



**UNIVERSITE DE OUARGLA**

N° D'ORDRE :.....  
N° DE SERIE :.....

**Faculté des Sciences et Sciences de L'ingénieur  
Département de Génie des Procédés**

**MEMOIRE**

*Présenté pour l'obtention du diplôme de*

**MAGISTER**

*Spécialité: Chimie Organique*

*Option : Chimie Organique Industrielle*

*Par l'étudiant : BOUHOUN ALI Mustapha*

**THEME**

***Synthèse de nouveaux oxydes de phosphines  
tri substituées utilisant des halogénures d'alkyles***

**SOUTENU PUBLIQUEMENT LE: 16 / 06 / 2004**

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE :**

<b>Mr. Ouahrani Rida</b>	<b>Maître de Conférence, Université de Ouargla</b>	<b>Président</b>
<b>Mr. Segni Ladjel</b>	<b>Maître de Conférence, Université de Ouargla</b>	<b>Examineur</b>
<b>Mr. Belaidi Salah</b>	<b>Maître de Conférences, Université de Ouargla</b>	<b>Examineur</b>
<b>Mr. Sekhri Lakhdar</b>	<b>Maître de Conférence, Université de Ouargla</b>	<b>Rapporteur</b>

**Année Universitaire 2003/2004**

## ***Avant-propos***

Les travaux faisant l'objet de cette thèse ont été effectués au laboratoire de chimie analytique au sein de l'institut des sciences exactes (université de Ouargla).

Au terme du travail, présenté dans cette mémoire de magistère, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ceux et celles, qui de près ou de loin, ont contribué à son élaboration par leurs collaborations scientifiques, leurs encouragements et surtout par leur soutien amical.

Mes remerciements s'adresse tout d'abord à mon promoteur le Docteur **SEKHRI Lakhdar**, qui a bien dirigé ce travail de mémoire avec la compétence, la rigueur et l'enthousiasme qui le caractérise. Il a toujours su être présent pour m'orienter dans mes travaux tout en me laissant libre dans mes initiatives. Son expérience et ses conseils avisés m'ont permis de mener à bien l'ensemble de ces recherches.

Je tiens à remercier Monsieur **Ouahrani. R** Maître de conférence à l'université de Ouargla, d'avoir bien voulu accepter de présider le jury de ma mémoire.

Je remercie Monsieur **Segni. L** Maître de conférence à l'université de Ouargla qui a accepté de juger ce travail et de participer au jury.

Je remercie Monsieur **Belaidi. S** Maître de conférence à l'université de Ouargla, d'avoir bien voulu accepter de participer à ce jury.

Je ne peux oublier mes amis M<sup>ed</sup> Belfare et Djamel Guilani T.S de laboratoire de l'université de Ouargla et Ali Douadi Maître Assistant à l'université de Ouargla pour leurs aides considérables durant tout ce travail.

Un grand merci est adressé à mes amis N. Aloui , T.Gougai et F. Mabrouk ingénieur de laboratoire à l'université de Ouargla pour leurs conseils judicieux et leurs aides durant tout ce travail.

Un grand merci est adressé à tous les enseignants de l'université de Ouargla, et à tous ceux qui d'une façon ou d'une autre m'ont fait part de leurs aides et ont contribué à l'élaboration de ce travail

Je remercie également Monsieur A. Banouna, L Baamer, N. Chaouch, N.Arbaoui, M. Sekirifa, S. Douis et S. Benfardjalla, M. Daghmouch, O. Rahim, N. Chaouch.S.Zaatoutte I. benmalek. H. Zaatoutte. S.Zaatoutte.

Je dédie enfin mon travail à mes parents et à ma famille pour leur soutien moral et leur affection durant tout ce temps.

## **Résumé**

L'oxyde de méthyl diphenyl phosphine (17) est synthétisé à partir de triphenyl phosphine et de l'iodure de méthyl avec un rendement de 87%.

L'oxyde de Sec-butyl diphenyl phosphine (20) est synthétisé a partir de triphenyl phosphine et de bromo-2- butane avec un rendement de 82 %.

L'oxyde de Sec-butyl diphenyl phosphine (20) est synthétisé à partir de chloro diphenyl phosphine et de bromo-2- butane avec un rendement de 86 %.

L'oxyde de Sec-butyl chloro phenyl phosphine (25) est synthétisé a partir de dichloro phenyl phosphine et de bromo-2- butane avec un rendement de 91 %.

Le pyroglutamate d'éthyle (28) est synthétisé a partir de l'acide glutamique et de l'éthanol avec un rendement de 87%.

**Mots clés** : oxydes de phosphines, chiral, pyroglutamate d'éthyle, catalyseur, synthèse asymétrique, énantiomeres.

## **Abstract**

Methyl diphenyl phosphine oxide (17) was synthesised from triphenyl phosphine and methyl iodide in 87% yield.

Sec-butyl diphenyl phosphine oxide (20) was synthesised from triphenyl phosphine and 2-bromo butane in 82 % yield.

Sec-butyl diphenyl phosphine oxide (20) was synthesised from chloro diphenyl phosphine and 2-bromo butane in 86 % yield.

Sec-butyl chloro phenyl phosphine oxide (25) was synthesised from dichloro phenyl phosphine and 2-bromo butane in 91 % yield.

Ethyl pyroglutamate (28) was synthesised from glutamic acid and ethanol in 87% yield.

**Key words**: phosphine oxides, chiral, éthyl pyroglutamate , catalyst, asymmétric synthesis, énantiomers.

## ملخص

أوكسيد مثيل ثنائي فنيل فوسفين (17) تم تحضيره بتفاعل ثلاثي فنيل فوسفين مع اليود المثيل بمرودود 87% .  
ثاني- بيوتيل ثنائي فنيل فوسفين (20) تم تحضيره بتفاعل ثلاثي فنيل فوسفين مع برومو-2- بيوتان بمرودود 82% .  
ثاني- بيوتيل ثنائي فنيل فوسفين (20) تم تحضيره بتفاعل كلورو ثنائي فنيل فوسفين برومو-2- بيوتان بمرودود 86% .  
ثاني- بيوتيل كلورو فنيل فوسفين (25) تم تحضيره بتفاعل كلورو ثنائي فنيل فوسفين مع برومو-2- بيوتان بمرودود 91% .  
تم تحضير بيرو جلوتامات الإيثيل (28) بتفاعل حمض الجلوتاميك مع الإيثانول بمرودود 87% .

الكلمات الدالة : أكاسيد الفوسفينات , كيرال , بيروجلوتامات الإيثيل , محفز , التصنيع اللاتناظري , إينوتيومر .

# SOMMAIRE

LISTE DES SCHEMAS.....	I
LISTE DES TABLEAUX .....	III
LISTE DES FIGURES.....	IV
Abréviations utilisées.....	V
<b>Introduction</b> .....	1
<b><u>Chapitre I : Etude bibliographique de la synthèse asymétrique</u></b>	
I.1 Définition d'un objet chiral .....	3
I.2 Etude historique sur les composés optiquement active .....	3
I.3 La synthèse asymétrique .....	4
I.4 Enantiosélectivité .....	4
I.5 Diastéroselectivité .....	6
I.6 Utilisation des auxiliaires chiraux .....	7
I.7 L'objectif de la synthèse asymétrique .....	7
I.8 La chimie des composés organophosphorés .....	9
I.8.1 Introduction historique .....	9
I.8.2 Les composés organophosphorés .....	9
I.9 Routes aux phosphines chirals .....	10
I.9.1 Quel sont les phosphines .....	10
I.9.2 Les composés de phosphines chirals .....	10
I.10 Utilisation des phosphines chirals comme des ligands dans la catalyse asymétrique .....	12
I.10.1 Réduction asymétrique des cétones .....	13

## **Chapitre II : La Chimie Organophosphorés**

II.1 Généralités .....	17
II.2 La Nucléophilie .....	18
II.3 Réaction de Wittig .....	20
II.4 Réactifs fonctionnalisés .....	23

### **Chapitre III : Résultats et Discussion**

III.1 Synthèse de l'oxaborolidine .....	25
III.2 Synthèse d'oxyde méthyl diphenyl phosphine .....	26
III.3 Synthèse d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl phosphine).....	29
III.4 Synthèse d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de chloro diphenyl phosphine).....	31
III.5 Synthèse d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine .....	33
III.6 Synthèse de pyroglutamate d'éthyle .....	35

### **Chapitre IV : Partie expérimentale**

IV.1 Techniques et appareils utilisés .....	39
IV.2 Synthèse d'oxyde méthyl diphenyl phosphine .....	41
IV.2.1 Préparation de l'iodure de méthyl triphenyl phosphinium .....	41
IV.2.2 Préparation d'oxyde de méthyl diphenyl phosphine .....	42
IV.3 Synthèse d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl Phosphine) .....	43
IV.3.1 Préparation de Bromure de Sec-butyl triphenyl phosphonium (à partir de triphenyl phosphine).....	43

IV.3.2 Préparation d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl Phosphine) .....	44
IV.4 Synthèse d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de chloro diphenyl).....	45
IV.4.1 Préparation de Bromure de Sec-butyl chloro diphenyl phosphonium (à partir de chloro diphenyl).....	45
IV.4.2 Préparation d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de chloro diphenyl) .....	46
IV.5 Synthèse d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine.....	47
IV.5.1 Préparation de bromure de Sec-butyl dichloro phenyl phosphonium.....	47
IV.5.2 Préparation d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine .....	47
IV.6 Synthèse du pyroglutamate d'éthyle .....	48
<b>ANNEXE</b> .....	50
<b>Conclusion Générale et Recommandation</b> .....	63
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	65



## LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Titre	Page
Schéma 1	Le (R)-Thalidomide (2) analgésique et (S)-Thalidomide (3) tératogène.....	8
Schéma 2	Les trois méthodes principales de production des phosphines chirals .....	11
Schéma 3	La réduction de l'acétophénone .....	13
Schéma 4	Les 1,2,3-oxazaborolidines chiraux .....	14
Schéma 5	Mécanisme de réduction énantioselective des cétones .....	16
Schéma 6	L'Halogénéation d'un alcool .....	18
Schéma 7	L'Halogénéation d'un époxyde .....	18
Schéma 8	La Préparation d'un ylure pour la réaction de Wittig.....	18
Schéma 9	La réaction de Mukayama .....	18
Schéma 10	Les autres types de substitutions .....	19
Schéma 11	La Préparation du réactif de Vilsmeier.. .....	19
Schéma 12	L'exemple d'utilisation du complexe de Vilsmeier en synthèse.....	19
Schéma 13	La réaction d'Arbuzov.....	20
Schéma 14	La réaction de Corey-Fucks.....	20
Schéma 15	La réaction de Wittig.....	20
Schéma 16	Schéma qui présente le système stabilisé.....	21
Schéma 17	Schéma qui présente le système non stabilisé.....	21
Schéma 18	L'oléfine Z.....	21
Schéma 19	La méthode de Schlosser pour la préparation des oléfines E.....	22
Schéma 20	La réaction de Horner-Wadsworth- Emmons.....	22
Schéma 21	La méthode utilisée pour rajouter un carbone à un	

	aldéhyde, ainsi on obtient l'aldéhyde homologue supérieur.....	23
Schéma 22	La préparation d'une cétone.....	23
Schéma 23	La préparation d'une céton conjuguée.....	23
Schéma 24	La réaction d'aza-Wittig.....	23
Schéma 25	La formation d'une fonction amine.....	24
Schéma 26	Schéma qui présente l'ouverture des époxydes et formation d'oléfines.....	24
Schéma 27	La préparation de quelques ylures.....	24
Schéma 28	La synthèse de l'oxazaborolidie.....	25
Schéma 29	La synthèse d'oxyde de méthyl diphenyl phosphine.....	26
Schéma 30	La synthèse d'oxyde de Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl phosphine).....	30
Schéma 31	La synthèse d'oxyde de Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de chloro diphenyl phosphine).....	32
Schéma 32	La synthèse d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine .....	34
Schéma 33	La synthèse de pyroglutamate d'éthyle.....	35
Schéma 34	La synthèse énantiosélective des acides carboxyliques.....	38

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tab.1	Reduction des citons par le borane catalysé par le (S)-87	15
Tab.2	Bandes caractéristiques IR de l'iodure de méthyl triphenyl phosphonium.....	28
Tab.3	Bandes caractéristiques IR d'oxyde méthyl diphenyl phosphine .....	29
Tab.4	Bandes caractéristiques IR d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl phosphine).....	31
Tab.5	Bandes caractéristiques IR d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de chloro diphenyl phosphine) .....	33
Tab.6	Bandes caractéristiques IR d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine .....	35
Tab. 7	Bandes caractéristiques IR du pyroglutamate d'éthyle .....	36
Tab. 8	Quelques propriétés physico-chimiques des réactifs utilisés.....	40
Tab. 9	Quelques propriété physico-chimiques des solvants utilisés.....	41

## LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 1	Spectre I.R de l'iodure de méthyl triphenyl phosphonium .....	50
Figure 2	Spectre RMN <sup>1</sup> H de l'iodure de méthyl triphenyl phosphonium .....	51
Figure 3	Spectre RMN <sup>13</sup> C de l'iodure de méthyl triphenyl phosphonium .....	52
Figure 4	Spectre de masse de l'iodure de méthyl triphenyl phosphonium.....	53
Figure 5	Spectre I.R d'oxyde méthyl diphenyl phosphine .....	54
Figure 6	Spectre RMN <sup>1</sup> H d'oxyde méthyl diphenyl phosphine.....	55
Figure 7	Spectre RMN <sup>13</sup> C d'oxyde méthyl diphenyl phosphine .....	56
Figure 8	Spectre de masse d'oxyde de méthyl diphenyl phosphine .....	57
Figure 9	Spectre I.R d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl phosphine).....	58
Figure 10	Spectre I.R d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de chloro diphenyl phosphine) .....	59
Figure 11	Spectre I.R d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine .....	60
Figure 12	Spectre I.R de pyroglutamate d'éthyle.....	61

## Abreviations utilisées

Ar	Groupe Aryle
BINAP	(R)-2,2'-bis (diphenyl phosphino)-1,1'-binaphthyl
BINAL-H	le hydrure d'aluminium
CCM	chromatographie sur couche mince
d	densité (g/cm <sup>-1</sup> )
ed	excès diastéréoisomérique
ee	excès énantiomérique
EtOH	ethanol
FAB	bombardement atomique par la flamme
IR	infrarouge
L	ligand neutre
L*	ligand chiral
Me	groupe de méthyle
M.M.	masse moléculaire (g/mol)
m/z	masse/charge
n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	indice de réfraction
NaBH <sub>4</sub>	borohydrure de sodium
p	phosphore
p*	phosphore chiral
Pf	point de fusion
Ph	groupe de phenyl
R*	groupe d'alkyl chiral
Rf	facteur de rétention
RMN	résonance magnétique nucléaire
S.M	spectromètre de masse
X	atome d'halogène
X*	auxiliaire chiral
UV	ultraviolet
[α] <sub>D</sub> <sup>22</sup>	pouvoir rotatoire
Δ	Chauffage à reflux

Liaison incorrecte.

Erreur !

# ***Introduction***

## Introduction

Il existe dans la nature beaucoup de molécules biologiques leurs images sont non superposables dans le miroir. D'habitude seulement un seul de ses isomères optiques est responsable de l'activité biologique, alors que l'autre énantiomère est inutile. La capacité de préparer rationnellement l'un des isomères optiques avec une forme pure sans recours au laboratoire ou aux techniques de séparation empirique est certainement désirable, récemment seulement les chimistes peuvent réaliser cette possibilité.

Depuis la découverte de la chiralité au siècle dernier, les chimistes se efforcent de mettre des méthodes permettant l'accès aux molécules énantiomériquement enrichies. Cette finalité est d'autant plus justifiée que les molécules naturelles dans la plupart sont chirales et que leurs activités physiologiques ou pharmacologiques dépend essentiellement de leur reconnaissance comme des récepteurs spécifiques, qui sont elles mêmes chirales et leur reconnaissance qui dépend de leur configuration absolue.

