1980

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Réduction asymétrique de l'acétophénone par
des complexes chiraux d'hydrures d'aluminium
du type LiAlHL ; étude cinétique de la
stéréosélectivité.

de Monsieur Stéphane Mischler

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

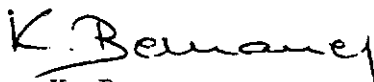
La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport des membres du jury,

MM. les professeurs K. Bernauer, R. Tabacchi
et D. Seebach (EPF-Zurich)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 12 septembre 1980

Le doyen:


K. Bernauer

à Annelise,

à Fabien

Remerciements

Je voudrais exprimer ma reconnaissance à mon directeur de thèse, M. le prof. K. Bernauer pour la confiance qu'il m'a accordée en tant qu'assistant et pour le soutien et les nombreux conseils qu'il m'a prodigués tout au long de ce travail.

Je remercie MM. les prof. R. Tabacchi et D. Seebach d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je dis un merci tout particulier à mes collègues du département inorganique pour leur bonne humeur et leur bienveillante disponibilité, aux apprentis et étudiants pour leur entrain et leur application, aux membres du département organique analytique pour la précision de leur travail, à ma femme pour sa précieuse aide dactylographique et enfin à mon fils pour sa constante jovialité.

Un merci sympathique va à M. D. Perrenoud pour la réalisation mécanique de l'appareil pour l'étude des cinétiques.

Table des matières

	page
Abréviations	-
1. Introduction	1
1.1. Définitions	1
1.2. Réductions par LiAlH_4	3
1.2.1. Réductions par les complexes hydroaluminates de lithium	4
1.2.1.1. Transfert successif d'hydrure	5
1.2.1.2. Composition des solutions LiAlH_nL	6
1.2.1.3. Solvant	9
1.2.2. Structure et réactivité des hydrures de lithium et d'aluminium	10
1.2.3. Mécanisme de la réduction des cétones par les hydrures de lithium et d'aluminium	12
1.3. But du travail	13
1.3.1. Choix des ligands	13
1.3.2. Choix du solvant	16
2. Synthèses des ligands	17
2.1. Synthèse de (R)-N-(o-hydroxybenzyl)-amino- 2 butanol ((R)-sbutol)	17
2.1.1. Dédoublément de amino-2 butanol	17
2.1.2. Synthèse de (R)-sbutol	18
2.2. Synthèse de N,N-di(hydroxy-2 éthyl)amino-1 o-hydroxyphényl-1 éthane (poleta-2ol)	21
2.2.1. Synthèse de amino-1 o-hydroxyphényl- éthane (poleta)	23
2.2.1.1. Synthèse de l'o-hydroxyacéto- phénonoxime	23
2.2.1.2. Synthèse de poleta	23
2.2.2. Synthèse de N-(hydroxy-2 éthyl) amino-1 o-hydroxyphényl-1 éthane (poleta-1ol)	26
2.2.3. Synthèse de poleta-2ol	27
2.2.4. Synthèse de (+)-poleta-2ol	30
2.2.5. Remarque à propos de la réaction de poleta avec l'oxyde d'éthylène	30

	page
2.2.6. Dédouplement de poleta, poleta-101 et poleta-201	32
2.3. Synthèse de hydroxy-3 (3-hydroxyéthyl-8 hydroxyméthyl-1 aza-8 bicyclo[3.2.1] octane (Et ₂ tropol)	33
2.3.1. Synthèse de l'alcool diéthoxydihydrofurfurylique (ADDF)	34
2.3.2. Synthèse de l'alcool diéthoxytétrahydrofurfurylique (ADTF)	35
2.3.3. Synthèse de Et ₂ tropol	35
2.3.4. Synthèse de Et ₂ tropol	36
2.3.5. Essais de dédoublement de Et ₂ tropol	39
3. Dédouplement de poleta	43
3.1. Principe	43
3.2. Chromatographie de poleta sur [CuBxP(-)dach] ²⁺	43
3.2.1. Observations générales	49
3.2.2. Discussion	50
3.3. Récupération de (+) et (-) poleta	53
4. Partie expérimentale	55
4.1. Travail sous atmosphère inerte	55
4.1.1. Distribution d'azote	55
4.1.2. Technique des seringues et aiguilles	55
4.1.3. Préparation de THF anhydre	56
4.1.4. Transfert de solutions	57
4.1.5. Filtration de solutions	59
4.1.6. Prélèvement de solutions	59
4.2. Préparation et analyse des solutions	60
4.2.1. Solution LiAlH ₄	60
4.2.1.1. Préparation	60
4.2.1.2. Analyse Al ³⁺	60
4.2.1.3. Analyse H ⁻	60
4.2.2. Solution de ligand	62
4.2.3. Solution LiAlHL	63
4.2.3.1. Préparation	63
4.2.3.2. Analyse	63
4.2.4. Solution acétophénone	64

	page
4.3. Réactions	64
4.3.1. Appareillage	64
4.3.2. Addition des solutions	69
4.4. Isolement et analyse des produits de réduction	69
4.4.1. Extraction	69
4.4.2. Chromatographie en phase gazeuse	69
4.4.3. Détermination de l'excès énantiomérique	70
4.5. Récupération des ligands	72
5. Réduction asymétrique de l'acétophénone par le complexe LiAlH(R)-sbutol	73
5.1. Essais préliminaires	73
5.2. Sélectivité en fonction du rapport cétone/LiAlHL	73
5.3. Etude cinétique	78
5.3.1. Cinétique de réduction	78
5.3.1.1. Rapport acétophénone/LiAlH-(R)-sbutol = 1,0	78
5.3.1.2. Rapport acétophénone/LiAlH-(R)-sbutol = 0,5	81
5.3.2. Cinétiques de sélectivité	83
5.3.2.1. Rapport acétophénone/LiAlH-(R)-sbutol = 1,0	83
5.3.2.2. Rapport acétophénone/LiAlH-(R)-sbutol = 0,5	85
5.4. Sélectivité en fonction de la concentration	87
5.5. Sélectivité en fonction de la température	89
5.6. Discussion	92
5.6.1. Composition de la solution LiAlH-(R)-sbutol et sélectivité des particules	93
5.6.2. Influence de la température sur la composition des solutions LiAlH-(R)-sbutol	101
5.6.3. Rendement chimique de la réduction	103
5.7. Conclusions	104
6. Réduction de l'acétophénone par le complexe LiAlHpoleta-2ol et LiAlH ₂ tropol	105
6.1. Réduction par LiAlHpoleta-2ol	105

	page
6.1.1. Préparation du complexe LiAlH-poleta-2ol	105
6.1.2. Réduction de l'acétophénone par le complexe LiAlHpoleta-2ol	105
6.1.3. Réduction de l'acétophénone par le complexe LiAlH(+)-poleta-2ol	106
6.1.4. Discussion	106
6.2. Réduction par LiAlH ₂ tropol	106
6.2.1. Préparation du complexe LiAlH-Et ₂ tropol	106
6.2.2. Réduction de l'acétophénone par le complexe LiAlH ₂ tropol	107
6.2.3. Discussion	107
7. Conclusions	109
7.1. Développement	110
8. Résumé	113
9. Bibliographie	115

Abréviations

(-) dach	(R,R)-diamino-1,2 cyclohexane
$[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dach}]^{2+}$	bis(κ -picolyl)-(R,R)-diamino-1,2 cyclohexane cuivre (II)
en	diamino-1,2 éthane
HBIDA	acide N-(o-hydroxybenzyl)iminodi- acétique
VASP	acide N-(o-vanilline) aspartique
PADC	acide pipéridine-N-acétique-cis- dicarboxylique-2,3

1. INTRODUCTION

1.1. Définitions

Le terme "synthèse asymétrique" a été utilisé la première fois en 1894 par E. Fischer [1] et défini en 1904 par Marckwald [2] : "Les synthèses asymétriques sont des réactions qui produisent des substances optiquement actives à partir de composés symétriques sous l'influence de réactifs optiquement actifs, à l'exclusion de tout processus analytique". Cette définition restrictive (un système chiral peut ne pas être optiquement actif) a été modifiée par Morrison et Mosher [3] par l'introduction de la notion de chiralité : "Une synthèse asymétrique est une réaction dans laquelle une unité achirale d'un ensemble substrat est convertie par un réactif en une unité chirale, les stéréoisomères étant formés dans un rapport non statistique". Cette dernière définition ne précise pas la nature du substrat, donc si la réaction conduit à un mélange d'énantiomères ou de diastéréomères, en d'autres termes, si le substrat est

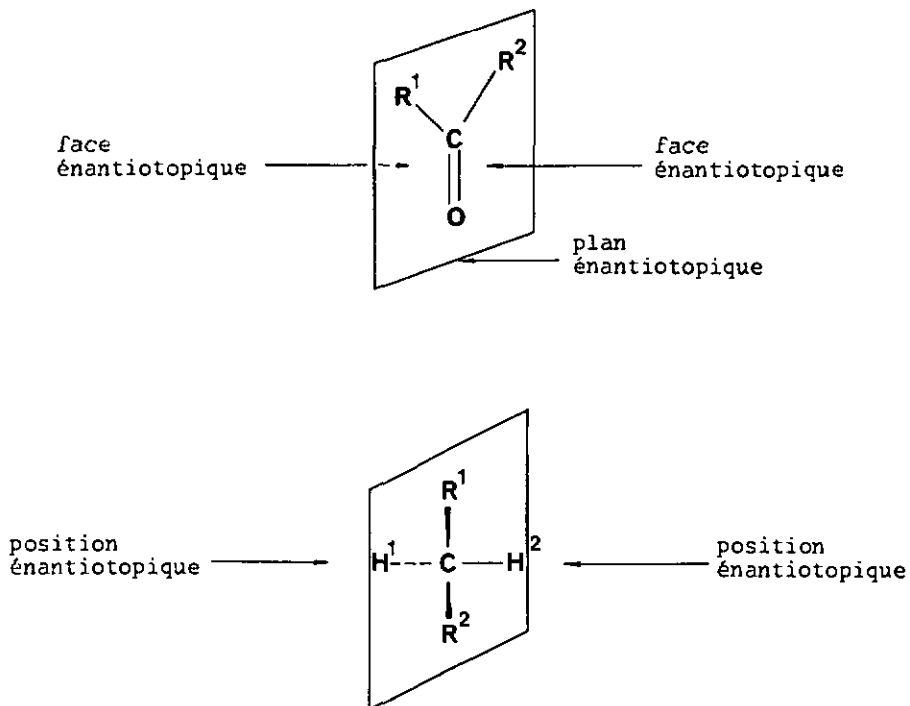
a) un composé achiral, prochiral

b) un composé chiral possédant une unité prochirale.

Dans le premier cas on parlera de réactions énantiosélectives, dans le deuxième cas, de réactions diastéréosélectives.

Izumi et Tai [4] ont introduit un nouveau système de classification, basée sur la notion de "différentiation" qui englobe aussi bien les réactions asymétriques définies par Morrison et Mosher que les résolutions cinétiques d'énantiomères et diastéréomères. La classification s'effectue sur la base de la relation apparente entre le substrat et le produit, indépendamment du mécanisme réactionnel. On distinguera donc si la différenciation s'effectue au niveau d'un centre prochiral sp^2 , d'un centre

prochiral ou d'un centre chiral. On parlera donc de différenciation de faces, de positions ou d'isomères respectivement.



Cette distinction s'applique aussi bien aux réactions énantiosélectives que diastérosélectives. Dans le cas de réactions de réduction d'une cétone prochirale par un réactif chiral on parlera donc de réactions de différenciation de faces énantiotopiques: ces réactions sont donc du type énantiosélectives.

Le nombre de réactions englobées dans les synthèses asymétriques est tel que les motivations de leur étude

sont souvent fort différentes. Nous distinguerons l'intérêt mécanistique, préparatif et analytique.

- 1) Mécanisme réactionnel: l'étude des réactions asymétriques offre souvent une possibilité unique pour l'interprétation du déroulement de la réaction:
 - a) le mécanisme de la réaction est connu et le substrat fixé dans une orientation particulière: l'interprétation du déroulement stéréochimique de la réaction devient possible.
 - b) le mécanisme de la réaction est connu mais les espèces ne sont pas gelées dans une orientation particulière: le déroulement stéréochimique fournit des indications quant aux interactions stériques et électroniques contrôlant la topologie et les énergies relatives des états de transition diastéréomères.
 - c) le mécanisme de la réaction n'est pas connu: le déroulement stéréochimique fournit des indications complémentaires quant au mécanisme.
- 2) Préparation de composés chiraux : l'intérêt est de plus en plus marqué dans le domaine pharmaceutique par exemple, étant donné qu'un nombre toujours plus important de composés sous forme d'énantiomères purs est nécessaire.
- 3) Analyse de produits chiraux : par exemple, attribution de configurations absolues.

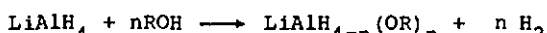
1.2. Réductions par LiAlH_4

Le tetrahydroaluminate de lithium, LiAlH_4 , a été synthétisé pour la première fois en 1945 par réaction entre l'hydrure de lithium et le chlorure d'aluminium en solution dans l'éther [5]. Cette découverte (ainsi que celle du diborane et de NaBH_4) a révolutionné les techniques de réduction des groupes fonctionnels organiques. En quelques années, la palette des groupes réductibles

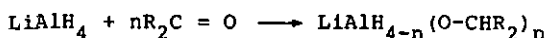
s'est considérablement étendue ; les procédés traditionnels ont été abandonnés dans beaucoup de cas.

1.2.1. Réductions par les complexes hydroaluminates de lithium

Il est apparu rapidement qu'un réducteur plus doux que LiAlH_4 pouvait être obtenu par alkoxylation incomplète de LiAlH_4 .



ou réaction avec une cétone ou un aldéhyde



Bothner-By [6] imagine en 1951, d'utiliser un complexe chiral obtenu par réaction de LiAlH_4 et de (+)-camphre, comme réducteur asymétrique de la méthyléthylcétone et de la méthyl t-butylcétone. Ses résultats, bien que contestés [7], ont ouvert la voie à un nombre d'études toujours plus important. Le but de ces études étant principalement préparatif, le ligand utilisé pour ces réductions asymétriques doit remplir entre autre les deux conditions suivantes :

- préparation facile dans sa forme optiquement pure
- récupération facile après réaction sans perte du pouvoir rotatoire.

Ces deux conditions ont amené les chercheurs à utiliser des produits naturels tels qu'alcaloïdes, sucres, alcools terpéniques et des amines ou aminoalcools facilement séparables du mélange réactionnel. Plus récemment, les ligands synthétiques ont trouvé une utilisation plus fréquente.

Les ligands utilisés peuvent être classés selon la nature des atomes coordinateurs .

- alcools : menthol [8] - [12], dérivés de sucres [13]-[19]
alcools terpéniques [20] - [22], autres [23], [24].

- aminoalcools : alcaloïdes tels : quinine, cinchonidine, éphédrine [25]-[30], dérivés de l'éphédrine [31] [32], oxazolines [33], Darvon [34]-[37], dérivés de l'acide tartrique [38], [39]
- amines: dérivés de la pyrrolidine [40]-[43], α -phényléthylamine [44], [45] et ses dérivés [46], autre [47].

Il nous paraît inutile de rappeler ici en détail les résultats de tous ces travaux. Le lecteur est renvoyé aux monographies parues sur le sujet [3], [48].

Le substrat le plus souvent utilisé est l'acétophénone qui est devenu en quelque sorte le standard dans ce genre de réaction. L'énantiosélectivité de la réduction de l'acétophénone est exprimée par l'excès énantiomérique qui est l'excès relatif d'un isomère par rapport à l'autre:

$$\% ee = \% (R) - \% (S)$$

Un excès énantiomérique négatif correspond donc à la réaction dans laquelle l'énantiomère (S)-(-)- est formé préférentiellement. Cette convention ne s'applique évidemment qu'à la réduction de l'acétophénone. Dans les autres cas, nous donnerons la valeur absolue de la sélectivité avec la configuration absolue de l'alcool produit en excès. A la lumière de quelques exemples, nous allons essayer de montrer les difficultés liées à l'interprétation du déroulement stéréochimique des réactions.

1.2.1.1. Transfert successif d'hydrure

Landor et coll. [13] observent que l'excès énantiomérique dépend du rapport ligand/ LiAlH_4 où le ligand bidenté (2 groupes hydroxyles) est un dérivé de sucre. La sélectivité maximale est atteinte pour un rapport égal à 1,0 ($ee = -35\%$). La formule brute du complexe est LiAlH_2L et les modèles mettent en évidence la différence d'accessibilité des deux hydrures restant (influence du groupe benzyl sur l'un des hydrures). Le remplacement de l'hydrure le plus accessible par un groupe alkoxyde

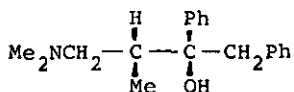
achiral devrait fournir un réactif plus sélectif puisque ne possédant plus qu'un groupe hydrure sur l'aluminium et que les interactions stériques devraient être maximales pour cet hydrure. En effet, le remplacement progressif de l'hydrure le plus accessible par le groupe $-OC_2H_5$ (réaction avec l'éthanol) diminue la sélectivité puis l'inverse, pour atteindre un maximum lorsque le rapport $EtOH/LiAlH_2L = 1,5$. (ee = +60 %). Lorsque le complexe de formule brute $LiAlH_2L$ réagit avec la cétone prochirale, deux composés diastéréomères sont formés : la présence du groupe alkoxyde chiral, résultant de la réaction du premier hydrure avec la cétone peut donc modifier sensiblement la réactivité du deuxième hydrure. Ceci est vrai également dans le cas où le ligand est de symétrie $C(2)$ tels les dérivés de l'acide tartrique étudiés par Seebach et coll. [38], [39] ou les dérivés du mannitol [18]: les deux hydrures du complexe $LiAlH_2L$ sont équivalents mais deux complexes diastéréomères $LiAlH(OR)L$ sont formés. La sélectivité de la réduction par $LiAlH(OR)L$ correspond donc à la somme des sélectivités des deux espèces diastéréomères. La sélectivité globale dans les réductions de cétones prochirales par les complexes $LiAlH_nL$ où $n > 1$ est donc complexe puisque constituée de plusieurs sélectivités.

1.2.1.2. Composition des solutions $LiAlH_nL$

Dans l'étude de la réduction asymétrique de l'acétophénone par les complexes obtenus par réaction de $LiAlH_4$ et de dérivés de sucres, Landor et coll. [13] observent une sélectivité maximale lorsque le rapport $EtOH/LiAlH_2L = 1,5$. Si le complexe est monomère, la sélectivité maximale devrait être atteinte pour $EtOH/LiAlH_2L = 1,0$, la réaction quantitative du complexe avec $EtOH$ entraînant la formation d'un seul complexe énantiomère $LiAlH(OR)L$ si les vitesses de réaction des deux atomes hydrogènes

sont très différentes. Dans ce cas, il n'y a pas de raisons que la destruction partielle de $\text{LiAlH}(\text{OEt})\text{L}$ par adjonction subséquente d'éthanol produise une modification de la sélectivité. Il y aurait donc au moins deux espèces de formule brute $\text{LiAlH}(\text{OEt})\text{L}$ de sélectivités différentes. Si les vitesses de réaction des deux hydrogènes ne sont pas très différentes, une quantité plus grande que la quantité stoechiométrique d'éthanol peut être nécessaire pour atteindre l'énantiosélectivité maximale.

Yamaguchi et Mosher [34], [35] mettent en évidence un comportement qu'ils appellent "âge du réactif". Le ligand utilisé est (+)-(2S,3R)-diméthyl-amino-4 méthyl-3 diphényl-1,2 butanol-2 (Darvon) :



La réaction de 2 ou 3 équivalents d'aminoalcool avec LiAlH_4 fournit le complexe LiAlH_2L_2 ou LiAlHL_3 . Lors de l'addition du ligand à la solution d'hydrure, un précipité se forme qui se dissout lentement à température ambiante (10 min), plus rapidement à chaud (2-3 min). Si l'acétophénone est ajoutée immédiatement après préparation du complexe, ee = +70 %. La sélectivité de la réduction diminue puis s'inverse en fonction du temps écoulé entre la préparation du réactif et la réduction : ainsi, après 20 minutes, ee = -60 %. Remarquons que le rendement de la réduction diminue de même en fonction du temps : t < 3 min. : 100 % rdn, t ~ 20 min. : 50 % rdn. Une diminution de la concentration telle que le complexe est soluble lors de sa préparation, conduit à une sélectivité plus faible que dans le cas hétérogène : ee = +29 %.

Lorsque l'ordre de préparation est inversé (LiAlH_4 ajouté à R^*OH), il ne se forme pas de précipité, la sélectivité est plus faible : $ee = +10\%$. Comme dans le cas de la préparation normale, la sélectivité dépend du temps écoulé entre la formation du complexe et la réduction : après un temps prolongé : $ee < 0$. La réaction entre LiAlH_4 et le ligand est très rapide et conduit à une composition de la solution qui évolue lentement vers un état d'équilibre. Cette lente transformation a été mise en évidence par Seebach [39] qui observe une lente variation du pouvoir rotatoire des solutions de LiAlH_2L (où L = dérivé de l'acide tartrique (DDB)) après préparation et cela sur une période de plusieurs heures.

Un exemple intéressant est celui de la réduction de l'oxyde de styrène racémique par le complexe LiAlH_2L (où L est (-)- α -phényléthylamine) [44]: les deux alcools phényl-1 éthanol et phényl-2 éthanol sont produits lors de cette réduction, la quantité d'alcool primaire restant toutefois plus faible que celle d'alcool secondaire. Phényl-2 éthanol est produit en début de réaction. Phényl-1 éthanol optiquement actif est formé au cours de la réduction même lorsque le rendement est quantitatif. La sélectivité dépend du temps de réaction : $\text{LiAlH}_2,7\text{L}$ $T \cong 20^\circ\text{C}$

t	% rdn	pe-1/pe-2	% ee	configuration
1,2h	50	8,6	9,9	S
2h	70	16,8	14,7	S

pe-1: phényl-1 éthanol

pe-2: phényl-2 éthanol

La variation du rapport pe-1/pe-2 ainsi que de la sélectivité en fonction du temps montre que la solution renferme plusieurs espèces qui réagissent à des vitesses différentes avec le substrat. Le transfert successif d'hydrure complique le système puisque la variation de

sélectivité ne peut être attribuée de façon certaine à des isomères d'association.

1.2.1.3. Solvant

Tous les essais décrits ci-dessus ont été effectués dans l'éther. Si ce solvant est le plus largement utilisé, d'autres solvants tels que THF, benzène, pentane, dioxane, diglyme ont été employés. Des modifications parfois sensibles ont été relevées dans la sélectivité en modifiant le solvant.

Seebach [38]: réduction de propiophénone par (-)DDB/LAH

	C ₆ H ₆	Et ₂ O	THF	dioxane	configuration
% ee	9,6	36,7	42,8	46,4	S(-)
T	≅ 20°C				

Cervinka [27]: réduction d'acétophénone par (-)quinine/LAH

	C ₆ H ₆	Et ₂ O	THF	dioxane
% ee	+23,9	+48	-6,8	+11,1
T(°C)	+40	+35	+40	+60

Yamaguchi [35]: réduction d'acétophénone par (+)Darvon/LAH (solution homogène)

	C ₆ H ₆	Et ₂ O	THF
% ee	-43	-62	+13
% rdn	40	46	90
T	≅ 20°C		

La variation de sélectivité par modification du solvant met en évidence le problème de la composition des solutions de complexes $LiAlH_nL_m$. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

1.2.2. Structure et réactivité des hydrures de lithium et d'aluminium

La structure de LiAlH_4 à l'état solide a été déterminée par rayons X [49] : chaque aluminium est entouré de 4 hydrogènes dans une configuration tétraédrique presque parfaite. Li^+ ponté les ions AlH_4^- et est entouré par 5 hydrogènes dont un est plus distant que les 4 autres.

En solution, pour LiAlH_4 , Dautel et Zeil [50] postulent, pour l'aluminium, un nombre de coordination de 5 et 6 dans l'éther et le THF respectivement, sur la base des fréquences de vibrations de valence Al-H : les espèces en solution seraient donc du type $\text{AlH}_4 \cdot \text{S}^-$ ou $\text{AlH}_4 \cdot 2\text{S}^-$. D'autres auteurs, sur la base d'études par spectroscopie Raman et IR [51] ou par RMN ^{27}Al [52] proposent une structure tétraédrique pour LiAlH_4 en solution dans l'éther. L'étude par RMN ^1H du déplacement chimique des protons α -méthylène de THF en fonction du rapport THF/soluté pour les solutés suivants: LiI , LiClO_4 , LiAlH_4 et $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{NAlH}_4$ a amené Ashby et coll. [53] à la conclusion que seul Li^+ est solvaté par quatre molécules de solvant, AlH_4^- retenant sa symétrie tétraédrique sans molécule de solvant dans la première sphère de coordination.

La structure des complexes $\text{LiAlH}_{4-n}\text{L}$ n'a pas été étudiée. Il n'est pas exclu de penser que le remplacement de coordinats volumineux (H^-) par des unités plus petites (N ou O) puisse favoriser un arrangement octaédrique du complexe.

