

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université 08 mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences et de l'Ingénierie  
Département de Génie des Procédés

101

## MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

## MAGISTER

---

# HEMISYNTHESE DES COMPLEXES D'OXAZAPHOSPHOLIDINE BORANE A PARTIR DES ETHANOLAMINES OPTIQUEMENT ACTIVES

---

Filière : Chimie industrielle

Option : Chimie physique

Année 2008

Par

Mr. Tarek Yousfi

Directeur de Mémoire :

Pr. Rachid Merdes

Devant le jury :



MOHAMED ABDAOUI	Professeur	U. GUELMA	Président
MERDES RACHID	Professeur	U. GUELMA	Rapporteur
LAYACHA MESSAOUD	Professeur	U. B.M. Annaba	Examineur
TEGHICHE MABROUK	Professeur	U. GUELMA	Examineur
BELHAITE SALAH	Docteur. C.C.	U.B.M. ANNABA	Invité

# Remerciements

*Ce mémoire a été préparé au laboratoire de recherche de chimie appliquée (LCA) de l'université de Guelma.*

*Je suis particulièrement sensible à l'honneur que m'a fait Monsieur le professeur Merdes Rachid au département des génies des procédés, d'accepter d'être rapporteur de cette thèse et pour la confiance et l'intérêt qu'il m'a témoignés tout au long de la réalisation de ce travail, de plus de ces conseils.*

*Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à Monsieur le professeur MOHAMED ABDAOUI directeur de laboratoire (LCA), d'avoir accepté de présider et l'honorer de sa présence le jury de soutenance du présent mémoire. Je le remercie sincèrement pour les conseils et les encouragements qu'il m'a prodigués tout au long de ma formation. C'est grâce à lui qu'on a pu avoir certains réactifs.*

*Mes remerciements vont également Monsieur LAYACHA MESSAOUD, professeur à l'université de Annaba d'avoir accepté d'examiner ce travail avec intérêt et de participer au jury de la soutenance.*

*Mes sincères et vifs remerciements vont aussi à Monsieur TEGHICHE MABROUK, professeur à l'Université de Guelma, d'avoir accepté d'examiner ce travail avec intérêt et de participer au jury de soutenance.*

*Mes remerciement vont également à Monsieur BELHAT.M.SALAH, docteur de l'université de Annaba d'avoir accepter notre invitation pour le présent au jury de la soutenance.*

*Je tiens également à remercier tous les enseignants qui m'ont formé, de plus tout la promotion de magistère de chimie physique 2008, en particulière TAHAR MOUKRANE.*

*Je tiens également à remercier les responsables du département de génie des procédés le personnel administratif et les techniciens de laboratoire, et en particulier M<sup>r</sup> Nemouchi Ammar.*

*A cette occasion, je témoigne ma reconnaissance à toute personne m'ayant aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à ma mère, à mon père, et à mes sœurs et mes frères*

*Mais la vie est plus forte que nous, mais ...*

# LISTE DES TABLEAUX ET LES FIGURES

Figure 1: les deux énantiomères d'alanine.....	3
Figure 2 : quelques ligands formés par substitution du tosylate.....	18
Figure 3 : les ligands dissymétriques les plus utilisés.....	18
Figure 4 : quelques diphosphines tertiaires électroniquement modifiées.....	23
Figure 5 : les ligands de phosphine encombrée.....	25
Figure 6 : Les auxiliaires utilisés pour préparer le cycle phosphoré.....	31
Figure 7 : les ligands les plus utilisés dans l'hydrogénation asymétrique.....	34
Figure 8 : les positions structurales d'une oléfinique dans l'hydrogénation catalytique.....	35
Figure 9 : les bis-(diéthylamino) phosphines les plus utilisées.....	37
Figure 10 : les bis-(diéthylamino) phosphines utilisées par <i>Mezzetti</i> .....	37
Figure 11 : structure général de bis-(diéthylamino) phényl phosphine.....	41
Figure 12 : Structure de (57').....	44
Figure 13 : la famille l'intéressant de (PS-Oligos).....	46
Figure 14 : des complexes d'oxazaphospholidine borane.....	50
Figure 15 : spectre IR de la bis-(diéthylamino) phényl phosphine.....	55
Figure 16 : inversement de configuration.....	58
Figure 17 : formule développée des amino alcools employés.....	62
Figure 18 : formule développée de phénoxy-2 oxa-3 aza-1 phospho-2 cyclo (3,3,0) octanone-2.....	63
Figure 19 : formule développée des deux complexes préparés.....	64
Tableau 1 : résultats du dédoublement avec le complexe du palladium.....	27
Tableau 2 : les différents hétéroatomes utilisés dans la préparation des cycles.....	31
Tableau 3 : résultats de l'hydrogénation.....	33
Tableau 4 : les caractéristiques des différentes bis-(diéthylamino) phosphines.....	41
Tableau 5 : RMN des deux complexes d'oxazaphospholidine borane (Rp-L <sub>1</sub> , Rp-L <sub>2</sub> ).....	44
Tableau 6 : réduction des acétophénone avec le borane.....	51
Tableau 7 : pics caractéristiques de la bis (diéthylamino) phényl phosphine.....	56

Schéma 29 : l'obtention des diastéréoisomères du complexe d'oxazaphospholidine.....	45
Schéma 30 : la synthèse du (PS-Oligos) a base de complexe oxazaphospholidine (60).....	47
Schéma 31 : la synthèse de bis-(oxazaphospholidine)-diborane a base d'éphédrine (61).....	48
Schéma 32 : la synthèse de la bis (oxazaphospholidine) borane a base pyrrolidine méthanol (63).....	49
Schéma 33 : la réduction énantiosélective.....	51
Schéma 34 : le mécanisme de la réduction énantiosélective.....	52
Schéma 35 : Préparation de la bis-(diéthylamino) phényl phosphine.....	55
Schéma 36 : réaction de cyclisation.....	57
Schéma 37 : mécanisme de la cyclisation.....	59

## LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1: préparation de la (S)-DOPA.....	8
Schéma 2: retro synthèse.....	10
Schéma 3: la préparation de (R,R)-DIAPAMP par accouplement oxydant.....	11
Schéma 4: une deuxième voie de la préparation de la (R,R)-DIPAMP.....	12
Schéma 5: la déprotection stéréospécifique et accouplement oxydant.....	13
Schéma 6: troisième voie de la préparation de (R,R)-DIPAMP .....	14
Schéma 7: préparation de diphosphine tertiaire à base d'auxiliaire chiral.....	15
Schéma 8: synthèse du DIPHOS.....	16
Schéma 9: la rétrosynthèse de la diphosphine tertiaire avec une chiralité située sur le squelette carboné.....	16
Schéma 10 : la préparation de la DIOP.....	17
Schéma 11 : La préparation de la (R) BINAP.....	19
Schéma 12 : La préparation du BIPHEMP.....	20
Schéma 13 : La préparation de la diphosphine tertiaire par condensation de P-vinyle.....	21
Schéma 14: la DIOP modifiée.....	22
Schéma 15 : la synthèse DUPHOS ou BPE.....	24
Schéma 16 : la préparation de phosphine par dédoublement.....	26
Schéma 17 : la synthèse de mentylphosphinate.....	28
Schéma 18 : la synthèse de la DIPAMP.....	28
Schéma 19 : la synthèse de la phosphinite menthyle borane.....	29
Schéma 20 : la synthèse de la (S, S)-DIPAMP.....	29
Schéma 21: La préparation de phosphine à phosphore stéréogénique.....	30
Schéma 22 : l'hydrogénation énantiosélective de l'acide -acylamino acrylique.....	32
Schéma 23 : la préparation des complexes d'oxazaphospholidines borane.....	36
Schéma 24 : Préparation de la bis-(diéthylamino) phosphine.....	38
Schéma 25 : Préparation d'un magnésien.....	39
Schéma 26 : la préparation de P <sub>2</sub> en deux étapes principales.....	40
Schéma 27 : préparation de L <sub>1</sub> à base de dichloro phényle phosphine.....	42
Schéma 28: obtention de deux diastéréoisomères des complexes oxazaphospholidine (57).....	43

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
<b>CHAPITRE UN</b>	
<b>I GENERALITES SUR LA SYNTHESE ASYMETRIQUE.....</b>	<b>3</b>
<b>II LES METHODES SYNTHETIQUES ASYMETRIQUES.....</b>	<b>4</b>
<b>II.1.L'utilisation des composés chiraux naturels.....</b>	<b>4</b>
<b>II.2.La méthode par dédoublement.....</b>	<b>5</b>
<b>II.3.La méthode de substrat contrôlé.....</b>	<b>5</b>
<b>II.4.La méthode d'auxiliaires chirales contrôlées.....</b>	<b>6</b>
<b>II.5.La méthodes de réactif contrôlé.....</b>	<b>6</b>
<b>II.6.La méthode de catalyseur contrôlé ou la catalyse asymétrique.....</b>	<b>7</b>
<b>III LA SYNTHESE DES PHOSPHINES CHIRALES.....</b>	<b>9</b>
<b>III.1.Les diphosphines tertiaires avec la chiralité sur le phosphore.....</b>	<b>10</b>
<b>III.2. Les diphosphines tertiaires avec la chiralité sur le squelette Carboné....</b>	<b>16</b>
<b>III.3. Les ligands tertiaires avec la chiralité sur le squelette organique et le phosphore.....</b>	<b>21</b>
<b>III.3.Les diphosphines tertiaires avec la chiralité sur le phosphore.....</b>	<b>25</b>
<b>IV L'HYDROGENATION ASYMETRIQUE.....</b>	<b>31</b>
<b>CHAPITRE DEUX</b>	
<b>I INTRODUCTION.....</b>	<b>36</b>
<b>II.LA SYNTHESE DE LA BIS-(DIETHYLAMINO) PHENYL PHOSPHINE .....</b>	<b>36</b>
<b>III.LA SYNTHESE DES COMPLEXES D'OXAZAPHOSPHOLIDINE BORANE .....</b>	<b>41</b>
<b>III.1. la synthèse à partir d'éphédrine et de la bis-(diéthylamino) phényl phosphine .....</b>	<b>41</b>
<b>III.2.la synthèse à partir d'éphédrine et de la bis (diéthylamino) 3,5- diméthyl phényl phosphine.....</b>	<b>43</b>
<b>III.3.les caractéristiques des deux complexes.....</b>	<b>43</b>

<b>III.4.la synthèse à partir d'éphédrine et de bis (diéthylamino) isopropyl phosphine</b>	<b>45</b>
<b>IV LA SYNTHÈSE DE PHOSPHOROTHIOTE D'OLIGONUCLEOSIDE....</b>	<b>46</b>
<b>V.PREPARA TION DE LA BIS-(OXAZAPHOSPHOLIDINE) BORANE.....</b>	<b>47</b>
<b>VII.LA REDUCTION ENANTIONSELECTIVE CATALYSEE PAR LE COMPLEXE OXAZAPHOSPHOLIDINE-BORANE.....</b>	<b>49</b>
<b>CHAPITRE TROIS</b>	
<b>I INTRODUCTION.....</b>	<b>54</b>
<b>II BIS (DIETHYLAMINO) PHENYL PHOSPHINE.....</b>	<b>54</b>
<b>III OXAZAPHOSPHOLIDINE BORANE.....</b>	<b>56</b>
<b>IV MODE OPERATOIRE.....</b>	<b>63</b>
<b>IV-1.Préparation de la bis-(diéthylamino) phényl phosphine.....</b>	<b>64</b>
<b>IV-2.Préparation des cycles oxazaphosphorés.....</b>	<b>64</b>

## INTRODUCTION

L'importance de la synthèse asymétrique énantiosélective en industrie pharmaceutique est très importante, approximativement deux tiers des drogues de prescription sont des entités chirales. De nouveaux composés optiquement actifs ont vu le jour, par conséquent la synthèse asymétrique, le dédoublement et les outils requis pour ces réactions sont un domaine important pour le développement de l'industrie de la chimie fine, en outre de l'industrie pharmaceutique. Cette technologie a également des applications significatives dans les saveurs et les parfums et dans l'industrie agrochimie. L'impact du progrès dans ce secteur a été reconnu par la récompense du prix NOBEL de 2001 en chimie, aux Professeurs W. Knowles, R. Noyori et K. B. Sharpless pour leurs travaux dans le développement de la synthèse asymétrique.

L'importance des composés organiques optiquement actifs n'a cessé de croître pour l'intérêt économique qu'ils représentent dans les domaines d'activités pharmaceutique, nutritionnel (suppléments, protéiniques, arômes, vitamines...), agricole (pesticides, insecticides, hormones de croissance...) et cosmétique (base de parfums, muscs). Il a été bien établi que la possibilité d'accéder à un stéréoisomère d'une substance chirale présente une très grande importance pour son étude et ses applications. L'accès aux composés chiraux se fait à partir des racémiques par résolution cinétique (chimique ou enzymatique) et par recristallisation des diastéréoisomères, à partir des produits naturels optiquement purs par hémisynthèse, et à partir des substrats prochiraux par synthèse asymétrique (biocatalyse ou catalyse chimique). La catalyse asymétrique permet d'obtenir une très grande quantité de substance optiquement active à partir d'une petite quantité de catalyseur portant seul la chiralité initialement. En outre un autre avantage réside dans la possibilité de préparer l'un ou l'autre énantiomère d'une substance chirale, simplement en changeant la configuration absolue du ligand utilisé pour le catalyseur. Parmi les ligands utilisés, on cite les ligands phosphorés.

Les ligands chiraux avec les métaux ont eu un grand succès en catalyse asymétrique dans plusieurs applications industrielles. Plusieurs centaines de phosphines ont été testées en catalyse asymétrique, mais leurs préparations restent souvent difficiles à réaliser. Les complexes boranes d'oxazaphospholidine sont des composés optiquement actifs représentés comme des précurseurs de base pour la préparation des ligands phosphorés (mono et diphosphine) qui sont utilisés en catalyse asymétrique, de plus ce complexe représente un outil principal pour la synthèse de PS-OLGOS comme des anticancéreuses.

Notre travail est basé essentiellement sur la synthèse de ce type de complexe, ce manuscrit se compose principalement de trois chapitres :

Chapitre 1 : la synthèse asymétrique et les différents types de ligands (mono et diphosphine).

Chapitre 2 : hémisynthèse de deux complexes d'oxazaphospholidine borane à base de deux éthanolamines optiquement actives.

Chapitre 3 : la partie expérimentale qui traite les étapes principales de la synthèse énantiosélective du complexe d'oxazaphospholidine borane.

# CHAPITRE UN

*La synthèse asymétrique  
et les ligands de phosphine*



années. Les méthodes biologiques traditionnelles qui emploient des enzymes, des milieux des cultures, des cellules ou des micro-organismes pour produire des composés actifs purs à partir des précurseurs prochiraux sont parfois efficaces et puissantes, mais la réalisation de telles réactions est limitée. Une telle procédure exige souvent, des conditions et des substrats fortement spécifiques, par contre la synthèse organique avec sa généralité et sa flexibilité, peut être adaptée pour compléter un tel processus. Un grand nombre de molécules optiquement actives est utilisé en synthèse asymétrique, on peut citer des molécules phosphorées.

## II LES METHODES SYNTHETIQUES ASYMETRIQUES

Les deux formes d'une molécule ont généralement des propriétés chimiques et physiques identiques. La synthèse d'un énantiomère doit impliquer une certaine influence pour avoir la chiralité. La source de la chiralité peut agir extérieurement ou intérieurement. En générale, les méthodes synthétiques utilisées pour la préparation des composés optiquement purs peuvent être habituellement divisées en six classes<sup>1</sup>.

### II.1. L'utilisation des composés chiraux naturels

C'est la manière la plus évidente d'obtenir un composé chiral puisque elle est basée sur la modification d'une partie de la molécule chirale qui est naturelle. La molécule chirale réagit chimiquement avec d'autres composés organiques (ou inorganiques) sans modification du centre asymétrique. Il peut être illustré comme ci-dessous.

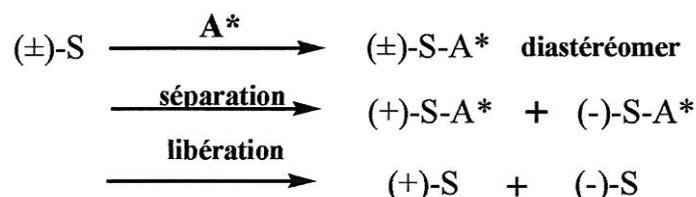
Réellement, il n'y a aucun nouveau centre asymétrique formé dans la molécule. Il est préservé ou inversé. La seule condition pour ce processus est qu'aucune racémisation ne devrait se produire pendant la conversion chimique.



Equation 1

## II.2. La méthode par dédoublement

Un mélange racémique de deux énantiomères d'une même molécule peut être dédoublé. Une autre molécule optiquement pure est condensée avec les deux énantiomères, ainsi on aura un mélange de deux diastéréoisomères. Les deux diastéréoisomères résultants peuvent être séparés soit par une recristallisation partielle, soit par chromatographie sur colonne, soit par une séparation mécanique. Les diastéréoisomères séparés, sont traités séparément, le processus global est illustré comme suit :

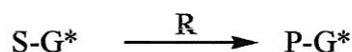


Equation 2

## II.3. La méthode de substrat contrôlée

Ces méthodes produisent un nouveau centre chiral. La réaction chimique doit être une réaction diastéréosélective. Elles peuvent être représentées comme dans l'équation ci-dessous.

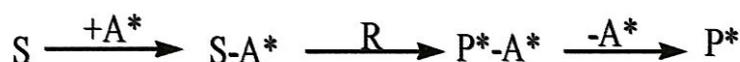
La chiralité est transmise intramoléculaire, ainsi le produit de départ doit être un énantiomère pur avec un autre centre prochiral. Les produits de la réaction sont des diastéréoisomères. La racémisation ne doit pas se produire au centre chiral.



Equation 3

**II.4. La méthode d'auxiliaires chirales contrôlées**

Cette méthode est semblable à la méthode du substrat contrôlée. On prépare un énantiomère pur en greffant une molécule chirale qu'on récupère après réaction. Cette molécule contrôle la chiralité du produit obtenu. Le schéma suivant montre cette méthode.



Equation 4

Par cette approche, une conversion global d'un substrat achiral en produit chiral peut être réalisée à l'aide d'un auxiliaire chiral, qui peut être réutilisé. Beaucoup de nouvelles méthodes asymétriques de synthèse appartiennent à ce type, avec un auxiliaire chiral étant habituellement dérivé des composés chiraux naturels.

L'inconvénient de cette méthode est qu'elle exige une quantité stoechiométrique d'auxiliaire chiral, et deux étapes supplémentaires, l'incorporation et le déplacement de l'auxiliaire chiral

**II.5. La méthode de réactif contrôlée**

Cette approche utilise un réactif chiral pour effectuer la transformation d'un substrat prochiral en un produit chiral. Elle est représentée dans l'équation suivante :

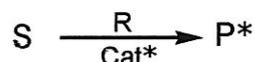


Equation 5

Contrairement aux méthodes mentionnées ci-dessus, dans cette approche, la chiralité est transférée à partir d'un réactif chiral au substrat prochiral, vraisemblablement dans un certain état de transition. Cependant, la gamme des réactions pour lesquelles les réactifs chiraux sont efficaces, existe et légèrement limitée actuellement.

## II.6. La méthode de catalyseur contrôlé ou la catalyse asymétrique

L'inconvénient commun dans les méthodes précédentes mentionnées est l'utilisation d'une quantité stoechiométrique des composés auxiliaires dans la réaction. Par contre, dans cette méthode seulement une quantité catalytique de composé chiral est employée pour permettre la conversion stéréosélective d'un substrat prochiral en un produit chiral.



Equation 6

D'une façon générale, la synthèse asymétrique catalytique n'est pas limitée dans les processus dont la nature des produits obtenus est tous des composés optiquement actifs, elle existe aussi dans le système vivant. A base de cette approche on obtient une multiplication de la chiralité avec un peu de catalyseur synthétique chiral, ainsi une grande quantité des composés chiraux peut être obtenue. L'approche enzymatique est habituellement fortement spécifique du point de vue substrat naturel et les conditions réactionnelles, tandis qu'un catalyseur chiral synthétique est souvent plus flexible et applicable à une gamme de substrat.

La majorité des catalyseurs chiraux utilisés dans cette approche sont des complexes chiraux d'un métal de transition. Ils peuvent exercer l'induction exogène ou intermoléculaire, en agissant avec des réactifs ou des substrats pour réguler la réaction qui se produit dans la sphère de coordination. Les propriétés

électriques et les caractéristiques stériques des complexes sont responsables de l'activité catalytique asymétrique au cours de la réaction. Ainsi le choix des métaux centraux et la conception moléculaire plus précisément avec des ligands chiraux, sont particulièrement importants pour une catalyse asymétrique plus efficace. Les ligands qui modifient intrinsèquement les atomes achiraux dans la sphère du complexe, doivent tenir compte de la fonctionnalité, de la configuration et de la rigidité structurale ou d'une flexibilité appropriée, pour produire une haute stéréosélectivité chimique<sup>2,3</sup>.

Ces deux dernières décennies, des réactions de plus en plus énantiosélective ont été développées avec des complexes de catalyseurs chiraux. On peut citer l'hydrogénation homogène de l'acide d'hydro amine à base d'un complexe de rhodium (I), contenant des phosphines tertiaires chiraux qui représentent une étape historique très important dans le développement de la synthèse asymétrique<sup>4</sup>. La production industrielle de (S)-DOPA, utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson, est un excellent exemple pour illustrer l'application finale de la catalyse asymétrique dans l'industrie pharmaceutique.

L'étape principale dans cette application industrielle est l'hydrogénation asymétrique d'une enamide prochirale par la DIPAMP-Rh (I), le catalyseur présente une chiralité provenant du ligand chiral qui est une phosphine asymétrique.

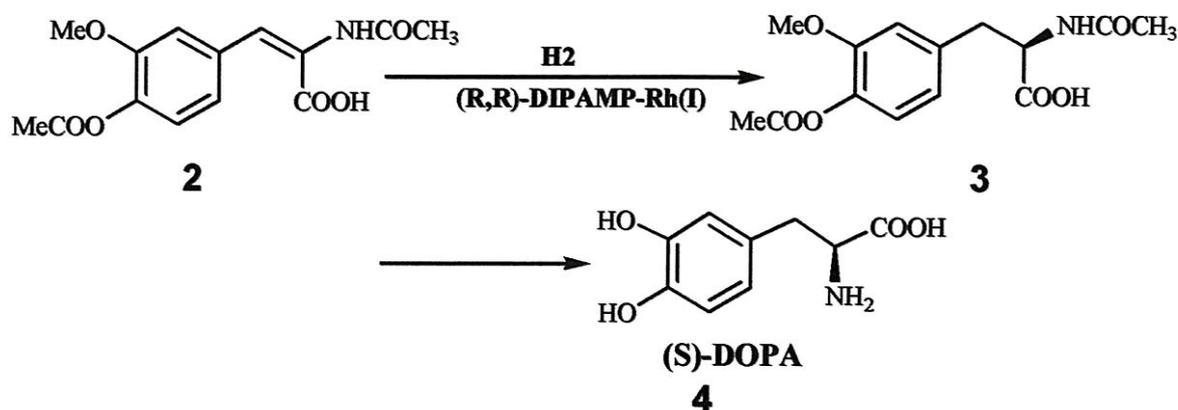


Schéma 1: préparation de la (S)-DOPA.

La conception et la synthèse des ligands tertiaires chiraux phosphorés comme la DIPAMP sont très importantes pour le développement des catalyseurs chiraux des complexes avec des métaux de transition<sup>2.5</sup>.

Les phosphines tertiaires chirales sont parmi des ligands les plus importants dans la catalyse homogène avec des complexes des métaux de transition, en raison de leur capacité à stabiliser les structures intermédiaires des complexes. Il est intéressant de présenter une revue sur la synthèse de quelques phosphines.

### III LA SYNTHÈSE DES PHOSPHINES CHIRALES

Les ligands de phosphine ont joué rôle important dans le développement de catalyse asymétrique. De nos jours le ligand de diphosphine tertiaire est devenu dominant dans le domaine de la catalyse. Dans certaines réactions catalytiques bien spécifiques<sup>6</sup>, Les monophosphines chirales sont préférées, elles peuvent produire des résultats très excellents. Elles sont aussi des produits de départ pour la préparation des diphosphines tertiaires<sup>2.7</sup>.