Parmi les différentes réactions asymétriques, la réduction énantiosélective des cétones prochirales qui reçoit une grande importance [1,2]. Bien que beaucoup de catalyseurs réducteurs chiraux [3-5] et des enzymes [6,7] sont utilisés pour la réduction énantiosélective de différentes cétones achirales aux alcools chiraux. Les produits d'alcools secondaires optiquement actifs, sont produits aussi de plusieurs composés existant dans la nature, et des composés biologiquement actifs [8-10] et beaucoup d'approches différentes ont été utilisées pour obtenir des alcools optiquement actifs.

Ces catalyseurs sont aussi importants comme des intermédiaires synthétiques pour différentes fonctionnalités tel que les halides, amines, esters, éthers et les thiols [1, 2,11].

Les oxydes de phosphines sont parmi les ligands optiquement actifs utilisés en catalyse asymétrique avec les métaux de transition dans les réactions organiques.

Les ligands d'oxydes phosphorés chiraux occupent une place très importante dans une grande famille des auxiliaires chiraux capable d'induire des énantiosélectivités remarquables en

catalyse asymétrique. Ceci résulte de la séduction exercée par les ligands sur les chercheurs et les raisons étant tout autant historique que liées au potentiel de la valorisation des catalyseurs correspondants.

Divers ligands hétérocyclique azotés ont été utilisés comme des catalyseurs dérivés des métaux de transition et les réactions catalysées par ces complexes en quantités substoechiométriques présentent un énorme intérêt grâce, notamment, aux faibles quantités de ligands chiraux nécessaire pour induire l'asymétrie. Cette chimie a connu un vaste développement ces dernières années, étant données ses applications industrielles. C'est surtout au niveau de la catalyse homogène que les avancées ont été les plus nombreuses et les plus décisives. Parmi ces catalyseurs hétérocycle azotés, on trouve le pyroglutamate d'éthyle qui possède un centre chiral qui permet de réaliser des synthèses asymétriques et notamment dans la synthèse énantiosélective des acides carboxyliques.

Ce sujet comprendra quatre chapitres :

- I)- Etude théorique de la synthèse asymétrique;
- II)- La chimie organophosphorés;
- III)- Résultats et Discussions;
- IV)- Partie expérimentale.



# *Chapitre I*

*Etude Bibliographique de la synthèse asymétrique*

## I.1. Définition d'un objet chiral

Le mot chiral est dérivé de mot grec " cheiros" qui veut dire la main. Un objet chiral est un objet qui ne possède ni plan, ni centre de symétrie.

Des composés chiraux se réfère comme des composés asymétriques et ça par ce qu'il contient des centres de carbone asymétriques où d'autre centre asymétrique différent du carbone, tel que : l'azote, phosphore, silicone,...etc.

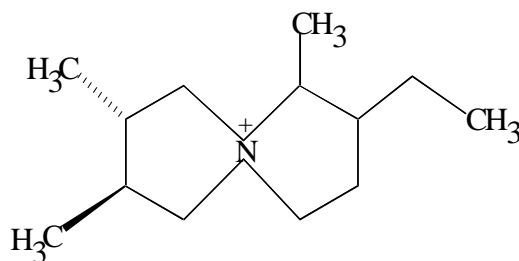
L'asymétrie, littérairement c'est la propriété d'absence de symétrie. Dans le sens chimique le terme asymétrique est applicable à l'asymétrie moléculaire ou à la structure cristalline, laquelle est associé avec l'existence d'optiquement active [12].

## I.2 .Etude historique sur les composés optiquement actifs

En 1848, Louis Pasteur qui a pour la première fois, fait la relation entre la constitution des molécules et leur action sur la lumière polarisé. Il a observé que l'activité optique était une propriété des molécules qui ne possède ni plan, ni centre de symétrie [13].

En 1904 Kelvin lui aussi a travaillé sur les composés optiquement actifs [14].

En 1955 Mc Casland a synthétisé le sel 3,4,3',4'-tetraméthyl-spiro-(1-1')-bipyrrolidinium (1) et a confirmé ses isomères qui sont optiquement actives [15].



(1)

En 1966 Cahn, Ingold et Prelog ont proposé le terme chiral pour les énantiomères qui portent le mot "cheiros" [16].

### **I.3. La synthèse asymétrique**

La synthèse organique asymétrique c'est une technique qui est basée sur la production des composés chiraux. La synthèse asymétrique a été définie par Morrison et Moser [17] comme un processus qui fait convertir une unité achiral de l'ensemble de molécule du substrat à une unité chiral de telle manière que sont formés stéréospécifiquement des énantiomères ou des diastéromères en quantités inégales. Dans ce cas, il doit avoir utilisé une définition générale pour la synthèse asymétrique, qui est définie comme le processus de convertir une unité prochirale en une unité chiral ou il produit une quantité inégale de mélange de stéréoisomères.

En 1974 Eliel [18] donne des critères pour une bonne synthèse asymétrique :

1. Il faut amener à l'énantiomère qui désire avec une stéréosélectivité et un rendement élevé.
2. Il faut que le produit chiral se sépare facilement de l'auxiliaire chiral utilisé.
3. L'utilisation de l'auxiliaire chiral en excès par rapport au besoin de produit et l'auxiliaire capable de donner un bon rendement avec une forte pureté optique. Dans la synthèse asymétrique il existe deux termes spécifiques qui sont applicables: l'énantiosélectivité et la diastéroselectivité.

### **I.4. Enantiosélectivité**

Une synthèse énantiosélective est réalisée lorsqu'il est influencé par un réactif chiral. La clé à une différenciation énantiomérique est fournie par l'environnement, ex. Les réactifs (ou le solvant, le catalyseur) et dépend de la capacité de réactif qui attaque en anantiofaces ou en énantiotopie lequel forme des énantiomères et affirme la formation des composés avec une configuration absolue définie.

L'énantioselectivité d'une réaction est mesurée par un excès énantiomérique **ee** et les réactions qui ont un % **ee** élevés sont des réactions énantiospécifiques et le rendement optique peut aussi mesurer l'énantioselectivité. Comme l'indique les expressions suivantes :

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

Le rendement optique =  $\alpha / \alpha_0$

ou

$\alpha$  : La rotation mesurée de produit

$\alpha_0$  : La rotation mesurée d'énantiomère pur

[R] et [S] est la concentration de l'isomère R et S

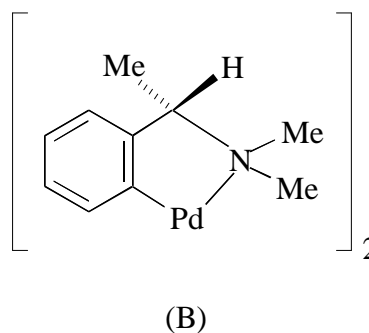
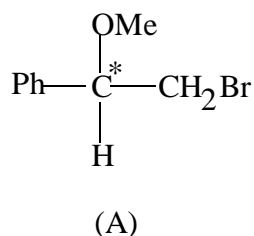
R et S sont des configurations absolues de l'atome asymétrique dans la molécule, les rayons x cristallographique est utilisé pour déterminer la structure des composés phosphoriques. Pour l'instant la configuration absolue de la phosphine chirale peut être directement déterminé par le rayon x [19 -21]. La conformation absolue est déterminée par la méthode de Bijvoet.

L'analyse de RMN peut être utilisé pour déterminer la configuration absolue de centre phosphorique. Par exemple, le déplacement chimique non équivalent est utilisé pour déterminer la configuration de centre phosphorique dans le 1-méthyle ester diastereoisomérique [22].

L'excès énantiomérique dans les phosphines tertiaires chirals est principalement déterminé par l'analyse de l'RMN après la dérivation des composés diastereomériques comme le suivant :

1. la quaternarisation de phosphine avec l'utilisation de Bromure-2-méthoxy phenyl éthyle (A) [23] (l'utilisation des énantiomères R ou S pure de se composé) ;

2. la formation des complexes de phosphine à partir de (-)- bis (m-chloro) bis [(R)-diméthyl-(a-méthyl benzyl) amino-C<sub>2</sub>, N] dipalladium (II) , B [24].



### I.5. Diastéréosélectivité

La différenciation diastéreoisomérique est produit par des effets de chiralités autour de la molécule substrat (encombrement stérique, électronique ou des effets des groupes entourer de réactif central). La réaction qui amène à la formation des composés avec une configuration relative défini (qui s'appelle des diastereoisomères) est une réaction diastéréospécifique et la diastereosélectivité est donnée par l'excès diastereoisomérique **ed** , d'après l'expression suivant :

$$ed = \frac{[X] - [Y]}{[X] + [Y]} \times 100\%$$

ou :

X : le diastereoisomère majeur

Y : le diastereoisomère mineur

Les diastéreoisomeres ont des propriétés physiques différentes, par conséquent les méthodes conventionnelles d'analyses (comme spectroscopie RMN) peut être utilisé pour cette détermination.

La formation des diastéreoisomeres est réalisé différenciable des états de transitions diastereoisomériques, les quels sont géométriquement différentiels et ont des énergies libres différentes. Par conséquent quand la formation des diastereoisomères est prévue, celles peuvent former avec des quantités inégales dans certains cas.

L'interaction des groupes énantiomorphes ou faciaux avec des réactifs chiraux (catalyseurs) peut être envisagé par la formation des paires de composés de transition avec quelques paires de diastereoisomères. Ainsi, elles forment des vitesses inégales et sa décomposition donne des énantiomères avec des quantités inégales [13,25].

La plus part des enzymes dans la nature sont chiraux et responsables de la production des molécules chiraux, et ça à cause de leur sites de récepteurs qui ont la capacité de différencier entre deux énantiomères d'une molécule spécifique.

## **I.6. Utilisation des auxiliaires chiraux**

Il est devenu important pour la stéréosélectivité de prendre une place dans certains cas et nécessaire d'immobiliser le substrat dans une conformation acceptable. Cette fixation consiste de couvrir l'une des faces moléculaires et de faire établir une attaque stéréosélective par un réactif désiré [25].

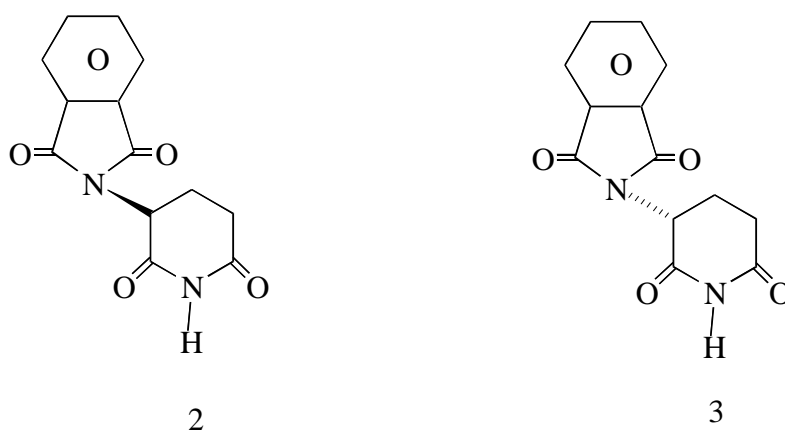
Les chimistes ont concentrés leurs recherches sur le génie synthétique méthodologiques et ceux-là par l'utilisation des membres des auxiliaires chiraux dans la synthèse asymétrique. Ces auxiliaires chiraux aides de produire des molécules purs stéréochimiquementes. En chimie organique ces auxiliaires chiraux sont composés principalement par des aminoacides, les terpènes, les sucres et les carbohydrates.

## **I.7. Objectif de la synthèse asymétrique**

Dans les années récentes le besoin pour les composés énantiomériquement purs est devenu nécessaire dans le moment où les techniques de résolution sont devenues plus compliquées ou plus ou moins impraticable dans certaines situations. Ces techniques augmentent aussi la conscience de l'importance des drogues enantiopure et l'importance des systèmes biologiques, pour cette raison les scientifiques autour du monde sont entraînent de faire des recherches pour synthétiser à reformuler ces produits.

La pureté énantiomérique est de forte implication pour le corps humain où l'une des énantiomères peut être un antipode extrêmement toxique.

Le drame a déclenché, dans les années 60, par l'administration de Thalidomide racémique (Schéma 1) aux femmes enceintes est un exemple probant de l'activité pharmacologique liée à la... En effet, si le (R)-Thalidomide (2) possède bien des propriétés analgésiques intéressants, seul le (S)-Thalidomide (3) provoque les morts fœtales et les malformations congénitales qui ont conduit aux graves problèmes que l'on sait (tératogène) [26,27].



**Schéma 1**

Depuis cette période, les exigences de mise sur le marché de nouveaux médicaments de synthèse sont devenus beaucoup plus stricts : l'activité de chacun des énantiomères d'une nouvelle molécule chirale doit être soigneusement évaluée et la commercialisation éventuelle d'un racémate n'est autorisée que s'il présente une activité analogue à celle de la molécule énantiomériquement pur, sans effet secondaire.

A partir de l'exemple ci-dessus, on comprend l'essor extraordinaire qu'a connu ces dernières années la synthèse des molécules énantiomériquement pures ou, plus exactement, de haute pureté énantiomérique, puisque la détermination de cette dernière est liée à la précision des méthodes analytiques qui atteint actuellement plus de 99.5%.

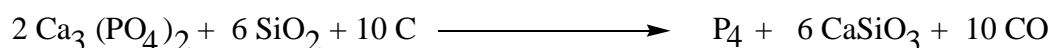
## **I.8. La chimie des composés organophosphorés**

### **I.8.1. Introduction historique**

La première préparation de l'échantillon relativement pure du phosphore est accomplie par Hennig Brand en 1669. Dans le processus le Brand a converti l'argent en or. Il a obtenu un liquide blanc qui émet une lumière par la distillation d'un grand volume d'urine. Brand a conclu que ce liquide c'est le phosphore blanc, qui oxyde rapidement par l'air et dégradé en phosphorescence.

### **I.8.2. Les composés organophosphorés**

La première étude de la synthèse chimique des composés organophosphorés a été commencée au début du 19<sup>ème</sup> siècle. La plupart des composés organophosphorés sont produits à partir du phosphore élémentaire et celle-ci est obtenue par la réduction électrothermique du phosphate de calcium avec le coke en présence de la silice, selon la réaction suivante:



Ce phosphore est converti au trichlorure phosphorique par une réaction directe avec un excès de chlorite où le chlorure phosphoryl,  $\text{POCl}_3$  est formé par le trichlorure phosphorique exposé à l'air. Le trichlorure phosphorique ( $\text{PCl}_3$ ) et le chlorure phosphoryl ( $\text{POCl}_3$ ) sont utilisés comme des matières premières pour préparer la majorité des composés organophosphorés.

La chimie des composés organo phosphorés est réalisée dans deux cas :

1)- Les réactions qui impliquent sur l'atome de phosphore contribuent à des réactions de la synthèse organiques. Le phosphore lie au groupe V dans le tableau périodique et forme deux séries des composés. Dans la première série le phosphore est dans l'état d'oxydation +3 et le phosphore contient un doublet d'électron libre, contribue à la chimie et à la stéréochimie de ces composés. Ce doublet d'électron libre permette aux composés de phosphore (III) de subir



une attaque nucléophile sur une grande gamme de composés. Le phosphore est un élément relativement électropositif et peut aussi agir comme un électrophile ; comme ses réactions sont particulièrement importantes pour les composés phosphoriques qui ont un nombre d'oxydation +5.

2)- Les phosphores forment des bonds stables avec une grande gamme d'éléments. Ils forment particulièrement des bonds stables avec l'oxygène, ainsi que les composés phosphorés tendent à former comme ses bonds et dans la plupart des cas accompagnés par une oxydation. En plus de ça les phosphores forment des bonds stables avec l'hydrogène, carbone, l'azote, fluore et le chlore. Bien que les électrons de valence de phosphore sont deux 3S et trois 3P électrons, les orbitales vides du 3d sont relativement contribuer significativement dans plusieurs aspect de la chimie phosphorique.

## **I.9. Routes aux phosphines chirals**

### **I.9.1. Quel sont les phosphines [7]**

Les phosphines sont les hydrides phosphorés ou les dérivés d'elles. Le principale hydride du phosphore est la phosphine ( $\text{PH}_3$ ) ( dans d'autre terme le phosphore est connecté toujours au carbone ou a l'hydrogène ), un gaz incolore ,  $P_{\text{eb}}$ :  $-87.7\text{ C}^\circ$  ,  $P_{\text{f}}$  :  $-133.5\text{ C}^\circ$  , un peu soluble dans l'eau , spontanément inflammable dans l'air, et a une odeur de poisson forte.