La nature complexe des solutions LiAlH_4 et dérivés a été rapidement reconnue et les problèmes d'association ont pris toujours plus d'importance, par exemple dans le cas de la réactivité de $\text{LiAlH}(\text{O-tBut})_3$ et $\text{LiAlH}(\text{O-Me})_3$: la plus grande stéréosélectivité de $\text{LiAlH}(\text{O-Me})_3$ vis-à-vis de plusieurs cétones a été attribuée à l'association plus

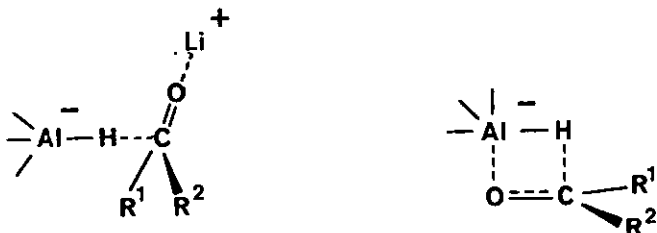
importante en solution du réactif [54] : la sélectivité dépend de la concentration surtout pour $\text{LiAlH}(\text{O-Me})_3$; le degré d'association est plus important (et dépend de la concentration) pour $\text{LiAlH}(\text{O-Me})_3$ que pour $\text{LiAlH}(\text{O-tBut})_3$. Dans le but d'obtenir plus d'informations quant à la composition des solutions d'hydrures de lithium et d'aluminium, quelques études conductimétriques ont été effectuées sur les solutions LiAlH_4 dans l'éther, THF et diglyme [53] , [55] , [56]. L'association est la plus importante dans Et_2O et la plus faible dans diglyme; la présence d'espèces ioniques dans THF et diglyme est responsable de la conductivité plus importante que dans Et_2O .

Dans THF, la particule la plus importante dans un domaine de concentration 10^{-5} - 10^{-2}M est la paire d'ions où Li^+ est solvaté par 4 molécules de solvant [53]. La présence d'ions libres ne devient importante qu'au dessous de 5.10^{-5}M alors que les ions triples du type $[\text{LiAlH}_4\text{Li}]^+$ ou $[\text{AlH}_4\text{LiAlH}_4]^-$ deviennent importants au-dessus de 10^{-2}M . L'association des solutions $\text{LiAlH}_{4-n}\text{L}_n$ a été étudiée. Les mesures conductimétriques et ébullioscopiques de Ashby et collaborateurs [57] montrent que le degré d'association des espèces $\text{LiAlH}_{4-n}(\text{OR})_n$ dépend de n, de la nature du groupe alkoxyde et du solvant, mais qu'il est plus élevé que pour les solutions LiAlH_4 . Des espèces polyioniques neutres ou chargées dans lesquelles l'oxygène du groupe alkoxyde joue le rôle de pont, sont possibles. Cette image est confirmée par spectroscopie IR [58] et RMN [59]. Une seule mesure ébullioscopique a été effectuée par Cervinka [27] pour les ligands du type aminoalcool.

Dans le cas de (-)quinine/LAH dans THF, le poids moléculaire pour une concentration égale à 0,15M correspond à la forme dimère. Aucune information n'est actuellement accessible quant à la réactivité de chacune des espèces présentes en solution.

1.2.3. Mécanisme de la réduction des cétones par les hydrures de lithium et d'aluminium

Deux mécanismes principaux ont été envisagés; l'un faisant intervenir Li^+ et l'autre un état de transition à quatre centres sans l'intervention de Li^+ .



L'abstraction de Li^+ de la solution par adjonction de cryptands ralentit [60], [61] ou empêche [62] la réduction, selon la nature de la cétone. Une explication, basée sur l'influence de l'acide de Lewis Li^+ sur l'éloignement des niveaux des orbitales frontières de >C=O (LUMO - HOMO) a été proposée [61] et démontrerait que la présence de Li^+ n'est pas indispensable à la réduction, le cation alcalin jouant plutôt le rôle de catalyseur. Une étude cinétique isotopique [63] ne permet pas de distinguer entre un état de transition acyclique ($\angle \text{Al-H-C} = 180^\circ$) ou cyclique ($\angle \text{Al-H-C} = 120^\circ$). L'étude "ab initio" de l'attaque d'un ion hydrure sur la fonction carbonyle [64] met en évidence l'approche de H^- à l'opposé de l'atome d'oxygène. A mesure que la distance $\text{H}^- \text{-C}$ diminue, l'angle $\text{H}^- \text{-C-O}$ décroît de 180 à 125° . L'approche finale de H^- à l'atome de carbone s'accomplit en même temps que la déformation de la fonction carbonyle où l'atome de carbone devient tétraédrique

1.3. But du travail

En l'état actuel des connaissances du mécanisme de réduction de la fonction carbonyle par les hydroaluminates de lithium, il nous paraît difficile de spéculer sur la nature et les interactions chirodiastaltiques de l'état de transition lors des réductions asymétriques. Sur ce problème viennent se greffer les questions structurales dont nous avons donné quelques exemples dans les paragraphes précédents: structure des complexes d'aluminium en solution, association du réactif dans un solvant donné, isomérisation et transfert successif d'hydrure. La résolution de ces problèmes structuraux est donc prioritaire si l'on désire tirer des renseignements du déroulement stéréochimique des réductions asymétriques.

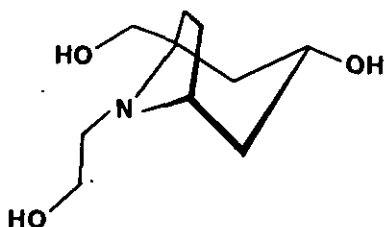
Il nous a paru intéressant, dans le cadre de ce travail, d'étudier quelques aspects des problèmes d'association et en particulier, de la réactivité des espèces mises en jeu, par le biais de la stéréosélectivité. Est-il possible de mettre en évidence plusieurs espèces en solution dont les énantiométries sont différentes ? Le choix du ligand dans ce cas devient prépondérant puisqu'il doit répondre aux deux critères suivants:

- a) le ligand doit posséder 3 fonctions "à hydrogène actif" permettant d'obtenir un complexe de formule empirique LiAlHL
- b) le ligand ne doit pouvoir adopter qu'une configuration, réduisant ainsi au minimum le nombre d'isomères du complexe.

Cette dernière condition est évidemment dépendante de la structure du complexe: octaédrique ou tétraédrique.

1.3.1. Choix des ligands

Par l'étude des modèles, notre choix s'est porté sur un composé bicyclique dérivé du tropanol-3:

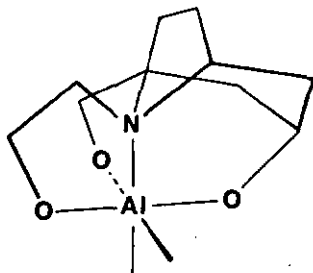


hydroxy-3 β -hydroxyéthyl-8 hydroxyméthyl-1 aza-8 bicyclo [3.2.1] octane (Et_2 tropol).

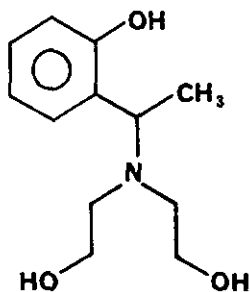
Ce ligand est du type bifurqué, ramifié:



Lorsque le ligand adopte, pour le cycle à 6 membres, une configuration bateau, il s'enroule parfaitement autour du métal et occupe 4 positions de coordination dans le cas d'une structure octaédrique. Le nombre d'isomères est réduit à deux (l'hydrure restant peut occuper deux positions de coordination).

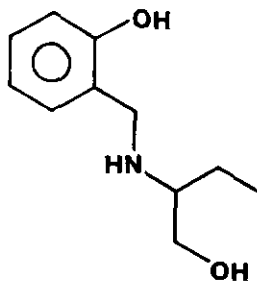


Deux autres ligands du type ramifié et linéaire ont été choisis:



II

N,N-di(hydroxy-2 éthyl)-amino-1 o-hydroxyphényl-1 éthane (poleta-2ol)



III

(R)-N-(o-hydroxybenzyl)-amino-2 butanol (R)-sbutol

Le nombre d'isomères possibles pour les ligands II et III est 6 respectivement 12 (dont 3 conformères)

dans le cas d'une structure octaédrique.

Dans le cas d'une structure tétraédrique, le ligand III peut donner 2 complexes isomères. Les ligands I et II sont du type ramifié où la fonction amine occupe une position centrale. L'augmentation du nombre de membres des cycles de chélation est substantiel dans le cas d'une structure tétraédrique (8 ou 9 membres), ce qui tendrait à favoriser une structure polymère avec ces deux ligands.

Sbutol a également été choisi pour des raisons de simplicité de préparation, puisque partant d'une unité chirale facile à obtenir ((R)-amino-2 butanol).

La préparation des ligands I et II ne présente pas de grandes difficultés. Le dédoublement du produit racémique I n'a pas été possible (voir chapitre 2.). Un produit intermédiaire dans la préparation de II a pu être dédoublé. Le ligand obtenu à partir d'un énantiomère ne présente toutefois qu'une très faible activité optique (voir chapitre 2.).

Pour ces raisons nous nous sommes tournés finalement vers le ligand III qui, bien que ne répondant pas à tous les critères énoncés plus haut, a l'avantage de la facilité de préparation.

Aucun des trois ligands choisis n'étant décrit dans la littérature, nous en décrivons donc les synthèses complètes (voir chapitre 2.).

1.3.2. Choix du solvant

Bien que les stéréosélectivités observées soient généralement plus élevées dans Et_2O que dans THF, nous avons écarté le premier solvant pour des raisons d'associations importantes. Nous nous sommes tournés vers THF qui présente en outre l'avantage d'être un bon solvant des ligands utilisés.

2. SYNTHÈSES DES LIGANDS

2.1. Synthèse de (R)-N-(o-hydroxybenzyl)-amino-2 butanol (R)-sbutol

Principe: réaction de condensation entre le salicyaldéhyde et (R)-amino-2 butanol pour obtenir la base de Schiff. Cette dernière est réduite par hydrogénation catalytique à pression modérée et fournit le ligand désiré (figure 2.1.)

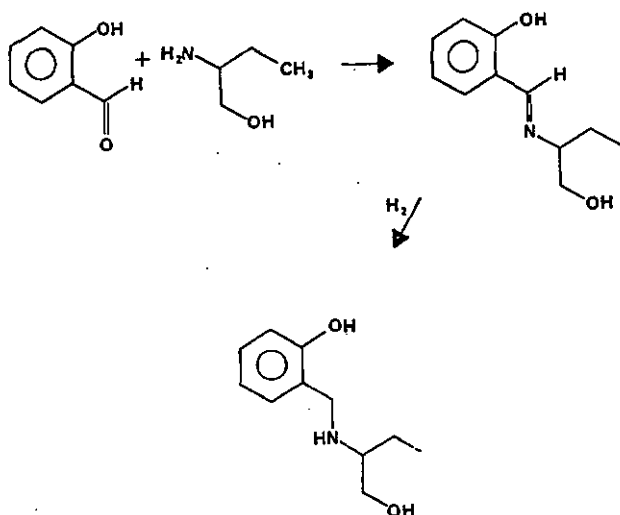


fig. 2.1.

2.1.1. Dédoublément de amino-2 butanol

Selon [65]: à 336 g (2,24 mol) d'acide L(+)-tartrique on ajoute, sous agitation et dans un bain réfrigérant, 200 g (2,24 mol) d'amino-2 butanol partiellement dédoublé (Fluka, environ 85 % d'isomère (R)-). Placer une nuit au réfrigérateur. Filtrer et laver les cristaux formés

avec environ 150 ml d'éthanol puis sécher 15 h à l'étuve à 70°C.

F: 102,5 - 103°C

$[\alpha]_D^{22} = + 10,6^\circ$ $[\alpha]_{546}^{22} = +12,1^\circ$ (c = 5; H₂O)

litt. $[\alpha]_D^{23} = + 10,5^\circ$ (c = 5; H₂O) [65]

pureté par titrage alcalimétrique: > 99 % (monohydrate)

Passer le bitartrate de l'aminoalcool sur une résine Oowex 1 chargée en OH⁻. Eluer à l'eau jusqu'à neutralité. Concentrer l'éluat à l'évaporateur rotatif puis distiller.

Eb: 80°C / 11 mm Hg

pureté de (R)-amino-2 butanol distillé, par titrage acidimétrique: 98 %

$[\alpha]_D^{22} = - 11,8^\circ$ (c = 2; EtOH)

$[\alpha]_{546}^{22} = - 14,0^\circ$

$[\alpha]_D^{22} = - 3,2^\circ$ (c = 1,5; H₂O)

2.1.2. Synthèse de (R)-sbutol

Mélanger 8,9 g (0,1 mol) (R)-amino-2 butanol et 12,2 g (0,1 mol) salicyaldéhyde distillé dans 200 ml d'éthanol sec. Le mélange obtenu est jaune vif. Ajouter 0,5 g de catalyseur (Pd/C, 5 %) et hydrogéner à 5 atm. La réduction peut être suivie par disparition de la bande d'absorption à 405 nm ($>C=N'$).

Après 48 h de réduction, filtrer le catalyseur et évaporer à sec à l'évaporateur rotatif. On obtient un liquide jaune très visqueux.

Pureté du produit brut par titrage acidimétrique: 95 %
Purifier le produit brut ainsi obtenu par deux passages successifs sur Sephadex LH-20 (solvant et éluant: MeOH). Deux bandes se forment lors de ces chromatographies: la première brune et la seconde jaune pâle contenant le produit. La présence du produit dans les fractions de l'éluat est contrôlée par CCM (voir plus loin). Collecter les fractions contenant le produit et évaporer à sec. Charger sur une colonne contenant une résine Dowex 50 X8 2-400 mesh sous forme H⁺. Laver à l'eau jusqu'à neutralité des lavages: une bande claire sur la résine se forme. Déplacer (R)-sbutol par NaOH 0,2N (EtOH/H₂O 1:1). Fractionner l'éluat et collecter les fractions contenant (R)-sbutol. On obtient à ce stade un liquide jaune pâle visqueux qui cristallise lentement. Deux passages supplémentaires sur Sephadex LH-20 (solvant et éluant : MeOH) fournissent un produit de pureté (par titrage acidimétrique) > 99 %

$$PM_{\text{calc}} = 195,2$$

$$PM_{\text{trouvé}} = 195,7$$

$$F : 53,0 - 54,0^{\circ}\text{C}$$

Chromatographie sur couche mince:

plaque de silicagel du commerce: Merck 60 F₂₅₄ sur feuilles d'aluminium, épaisseur 0,2 mm.

solvant: AcOEt-MeOH-NH₃2N 8 : 3 : 1

révélation: UV , solution CuCl₂/MeOH, ninhydrine

un seul spot dans les 3 cas R_f = 0,65

spectre RMN: figure 2.2.

60 MHz, δ en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne solvant: CCl₃. Constantes de couplages J en Hz

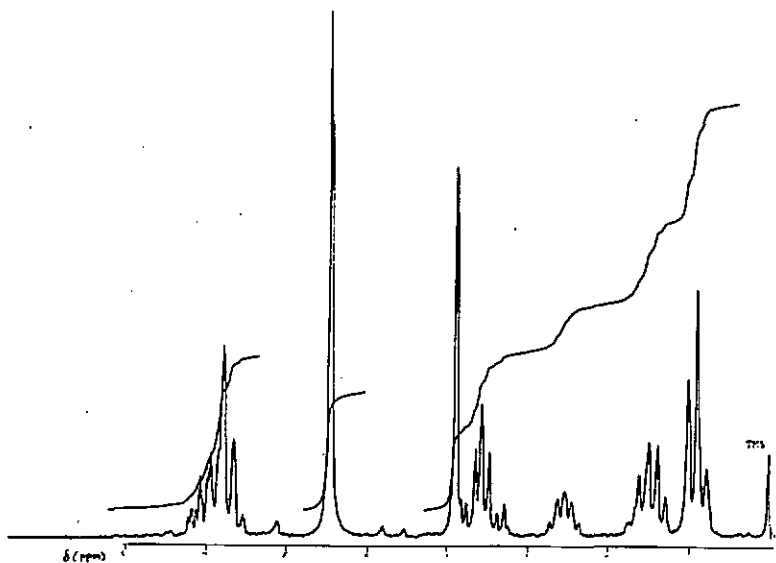
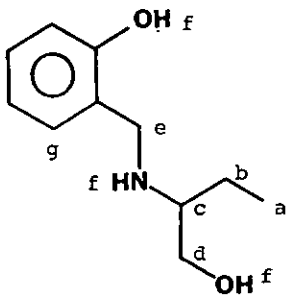


fig. 2.2.



H	δ	mult.	J (Hz)	Rem
a	0,9	triplet	6	
b	1,5	quintuplet	6	
c	2,55	quintuplet	5	
d	3,6	triplet	5	
e	3,9	singulet		
f	5,5	singulet		disparaît par échange D_2O
g	6,8	multiplet		

rotation spécifique: (c = 2; MeOH)

λ	436	546	578	589	nm
$[\alpha]_{\lambda}^{21}$	-18,2	-10,9	-9,6	-9,2	°

analyse élémentaire: pour $C_{11}H_{17}NO_2$

calc.	C 67,66 %	H 8,78 %	N 7,17 %
trouvé	67,63	8,89	7,17

2.2. Synthèse de N,N-di(hydroxy-2 éthyl)amino-1

o-hydroxyphényl-1 éthane (poleta-201)

Deux voies de synthèse ont été envisagées, toutes deux à partir de l'o-hydroxyacétophénone (figure 2.3.). Les produits intermédiaires, amine primaire et secondaire, A et B respectivement ont été préparés. Il n'était pas possible de décider, à priori, lequel des produits intermédiaires ou produit final serait le plus susceptible d'être dédoublé. Le composé monosubstitué B est préparé par hydrogénation catalytique de la base de Schiff obtenue par condensation de l'o-hydroxyacétophénone et l'éthanolamine. L'amine primaire A a été obtenue par hydrogénation catalytique de l'oxime de l'o-hydroxyacétophénone. Finalement, poleta-201 est synthétisé par réaction des intermédiaires A et B avec l'oxyde d'éthylène.

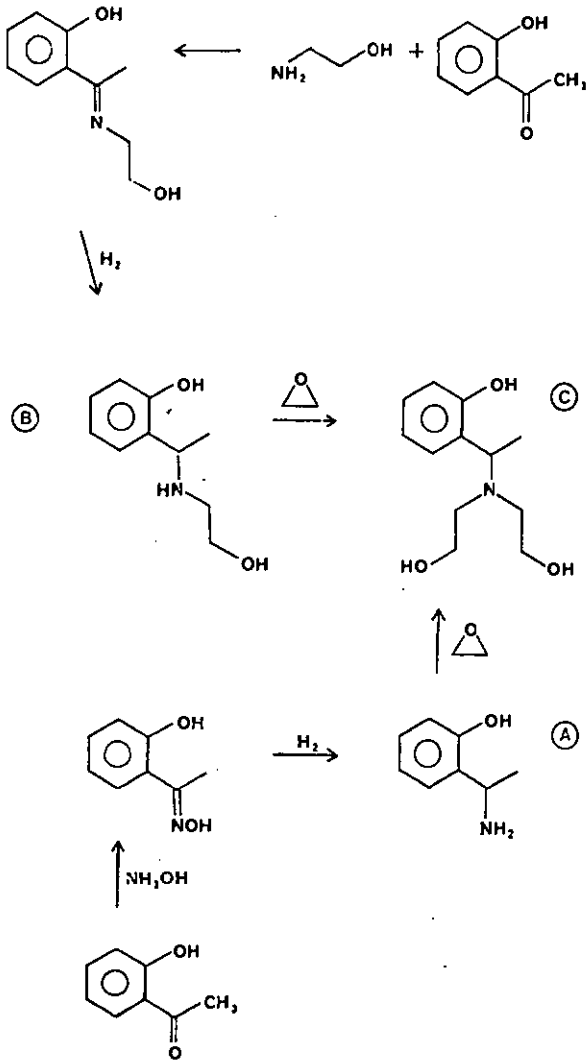


fig. 2.3.

2.2.1. Synthèse de amino-1 o-hydroxyphényl-1 éthane (poleta)

2.2.1.1. Synthèse de l'o-hydroxyacétophénonoxime

Dissoudre 30 g (0,22 mol) d'o-hydroxyacétophénone dans 50 ml d'éthanol. Ajouter de l'eau jusqu'à formation d'un trouble, puis à nouveau un peu d'éthanol pour obtenir une solution limpide. Ajouter successivement une solution de 16 g (0,23 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 50 ml d'eau puis une solution de NaOH (20 g dans 80 ml H₂O). Si pendant ou après ces opérations un trouble se forme, ajouter de l'éthanol. Chauffer à reflux pendant 1 h, refroidir puis acidifier lentement jusqu'à pH 5-6 avec de l'acide acétique conc. Une huile se sépare et se solidifie assez rapidement. Filtrer et sécher à l'étuve à 60°C. Une fraction supplémentaire de produit peut être obtenue en concentrant les eaux-mères. Rendement: 90 % F: 117-119°C.

2.2.1.2. Synthèse de poleta A

Deux voies de synthèse ont été envisagées:

- a) réduction par Zn dans l'acide acétique glacial
 - b) hydrogénation catalytique en milieu HCl dans EtOH
- a) A 96,5 g (0,64 mol) d'oxime dans 580 ml EtOH anhydre, ajouter par petites portions 176 g (2,7 mol) Zn et 235 ml CH₃COOH glacial. Maintenir l'agitation pendant 12 h puis filtrer l'acétate de zinc et le zinc non réagi. Evaporer à sec le filtrat. Dissoudre le résidu jaune ainsi obtenu dans EtOH/H₂O 1:1 et charger cette solution sur une colonne de Dowex 50 X8 2-400 mesh sous forme H⁺. Laver jusqu'à neutralité puis éluer avec une solution NH₃ 2N dans EtOH/H₂O 1:1.

Extraire à l'éther les fractions basiques préalablement concentrées. Sécher puis évaporer à sec les extraits basiques. On obtient un solide jaune: poleta. Cette voie de synthèse ne nous a pas permis d'obtenir des rendements reproductibles: selon les essais 0,5 - 45 %. Nous avons donc utilisé la voie de synthèse b) qui présente en outre l'avantage de la simplicité.

- b) la réduction de l'oxime est effectuée d'une manière analogue à la réduction de la salicylaldoxime 66 . Dissoudre 15,1 g (0,1 mol) d'oxime dans 300 ml EtOH. Ajouter 25 ml HCl conc. ($\sim 0,3$ mol), environ 0,5 g 5 % Pd/C puis hydrogéner à 5 atm. Les spectres électroniques dans l'UV peuvent être enregistrés à intervalles réguliers pour suivre l'évolution de la réduction (figure 2.4.).

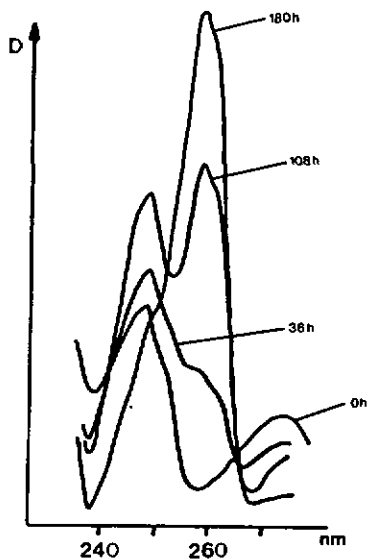


fig. 2.4.

Après 9 j, évaporer le mélange réactionnel à sec à l'évaporateur rotatif. Reprendre le résidu dans l'eau puis ajouter NH_3 pour ajuster le pH à environ 10. Extraire à l'éther, sécher la phase étherée sur CaSO_4 puis évaporer à sec. Le produit brut ainsi obtenu peut être sublimé ($T = 50^\circ\text{C}$; $p = 5.10^{-2}$ mmHg). Rendement: 60 %.

$\text{PM}_{\text{trouvé}} = 138$ } pureté par titrage acidimétrique:
 $\text{PM}_{\text{calc}} = 137$ } > 99 %
 $\text{pK}_{\text{a}} = 8,6$

Spectre RMN: figure 2.5.

60 MHz, δ en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne, solvant: CDCl_3
Constantes de couplages J en Hz.

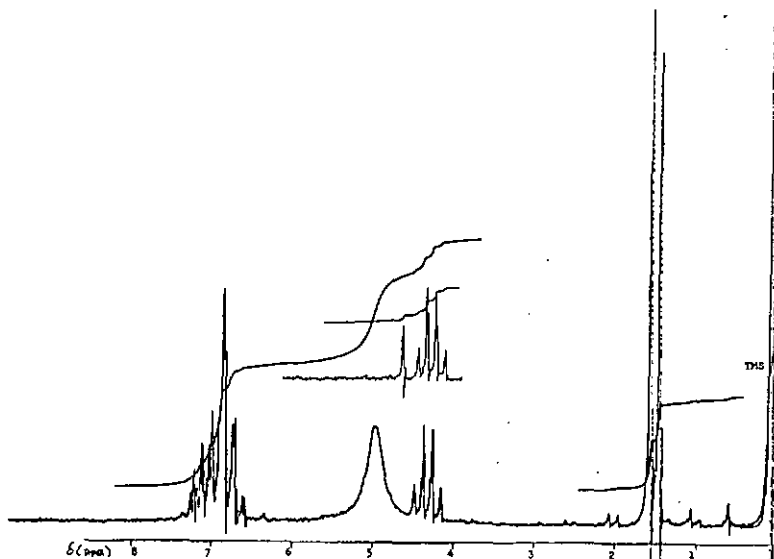
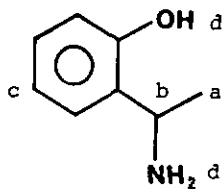


fig. 2.5.