Les phosphines tertiaires employées comme ligand peuvent être divisées en deux classes principales : La phosphine monodente et la phosphine polydente.

Dans cette classe de phosphines, nous présenterons principalement la phosphine bidente. La chélation d'un ligand avec un centre de métal de transition peut se produire par un atome de phosphore et un autre groupe différent tel que (amine, amide etc..), ou elle peut se faire avec deux atomes de phosphore dans la plupart des exemples des phosphines bidentes. La chiralité habituellement réside sur le phosphore ou sur le squelette organique.

Dans la conception des ligands chiraux bidentes, un objectif important est de garder une distance appropriée entre les atomes de la chélation, afin d'obtenir cinq à huit chaînons d'un anneau chélaté. Si l'anneau chélaté est trop grand, le ligand peut avoir une tendance à former un pont entre les deux centres en métal.

La plupart des ligands tertiaires chiraux utilisés actuellement en catalyse asymétrique, sont conçus pour former des anneaux à cinq ou sept chaîons.

### III.1. Les diphosphines tertiaires avec la chiralité sur le phosphore

Ce type de phosphine bidente peut être représentée par la formule générale  $R^1R^2P-x-PR^3R^4$ . Le carbone (x) reliant les phosphores, est une chaîne avec une longueur appropriée et une géométrie bien précise pour permettre la chélation, et les deux atomes de phosphore sont habituellement équivalents ( $R^1 = R^3$  et  $R^2 = R^4$ ). Beaucoup de phosphines dans cette classe sont de type 1,2-diphosphine ayant une chaîne d'éthylène. ( $X = C_2H_4$ ) ou orthophénylène.

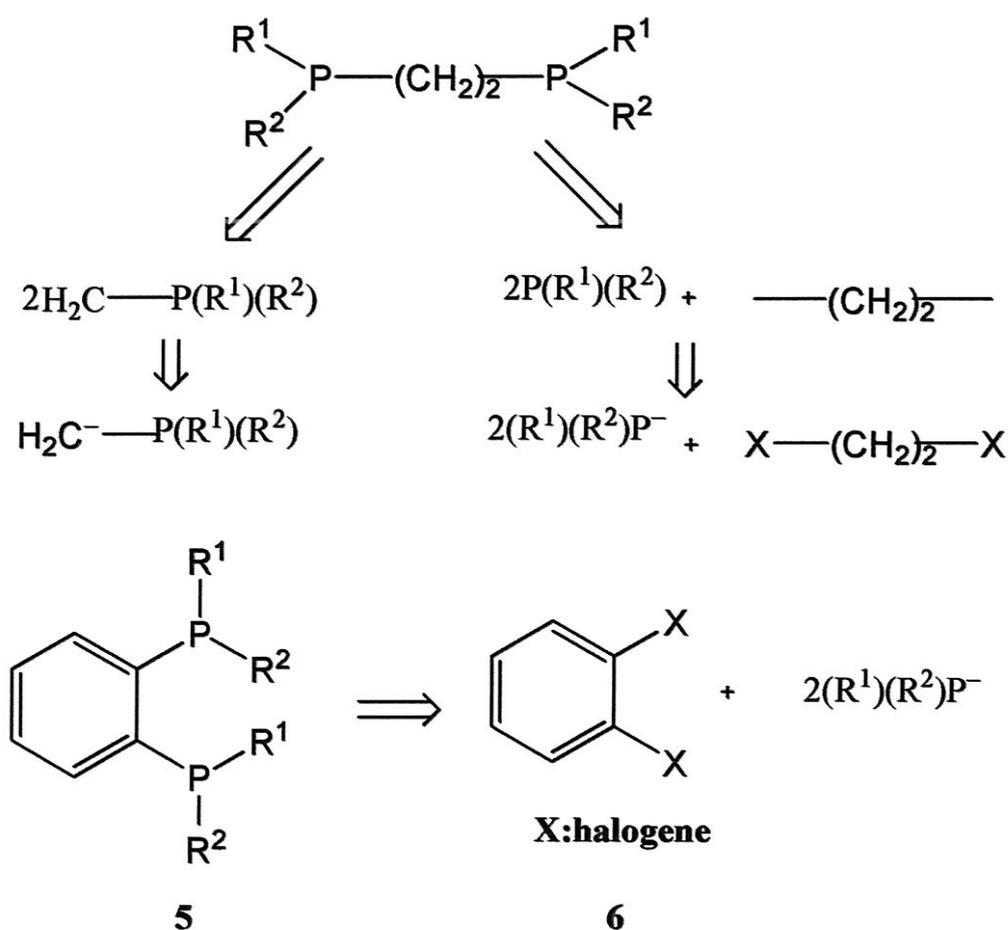


Schéma 2: retro synthèse.

Une possibilité de préparer une 1,2-diphosphine chirale liée à une chaîne alkyle, est l'accouplement oxydant de deux molécules chirales  $\alpha$ -lithio méthyl phosphinoxyde. Elles dérivent de la préparation de deux diastéréoisomères qui sont résolus par recristallisation fractionnée d'un méthyl phényl phosphinate de menthol. La stéréochimie du phosphore est conservée pendant la métallisation et l'accouplement oxydant. Cette méthode a été utilisée par le groupe de Knowles et collaborateurs<sup>8</sup> pour préparer le (R,R)-DIPAMP, et est présentée sur le schéma [3].

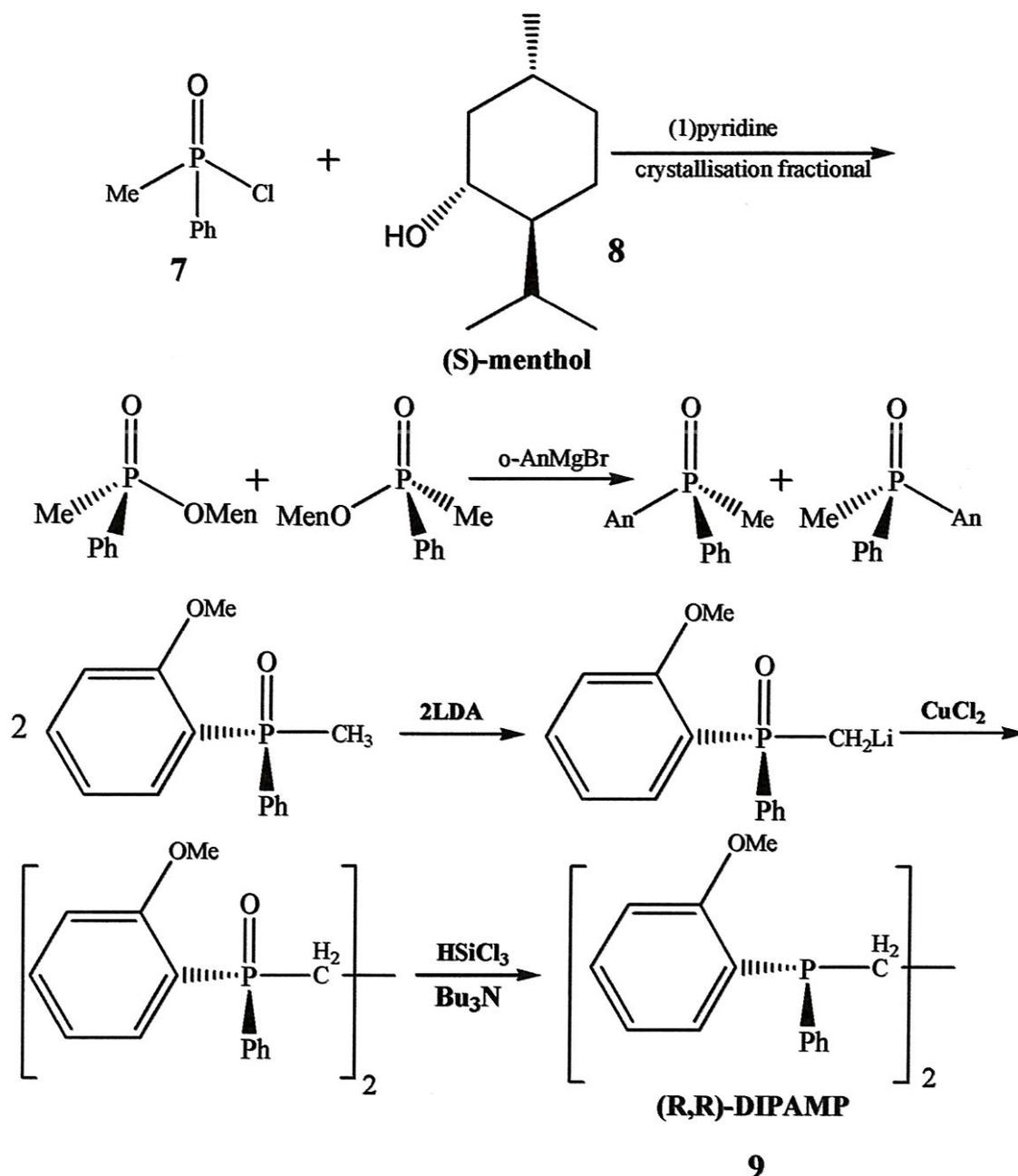


Schéma 3: la préparation de (R,R)-DIAPAMP par accouplement oxydant.

Imamoto et collaborateurs<sup>9</sup> ont développé une nouvelle voie pour préparer la DIPAMP optiquement pure, qui est basé sur la réactivité de la phosphine borane, dans laquelle le borane agit en tant que groupe protecteur du phosphore pour éviter la racémisation comme il est représenté dans le schéma [4].

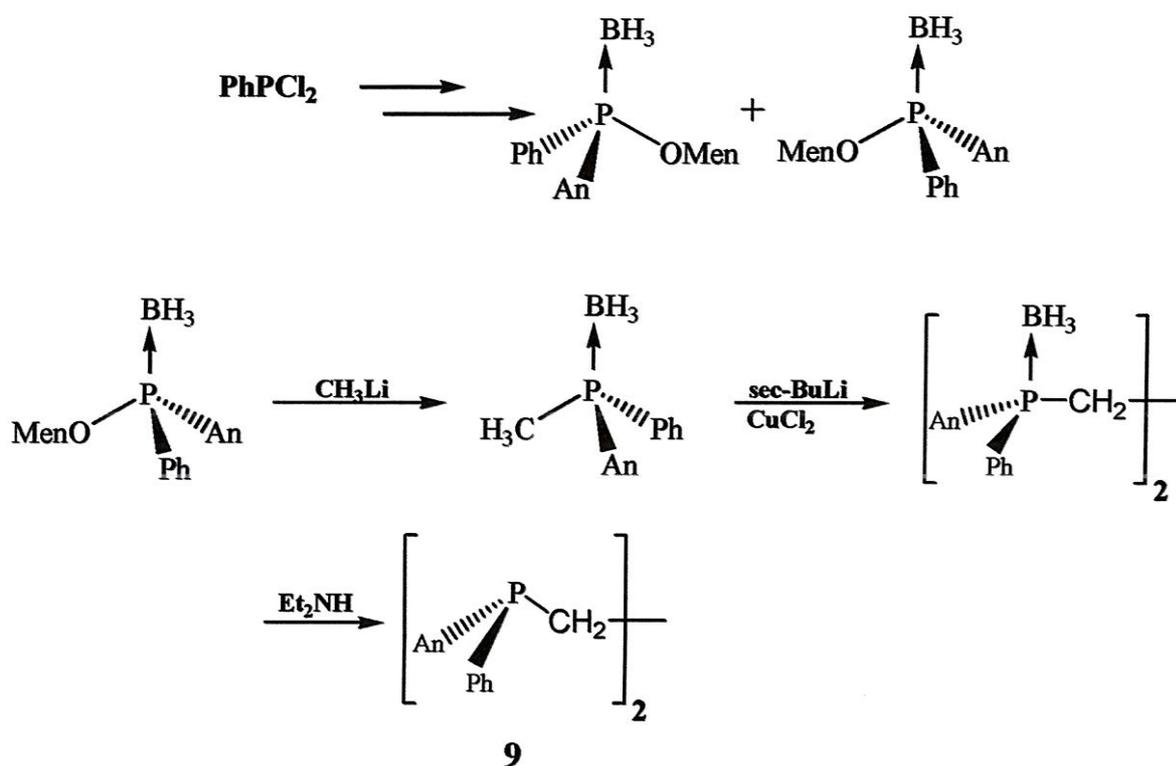


Schéma 4: une deuxième voie de la préparation de la (R,R)-DIPAMP.

L'importance principale pour cette synthèse est qu'on débute avec une phosphine oxyde ou une phosphine borane qui peut représenter une grande variété de composés optiquement purs. De plus cette synthèse est la méthode par résolution qui est suivie d'une déprotection en présence de la diéthylamine. Le facteur le plus important pour cette méthode, est la rétention ou l'inversion de la configuration au niveau de l'atome de phosphore, soit en présence de la phosphine oxyde ou de la phosphine borane<sup>7,9</sup>.

Une variante intéressante de ce procédé a été réalisée par Evans<sup>10</sup> qui prépare plusieurs C<sub>2</sub>-symétrique diphosphine tertiaire chirale, en employant une base chirale énantiosélective pour la déprotection de la di (aryl méthyl phényl phosphine) borane, suivie de l'accouplement oxydant des espèces, comme c'est illustré dans le schéma [5].

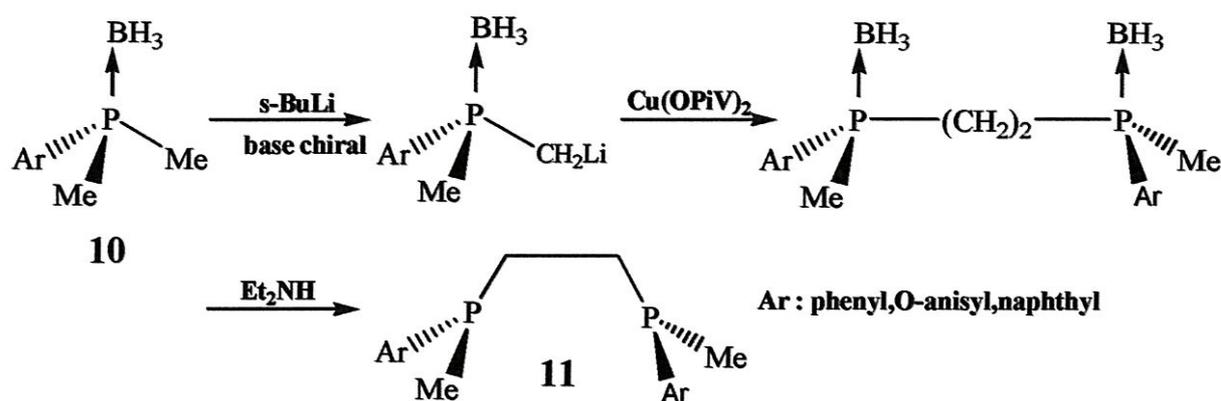


Schéma 5: la déprotection stéréospécifique et accouplement oxydant.

L'avantage de cette approche réside dans le fait est qu'on n'a pas besoin d'utiliser une phosphine borane optiquement actif dès le début, puisque l'énantiosélectivité dérive de la déprotonation asymétrique du groupe méthylque prochiral. Cet exemple est une approche synthétique asymétrique avec un réactif contrôlé, par contre le produit énantiomère dans l'itinéraire de Knowles ou l'approche de Imamoto vient habituellement de la résolution des diastéréoisomères. Une autre méthode énantiosélective qui évite la résolution des diastéréoisomères, est la méthode auxiliaire développée par Corey et collaborateurs<sup>11</sup>, par exemple, la diphosphine tertiaire DIPAMP peut être préparée par une méthode énantiosélective sans besoin de faire l'étape de la résolution, comme illustré dans schéma [6].

Dans cette approche, la stéréochimie du phosphore est contrôlée par un alcool, le camphre dérivé du thiol. Une des propriétés principales de cet auxiliaire

chiral est la formation diastéréosélective d'un seul isomère cyclique, la phospholidine. Les deux hétéroatomes attachés au phosphore permettent une approche stéréospécifique de l'attaque nucléophile sur le groupe alkyle ou le groupe aryle, de plus ils ont une grande différence dans le taux de l'approche entre le premier et le deuxième cas.

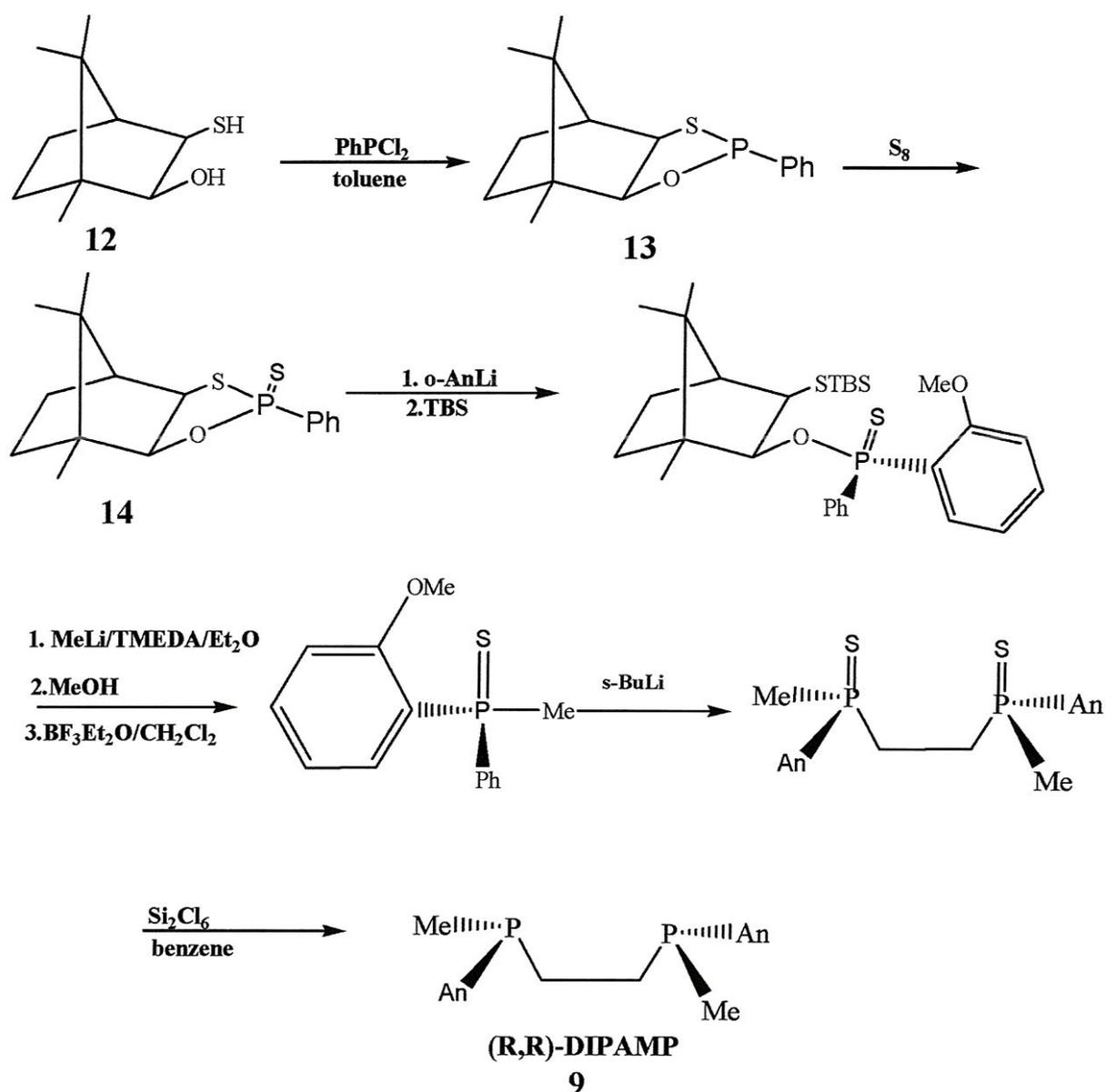


Schéma 6: troisième voie de la préparation de (R,R)-DIPAMP.

La flexibilité et la diastéréosélective de cette approche dans la synthèse des diphosphines tertiaires prochirales ont été démontrés par la préparation d'autres phosphines, tel que, 1,2-bis-(tertio butyl phényl phosphino) éthane<sup>11</sup>, dans le schéma suivant.

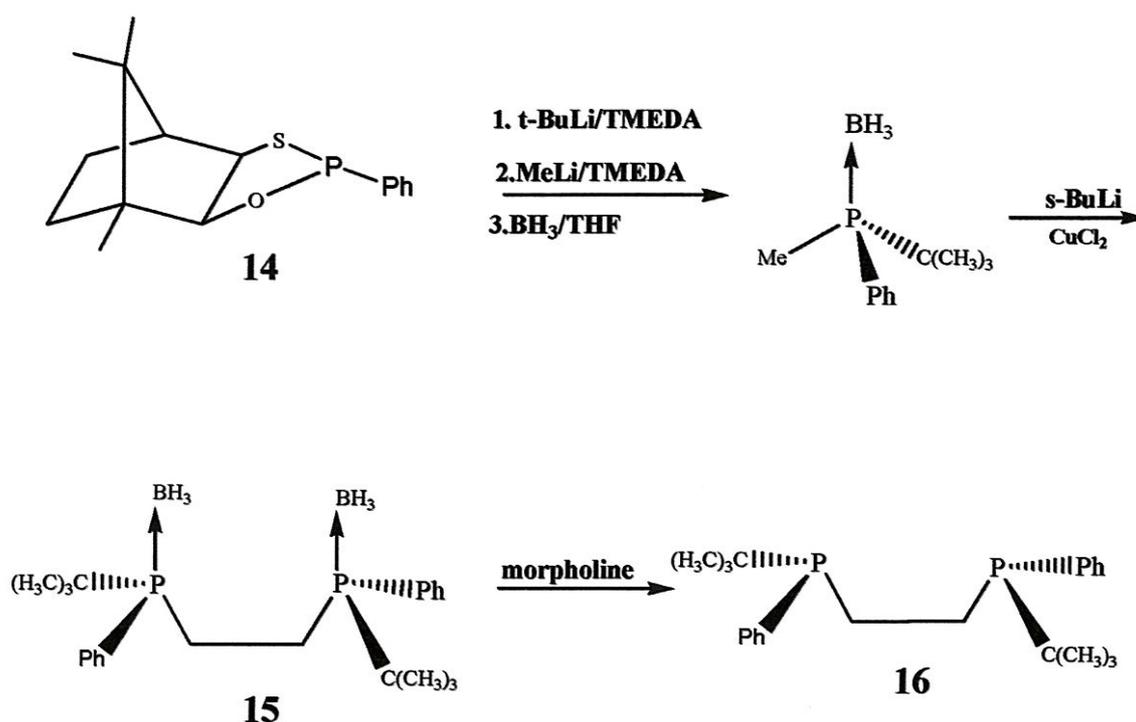


Schéma 7: préparation de diphosphine tertiaire à base d'auxiliaire chiral.

Il n'y a aucun exemple rapporté dans la littérature sur l'attaque nucléophile de l'anion phosphoré sur une chaîne alkyle, pour conduire à une diphosphine tertiaire avec deux phosphores stéréogéniques. Cependant, le pont d'un phényle de diphosphine tertiaire, ou de o-phényle bis-(méthyl phényl phosphine) a été préparé par une substitution nucléophile, comme c'est expliqué dans schéma [8].

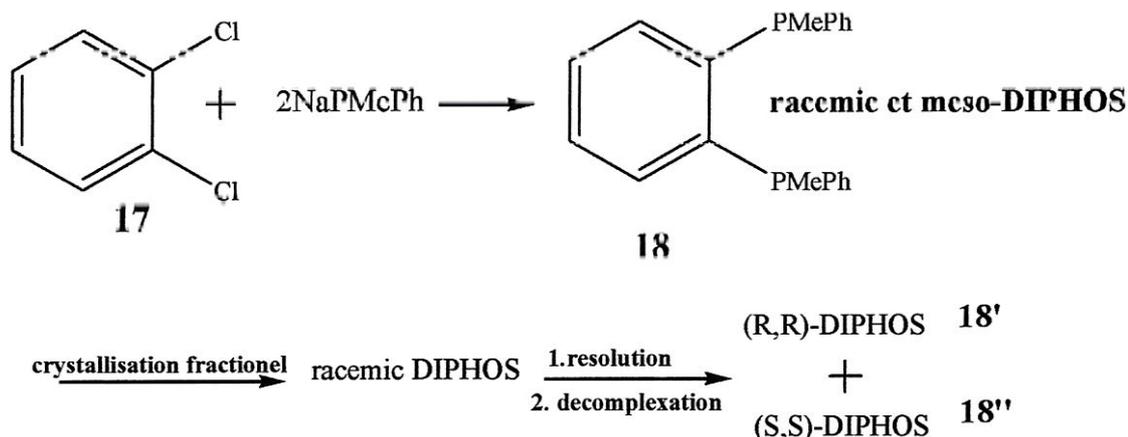


Schéma 8: synthèse du DIPHOS.