La phosphine est aussi un analogue ressemblé à l'ammoniac dans la formation des complexes avec les sels métalliques. Les phosphines d'alkyl sont formées de la substitution des atomes d'hydrogène par des groupements d'alkyls.

### **I.9.2. Les composés du phosphines chirals**

La propriété de la substitution tri, tétra et penta coordinances des composés organophosphorés contient des atomes du phosphore chiral. Les énantiomères du  $\text{P}^*$  des composés chiral sont intéressé pour trois raison principale:

1. Ils sont importants dans la préparation du Système chiral et dans les transformations stéréoselective de ses composés.

2. Plusieurs composés organophosphorés Chiral montrent leur intérêt dans les activités biologiques et celles-ci peuvent spécifier en seul énantiomère.

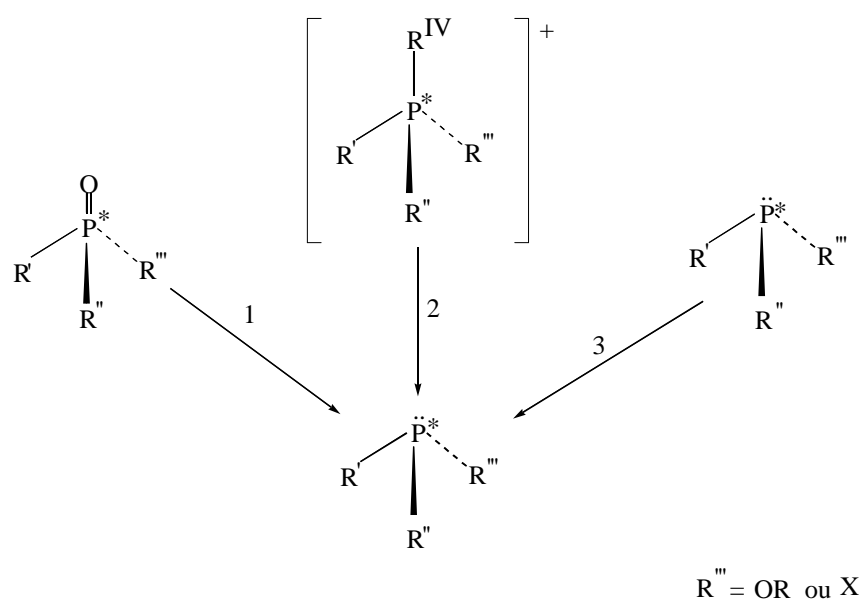
3. Les composés Chiral ont fait une notoriété considérable et sont de valeurs praticable comme des ligands dans les catalyseurs pour la synthèse organique asymétrique [28,29].

La préparation de ses composés est réalisée par des méthodes de la résolution et par la synthèse asymétrique.

Il y a plusieurs réactions qui font un déplacement nucléophile de l'atome du phosphore pour produire des composés phosphorés tétra et penta coordinances. L'étude de déplacement nucléophile de l'atome phosphore montre une variation stéréospécifique ou stéréosélective élevée. Dans d'autres systèmes, uniquement la stéréosélectivité est observée et les résultats stéréochimiques dépendent des conditions de la réaction, des propriétés stériques et électroniques du nucléophile, du groupe partant [30].

La principale application courante des phosphines Chiral est utilisée comme des ligands (catalyseurs) dans la synthèse asymétrique. Le grand excès énantiomérique est l'utilisation de ces ligands chiraux.

Il y a trois méthodes principales de transformation qui donnent un accès en phosphines Chiral (schéma 2) [31].



## Schéma 2

La réaction Arbusov est utilisée comme une route en oxydes de phosphine à partir de la réaction entre le halogénure d'alkyl et le phosphonite. L'oxyde qui résulte est réduit en phosphine.

### **I.10. Utilisation des phosphines chirals comme des ligands dans la Catalyse asymétrique**

Les ligands chiraux sont utilisés généralement dans la synthèse asymétrique, elles sont impliqués dans l'hydrogénation des composés organiques insaturés. Les ligands chiral constituent des catalyseurs chiraux, qui peut être arbitrairement représentés par la formule  $L_n(M)$  où L représente le ligand chiral (phosphine, amine, etc.) et M représente le métal central (le métal du transition), L peut être mono ou polycoordinant. La majorité des ligands chiraux sont efficaces, dans l'activité catalytique et la stéréosélectivité.

Les phosphines sont considérées comme des ligands doux [32-33] et elles sont mieux adaptées pour la coordination à des métaux doux, l'essentielle des métaux qui ont des orbitaux d (les métaux de transition).

Les systèmes de catalyses asymétriques principalement sont basés sur les complexes phosphine-métal et avec des métaux suivant: Ni, Co, Rh, Ru, Pt et Pd.

Pour une réaction bien rentable, les phosphines chirals sont spécifiées par leur position entre le catalyseur chiral et le substrat.

La chélation biphosphine est parmi les ligands optiquement actifs les plus utilisés dans les réactions organiques asymétriques [34,35]. Dans certains de ces réactions la présence de groupe fonctionnel dans la phosphine donne certains avantages tel que l'énantioselectivité.

Les ligands monophosphines sont moins utiles dans la catalyse métallique [34]. Cependant les monophosphines optiquement actives sont des inducteurs chiraux efficaces (au dessus de 80%) avec les composés du Nickel de type Ziegler-Netta et notamment dans les

réactions de hydrovinylation [36]. Le Palladium montre une grande réactivité et énantiosélectivité lorsqu'il combine avec des monophosphines [37].

### I.10.1. Réduction asymétrique des cétones

Les transformations invariables asymétriques font une conversion du substrat bidimensionnel au produit tridimensionnel pour la réduction des cétones et celles-ci est réalisée par l'addition de l'hydrogène à l'une des faces du groupe carbonyle.

Dans le cas de la réduction de l'acétophénone montrée dans le schéma 3, l'addition par la face arrière donne 1-phenyl alcool avec une configuration R, tandis que par la face avant donne un alcool avec une configuration S.

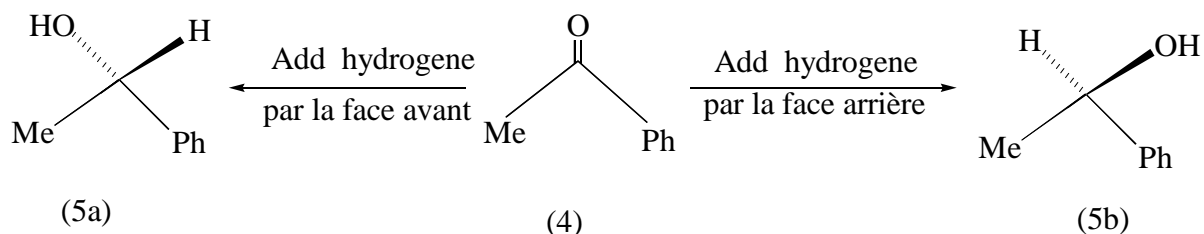


Schéma 3

Le problème, c'est que la majorité des réducteurs ont des facteurs de sélectivité communs, comme le borohydrure de sodium ou le hydruure de lithium d'aluminium, également réagissent et facilement avec les deux faces.

Plusieurs approches différentes ont été utilisées pour faire obtenir des alcools optiquement actifs. Actuellement la réduction asymétrique devient importante.

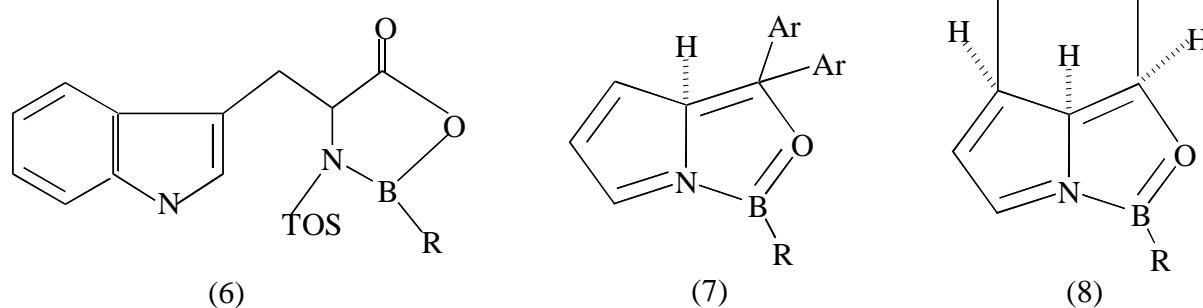
Il existe cinq réactifs qui sont extensivement utilisés dans la réduction asymétrique et qui sont comme le suivant:

DIP-chlorure (Brown) [1, 38], BINAL-H (Noyori) et les complexes de BINAP-Ru [39], Alpin-borane (Midland) [40], oxazaborolidines (Corey) [41,42]. En 1987 Corey [41, 42] décrit une nouvelle méthode pour la réduction énantiosélective catalytique des cétones à des alcools secondaires chiraux.

## - Stœchiométrie des réactifs

La solution évidente de ce problème est d'utiliser une source d'hydrure. Le réactif doit transférer l'hydrure vers chaque face de cétone à travers un état de transition. Les hydrures d'aluminium et les organoboranes sont parmi les réducteurs les plus utilisés dans la réduction des cétones.

Les 1,2,3-oxaborolidinones sont principalement utilisés comme des catalyseurs dans les différentes réactions, avec une énantiosélectivité élevée. Par exemple le catalyseur (6) est utilisé pour les réactions énantiosélectives de Diels-Alder [43,44] et le catalyseur (7) et (8) sont importants dans la réduction des composés carbonyles (Schéma 4) [41-56].

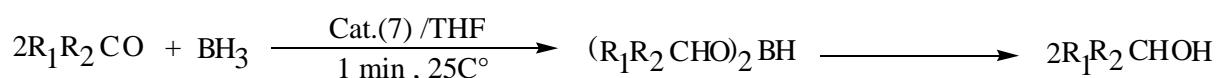


R = Alkyl , Phenyl  
Ar =Phenyl ou naphtyl  
TOS = tosylate

**Schéma 4**

L'oxazaborolidine (7) est un excellent énantiosélectif, facile à récupérer et donne une bonne rendement.

**Tableau 1 : La réduction des cétones par le borane catalysé par (s)-(7).**



Il est possible de suivre le mécanisme raisonnable (schéma 5) pour cette réduction

Cétone	Rendement (%)	Equiv. de catalyseur (7)	Config.de produit(% ee)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>	93	0.15	98
Ph <sub>2</sub> PCH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89	0.15	97
Ph <sub>2</sub> POCH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (-CH <sub>3</sub> )	81	0.15	57
Ph <sub>2</sub> POCH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	0.15	90

énantioselective qui est basé sur plusieurs résultats et sur le spectre de RMN <sup>11</sup>B de mélange de catalyseur (9) et le BH<sub>3</sub>.THF dans lequel est clairement indiqué la formation de 1:1 de complexe (9x). Le spectre RMN <sup>11</sup>B (25°C) de mélange de catalyseur (7) ( 0.55 M dans

THF) et 2 equiv.de BH<sub>3</sub>.THF montre seulement un légère absorption concentrer à +29 ppm (cata. (9) et la majorité des pics correspondant au complexe (9<sup>\*</sup>) [41]. Le complexe est idéalement structuré restent comme des impressions du succès. Le complexe est immédiatement structuré à servir comme un réactif effectif pour la réduction de groupe carbonyle.

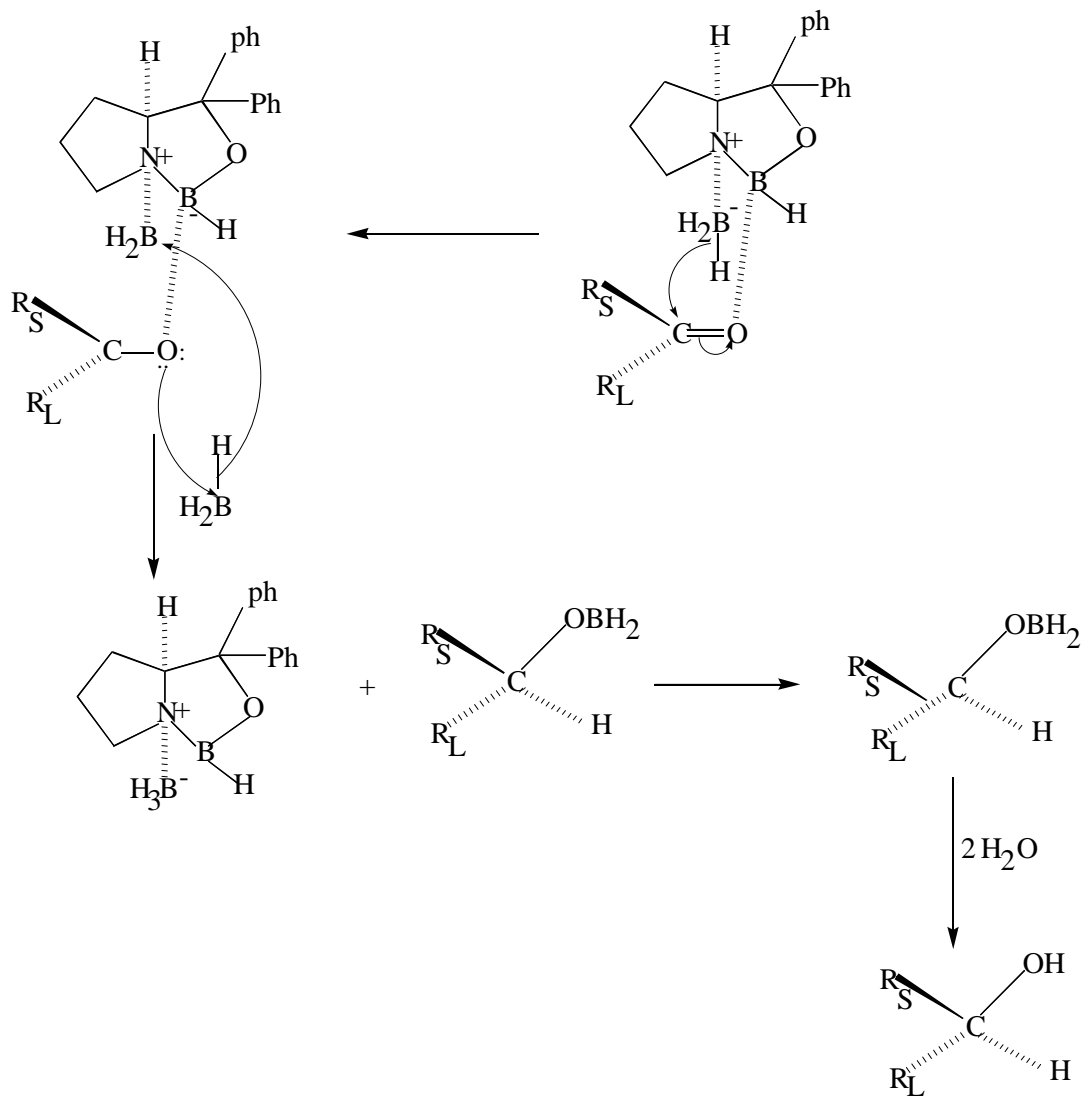
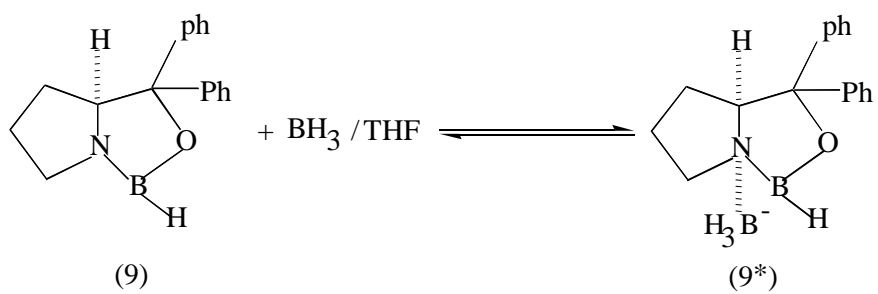


Schéma 5

## *Chapitre II*

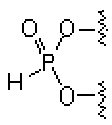
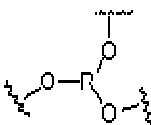
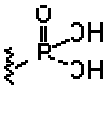
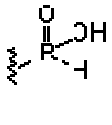
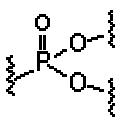
# *La Chimie Organophosphorés*



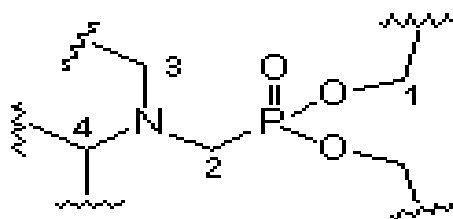
## II.1. Généralités

Les composés organophosphorés sont très utiles en synthèse. La réaction la plus connue est certainement l'oléfination de Wittig, avec toutes les variantes qu'elle comprend.