H	δ (ppm)	mult:	Int.	J (Hz)	Rem
a	1,5	doublet	3	6	
b	4,3	quadruplet	1	6	
c	6,6-7,3	multiplet	4		
d	4,95	-	3		disparaît par échange D ₂ O

2.2.2. Synthèse de N-(hydroxy-2 éthyl)amino-1 o-hydroxyphényl-1 éthane (poleta-lol) B

Mélanger 13,6 g (0,1 mol) o-hydroxyacétophénone et une solution d'éthanolamine dans EtOH sec (150 ml). Ajouter 0,5 g de catalyseur (Pd/C, 5 %) et hydrogéner à 5 atm (4 j). Filtrer le catalyseur puis évaporer à sec à l'évaporateur rotatif. On obtient un liquide visqueux jaune.

titrage acidimétrique:

$$\left. \begin{array}{l} \text{PM}_{\text{exp}} = 186 \\ \text{PM}_{\text{calc}} = 181 \end{array} \right\} \text{pureté: } 96 \%$$

rendement: $\sim 90 \%$

2.2.3. Synthèse de poleta-2ol C

A partir de poleta

Dissoudre 5 g (36 mmol) poleta dans 200 ml EtOH: H₂O (1:1). Ajouter 27,5 g (0,62 mol) d'oxyde d'éthylène liquide, sous agitation, à température ambiante. La réaction peut être suivie par chromatographie sur couche mince.

Conditions: plaques de silicagel du commerce:
Merck 60 F₂₅₄ sur feuilles d'aluminium, épaisseur 0,2 mm.

Solvant: AcOEt - MeOH - NH₃2N 21:4:3



1: poleta

2: poleta-1ol

fig. 2.6.

1 2 5h 8h 23h 5j

Après 23 h, concentrer la solution une fois à l'évaporateur rotatif puis charger sur une résine Dowex 50 X8 200-400 mesh, forme H⁺. Laver avec un mélange EtOH:H₂O (1:1) jusqu'à neutralité des lavages. Déplacer les produits fixés sur la résine par NaOH 0,1N et collecter l'éluat par fraction de 10 ml.

Analyser les fractions par chromatographie sur couche mince. Collecter les fractions ne contenant que

poleta-2ol et évaporer à sec. L'huile visqueuse, brunâtre ainsi obtenue cristallise lentement. Purifier le produit ainsi obtenu par passage sur Sephadex LH-20 (colonne: 1 = 120 cm d = 2,5 cm ; solvant et éluant: MeOH). Collecter les fractions contenant poleta-2ol puis évaporer à sec. Recristalliser trois fois dans le toluène. Rendement: 50 %.

Analyses:

titrage acidimétrique: $PM_{\text{calc}} = 225,3$ } $pK_a = 7,2$
 $PM_{\text{trouvé}} = 227$

F: 68 - 76°C

analyse élémentaire: pour $C_{12}H_{19}NO_3$

calc.	C 63,98 %	H 8,50 %	N 6,22 %
trouvé	63,70	8,60	6,27

spectre RMN: figure 2.7.

60 MHz, δ en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne, solvant: $CDCl_3$.

Constantes de couplages J en Hz.

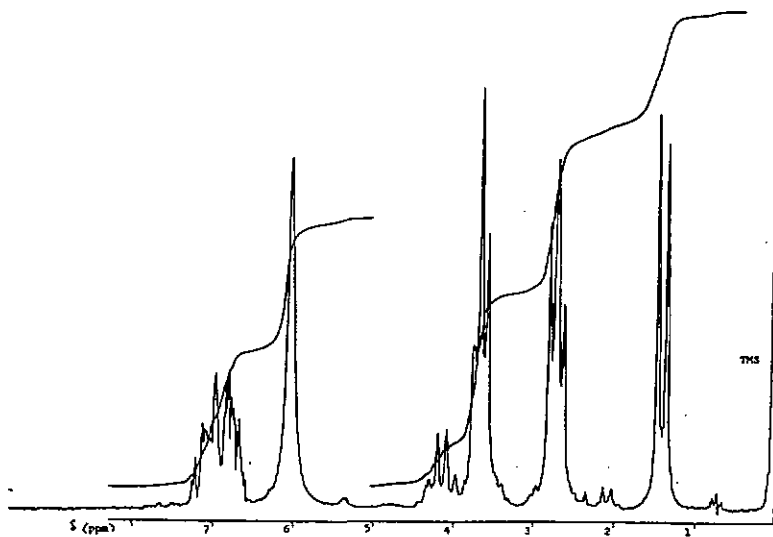
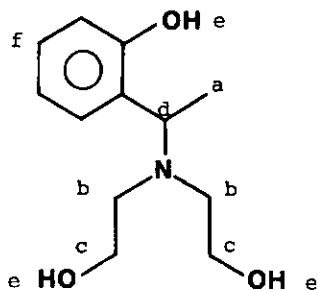


fig. 2.7.



H	δ		J
		mult.	
a	1,4	doublet	6
b	2,7	triplet	4
c	3,65	triplet	4
d	4,15	quadruplet	6
e	6,0	singulet	
f	6.9	multiplet	

2.2.4. Synthèse de (+)-poleta-2ol

La synthèse de (+)-poleta-2ol est identique à poleta-2ol. Après un passage sur Dowex 50 puis sur Sephadex LH-20, le produit est recristallisé dans un mélange Et₂O: MeOH (suspendre dans Et₂O puis ajouter goutte à goutte, à chaud, MeOH jusqu'à dissolution complète).

pureté par titrage acidimétrique : 99 % pKa = 7,2

pouvoir rotatoire : c = 0,125 g/ml (MeOH)

λ	578	546	436	nm
α_{λ}	-0,052	-0,060	-0,050	°
$[\alpha]_{\lambda}^{20}$	-0,4	-0,5	-0,4	°

La réaction de poleta avec l'oxyde d'éthylène se déroule donc avec racémisation quasi complète.

La formation du complexe et la réduction asymétrique de l'acétophénone ont été effectuées avec le ligand ainsi préparé.

2.2.5. Remarque à propos de la réaction de poleta avec l'oxyde d'éthylène

Lorsque la réaction est poursuivie au delà d'environ 23 h, un ou plusieurs produits polysubstitués sont formés (figure 2.6.).

Lors du passage du mélange réactionnel sur Dowex 50, un (plusieurs ?) produit est élué à l'eau. L'analyse révèle la présence d'un cycle aromatique (spectre UV) mais l'absence de fonction amine (neutre, non titrable par HCl ou NaOH). La substitution consécutive de poleta-2ol par l'oxyde d'éthylène conduit au dérivé ammonium quaternaire qui, hydrolysé fournit le (o-hydroxyphényl-1) éthanol (figure 2.9.). La nucléophilie croissante en fonction de la substitution de la fonction amine pourrait être une explication de ces observations. L'observation suivante peut également soutenir ces hypothèses :

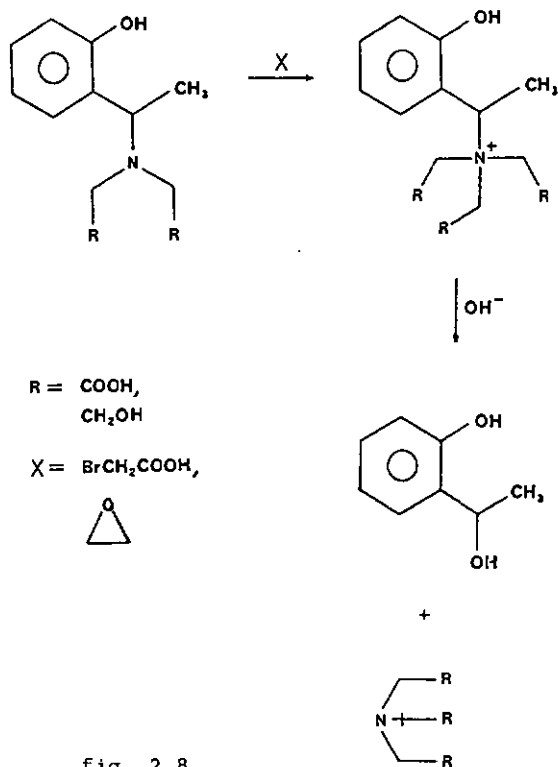


fig. 2.8.

Lors de nos investigations sur les réactions de substitutions de Poleta, nous avons traité ce dernier par un excès de bromoacétate de sodium à pH = 9. Après avoir agité le mélange pendant 2 j à température ambiante, le mélange est chargé sur une résine Oowex 50 X8 2-400 mesh forme H⁺. Un produit acide est lentement élué par les lavages à l'eau. Lors de l'évaporation à sec, on obtient une masse cristallisée blanche. Recristallisé dans l'eau, le produit présente une courbe de titrage alcalimétrique identique à celle de l'acide nitrilotriacétique (PM_{exp} = 196; PM_{calc} = 191) le spectre visible des complexes de cuivre est également identique ($\epsilon_{\text{max}} = 640 \text{ nm}$).

Le composé élué par NaOH est légèrement acide et présente une courbe de titrage conforme au produit monosubstitué (élution sous forme de Zwitter ion). Le composé disubstitué n'a pas pu être mis en évidence : il n'est vraisemblablement présent qu'en faible quantité.

2.2.6. Dédoublément de poleta, poleta-1ol et poleta-2ol

La résolution d'un mélange racémique en ses énantiomères par cristallisation fractionnée du sel diastéréomère formé de l'amine et d'un acide optiquement actif est une technique largement répandue. Les tentatives suivantes ont été effectuées :

amine	acide	remarque
poleta	L(+)-tartrique	solide cristallin reclist. dans H ₂ O
	L(-)-dibenzoyltartrique	solide cristallin reclist. dans H ₂ O
	(+) Br-3 camphre sulfonique-8	solide cristallin reclist. dans H ₂ O
poleta-1ol	L(+)-tartrique	huile non cristallisable
	L(-)-dibenzoyltartrique	huile non cristallisable
poleta-2ol	L(-)-dibenzoyltartrique	huile non cristallisable

Seul poleta forme des sels diastéréomères cristallins avec l'acide tartrique, dibenzoyltartrique et Brcamphresulfonique respectivement. Dans le cas de l'acide dibenzoyltartrique, un léger enrichissement est obtenu après 4 recristallisations (amine libre : $[\alpha]_{436} = -5^{\circ}$ (C = 0,2; EtOH) .

Dans les deux autres cas, aucun enrichissement n'est observable après huit, respectivement quatre recristallisations. Les travaux de Haefeli [67] sur le complexe $[\text{CuB}\&P(-)\text{dach}]^{2+}$ nous ont suggéré de dédoubler poleta par chromatographie sur une résine chargée en complexe.

2.3. Synthèse de hydroxy-3 β -hydroxyéthyl-8 hydroxyméthyl-1 aza-8 bicyclo[3.2.1] octane (Et_2 tropol)

voie de synthèse : figure 2.9.

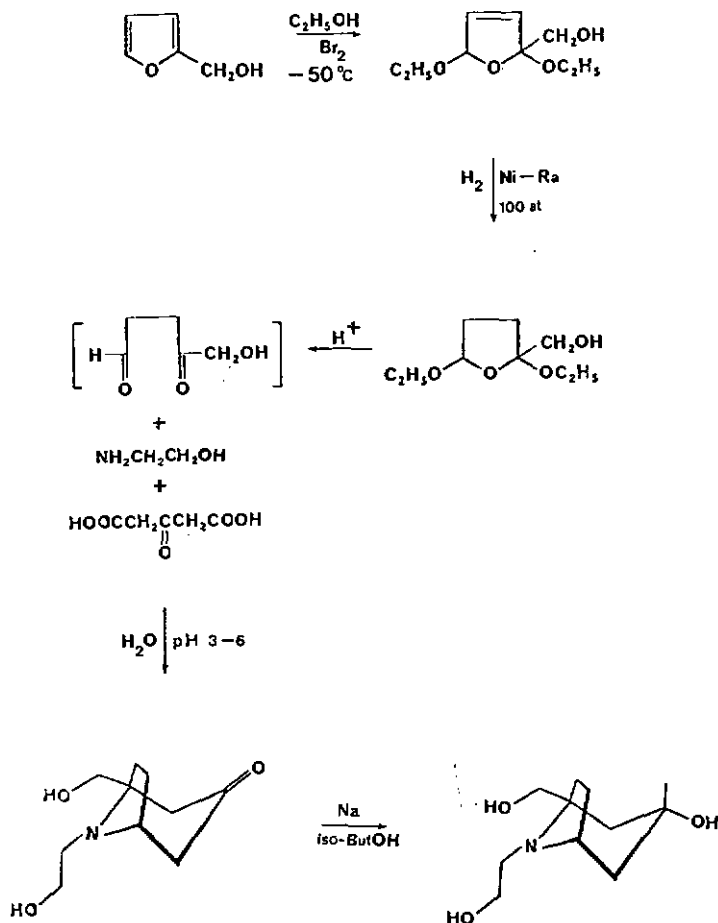


fig. 2.9.

La cétone intermédiaire (β -hydroxyéthyl-8 hydroxyméthyl-1 oxo-3 aza-8 bicyclo[3.2.1] octane, Et₂trop) est préparée par réaction de Robinson-Schöpf (double condensation de Mannich) [68][69], à partir d'éthanolamine, d'acide acétonedicarboxylique et du produit d'hydrolyse de l'alcool diéthoxytétrahydrofurane[70]. Ce dernier est lui-même préparé par alkoxylation puis réduction de l'alcool furfurylique.

La réduction de la cétone conduit à deux isomères distincts par la position du groupe hydroxyle (axiale ou équatoriale). Le rapport alcool axial/équatorial obtenu lors de la réduction de la tropinone par Na/isobutanol est environ égal à 0,1 [71]. Nous avons donc choisi cette méthode de réduction qui s'est révélée concluante à l'analyse.

2.3.1. Synthèse de l'alcool diéthoxydihydrofurfurylique (AOF)

Selon [70]

Le montage est constitué d'un ballon tricol de 1 litre muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome de 250 ml surmontée d'un tube à silicagel. Refroidir un mélange d'alcool furfurylique (73,5 g, 0,75 mol), sec et distillé, d'éthanol anhydre (250 ml) et de diéthyléther anhydre (150 ml) à - 55°C.

Oissoudre 120 g Br₂ (0,75 mol) dans 250 ml d'éthanol anhydre, froid (la dissolution est fortement exothermique). Ajouter la solution de brome froide, goutte à goutte et sous agitation, au mélange de départ de façon à ce que la température ne dépasse pas - 50°C (temps d'addition env. 90 min). Après addition on fait barboter NH₃(g) dans le mélange réactionnel jusqu'à neutralité (-55°C) (le mélange passe du brun-roux à jaune et un important précipité de NH₄Br se forme). Agiter pendant une heure à - 5°C puis ajouter NH₃(g) jusqu'à ce que le mélange soit faiblement alcalin.

Verser le mélange réactionnel dans un entonnoir à séparation contenant 500 ml NaCl saturé, 175 g de glace pilée et 600 ml d'éther. Extraire une fois encore avec 250 ml d'éther. Réunir les fractions étherées puis sécher avec trois portions de K_2CO_3 anhydre (100 g chaque fois). Evaporer la phase étherée à l'évaporateur rotatif. Distiller le résidu sous pression réduite.

Eb. 58,0 - 60,0°C / $2 \cdot 10^{-2}$ mmHg
 n_D^{18} 1,4546 (litt [70]: 1,4519²⁶)

Rendement : 76 g soit 54 % du rendement théorique.

2.3.2. Synthèse de l'alcool diéthoxytétrahydrofurfurylique (ADTF)

Selon [70]

Dissoudre 38 g (0,2 mol) AODF dans 350 ml EtOH anhydre puis hydrogéner à 100 atm ($T = 20^\circ C$) en présence de nickel de Raney (préparé selon [72]). Après 5 h de réduction, filtrer le catalyseur puis sécher une nuit sur K_2CO_3 anhydre. Filtrer puis évaporer à sec à l'évaporateur rotatif. Distiller sous pression réduite.

Eb. 47,0 - 48,0°C / $2 \cdot 10^{-2}$ mmHg
 n_D^{19} 1,4450 (litt [70]: 1,4401²⁵)

Rendement : 29 g soit 75 % du rendement théorique.

2.3.3. Synthèse de Et₂trop

Chauffer rapidement à ébullition 29,1 g (0,15 mol) ADTF en présence de 150 ml HCl 0,6 N. Refroidir puis ajouter $NaHCO_3$ jusqu'à pH environ 5. Ajouter ensuite 21,7 g (0,15 mol) d'acide acétonedicarboxylique en solution dans l'eau puis une solution de monoéthanolamine (8,8 g, 0,15 mol). Le volume total est porté à environ 0,7 l. Amener le pH entre 3 et 4 en ajoutant $NaHCO_3$. Le dégagement de CO_2 se produit dès que le pH atteint environ 3. On laisse réagir cette solution, sans agiter, à tempéra-

ture ambiante, pendant 2 à 3 jours jusqu'à ce que le dégagement de CO_2 ne soit plus que très faible. Entre-temps la solution a foncé graduellement. Après réaction, concentrer fortement la solution à l'évaporateur rotatif jusqu'à un volume de 50 ml. Saturer avec K_2CO_3 puis extraire en continu à l'éther. L'extraction (lente) permet d'obtenir 21 g d'une huile jaune foncé qui cristallise lentement.

pureté par titrage acidimétrique : 80 % $\text{pK}_a = 6,0$

rendement : 16,7 g soit 55 % du rendement théorique.

Il est possible de purifier le produit brut par passages successifs sur Sephadex LH-20, solvant et éluant : MeOH (colonne : $l = 1 \text{ m}$; $d = 3 \text{ cm}$).

Plusieurs passages sont nécessaires pour obtenir une pureté de 90 %.

2.3.4. Synthèse de Et_2tropol

Dans un tricol de 500 ml muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à brome de 250 ml et d'un réfrigérant à spirales, préparer une suspension de 12,5 g (0,55 mol) Na coupé en petits morceaux dans 200 ml de toluène anhydre. Ajouter goutte à goutte à cette suspension une solution Et_2trop (16,7 g pur, 84 mmol) dans 130 ml d'isobutanol. Refroidir par un bain de glace si nécessaire. Après addition complète, chauffer à reflux pendant 3 heures. Hydrolyser puis concentrer à l'évaporateur rotatif, saturer avec K_2CO_3 puis extraire en continu à l'éther. Après 5 j d'extraction on obtient 17,6 g d'une huile jaune foncé.

pureté par titrage acidimétrique : 70 % $\text{pK}_a = 7,8$

rendement : 12,3 g soit 73 % du rendement théorique.

La chromatographie sur couche mince révèle la présence de plusieurs impuretés de part et d'autre de Et_2tropol .

Conditions : plaque de silicagel du commerce :

Merck 60 F₂₅₄ sur feuilles d'aluminium, épaisseur 0,2 mm

Solvant : AcOEt : MeOH : $\text{NH}_3\text{2N}$ 84 : 32 : 6

révélation : ninhydrine

Rf(Et_2tropol): 0,6

Charger le produit brut sur une colonne contenant une résine Dowex 50 X8 2-400 mesh, forme H^+ . Rincer à l'eau jusqu'à neutralité des lavages, puis déplacer le produit par NaOH 0,2N. Une certaine quantité d'impuretés noirâtres reste bloquée sur la résine. Une bande claire est lentement déplacée par NaOH. L'analyse par CCM de l'éluat fractionné montre que les impuretés de $\text{Rf} > \text{Rf}(\text{Et}_2\text{tropol})$ sont concentrées en début de front. Un passage supplémentaire sur Dowex 50 permet d'éliminer presque complètement les impuretés à $\text{Rf} > 0,6$. Cette purification sur résine échangeuse de cations est suivie d'un double passage sur Sephadex LH-20 (solvant et éluant : MeOH). Finalement, le produit est distillé deux fois au four à boules :

p : $2 \cdot 10^{-2}$ mmHg

T_{four} : 130°C

Le produit ainsi obtenu est un miel très consistant, jaune, se liquéfiant vers 40 - 60°C.

titrage acidimétrique :

PM_{calc} = 201,3

PM_{trouvé} = 208,7 soit une pureté de 96,5 %

spectre RMN figure 2.10.

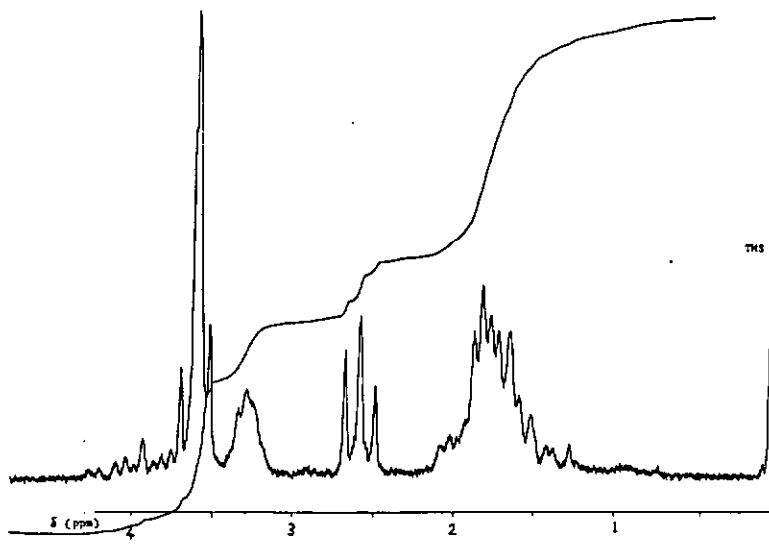


fig. 2.10.

60 MHz, δ en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne.

Solvant CDCl_3 . Constantes de couplages J en Hz.

Nous relevons :

a) 8 protons méthylène ($\delta = 1,3 - 2,1$)

b) 2 triplets ($\delta = 2,6$ et $3,6$; $J = 5,5$) attribués aux 4 protons méthylène du reste β -hydroxyéthyl

- c) 1 multiplet ($\delta = 3,95$) attribué au méthine axial du cycle à 6 membres. Le signal permet de calculer les constantes de couplages approximatives : $J_{aa} = 10$ $J_{ae} = 6$. La largeur du signal à mi-hauteur est contrôlée par la somme des constantes de couplages. Le signal observé ayant une largeur supérieure à 25 Hz, le proton se trouve en position axiale. La largeur du signal dû à un proton en position équatoriale serait inférieure à 15 Hz. [73].
- d) 2 groupes de signaux ($\delta = 3,3$ et $\delta = 3,6$) attribués aux 2 protons méthylène du reste hydroxyméthyl, aux 3 protons hydroxyle et au proton méthine en α de l'azote.

spectre de masse: figure 2.11.

schéma de fragmentation proposé pour les premières fragmentations importantes: figure 2.12.

2.3.5. Essais de dédoublement de Et₂tropol

Le dédoublement du mélange racémique obtenu par synthèse a été tenté par cristallisation fractionnée d'un sel diastéréomère et par chromatographie sur colonne.

a) cristallisation fractionnée:

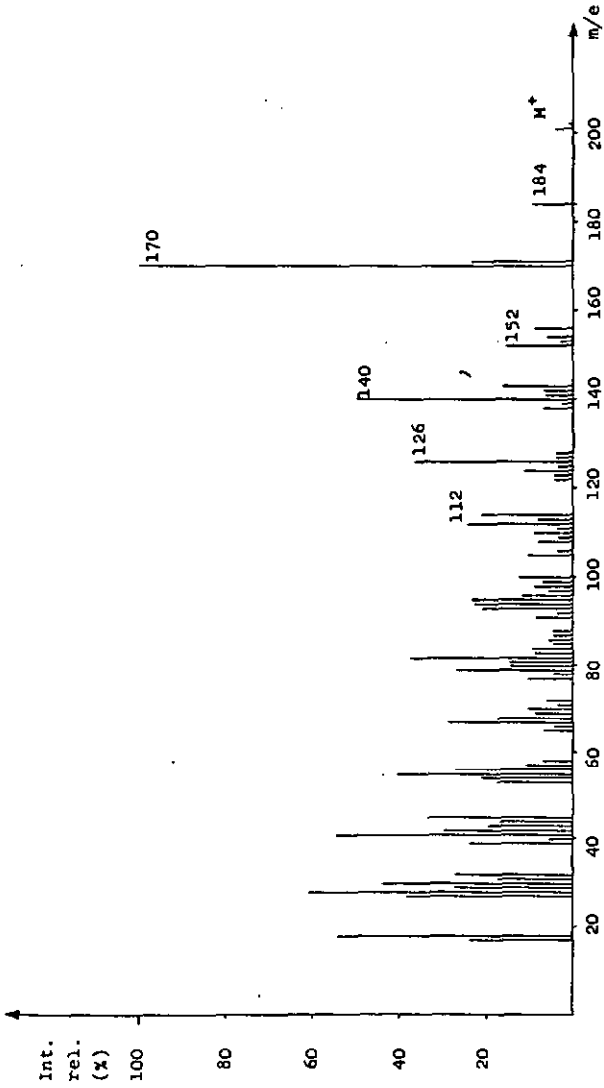
les acides suivants ont été utilisés pour la préparation de sels diastéréomères:

- acide L(+)-tartrique
- acide L(-)-dibenzoyltartrique
- acide L(+)-mandélique
- acide (+)-Br-3 camphre sulfonique-8
- acide (+)-camphre sulfonique-8

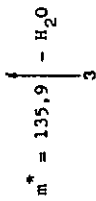
aucun dérivé cristallin n'a pu être obtenu même après des temps prolongés (plusieurs semaines).

b) chromatographie sur colonne:

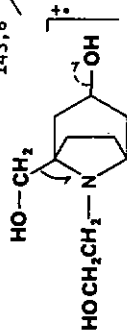
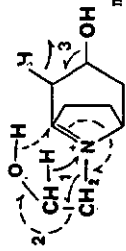
de façon analogue au dédoublement de poleta par chromatographie sur une résine Sephadex SP-C 25



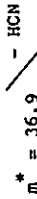
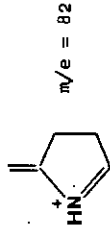
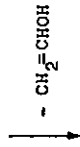
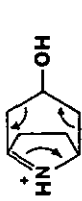
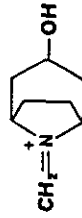
$m/e = 152$



$m/e = 184$



H^+ $m/e = 201$



$C_4H_7^+$
 $m/e = 55$

chargée en $[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dach}]^{2+}$. Aucun enrichissement n'est observable, vraisemblablement en raison de la stabilité trop faible du complexe mixte.