L'obtention de DIPHOS optiquement pur, a exigé la séparation du méso et du racémique, et une autre étape de résolution des diastéréoisomères.

### III.2. Les diphosphines tertiaires avec la chiralité sur le squelette carboné

Cette classe des ligands de diphosphine tertiaire est la plus employée dans la catalyse asymétrique, parce qu'elle a montré qu'elle est généralement efficace à induire la haute stéréosélectivité dans la catalyse asymétrique. Elles peuvent être représentées par la formule  $\text{R}_2\text{P-R}^*\text{-PR}_2$  dans laquelle les quatre groupes  $\text{R}$  attachés sur le phosphore sont identiques, et la chiralité est portée par le squelette organique  $\text{R}^*$ . Avec la rétrosynthèse, on réalise la convenance relative pour la préparation de cette classe de ligand, puisque la partie optiquement active peut être aisément obtenue à partir des sources naturelles optiquement actives, schéma [9].

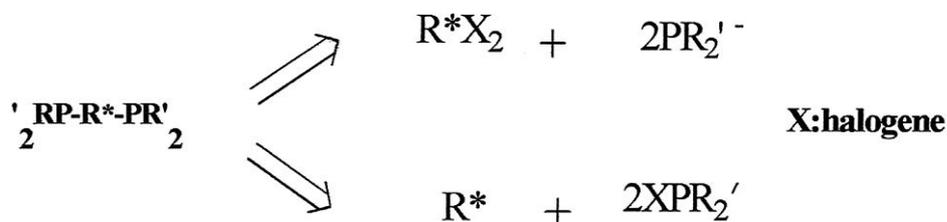


Schéma 9: la rétrosynthèse de la diphosphine tertiaire avec une chiralité située sur le squelette carboné.

La réaction d'un nucléophile d'un phosphore secondaire et d'un composé organique chiral, l'halogène ou le tosylate, est la méthode classique, la plus employée pour préparer cette classe de diphosphines tertiaires. La première phosphine préparée par cette voie était la DIOP, réalisée par la réaction de l'anion de diphenyl phosphine avec un ditosyl thréose, et le dérivé de l'acide (1) tartrique, schéma suivant.

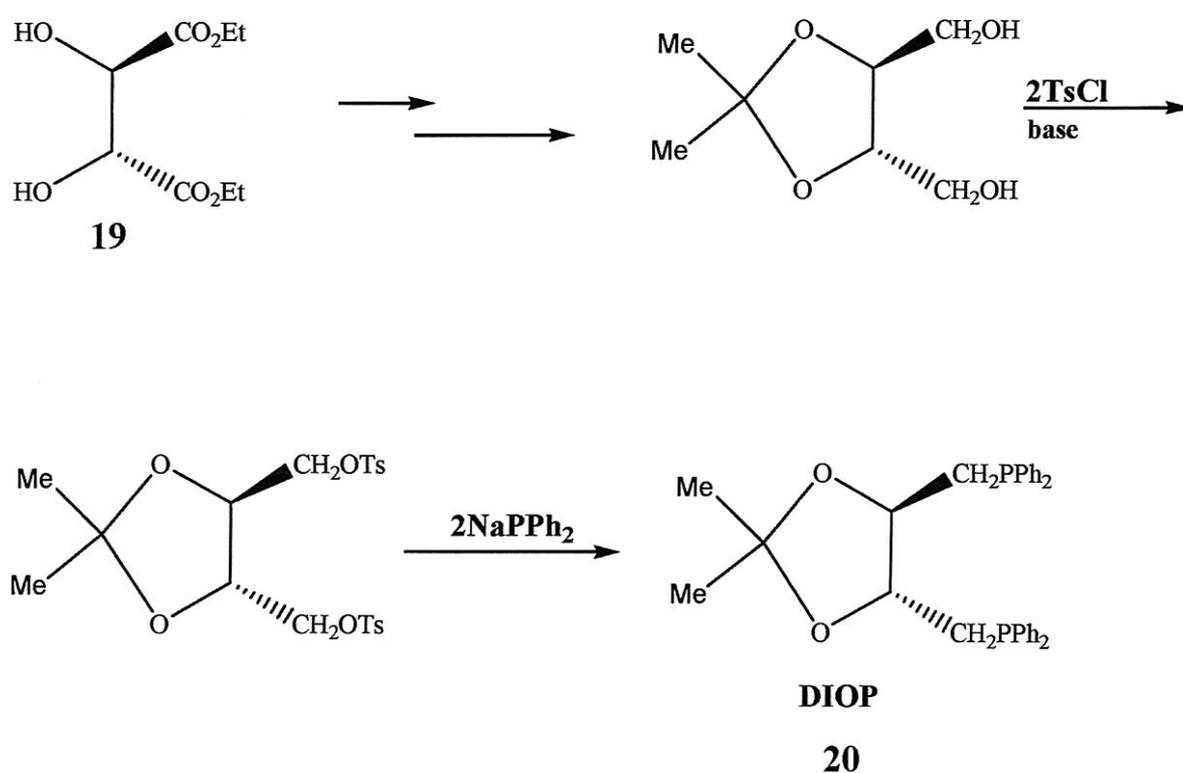
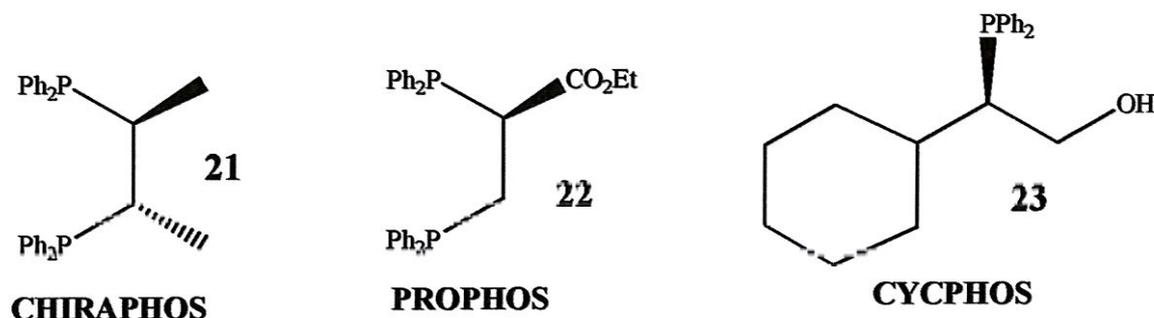


Schéma 10 : la préparation de la DIOP.

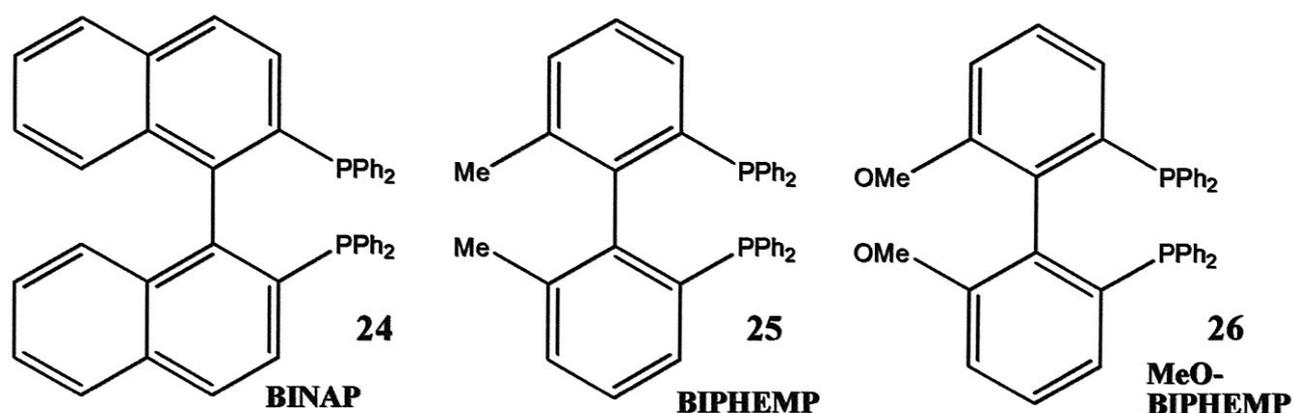
Le succès de la DIOP comme un ligand chiral dans la catalyse asymétrique a favorisé l'effort considérable d'exploiter ce ligand dans la méthode synthétique, et lui a donné un développement des ligands plus efficaces de phosphine bidente

tels CHIRAPHOS<sup>12</sup>, PROPHOS<sup>13</sup> et CYCPHOS<sup>14</sup> ... qui sont représentées dans la figure [2].



**Figure 2 : quelques ligands formés par substitution du tosylate.**

La préparation aisée de l'anion de diphényl phosphine avec la disponibilité des diols alkyles optiquement purs, en tant que produit de départ, a contribué à l'exploitation de cette voie synthétique. C'est une autre chiralité très important porté par le groupe carboné axialement dissymétrique (de biaryl) grâce à sa structure rigide : L'atropoisométrie. On peut citer le BINAP<sup>15.16</sup>, BIPHEMP<sup>17</sup> et MeO-BIPHEM<sup>18</sup>. Ces types de ligands présentent une haute énantiosélectivité dans des diverses réactions catalytiques lorsqu'ils sont portés par des métaux de transition. Ils sont représentés dans la figure [3].



**Figure 3 : les ligands dissymétriques les plus utilisés.**

Relativement peu de ces méthodes sont disponibles pour la synthèse de phosphine dissymétrique. La préparation implique habituellement à la fois une substitution nucléophile puis un dédoublement des racémiques. La synthèse du

BINAP qui est déjà employé commercialement dans la production des anti-inflammatoires NAPROXEN<sup>19</sup>, est un procédé topique pour la préparation de ce type de ligand. Schéma [11].

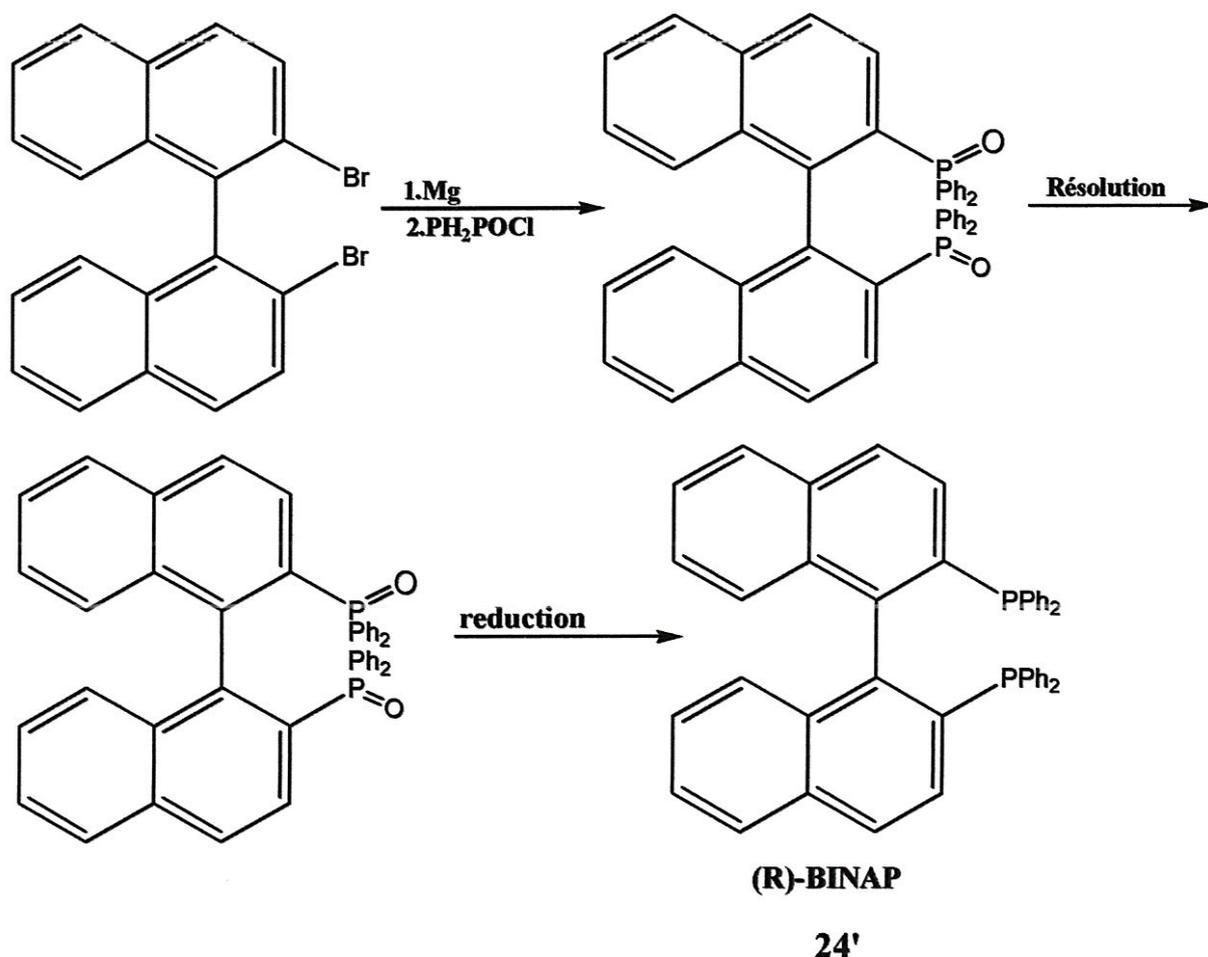


Schéma 11 : La préparation de la (R) BINAP.

Dans ce procédé un réactif de Grignard dérivé du racémique de 2,2'-dibromo-1,1'-binaphthyl réagit avec le chlorure du diphenyl phosphine pour produire le BINAPO. L'oxyde racémique est résolu par un sel formé avec l'acide camphrosulfonique optiquement actif. Le BINAP pur est obtenu à partir d'une réduction de l'oxyde de phosphine<sup>20</sup>. Dans l'étape de résolution on utilise l'acide (1S)-(+)-10-camphorsulfonique. Dans ce cas, il est particulièrement intéressant, la préparation de la phosphine dont la chiralité est due à l'atropoisomérisation, puisque

aucune synthèse ne peut permettre d'obtenir de tel ligand à partir de produits naturels.

Une résolution alternative de la diphosphine tertiaire racémique est possible par une chélation de palladium II en un complexe contenant un agent de résolution d'amine chirale. Les complexes diastéréoisomères résultants peuvent être séparés par une cristallisation partielle. On prépare le (R) BIPHEMP<sup>17</sup> qui est montré dans le schéma [12].

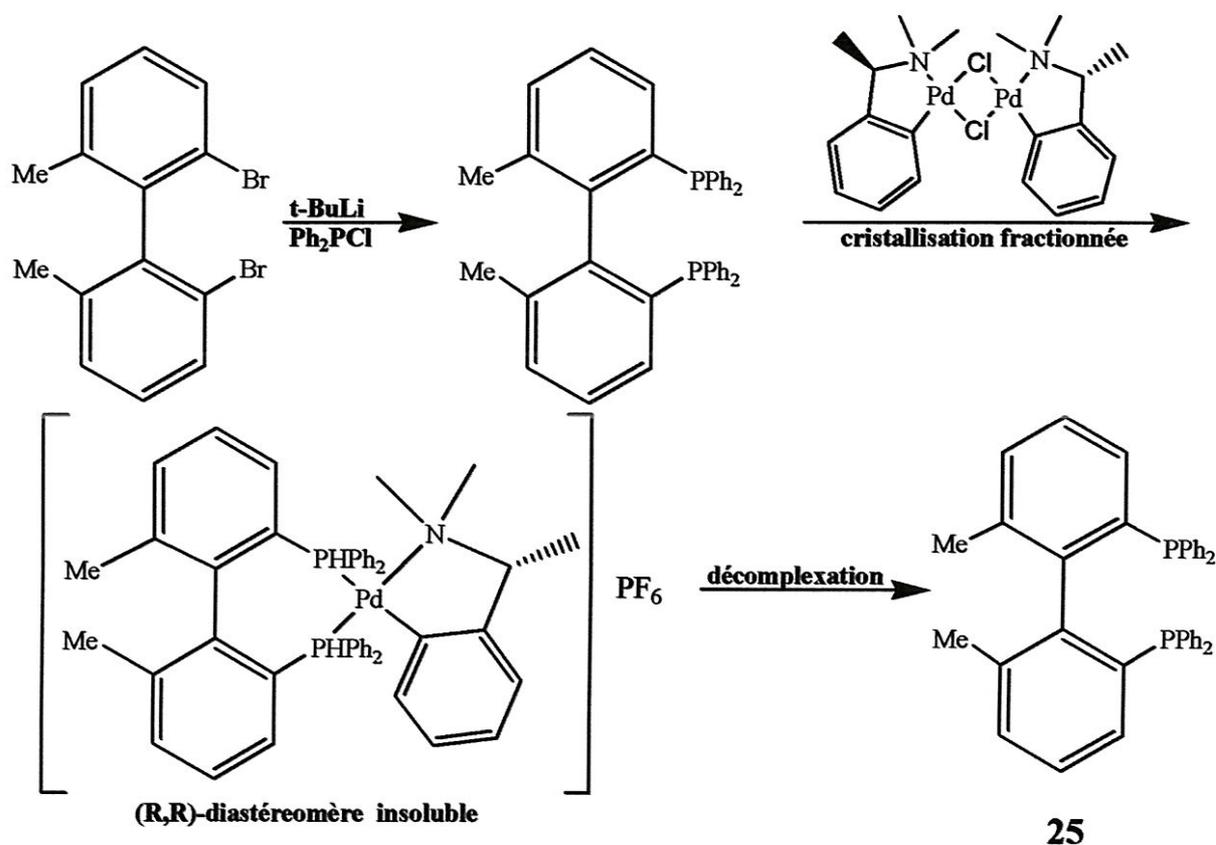


Schéma 12 : La préparation du BIPHEMP.

L'agent de la résolution chirale de l'amine-Palladium utilisé dans ce procédé est le plus efficace agent pour la synthèse de la plupart des ligands chiraux de phosphine bidente. La phosphine ayant le squelette axialement dissymétrique de Biaryle tels le binaphtyle et le diphényle, a montré son efficace dans l'induction asymétrique.<sup>17.18.21</sup>

### III.3. Les ligands tertiaires avec la chiralité sur le squelette organique et le phosphore

Il y a seulement quelques ligands de cette classe rapportés dans la littérature. Cette méthode est développée par King<sup>22</sup>. Quand une phosphane secondaire asymétrique contenant un groupe chiral subit un processus catalytique par addition de diphényl phosphine, la phosphine tertiaire résultante possède une chiralité sur le phosphore et le squelette carboné, comme c'est montré dans le schéma [13].

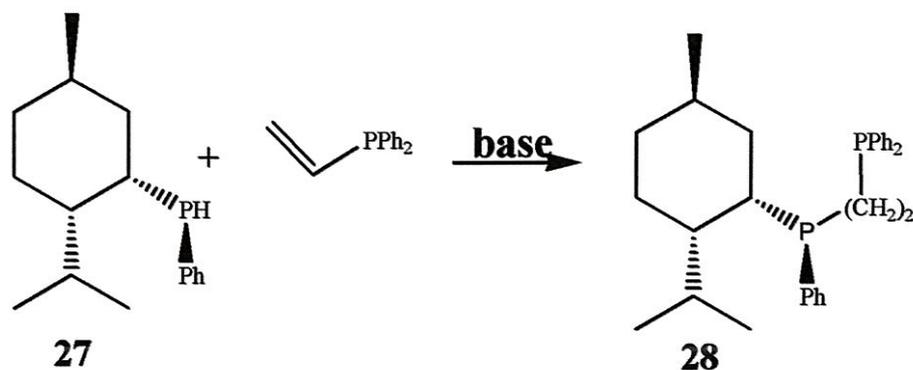


Schéma 13 : La préparation de la diphosphine tertiaire par condensation de P-vinyle.

Bien que l'addition de la phosphane secondaire au vinyl phosphine ne soit pas stéréosélective, les deux diastéréoisomères obtenus peuvent être séparés simplement par une cristallisation partielle et répétée.

Les résultats de l'hydrogénation asymétrique de l'acide  $\alpha$ -acylamido cinnamique par un catalyseur dérivant du complexe de Rhodium [1], formé de l'atome de phosphore chiral et du groupe néomenthyl chiral, en déterminant l'excès énantiométrique et la configuration absolue du produit de l'hydrogénation, ont montré leur efficacité. On a rapporté récemment les preuves de l'influence des effets électriques et de la structure stérique sur la sélectivité de tels catalyseurs. La structure électronique de ces ligands phosphines tertiaires chiraux est devenue de plus en plus importante ces dernières années<sup>23,24</sup>. Une telle structure électronique

peut prendre différentes formes qui comportent de plus en plus l'utilisation du groupe électron-électron donneur du dialkyl phosphino.

Les premiers essais synthétiques pour préparer des nouveaux ligands de phosphine ayant différents atomes donneurs d'électron sont dirigés sur la modification des ligands chiraux existants. L'équipe Yamamoto<sup>25</sup> a développé une approche typique, impliquant la conversion d'un ligand relativement déficient en électron en un ligand riche en électron, en remplaçant les groupes phényles par les groupes cyclohexyles. Schéma [14].

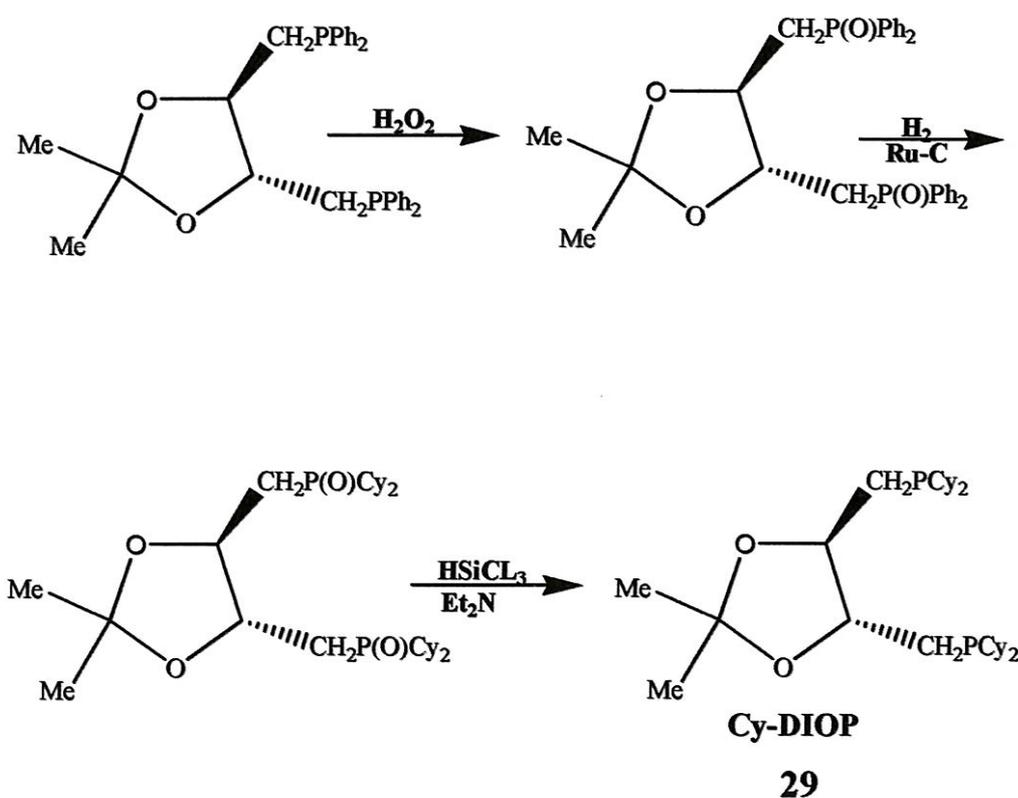


Schéma 14: la DIOP modifiée.