- **Nomenclature** : Comme pour le soufre, et le bore, les composés du phosphore ont une nomenclature bien à eux.

Dialkyle phosphite	Trialkyle phosphite	Acide phosphonique	Acide phosphinique	Phosphonate
				

- **RMN** : Le phosphore possède un spin  $\frac{1}{2}$  il est donc possible de faire de la RMN  $^{31}\text{P}$  de même qu'il est possible de faire de la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Néanmoins, un gros problème se pose dans le cas de la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans le cas où la molécule comporte un atome de phosphore. Car le phosphore se couple avec les noyaux de spin  $\frac{1}{2}$  donc le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$ . Les signaux sont donc dédoublés. Ainsi on observera des constantes de couplages de type  $^3J$  et  $^4J$  en protons mais aussi en carbone.



Ainsi dans l'exemple suivant tous les carbones et les protons représentés vont se coupler avec le phosphore. L'exemple le plus marquant est celui du carbone 2 pour lequel on aura une constante de couplage  $^1J = 150\text{Hz}$ .

## II.2. La Nucléophilie

### - Halogénéation d'un alcool : Réaction de type S<sub>N</sub>2.

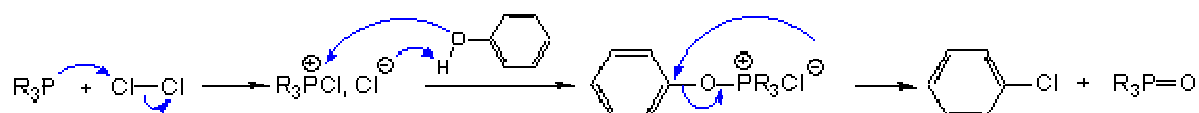


Schéma 6

### - Halogénéation d'un époxyde :

La réaction se fait par un mécanisme de type S<sub>N</sub>2, on voit bien l'inversion de configuration entre l'intermédiaire réactionnel et le produit final.

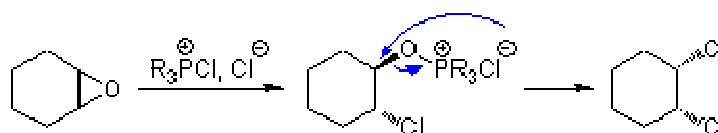


Schéma 7

- Autres exemples de substitutions :

### -Préparation d'un ylure pour la réaction de Wittig :

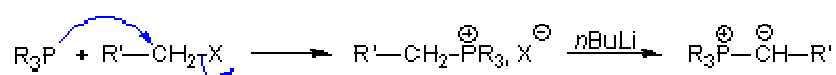
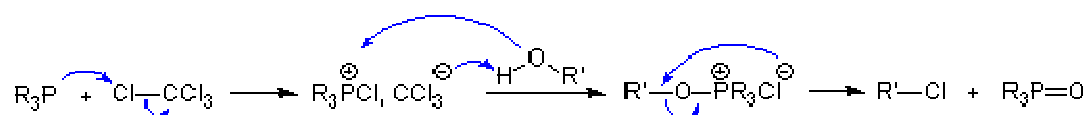


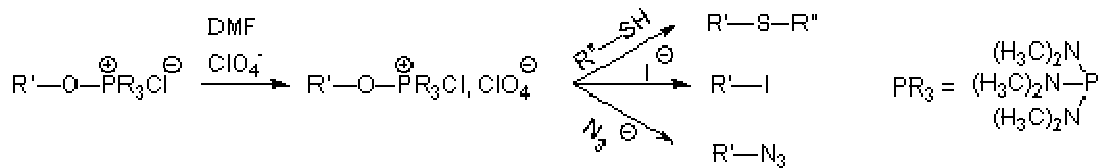
Schéma 8

### - Réaction de Mukayama:



### Schéma 9

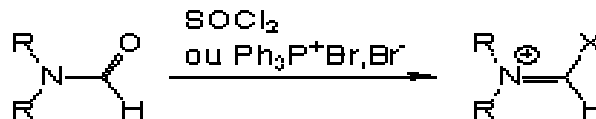
Le problème des réactions entre un alcool et un composé à base de phosphore, c'est que les complexes intermédiaires sont très réactifs, et ont tendance à réagir vite pour former de l'oxyde de triphényle phosphine. Une méthode consiste à rendre le phosphore moins réactif ( $P^+$  est amorti par effets donneur de l'azote, ce qui implique que  $Cl^-$  attaque moins facilement  $R'$ ). Il est alors possible de faire d'autres types de substitutions.



### Schéma 10

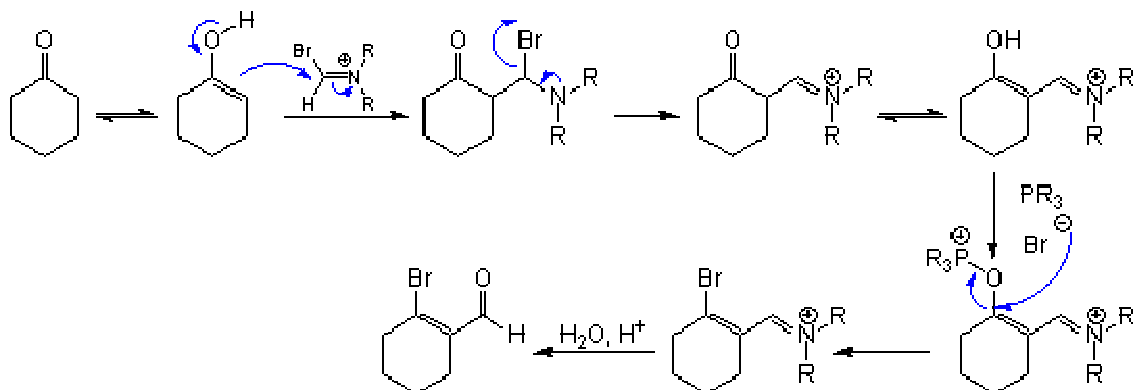
- Réaction de Vilsmeier :

- Préparation du réactif de Vilsmeier : (ici X représente Cl ou Br)



### Schéma 11

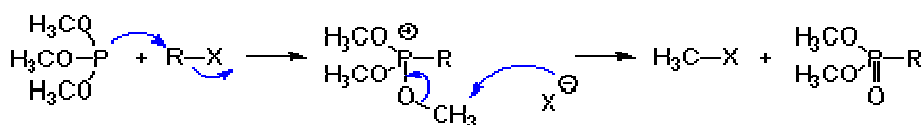
- Exemple d'utilisation du complexe de Vilsmeier en synthèse :



## Schéma 12

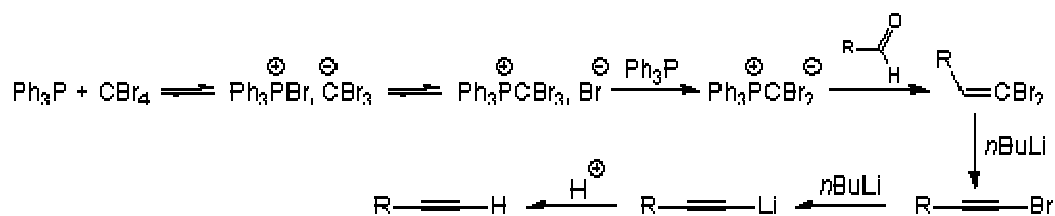
### - Réaction d'Arbuzov :

Cette réaction permet de former des phosphonates qui pourront ensuite facilement être utilisés pour des réactions de Wittig.



## Schéma 13

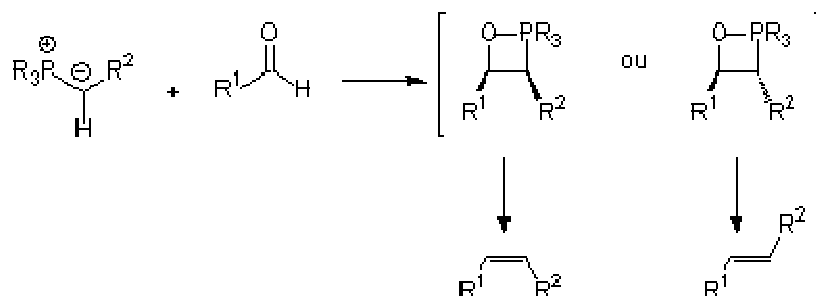
### - Réaction de Corey-Fucks



## Schéma 14

### II.3. Réaction de Wittig

Le mécanisme de la réaction de Wittig est assez classique, et il peut facilement s'adapter aux différentes variantes de la réaction (Horner-Wadsworth-Emmons, Wittig-Horner etc...). Dans un premier temps on forme un ylure (cet ylure peut être commercial, c'est le cas de certains ylures stabilisés), l'ylure va réagir avec le carbonyle pour former un oxaphosphétane qui évoluera vers la formation de l'oléfine de stéréochimie *Z* ou de stéréochimie *E*.



## Schéma 15

**- Système stabilisé :**

Si on prend un ylure stabilisé, la réaction est lente, il se forme le produit thermodynamique, on forme donc l'oxaphosphétane thréo, d'ou on aura l'oléfine *E*.

**- Exemples d'ylure stabilisés :**



**Schéma 16**

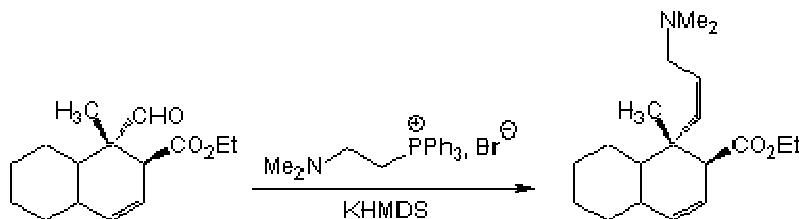
**- Système non-stabilisé :**

Dans ce cas tout dépend du contre ion (noté Métal) de la base, utilisée pour former l'ylure.



**Schéma 17**

- Si le contre ion est gros, la formation de l'oxaphosphétane est rapide, on est sous contrôle cinétique, il se forme l'oxaphosphétane érythro donc l'oléfine *Z*.



**Schéma 18**

- Si le contre ion est petit, la formation de l'oxaphosphétane est lente, on est sous contrôle thermodynamique, il se forme l'oxaphosphétane thréo donc l'oléfine *E*. Malheureusement dans ce cas la sélectivité n'est pas totale.

### - Méthode de Schlosser pour la préparation des oléfines *E*

Dans le cas de la modification de Schlosser la sélectivité *trans* est quasi-totale (97-99% en fonction du substrat). Le secret de la réaction réside dans l'utilisation de 2 équivalents de LiBr.

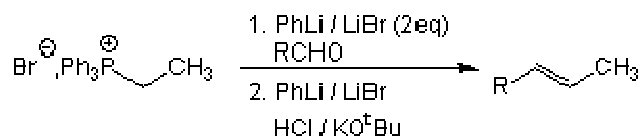


Schéma 19

### - Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons :

C'est une variante de la réaction de Wittig. Le centre qui sera déprotonné possède un substituant à effet mésomère (Alcényle, CN, CO<sub>2</sub>R, etc...) ce qui va permettre de stabiliser la charge négative et donc de former l'oléfine *trans*.

Le mécanisme de la réaction n'est pas connue et donc la raison de la sélectivité *trans* reste assez obscure.

### - Exemple de réaction :

Pour cette réaction on utilise des phosphonates dont on a vu une méthode de préparation plus haute (voir la réaction d'Arbuzov)

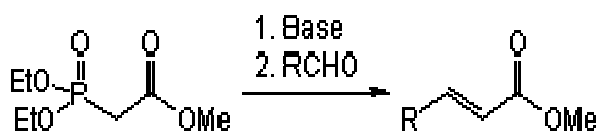


Schéma 20

Dans ce cas on a plus de mal pour faire la déprotonation, il va donc falloir utiliser une base beaucoup plus forte. En effet, contrairement à la réaction de Wittig classique où l'on

avait un atome de phosphore chargé positivement ici le phosphore n'est pas chargé, d'où l'utilisation d'une base plus forte. On va donc créer un nucléophile plus fort.

## II.4. Réactifs fonctionnalisés

- Méthode utilisée pour rajouter un carbone à un aldéhyde, ainsi on obtient l'aldéhyde homologue supérieur

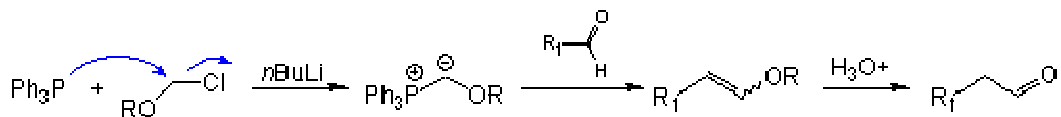


Schéma 21

- Préparation d'une cétone :

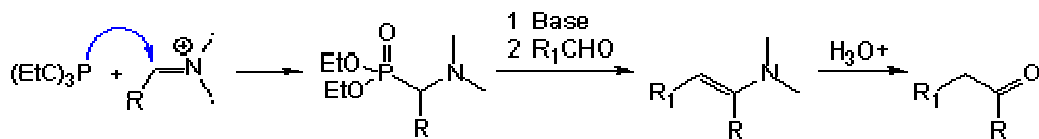


Schéma 22

- Préparation d'une cétone conjuguée:

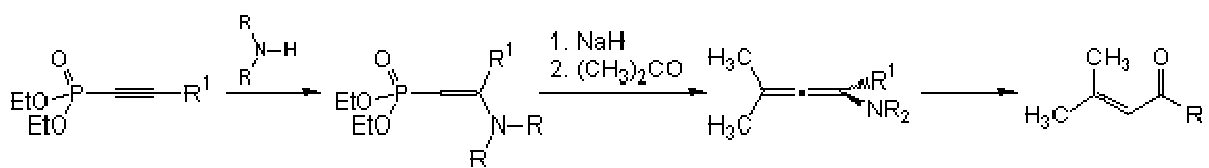


Schéma 23

- Réaction d'aza-Wittig:

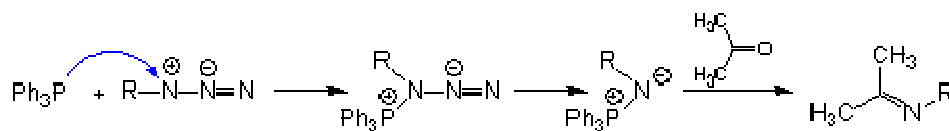
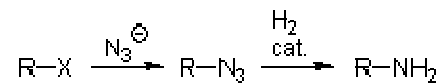


Schéma 24

**- Formation d'une fonction amine:**

L'utilisation d'hydrogène peut être un inconvénient si le substrat contient des doubles liaisons. En revanche, en utilisant les organophosphorés on peut éviter la réduction par l'hydrogène.