3. DEDOUBLEMENT DE POLETA

Les résultats encourageants enregistrés par Haefeli [67] lors de l'analyse frontale de α -phényléthylamine sur $[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dach}]^{2+}$ chargé sur Amberlite CG 50 nous ont incité à appliquer cette technique au dédoublement de poleta.

3.1. Principe

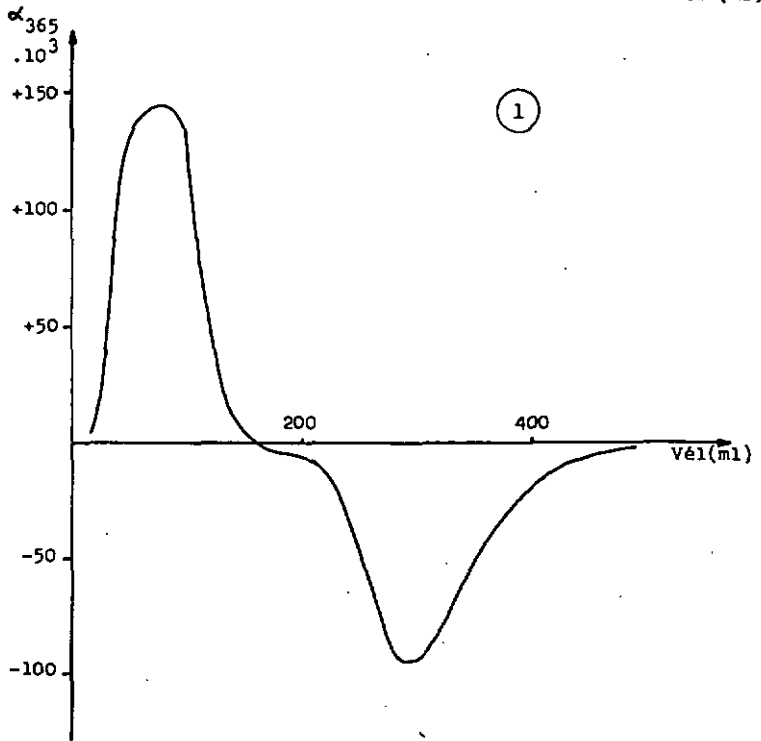
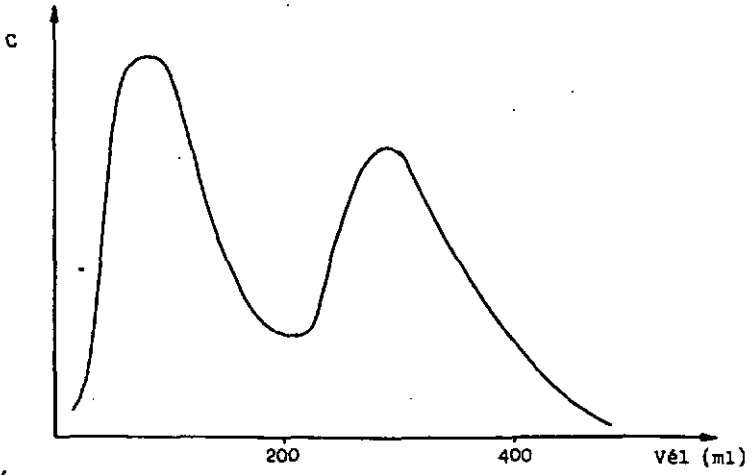
Une résine Sephadex SP-C 25 est chargée en $[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dach}]^{2+}$ (résine chargée en Na^+ ; passage d'une solution du sel de perchlorate). Le ligand secondaire (poleta) est alors chargé sur la résine puis élué par une solution eau-éthanol (1:1). Le dédoublement dépend alors de la diastéréosélectivité, soit le rapport des constantes de stabilité des complexes mixtes avec chaque énantiomère du ligand secondaire. Si les complexes mixtes ne sont pas trop stables, l'éluion du ligand secondaire est possible sans déplacement simultané du ligand principal.

3.2. Chromatographie de poleta sur $[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dach}]^{2+}$

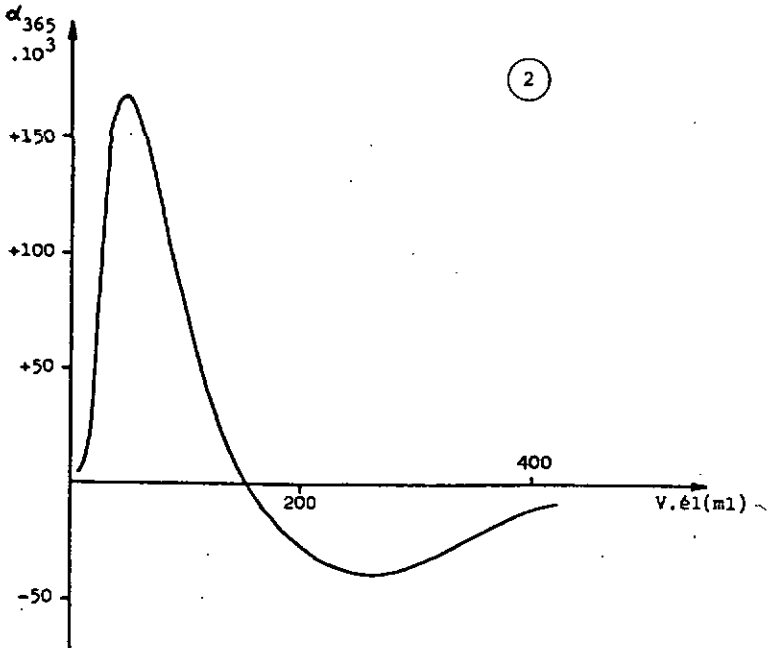
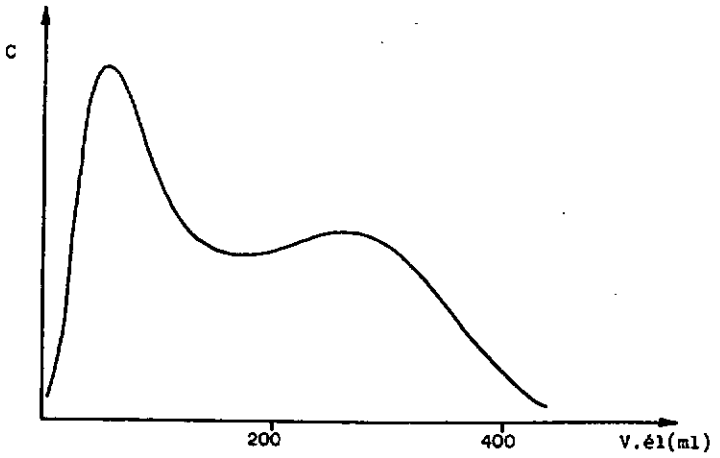
Plusieurs séries d'essais ont été effectuées dans des conditions opératoires légèrement différentes: caractéristiques de la colonne, quantité de ligand chromatographié, concentration de la solution de ligand.

Le passage de l'éluat dans une cellule conductimétrique a permis de relever la courbe d'éluion. Le pouvoir rotatoire a été mesuré après fractionnement de l'éluat.

colonne: diamètre: 1,5 cm
h résine: 51 cm
h résine chargée en complexe: 35 cm
poids complexe engagé: 6,5 g
solvant, éluant: EtOH/H₂O (1:1)
poleta: 200 mg/10 ml (1,45 mmol)
fractions: 8 ml
débit: 15 ml/h



① → 2 chromatogrammes intermédiaires → ②

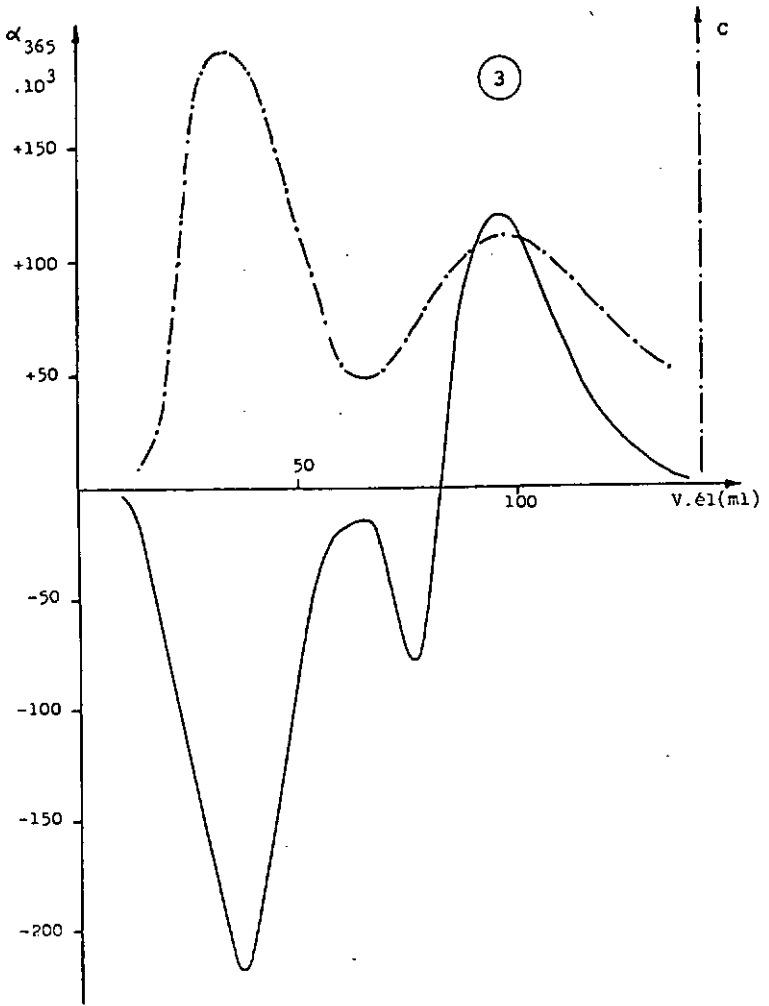


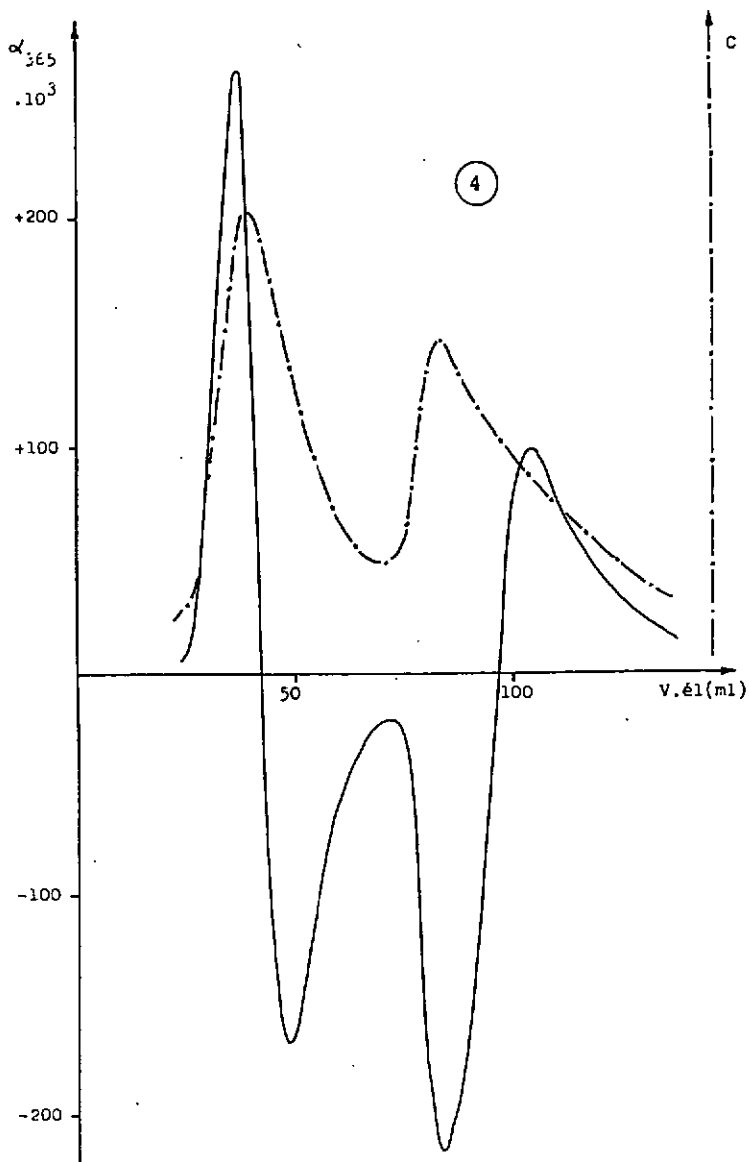
② → le complexe est déplacé de la colonne par NaCl 1M. Après élimination partielle du NaCl, le complexe est précipité sous forme de perchlorate puis recristallisé dans l'eau. Une nouvelle colonne est préparée → ③

③ colonne: diamètre: 3,5 cm
h résine: 27,5 cm
h résine chargée en complexe: 20 cm
poids complexe engagé: 22 g
solvant, éluant: EtOH/H₂O (1:1)
poleta: 800 mg/25 ml (5,8 mmol)
fractions: 10 ml
débit: 30 ml/h

③ → i chromatogramme intermédiaire → ④

④ mêmes conditions opératoires que ③ sauf:
débit: 20 ml/h





Les observations postérieures suivantes peuvent être relevées:

- a) le lavage de la résine chargée en complexe par NH_3 0,1M après cette série de chromatographies, déplace une certaine quantité de poleta de pouvoir rotatoire positif
- b) la colonne est rincée jusqu'à disparition de NH_3 dans l'éluat. La chromatographie de poleta ne montre alors plus qu'un seul énantiomère dans l'éluat: l'isomère de pouvoir rotatoire négatif. L'autre énantiomère peut être déplacé par lavage de la résine avec NH_3 0,1M. Cette observation n'a pourtant pas pu être faite lors de chaque série d'essais: le lavage de la résine par NH_3 0,1M entraîne des modifications non reproductibles des chromatogrammes.

3.2.1. Observations générales

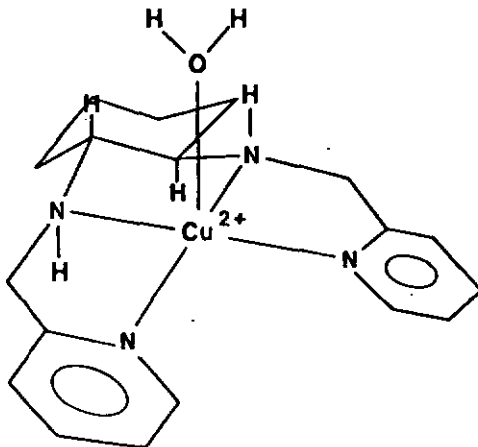
Sur la base des chromatographies effectuées, nous relevons que les courbes d'éluion se modifient en fonction de:

- a) nombre de chromatographies: la séparation des énantiomères diminue lorsque plusieurs chromatographies sont effectuées sur la même colonne, dans les mêmes conditions, cf cas (1) (2)
- b) essais: dans un groupe d'essais l'isomère (+) est élué le premier (cf (1), (2)), dans un autre groupe d'essais, l'isomère (-) est élué le premier (cf (3)).
 - l'isomère (+) est élué le premier: l'intégration sur toute la courbe d'éluion correspond au mélange racémique, donc le ligand secondaire (poleta) est élué complètement.
 - l'isomère (-) est élué le premier: le ligand secondaire n'est plus élué complètement, une partie de l'isomère (+) étant retenue sur la résine; la première bande positive de la courbe

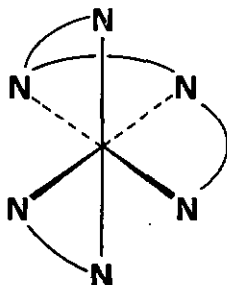
d'élution polarimétrique (4) pourrait être attribuée au déplacement d'une partie de l'isomère (+) par le ligand secondaire entrant.

3.2.2. Discussion

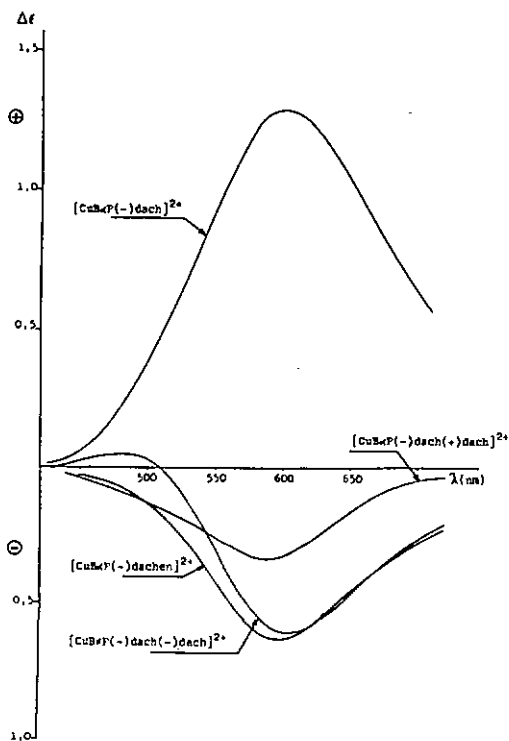
En solution aqueuse, l'arrangement le plus probable pour $[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dach}]^{2+}$ paraît être plan tétragonal où le métal se place au dessus du plan formé par les quatre atomes d'azote [57].



En présence d'un ligand secondaire bidenté, une configuration cis- β peut être facilement adoptée.



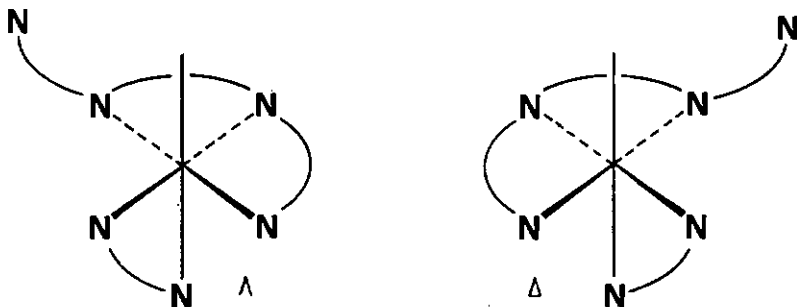
En effet, les spectres CD des espèces $[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dachL}]^{2+}$ (où L = (+) dach, (-) dach, en) calculés à partir des courbes de répartition et des spectres CD montrent un changement de la configuration absolue du complexe [81].



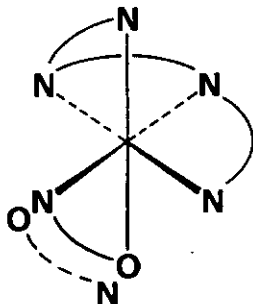
En présence d'un ligand secondaire monodenté tel que NH_3 , le spectre CD ne subit que de minimes modifications, même après un temps prolongé, confirmant un arrangement pyramidal tétragonal.

Le pliage d'un bras picolyl conduit à une configuration Λ -cis- β . La configuration Δ -cis- β ne peut être adoptée que par inversion de la configuration d'un atome d'azote de la partie diaminocyclohexane du ligand principal (déprotonation de l'amine).

Les spectre CD ne permettent pourtant pas de distinguer entre le pliage d'un bras picolyl et l'ouverture d'un cycle de chélation. Dans ce dernier cas, les deux énantiomères sont possibles, Λ et Δ :



Dans le cas d'un ligand secondaire où les atomes coordonnateurs sont différents (comme poleta) la difficulté supplémentaire est constituée par la position respective des coordonnés par rapport à un plan de référence tel que celui formé par le métal et les deux atomes d'azote de la partie diaminocyclohexane du ligand principal. L'atome d'azote du ligand secondaire est-il dans ce plan ou hors du plan?



La comparaison des constantes de stabilité des complexes Cu(salicylamine) [82] , CuHBIDA [83] et Cu(S)-Vasp [84] montre que le groupe phénolate coordonne déjà en milieu acide ou faiblement basique (CuHBIDA) ce qui semble en accord avec l'observation, pour poleta, de la coloration verte de la résine au moment où la solution de poleta est injectée sur la résine chargée en $[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dach}]^{2+}$. Le nombre d'isomères possibles pour le complexe mixte est ainsi relativement élevé.

L'influence de la résine sur la structure du complexe ne peut être attribuée à priori. Il n'est pas exclu de penser que la complexité spatiale du polymère chiral puisse stabiliser une ou plusieurs structures du complexe qui, en solution aqueuse, ne sont possibles qu'en présence d'un ligand secondaire. Dans le cas où (-) poleta est élué le premier, le déficit de (+) poleta dans l'éluat indique que la constante de formation du complexe mixte avec ce dernier énantiomère est sensiblement plus élevée que dans le cas où (+) poleta est élué le premier. Plusieurs isomères du complexe $[\text{CuB}\alpha\text{P}(-)\text{dach}]^{2+}$ sont donc en équilibre lent et cet équilibre dépend du substrat (poleta, NH_3). L'effet de dilution du ligand secondaire lors de la chromatographie pourrait conduire à une répartition irrégulière des isomères sur la colonne et expliquerait le type de chromatogramme (4). Il nous paraît illusoire à ce stade de spéculer sur les configurations les plus probables du complexe sur la résine. Une série de chromatographies semblable mais avec un échangeur d'ions achiral tel que Dowex 50 pourrait être intéressante quant à l'influence de la résine.

3.3. Récupération de (+) et (-) poleta

Les fractions (des chromatographies) contenant (+) et (-) poleta sont collectées séparément puis évaporées à sec après acidification par HCl. Le chlorhydrate de l'aminoalcool cristallise lentement si les solutions

sont fortement concentrées. L'ainoalcool libre est récupéré après neutralisation par NH_3 dil. de la solution aqueuse du chlorhydrate et extraction à l'éther. Les extraits étherés sont évaporés à sec à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est purifié par sublimation de façon identique au produit racémique (voir 2.2.1.2.)

analyses:

pureté par titrage acidimétrique: > 99 %

pouvoir rotatoire:

a) (+) poleta: C = 0,15; EtOH/H₂O 1:1

λ	578	546	436	365	nm
$[\alpha]_{\lambda}^{20}$	+19	+23	+52	+128	°

b) (-) poleta: C = 0,15; EtOH/H₂O 1:1

λ	578	546	436	365	nm
$[\alpha]_{\lambda}^{20}$	-17	-20	-49	-119	°

4. PARTIE EXPERIMENTALE

4.1. Travail sous atmosphère inerte

La plupart des renseignements pratiques ont été tirés des ouvrages de Shriver [74] et de Brown [75] .

4.1.1. Distribution d'azote

La ligne de distribution d'azote combinée à la ligne de vide est représentée sur la figure 4.1.

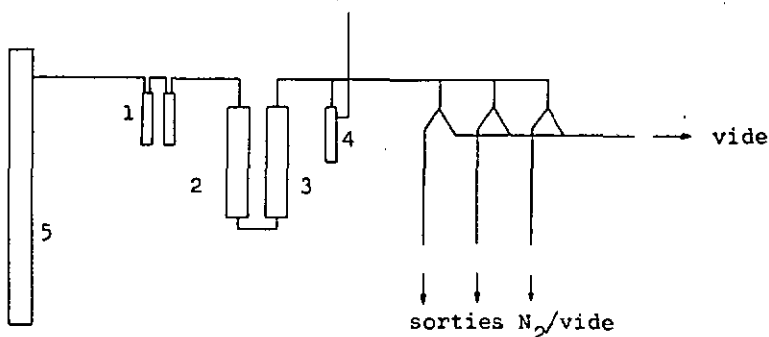


fig. 4.1.

- 1: double flacon laveur avec huile de paraffine
- 2: tour de séchage (tamis moléculaire Linde 5A)
- 3: tour de séchage (P₂O₅, Siccapent, Merck)
- 4: vanne à mercure
- 5: cylindre N₂

4.1.2. Technique des seringues et aiguilles

Nous avons choisi cette technique qui facilite énormément le prélèvement de quantités connues de solution sous N₂. Les techniques générales et l'appareillage sont décrits en détail [75].

Les seringues utilisées, d'un volume de 5, 10 et 20 ml sont en verre, piston en verre et munies d'un embout du type Luer-Lock en acier inoxydable.

Les aiguilles sont en acier inoxydable, longueur 30 cm, diamètre intérieur 1 mm, avec une extrémité biseautée pour le percement des septa.

Les septa (Aldrich) sont prévus pour être placés sur des tubes de sortie ayant un diamètre intérieur de 6 mm, extérieur environ 9 mm. Ils peuvent être percés plusieurs fois sans perte d'étanchéité.

Les tubes de transfert en acier inoxydable, longueur 50 à 60 cm, diamètre intérieur 1 mm, sont biseautés aux deux extrémités.

4.1.3. Préparation de THF anhydre

THF (purum, Siegfried) est distillé puis séché sur tamis moléculaire type 5A (Fluka) pendant 4 h au moins. Le solvant est filtré puis transvasé dans le ballon (A) (figure 4.2.) sous N_2 . Une petite quantité de $LiAlH_4$ est ajoutée et le ballon est connecté au système sous contre-courant d'azote. On chauffe à reflux en maintenant le robinet (B) ouvert pendant environ 1 h. On laisse refroidir le système puis un aliquot de solution est prélevé sous N_2 à travers le robinet (C). Lors de la destruction à l'eau de cet aliquot, un important dégagement d'hydrogène atteste la présence d'un excès de $LiAlH_4$ dans le solvant. On chauffe à reflux pendant quelques minutes puis, le robinet (B) fermé, on distille le solvant anhydre dans le ballon récepteur (D). La quantité désirée de THF peut être prélevée par un tube de transfert à travers le robinet (E), le solvant non utilisé est transféré dans le ballon (A).