Les principales étapes de ce procédé sont la protection oxydante de la phosphine et l'hydrogénation catalytique des groupes phényles en groupes cyclohexyles. Achiwa et collaborateurs<sup>26</sup> ont préparé d'autres ligands tertiaires

électroniquement modifiés, des phosphines comme le BCPM et le BCCP, Figure [4], avec l'application du même principe<sup>27</sup>.

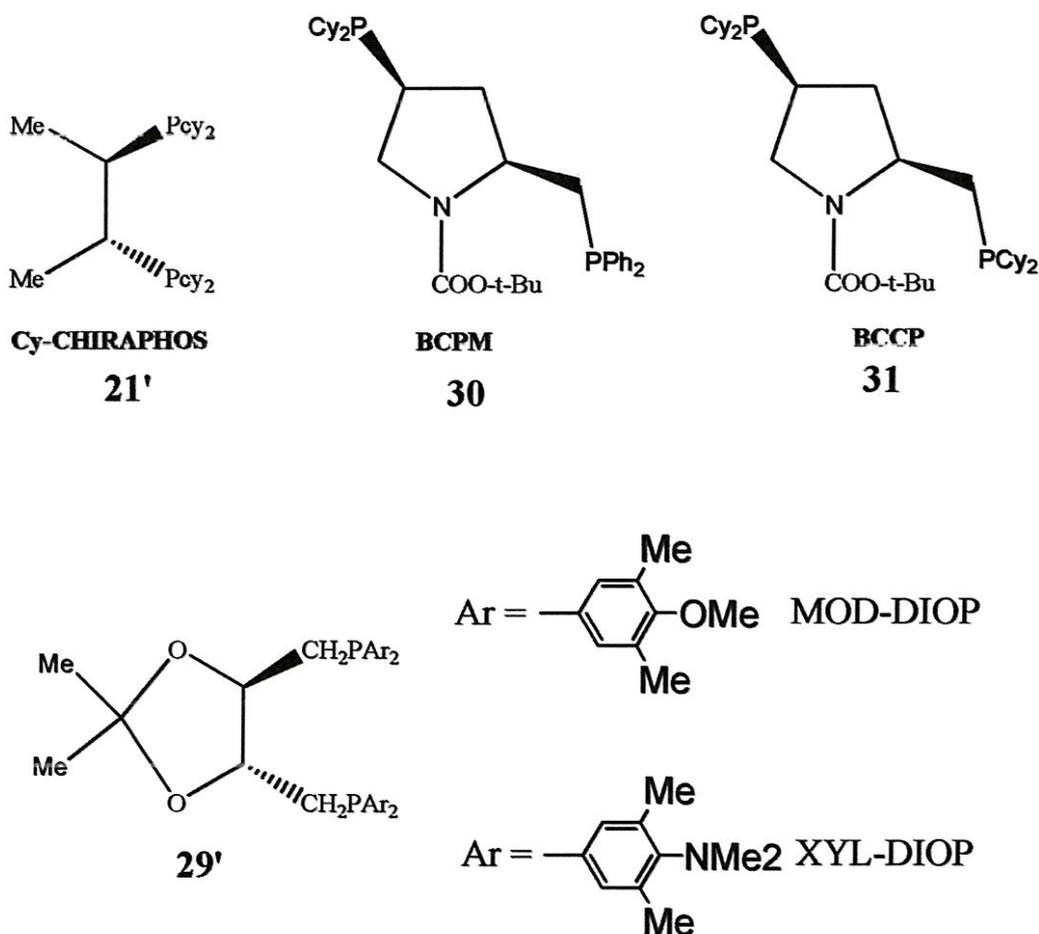


Figure 4 : quelques diphosphines tertiaires électroniquement modifiées.

Principalement, une conception innovatrice d'un ligand chiral bidenté a été étudiée auprès de l'équipe de Burk<sup>28.29</sup>. Les séries de DUPHOS et de BPE sont une classe des ligands bidentés riches en électrons, obtenus par une voie générale synthétique qui implique la cyclisation.

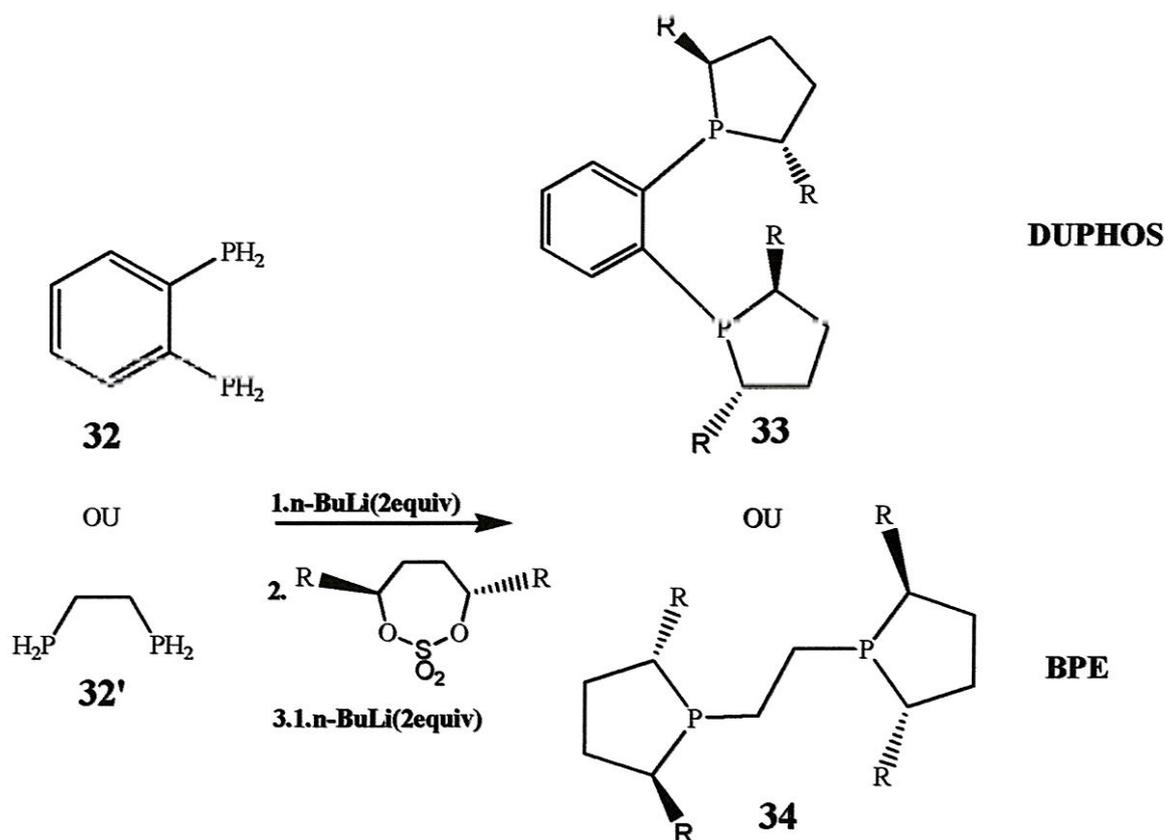


Schéma 15 : la synthèse DUPHOS ou BPE.

La méthode générale de ce type de ligand est la réaction d'un dialcyle rigide substitué sous forme d'anneau avec une phospholane pour fournir une chiralité semblable dans la symétrie. Ces deux ligands ressemblent aux **DIOP** et **CHIRAPHOS**. Ces nouveaux types de ligand ont une plus grande activité catalytique avec le complexe de Rhodium (I), en les comparant aux complexes d'autres types de diphosphines tertiaires, qui sont conçues pour donner plus d'électron. A partir de la conception du DUPHOS, on a préparé d'autres diphosphines telles le ROPHOS<sup>30</sup> et le PENNPHOS<sup>31</sup>.

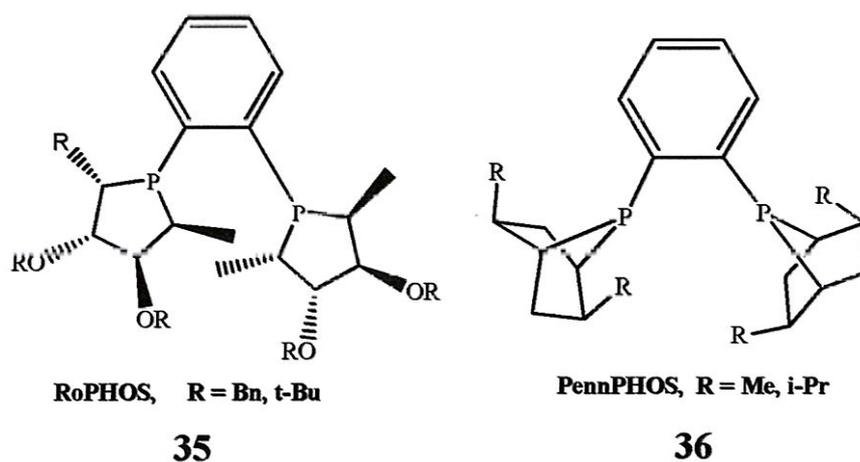


Figure 5 : les ligands de phosphine encombrée.

### III.3. Les diphosphines tertiaires avec la chiralité sur le phosphore

Au début la préparation d'une phosphine optiquement active est composée de deux étapes. La première se résume dans la préparation d'un mélange racémique, et la deuxième est le dédoublement de ce racémique. Le dédoublement représente une difficulté au niveau l'étape de la cristallisation et de la séparation chromatographique.

Pictrusiewicz et Zablocka<sup>32</sup> ont préparé des dérivés phosphoniques de phosphore stéréogénique, à partir des mélanges racémiques.

Les complexes de palladium (I) et du 1-phényléthylamine<sup>33</sup> et du 1-naphthylethyl<sup>34</sup> amine sont considérés comme des agents les plus efficaces dans le dédoublement du racémique<sup>35</sup>. Ce processus chimique est représenté dans le schéma [16].

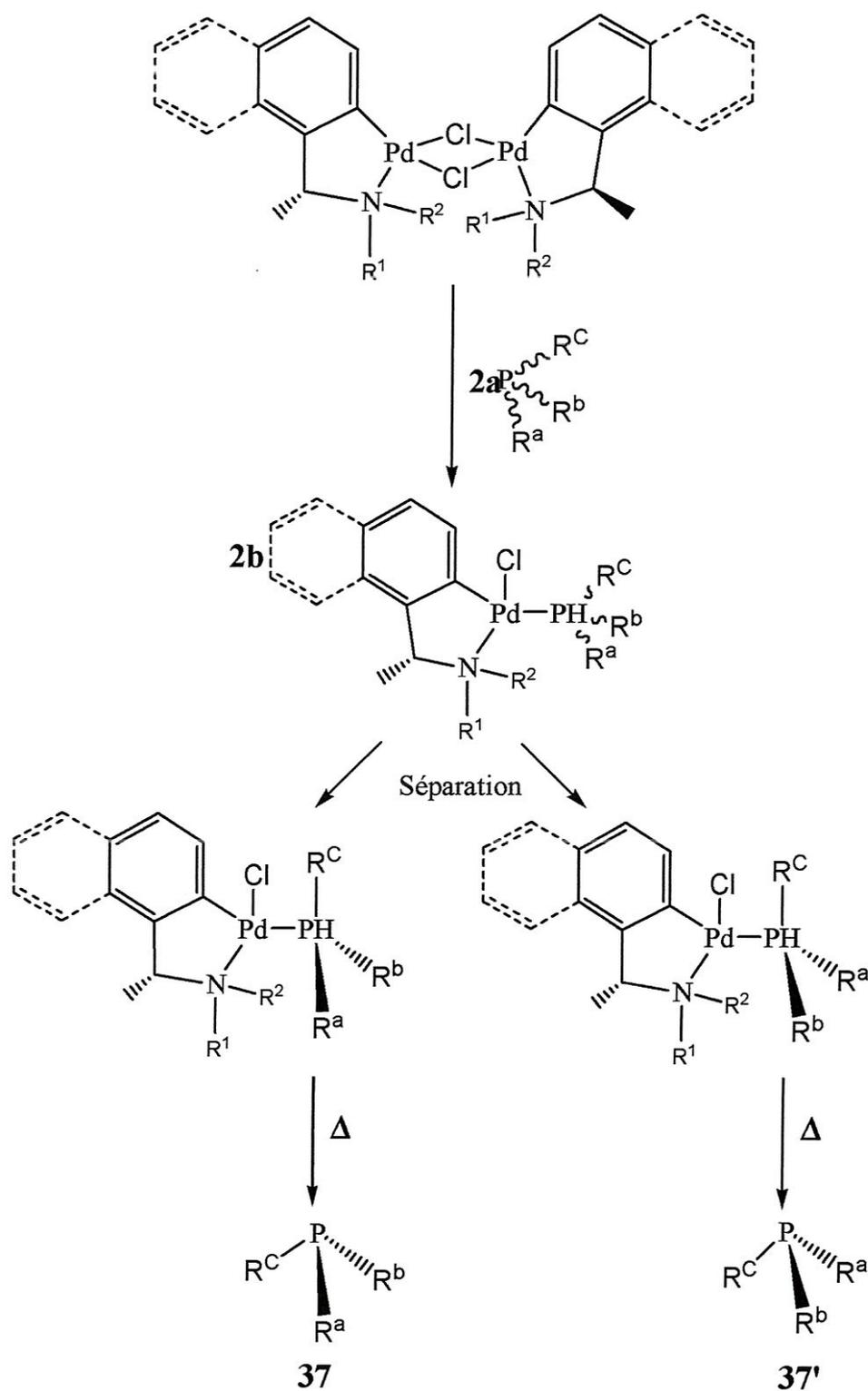


Schéma 16 : la préparation de phosphine par dédoublement.

Le tableau [3] montre quelques résultats obtenus des travaux précédents.

R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Rendement (%)	e. e. (%)
Ph	Bn	H	45-38	95-52
Ph	Me	H	63-15	95-86
Ph	Bn	Me	86-40	95
Ph	Bn	i-Pr	54-52	95-77
Ph	Bn	Cy	70-66	95

**Tableau 1 : résultats du dédoublement avec le complexe du palladium.**

Certaines de ces phosphines ont été employées dans l'hydrogénation et hydrovinylation<sup>36,37</sup> asymétrique à base de palladium.

Les difficultés rencontrées dans la méthode précédente ont permis le développement d'une nouvelle voie synthétique qui repose sur une réaction stéréosélective.

Pietrusiewicz<sup>32</sup> a synthétisé une série de complexes avec un atome de phosphore stéréogénique. Ces complexes sont obtenus sous forme des énantiomères optiquement purs à partir des composés optiquement purs tels l'éphédrine le menthol et la spartéine. Ceci représente un point très important pour la synthèse asymétrique.

Cram<sup>38</sup> et Mislou<sup>39,40</sup> ont utilisé le menthol comme auxiliaire chiral. Par la suite en s'aidant de ce travail, Horner a synthétisé du phosphinate de menthyle comme illustré dans le schéma [17].

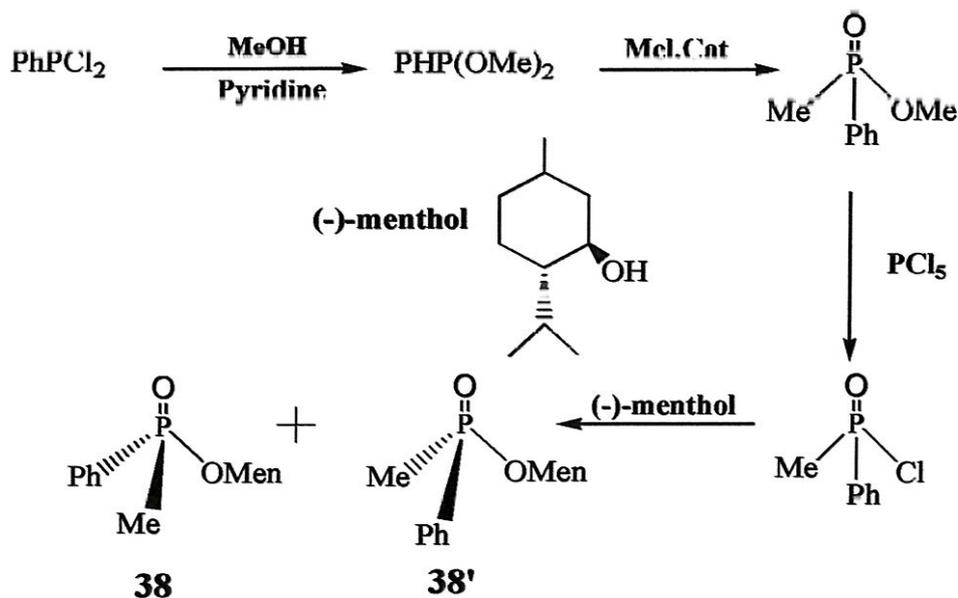


Schéma 17 : la synthèse de mentylphosphinate.

Finalement, Knowles<sup>41</sup> a employé ce procédé dans une des étapes synthétiques de la DIPAMP.

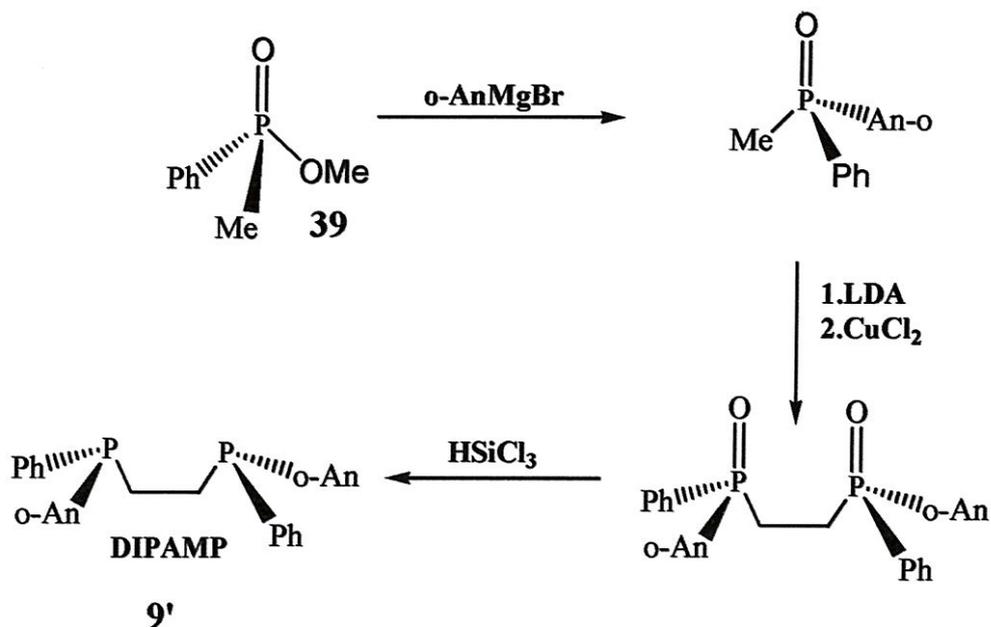


Schéma 18 : synthèse de la DIPAMP.

Imamoto<sup>9</sup> a préparé le même composé en utilisant un complexe de borane au lieu de l'oxyde phosphine, C'est le premier exemple de l'utilisation de la phosphine borane.

Les phosphines borane peuvent être manipulées à l'air libre, purifiées par chromatographie, et déprotégées très facilement.

La stratégie d'Imamoto commencé par la synthèse de la phosphinite borane<sup>9</sup> comme elle est montrée dans schéma [19].

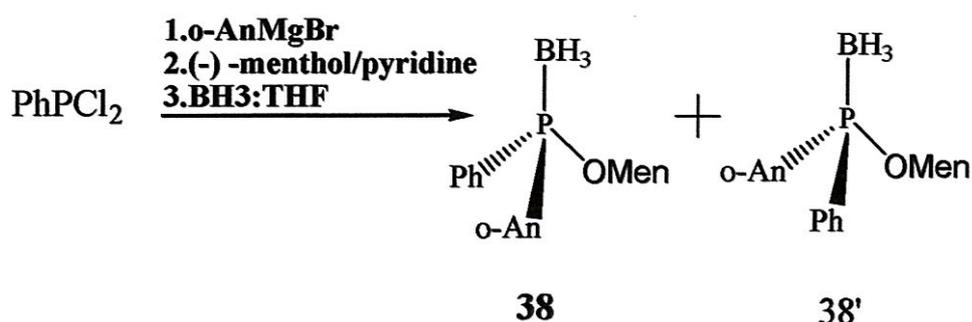


Schéma 19 : synthèse de la phosphinite menthyle borane.

Les deux diastéréoisomères de la phosphinite borane sont séparés par chromatographie.

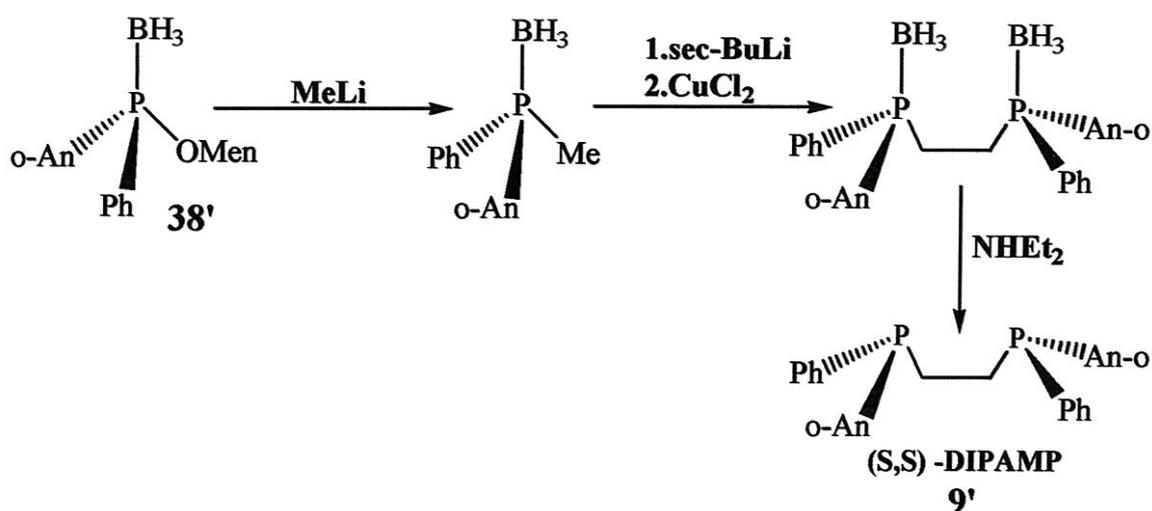


Schéma 20 : synthèse de la (S,S)-DIPAMP.

La stratégie générale repose sur la préparation diastéréosélective d'un cycle phosphoré avec deux hétéroatomes tels l'oxygène, le soufre et l'azote [21].