**- Avec hydrogène**



**- Sans hydrogène, mais avec du phosphore :**

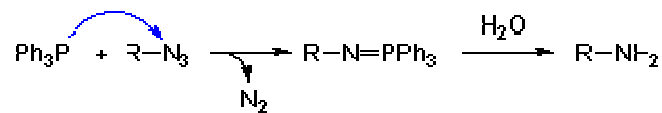


Schéma 25

**- Ouverture des époxydes et formation d'oléfines :**

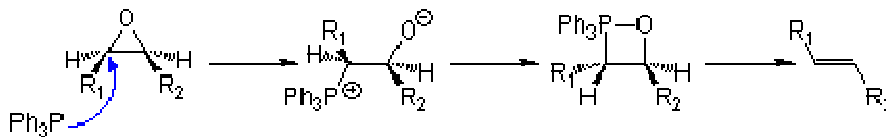


Schéma 26

**- Préparation de quelques ylures :**

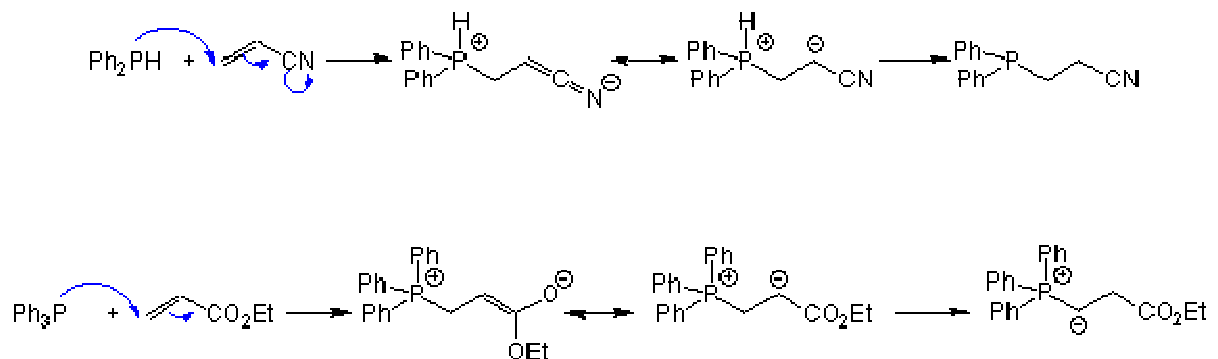


Schéma 27



# *Chapitre III*

## *Résultats et Discussion*

L'objectif de notre travail est la synthèse des composés chiraux suivants :

- 1- Des oxydes de phosphines chiraux utilisant des halogénures d'alkyls chiraux.
- 2- Un nouvel hétérocycle azoté chiral qui s'appelle le pyroglutamate d'éthyle.

### **III.1. Synthèse de l'oxazaborolidine (9)**

La synthèse méthodologies est débuté avec l'acide pyroglutamique (2-pyrolidone -5-acide carboxylique) (10) et converti au méthyle pyroglutamique (11) et ensuite au 2-(diphényl hydroxyméthyl) pyrolidin-5-one (12), celle-ci est réduite premièrement par le borane dans THF au (S)- (-)- 2-(diphényl hydroxyméthyl) pyrolidine (13). Le chauffage de composé (13) avec le borane dans THF à 70-75C° produit le catalyseur d'oxaborolidine (9) comme l'indique le schéma 28 [55].

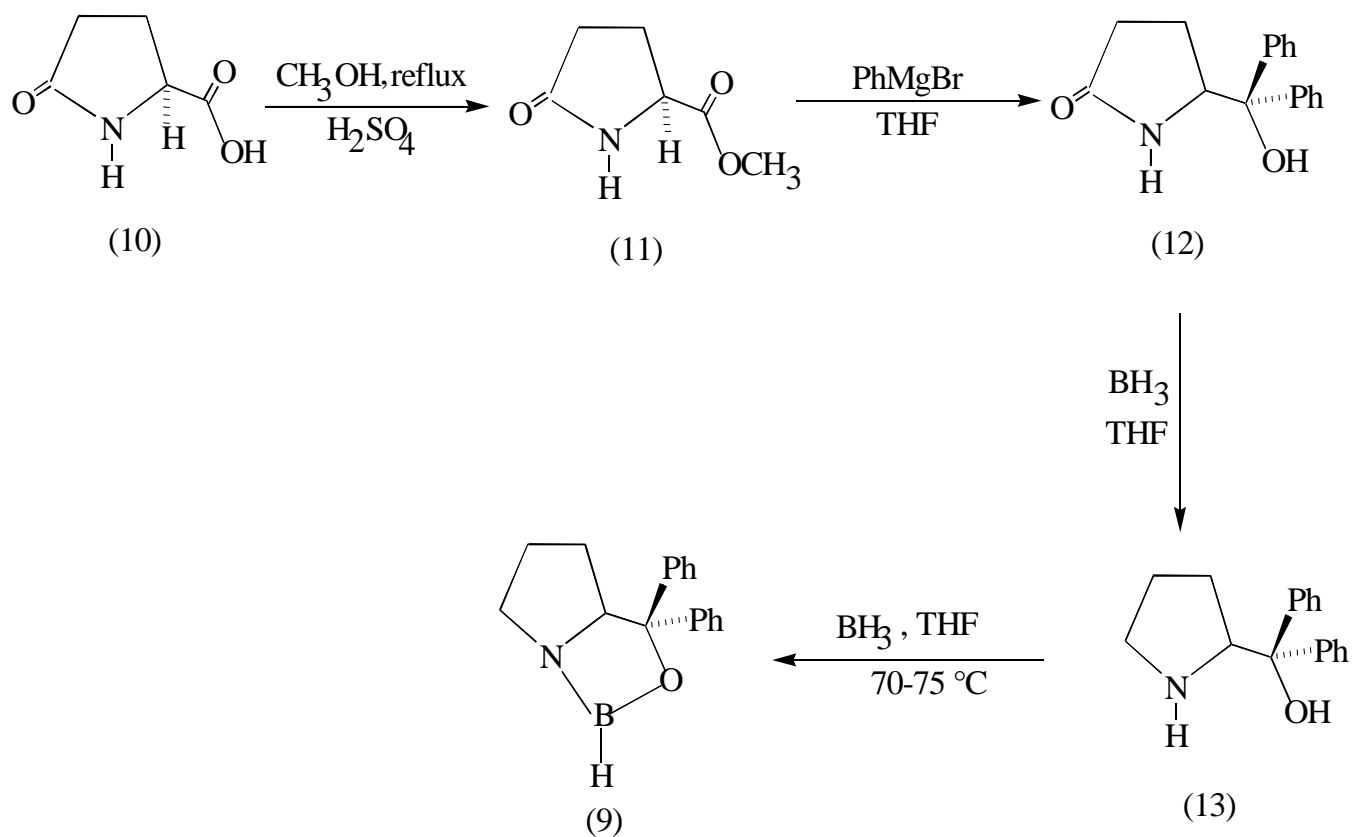


Schéma 28

Le motif d'utiliser l'acide glutamique (10) est présenté un centre asymétrique dans la cible moléculaire.

La formation des organoboranes est considérée comme un objet très important dans la synthèse organique [57 – 60].

### III.2. Synthèse d'oxyde méthyl diphenyl phosphine : (17)



### III.2.1. L'iodure de méthyl triphenyl phosphonium (16)

La structure de l'iodure de méthyl triphenyl phosphonium a été confirmée par les méthodes spectrales suivantes:

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'iodure de méthyl triphenyl phosphonium présente deux signaux, un doublet à 3.1ppm correspond au proton  $\text{CH}_3$ , un à 7.7 ppm caractéristique aux H aromatiques.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  donne cinq signaux :

Un doublet à 11.50 ppm correspond au  $\text{CH}_3$ .

Un singulier à 117.78 ppm, un singulier à 118.96 ppm, un doublet à 130.59 ppm, un doublet à 132.94 ppm et un singulier à 134.68 ppm caractéristique aux carbones aromatiques.

Le spectre de masse montre un ion moléculaire à  $m/z$  277, qui représente un pic de base.

Le spectre IR de l'iodure de méthyl diphenyl phosphonium montre l'apparition d'une bande à  $1110\text{ cm}^{-1}$ , qui a été attribué à la vibration de valence de  $\text{P}=\text{O}$ . les bandes caractéristiques constatées sont indiqués dans le tableau n° 2.

**Tableau n° 2: Bandes caractéristiques IR de l'iodure méthyl diphenyl phosphonium.**

FREQUENCE ( $\text{cm}^{-1}$ )	Observation
3030	Vibration de valence de C-H aromatique
3000	Vibration d'élongation asymétrique de $\text{CH}_3$
2900	Vibration d'élongation symétrique de $\text{CH}_3$
1590 – 1485	Vibration de valence de C=C aromatique

1440	Vibration de déformation asymétrique de CH <sub>3</sub>
1110	Vibration de valence de P=O

### III.2.2. l'oxyde méthyl diphenyl phosphine (17)

La structure d'oxyde méthyl diphenyl phosphine a été confirmée par les méthodes spectrales suivants:

Le spectre RMN <sup>1</sup>H d'oxyde méthyl diphenyl phosphine présente trois signaux, un doublet à 2.01 ppm correspond aux protons CH<sub>3</sub>, un multiplet entre 7.43 – 7.56 ppm et 7.69 – 7.77 ppm caractéristique aux H aromatiques.

Le spectre RMN <sup>13</sup>C présente quatre signaux, un doublet à 16.54 ppm correspond aux carbones CH<sub>3</sub>, un doublet à 128.55 ppm, un singulier à 131.68 ppm et un doublet à 134.04 ppm caractéristique aux carbones aromatiques.

Le spectre de masse montre un ion moléculaire à m/z 217, qui représente un pic de base.

Le spectre IR d'oxyde méthyl diphenyl phosphine montre une bande à 1170 cm<sup>-1</sup>, qui à été attribué à la vibration de valence de P=O, les bandes caractéristiques constatées sont indiqués dans le tableau n° 3.

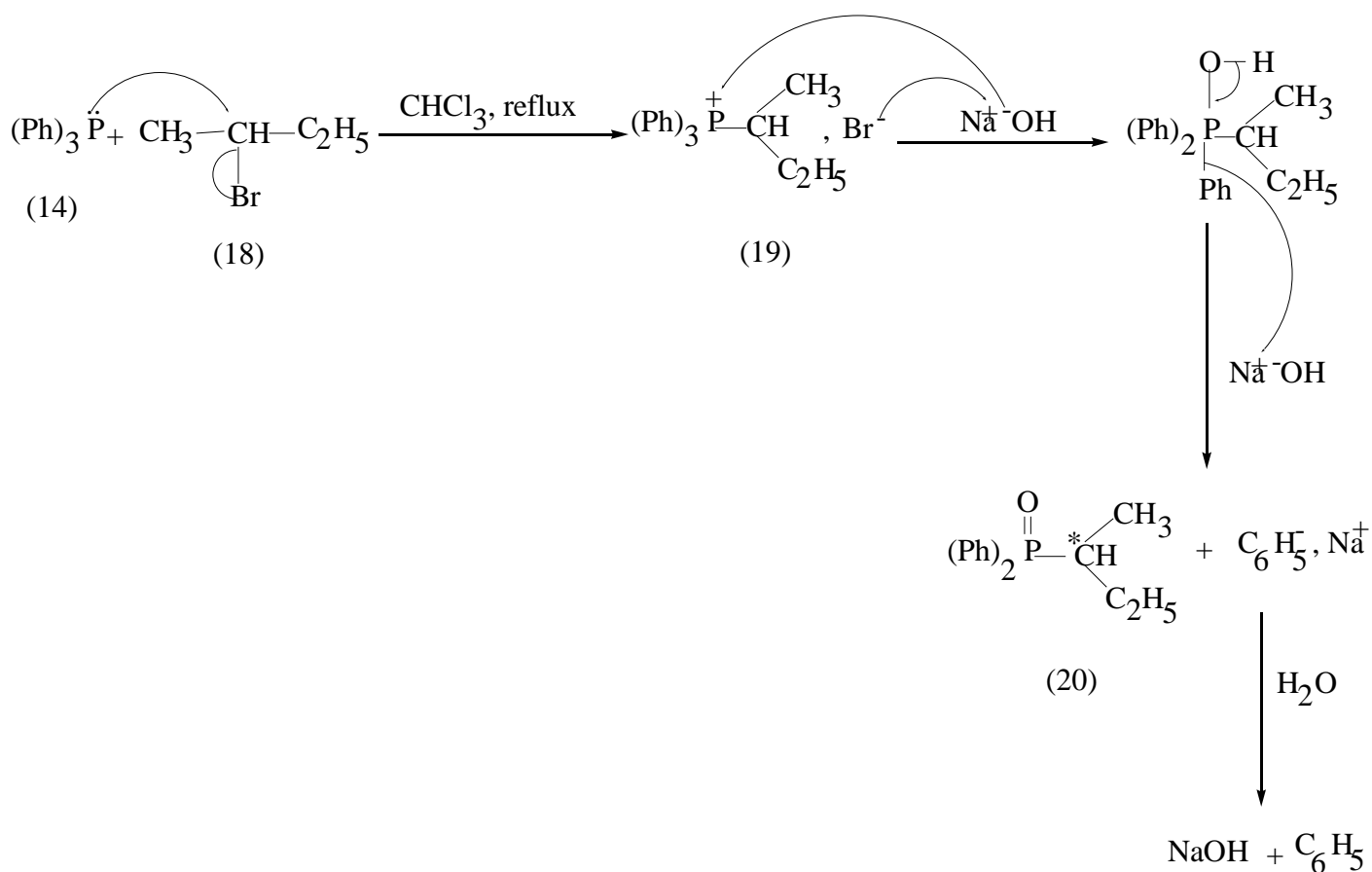
**Tableau n° 3 : Bandes caractéristiques IR d'oxyde méthyl diphenyl phosphine.**

FREQUENCE (cm <sup>-1</sup> )	Observation
3040	Vibration de valence de C-H aromatique
3010	Vibration d'élongation asymétrique de CH <sub>3</sub>
2900	Vibration d'élongation symétrique de CH <sub>3</sub>
1590 – 1490	Vibration de valence de C=C aromatique

1440	Vibration de déformation asymétrique de CH <sub>3</sub>
1110	Vibration de valence de P=O

### III.3. Synthèse d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl Phosphine) (20)

L'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (20) à été préparé par la réaction de triphenyl phosphine avec le bromo-2-butane pour produire le bromure de Sec-butyl diphenyl phosphonium (sel) (19) puis celle-ci est traité par l'hydroxyde de sodium comme l'indique le schéma 30 suivant:



### Schéma 30

Après la recristallisation par éthyl acétate on obtient un produit solide blanc d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (20), Pf. 75-78 °C avec un rendement de 82%. La progression de la réaction est faite par le CCM.

La structure d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine a été confirmée par le spectromètre d'infrarouge.

Le spectre infrarouge d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine montre l'apparition d'une bande à 1140  $\text{cm}^{-1}$ , qui caractérise à la vibration de valence de P=O et les bandes caractéristique sont représentés dans le tableau 4.