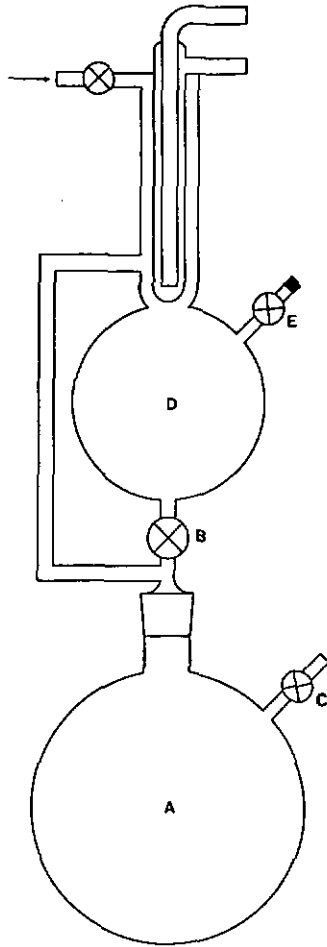


fig. 4.2.

4.1.4. Transfert de solutions

Les transvasages de quantités importantes sont effectués par les tubes de transfert. Pour les petites quantités on utilisera avantageusement les seringues.

Les ballons, fermetures à robinet et les tubes de transfert sont séchés pendant au moins 24 h dans l'étuve à 130°C.

On laisse refroidir ce matériel avant utilisation dans un dessiccateur sur P_2O_5 . Assemblé, le montage est purgé plusieurs fois à l'azote par un cycle vide-remplissage N_2 . Pendant cette opération les ballons et tubes sont chauffés à la flamme pour assurer un séchage aussi complet que possible. Il est toujours possible de connecter le tube de transfert au ballon contenant la solution à transvaser en laissant toutefois le robinet latéral de ce dernier fermé ce qui permet de purger convenablement le ballon récepteur et le tube de transfert. Purgé, les deux systèmes sont connectés, le tube est plongé dans la solution et le transfert est assuré par une légère surpression dans le ballon de départ et une légère dépression dans le ballon récepteur par la pompe à huile (figure 4.3.).

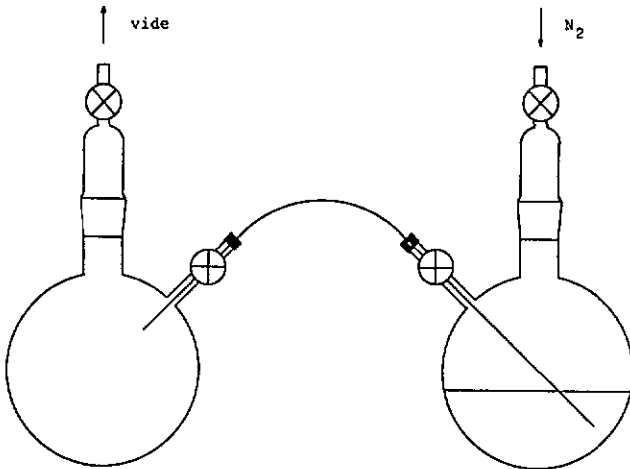


fig. 4.3.

4.1.5. Filtration de solutions

Les solutions de LiAlH_4 lors de leur préparation nécessitent la filtration d'un précipité peu volumineux. La filtration la plus commode est assurée à l'aide d'un filtre de Kramer (Aldrich) [75]. Un aide filtrant tel que Cellite (séché au moins 48 h à 130°C) est nécessaire. La solution est filtrée dans un ballon avec tubulure latérale muni d'une fermeture à robinet et contenant un barreau d'agitation en Teflon. Le ballon récepteur est taré avant filtration.

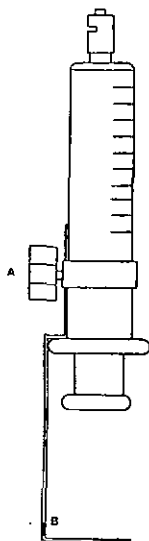
4.1.6. Prélèvement de solutions

La technique détaillée est donnée dans [75]. En piquant la pointe de l'aiguille dans un petit bouchon caoutchouc après prélèvement on peut peser l'ensemble ; vidée, la seringue peut être pesée de la même façon. Un petit système additionnel empêche le piston d'être éjecté du cylindre par la surpression de N_2 (figure 4.4.).

A: serre-joints Noridex

B: bande métallique pliée

fig. 4.4.



4.2. Préparation et analyse des solutions

4.2.1. Solution LiAlH_4

4.2.1.1. Préparation

Dans un ballon de 500 ml contenant environ 300 ml THF anhydre et un barreau d'agitation en Teflon, on ajoute, sous contre-courant d'azote, une pastille LiAlH_4 (environ 1 g, Fluka). Refermé, le système est maintenu sous légère surpression de N_2 . On agite, assez fortement au début pour briser la couche superficielle de la pastille, pendant 12 à 24 h jusqu'à dissolution quasi complète. Une suspension grise, apparemment volumineuse, se dépose lentement en arrêtant l'agitation. En filtrant on obtient une solution limpide qui, si elle est maintenue correctement sous N_2 , reste stable au moins 1 semaine.

4.2.1.2. Analyse Al^{3+}

Le choix s'est porté sur l'analyse gravimétrique. Peu rapide, elle a l'avantage de fournir un résultat absolu et précis: écart inférieur à 0,3 % entre plusieurs essais et ce avec la technique de prélèvement citée plus haut.

La solution prélevée est pesée puis transférée dans un bécher 250 ml. Détruite avec H_2SO_4 2N puis diluée une fois à l'eau, elle est chauffée à ébullition jusqu'à élimination complète de THF. Après refroidissement, la solution est traitée selon l'habitude [85] en précipitant Al^{3+} sous forme d'oxinate.

4.2.1.3. Analyse H^-

Les solutions LiAlH_4 peuvent être titrées par iodométrie selon la méthode de Felkin [76]. Cette technique n'est pourtant pas toujours utilisable dans le cas des solutions LiAlH_4 comme on le verra plus loin.

Pour cette raison nous avons choisi l'analyse par volumétrie gazeuse [75]. L'hydrolyse de la solution d'hydrure libère une quantité stoechiométrique d'hydrogène qui est mesurée dans une burette à gaz (figure 4.5.).

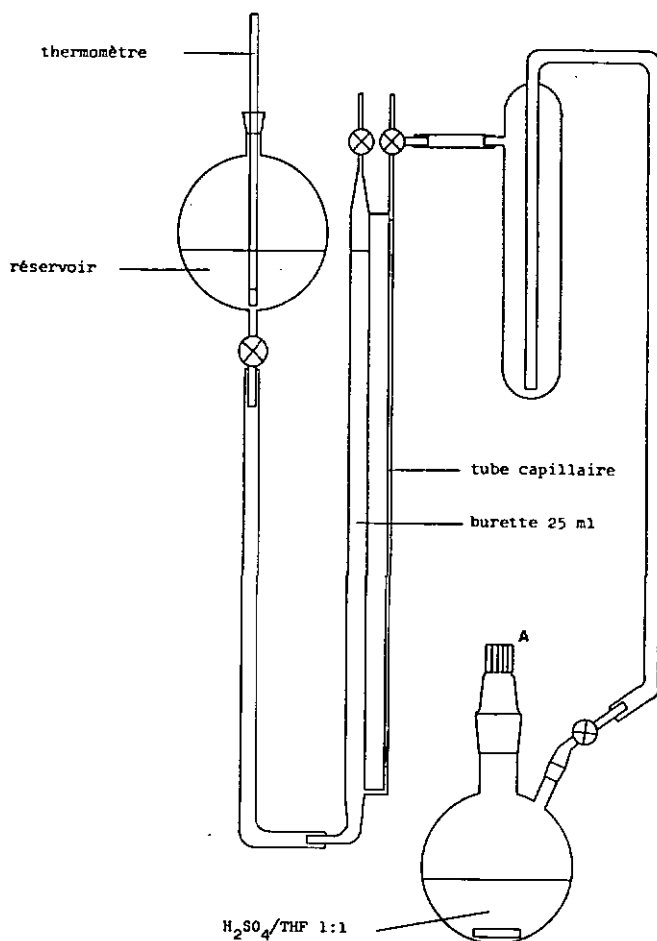


fig. 4.5.

On injecte par le septum A une quantité exactement connue de solution d'hydrure. Le dégagement d'hydrogène est complet en l'espace de quelques secondes. Les niveaux d'eau dans le réservoir, la burette et le tube capillaire (en tenant compte de la différence de hauteur due à la capillarité entre le tube capillaire et la burette) sont égalisés. Le volume d'hydrogène est alors relevé de même que la température et la pression atmosphérique. L'analyse est répétée. Le volume déplacé par le solvant est déterminé en injectant une quantité équivalente de THF et en procédant de façon identique.

La concentration est calculée par:

$$c = \frac{(P_a - P_{H_2O}) 273 (V_{H_2} - V_s)}{760 T 22,4 \text{ pds}}$$

où: c = concentration (mol/g solution)

P_a = pression atmosphérique (mm Hg)

P_{H_2O} = pression de vapeur de l'eau à T (mm Hg)

V_{H_2} = volume déplacé par la solution (l)

V_s = volume déplacé par le solvant (l)

pds = poids de solution (g)

T = température de l'eau dans la burette (K)

La solution dans la burette à gaz est une solution $CuSO_4$ diluée. Le piège est refroidi à environ $-20^\circ C$ à l'aide d'un mélange glace-sel.

4.2.2. Solution de ligand

La quantité stoechiométrique de ligand calculée à partir de la quantité et de la concentration de la solution $LiAlH_4$ est pesée exactement. Le ligand est transféré sous contre-courant d'azote dans un ballon séché, purgé à l'azote et taré. Refermé, le système est purgé trois fois à l'azote puis la quantité nécessaire de THF anhydre est transférée dans le ballon. Une fois l'opération terminée, la concentration de la solution est calculée

après pesée du ballon.

4.2.3. Solution LiAlHL

4.2.3.1. Préparation

Les ballons contenant les solutions LiAlH_4 et de ligand sont connectés par un tube de transfert. Sous agitation assez vigoureuse on ajoute la solution de ligand à la solution d'hydrure. Le dégagement d'hydrogène nécessite l'utilisation fréquente de la pompe à huile pour assurer le transfert complet. Après addition, la solution est maintenue sous faible agitation pendant au moins 20 h pour compléter la réaction.

4.2.3.2. Analyse

La concentration en hydrure est déterminée selon 4.2.1.3. La teneur en aluminium est calculée à partir des pesées successives des solutions:

$$c_{\text{Al}^{3+}} = c_1 \frac{\text{pds}_1}{\text{pds}}$$

où: c_1 = concentration Al^{3+} dans la solution
 LiAlH_4 (mol/g solution)
 pds_1 = poids de la solution LiAlH_4
 pds = poids de la solution LiAlHL

Le rapport $c_{\text{H}}-/c_{\text{Al}^{3+}}$ établit la formule brute du soluté, le cas échéant une destruction partielle du complexe due à la présence inopinée d'eau.

Le titrage iodométrique n'est pas applicable dans le cas des solutions LiAlHL où L contient un cycle aromatique, vraisemblablement par formation d'un complexe entre I_2 et le ligand. Le titrage en retour par $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ est très lent (plusieurs heures).

4.2.4. Solution acétophénone

L'acétophénone (purum, Fluka) est purifiée par distillation puis solidification fractionnée en l'absence d'eau et de lumière.

On transfère la quantité voulue de THF anhydre dans un ballon taré. La quantité d'acétophénone (calculée sur la base de la quantité de THF et de la concentration désirée) est alors ajoutée à l'aide d'une seringue.

4.3. Réactions

4.3.1. Appareillage

Les mesures de sélectivité en fonction de la température et du rapport cétone/ LiAlH_4 ont été effectuées à l'aide du montage de la figure 4.6.

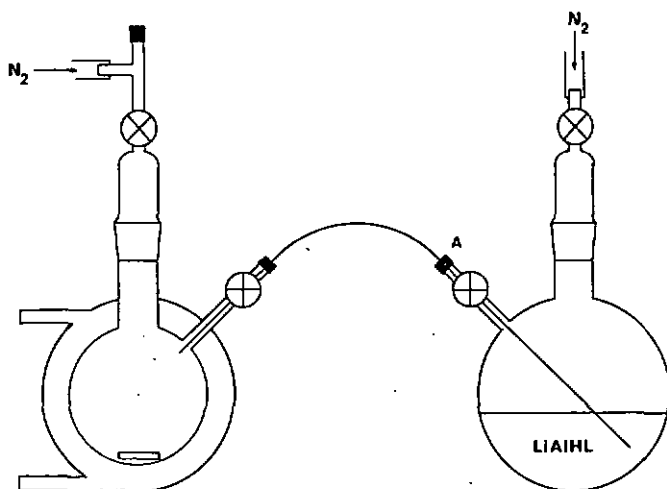


fig. 4.6.

Le système permet de faire plusieurs expériences successives sans déconnecter les parties le constituant. En effet, entre chaque essai, le ballon réactionnel est rincé à l'aide d'une petite quantité de solution de complexe qui est prélevée à travers le septum A par un tube de transfert en maintenant une légère surpression dans le ballon. La quantité de solution de complexe est déterminée comme suit. On étalonne le ballon en injectant dans le manteau de refroidissement une quantité connue de solvant (eau ou MeOH); on ajoute alors du THF dans le ballon jusqu'à égalité des niveaux. Par pesée, la quantité de THF est alors mesurée. La reproductibilité des volumes de THF transférés dans le ballon selon cette technique est de l'ordre de ± 3 %.

Les mesures de cinétique ont été faites à l'aide de l'appareil de la figure 4.7.

- 1: commande du moteur pas à pas
- 2: moteur pas à pas Sanyo type 103-708-7
- 3: seringue solution LiAlH₄
- 4: seringue solution acétophénone
- 5: aiguille vers ballon réservoir LiAlH₄
- 6: aiguille vers ballon réservoir acétophénone
- 7: microrobinet 3 voies Hamilton type 1
- 8: tuyau Teflon avec extrémités Luer-Lock, Kel-F (Hamilton) diamètre intérieur 0,86 mm, longueur 90 cm.
- 9: solution d'hydrolyse (H₂SO₄ 2N)
- 10: tube de réaction avec une extrémité Luer-Lock, diamètre intérieur 0,86 mm, longueur 20, 30 ou 60 cm (Teflon).

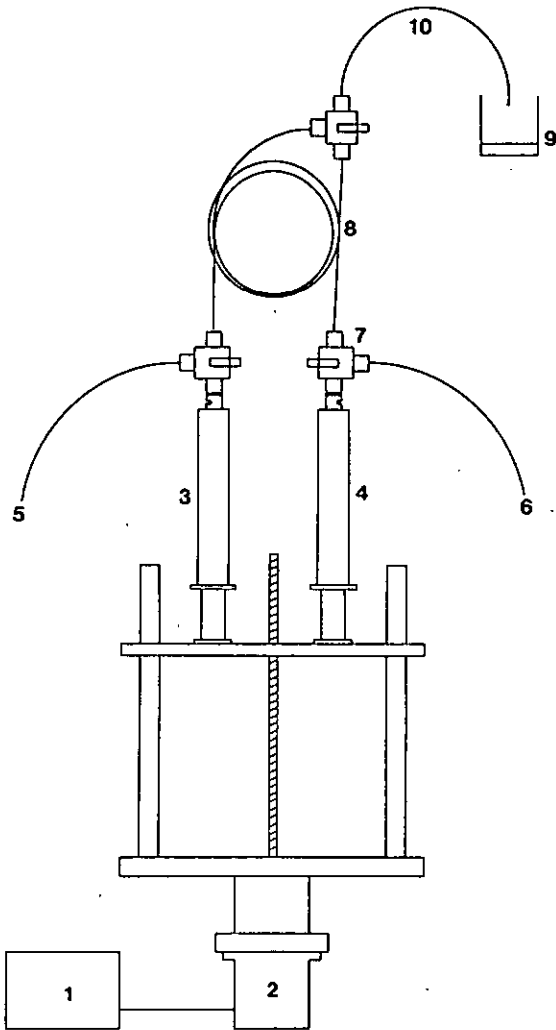


fig. 4.7.

- La commande du moteur a été réalisée en technique C-MOS autour d'un circuit Sanyo PMM 8713.
- La plaque de poussée des pistons est montée sur l'écrou de la vis centrale, les pistons ne sont pas solidaires de la plaque de poussée. En inversant le sens de marche du moteur, on peut remplir les seringues à partir des ballons réservoir à travers les robinets par une légère surpression dans les ballons réservoir.

Les essais sont effectués en reliant les seringues au tube de réaction (10) par l'intermédiaire des tubes (8) et du robinet de mélange. Le temps de réaction est égal au temps de mélange des solutions dans le tube 10. Le mélange réactionnel est hydrolysé à la sortie du tube de réaction.

Les temps de mélange sont déterminés par étalonnage du volume du tube 10 (pesée) et étalonnage du volume de solvant parcourant le tube 10 pendant un temps déterminé. Le moteur pas à pas facilite cet étalonnage puisqu'il est possible de programmer l'avance du piston (vitesse et nombre de tours de la vis centrale).

$$t_{\text{mél}} = \frac{t_0 v_{10}}{v v_p}$$

$t_{\text{mél}}$ = temps de mélange (=temps de réaction)

t_0 = nombre de tours du moteur

v_{10} = volume de réaction (tube 10 + partie du robinet de mélange)

v_p = volume de solvant ayant parcouru le tube 10

v = vitesse du moteur (tours/s)

V_{10} est déterminé par pesée (tube 10) et à partir des données techniques du fabricant (robinet).

La précision de $t_{mél}$ est estimée à environ $\pm 0,5 \%$.

Sur le tableau 4.1 figurent les vitesses et temps de mélange pour les trois longueurs de tube de réaction.

Position	V(tours/s)	$t_{mél}$		
		l=20 cm	l=30 cm	l=60 cm
1	0,00488	2,59 s	3,85 s	7,35 s
2	0,0625	2,02	3,01	5,75
3	0,0977	1,29	1,93	3,68
4	0,125	1,01	1,50	2,87
5	0,195	647 ms	962 ms	1,84
6	0,250	506	752	1,44
7	0,312	405	602	1.15
8	0,391	324	481	919 ms
9	0,625	202	301	574
10	0,977	130	193	368
11	1,250	101	150	287
12	1,563	81	120	230
1/2	0,0244	5,18 s	7,70 s	14,71 s
2/2	0,0313	4,05	6,02	11,49
7/2	0,313	809 ms	1,20	2,30
10/2	0,488	259	385 ms	736 ms
12/2	0,782	162	240	460

tableau 4.1

Lorsque les mesures sont faites à une température différente de la température ambiante, les seringues sont isolées à l'aide de tuyaux de mousse et les tubes 8 et 10 sont thermostatés (les ballons réservoir étant eux-mêmes thermostatés).

4.3.2. Addition des solutions

En principe on ajoute toujours la solution de cétone à la solution de complexe à l'aide d'une seringue. Les cas d'addition inverse sont mentionnés.

4.4. Isolement et analyse des produits de réduction

4.4.1. Extraction

Le mélange réactionnel, hydrolysé avec H_2SO_4 2N est extrait à l'éther deux fois. La phase étherée est lavée à l'eau puis séchée sur $CaSO_4$ (Sikkon, Fluka) pendant une nuit. On concentre fortement à l'évaporateur rotatif puis on sèche une nouvelle fois. Filtré puis évaporé à sec, le résidu est distillé au four à boules (Tfour: $100^\circ C$ p=10 mm Hg). Le distillat est transféré dans un ballon jaugé de 5 ml (solvant: MeOH).

Dans le cas des cinétiques, les différentes prises sont extraites à l'éther dans un pilulier. Les extraits étherés sont analysés tels quels.

4.4.2. Chromatographie en phase gazeuse

Le mélange d'acétophénone et de phényl-1 éthanol est analysé par chromatographie en phase gazeuse dans les conditions suivantes:

colonne: Carbowax 20M 5 % sur chromosorb G 60-80 mesh

l: 1,5 m

Ø int: 2,1 mm

Tinj : $160^\circ C$

Tfour: $100^\circ C$

Tdét : $200^\circ C$

gaz porteur: N_2

débit : 30 ml/min

quantité injectée: 0,4 µl

temps de rétention: actp: 1,75 min

pe : 3,75 min

Le facteur de correction [77] est déterminé à partir des chromatogrammes de mélanges actp-pe de composition variable. La surface des pics est déterminée par découpage et pesée. Le facteur de correction vaut dans ces conditions:

$$f_{actp} = f_{pe} = 1,00 \pm 0,03$$

Le pourcentage de réduction s'exprime par:

$$\% \text{ rdn} = \frac{\text{surf. pe } 100}{\text{surf. actp} + \text{surf. pe}}$$

4.4.3. Détermination de l'excès énantiomérique

L'excès énantiomérique est déterminé par comparaison du pouvoir rotatoire de la solution de réduction (4.4.1.) $[\alpha]_{\lambda}$ et du pouvoir rotatoire connu pour la substance optiquement pure $[\alpha_0]_{\lambda}$. Certains problèmes liés à cette détermination peuvent être relevés:

- la non linéarité possible entre le pouvoir rotatoire et la pureté énantiomérique [78]
- la variation du pouvoir rotatoire de la substance optiquement pure en fonction de la concentration
- la variation du pouvoir rotatoire de l'alcool optiquement pur en fonction de la quantité de cétone présente [35].

Dans notre cas, l'analyse des résultats n'est que peu influencée par ces problèmes. L'excès énantiomérique peut être déterminé sur la base des signaux RMN de dérivés diastéréomères [79]. Cette technique n'est pourtant guère applicable dans le cas où le nombre d'analyses est important.

$$\% \text{ ee} = \frac{[\alpha]_{\lambda}}{[\alpha_0]_{\lambda}} \quad \text{avec} \quad [\alpha]_{\lambda} = \frac{\alpha_{\lambda}}{c \cdot l}$$

c en g/ml et l en dm

α_{λ} : rotation mesurée ($^{\circ}$)

$$\text{et } [\alpha_o]_D^{23} = -45,5^{\circ} \text{ (c = 4,9; MeOH) [80]}$$

$[\alpha_o]_{436} = -91^{\circ}$ (C = 5; MeOH) (calculé à partir des solutions de réduction et de $[\alpha]_D$)

La concentration c est déterminée par la technique de dopage en chromatographie en phase gazeuse: après mesure du pouvoir rotatoire, on prélève 3 ml de la solution méthanolique que l'on transfère dans un ballon jaugé de 5 ml contenant une quantité exactement connue d'acétophénone. On complète au trait de jauge avec MeOH.

La masse de phényl-1 éthanol dans la solution initiale vaut alors:

$$m_{pe} = \frac{5 \text{ actp}^* z_1 z_2}{3 (z_1 - z_2)}$$

avec z_1 = rapport des surfaces des pics dans la solution non dopée (pe/actp)

z_2 = rapport des surfaces des pics dans la solution dopée (pe/actp)

actp* = masse acétophénone de dopage

Dans le cas où la solution est dopée par phényl-1 éthanol:

$$m_{pe} = \frac{5 \text{ pe}^* z_1}{3 (z_2 - z_1)}$$

avec pe^* = masse phényl-1 éthanol dopage

Remarquons ici que le calcul des erreurs montre que l'imprécision sur ee provient essentiellement de l'imprécision de la mesure du pouvoir rotatoire et non du dosage de l'alcool malgré la technique d'intégration.

4.5. Récupération des ligands

Les solutions acides après extraction des produits de réduction sont réunies et concentrées à faible volume. On neutralise le concentré avec NH_3 dilué. On ajoute MeOH, le précipité est bien trituré puis filtré, rincé avec MeOH. Le filtrat est évaporé à sec. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par passage sur Dowex 50 puis Sephadex LH-20. (voir purification des ligands, 2.).

5. REDUCTION ASYMETRIQUE DE L'ACETOPHENONE PAR LE COMPLEXE LiAlH(R)-SBUTOL.

L'analyse des solutions de complexe confirme que trois équivalents d'hydrure sont consommés lors de la réaction de l'aminoalcool avec LiAlH_4 .

$$C_{\text{Al}^{3+}} / C_{\text{H}^-} = 1,0$$

La formule brute du soluté est donc : LiAlHL

Les solutions LiAlHL sont parfaitement transparentes. Au bout de plusieurs jours, un léger précipité floconneux commence à se déposer. Le dosage volumétrique montre une diminution lente mais régulière de la concentration en hydrure après environ 4 jours. Chaque série d'essais a donc été effectuée dans l'espace de 3 jours au maximum.

5.1. Essais préliminaires

Quelques essais d'orientation montrent que l'énantio-sélectivité dans la réduction asymétrique de l'acétophène est faible (5 %) dans les conditions opératoires suivantes : $T = 0^\circ\text{C}/20^\circ\text{C}$, $C_{\text{LiAlHL}} = 5.10^{-5}$ mol/g, quantité stoechiométrique de cétone. L'alcool énantiomère formé en excès est de configuration (S)- dans ces essais. Les variations de la sélectivité semblent à première vue peu importantes en fonction de T ou C. La réduction de la demi-quantité stoechiométrique de cétone inverse la sélectivité : (R)-phényl-1 éthanol est produit en excès. La valeur absolue de la sélectivité (ee) est environ doublée par rapport aux essais précédents.