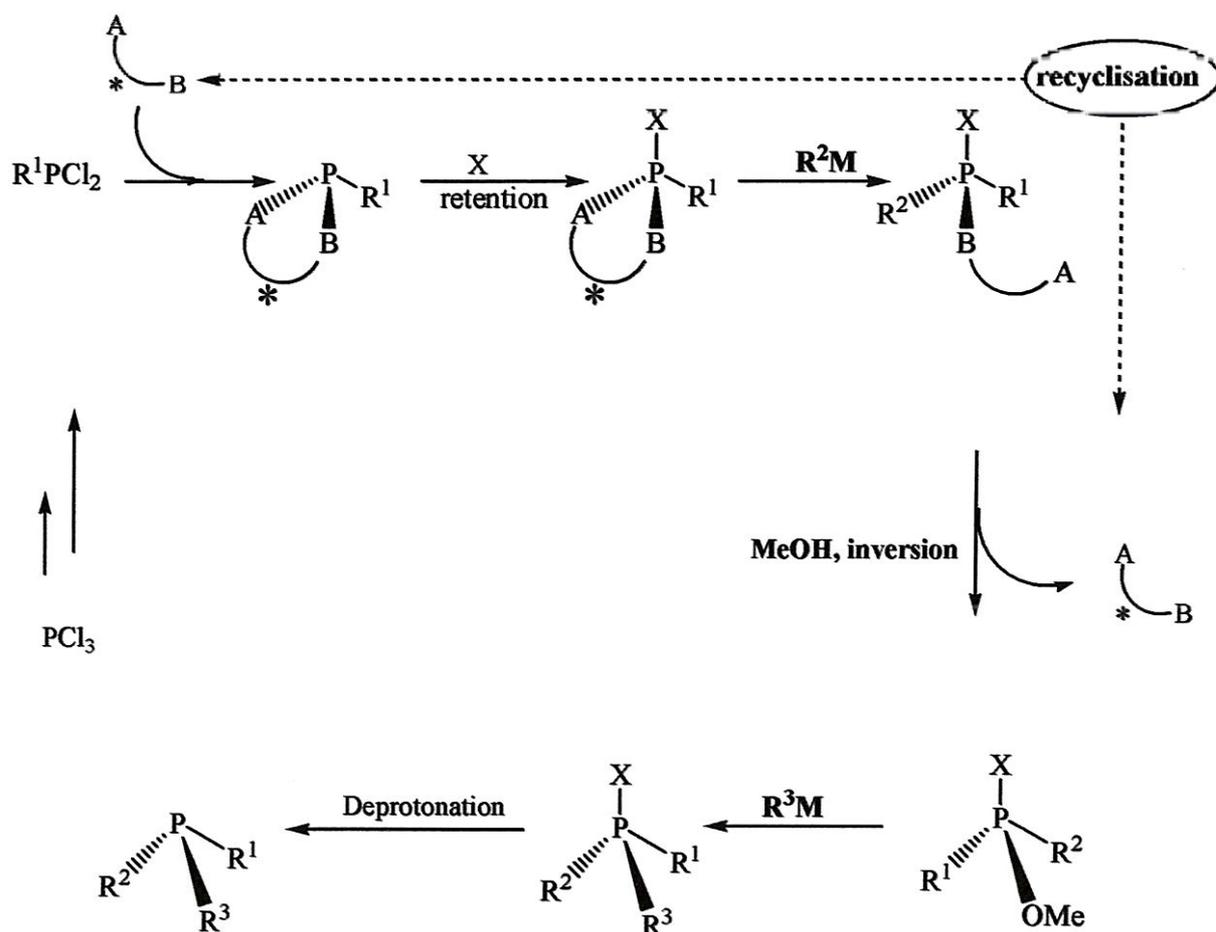


Schéma 21: La préparation de phosphine à phosphore stéréogénique.

On utilise soit la dichloro phosphine soit la trichloro phosphine. Principalement quatre équipes ont travaillé sur ce type de synthèse Jugé<sup>42.43</sup>, Gérard, Corey<sup>44</sup> et Brown<sup>45</sup> avec des étapes différentes, le tableau donne les différents cycles.

Équipe	A	B	X	M	déprotection
Jugé	O	N	BH <sub>3</sub>	Li	NHEt <sub>2</sub>
Corey	S	O	S.BH <sub>3</sub>	Li	Si <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub>
Brown	O	N	O	MgBr	-

Tableau 2 : les différents hétéroatomes utilisés dans la préparation des cycles.

La stratégie qui paraît la plus efficace est celle utilisée par Juge. Le dérivé cyclique d'oxazaphospholidine borane a été préparé à partir de l'éphédrine. La figure suivante montre les formules développées des composés chiraux employés dans la cyclisation.

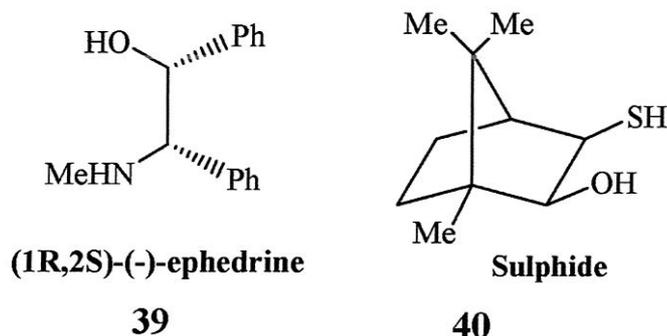


Figure 6 : Les auxiliaires utilisés pour préparer le cycle phosphoré.

#### IV L'HYDROGENATION ASYMETRIQUE

Les complexes de la phosphine chirale avec un métal de transition ont été employés dans une large gamme de réaction de catalyse asymétrique. Parmi ces réactions, l'hydrogénation asymétrique des substrats oléfiniques par les complexes de phosphine rhodium (I). Cette catalyse asymétrique est la plus étudiée jusqu'à

nos jours en terme de son mécanisme, et le domaine d'application. Ainsi on a une idée sur les différents facteurs qui influent sur l'énantiosélectivité et la réactivité des catalyseurs.

L'application des phosphines chirales dans la catalyse asymétrique était étudiée premièrement par Horner<sup>46</sup> et Knowles<sup>47</sup> indépendamment en 1968. Ils les ont essayé sur des oléfines qui sont hydrogénées énantiosélectivement avec Rh-(I) des complexes de type Wilkinson,  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  qui contient le groupe triphenyl  $\text{PPh}_3$  avec un phosphore chiral optiquement actif.

En hydrogénation catalytique énantiosélective homogène essayé par Kagan en utilisant le DIOP pur, le complexe DIOP-Rh-(I), a hydrogéné énantiosélectivement l'acide  $\alpha$ -acylaminoacrylique et les esters pour produire des dérivés correspondants, des acides aminés, avec des résultats élevés de 80% e.e.<sup>13</sup>. Grâce aux résultats obtenus par Kagan et d'autres équipes, un grand développement de la synthèse des diphosphines tertiaires optiquement purs a vu le jour. Ces phosphines ont été utilisées en catalyse asymétrique. En conséquence une gamme d'acides aminés naturels et synthétiques est obtenue avec des rendements de 90 %, et des e.e. plus grand comme c'est représenté dans le tableau suivant avec divers exemples.



**Schéma 22 : l'hydrogénation énantiosélective de l'acide  $\alpha$ -acylamino acrylique.**

Ligand	e.e. %	
	R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R = H
(R,R)-DIPAMP	96 (S)	94(S)
(S,S)-CHIRAPHOS	99 (R)	91(R)
(S,S)-NORPHOS	95(S)	90(R)
(R,R)-DIOP	85(R)	73(R)
(S)-BINAP	100 (R) <sup>a</sup>	98(R) <sup>a</sup>
(S)-(R)-BPPFA	93(S)	-
(S,S)-Et-DUPHOS	99(S)	99.4(S)

**a : hydrogénation d'une dérivée N-benzol.**

**Tableau 3 : résultats de l'hydrogénation.**

Exemple des ligands tertiaires chiraux de phosphines très utilisées en catalyse asymétrique, sont illustrés sur la figure 1.5. Principalement la DIPAMP contient deux atomes de phosphore chiral, la chiralité de toutes les autres diphosphines tertiaires est portée par le squelette carboné. Presque dans tous les exemples de ce type de ligand, les groupes phényles influent sur la stabilité de la structure développée intermédiaire lors de la catalyse asymétrique.

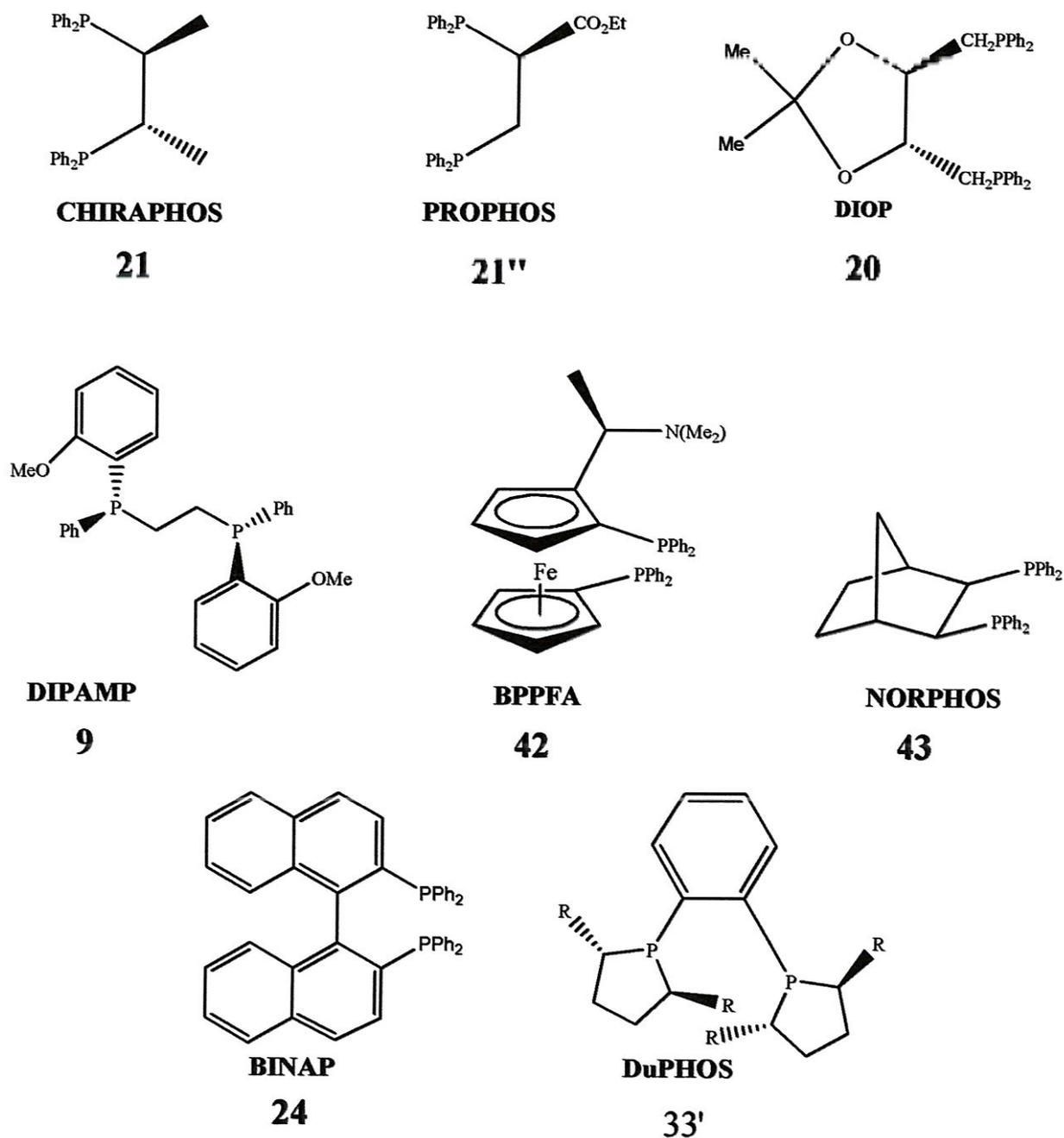


Figure 7 : les ligands les plus utilisés dans l'hydrogénation asymétrique.

Pour la série du ligand DUPHOS, Burk a démontré un bon résultat dans l'hydrogénation de l'acide  $\alpha$ -acylaminoacrylique. La chiralité est située dans l'anneau du phospholane<sup>29</sup>.

L'activité optique élevée a été réalisée sur les substrats de l'hydroamine dont l'atome d'oxygène ou le l'amide est attaché assez rigidement entre le substrat

oléfinique et le centre du métal, par une double Liaison oléfinique. Le mécanisme de hydrogénation asymétrique de l'acide  $\alpha$ -acylamino acrylique a été étudié principalement par Halpern<sup>48</sup> et Brunel<sup>49,50</sup> par spectroscopie RMN et RX, pour donner des informations détaillées sur l'étude cinétique de la réaction.

Un aperçu étendu et systématique du substrat oléfinique qui peuvent être produit par une hydrogénation catalytique énantiosélective par le complexe Rh-(I)<sup>19</sup>, indique l'approche du catalyseur influée par plusieurs conditions structurales au sujet des quatre substituants sur la double liaison de l' $\alpha$ -acétamidocinnamique qui sont illustrés sur la figure [8].

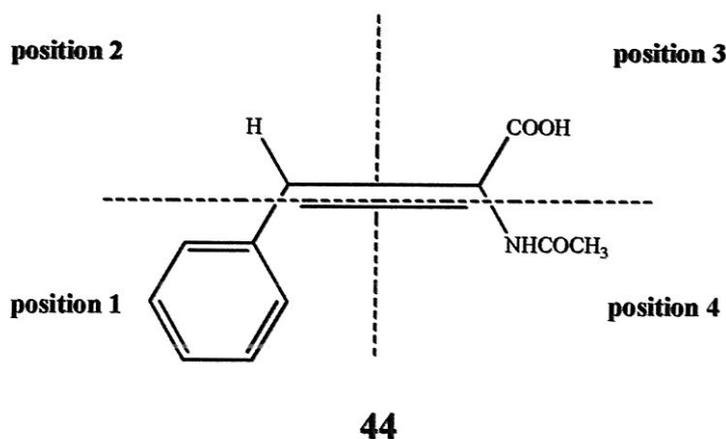


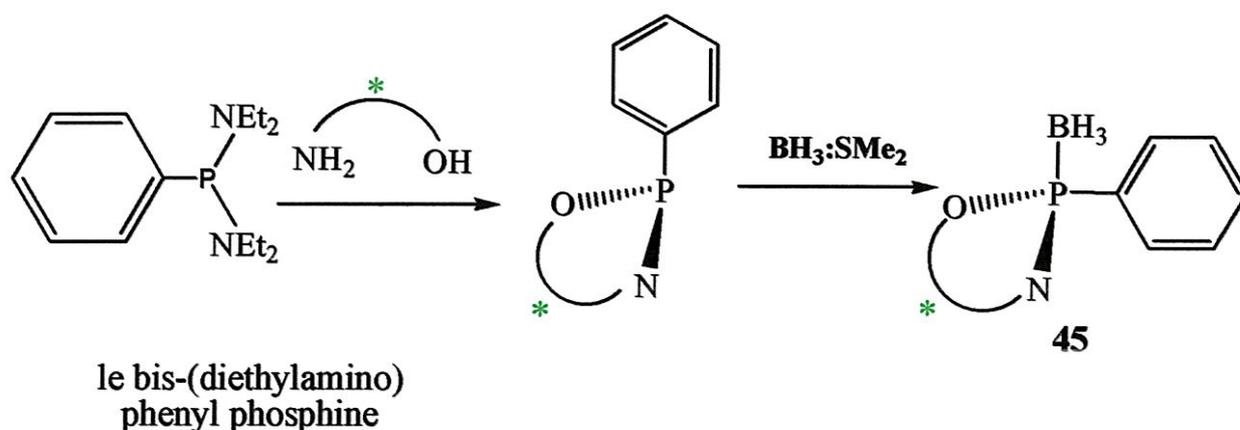
Figure 8 : les positions structurales d'une oléfinique dans l'hydrogénation catalytique.

## *CHAPITRE DEUX*

*Le complexe oxazaphospholidine  
borane*

## I. INTRODUCTION

Ce chapitre traite principalement la préparation stéréosélective des complexes d'oxazaphospholidine borane chiraux. Ces composés sont utilisés comme des ligands en catalyse asymétrique, et comme des précurseurs clés pour préparer le P-phosphine stéréogénique. Ils sont préparés à partir d'un aminoalcool, énantiomère pur approprié et la bis-(diéthylamino) phosphine, suivi de la protection de l'atome de phosphore avec le borane, comme est montrée dans le schéma [2 3].



**Schéma 23 : la préparation des complexes d'oxazaphospholidines borane.**

## II. LA SYNTHÈSE DE LA BIS-(DIÉTHYLAMINO) PHENYL PHOSPHINE

Juge et collaborateurs ont préparé la bis-(diéthylamino) phosphine<sup>42.43.51.52</sup>, suivie d'une cyclisation diastéréosélective et une caractérisation du produit final.

Ces composés portent un groupe lié à l'atome de phosphore du début jusqu'à la fin. Selon la nature du substituant sur le phosphore, on a les différentes bis-(diéthylamino) phosphines préparées qui sont montrées sur la figure suivante.

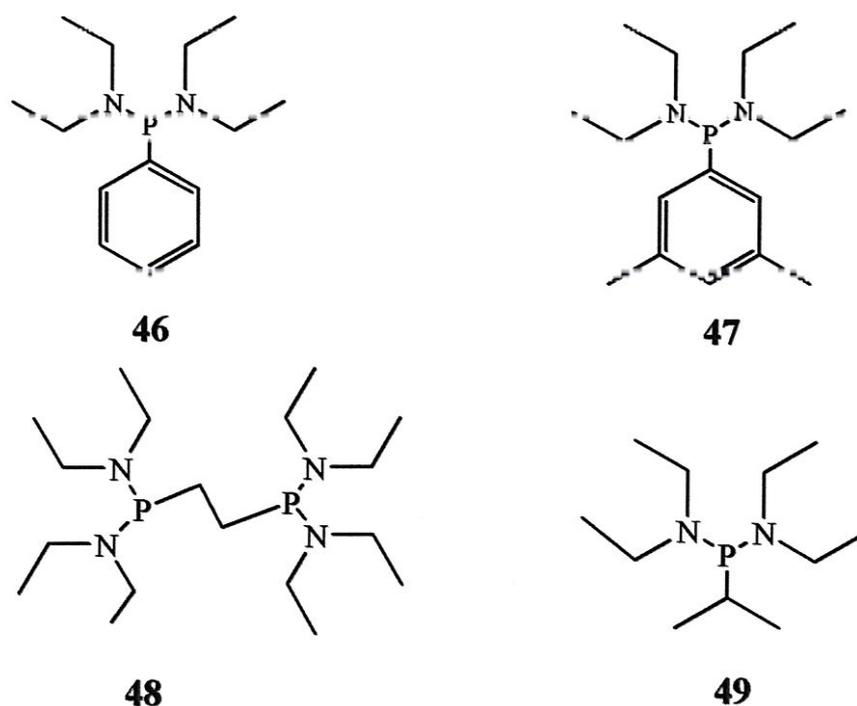


Figure 9 : les bis-(diéthylamino) phosphines les plus utilisées.

La littérature rapporte que le précurseur le plus employé pour préparer une phosphine stéréogénique est le composé 46 qui porte le groupe phényle. Van Leuwen's en collaboration avec Kamer<sup>53</sup> ont utilisé d'autres composés ayant des substituants autres que le phényle tels le para trifluorométhyl benzène, le mésitylène et le para anisole (50, 51, 52).

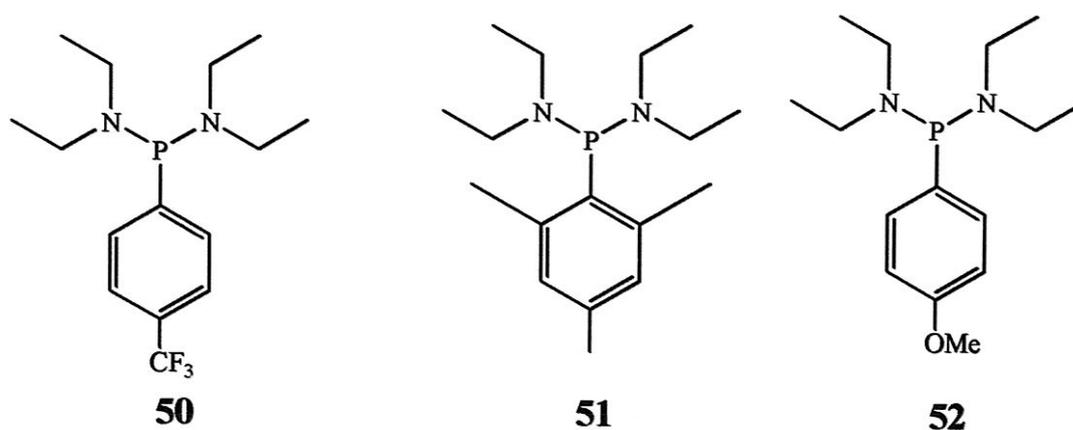
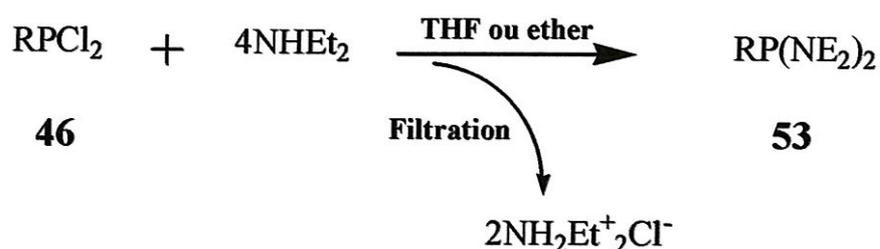


Figure 10 : les bis-(diéthylamino) phosphines utilisées par Mezzetti.

Brunel <sup>54</sup> a préparé des ferrocényle diphosphines en utilisant les composés **50** et **53** comme des produits de départ. Il a étudié les effets électroniques en hydroformylation, tandis que l'intérêt de Mezzetti s'est porté sur les effets stériques sur la même réaction.

Les bis (diéthylamino) phosphines **50** et **52** ont été employés avec succès pour préparer le P-stéréogénique phosphine. Par contre lorsqu'on synthétise **51**, il a été constaté que les réactions sont lentes et elles se font avec un faible rendement. Pour cela, l'utilisation de ce ligand phosphoré en synthèse des composés phosphorés est très rare. On donne un aperçu synthétique sur les autres précurseurs phosphorés **46**<sup>52</sup>, **47**, **48**, **49**<sup>55</sup>, ces bis-(diéthylamino) phosphines sont les précurseurs pour la synthèse des mono et bidentate phosphines, avec leurs différentes propriétés stériques et électroniques dues aux groupes alkyles qui sont substitués à l'atome de phosphore.

Parmi les méthodes existantes pour préparer de tels composés, la méthode classique qui est la substitution du chlore par le groupe amine qui est représentée dans l'équation suivante.



**Schéma 24 : Préparation de la bis-(diéthylamino) phosphine.**

La réaction entre le dichloro phosphine **46** et un équivalent de la diéthylamine dans une quantité suffisante d'éther ou de tétrahydrofurane, conduit au produit **46** avec un rendement de 65 % à 72%. La réaction a été faite

dans du tétrahydrofurane ou dans l'éther à température ambiante<sup>43</sup>. Pour **46**, **48** et **49** ont été aussi préparés dans du toluène à température ambiante. On a constaté que la décomposition et l'oxydation étendues ont eu lieu dans la réaction dans le tétrahydrofurane. Cette préparation se fait avec un faible rendement, et avec un temps de réaction plus long de soixante douze heures.

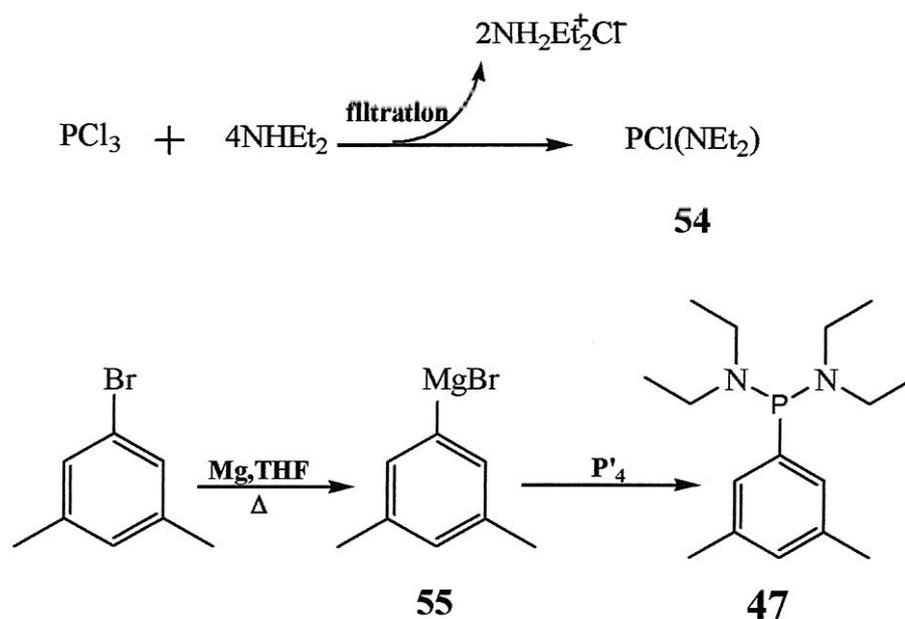
La voie classique pour la synthèse de ce genre de précurseurs, est basée sur la réaction entre un équivalent de réactif de Grignard et le trichloro phosphine, comme c'est montré dans l'équation suivant.