**Tableau n° 4: Bandes caractéristiques IR d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl Phosphine)**

FREQUENCE ( $\text{cm}^{-1}$ )	Observation
3040	Vibration de valence de C-H aromatique
3000	Vibration de C-H aliphatique
1590 – 1485	Vibration de valence de C=C aromatique
1440	Vibration de déformation de C-H aliphatique
1140	Vibration de valence de P=O

#### **III.4. Synthèse d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de Chloro diphenyl phosphine): (20)**

Comme précédemment la préparation d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (20) est réalisé par la réaction de chloro diphenyl phosphine (21) avec le bromo-2-butane (18) comme l'indique le schéma 31 suivant :



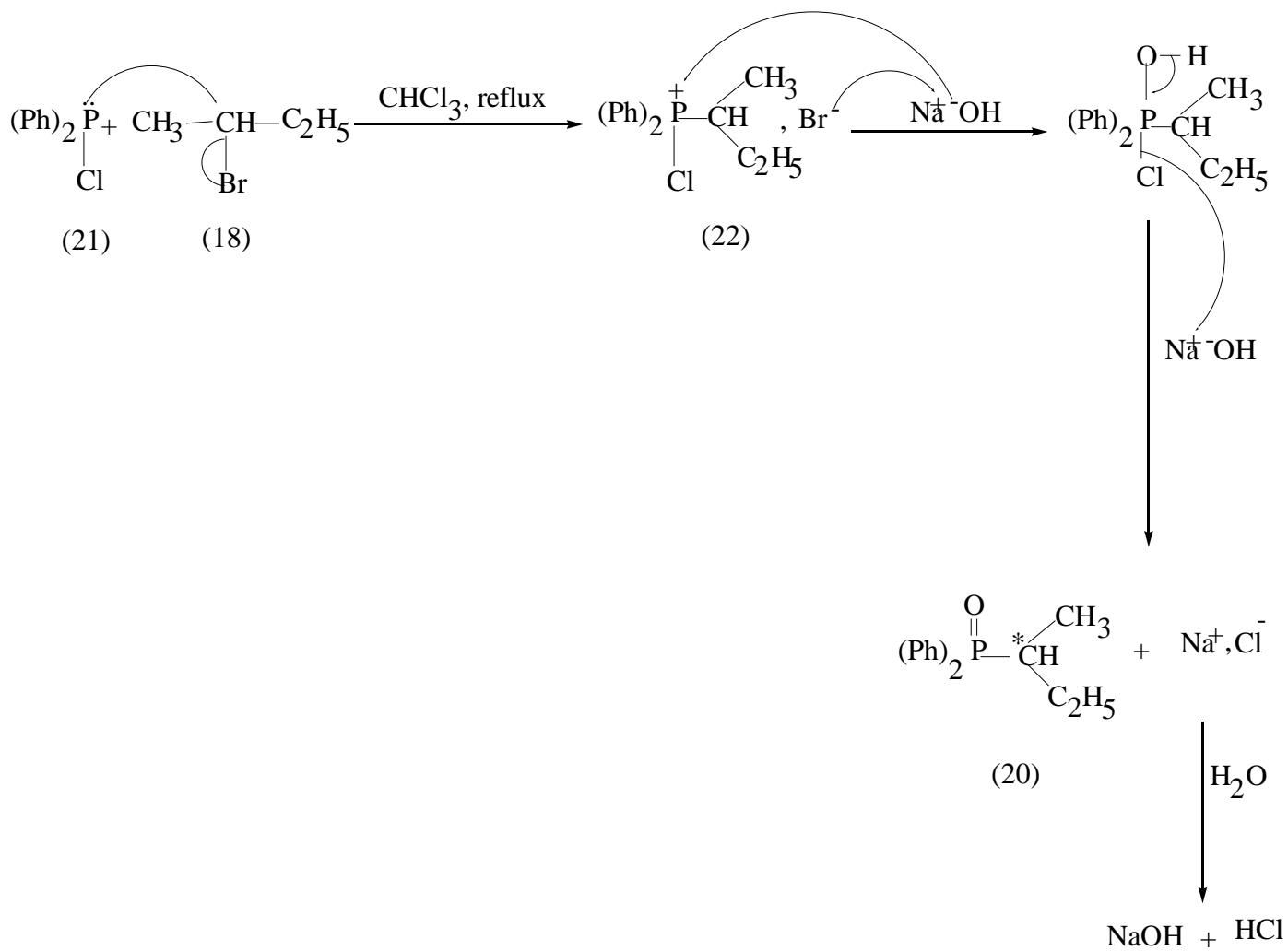


Schéma 31

Après la recristallisation on obtient un produit solide blanc d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (20), Pf. 79-80°C avec un rendement de 86 %. La progression de la réaction est suivie par le CCM.

La production de HCl au lieu de benzène est réalisée à cause la force de groupement partant de chlore par apport au phenyl.

Dans l'étape de formation de produit, il faut assurer que le milieu serait un peu basique et ça pour éviter le déroulement de la réaction inverse.

La structure d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine a été confirmée par le spectromètre d'infrarouge.

Le spectre IR d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine montre l'apparition d'une bande de valence à 1145  $\text{cm}^{-1}$ , qui caractérise la vibration de valence de P=O, et les bandes caractérisés sont indiqués dans le tableau n° 5.

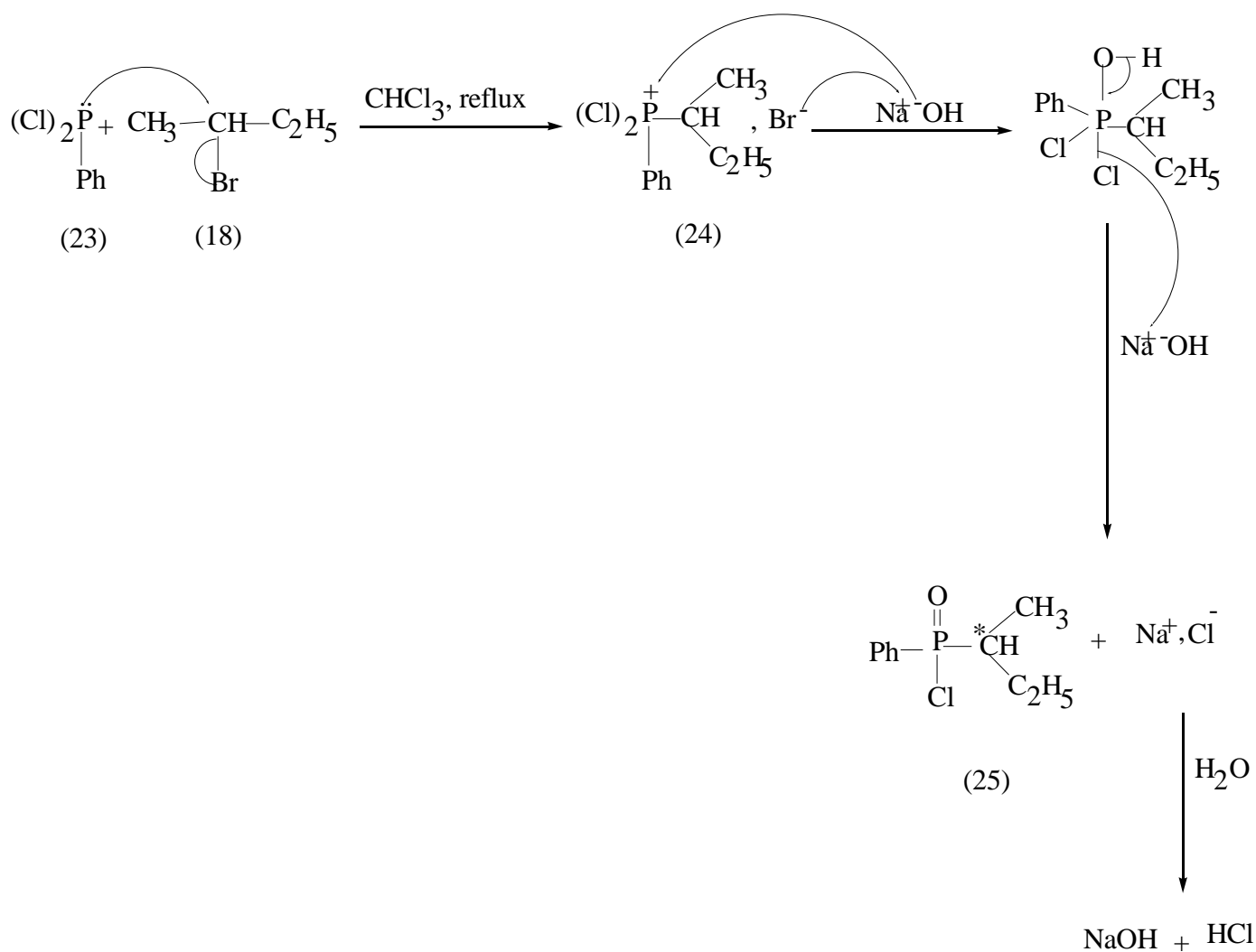
**Tableau n° 5: Bandes caractéristiques IR d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de Chloro diphenyl phosphine)**

FREQUENCE ( $\text{cm}^{-1}$ )	Observation
3045	Vibration de valence de C-H aromatique
3000	Vibration de C-H aliphatique
1600 – 1490	Vibration de valence de C=C aromatique
1445	Vibration de déformation de C-H aliphatique
1145	Vibration de valence de P=O

### III.5. Synthèse d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine (25)

La préparation d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine (25) a été effectuée par la réaction de dichloro phenyl phosphine (23) avec le bromo-2-butane pour produire un sel blanc

de Bromure de Sec-butyl chloro phenyl phosphonium (24) et celle-ci est traité par l'hydroxyde de sodium comme le montre le schéma 32 suivant :



**Schéma 32**

La recristallisation par l'acétate d'éthyl donne un produit solide blanc d'oxyde Sec-butyl chloro phényl phosphine, Pf. 282 -283 °C avec un rendement de 91%.

Puisque le chlore c'est un bon groupement partant par rapport au phényl, on aura la formation de HCl au lieu de benzène et pour éviter la réaction inverse, il faut que le milieu

soit un peu basique. L'existence de deux atomes de chlore dans le réactif (dichloro phenyl phosphine) aide la réaction de se réaliser facilement.

La structure d'oxyde de sec-butyl chloro phenyl phosphine a été confirmée par le spectromètre infrarouge.

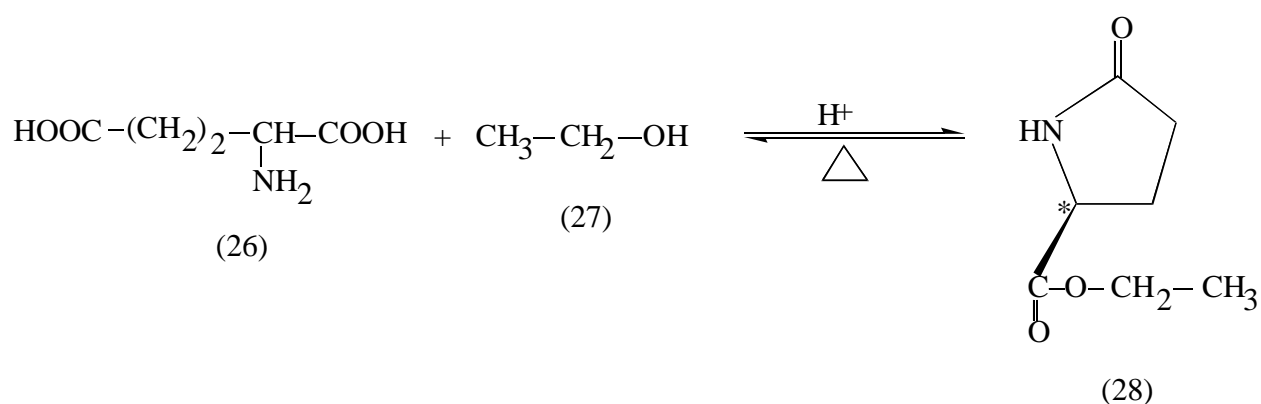
Le spectre IR d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine montre l'apparition une bande de valence à  $1140\text{ cm}^{-1}$ , qui à été attribué à la vibration de valence de  $\text{P}=\text{O}$ , les bandes caractéristiques constatées sont indiqués dans le tableau n° 6.

**Tableau n° 6: Bandes caractéristiques IR d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine.**

FREQUENCE ( $\text{cm}^{-1}$ )	Observation
3030	Vibration de valence de C-H aromatique
3005	Vibration de C-H aliphatique
1590 – 1480	Vibration de valence de C=C aromatique
1440	Vibration de déformation de C-H aliphatique
1140	Vibration de valence de $\text{P}=\text{O}$

### III.6. Synthèse de pyroglutamate d'éthyle (29)

La pyroglutamate d'éthyle (28) est synthétisé à partir de l'acide glutamique (26) et de l'éthanol (27) dans un milieu acide comme l'indique le schéma 33 suivant :



### Schéma 33

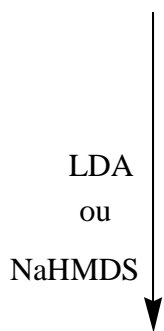
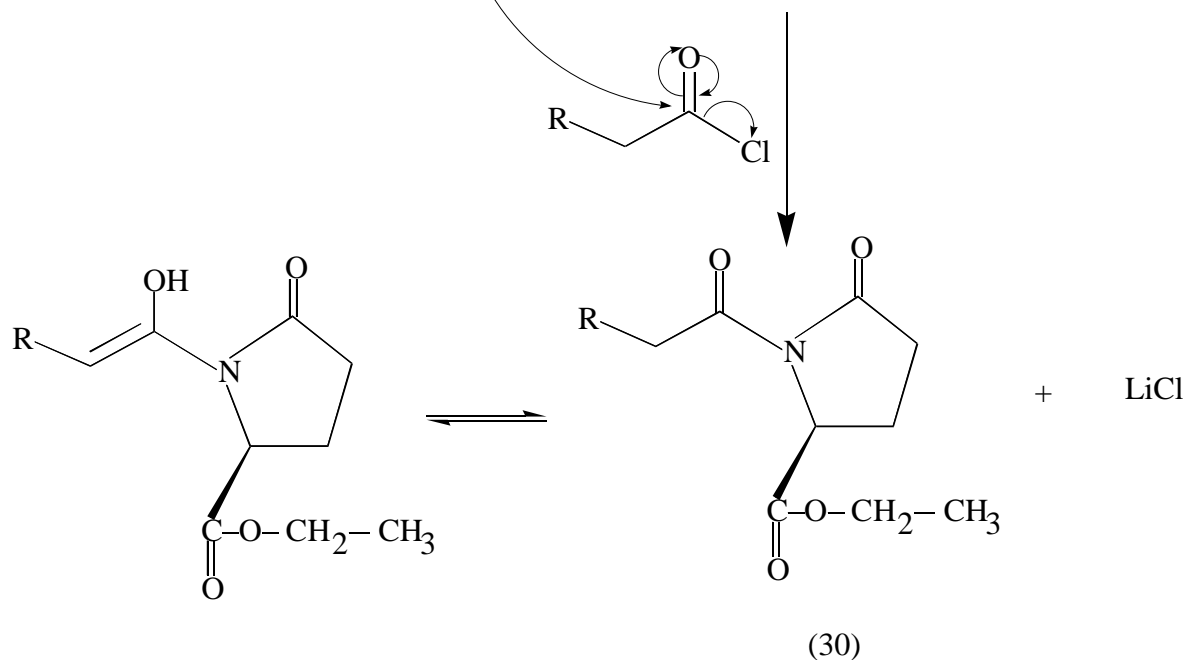
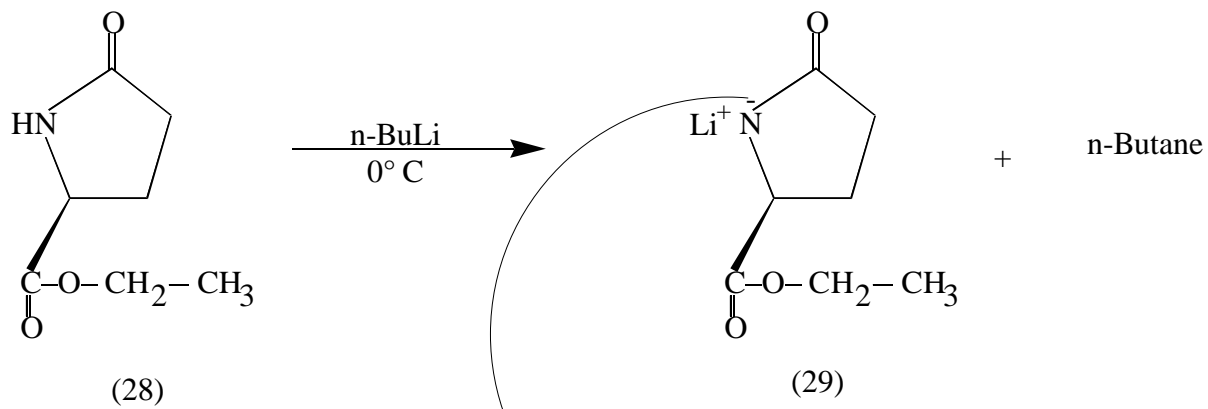
Après la recristallisation on obtient un produit solide blanc de pyroglutamate d'éthyle (28), Pf. 70-72 °C avec un rendement de 87 %. La progression de la réaction est suivie par le CCM.