5.2. Sélectivité en fonction du rapport cétone/LiAlHL

L'appareillage décrit sous 4.3.1. a été utilisé pour cette série de mesures.

C_{OLAHL}	$C_{océt}$	C_{LAHL}	$C_{cét}$	a/H	add	t	% rdn	$[\alpha]_{436}^{T.a.}$	% ee
$4,9 \cdot 10^{-5}$	$7,52 \cdot 10^{-4}$	$4,8 \cdot 10^{-5}$	$9,6 \cdot 10^{-6}$	0,20	d	1,5h	85	0	0
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,6 \cdot 10^{-5}$	$1,7 \cdot 10^{-5}$	0,31	d	0,75h	85	+1,0	+1,1
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,6 \cdot 10^{-5}$	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,36	d	0,75h	82	+2,7	+3,0
$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$6,1 \cdot 10^{-5}$	$2,4 \cdot 10^{-5}$	0,40	d	2h	86	+4,3	+4,7
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,5 \cdot 10^{-5}$	$2,3 \cdot 10^{-5}$	0,41	d	1,25h	82	+5,8	+6,4
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,5 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	0,45	d	1h	85	+6,2	+6,8
$4,2 \cdot 10^{-5}$	$4,93 \cdot 10^{-4}$	$3,9 \cdot 10^{-5}$	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,50	d	2h	81	+8,8	+9,7
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,5 \cdot 10^{-5}$	$2,9 \cdot 10^{-5}$	0,52	d	0,75h	83	+9,3	+10,2
$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$6,0 \cdot 10^{-5}$	$3,4 \cdot 10^{-5}$	0,56	d	3,5h	80	+7,5	+8,2
$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,9 \cdot 10^{-5}$	$3,7 \cdot 10^{-5}$	0,62	d	2,5h	88	+7,1	+7,8
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$3,6 \cdot 10^{-5}$	0,66	d	0,75h	85	+6,1	+6,7
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$3,6 \cdot 10^{-5}$	0,67	d	0,75h	86	+5,8	+6,4
$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,1 \cdot 10^{-5}$	0,70	d	2h	82	+5,1	+5,6
$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,4 \cdot 10^{-5}$	0,76	d	2h	82	+2,2	+2,4
$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,8 \cdot 10^{-5}$	0,82	d	2h	79	+2,6	+2,9
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,2 \cdot 10^{-5}$	$4,5 \cdot 10^{-5}$	0,86	d	0,75h	77	+2,0	+2,2
$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,7 \cdot 10^{-5}$	$5,2 \cdot 10^{-5}$	0,92	d	5h	76	+0,4	+0,4
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,1 \cdot 10^{-5}$	$5,1 \cdot 10^{-5}$	1,00	d	0,75h	70	-2,9	-3,2

C_{OLAHL}	$C_{\text{océt}}$	C_{LAHL}	$C_{\text{cét}}$	a/H	add	t	% rdn	$[\alpha]_{436}^{\text{T.a.}}$	% ee
$4,8 \cdot 10^{-5}$	$1,75 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-5}$	$4,3 \cdot 10^{-5}$	1,20	d	1,5h	62	-4,1	-4,5
$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$7,0 \cdot 10^{-5}$	1,30	d	2h	-	-3,9	-4,3
$4,9 \cdot 10^{-5}$	$7,52 \cdot 10^{-4}$	$4,7 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	0,53	gg8'	2h	92	+9,2	+10,1
$4,9 \cdot 10^{-5}$	$7,52 \cdot 10^{-4}$	$4,5 \cdot 10^{-5}$	$5,4 \cdot 10^{-5}$	1,21	gg11'	1h	60	-3,3	-3,6
$4,9 \cdot 10^{-5}$	$7,52 \cdot 10^{-4}$	$4,5 \cdot 10^{-5}$	$5,5 \cdot 10^{-5}$	1,23	inv.	1,25h	60	-4,4	-4,8

C_{OLAHL} : concentration sol. LAHL réserve (mol/g)

$C_{\text{océt}}$: concentration sol. acétophénone réserve (mol/g)

C_{LAHL} : concentration LAHL dans le mélange réactionnel (mol/g)

t : temps de réaction

% rdn : rendement brut de la réduction

ee : excès énantiomérique (voir 4.4.3.)

add : d : addition cétone à LiAlH₄

gg8' : addition cétone à LiAlH₄ goutte à goutte (temps d'addition 8 min)

inv. : addition LiAlH₄ à cétone

T.a. : température ambiante

Les solutions LiAlHL ont été thermostatées à 0°C pendant 30-60 min avant l'addition d'acétophénone. Les temps d'addition de la cétone sont généralement de 5 à 10 s.

Tous les essais sont présentés dans le tableau 5.1

La variation de l'excès énantiomérique en fonction du rapport acétophénone / LiAlHL est représentée sur la figure 5.1.

Cette variation de la sélectivité laisse supposer que plusieurs espèces du complexe sont présentes en solution. Les vitesses de réduction seraient donc plus faibles que les vitesses d'équilibration entre les différentes espèces. Dans ce cas, la sélectivité doit être dépendante du degré d'avancement de la réaction. En vue d'obtenir plus de renseignements sur la composition et la réactivité des solutions, nous nous sommes intéressés à la cinétique de la réduction de l'acétophénone par LiAlH(R)-sbutol.

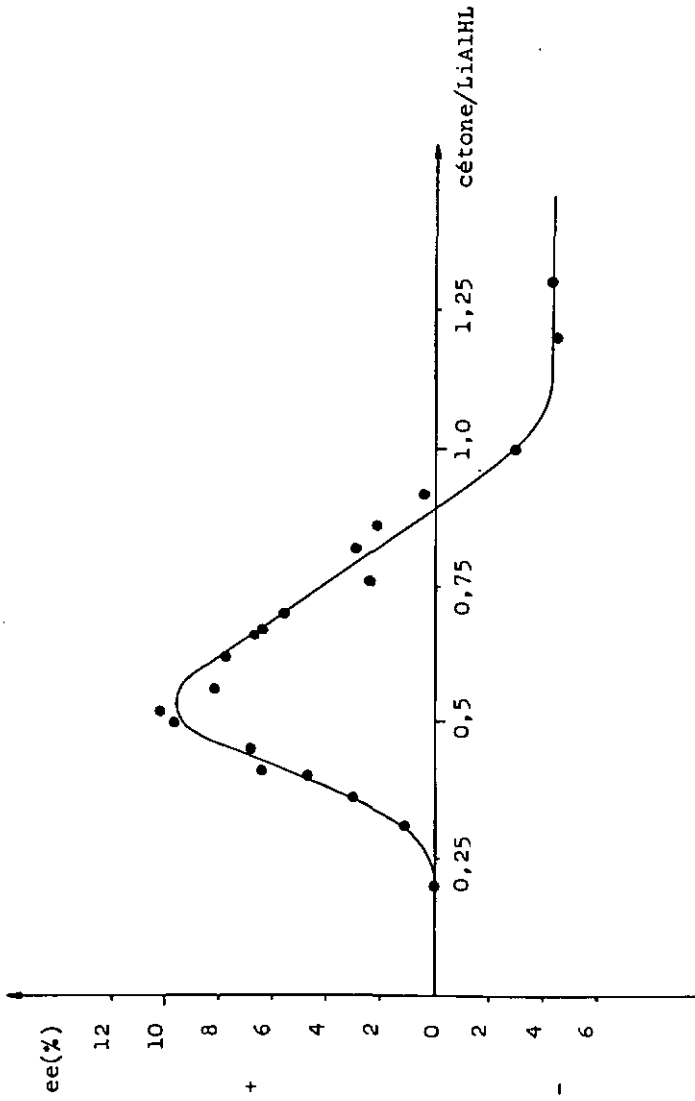


fig. 5.1.

5.3. Etude cinétique

5.3.1. Cinétique de réduction

Les mesures de cinétiques ont été effectuées à l'aide de l'appareillage décrit sous 4.3.1.

Les volumes de mélange réactionnel lors de chaque essai sont de l'ordre de 4 ml. L'extraction et l'analyse sont décrits sous 4.4.

5.3.1.1. Rapport acétophénone / LiAlH(R)-sbutol = 1,0

Conditions expérimentales :

$$C_{\text{OLAHL}}^1 = 7,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g} \quad C_{\text{Océt}}^1 = 7,15 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g} \quad a/H = 1,02$$

$$C_{\text{OLAHL}}^2 = 7,4 \cdot 10^{-5} \quad C_{\text{Océt}}^2 = 7,59 \cdot 10^{-5} \quad a/H = 1,02$$

$$T = 0^\circ\text{C}$$

Tous les essais sont présentés dans le tableau 5.2

La cinétique de réduction pour un rapport $a/H = 1,02$ est représentée sur la figure 5.2.

Tableau 5.2

C_O^x	t(s)	% rdn	C_O^x	t(s)	% rdn
2	0,081	12,8	2	1,01	21,3
2	0,081	12,7	1	1,15	21,3
2	0,101	13,4	2	1,15	22,8
2	0,101	13,4	1	1,20	26,3
1	0,120	11,6	1	1,20	23,9
1	0,120	14,2	2	1,29	21,7
1	0,120	12,7	2	1,44	26,7
2	0,130	14,3	2	1,44	26,2
1	0,150	12,9	1	1,50	24,0
1	0,150	13,0	1	1,50	24,9
1	0,150	13,2	2	1,84	28,0
1	0,193	13,5	1	1,93	26,8
1	0,193	15,6	2	2,30	28,8
1	0,193	13,3	1	2,30	27,3
2	0,230	15,4	1	2,30	28,4
1	0,240	15,5	1	2,87	31,9
1	0,240	15,5	2	2,87	32,2
2	0,287	18,2	1	3,01	34,5
1	0,301	15,2	2	3,68	37,0
1	0,301	16,1	2	3,68	37,5
1	0,301	14,3	2	3,68	36,6
1	0,385	17,9	1	3,85	38,1
1	0,385	15,4	1	5,75	44,6
1	0,481	16,2	1	5,75	43,9
2	0,574	19,0	1	7,35	47,5
1	0,602	19,5	1	7,35	47,9
1	0,602	20,0	1	11,49	54,2
1	0,602	17,7	1	11,49	51,8
2	0,736	21,3	1	14,71	55,2
1	0,752	19,0	1	14,71	54,0
2	1,01	21,7	2	14,71	54,1

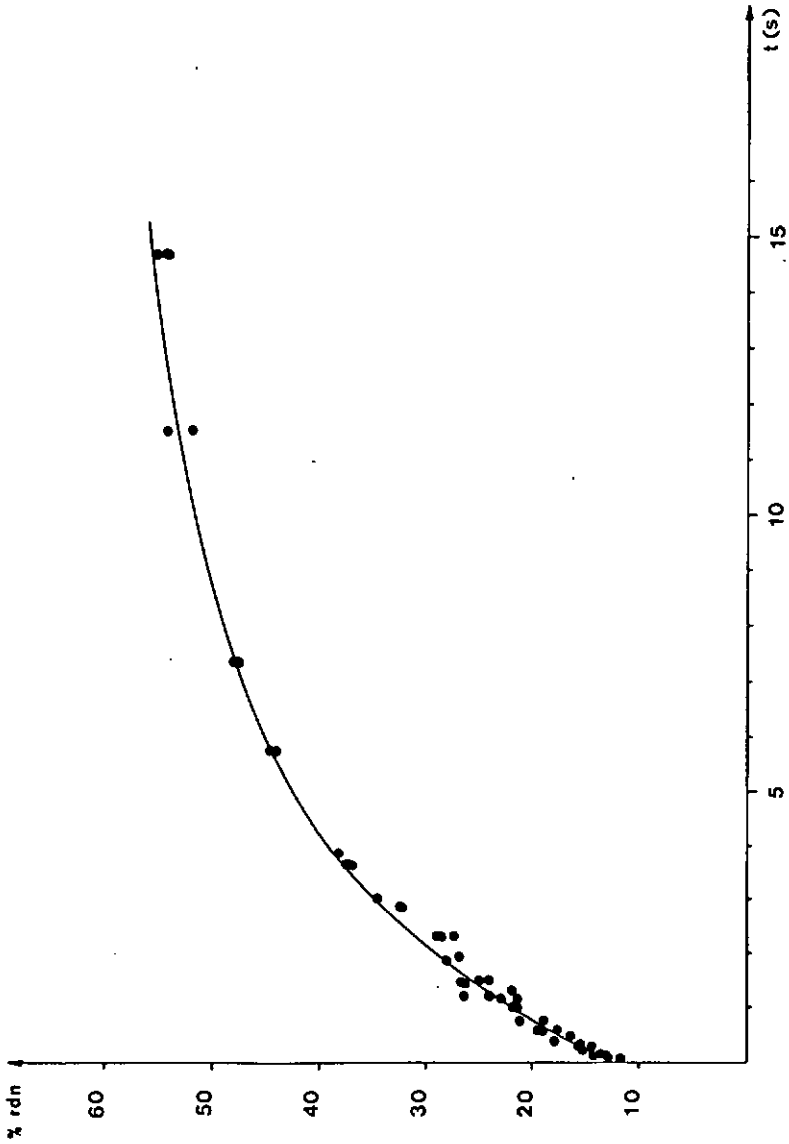


Fig. 5.2.

5.3.1.2. Rapport acétophénone/LiAlH(R)-sbutol = 0,5

Conditions expérimentales :

$$C_{\text{OLAHL}} = 7,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g} \quad C_{\text{océt}} = 3,29 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g} \quad a/H = 0,47$$

$$T = 0^{\circ}\text{C}.$$

Les essais sont présentés dans le tableau 5.3

Tableau 5.3

t(s)	% rdn	t(s)	% rdn
0,081	22,1	1,44	41,1
0,081	23,9	1,44	36,5
0,130	24,1	1,84	41,4
0,130	23,9	1,84	41,9
0,230	29,5	2,30	43,6
0,287	28,0	2,87	46,4
0,324	25,9	3,68	49,9
0,368	26,7	3,68	48,1
0,506	28,5	5,75	54,0
0,574	32,7	5,75	53,3
0,574	31,0	7,35	55,8
0,919	35,1	7,35	59,2
0,919	33,8	11,49	63,7
1,15	36,9	14,71	65,9
1,15	34,7		

La cinétique de réduction pour un rapport a/H = 0,47 est représentée sur la figure 5.3.

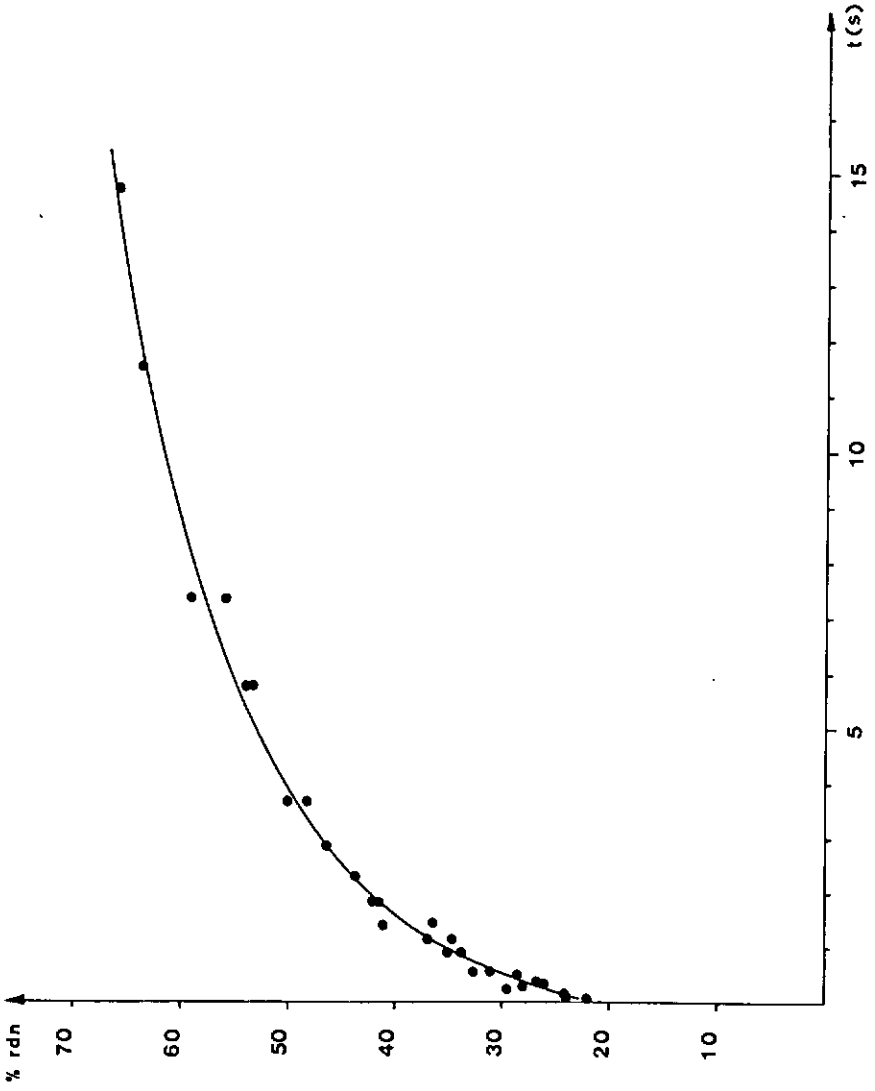


fig. 5.3.

5.3.2. Cinétiques de sélectivité

Le choix des temps de réaction (donc des vitesses d'avancement des pistons des seringues) s'est basé sur les cinétiques de réduction. Le volume de mélange réactionnel pour chaque essai est de 40-160 ml selon le degré de réduction pour assurer une analyse (ee) suffisamment précise.

5.3.2.1. Rapport acétophénone/LiAlH(R)-sbutol = 1,0

Conditions expérimentales :

(A) $C_{\text{OLAHL}}^1 = 7,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$ $C_{\text{océt}}^1 = 7,15 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$ a/H = 1,02
 $C_{\text{OLAHL}}^2 = 7,4 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$ $C_{\text{océt}}^2 = 7,59 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$ a/H = 1,02
 T = 0°C

C_{OLAHL}^x	t (s)	% rdn	$[\alpha]_{436}^{T.a.}$	% ee
1	14,71	55,2	+ 5,2	+ 5,7
1	7,35	47,5	+ 7,3	+ 8,0
1	5,75	44,6	+ 8,2	+ 9,1
1	2,87	31,9	+11,4	+12,5
2	3,68	36,6	+ 9,1	+10,0
2	1,44	26,2	+10,1	+11,1
2	0,74	21,3	+ 8,0	+ 8,8
2	0,23	15,4	+ 5,7	+ 6,3

(B) $C_{\text{OLAHL}} = 8,2 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$ $C_{\text{océt}} = 8,32 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$ a/H = 1,01
 T = 0°C

t (s)	% rdn	$[\alpha]_{436}^{T.a.}$	% ee
1,15	23,6	+14,4	+15,8
3,68	34,8	+16,6	+18,2
7,35	43,9	+13,5	+14,8
11,49	48,2	+12,2	+13,4

Les cinétiques de sélectivité pour $a/H \cong 1,0$ sont représentées sur la figure 5.4. (A) et (B) respectivement.

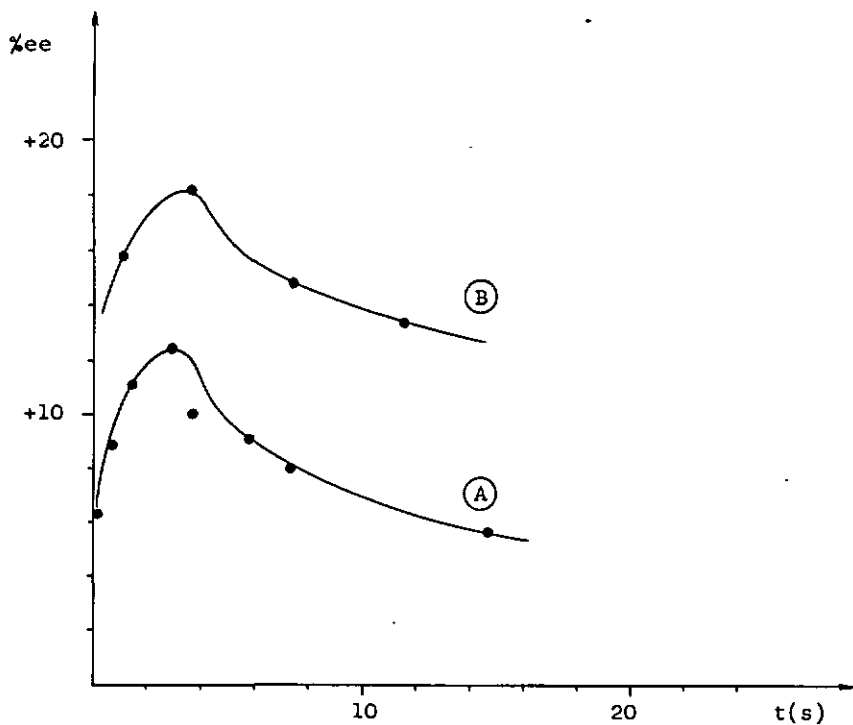


fig. 5.4.

5.3.2.2. Rapport acétophénone/LiAlH(R)-sbutol = 0,5

Conditions expérimentales :

$$\textcircled{A} \quad C_{\text{O}^{\text{LAHL}}} = 7,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g} \quad C_{\text{O}^{\text{cét}}} = 3,29 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g} \quad a/H = 0,47$$

$$T = 0^{\circ}\text{C}$$

t (s)	% rdn	$[\alpha]_{436}^{\text{T.a.}}$	% ee
0,29	28,2	+ 6,1	+ 6,7
1,84	40,9	+ 9,4	+10,3
3,68	47,4	+10,5	+11,5
7,35	61,4	+ 7,7	+ 8,5

$$\textcircled{B} \quad C_{\text{O}^{\text{LAHL}}} = 9,3 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g} \quad C_{\text{O}^{\text{cét}}} = 5,71 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g} \quad a/H = 0,61$$

t (s)	% rdn	$[\alpha]_{436}^{\text{T.a.}}$	% ee
0,29	24,1	+11,4	+12,5
1,15	26,9	+12,1	+13,3
2,30	38,9	+12,2	+13,4
3,68	45,6	+13,5	+14,8
7,35	53,2	+13,1	+14,4
11,49	57,7	+11,8	+13,0
14,71	60,9	+10,1	+11,1

Les cinétiques de sélectivité pour un rapport a/H = 0,5 sont représentées sur la figure 5.5.

La translation importante des cinétiques de sélectivité le long de l'axe de la sélectivité est causée par une modification relativement modeste de la concentration. La prochaine série de mesures doit mettre en évidence l'influence de la concentration de LiAlH(R)-sbutol sur l'excès énantiomérique global.

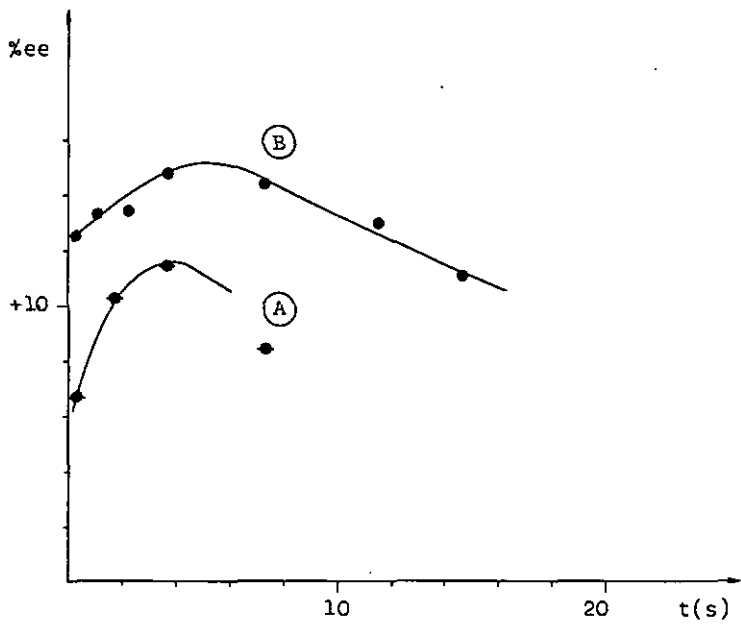


fig. 5.5.

5.4. Sélectivité en fonction de la concentration

Les essais ont été effectués à l'aide de l'appareillage décrit sous 4.3.1. L'analyse volumétrique n'a pas été faite lors de chaque dilution. La concentration de la solution diluée est calculée à partir des pesées avant et après dilution. Pour tous les essais, le ballon réactionnel est thermostaté à 0°C.

$\alpha_{ee} = f(c)$ est représenté sur la figure 5.6.
les essais sont présentés dans le tableau 5.4

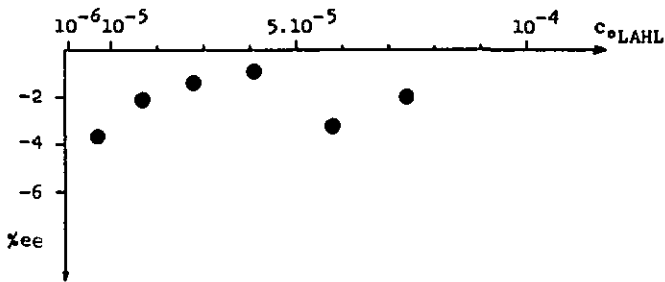


fig. 5.6.

L'influence de la concentration sur la sélectivité globale est faible dans le domaine de concentration choisi.