Schéma 25 : Préparation d'un magnésien.

Cette voie semble être facile à réaliser, une recherche bibliographique<sup>56</sup> confirme qu'il n'est pas facile de trouver la stoechiométrie exacte entre le réactif de Grignard et le chlorure de phosphore. Des produits disubstitués et trisubstitués sont habituellement formés dans un mélange variable donnant des composés très complexes, et très difficiles à séparer, avec le composé **P<sub>1</sub>** comme produit majoritaire. Les impuretés qui existent avec le dichloro alkyl phosphine, réagiraient également avec de la diéthylamine dans la prochaine étape, et puis avec de l'aminoalcool dans la synthèse de l'oxazaphospholidine borane.

La stratégie synthétique pour la préparation de **47** se compose de deux étapes principales représentées dans le schéma suivant.

Schéma 26 : la préparation de  $\text{P}_2$  en deux étapes principales.

La première étape est la préparation du composé, le chloro bis (diéthylamine) phosphine. La deuxième est la réaction de ce produit selon une attaque nucléophile avec le réactif de Grignard  $\text{P}'_5$ . Dans cette dernière étape les liaisons P-N demeurent inchangées.

Dans la préparation du chloro bis (diéthylamino) phosphine, on a observé qu'il existe une relation entre les proportions du trichloro phosphine et de la diéthylamine. La stœchiométrie est de 1:4 respectivement pour  $\text{PCl}_3$  et  $\text{NHEt}_2$ . Ils ont constaté que les meilleurs résultats obtenus ont été réalisés lorsque le rapport est de 1:3,6. Les spectres RMN ( $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ) ont confirmé qu'en quantité stœchiométrique de la diéthylamine fournit une certaine quantité de la tris (diéthylamine) phosphine qui influe sur la formation spécifique de la bis (diéthylamine) phosphine. Quand la proportion était exactement 1:3,6, ils ont observé qu'il y a un seul produit **54**. Ce produit est un liquide sensible à l'air, fumant et malodorant.

La caractérisation ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), de la bis-(diéthylamino) phosphine sont données dans le tableau ci-dessous.

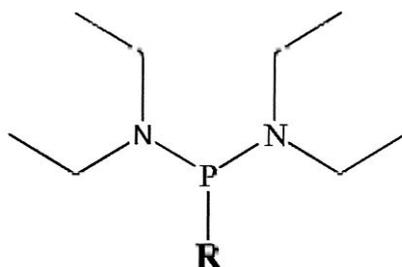


Figure 11 : structure général de bis-(diéthylamino) phényl phosphine.

Composés	Rendement	<sup>31</sup> P NMR (ppm)	<sup>1</sup> H NMR (ppm)	<sup>13</sup> C NMR (ppm)
54	64	147.6	3.10-3.18 ( <i>m</i> , H) 1.11 ( <i>t</i> , H, 7.1)	42.1 ( <i>d</i> , C, 17.8) 13.8 ( <i>d</i> , C, 4.6)
46	74	98.7	3.05-3.15 ( <i>m</i> , H) 1.11 ( <i>t</i> , H, 7.1)	42.8 ( <i>d</i> , C, 16.4) 14.7 ( <i>d</i> , C, 3.2)
47	86	97.9	3.07-3.19 ( <i>m</i> , H) 1.15 ( <i>t</i> , H, 3.2)	41.8 ( <i>d</i> , C, 16.4) 13.6 ( <i>d</i> , C, 3.2)
48	—	101.5	2.87-3.10 ( <i>m</i> , H) 0.85-1.30 ( <i>m</i> , H)	42.5 ( <i>d</i> , C, 14.1) 14.5 ( <i>d</i> , C, 3.2)
49	82	90.3	2.94 ( <i>m</i> , H) 0.97 ( <i>t</i> , H, 7.0)	41.5 ( <i>d</i> , C, 16.0) 13.9( <i>s</i> , C)

Tableau 4 : les caractéristiques des différentes bis-(diéthylamino) phosphines.

### III. LA SYNTHÈSE DES COMPLEXES D'OXAZAPHOSPHOLIDINE BORANE

#### III.1. la synthèse à partir d'éphédrine et de la bis (diéthylamino) phényl phosphine

Grabulosa et collaborateurs ont étudié la réaction de cyclisation. Ils ont réalisé la réaction dans des conditions douces. Ils ont utilisé comme solvant le dichlorométhane, sous deux températures 50°C et 65°C. Ils obtiennent toujours le

produit de cyclisation avec un rendement plus faible, environ 20%. Le temps de réaction est de quarante huit heures, et on obtient d'autres produits secondaires.

Une autre réaction a été faite pour l'obtention directe de **56'** par condensation entre le dichloro phényl phosphine et la (-) éphédrine, sans le besoin de préparer la bis diéthylamino phosphine. Cette réaction est illustrée dans l'équation ci-dessous. Cette possibilité est intéressante, car elle est réalisée avec une étape de moins.

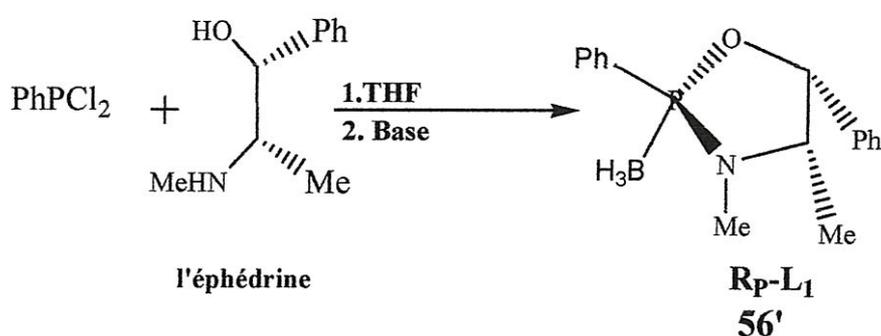


Schéma 27 : préparation de L<sub>1</sub> à base de dichloro phényle phosphine.

Les bases utilisées sont le carbonate de sodium anhydre, le carbonate de potassium anhydre, le carbonate de césium anhydre, la pyridine et la triéthylamine, avec différentes conditions de dilution et de température. Par exemple avec les carbonates de sodium et de potassium, à la température ambiante, ils n'ont pas pu identifier le produit cyclisé. Les produits sont peut être des produits d'oxydation et des oligomères. Ils ont utilisé le tétrahydrofurane, mais aucun résultat intéressant n'est obtenu, malgré l'utilisation du carbonate de césium qui est plus soluble dans le tétrahydrofurane.

Dong Yu<sup>57</sup> a préparé la tertio butyl oxazaphospholidine à partir du dichloro tertio butyl phosphine et l'éphédrine, en utilisant la triéthylamine comme base.

### III.2. la synthèse à partir d'éphédrine et de la bis (diéthylamino) 3,5- diméthyl phényl phosphine

L'idée est la préparation des dérivés de 57, mais avec des substituants plus encombrants sur l'atome du phosphore. Mezzetti a utilisé la phosphine 47.

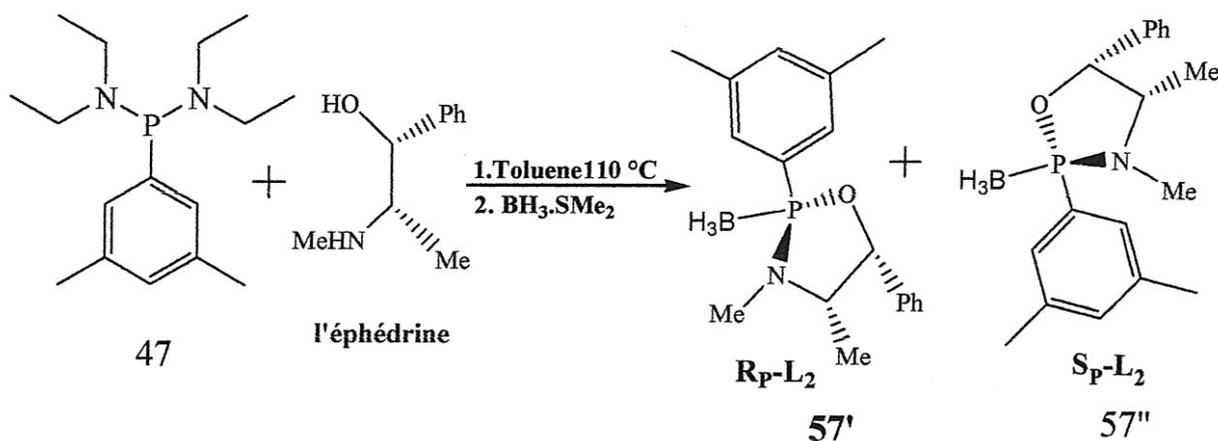


Schéma 28: obtention de deux diastéréoisomères des complexes oxazaphospholidine 57.

Grabulosa a employé un substituant sur l'atome de phosphore, plus encombrant, le -1 bromo -3,5 diméthyl benzene qui est un produit commercial, pour préparer 47. Il a fait le suivi de la réaction par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ . Durant toute la réaction, sur les spectres, on n'a pas observé la présence de la bis (diéthylamino) phosphine. La RMN a montré la présence du produit sous les formes diastéréoisomères, et la présence d'autres produits secondaires tels les oxydes et les oligomères.

### III.3. les caractéristiques des deux complexes

Le composé 56' a été caractérisé, même la littérature rapporte sa structure des rayons X. Les spectres du composé 57' ressemble à ceux de 56', et leurs spectres sont représentés dans le tableau ci-dessous.

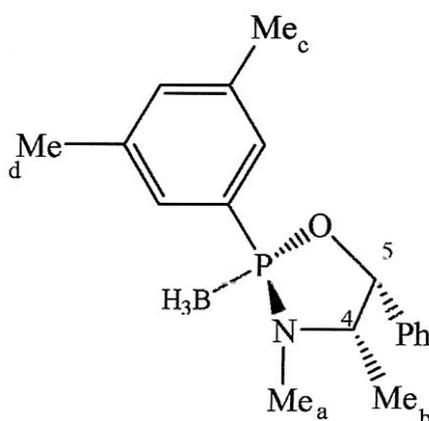


Figure 12 : Structure de (57').

Composé	$^{11}\text{B}$ NMR ppm	$^{31}\text{P}$ NMR ppm	$^1\text{H}$ NMR ppm	$^{13}\text{C}$ NMR ppm
$\text{R}_\text{P}\text{-L}_1$	- 41.1 (d, 78)	134.5 (q, 71)	3.66 (m, $\text{H}_4$ ) 5.58 (d, $\text{H}_5$ , 6, 3) 2.66 (d, $\text{Me}_a$ , 11.0) 0.81 (d, $\text{Me}_b$ , 6.5)	59.1 (d, $\text{C}_4$ , 1.7) 84.2 (d, $\text{C}_5$ , 7.8) 29.5 (d, $\text{Me}_a$ , 8.1) 13.6 (d, $\text{Me}_b$ , 3.5)
$\text{R}_\text{P}\text{-L}_2$	- 40.8 (d, 78.4)	135.1 (q, 71)	3.67 (m, $\text{H}_4$ ) 5.59 (d, $\text{H}_5$ , 6, 3.) 2.68 (d, $\text{Me}_a$ , 10.9) 0.82 (d, $\text{Me}_b$ , 6.5) 2.38 (d, $\text{Me}_c$ , d, 6.5)	59.1 (d, $\text{C}_4$ , 1.6) 84.1 (d, $\text{C}_5$ , 7.5) 29.5 (d, $\text{Me}_a$ , 8.1) 13.5 (d, $\text{Me}_b$ , 3.4) 21.4 (s, $\text{Me}_c$ , d)

Tableau 5 : RMN des deux complexes d'oxazaphospholidine borane ( $\text{R}_\text{P}\text{-L}_1$ ,  $\text{R}_\text{P}\text{-L}_2$ ).

Une remarque, le pic du groupe méthylique sort dans des endroits différents pour chaque composé, dans le spectre  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

### III.4. la synthèse à partir d'éphédrine et de bis (diéthylamino) isopropyl phosphine

Grabulosa<sup>59</sup> et Rodríguez ont essayé un nouveau substituant sur le phosphore. Ils ont remplacé le substituant aromatique par un substituant alkyle. Il garde les mêmes conditions expérimentales, le seul inconvénient pour cette méthode, le temps de réaction est légèrement plus long, soixante douze heures.

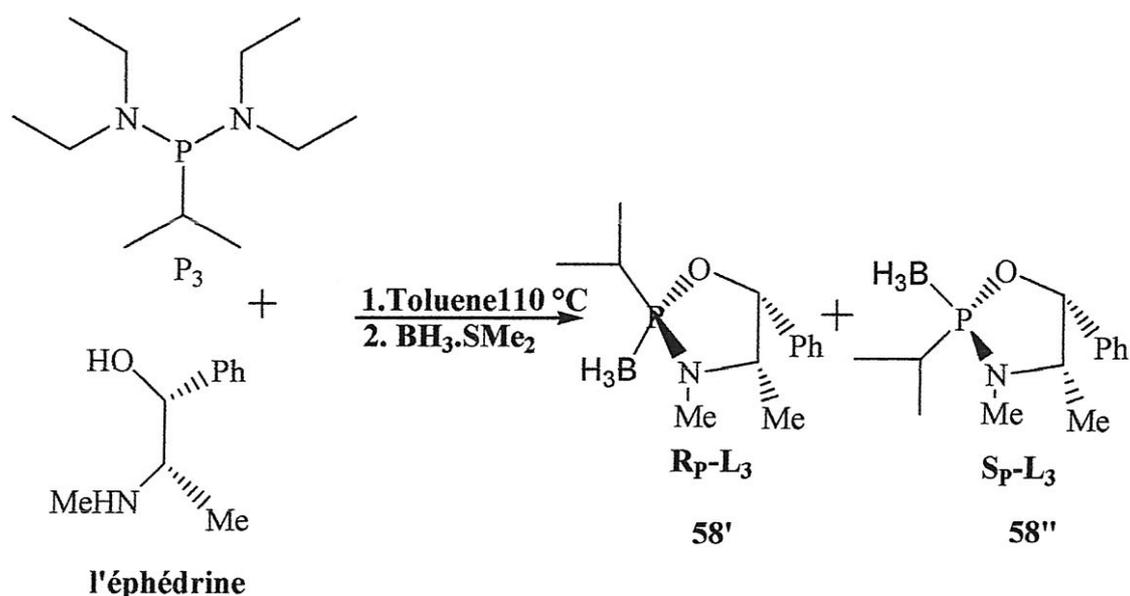


Schéma 29 : l'obtention des deux diastéréoisomères du complexe d'oxazaphospholidine.

Avant l'addition du borane, l'analyse spectroscopique par RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{P}^{31}$ ) a confirmé la présence des deux diastéréoisomères. Les diastéréoisomères sont obtenus avec un excès énantiomérique de 60%. D'autre part, la condensation directe du dichloro isopropyl phosphine avec le chlorhydrate d'éphédrine à température ambiante pendant deux heures, puis l'addition d'une base (la diéthylamine) pour la neutralisation. Cette méthode est utilisée pour améliorer

dans ce cas la stéréosélectivité, de plus pour éviter l'étape de la préparation de la bis-(diéthylamino) phényl phosphine, qui est très difficile à purifier. Ils n'ont pas pu séparer les diastéréoisomères soit par chromatographie, soit par recristallisation.

#### IV LA SYNTHÈSE DE PHOSPHOROTHIOTE D'OLIGONUCLEOSIDE

Les phosphorothiote d'oligonucléoside (PS-Oligo<sup>58</sup>) sont évalués en clinique contre les maladies virales tel le Sida et le Cancer<sup>52</sup>. Ils sont obtenus par la synthèse d'un mélange de  $2^n$  diastéréomères ( $n$ : nombre de phosphorothiote employant avec une phase solide de phosphoramidite) dans un synthétiseur spécifique. Parmi les oligonucléosides intéressants sont représentés dans la figure suivante.

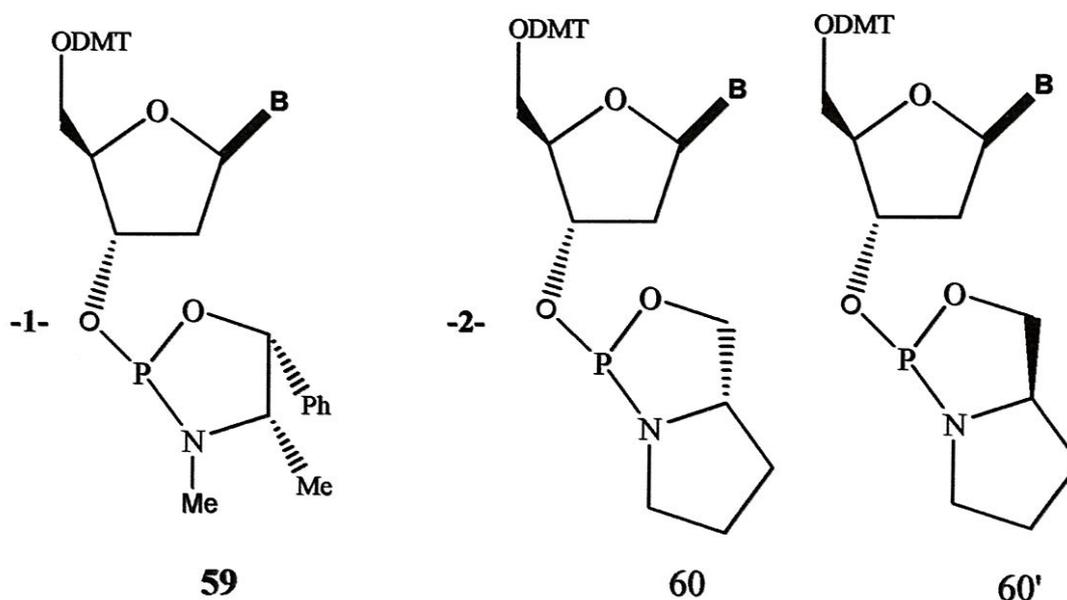


Figure 13 : la famille l'intéressant de (PS-Oligos).

Dong Yu, Gérard Bouno<sup>56.59</sup> et Agrawal, ont synthétisé des polymères à partir du trichloro phosphine et la (S) (+)-2-pyrrolidine méthanol, comme le montre le schéma suivant.

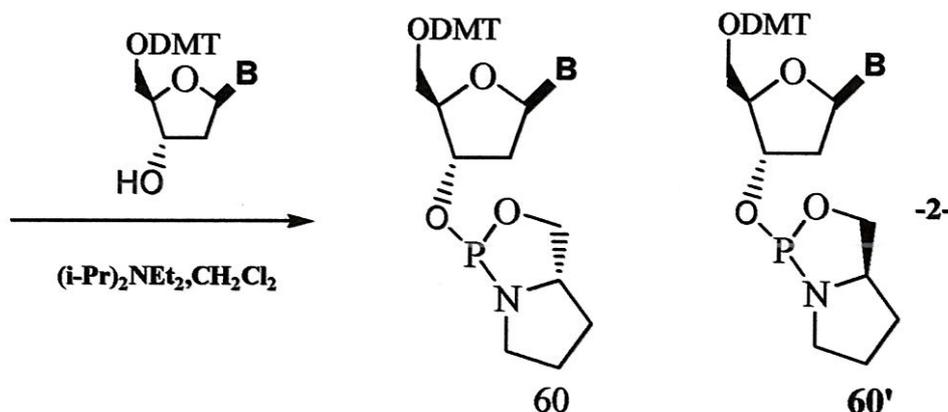
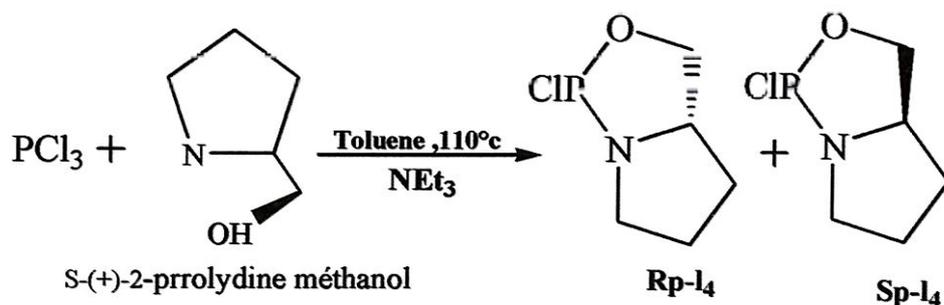


Schéma 30 : la synthèse du (PS-Oligos) a base de complexe oxazaphospholidine 60.

## V. PREPARATION DE LA BIS (OXAZAPHOSPHOLIDINE) BORANE

Grabulosa a essayé de préparer la bis-(oxazaphospholidine) borane à partir d'un précurseur de type 48 avec un pont d'éthylène, qui représente un précurseur pour la diphosphine DIPAMP, avec une configuration absolue différente dans l'un ou les deux atomes de phosphore, comme le montre dans le schéma suivant.

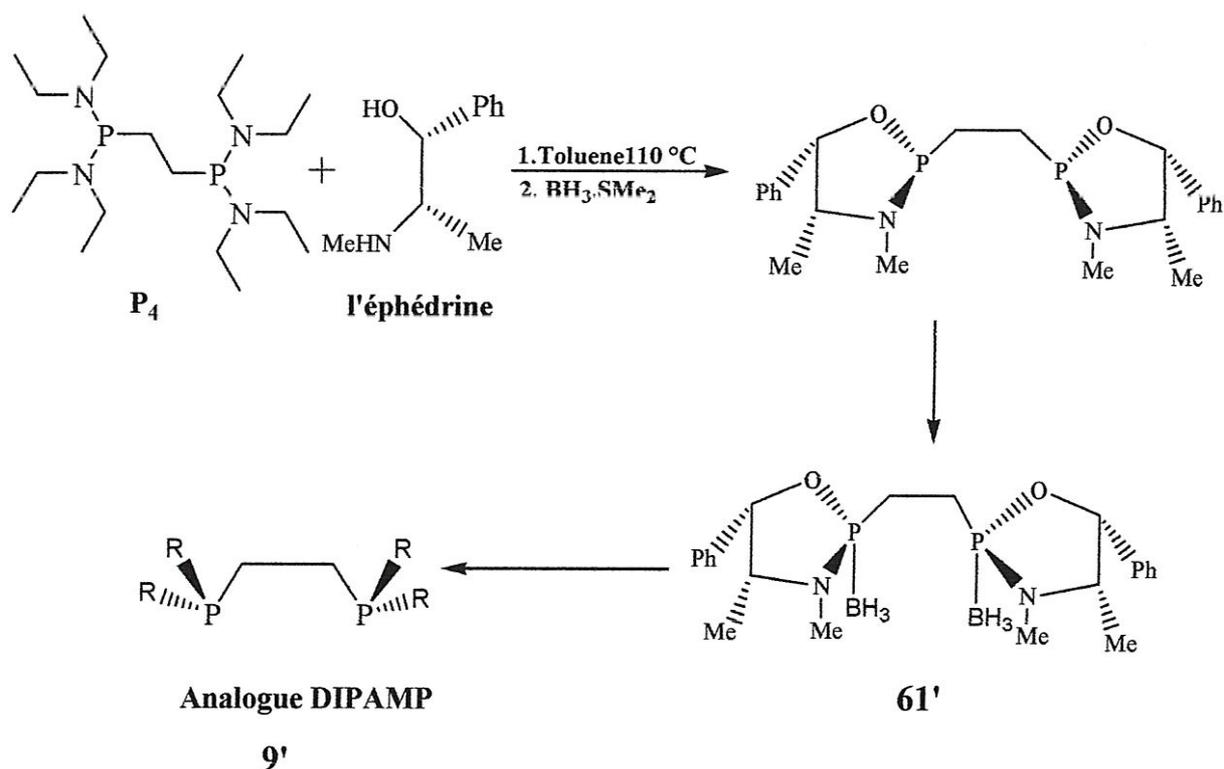
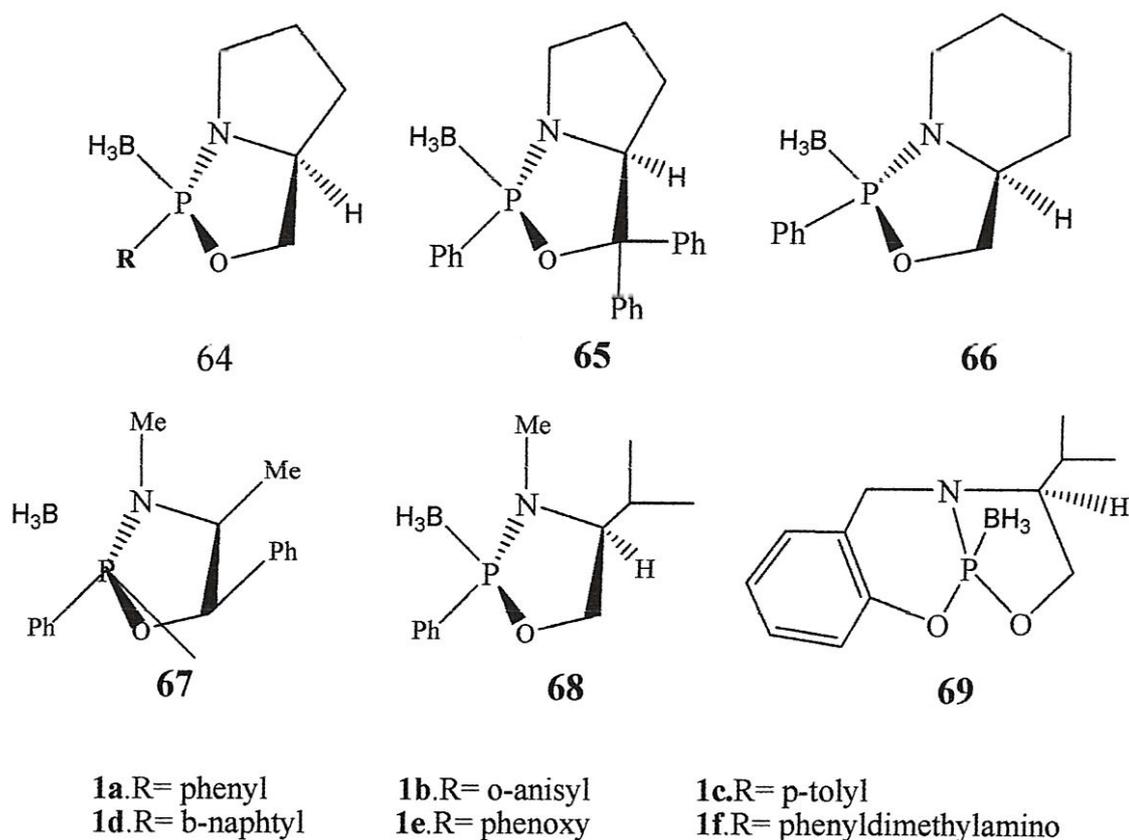


Schéma 31 : la synthèse de bis-(oxazaphospholidine)-diborane a base d'éphédrine 61.