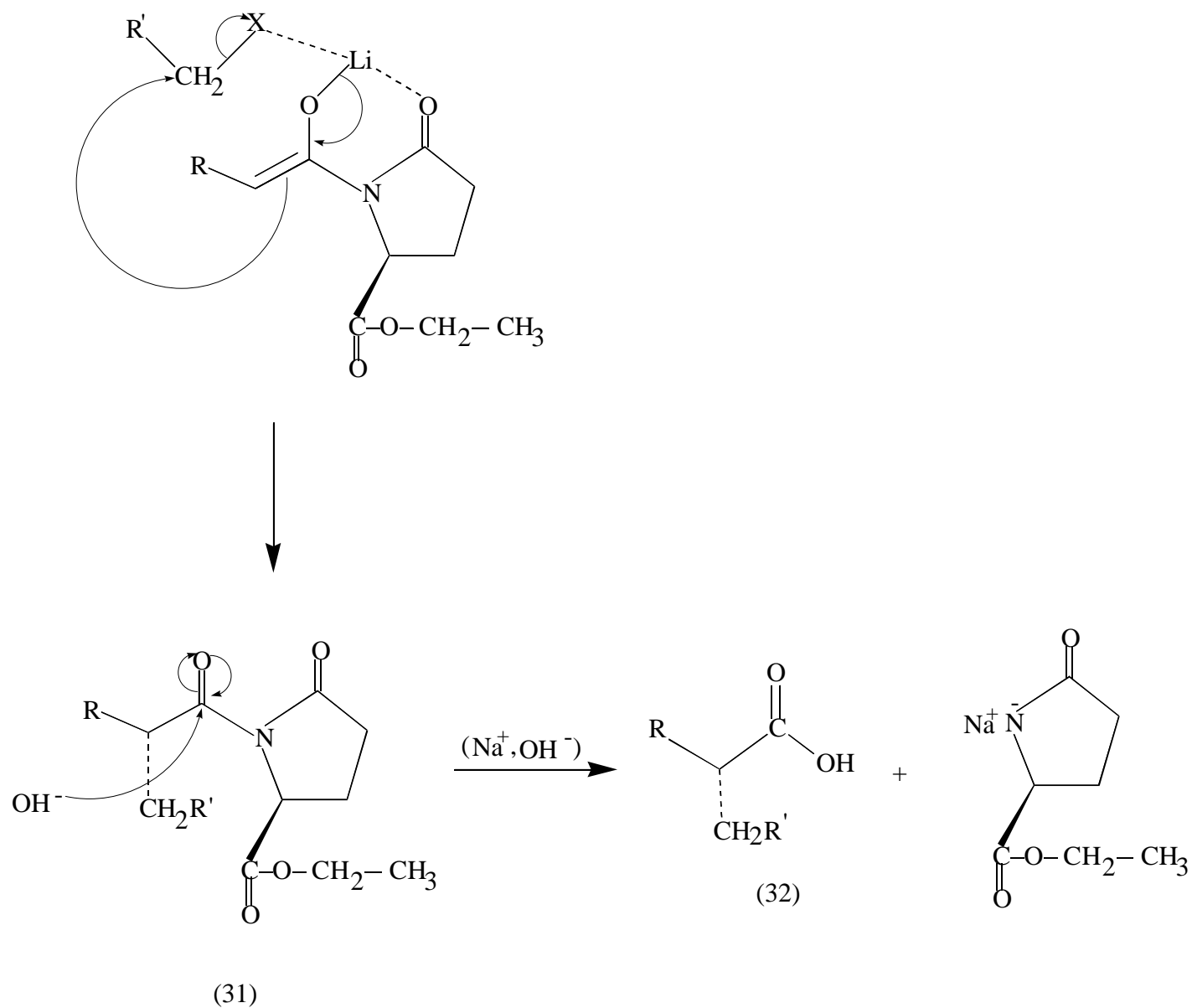
Le spectre IR du pyroglutamate d'éthyle montre une bande à 3340  $\text{cm}^{-1}$ , 1740  $\text{cm}^{-1}$  et 1700  $\text{cm}^{-1}$  qui à été attribué à la vibration de valence de NH, de C=O ( ester) et C=O (amide) respectivement et l'absence les bandes de vibrations de OH (3590-3650  $\text{cm}^{-1}$ ), et les bandes caractéristiques constatées sont indiqués dans le tableau n° 7.

**Tableau n° 7 : Bandes caractéristiques IR du pyroglutamate d'éthyle.**

FREQUENCE ( $\text{cm}^{-1}$ )	Observation
3340	Vibration de valence de N-H
2850	Vibration de valence de C-H aliphatique
1740	Vibration de valence de C=O (ester)
1700	Vibration de valence de C=O (amide)
1440	Vibration de déformation de C-H aliphatique
1210	Vibration de valence de C-O

Le pyroglutamate d'éthyle (28) doit être utilisé comme un auxiliaire chiral pour la synthèse énantiosélective des acides carboxyliques comme l'indique le schéma 32 suivant:





LDA : diisopropylamidure de Lithium

LHMDS : Hexamethyl disilylamidure de Lithium

Schéma 34

# *Chapitre IV*

## ***Partie expérimentale***



## IV.1. Techniques et appareillages utilisés

Les analyses des réactifs et des produits ont été effectuées par l'utilisation des appareils et des techniques qui existent dans des laboratoires : chimie analytique et analyses physico-chimiques liée au faculté des sciences et des sciences de l'ingénieries de l'université de Ouargla.

### ● Chromatographie :

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques d'aluminium recouvertes de Gel de silice et révélées à la lampe UV (Stahlen Kw, 254 nm).

### ● Spectre Infrarouge :

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Testsca Shimadzu FTIR 8000 Séries entre 500-4000 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Les dérivés solides sont analysés sous forme de pastille avec le KBr. Les dérivés huileux ou liquides ont été analysés sous forme de film ou en solution dans le nujol et les fréquences sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### ● Spectre R.M.N :

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz et  $^{13}\text{C}$  à 75 MHz ont été enregistrés sur des spectromètres Brucker Ac 200 WBP (G.B.).

Les produits étant en solution dans le chloroforme deutérié.

Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (p.p.m).

Les spectres sont calibrés par rapport au  $\text{CDCl}_3$  pour les spectres  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

Les abréviations suivants: s, d, m, J, Hz lors des attributions désignent successivement singulier, doublet, multiplet, couplage, Hertz

### ● Spectre de masse:

Les spectres de masse (FAB) sont enregistrés à l'aide de Kratos MS50 avec l'alcool méthanitrobenzyl matrix.

L'analyse élémentaire est réalisée à l'aide d'un analyseur élémentaire Carlo-Erba 1106.

- **Point de fusion:**

Les points de fusions (Pf) ont été mesurés par l'appareil électrothermal Gallen Kamp.

- **Rotavapeur:**

Pour évaporer le solvant on a utilisé un Rotavapeur de type IKA-Labortechnik RV05-ST JANKE & KUNKEL.

- **Balance:**

Pour peser et calculer le rendement nous avons utilisé la balance électronique (Max 120g, d = 0.1 mg Sartorius PB 121S).

- **Produits utilisés:**

Tous les produits utilisés dans ce travail ont été obtenu au laboratoire de Chimie analytique et indiqués dans le tableau n° 8 ci-dessous.

**Tableau n° 8 : Quelques propriétés physico-chimiques des produits utilisés**

	M.M.	Etat physique	$n_D^{20}$	d	$\Theta_f$ (°C)	$\Theta_{eb}$ (°C)	Pureté	Société produite
Triphenylphosphine	262.29	Solide	/	1.20	79-81	377	99.90%	MERCK
Chlorodiphenyl Phosphine	220.64	Liquide	1.6338	1.20	/	320	99.50%	MERCK
Dichlorophenyl phosphine	178.99	Liquide	1.598	1.32	-51	225	99.90%	MERCK
Acide glutamique	147.13	Solide	/	1	205	/	≥99%	MERCK
Iodo methane	141.94	Liquide	1.5304	2.28	-66	41-43	>99%	MERCK
Bromo-2- butane	137.03	Liquide	1.4369	1.26	-112	90-92	>98%	MERCK
Ethanol	46.07	Liquide	/	0.79	-117	78	99.0%	MERCK
Acide sulfurique	98.08	Liquide	1.84	-15	330	/	95-97%	PROLABO
NaOH	40.00	Solide	2.13	324	1390	/	99.5%	PROLABO

• **Solvants utilisés:**

**Tableau n° 9 : Caractères physico-Chimiques des Solvants utilisés**

	M.M.	D	$\Theta_f$ (°C)	$\Theta_{eb}$ (°C)	Pureté	Société produite
Chloroforme	119.38	1.47	-63	61	99.40%	MERCK
Ethyl acétate	88.10	0.90	83	77	99.50%	MERCK

## **IV.2. Synthèse d'oxyde méthyl diphenyl phosphine (17)**

### **IV.2.1. Préparation d'iodure de méthyl diphenyl phosphonium**

Dans un ballon tricol à fond rond de 500 ml, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à coulée, on introduit (40g, 153 mmol) de triphényl phosphine et 200 ml de chloroforme.

On chauffe le mélange à reflux durant une heure sous agitation vigoureuse, puis on ajoute goutte à goutte une solution d'iodo méthane (26.7 g = 12 ml, 188 mmol) à l'aide d'une ampoule.

La réaction est exothermique, il faut assurer que la réaction ne serait trop vigoureuse, et ça par un refroidissement approprié. Après le chauffage, on laisse le mélange refroidir. On transfère le mélange à un ballon monocol de 500 ml et on évapore le chloroforme dans le rotavapeur sous pression réduite. Après l'évaporation on obtient une solution huileuse de couleur jaune, qui doit être laissée à cristalliser.

Après la recristallisation de produit par l'éthyl acétate, on a obtenu un solide blanc d'iodure de méthyl triphénylphosphonium (sel).

Pf: 180-182°C.

IR [ $\nu_{max}$  (KBr-disk,  $cm^{-1}$ )]: 3030 ( $\nu$  C-H aromatique), 3000 ( $\nu$  asymétrique de  $CH_3$ ), 2900 ( $\nu$  symétrique de  $CH_3$ ), 1590 - 1485 ( $\nu$  C=C aromatique), 1440 ( $\delta$   $CH_3$ ), 1110 ( $\nu$  P=O);

RMN  $^1\text{H}$  [  $\delta_{\text{H}}$  ( 300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ) ] : 3.1 ( 3H , d ,  $J_{\text{PH}} = 13 \text{ Hz}$  ,  $\text{CH}_3$  ) , 7.7 ( 15H , m , aromatique ) p.p.m.

RMN  $^{13}\text{C}$  [  $\delta_{\text{C}}$  ( 75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ) ] : 11.50 ( d ,  $J_{\text{PC}} = 57.3 \text{ Hz}$  ,  $\text{CH}_3$  ) , 117.78 ( C ) , 118.96 ( C ) , 130.59 ( d ,  $J_{\text{PC}} = 12.1 \text{ Hz}$  , CH ) , 132.94 ( d ,  $J_{\text{PC}} = 10.56 \text{ Hz}$  , CH ) , 134.68 ( CH ) p.p.m.

M.S [m/z (FAB)] : 403 [ (M+ H),<sup>+</sup> 4 ] , 278 [ ( M+ H-I),<sup>+</sup> 11 ] , 277 [ ( M - I),<sup>+</sup> 100 ] , 276 (17) , 225 (6) , 200 (8) , 182 (10) , 183 (28) , 108 (8).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{IP}$  Cal : C, 56.4 % ; H, 4.5 % ; P, 7.7 %

Tr : C, 56.0 % H, 4.5 % P, 7.5%

#### **IV.2.2. Préparation d'oxyde de méthyl diphenyl phosphine**

Dans un ballon bicol à fond rond de 1L, y ajouter d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant à scandent, on introduire (63 g , 156 mmol ) d'iodure triphenyl phosphonium et [130g (3.25 mol) est dissous dans 200 ml d'eau ] d'hydroxyde de sodium. Le mélange est agité vigoureusement.

On chauffe le mélange à reflux à l'aide d'un bain d'huile. Les gouttes du benzène (avec précaution) sont condensés dans le réfrigérant et la couche huileuse l'apparaît sur la surface du mélange. Il est important pour le mélange biphasique doit d'être agiter vigoureusement pour assurer que la réaction est terminée.

On refroidit le mélange réactionnel et puis on change la position du réfrigérant de telle façon d'être incliné. Azéotropiquement le benzène est distillé à partir de la réaction. Quand le volume théorique (dans ce cas 14 ml) de benzène (avec précaution) est collecté, le mélange qui resté dans le ballon doit être refroidit.

On extrait le mélange avec le chloroforme (3x100 ml), sécher par  $\text{MgSO}_4$ , filtrer et évaporer à sous pression réduite pour donner un solide blanc. Le produit obtenu a été recristallisé par l'éthyl acétate chaude pour produire 29.3 g (136 mmol) d'oxyde méthyl diphenyl phosphine de couleur blanc.

Rendement : 87 %

Pf : 107-109°C { Lit. [61] Pf. 107-109°C .

Rf : 0.50 (chloroforme =1)

I.R [  $\nu_{\max}$  ( KBr-disk,  $\text{cm}^{-1}$  )]: 3040 ( $\nu$  C-H aromatique), 3010 ( $\nu$  asymétrique de  $\text{CH}_3$ ), 2900 ( $\nu$  symétrique de  $\text{CH}_3$ ), 1590 - 1490 ( $\nu$  C=C aromatique), 1440 ( $\delta$   $\text{CH}_3$ ), 1170 ( $\nu$  P=O ).

RMN  $^1\text{H}$  [  $\delta_{\text{H}}$  ( 300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  )]: 2.01 ( 3H , d ,  $J_{\text{PH}} = 13$  Hz ,  $\text{CH}_3$  ), 7.43 - 7.56 ( 6H , m , aromatique ) , 7.69 -7.77 ( 4H , m , aromatique ) p.p.m.

RMN  $^{13}\text{C}$  [  $\delta_{\text{C}}$  ( 75 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  )]: 16.54 ( d ,  $J_{\text{PC}} = 74$  Hz ,  $\text{CH}_3$  ) , 128.55 ( d ,  $J_{\text{PC}} = 67$  Hz , CH ) , 131.68 (CH), 134.04 ( d ,  $J_{\text{PC}} = 101$  Hz ,C) p.p.m.

S.M [ m/z (FAB) ] : 433 [ (2M+ H) $^+$  24 ] , 217 [ ( M+ H) $^+$  100] , 183 (5) , 139 (29) , 107 (4) , 89 (10) , 77 (12).

Formule brute:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{OP}$

Masse moléculaire : 216  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{OP}$       Cal : C, 72.2 % ; H, 6.0 % ; P, 14.3 %

Tr : C, 72.1 % ; H, 6.3 % ; P, 14.2%

### **IV.3 Synthèse d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl Phosphine) (20)**

#### **IV.3.1 Préparation de Bromure de Sec-butyl triphenyl phosphonium (à partir de triphenyl Phosphine)**

Dans un ballon tricol à fond rond de 250 ml, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit ( 10 g , 38.20 mmol ) de triphenyl phosphine et 80 ml de chloroforme. On ferme le ballon à l'aide d'un bouchon à jupe rabattable.

On chauffe le mélange à reflux durant deux heures sous une agitation vigoureuse, puis on ajoute goutte à goutte une solution de Bromo-2-butane ( 8 g = 4 ml , 47 mmol ) à l'aide d'une seringue de 5 ml.

La réaction est exothermique, il faut assurer que la réaction ne soit trop vigoureuse, dans ce cas on fait un refroidissement approprié. Après le chauffage, on laisse le mélange se refroidir.

Après le refroidissement, on transfère le mélange à un ballon monocol de 250 ml et on évapore le chloroforme dans le rotavapeur sous pression réduite. Après l'évaporation, on a obtenu une solution huileuse de couleur jaune, qu'on doit laisser cristalliser. L'évolution de la synthèse a été suivie par le CCM.

La recristallisation de ce produit par l'éthyl acétate donne un produit solide blanc de Bromure de Sec-butyl triphenyl phosphonium (sel).

#### **IV.3.2. Préparation d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine**

Dans un ballon bicol à fond rond de 250 ml, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit (16 g, 39 mmol) de Bromure de Sec-butyl triphenyl phosphonium et [32 g (0.8 mol)] est dissous dans 50 ml d'eau d'hydroxyde de sodium. Le mélange est agité vigoureusement.