C_{OLAHL}	C_{LAHL}	$C_{\text{océt}}$	$C_{\text{cét}}$	a/H	t	% rdn	$[\alpha]_{436}^{\text{T.a.}}$	% ee
$7,4 \cdot 10^{-5}$ *	$6,5 \cdot 10^{-5}$	$5,34 \cdot 10^{-4}$	$6,5 \cdot 10^{-5}$	1,0	2h	78	-1,8	-2,0
$5,8 \cdot 10^{-5}$	$5,3 \cdot 10^{-5}$	$4,75 \cdot 10^{-4}$	$5,9 \cdot 10^{-5}$	1,0	0,75h	70	-2,9	-3,1
$4,2 \cdot 10^{-5}$ *	$3,9 \cdot 10^{-5}$	$5,34 \cdot 10^{-4}$	$3,9 \cdot 10^{-5}$	1,0	2h	75	-0,8	-0,9
$2,8 \cdot 10^{-5}$	$2,7 \cdot 10^{-5}$	$5,34 \cdot 10^{-4}$	$2,7 \cdot 10^{-5}$	1,0	2h	72	-1,3	-1,4
$1,7 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$5,34 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	1,0	2h	68	-2,0	-2,1
$7,2 \cdot 10^{-6}$	$7,2 \cdot 10^{-6}$	$5,34 \cdot 10^{-4}$	$7,2 \cdot 10^{-6}$	1,0	2h	67	-3,4	-3,7

C : concentrations en mol/g

* : solutions dosées

tableau 5.4

5.5. Sélectivité en fonction de la température

Les essais ont été effectués à l'aide de l'appareillage décrit sous 4.3.1.

Les conditions et les résultats des diverses expériences sont résumés dans le tableau 5.5.

La variation de l'excès énantiomérique en fonction de la température est représentée sur la figure 5.7.

(A) $a/H \approx 1,0$

(B) $a/H \approx 0,5$

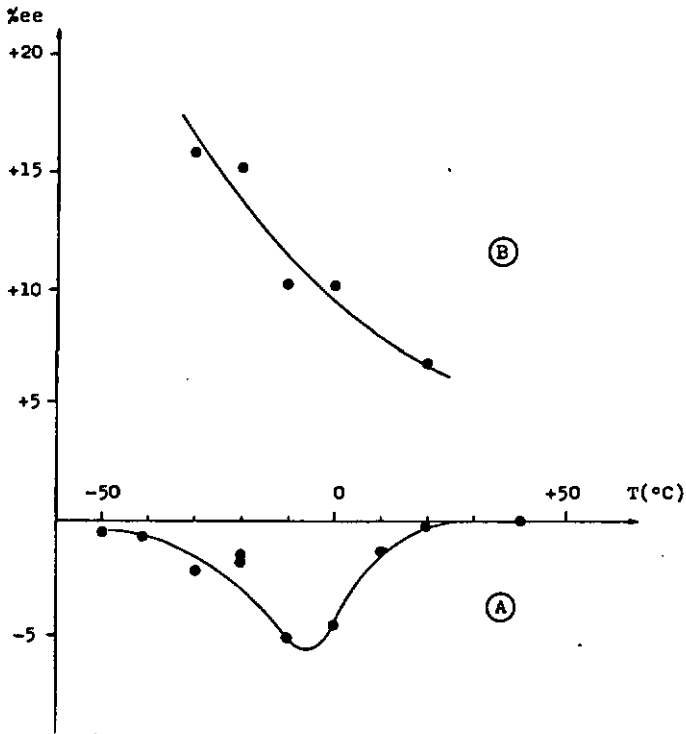


fig. 5.7.

T	C _{OLAHL}	C _{LAHL}	C _{océt}	C _{cét}	a/H	t	% rdn	[α] ₄₃₆ ^{T.a.}	% ee
+40	4,75.10 ⁻⁵	3,6.10 ⁻⁵	1,46.10 ⁻⁴	4,3.10 ⁻⁵	1,2	2h	58 %	0	0
+20	6,25.10 ⁻⁵	5,6.10 ⁻⁵	5,34.10 ⁻⁴	6,2.10 ⁻⁵	1,1	1h	67 %	-0,3°	-0,3 %
+10	4,75.10 ⁻⁵	3,6.10 ⁻⁵	1,46.10 ⁻⁴	4,3.10 ⁻⁵	1,2	2h	65 %	-1,2°	-1,3 %
* 0	4,75.10 ⁻⁵	3,6.10 ⁻⁵	1,46.10 ⁻⁴	4,3.10 ⁻⁵	1,2	1,5h	62 %	-4,1°	-4,5 %
-10	4,75.10 ⁻⁵	3,6.10 ⁻⁵	1,46.10 ⁻⁴	4,5.10 ⁻⁵	1,25	2h	60 %	-4,7°	-5,1 %
-20	4,75.10 ⁻⁵	3,6.10 ⁻⁵	1,46.10 ⁻⁴	4,5.10 ⁻⁵	1,2	2,5h	63 %	-1,4°	-1,5 %
-20	6,25.10 ⁻⁵	5,6.10 ⁻⁵	5,34.10 ⁻⁴	5,6.10 ⁻⁵	1,0	3h	77 %	-1,7°	-1,8 %
-30	6,25.10 ⁻⁵	5,6.10 ⁻⁵	5,34.10 ⁻⁴	5,6.10 ⁻⁵	1,0	2,5h	76 %	-2,0°	-2,2 %
-41	6,25.10 ⁻⁵	5,6.10 ⁻⁵	5,34.10 ⁻⁴	6,2.10 ⁻⁵	1,1	2h	70 %	-0,6°	-0,7 %
-47	6,25.10 ⁻⁵	5,6.10 ⁻⁵	5,34.10 ⁻⁴	6,2.10 ⁻⁵	1,1	2h	70 %	-0,5°	-0,5 %

* : lors de cet essai, quelques prélèvements de mélange réactionnel ont conduit, après analyse, aux résultats suivants :

1' 59,3 % rdn
 30' 61,4 % rdn
 90' 62 % rdn

T	C _{OLAHL}	C _{LAHL}	C _{océt}	C _{cét}	a/H	t	% rdn	[α] ₄₃₆ ^{T.a.}	% ee
+20	4,9.10 ⁻⁵	4,7.10 ⁻⁵	7,52.10 ⁻⁴	2,5.10 ⁻⁵	0,53	4h	73 %	+ 6,2 ⁰	+ 6,8 %
0	5,8.10 ⁻⁵	5,5.10 ⁻⁵	4,75.10 ⁻⁴	2,9.10 ⁻⁵	0,52	0,75h	83 %	+ 9,3 ⁰	+10,2 %
-10	4,9.10 ⁻⁵	4,7.10 ⁻⁵	7,52.10 ⁻⁴	2,5.10 ⁻⁵	0,53	2h	92 %	+ 9,3 ⁰	+10,2 %
-20	4,9.10 ⁻⁵	4,7.10 ⁻⁵	7,52.10 ⁻⁴	2,5.10 ⁻⁵	0,53	16h	90 %	+13,8 ⁰	+15,2 %
-30	4,9.10 ⁻⁵	4,7.10 ⁻⁵	7,52.10 ⁻⁴	2,5.10 ⁻⁵	0,53	1h	88 %	+14,4 ⁰	+15,8 %

C_{OLAHL} : concentration de la solution LiAlH₄ (mol/g)

C_{LAHL} : concentration corrigée en tenant compte de la dilution lors de l'addition d'acétophénone (mol/g)

C_{océt} : concentration de la solution acétophénone réserve (mol/g)

C_{cét} : concentration corrigée en tenant compte de la dilution (mol/g)

T : température (°C)

tableau 5.5

5.6. Discussion

Si dans un système donné une seule particule réagit avec un substrat prochiral, sa sélectivité doit rester constante sur tout le domaine de réaction. La présence de plusieurs particules en équilibre lent (par rapport à la vitesse de réaction avec le substrat) conduit à une variation de la sélectivité en fonction du degré d'avancement de la réaction, ce qui est observé dans les cinétiques de sélectivité et qui est en accord avec les résultats des essais en fonction du rapport cétone/LiAlH₄.

La cinétique 5.3.2.1. (A) montre une augmentation rapide suivie d'une diminution de ee. L'excès énantiomérique étant la différence des pourcentages des alcools énantiomères formés, une diminution de ee en fonction du temps n'est pas nécessairement due à une particule de sélectivité négative. Une diminution de la différence des pourcentages de chaque énantiomère par rapport au substrat total doit être attribuée à la réaction d'une particule de sélectivité négative.

t(s)	% rdn	% ee	% (+)	% (-)	Δ %
0,23	15,4	+ 6,3	8,19	7,21	0,98
0,74	21,3	+ 8,8	11,59	9,71	1,87
1,44	26,2	+11,1	14,55	11,65	2,91
2,87	31,9	+12,5	17,94	13,96	3,99
3,68	36,6	+10,0	20,13	16,47	3,66
5,75	44,6	+ 9,1	24,33	20,27	4,06
7,35	47,5	+ 8,0	25,65	21,85	3,80
14,71	55,2	+ 5,7	29,17	26,03	3,15

L'augmentation puis la diminution de ee doit donc être attribuée à la somme des sélectivités d'au moins trois particules dont les vitesses de réaction sont sensiblement différentes et dont les sélectivités sont opposées

(positive pour la deuxième, négative pour la troisième) ce qui est confirmé d'autre part par les excès énantiomériques négatifs déterminés pour un rapport a/H \geq 1,0. Est-il possible de calculer sur la base des cinétiques de réduction et des cinétiques de sélectivité la composition de la solution LiAlH(R)-sbutol et la sélectivité de chaque particule pour le cas le plus simple (3 particules) ?

5.6.1. Composition de la solution LiAlH(R)-sbutol et sélectivité des particules

La cinétique de réduction pour un rapport a/H = 1,02 (5.3.2.1.) montre une variation du pourcentage de réduction de environ 12 % à environ 55 % pour un domaine de temps de 15 s. Les premiers points sont mesurés après environ 100 ms. Une première réaction rapide ne peut donc être suivie dans ces conditions expérimentales. La quantité de substrat concernée par cette première réaction est de l'ordre de 12 %. La sélectivité de la première particule doit être nulle (ou voisine de zéro), basée sur la courbe $ee = fct (cétone/LiAlHL)$ (5.2.). A partir de 10 - 12 % de réduction, seules les 2ème et 3ème particules réagissent, la vitesse de réduction de la 2ème particule étant substantiellement plus élevée. Le domaine de réduction dans lequel interviennent ces deux particules sera donc caractérisé par une diminution du rapport des alcools énantiomères formés. La limite inférieure de la sélectivité de la 2ème particule est obtenue en admettant que seule cette particule réagit sur un certain domaine de réduction.

$$\% (+)^2 = \% (+) - \% (+)^1$$

$$\% (-)^2 = \% (-) - \% (-)^1$$

$\% (+)^2$ = % (+) formé par la 2^{ème} particule

$\% (1)$ = quantité relative de la 1^e particule

et $\% (+)^1 = \% (-)^1 = (\% (1))/2$ si la sélectivité de la 1ère particule est nulle.

$$A = \% (+)^2 / (\% (+)^2 + \% (-)^2)$$

$$B = \% (-)^2 / (\% (+)^2 + \% (-)^2)$$

Calcul de la sélectivité de la 2ème particule

% rdn	% (1)	% (+) ²	% (-) ²	% (+) ² / % (-) ²	A	B	ee(2)
15,4		4,19	3,21	1,31			
21,3		7,59	5,71	1,33			
26,2		10,55	7,65	1,38			
31,9	8	13,94	9,96	1,40			
36,6		16,13	12,47	1,29			
44,6		20,33	16,27	1,25			
15,4		3,19	2,21	1,44	59,1	40,9	18,2 %
21,3		6,59	4,71	1,40	58,3	41,7	16,6 %
26,2	10	9,55	6,65	1,44	59,0	41,0	18,0 %
31,9		12,94	8,96	1,44	59,1	40,9	18,2 %
15,4		2,19	1,21	1,81	64,4	35,6	28,8 %
21,3		5,59	3,71	1,51	60,1	39,9	20,2 %
26,2	12	8,55	5,65	1,51	60,2	39,8	20,4 %
31,9		11,94	7,96	1,50	60,0	40,0	20,0 %

La limite inférieure de sélectivité de la 2ème particule est donc de l'ordre de +18 %. La sélectivité effective de la 2ème particule doit être de l'ordre de + 30 %. Le calcul de la limite inférieure permettra la comparaison des différentes séries d'essais. Nous reviendrons plus loin sur la sélectivité de la 2ème particule.

Les particules (2) et (3) réduisent l'acétophénone à des vitesses assez semblables. Il y a donc ambiguïté sur la composition de la solution et la sélectivité des particules :

en d'autres termes, deux possibilités extrêmes peuvent être envisagées quant à la sélectivité et la concentration de la 3ème particule :

a) faible sélectivité — forte concentration de (3)

b) grande sélectivité — faible concentration de (3)

Les cinétiques de sélectivité permettent pourtant de quantifier ces limites. L'excès énantiomérique global n'est que peu sensible à la variation de la concentration (5.4.). La valeur de l'excès énantiomérique à t_{∞} est choisie égale à -3 % sur la base des essais 5.2. Cette sélectivité correspond à la sélectivité totale de $t = 0$ à t_{∞} . La sélectivité de l'intervalle de temps de réduction (t, t_{∞}) est constante et égale à la sélectivité de la particule (3) si seule (3) réagit sur l'intervalle en question. Calculée sur plusieurs intervalles de grandeur décroissante, la sélectivité doit augmenter pour tendre vers un maximum si les particules (2) et (3) sont présentes. La valeur asymptotique représente alors la sélectivité de la particule (3).

$\Delta(+)$ = $(+)_{\infty}$ - $(+)_t$ variation de (+)-phényl-1 éthanol
entre t et t_{∞} (%)

$\Delta(-)$ = $(-)_{\infty}$ - $(-)_t$

$\Delta\Delta$ = $\Delta(-)$ - $\Delta(+)$

S^3 = $\Delta\Delta/\Delta\%$ rdn sélectivité supposée de la particule
(3) (%)

$\Delta\% \text{ rdn}$ = $\% \text{ rdn}_{\infty}$ - $\% \text{ rdn}_t$ où $\% \text{ rdn}_{\infty}$ = 76

ee_{∞} = -3 % donc $(+)_{\infty}$ = 36,86 $(-)_{\infty}$ = 39,14

$\% \text{ rdn}_t$	$\Delta\% \text{ rdn}$	ee_t	$(+)_t$	$(-)_t$	$\Delta(+)$	$\Delta(-)$	$\Delta\Delta$	s^3
40	36	+10,6	22,12	17,88	14,74	21,26	6,52	-18,1
42	34	+ 9,7	23,04	18,96	13,82	20,18	6,36	-18,7
44,6	31,4	+ 9,1	24,33	20,27	12,53	18,87	6,34	-20,2
47,5	28,5	+ 8,0	25,65	21,85	11,21	17,29	6,08	-21,3
52	24	+ 6,8	27,77	24,23	9,09	14,91	5,82	-24,3
55,2	20,8	+ 5,7	29,17	26,03	7,69	13,11	5,42	-26,1

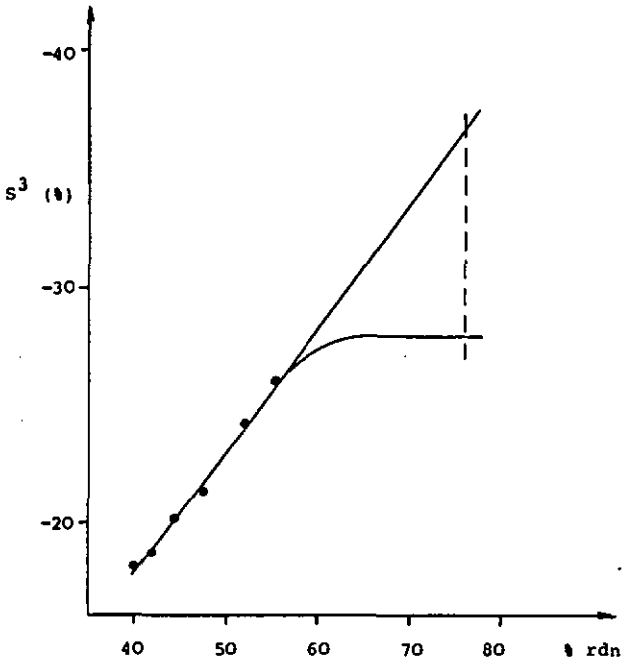


fig. 5.8.

Le graphe $S^3 = f(\% \text{ rdn})$ de la figure 5.8. montre une variation quasi linéaire de S^3 dans le domaine de réduction de 40 à 55 %. L'extrapolation de cette droite à $\% \text{ rdn}_\infty$ donne la limite b) mentionnée plus haut. La limite inférieure de sélectivité est plus grande que -26,1 % et située sur une courbe cohérente avec les points calculés. Le domaine de sélectivité de la particule (3) est ainsi approximativement le suivant :

$$-28 \% < ee(3) < -38 \%$$

Les sélectivités ainsi déterminées doivent permettre de calculer la variation des particules (2) et (3) en fonction du degré d'avancement de la réduction. Le calcul est effectué pour une sélectivité intermédiaire de la particule (3) soit -33 %. Deux sélectivités de la particule (2) ont été choisies, soit respectivement +20 % et +30 %. Il serait intéressant de déterminer l'effet de cette variation sur la forme de la cinétique de la particule (2).

Soit : x : quantité particule (2) (% par rapport au matériel total)

y : quantité particule (3) (% par rapport au matériel total)

$\Delta \% \text{ rdn}$ et $\Delta(-)$ sont définis plus haut

$$s = ee(2)/100$$

$$s' = ee(3)/100 = 0,33$$

On a : 1) $x + y = \Delta \% \text{ rdn}$

$$2) \frac{x}{2} - s \cdot \frac{x}{2} + \frac{y}{2} + s' \cdot \frac{y}{2} = \Delta(-)$$

L'équation 2) exprime donc la quantité de (-) phényl-1 éthanol en fonction des contributions des particules (2) et (3).

La réduction du système d'équations donne :

$$3) y = \frac{2 \Delta(-) - (1-S) \Delta\% \text{ rdn}}{S + S'}$$

t	% rdn _t	ee _t	Δ(-)	Δ% rdn	S = +0,2		S = +0,3	
					y	x	y	x
0,2	15,0	+ 6,2	32,11	61,0	29,1	31,9	34,2	26,8
0,5	17,5	8,6	31,14	58,5	29,2	29,3	33,9	24,6
1,0	22,0	10,2	29,26	54,0	28,9	25,1	32,9	21,1
2,0	28,0	11,9	26,81	48,0	28,7	19,3	31,8	16,2
3,0	35,0	12,4	23,81	41,0	28,0	13,0	30,0	11,0
4,0	39,5	11,4	21,64	36,5	26,6	9,9	28,1	8,4
5,0	42,5	9,8	19,97	33,5	24,8	8,7	26,2	7,3
6,0	45,5	9,0	18,44	30,5	23,5	7,0	24,7	5,8
7,0	47,5	8,4	17,39	28,5	22,6	5,9	23,5	5,0
8,0	49,0	7,8	16,55	27,0	21,7	5,3	22,5	4,5
10,0	51,7	7,0	15,10	24,3	20,3	4,0	20,9	3,4
12,0	53,7	6,3	13,98	22,3	19,1	3,2	19,6	2,7
14,7	55,2	5,6	12,94	20,8	17,4	3,4	18,3	2,2
0 *				a)	28,5	35,5	34,1	29,9
				b)			34,6	30,4

* les valeurs calculées à t = 0 correspondent à :

a) 12 % de la première particule

b) 11 % de la première particule

Elles représentent donc la quantité maximale des espèces (2) et (3) dans la solution.

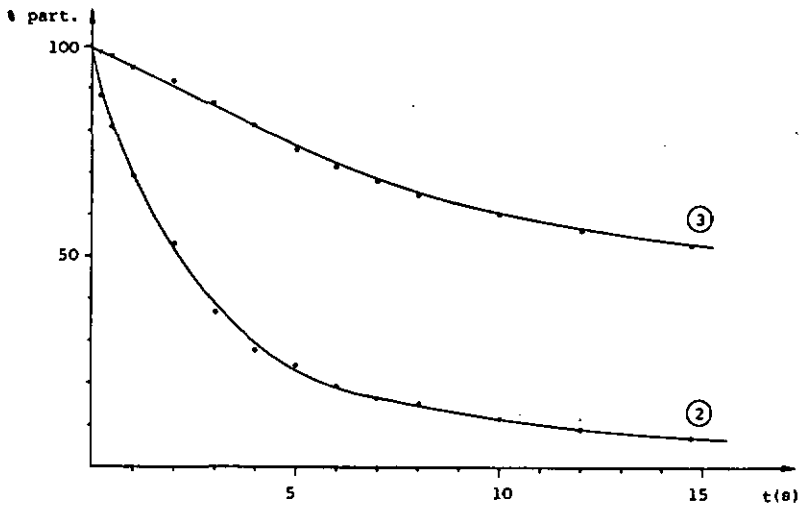


fig. 5.9.

La figure 5.9. présente la variation des particules (2) et (3) en fonction du temps ($S = +0,3$). La variation de la sélectivité de la 2ème particule s'exerce principalement sur la cinétique de la 3ème particule: plus $ee(2)$ augmente, plus les vitesses de réduction des deux particules se rapprochent.

L'application des mêmes types de calculs aux autres cinétiques de sélectivité: 5.3.2.1. (B) ($a/H = 1,01$), 5.3.2.2. (A) et (B) ($a/H = 0,47$ et $a/H = 0,61$) doit confirmer l'image de la composition de la solution et des sélectivités des particules, telle qu'elle est donnée ci-dessus. Le calcul de la sélectivité minimale de la particule (2) servira de base à la comparaison. Les variations de concentration totale ou du rapport a/H ne doivent pas modifier la limite inférieure de $ee(2)$.

$$a/H = 0,47 \quad C_{\text{OLAHL}} = 7,0 \cdot 10^{-5}$$

% rdn	% (1)	% (+) ² /% (-) ²	A	B	ee (2)
28,2		1,45	59,2	40,8	18,4 %
40,9	18	1,45	59,2	40,8	18,4 %
47,4		1,46	59,3	40,7	18,6 %

$$a/H = 0,61 \quad C_{\text{OLAHL}} = 9,3 \cdot 10^{-5}$$

% rdn	% (1)	% (+) ² /% (-) ²	A	B	ee (2)
24,1		1,35	57,5	42,5	15,0 %
26,9	4	1,37	57,8	42,2	15,6 %
38,9		1,35	57,5	42,5	15,0 %
24,1		1,40	58,3	41,7	16,6 %
26,9	6	1,41	58,6	41,4	17,2 %
38,9		1,38	57,9	42,1	15,8 %

$$a/H = 1,01 \quad C_{\text{OLAHL}} = 8,2 \cdot 10^{-5}$$

% rdn	% (1)	% (+) ² /% (-) ²	A	B	ee (2)
23,6		1,54	60,6	39,4	21,2 %
34,8	6	1,56	61,0	39,0	22,0 %

Les observations suivantes peuvent être faites sur la base de ces résultats :

- la sélectivité de la particule (2) est en bon accord avec les calculs précédents. La dispersion est due avant tout au nombre peu important de mesures. Elle est indépendante du rapport cétone/complexe.
- la variation importante de la quantité totale de la première particule entre les diverses séries d'essais.

Les séries $a/H = 1,02$ et $a/H = 0,47$ sont de concentrations semblables : la quantité de (1) ayant réagi avec la cétone est environ le double dans le cas où la quantité de complexe est le double de la quantité de cétone. Les deux séries $a/H = 1,01$ et $a/H = 0,61$ sont de concentrations plus élevées : la variation de la particule (1) est inverse à la variation de la concentration. La translation des courbes de sélectivité le long de l'axe ee est donc essentiellement due à la diminution de quantité de la particule (1), la sélectivité de la 2ème particule restant la même.

Les quantités relatives des particules (2) et (3) par contre ne varient que peu en fonction de la concentration comme l'attestent les mesures $ee = f(c)$ (5.4.) et les cinétiques de sélectivité : la figure 5.10. représentant $ee = f(\% \text{ rdn})$ montre que ee_{∞} pour les deux cinétiques doivent être assez voisins. Finalement, la comparaison de la cinétique de sélectivité (5.3.2.1. (A)) $a/H = 1,02$ et des mesures $ee = f(a/H)$ (5.2.) confirme cette analyse : figure 5.11.

$$\text{cinétique : } C_{\text{OLAHL}} = 7,0 - 7,4 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$$

$$ee = f(a/H) : C_{\text{OLAHL}} \cong 6 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$$

5.6.2. Influence de la température sur la composition des solutions LiAlH(R)-sbutol

L'influence de la température peut s'exercer sur :

- a) l'équilibre entre les diverses particules
- b) la composition de l'état de transition (les énergies d'activation différentes pour les complexes diastéréomères peuvent conduire à une inversion de la diastéréosélectivité).

Les résultats des mesures de sélectivité en fonction

fig. 5.10.