La réaction a été réalisée entre deux moles d'éphédrine et une mole de bis-(diéthylamino) phényl phosphine dans du toluène à reflux. La littérature rapporte qu'à la fin de la réaction un produit blanc collant a été obtenu. Ce produit n'est pas soluble dans les solvants organiques. Ce type de synthèse représente deux inconvénients, concerne la formation des espèces oligomères et des polymères, de plus, une possibilité de condensation dans des étapes successives pour donner un mélange de polymères.

Comme c'est indiqué dans la littérature, tous les modifications (la température, le temps et les concentrations des réactifs) ont donné le même résultat des polymérisations. Ainsi Grabulosa a choisi un autre précurseur chimique 62 avec une structure rigide le (S)-(+)-2-pyrrolidinéméthanol dans les conditions habituelles.





**Figure 14 : des complexes d'oxazaphospholidine borane.**

Une grande variété d'oxazaphospholidine ont été préparée à partir de la (S) (+) prolinol et le bis-(diéthylamino) phényl phosphine. Chaque fois il modifie le groupe alkyle de  $RP(NEt_2)_2$ . Ces ligands ont été appliqués avec succès dans les différentes réactions énantiosélectives telles la cycloaddition, la carbonylation et l'amination.

Pour la réduction des acétophénone prochirales, nous avons rapporté les résultats de l'étude réalisée pour la réaction catalytique. Buono<sup>56</sup> a trouvé que l'acétophénone transformée totalement en alcool correspondant en un temps moins de cinq minutes. Ce résultat varie avec la quantité catalytique et la température comme le montre le tableau suivant.

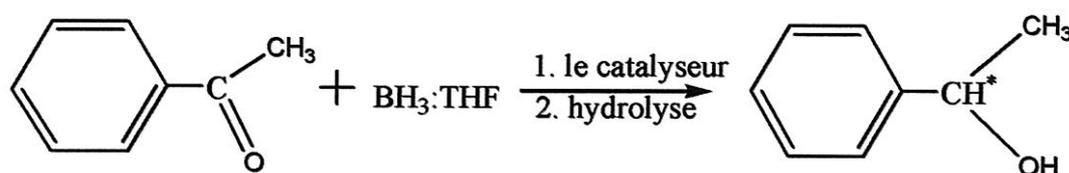
entrée	complexe	reaction <sup>b</sup>		réaction <sup>c</sup>		Configuration absolue
		e.e. (%) <sup>e</sup>	Rendement (%)	e.e. (%) <sup>e</sup>	Rendement (%)	
1	<b>1a</b>	33	75	≥ 99	74	R
2	<b>1b</b>	36	73	≥ 99	76	R
3	<b>1c</b>	31	76	≥ 99	69	R
4	<b>1d</b>	30	69	≥ 99	71	R
5	<b>1e</b>	22	72	≥ 99	76	R
6	<b>1f</b>	37	72	≥ 99	69	R
7	<b>2</b>	10	76	≥ 99	76	R
8	<b>3</b>	8	81	≥ 99	75	R
9	<b>4</b>	0	83	≥ 99	86	-
10	<b>5</b>	1	77	5	73	-
11	<b>6</b>	3	78	5	75	-

**b** : cétone / borane / le catalyseur (1/1/0.02).

**c** : cétone / borane / le catalyseur (1/1/1 )

**e** : l'excès énantiomérique déterminé par RMN.

**Tableau 6 : réduction des acétophénone avec le borane.**



le catalyseur = le complexe d'oxazaphospholidine borane **70**

**Schéma 33 : la réduction énantiosélective.**

A partir de ces résultats, Buono a proposé un mécanisme réactionnel à base des observations expérimentales pour la réduction énantiosélective, qui est montré dans le schéma suivant.

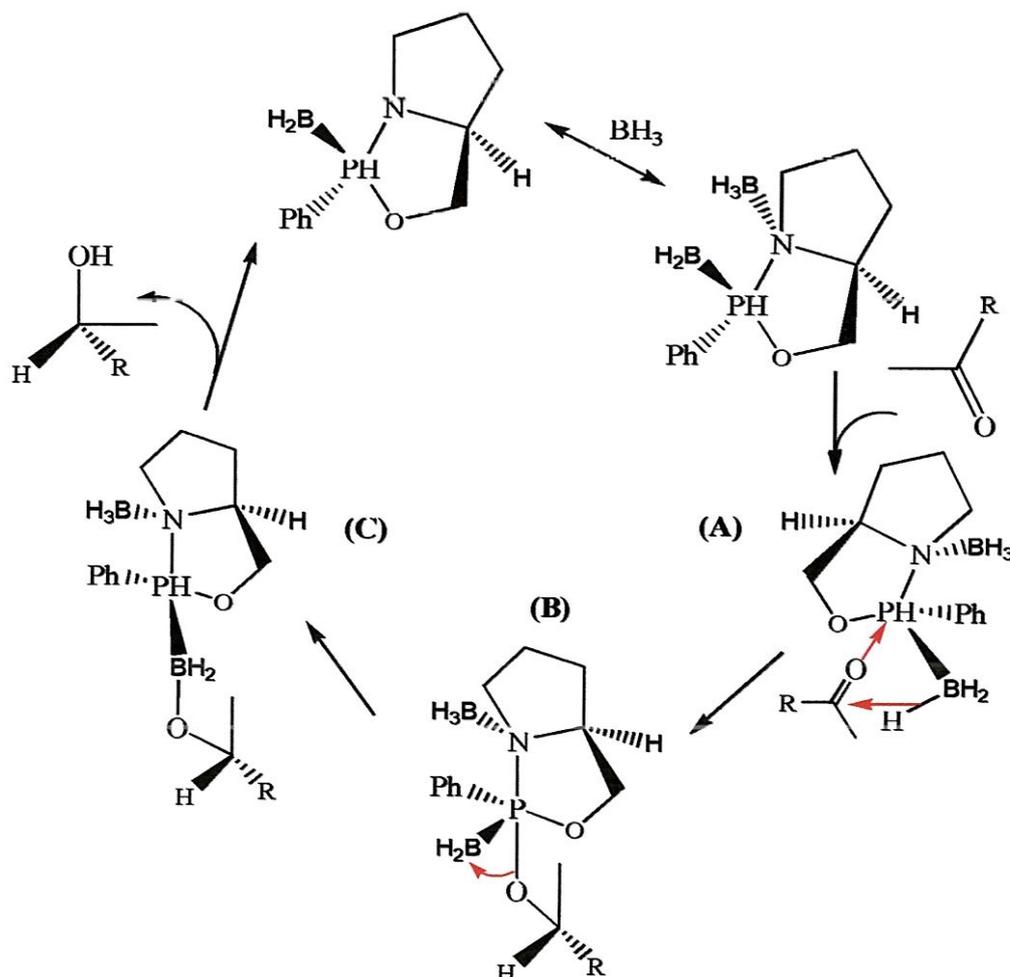


Schéma 34 : le mécanisme de la réduction énantiosélective.

L'acétone va s'approcher en position anti par rapport à la liaison P-N. Le borane de la solution se lie à l'atome d'azote par coordination, ceci augmente le caractère électrophile de tétra coordinat de l'atome de phosphore, l'approche de la cétone forme un intermédiaire bipyramidal dans laquelle les cinq chaînons d'anneaux d'oxazaphospholidine est placé dans la position apical de l'azote coordonné par le borane. L'oxygène de la cétone et l'oxygène du cycle temps que le groupe phényl et le borane est en position équatorial Le transfère intramoléculaire de groupe borane, au visage de silicium de la cétone dans la

forme (A), par l'intermédiaire d'un anneau à cinq chaînons par un processus cyclique.

Ce dernier est transféré apical de l'oxygène de l'atome de phosphore ou le borane électrophile selon un mécanisme approprié le complexe (C) qui mène à une dissociation résultante de l'alkoxy borane et le complexe 1a et l'alcool chiral.

# *CHAPITRE TROIS*

*Partie pratique*

## I INTRODUCTION

Notre objectif est de synthétiser des hétérocycles phosphorés et de les appliquer dans l'hydrogénation asymétrique des cétones.

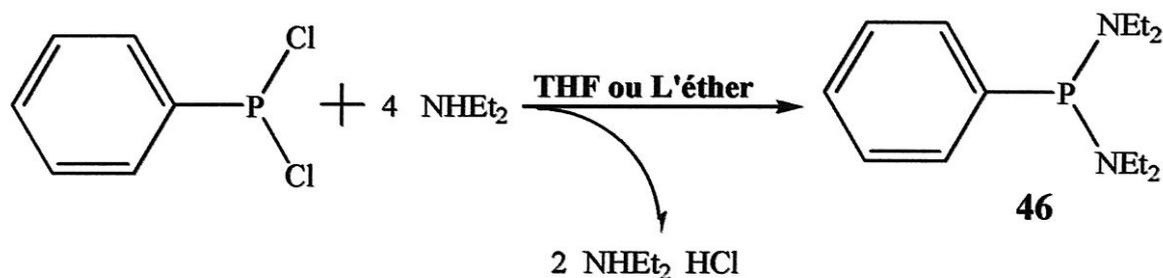
Il existe plusieurs méthodes de préparer des hétérocycles phosphorés, on a opté pour celle qui donne un seul produit ou deux, sous forme de deux diastéréoisomères. Ainsi on évite les séparations des produits dans des mélanges. Cette méthode consiste à condenser une bis (diéthylamino) phényl phosphine avec un alcool aminé.

## II BIS (DIETHYLAMINO) PHENYL PHOSPHINE

La bis (diéthylamino) phényl phosphine est obtenue à partir du dichloro phényl phosphine et de la diéthylamine. La réaction est une réaction classique. C'est une substitution bimoléculaire entre le chlore et une amine. Elle se fait à température ambiante, dans l'éther anhydre et sous atmosphère d'azote. On a fait réagir une mole de phosphine avec quatre moles de diéthylamine. Deux moles de diéthylamine substituent les deux chlores, et les deux autres moles réagissent avec l'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate correspondant. On a obtenu le chlorhydrate de diéthylamine qui est un solide blanc et la bis (diéthylamino) phényl phosphine, un liquide incolore.

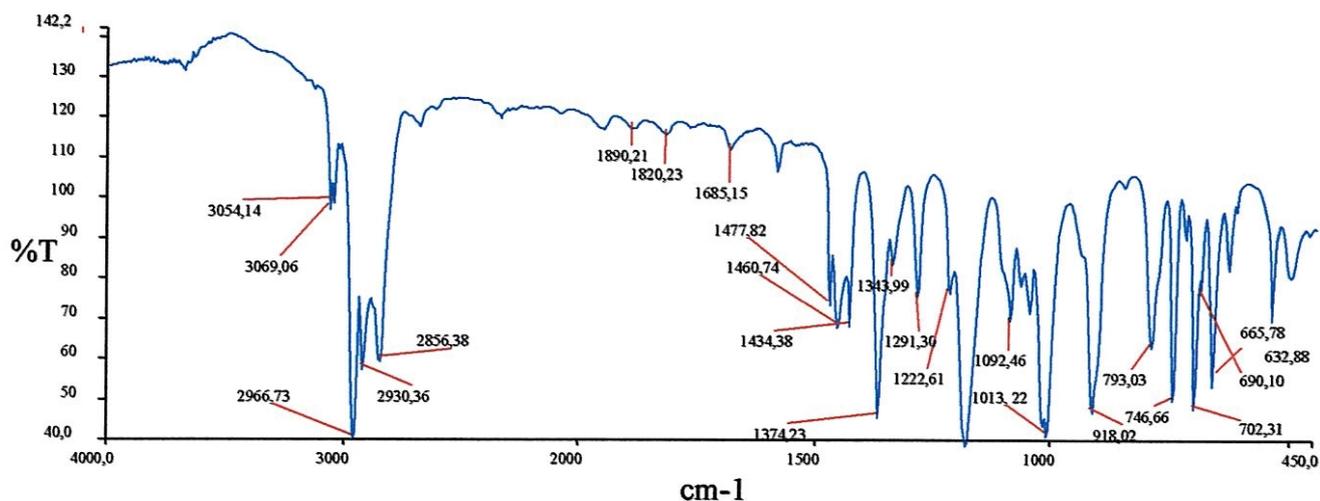
La purification est très difficile. Il se forme une mousse qui empêche la distillation de se dérouler correctement. On a chauffé avec un bain d'huile, malgré plusieurs essais, le produit se dégrade. On a essayé avec une calotte chauffante, c'est toujours le même résultat, le produit est dégradé. Le chauffage est réalisé avec une flamme de bec de Bensen. On trouve encore des difficultés, mais le produit n'est pas purifié. Il existe un solide (peut être le chlorhydrate de

diéthylamine) qui empêche la distillation de se dérouler correctement. Pour éviter la formation de ce solide, on a refait la réaction, en utilisant une mole de phosphine pour huit moles de diéthylamine. On a purifié la bis (diéthylamino) phényl phosphine qui est un liquide incolore. Son point d'ébullition est de 110°C sous 90 mm Hg.



**Schéma 35 : Préparation de la bis-(diéthylamino) phényl phosphine.**

On a enregistré le spectre d'infra rouge de la bis (diéthylamino) phényl phosphine qui a confirmé la structure. Il est identique à celui de la littérature. Le tableau et la figure suivants montrent les pics caractéristiques de notre produit.



**Figure 15 : spectre IR de la bis-(diéthylamino) phényl phosphine.**

Nombre d'onde	Type de Vibration (cm-1)	liaison	Fonctions
3054.14 - 3069.06	élongation de liaison aromatique.	(C-H)	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
2966.73	élongation asymétrique.	(C-H)	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>3</sub>
2930.36 - 2856.38	élongation symétrique.	(C-H)	-CH <sub>3</sub>
1890.21 - 1820.23 1685.15	harmonique de déformation.	(C-H)	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
1477.82-1460.74- 1434.38	Elongation.	(P-N)	amine
1374.23 - 1343.99 1291.30	Elongation.	(P-C)	P-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , -CH <sub>2</sub>
1222.61 – 1110 1092.46	Elongation.	(C-N)	amine tertiaire
702,31 - 690,10 - 665,78	Déformation dans le plan.	-	-CH <sub>2</sub> , (-CH <sub>3</sub> )

**Tableau 7 : pics caractéristiques de la bis (diéthylamino) phényl phosphine.**

La littérature nous donne toutes les caractéristiques de la bis (diéthylamino) phényl phosphine, et en particulier les spectres de la résonance magnétique nucléaire du phosphore, du proton et du carbone. Ainsi on a un pic du phosphore qui apparaît à 98,7 ppm pour la RMN <sup>31</sup>P, les protons de l'éthyle lié à l'atome de l'azote, qui apparaissent à 3,05-3,15 et à 1,11 ppm pour la RMN <sup>1</sup>H, et la RMN <sup>13</sup>C nous donne des pics à 42,8 ppm et 14,7 ppm.

### III OXAZAPHOSPHOLIDINE BORANE

Après avoir bien purifié la bis (diéthylamino) phényl phosphine, nous avons distillé aussi les solvants et sécher l'amino alcool qui est hydroscopique. Aux

solvants, on ajoute du sodium coupé en très petits morceaux, et on distille les solvants qui sont utilisés directement. Si le solvant est conservé pour deux ou trois jours, on lui ajoute du sodium. A l'alcool aminé, on additionne du toluène sec qu'on évapore. On refait l'opération trois fois.

La préparation de l'hétérocycle se fait par cyclisation de la phosphine aminée avec un amino alcool. La réaction de cyclisation se déroule en deux étapes. La première est une substitution nucléophile d'un azote par l'oxygène de l' amino alcool selon un mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire classique. La deuxième étape est aussi une substitution nucléophile intramoléculaire d'un azote par un autre azote. Cette dernière réaction est en compétition avec la réaction de l'azote libéré. La configuration absolue de l'atome de phosphore est majoritairement R.

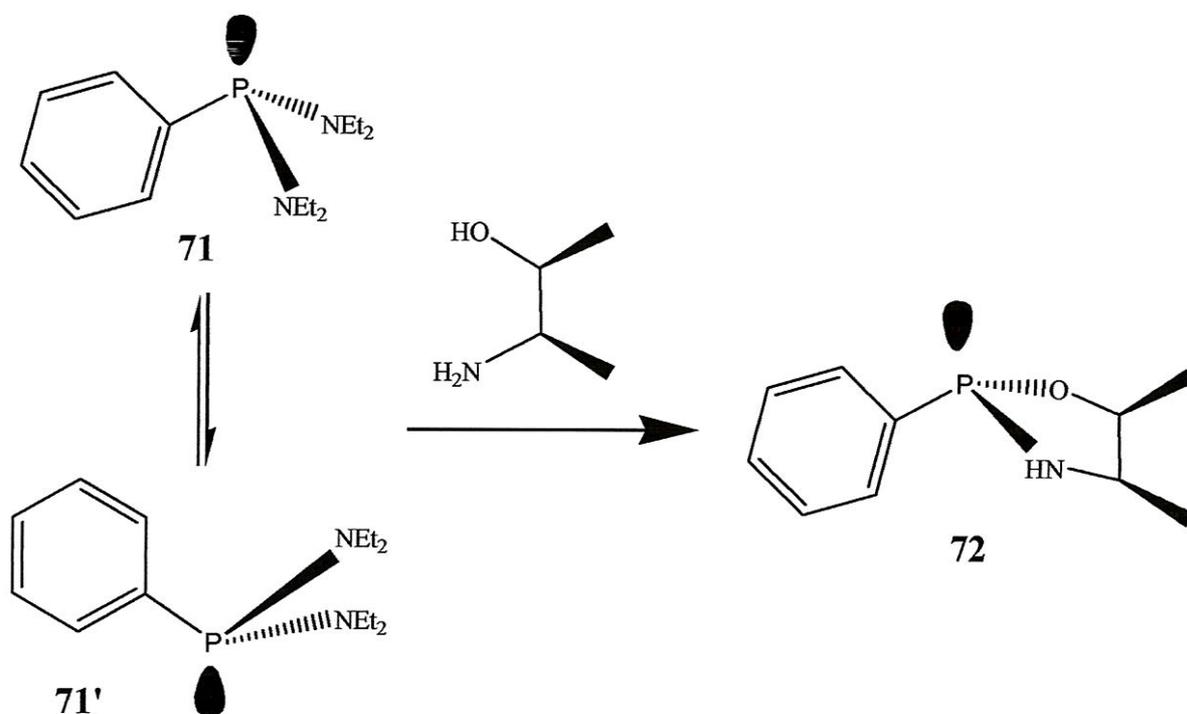


Schéma 36 : réaction de cyclisation.

L'oxygène attaque dorsalement des deux cotés, on aura théoriquement un mélange de deux diastéréoisomères avec 50% l'un, et 50% de l'autre diastéréoisomère. Ce n'est pas le cas. Pratiquement on obtient toujours la configuration R pour l'atome de phosphore en grande quantité. Les diastéréoisomères sont dédoublables, soit par recristallisation fractionnée, soit par chromatographie sur colonne de silice. Ce dédoublement lorsque le mélange est total, est très difficile à réaliser pratiquement. Le phosphore et l'azote appartiennent à la même classe chimique (dans la même colonne de Mendéliev). Cette classe est connue : il y a le doublet sur l'azote (le phosphore), il y a inversement instantané de configuration absolue, comme c'est illustré dans la figure suivante. La molécule existe sous forme de deux configurations, mais un seul composé.

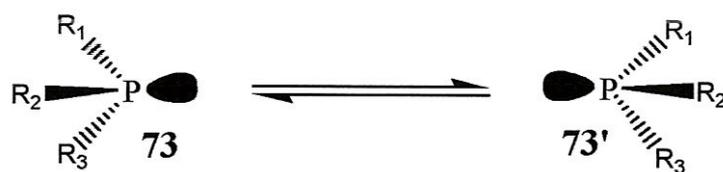


Figure 16 : inversement de configuration.

Pour bloquer cet inversement instantané, on substitue l'atome de l'azote (le phosphore) avec un quatrième substituant, on obtient un ammonium (un phosphonium) où il n'y a plus d'inversement. Dans notre cas la formation du cycle empêche cet inversement rapide. On peut proposer le mécanisme suivant, sur le schéma ci-dessous.

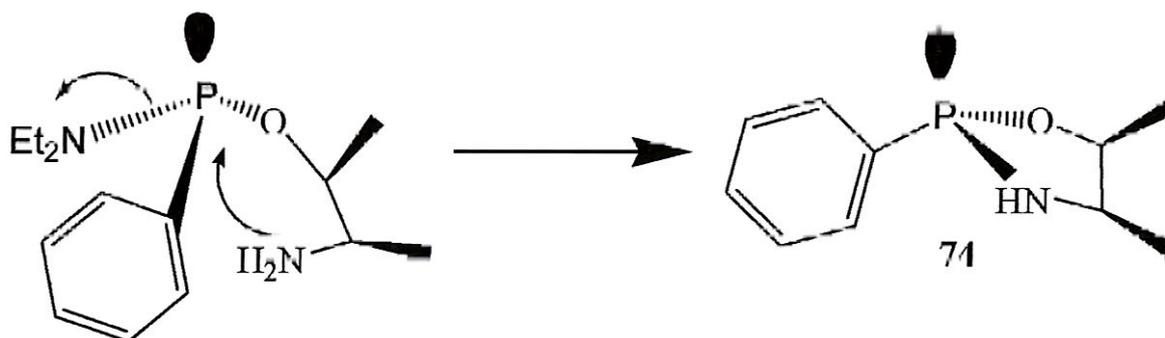


Schéma 37 : mécanisme de la cyclisation.

La réaction terminée, on ajoute en excès du diméthyl sulfure borane pour bloquer l'atome de phosphore, dans le but de le conserver d'une part, et d'autre part le produit devient un solide qui peut être facilement purifié par recristallisation. La déprotection se fait rapidement et facilement, il suffit d'ajouter de la diéthylamine.

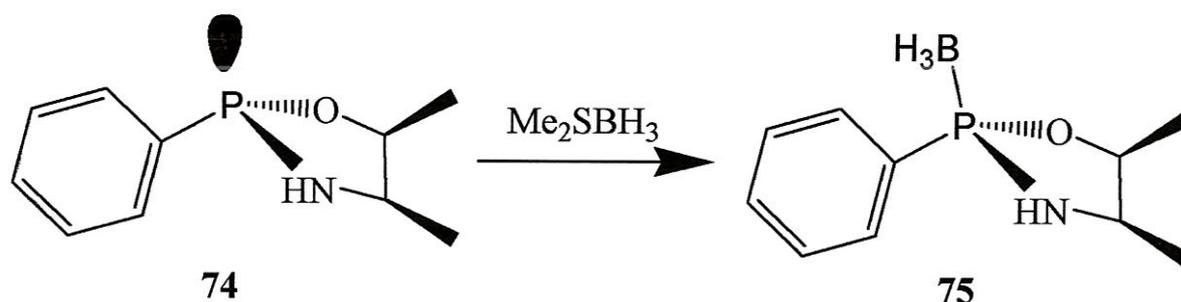


Schéma 37 : protection de l'atome de phosphore.

Toutes nos réactions de cyclisations ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM). Grâce à un ballon de baudruche, on crée l'atmosphère d'azote. Le mélange de la bis (diéthylamino) phényl phosphine et de la (S) (+) prolinol est chauffé à reflux dans du toluène. Après une nuit, on observe la formation de plusieurs produits et les produits de départ. On a distillé une deuxième fois le toluène. On a refait la réaction, on remarque les mêmes observations. Cette fois-ci on a séché la prolinol, on ajoute du toluène, et on

évapore sous vide. On refait l'opération de séchage trois fois. C'est un séchage par Dean Stark. Lorsqu'on fait la CCM, les taches des produits de départ n'apparaissent PLUS sur la plaque de silice. Le produit formé reste collé à la base. On laisse la réaction se refroidir jusqu'à température ambiante. On ajoute du tétrahydrofurane borane au mélange réactionnel, sous agitation. Après quelques instants, il se forme un solide blanc. On laisse sous agitation toute une nuit. On évapore le solvant.

On a fait une chromatographie flash. Des petites quantités de la bis (diéthylamino) phényl phosphine et de la prolinol ont été obtenues de l'ordre de 1%. On a essayé d'extraire notre produit. On mélange la silice de la chromatographie avec du toluène, et on chauffe quelques heures, puis on filtre, et on évapore on ne trouve aucun produit. On a employé aussi l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane, l'éther, le tétrahydrofurane, le dioxane et l'isopropanol. Le produit est toujours accroché à la silice. Il y a eu peut être réaction entre la silice et le phosphore. Lorsqu'on prépare les catalyseurs à partir des métaux de transition et des phosphines, on enlève le borane. Dans notre cas, le borane ajouté a réagi avec la diéthylamine formée lors de la réaction, qui n'est pas éliminée. On a obtenu le complexe de diéthylamine borane.

Dans la bibliographie la diéthylamine formée est éliminée soit par balayage d'azote, soit en ajoutant l'oxygénate d'azote. Dans notre cas on l'élimine par aspiration sous vide. Un tuyau relie la réaction à un piège qui est lui-même relié à un vide, mais il est relié au vide par une aiguille, ainsi le solvant n'est pas aspiré. On a fait un essai à blanc. On a mélangé quarante millilitre de toluène, et dix millilitre de diéthylamine qui est l'équivalent formé dans notre réaction. On a pu séparer les dix millilitres de l'éthylamine. Le même montage est utilisé dans la réaction de cyclisation. Après avoir distillé la bis (diéthylamino) phényl phosphine, et séché la prolinol en employant le toluène anhydre, on mélange la phosphine et l'amino alcool, puis on chauffe à soixante dix degré celsius. La température fixée, on aspire toute la diéthylamine formée. On obtient une quantité

de la diéthylamine presque égale à celle calculée théoriquement. On laisse la réaction à reflux (bain d'huile 110°C) toute une nuit. La réaction terminée on évapore le solvant, on ajoute du dichlorométhane puis le complexe de tétrahydrofuranne borane.

Tous les essais sont réalisés avec la (S) (+) pyrrolidine méthanol et la bis (diéthylamino) phényl phosphine. La réaction est mise au point, il nous ne reste plus qu'à l'appliquer aux différents amino alcools que nous possédons : l'amino-3 phényl-1 propanol, l'éphédrine, l'amino-2 butanol-1, la prolinol et la cis amino-1 indanol-2. Les formules développées des amino alcools utilisés sont illustrées dans la figure suivante.

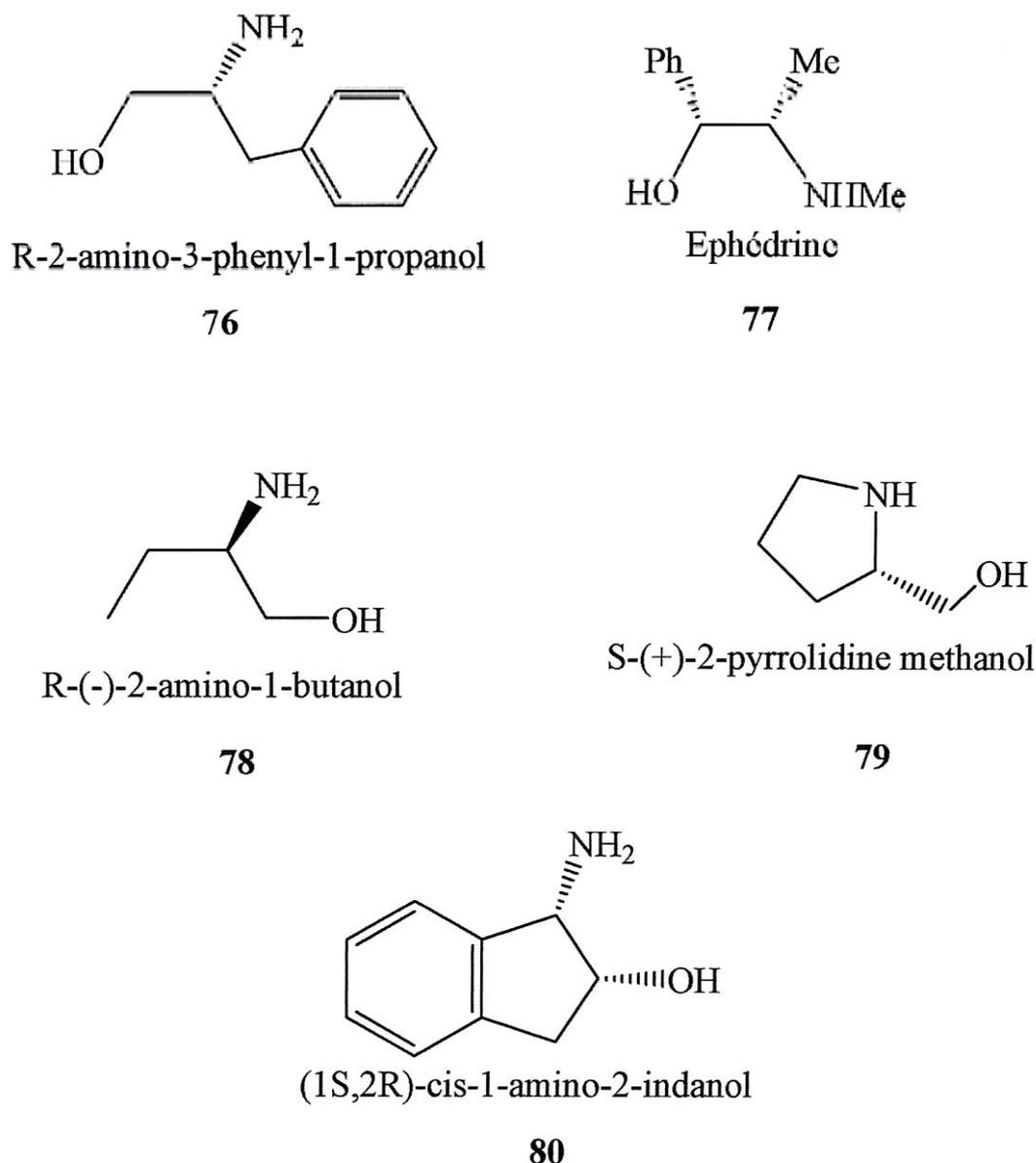
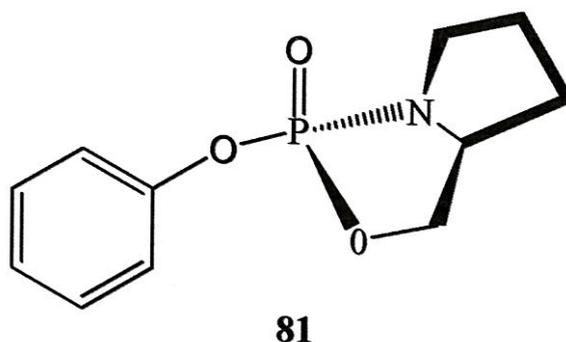


Figure 17 : formule développée des amino alcools employés.

Les complexes d'oxazaphospholidine borane obtenus à partir de l'éphédrine, de la prolinol et de l'indanol sont préparés aussi sous leur forme d'oxyde. On peut donner quelques caractéristiques : la RMN du phosphore, du proton et du phosphore. Par exemple le bicyclo préparé par une autre méthode, à partir de la prolinol et de l'oxyde trichlorophosphine en présence de la triéthylamine est représenté sur la figure suivante, et il a les caractéristiques suivantes en RMN

(données suivantes sont celles de la bibliographie). RMN  $^{31}\text{P}$ . (40,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 38,0$  RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1,78 ; 2,01 ; 2,90 ; 3,67 ; 3,93 ; 4,19 ; 4,40 ; 6,89-7,30$ . RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 27,8 ; 29,8 ; 44,9 ; 63,4 ; 70,1 ; 110,6 ; 117,5 ; 119,3 ; 131,9 ; 134,8-162,3$ .



**Figure 18 : formule développée de phénoxy-2 oxa-3 aza-1 phospha-2 cyclo (3,3,0) octanone-2.**

On a préparé deux complexes d'oxazaphospholidine borane en utilisant les deux amino alcools, le prolinol et l'éphédrine. Le pouvoir rotatoire du complexe du phényl-2 oxa-3 aza-1 phospha-2 cyclo (3,3,0) octane borane à 20°C est de  $[\alpha]_D = + 19$  ( $c = 0,5 \cdot 10^{-3}$  mole / litre, isopropanol), et pour le complexe de 3,4-diméthyl 2,5-diphényl 1,3,2-oxazaphospholidine borane est de  $[\alpha]_D = + 24$  ( $c = 2,5 \cdot 10^{-3}$  mole / litre, dichlorométhane). De même on a enregistré les spectres d'infra rouge. On a observé les bandes  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) du :

- phényl-2 oxa-3 aza-1 phospha-2 cyclo (3,3,0) octane borane :  $\text{CH}_2$  cyclique (2990, 1442) C-H aromatique (1631, 1592) B-H (2312) P-O-C (1155, 980) P-N (1479, 1376).

- 3,4-diméthyl 2,5-diphényl 1,3,2-oxazaphospholidine borane : CH (2950, 2975, 2850) B-H (2340, 2360) P-O-C (1110, 1120, 1210, 960) P-N (1471, 1372).

Les deux complexes préparés sont représentés sur la figure suivante

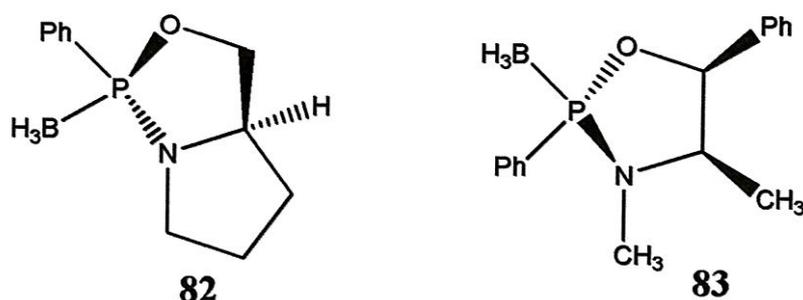


Figure 19 : formule développée des deux complexes préparés.

#### IV MODE OPERATOIRE

Les solvants ont été distillés sous atmosphère d'azote en présence de sodium ou en présence d'hydrure d'aluminium et de lithium, et ils sont dégazifiés. Les réactifs sont séchés par azéotropie. On met le réactif et vingt millilitre de toluène anhydre, et on évapore sous vide. On refait l'opération trois fois.

##### IV-1. Préparation de la bis (diéthylamino) phényl phosphine

A huit moles de diéthylamine dans quarante millilitres d'éther anhydre, sont ajoutés une mole de dichloro phényl phosphine dans vingt millilitres d'éther anhydre sous atmosphère d'azote. L'addition terminée, on continue l'agitation pendant deux heures. On filtre le chlorhydrate et on évapore l'éther. On distille le produit sous pression réduit. Le rendement est de 90 %.

#### IV-2. Préparation des cycles oxazaphosphorés

Le mélange d'une mole de la bis (diéthylamino) phényl phosphine et de deux moles de la prolinol dans du toluène sec sont chauffés à 110°C pendant vingt quatre heures. La réaction est suivie par CCM. On évapore le toluène, on dissout le produit dans le dichlorométhane, et on ajoute deux moles du complexe de tétrahydrofuranne borane. Le rendement est de 96 %.

## CONCLUSION

Notre travail est de préparer les complexes d'oxazaphospholidine borane. Après plusieurs essais de préparation de la bis-(diéthylamino) phényl phospholidine, on a trouvé que les meilleurs conditions sont huit moles de diéthylamine pour une mole de dichlorophosphine. Dans ces conditions la distillation se fait sans trop de difficulté, car les traces de chlorhydrates gênent énormément le déroulement de la distillation. La mise au point de la réaction de cyclisation est réalisée. les solvants anhydres et les réactifs secs, nous ont permis que la difficulté réside dans l'élimination de la diéthylamine formée lors de la réaction de cyclisation. Pour l'éliminer on a laissé la réaction durant deux heures à 70 °C, puis on a augmenté la température à 110°C. La chromatographie sur couche mince a permis de nous donner la fin de la réaction lorsque l'amino alcool n'apparaît pas en ultra violet. Nous avons préparé deux complexes boranes. Prochainement on essayera de les recristalliser et de les caractériser.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] - R. A. Aiken; S. N. Kilenyi; *Asy. synthesis* Blackie Academic Professional, 1992.
- [2] - H. B. Kagan; *Chiral ligands for asy. Catalysis*; In *Asymmetric synthesis*; J. D. Morrison, Ed. Academic Press; 5, pp1, 1985.
- [3] - B. Bosnich, *Asymmetric catalysis*; 1986.
- [4] - H. B. Kagan; T. P. J. Dang; *Chem. Soc. Chem. Commun*, 1971.
- [5] - B. Bosnich; N. K. Roberts, *Asymmetric catalytic hydrogenation*; In *Catalytic Aspects of Metal Phosphine Complexes*; E. C. Alyea, and D. W. Meek; Ed. American Chemical Society: D.C. Washington, 1982.
- [6] - X. Zhang; Z. Chen; G. Zhu; Q. Jiang; D. J. Xiao, *Org. Chem*, 63, 5631–5635. 1998.
- [7] - H. B. Kagan; M. Sasaki, *Optically active phosphines: Preparation, uses and Properties*; in the chemistry of organophosphorus compounds, F.R. Hartley, Ed; John Wiley ET Sons, Vol.1, pp 51, 1990.
- [8] - W. S. Knowles; B. D. Vineyard; M. J. Sabacky; G. L. Bachman; D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 5946–5952, 1977.
- [9] - T. Imamoto; T. Oshiki; T. Onozawa; T. Kusumoto; K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* 112, 5244–5252, 1990.
- [10] - A. R. Muci; K. R. Campos; D. A. Evan, *J. Am. Chem. Soc.* 117, 9075, 1995.
- [11] - E. J. Corey; Chen, Z; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 11000–11001, 1993.
- [12] - M. D. Fryzuk; B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 6262, 1977.
- [13] - B. Bosnich; N. K. Roberts; P. A. MacNeil, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 2273–2280, 1981.
- [14] - D. P. Riley; R. E. Shumate, *J. Org. Chem.* 45, 5187–5193, 1980.
- [15] - R. Noyori; A. Miyashita; H. Takaya; K. Toriumi, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 7932–7934, 1980.
- [16] - R. Noyori, *Tetrahedron*, 50, 4259–4292, 1994.
- [17] - R. Schmid; M. Cereghetti; B. Heiser; P. S; H. Hansen. *Chim. Acta*, 71, 897, 1988.
- [18] - R. Schmid; J. Foricher; M. Cereghetti; P. Schonholzer, *Helv. Chim. Acta*, 74, 370, 1991.
- [19] - R. Noyori, *Asymmetric catalysis in organic synthesis*; John Wiley et S. Nagoya, 1993.
- [20] - R. Noyori; H. Takaya; K. Mashima; K. Koyano, *J. Org. Chem.* 51, 629, 1986.
- [21] - J. M. Brown; N. W. Alcock; D. I. Hulmes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 4, 743–
- [22] - R. B. King; J. B; C. D. Hoff; L. Marko, *J. Org. Chem.* 44, 3095, 1979. 756, 1993.

- [47] - W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.*, 1445-1446, 1968.
- [48] - J. Halpern, *Asymmetric catalytic hydrogenation: Mechanism and origin of enantioselection*; In *Asymmetric synthesis*; Morrison, J. D. Ed ; Academic Press, Vol. 5, pp 41, 1985.
- [49] - J.M Brunel, O.C hiodi, F. Bruno, F. Fotiadu, Gérard Buono, *Org. Chem.*, 529, 285-294, 1997.
- [50] - E. B. Kaloun.; R. Merdes; J. P. Genêt; J. Yziel, S. Jugé, *Org. Chem.* 529, 445-463, 1997.
- [51] - F. Maienza, F. Spindler, M. Thommen, B. Pugin, C. Malan, Mezzetti, A. *Org. Chem.* 67, 5239-5249, 2002.
- [52] - U. Nettekoven, P. C. Kamer, J. van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics*, 19, 4596-4607, 2000.
- [53] - U. Nettekoven, P. C. J. Kamer, P. van Leeuwen, M. Widhalm, A. L. Spek, M. Lutz, *J. Org. Chem.*, 64, 3996-4004, 1999.
- [54] - J.M Brunel, O.C hiodi, F. Bruno, F. Fotiadu, Gérard Buono, *Org. Chem.*, 529, 285-294, 1997.
- [55] - T. A. Van der Knaap, T. C. Klebach, F. Visser, Bickelhaupt, F. Ros, P. E. J. Baerends, C. H. Stam, M. Konijn, *Tetrahedron*, 40, 765-776, 1984.
- [56] - A. Leyris, D. Nuel, M. Achard, and Gérard Bouno, *Tetrahedron Lett.*, 46, 8677-8680, 2005.
- [57] - Yu Dong, Nan-Hui Ho, W. Tan, S. Agrawal, *Tetrahedron Asymmetry*, 6, 5, pp 1051-1054, 1995.
- [58] - P. L. Radha Krishnan.; M. J. Guo, Dong Yu S, *Agr. Tetrahedron Letter* ; 39, 2491-2494, 1998.
- [59] - ~~Thèse de~~ doctoral Grabulosa. *Chimie. inorganique*; UV: UB, 2005.

- [23] - K.A.chiwa; H.Takahashi; M.Hattori; Morimoto, T. *Tetrahedron Letters*, 27, 4477–4480, 1986.
- [24] - T. V.Rajanbabu; A. L.Casalnuovo, *J.Am.Chem.Soc.* 118, 6325–6326, 1996.
- [25] - K.Yamamoto; Saeed-ur-rahman, *Chem.Lett.* 1603–1606, 1984.
- [26] - K. Achiwa; K. Inoguchi; S.Sakuraba, *Synlett* 169–178, 1992.
- [27] - K.Achiwa; T.Morimoto; H.Takahashi; K.Fujii; M.Chiba, *Chem. Lett.*, 2061, 1986.
- [28] - M. J Burk; J. E. Feaster; R. L.Harlow, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2,569–592, 1991.
- [29] - M. J. Burk; J. E.Feaster; W. A. Nugent; R. L Harlow, *Chem.Soc.* 115, 10125–10138, 1993.
- [30] - J.Holz; M.Qurimbach; U.Schmidt; D.Heller; R.Sturmer; A. Borner, *Org.Chem.* 63, 8031–8034, 1998.
- [31] - X.Zhang; Q.Jiang; Y.Jiang, D.Xiao, P .Cao, *Chem. letter.* 37, 1100–1103, 1998,
- [32] - K. M. Pietrusiewicz; M .Zablocka., *Chem. Rev.*, 94, 1375-1411, 1994.
- [33] - S. Otsuka, A.Nakamura, T.Kano, K.Tani,*Chem. Soc.*, 93, 4301-4303, 1971.
- [34] - K.Tani, L. D Brown, J.Ahmed, J. A.Ibers, M .Yokota, A.Nakamura, S.Otsuka, *Chem. Soc.*, 99, 7876-7886, 1977.
- [35] - Wild, S. B. *Coord. Chem. Rev.*, 166, 291-311, 1997.
- [36] - J. Albert. M.Cadena, J. R.Granell, G Muller,J. I .Ordinas, D Panyella, C. Puerta, C.Sañudo, Valerga, P. *Organometallics*, 18, 3511-3518, 1999.
- [37]- J.Albert; R.Bosque, J.Magali Cadena, S. Delgado, J. R Granell, G.Muller, J. I.Ordinas, M. Font Bardia, Solans, X. *Chem. Eur. J.*, 8, 2279-2287, 2002.
- [38] - A.Nudelman, D. J Cram, *hem. Soc.*, 90, 3869-3870, 1968.
- [39] - O.Korpium, K. Mislow, *Chem. Soc.*, 89, 4784-4786, 1967.
- [40]- O.Korpium, R. A.Lewis, J.Chickos, K. Mislow, *Chem. Soc.*, 90, 4842-4846, 1968.
- [41] - B.D Vineyard, W. S.Knowles, M. J Sabacky, G. L Bachman, D.Weinkauff, *J.Chem. Soc.*, 99, 5946-5952, 1977.
- [42] - S.Jugé, M.Stephan, J. A.Laffitte, J. P. Genet, *Tetrah. Lett*, 31, 6357-6360, 1990.
- [43] - S.Jugé, M.Stephan, R. Merdès, J. P.Genet, *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 531-533, 1993.
- [44] - E. J. Corey, Z.Chen, G. J.Tanoury, *Chem. Soc.*, 115, 11000-11001, 1993.
- [45] - J. V.Carey, M. D.Barker, J. M.Brown, Russell, *Chem.Soc.* 7, 831-839, 1993.
- [46] - L.Horner, H.Siegel, Büthe, H. *Angew. Chem.org*, 7, 942, 1968.

## مختصر البحث

يتكون ميدان البحث من مرحلتين أساسيتين, الأولى تتمثل في التحضير الكيميائي للمتفاعل ثنائي ليثيل أمين فينيل فوسفين, و الثانية في التحضير الكيميائي المركز للمركب اقزاز افسفوليدين بوران, حاليا تم تحضير مركبين بداية من البر و لينول والافدرين.

### Résumé

*Notre travail comporte deux étapes. La première étape est la préparation de la bis-(diéthylamino) phényl phosphine. La deuxième étape est la préparation du cycle d'oxazaohospholidine borane. On a synthétisé deux produits en utilisant la (1R, 2S)-(-) éphédrine et la (S)-(+)-prolinol.*

### Summary

*Our work comprises two stages. The first stage is the synthesis of the bis-(diethyl amino) phenyl phosphine. The second stage is the synthesis of the cycle of oxazaohospholidine borane. One synthesized two products by using it (1R, 2S) (-) ephedrine and the (S)-(+)-prolinol.*