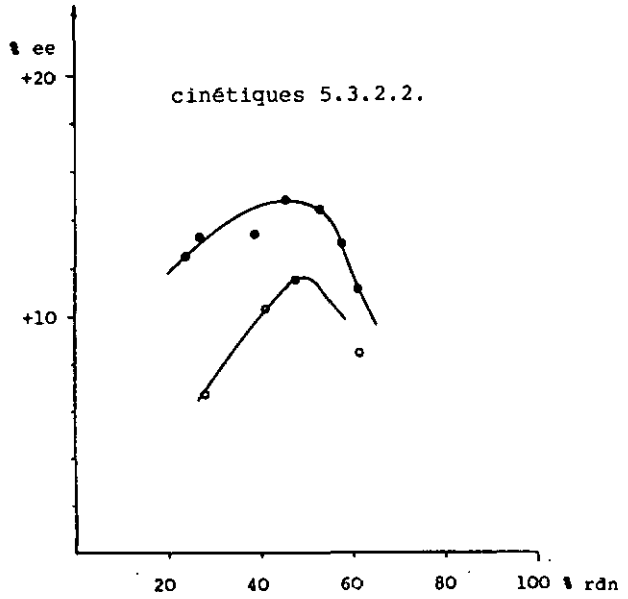
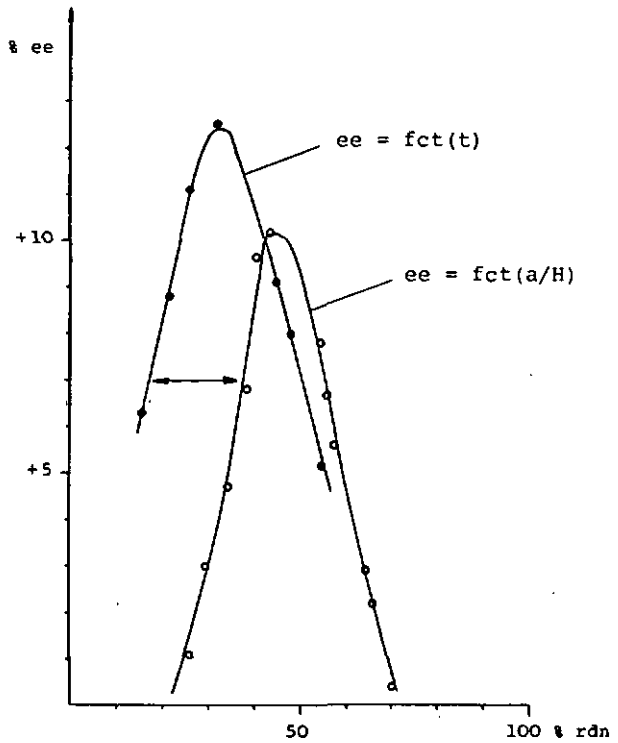


fig. 5.11.



de la température (5.5.)ne permettent pas une analyse détaillée. La composition de la solution $\text{LiAlH}(\text{R})$ -sbutol doit pourtant être influencée par la température pour pouvoir expliquer la courbe fig. 5.7. (A)

5.6.3. Rendement chimique de la réduction

Le rendement de la réduction de l'acétophénone par le complexe $\text{LiAlH}(\text{R})$ -sbutol n'est pas quantitatif même lorsque l'excès de complexe est substantiel ($a/\text{H} = 0,2$). Le graphe 5.12.représente le rendement de la réduction en fonction du rapport cétone/complexe. Le rendement global de la réduction ne dépend que peu de l'excès de complexe par rapport à la cétone. La quantité de cétone non réduite est donc indépendante de la quantité ou de la nature du complexe. Le rapport cétone/alcool reste constant et indique, soit la formation d'un complexe non réductible entre la cétone et un complexe alkoxyde AlOR^- , soit la formation d'une espèce non réductible entre l'acétophénone et le groupe alkoxyde complexé, qui, par hydrolyse, libère l'alcool et la cétone.

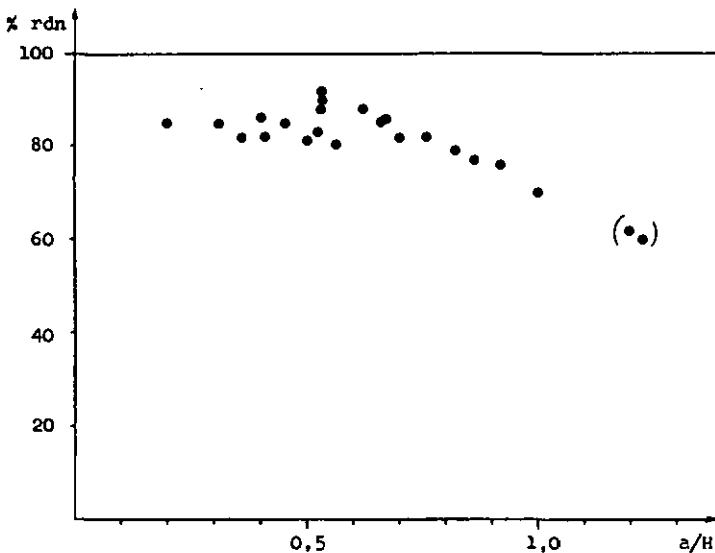


fig. 5.12.

5.7. Conclusions

Trois espèces du complexe AlH(R)-sbutol^- peuvent être mises en évidence sur la base des cinétiques de sélectivité. Ces espèces sont en équilibre lent par rapport à leur réaction avec l'acétophénone. L'équilibre dépend de la concentration et de la température. La diastéréosélectivité de la réaction globale est donc la somme des diastéréosélectivités des réactions de chaque espèce. Les diastéréosélectivités et compositions sont résumées pour le cas où $C_{\text{OLAHL}} = 7.10^{-5} \text{ mol/g}$

- (1) $\sim 12 \%$ 0% ee
- (2) $\sphericalangle 30 \%$ $>+25 \%$ ee
- (3) $\sphericalangle 34 \%$ -28% ee à -38% ee

La variation de la composition des solutions de complexes en fonction de la concentration, laisse supposer qu'il s'agit d'isomères d'association (dimères, trimères...) où l'espèce (1) serait moins associée que les espèces (2) et (3). S'ajoutant aux isomères configurationnels et géométriques, les isomères d'association, par leur diversité (coordonat "pont" N, O ou H ; degré d'association) augmentent substantiellement le nombre total d'isomères, ce qui rend l'interprétation de nos résultats hasardeuse du point de vue de la nature des espèces mises en évidence.

6. REDUCTION DE L'ACETOPHENONE PAR LE COMPLEXE LiAlHpoleta-2ol
ET LiAlH₂tropol

6.1. Réduction par LiAlHpoleta-2ol

6.1.1. Préparation du complexe LiAlHpoleta-2ol

Les solutions de complexe sont préparées de façon analogue aux solutions LiAlH(R)-sbutol: après analyse de la solution LiAlH₄ filtrée, la quantité de ligand est pesée exactement puis la solution de ligand est préparée. La solution de complexe est obtenue en ajoutant, sous agitation, la solution de ligand à la solution LiAlH₄. La solution ainsi obtenue est limpide. Après 3 jours, un léger précipité gélatineux, brunâtre se dépose lentement. Les réactions sont effectuées un jour après préparation des solutions.

Par analyse : $Al^{3+}/H^{-} = 1,04$

La formule empirique du complexe est donc LiAlHpoleta-2ol.

6.1.2. Réduction de l'acétophénone par le complexe LiAlHpoleta-2ol

L'appareillage utilisé est décrit sous 4.3.1.

Conditions expérimentales : $C_{oLiAlHL} = 5,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$

$C_{oactp} = 7,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/g}$

T = 0°C

a/H	t	% rend.
1,0	2h	80
0,5	1,5h	94
0,2	2h	99

6.1.3. Réduction de l'acétophénone par le complexe

LiAlH(+)-poleta-2ol

Conditions expérimentales : $C_{\text{OLiAlHL}} = 2,8 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$

$C_{\text{Oactp}} = 3,6 \cdot 10^{-4} \text{ mol/g}$

$a/H = 1,0$

$T = -27^{\circ}\text{C}$

$t = 2\text{h}$

rendement de la réduction : 75 %

pouvoir rotatoire de phényl-1 éthanol : $[\alpha]_{436}^{20} = 0$

6.1.4. Discussion

La réduction par le complexe LiAlH(+)-poleta-2ol confirme que la synthèse du ligand se déroule avec racémisation. La réduction est presque quantitative lorsque l'excès de complexe devient assez grand (5 fois). Le rendement est plus élevé que lors des réductions par LiAlH(R)-sbutol. (La limpidité de la solution de complexe ne semble pas indiquer une forte augmentation du degré d'association du soluté).

Macroscopiquement, les solutions LiAlH poleta-2ol ne sont pas différentes des solutions LiAlH(R)-sbutol : la présence d'un atome coordinateur supplémentaire (N tertiaire) ne modifie pas dramatiquement la réactivité du complexe.

6.2. Réduction par LiAlHEt₂tropol

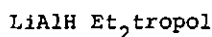
6.2.1. Préparation du complexe LiAlHEt₂tropol

Lors de l'addition de la solution de ligand à la solution LiAlH₄, un volumineux précipité gélatineux blanc se forme immédiatement. L'agitation subséquente pendant 24 h ne semble pas modifier beaucoup la suspension qui

se dépose très lentement. La suspension est assez homogène pour permettre l'analyse volumétrique de la concentration en hydrure. Les prélèvements d'aliqots sont effectués sous agitation. La précision des analyses est du même ordre de grandeur que pour les solutions.

$$\text{Al}^{3+}/\text{H}^- = 0,99$$

Trois équivalents d'hydrure sont consommés lors de la réaction avec le ligand; la formule empirique est donc :



6.2.2. Réduction de l'acétophénone par le complexe

LiAlHEt₂tropol

Conditions expérimentales : $C_{\text{OLiAlHL}} = 8,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol/g}$

$$C_{\text{oactp}} = 7,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/g}$$

T	a/H	t	% rend.
0°C	0,5	1h	83
0°C	1,0	2,5h	42
20°C	0,8	5min	44
20°C	0,8	10min	47
20°C	0,8	20min	52
20°C	0,8	50min	58
20°C	0,8	110min	63
20°C	0,8	160min	65

6.2.3. Discussion

Si la réduction se déroule aussi bien en phase homogène qu'hétérogène, elle est plus rapide en phase homogène : 44 % rdn après 5 min, 63 % après env. 2 h. Il est possible que la faible vitesse de réduction après env. 40 % soit due à la dissolution de la partie insoluble du réactif.

7. CONCLUSIONS

Dans les solutions $\text{LiAlH}(\text{R})\text{-sbutol}$, nous avons mis en évidence la présence d'au moins trois espèces de réactivités et sélectivités différentes sur la base des cinétiques de sélectivité. L'introduction d'un atome coordinateur supplémentaire (N tertiaire) dans le cas de poleta-2ol ou Et_2tropol ne modifie pas sensiblement la réactivité, le ralentissement observé dans le 2ème cas étant fort vraisemblablement imputable à la fraction insoluble du complexe. La différence de solubilité observée dans le cas $\text{LiAlHEt}_2\text{tropol}$ par rapport aux deux autres complexes peut avoir deux origines:

- a) diminution de la solubilité par augmentation de l'association: la structure relativement rigide du ligand ne favorise certainement pas la polymérisation du complexe. Dans le cas d'une structure tétraédrique, l'introduction d'un atome coordinateur au centre du ligand doit favoriser la formation de polymères, le nombre des membres des cycles de chélation déstabilisant par trop le complexe monomère (polymère est pris ici comme étant une espèce où le ligand complexe plus d'un métal par opposition aux cas où un atome coordinateur "ponte" deux ions métalliques). La structure plus flexible de poleta-2ol par rapport à Et_2tropol devrait favoriser la polymérisation dans le 1er cas ce qui, macroscopiquement n'est pas observé, les solutions LiAlHpoleta-2ol étant parfaitement limpides.
- b) diminution de la solubilité du complexe par la nature du complexe (nature différente du ligand).

Il n'est pas possible, sur la base des résultats, de tirer des conclusions comparatives quant à l'état d'association des solutions $\text{LiAlH}(\text{R})\text{-sbutol}$, LiAlHpoleta-2ol et $\text{LiAlHEt}_2\text{tropol}$. Dans les trois cas la cétone est réduite, bien que seul un H^- reste coordonné à Al^{3+} contrairement au cas des oxazolines [33] où le complexe de formule brute

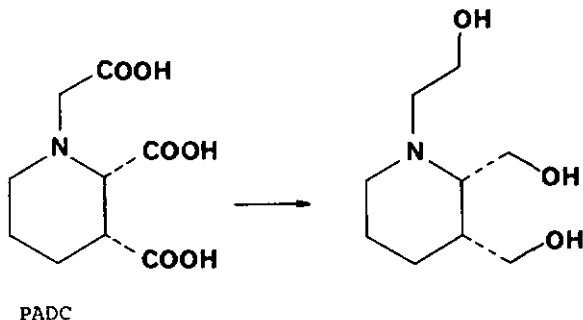
LiAlH_4 ne peut être utilisé comme réducteur. La présence d'atomes coordinateurs en fin de chaîne (comme c'est le cas dans les ligands bidentés) favorise-t-elle une association importante pouvant empêcher le substrat d'approcher suffisamment du réactif ?

D'après la littérature, les sélectivités sont généralement plus faibles dans THF que dans Et_2O où l'association est plus importante. La différence de sélectivité entre les espèces dans Et_2O est donc certainement plus faible que dans THF où les sélectivités peuvent être inversées selon l'association du réactif.

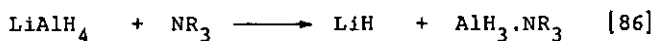
7.1. Développement

Deux points nous semblent importants dans le développement de l'étude des solutions LiAlH_4 et de la réduction énantiosélective de cétones:

- a) ligand: l'isomérisie dans le cas du ligand (R)-sbutol est trop importante: un ligand tétradenté (3 fonctions hydroxyle, une fonction amine tertiaire) de structure assez rigide et ne pouvant adopter qu'une configuration devrait être choisi: les dérivés de PADC pourraient être intéressants.



b) solvant: un solvant de polarité plus grande que THF, tel N-méthylmorpholine devrait favoriser une structure monomère. Remarquons ici qu'avec certaines amines tertiaires, l'extraction d'hydrure d'aluminium est possible selon l'équation

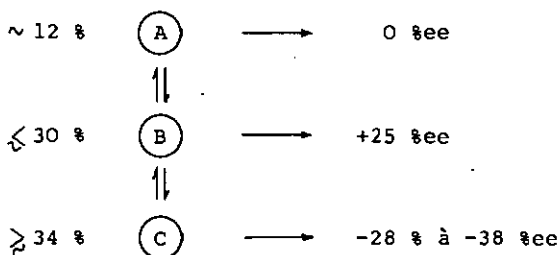


NaAlH_4 ne subissant pas ce type de réaction, elle a été attribuée à la nature covalente de LiAlH_4 .

NaAlH_4 de par son caractère ionique par opposition au caractère covalent de LiAlH_4 pourrait en relation avec le choix du solvant être le point de départ d'un modèle dont l'association serait contrôlable. Les complexes chiraux, préparés à partir de NaAlH_4 ne sont guère nombreux: les sélectivités sont généralement plus faibles qu'avec les complexes de lithium correspondants [34].

8. RESUME

La réduction énantiosélective de l'acétophénone par le complexe chiral LiAlH(R)-sbutol a été étudiée, particulièrement du point de vue cinétique. Cette étude nous a permis de montrer que si la sélectivité de cette réduction est faible, elle est due à la présence de plusieurs espèces en équilibre lent (par rapport à la vitesse de réduction), de sélectivités différentes. Le schéma suivant résume les quantités relatives et sélectivités des particules pour le cas minimum de trois particules:



Les trois espèces (dans le cas le plus simple) sont certainement des isomères d'association puisque leurs quantités relatives dépendent de la concentration, en particulier l'espèce \textcircled{A} (dont la vitesse de réduction est la plus grande) dont la concentration varie inversement à la concentration totale. Les espèces \textcircled{B} et \textcircled{C} sont donc plus associées que l'espèce \textcircled{A} .

L'introduction d'un atome coordinateur tel qu'un atome d'azote ne modifie pas beaucoup la réactivité du complexe. Les rendements sont comparables pour les ligands poleta-201, Et₂tropol et (R)-sbutol. Dans le cas du complexe LiAlH(R)-sbutol, le rendement n'est pas quantitatif même si l'excès d'hydrure par rapport

à l'acétophénone est substantiel (5x). Il ne semble pas dans ce cas que l'hydrure soit protégé de la cétone, mais plutôt que la cétone soit "désactivée" dans le mélange réactionnel.

9. BIBLIOGRAPHIE

- [1] E.Fischer, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 27 3231 (1894)
- [2] W.Marckwald, *ibid.* 37 1368 (1904)
- [3] J.D.Morrison, H.S.Mosher, "Asymmetric organic reactions",
Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1971
- [4] Y.Izumi, A.Tai, "Stereo-differentiating reactions",
Kodansha, Tokyo, Academic Press, New York, 1977
- [5] A.E.Finholt, A.C.Bond Jr, H.I.Schlesinger,
J. Am. Chem. Soc. 69 1199 (1947)
- [6] A.A.Bothner-By, *ibid.* 73 846 (1951)
- [7] P.S.Portoghese, J. Org. Chem. 27 3359 (1962)
- [8] S.R.Landor, B.J.Miller, A.R.Tatchell,
Proc. Chem. Soc. 227 (1964)
J. Chem. Soc. 1822 (1964)
- [9] R.J.D.Evans, S.R.Landor, J.P.Regan,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 552 (1974)
- [10] A.S.Angeloni, S.Marzocchi, G.Scapini,
Gazz. Chim. Ital. 107 421 (1977)
- [11] S.Yamaguchi, K.Kabuto, Bull. Chem. Soc. Jpn 50 3033 (1977)
- [12] R.Andrisano, A.S.Angeloni, S.Marzocchi,
Tetrahedron 29 913 (1973)
- [13] S.R.Landor, B.J.Miller, A.R.Tatchell,
J. Chem. Soc. C 1822 (1966)
ibid. 2280 (1966)
ibid. 197 (1967)
- [14] S.R.Landor, J.P.Regan, J. Chem. Soc. C 1159 (1967)
- [15] S.R.Landor, B.J.Miller, A.R.Tatchell,
J. Chem. Soc. C 2339 (1971)
- [16] S.R.Landor, B.J.Miller, J.P.Regan, A.R.Tatchell,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 557 (1974)
- [17] S.R.Landor, O.O.Sonola, A.R.Tatchell, *ibid.* 1902 (1974)
ibid. 605 (1978)
- [18] N.Baggett, P.Stribblehill,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1123 (1977)
- [19] O.Cervinka, A.Fabryova, Tetrahedron Lett. 1179 (1967)
- [20] E.D.Lund, P.E.Shaw, J. Org. Chem. 42 2073 (1977)

- [21] H.J.Schneider, R.Haller, Liebigs Ann. Chem. 743 187 (1971)
- [22] R.Haller, H.J.Schneider, Chem. Ber. 106 1312 (1973)
- [23] R.Noyori, I.Tomino, Y.Tanimoto,
J. Am. Chem. Soc. 101 3129 (1979)
- [24] T.H.Johnson, K.C.Klein, J. Org. Chem. 44 461 (1979)
- [25] O.Cervinka, Chimia 13 332 (1959)
- [26] O.Cervinka, Collect. Czech. Chem. Commun. 26 673 (1961)
ibid. 30 1684 (1965)
ibid. 30 2403 (1965)
- [27] O.Cervinka, O.Belovsky, ibid. 30 2487 (1965)
ibid. 32 3897 (1967)
- [28] A.Horeau, H.B.Kagan, J.P.Vigneron,
Bull. Soc. Chim. Fr. 3795 (1968)
- [29] P.Briaucourt, J.P.Guetté, A.Horeau,
C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. 268 2342 (1969)
- [30] O.Cabaret, Z.Welvar, J. Organomet. Chem. 78 295 (1974)
- [31] I.Jacquet, J.P.Vigneron, Tetrahedron Lett. 2065 (1974)
- [32] J.P.Vigneron, I.Jacquet, Tetrahedron 32 939 (1976)
- [33] A.I.Meyers, P.M.Kendall, Tetrahedron Lett. 1337 (1974)
- [34] S.Yamaguchi, H.S.Mosher, A.Pohland,
J. Am. Chem. Soc. 94 9254 (1972)
- [35] S.Yamaguchi, H.S.Mosher, J. Org. Chem. 38 1870 (1973)
- [36] C.J.Reich, Ph.D. thesis, Stanford University, 1976
Diss. Abstr. Int. B 37 5093 (1977)
- [37] R.S.Brinkmeyer, V.M.Kapoor, J. Am. Chem. Soc. 99 8339 (1977)
- [38] D.Seebach, H.Baum, Chem. Ber. 107 1748 (1974)
- [39] M.Schmitt, R.Amstutz, G.Crass, D.Seebach,
Chem. Ber. à paraître
- [40] T.Mukaiyama, S.Kobayashi, Chemistry Lett. 783 (1977)
- [41] M.Asami, H.Ohno, S.Kobayashi, T.Mukaiyama,
Bull. Chem. Soc. Jpn, 51 1869 (1978)
- [42] M.Asami, T.Mukaiyama, Heterocycles, 12 499 (1979)
- [43] M.Mitsuaki, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 05,963
- [44] L.J.Altman, Yen Li, Tetrahedron Lett. 2493 (1976)
- [45] H.Christol, D.Duval, G.Solladié,
Bull. Soc. Chim. Fr. 4151 (1968)
- [46] S.Yamaguchi, F.Yasuhara, K.Kabuto,
J. Org. Chem 42 1578 (1977)

- [47] H.Suda, M.Motoi, M.Fujii, S.Kanoh, H.Yoshida, *Tetrahedron Lett.* 4565 (1979)
- [48] H.B.Kagan, J.C.Fiaud, "New approaches in asymmetric synthesis", dans *Topics in stereochemistry*, Vol. 10 E.L. Eliel, N.L.Allinger, J.Wiley, New York, 1978
- [49] N.Sklar, B.Post, *Inorg. Chem.* 6 669 (1967)
- [50] R.Dautel, W.Zell, *Z. Elektrochem.* 64 1234 (1966)
- [51] L.D'Or, J.Fuger, *Bull. Soc. Roy. Sci. Liège* 25 14 (1956)
- [52] H.Haraguchi, S.Fujiwara, *J. Phys. Chem.* 73 3467 (1969)
- [53] E.C.Ashby, F.R.Dobbs, H.P.Hopkins Jr, *J. Am. Chem. Soc.* 95 2823 (1973)
- [54] E.C.Ashby, J.P.Sevenair, F.R.Dobbs, *J. Org. Chem.* 36 197 (1971)
- [55] G.G.Evans, J.K.Kennedy, F.P.Del Greco, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 4 40 (1957)
- [56] N.M.Alpatova, D.N.Maslin, V.V.Gavrilenko, Yu.M.Kessler, L.I.Zakharkin, *Elektrokhimiya* 5 75 (1969)
- [57] E.C.Ashby, F.R.Dobbs, H.P.Hopkins Jr, *J. Am. Chem. Soc.* 97 3158 (1975)
- [58] M.Hilal Abdel Kader, *Chem. Ber.* 103 1225 (1970)
- [59] M.Hilal Abdel Kader, *Tetrahedron Lett.* 2301 (1969)
- [60] K.E.Wiegers, S.G.Smith, *J. Org. Chem.* 43 1126 (1978)
- [61] A.Loupy, J.Seyden-Penne, B.Tchoudar, *Tetrahedron Lett.* 1677 (1976)
- [62] J.L.Pierre, H.Handel, *Tetrahedron Lett.* 2317 (1974)
Tetrahedron 31 997 (1975)
- [63] D.C.Wigfield, F.W.Gowland, *Tetrahedron Lett.* 2205 (1979)
ibid. 2209 (1979)
- [64] H.B.Bürgi, J.M.Lehn, G.Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* 96 1956 (1974)
- [65] F.H.Radke, R.B.Fearing, S.W.Fox, *J. Am. Chem. Soc.* 76 2801 (1954)
- [66] E.Ott, K.Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* 425 314 (1921)
- [67] J.Haefeli, thèse, Neuchâtel, 1975
- [68] B.K.Blount, R.Robinson, *J. Chem. Soc.* 1511 (1933)
- [69] L.C.Keagle, W.H.Hartung, *J. Am. Chem. Soc.* 68 1608 (1946)

- [70] J.Farkstorp, D.Raleigh, L.E.Schniepp,
J. Am. Chem. Soc. 72 869 (1950)
- [71] A.H.Beckett, N.J.Harper, A.D.J.Balon, T.H.E.Watts,
Tetrahedron 6 319 (1959)
- [72] A.I.Vogel, "Practical Organic Chemistry", p.870, Longmans,
London, 1956
- [73] R.H.Bible, "Interpretation of NMR spectra", p.109-111,
Plenum Press, New York, 1965
- [74] D.F.Shriver, "The manipulation of air-sensitive compounds",
Mc Graw-Hill, New York, 1969
- [75] G.W.Kramer, A.B.Levy, M.M.Midland, "Laboratory operations
with air-sensitive substances: survey", dans H.C.Brown, "
Organic syntheses via boranes", Wiley, New York, 1975
- [76] H.Felkin, Bull. Soc. Chim. Fr. 347 (1951)
- [77] H.M.Mc Nair, E.J.Bonelli, "Basic gas chromatography",
p.140, Varian Aerograph, 1968
- [78] A.Horeau, Tetrahedron Lett. 3121 (1969)
- [79] M.D.Mc Creary, D.W.Lewis, D.L.Wernick, G.M.Whitesides,
J. Am. Chem. Soc. 96 1038 (1974)
- [80] R.Huisgen, C.Rüchardt, Liebigs Ann. Chem. 601 21 (1956)
- [81] J.-Al.Cotting, travail de diplôme, Neuchâtel, 1979
- [82] K.E.Jabalpurwala, K.A.Venkatachalam, M.B.Kabadi,
J. Inorg. Nucl. Chem. 26 1027 (1964)
- [83] W.R.Harris, R.J.Motekaitis, A.E.Martell,
Inorg. Chem. 14 974 (1975)
- [84] A.Ecabert-Brandt, thèse, Neuchâtel, 1977
- [85] Laboratoire de chimie inorganique et analytique: une
introduction à la chimie en solution, p.60, Neuchâtel,
1975
- [86] J.A.Dilts, E.C.Ashby, Inorg. Chem. 9 855 (1970)