On chauffe le mélange à reflux à l'aide d'un bain d'huile. Les gouttes du benzène (avec précaution) sont condensés dans le réfrigérant et la couche huileuse apparaît sur la surface du mélange. Il est important pour le mélange biphasique d'être agité vigoureusement pour assurer que la réaction est terminée.

On refroidit le mélange réactionnel et on change la position de réfrigérant de telle façon d'être incliné. Azéotropiquement le benzène est distillé à partir de la réaction. Quand le volume théorique (dans ce cas 4 ml) de benzène (avec précaution) est collecté, le mélange qui reste dans le ballon doit être refroidi.

On extrait le mélange avec le chloroforme (3x100 ml), sécher par  $MgSO_4$ , filtrer et évaporer à sous pression réduite pour donner un solide blanc. Le produit obtenu est recristallisé par l'éthyl acétate chaude pour produire 8 g (31.30 mmol) d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine.

Rendement : 82 %

Pf : 75-78 °C .

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> : + 6° ( c 1, EtOH ).

Rf : 0.60 [Chloroforme/ EtOH=1:1].

I.R [  $\nu_{\max}$  ( KBr-disk, cm<sup>-1</sup>)] : 3040 (  $\nu$  C-H aromatique), 3000 (  $\nu$  C-H aliphatique ), 1440 (  $\delta$  C-H aliphatique), 1140 (  $\nu$  P=O ).

Formule brute: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>OP

Masse moléculaire : 258 g.mol<sup>-1</sup>

#### **IV.4.Synthèse d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de chloro diphenyl phosphine) (20)**

##### **IV.4.1. Préparation de Bromure de Sec-butyl chloro diphenylphosphonium (à partir de chloro diphenyl phosphine)**

Dans un ballon tricol à fond rond rodés de 250 ml, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduire (10g, 50.9 mmol) de chloro diphenyl phosphine et 80 ml de chloroforme et on ferme le ballon à l'aide d'un bouchon à jupe rabattable puis on chauffe le mélange à reflux à l'aide d'un bain-marie durant deux heures sous une agitation vigoureuse.

Pendant le chauffage, on ajoute goutte à goutte une solution de Bromo-2- butane (8g, 4 ml, 55.30 mmol) à l'aide d'une seringue de 5ml.

La réaction est exothermique, il faut assuré que la réaction ne soit pas trop vigoureuse et ça par un refroidissement approprié. Après le chauffage on laisse le mélange à refroidir.

Le mélange est transféré dans un ballon monocol de 250 ml et le chlorofome a évaporé par le rotavapeur à une pression réduite. On laisse la solution huileuse de couleur jaune à cristalliser. Après la recristallisation par l'éthyl acétate on obtient un sel de Bromure de Sec-butyl chloro diphenyl phosphonium. La progression de la réaction a été suivie par le CCM.

#### **IV.4.2. Préparation d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine**

Dans un ballon bicol à fond rond de 250 ml, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit (17g, 40.20 mmol) de Bromure de Sec-butyl chloro diphenyl phosphonium et [40g (1mol) est dissous dans 80 ml d'eau] d'hydroxyde de sodium. On ferme le ballon à l'aide d'un bouchon à jupe rabattable. Sous vive agitation on chauffe le mélange à reflux à l'aide d'un bain d'huile durant une heure. Après le chauffage on refroidit le mélange et on extrait avec le chloroforme (3x100 ml). La couche organique extraite doit sécher par  $MgSO_4$ , filtré et évaporé dans le rotavapeur sous une pression réduite. Après évaporation on obtient un produit solide blanc.

La recristallisation de produit solide par l'éthyl acétate donne 9.71 g (43.77 mol) d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine.

Rendement : 86 %.

Pf. 79-80°C.

$[\alpha]_D^{22}$  : + 6° (c 1, EtOH).

Rf : 0.62 [ Chloroforme/ EtOH=1:1 ].

I.R [ $\nu_{max}$  (KBr-disk,  $m^{-1}$ )] : 3045 ( $\nu$  C-H aromatique), 3000 ( $\nu$  C-H aliphatique), 1600-1490 ( $\nu$  C=C aromatique) 1450 ( $\delta$  CH aliphatique), 1145 (P=O)

Formule brute :  $C_{16}H_{19}OP$

Masse moléculaire : 258  $g \cdot mol^{-1}$ .

#### **IV.5. Synthèse d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine (25)**

##### **IV.5.1. Préparation de bromure de Sec-butyl dichloro phenyl phosphonium**

Dans un ballon tricol à fond rond de 250 ml, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit (10 g, 55.86 mmol) de dichloro phenyl phosphine et 80 ml de chloroforme et on ferme le ballon à l'aide d'un bouchon à jupe rabattable puis on chauffe le mélange à reflux à l'aide d'un bain-marie durant deux heures sous une agitation vigoureuse.



Pendant le chauffage, on ajoute goutte à goutte une solution de Bromo-2-butane (10g, 68.64 mol) à l'aide d'une seringue de 10 ml.

La réaction est exothermique, il faut assuré que la réaction ne soit pas trop vigoureuse et ça par un refroidissement approprié. Après le chauffage on laisse le mélange à refroidir.

On transféré le mélange à un ballon monocol de 250 ml et ensuite on évapore le chloroforme par le rotavapeur à une pression réduite. Après l'évaporation, On laisse la solution huileuse de couleur jaune à cristalliser. Après la recristallisation par l'éthyl acétate on a obtenu un sel de bromure de Sec-butyl dichloro phenyl phosphonium (sel). La progression de la réaction a été suivie par le CCM.

#### **IV-5-2. Préparation d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine**

Dans un ballon bicol à fond rond de 250 ml, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduire (18 g, 57 mmol) de bromure de sec-butyl dichloro phenyl phosphonium et [47 g (1.18 mol) est dissous dans 80 ml d'eau] d'hydroxyde de sodium. On ferme le ballon à l'aide d'un bouchon à jupe rabattable.

On chauffe le mélange à reflux à l'aide d'un bain d'huile durant une heure sous vive agitation. Après le chauffage on refroidir le mélange et on l'est extrait avec le chloroforme (3x100 ml). La couche organique extraite doit être séché par  $MgSO_4$ , filtré et évaporé dans le rotavapeur sous une pression réduit. Après l'évaporation on obtient un produit solide blanc.

La recristallisation de produit solide par l'éthyl acétate donne 9.2 g (48.32 mmol) d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine.

Rendement: 91 %.

Pf : 282-283 °C.

$[\alpha]_D^{22}$  : + 6° ( c 1, EtOH ).

Rf : 0.7 [ Chloroforme/ EtOH = 1:1 ].

I.R [ $v_{\max}$ ( KBr-disk,  $\text{cm}^{-1}$ )] : 3030 (v C-H aromatique), 3005 (v C-H aliphatique), 1590-1480 (v C=C aromatique) 1440 (  $\delta$  CH aliphatique ), 1140 (P=O ).

Formule brute:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OPCl}$

Masse moléculaire :  $216.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

#### **IV.6. Synthèse de pyroglutamate d'éthyle (28)**

Dans un ballon bicol à fond rond de 250 ml, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit (10 g, 68.027 mmol) de l'acide glutamique, 100 ml de l'éthanol ( $d = 0.79$ , 99.8%) et 1 ml d'acide sulfurique concentré puis on chauffe le mélange à reflux durant trois heures.

Après le chauffage, on laisse le mélange à refroidir puis on évapore l'éthanol par le rotavapeur sous une pression réduite. Après l'évaporation on obtient un produit solide blanc.

On introduit dans un ballon 150 ml un mélange de solvant constitué de toluène/l'éthanol (70/30) et on chauffe à reflux durant trois heures. La progression de la synthèse a été confirmée par le CCM. Après le chauffage, on laisse le mélange à refroidir.

Après le refroidissement, on neutralise le milieu réactionnel à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 0.5 N.

Après l'évaporation du solvant dans le rotavapeur sous une pression réduite on a obtenu un produit solide blanc.

La recristallisation de produit par l'acétate d'éthyle donne 9.3 g (59.183 mmol) de pyroglutamate d'éthyle et qui a été confirmé par des méthodes spectroscopiques.

Rendement : 87 %.

Pf : 70-72 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  = + 9° (c 1, EtOH).

Rf: 0.45 [EtOH=1].

I.R [  $\nu_{\max}$  ( KBr-disk,  $\text{cm}^{-1}$  )]: 3340 ( $\nu$  N-H), 1740 ( $\nu$  C=O ester), 1700 ( $\nu$  C=O amide), 1210 ( $\nu$  C-O).

Formule brute :  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}$

Masse moléculaire :  $156 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

***Annexe***

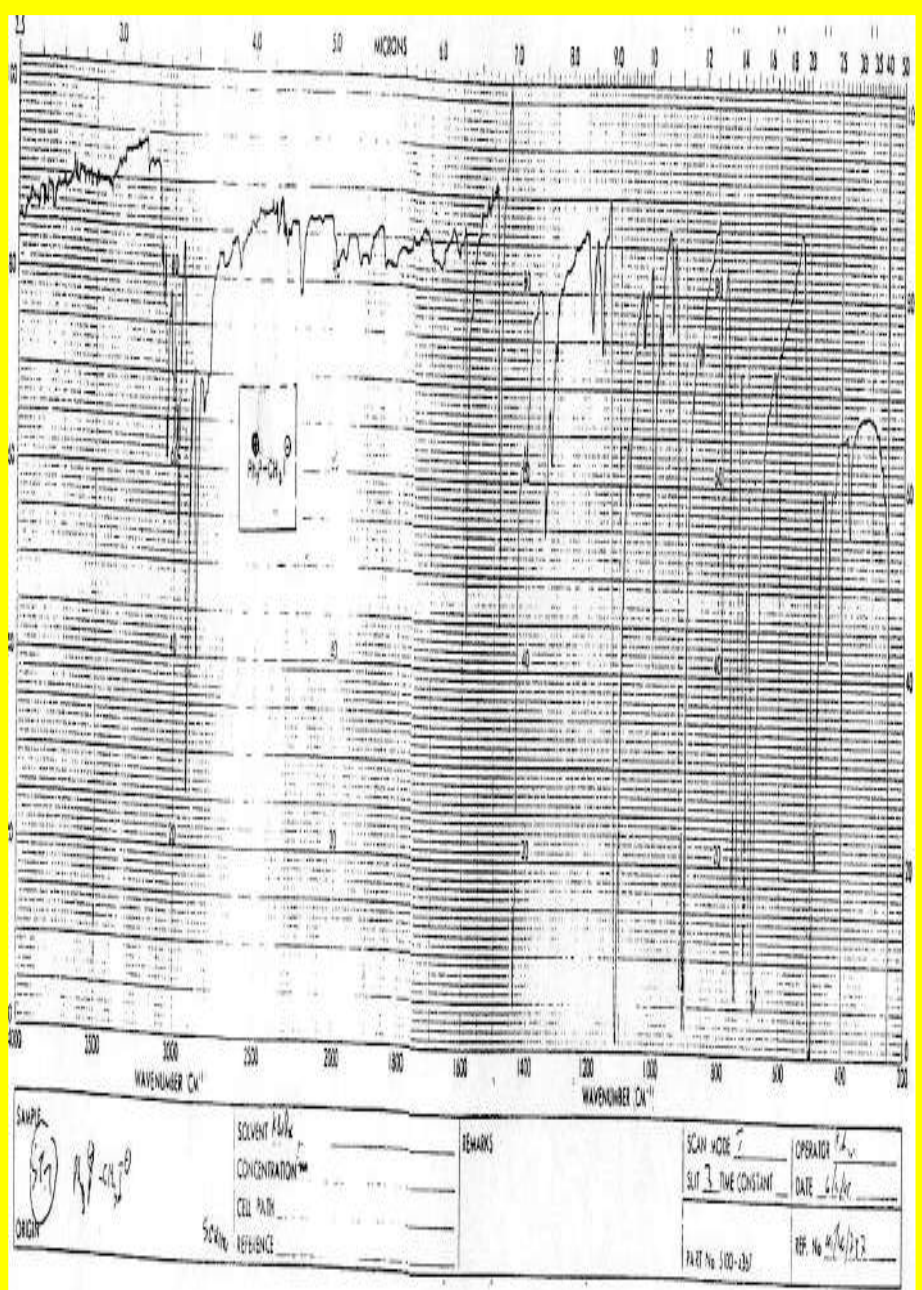


Figure (1) Spectre I.R. de l'iodure de méthyl diphenyl phosphonium

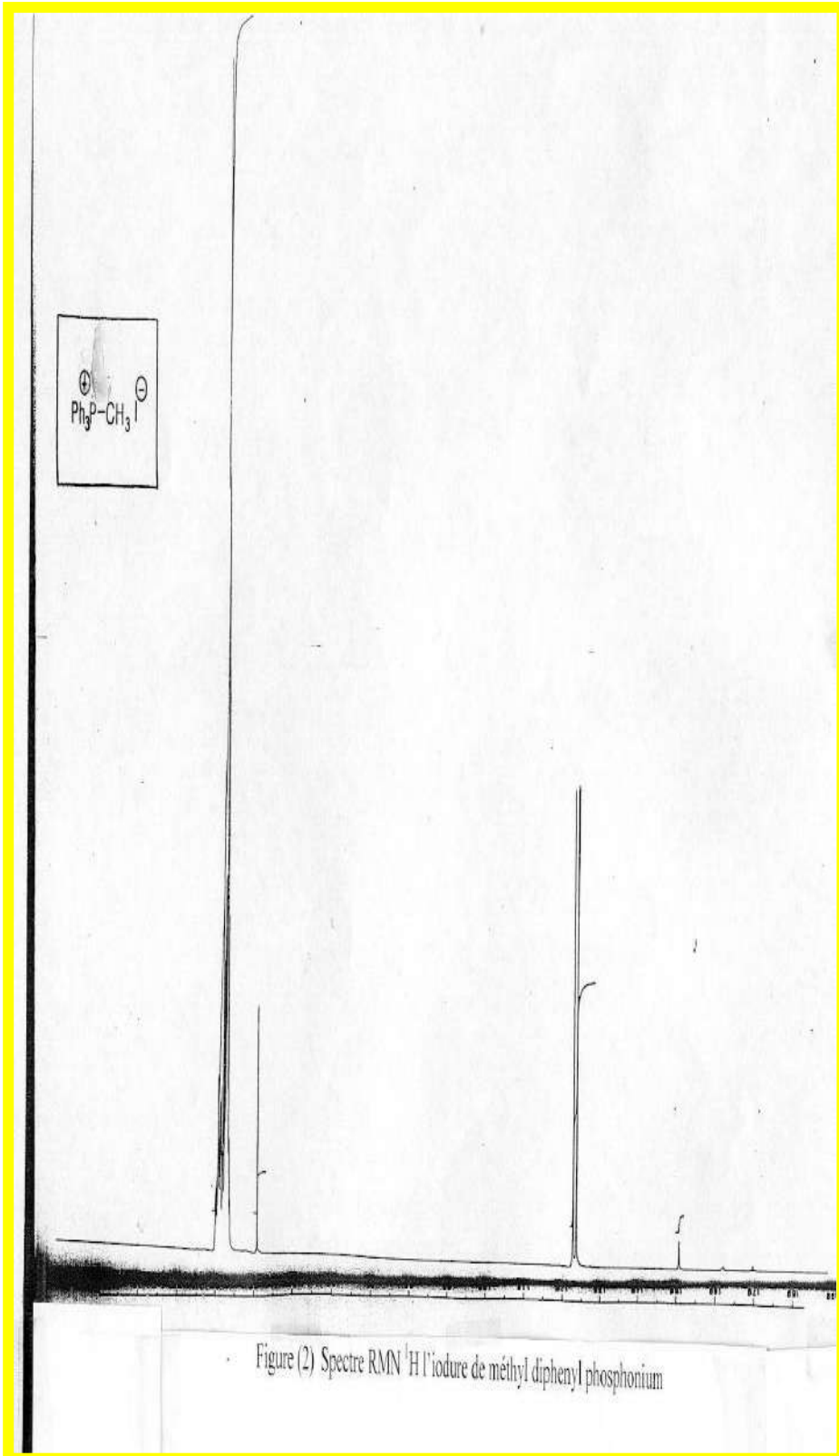


Figure (2) Spectre RMN  $^1\text{H}$  l'iodure de méthyl diphenyl phosphonium

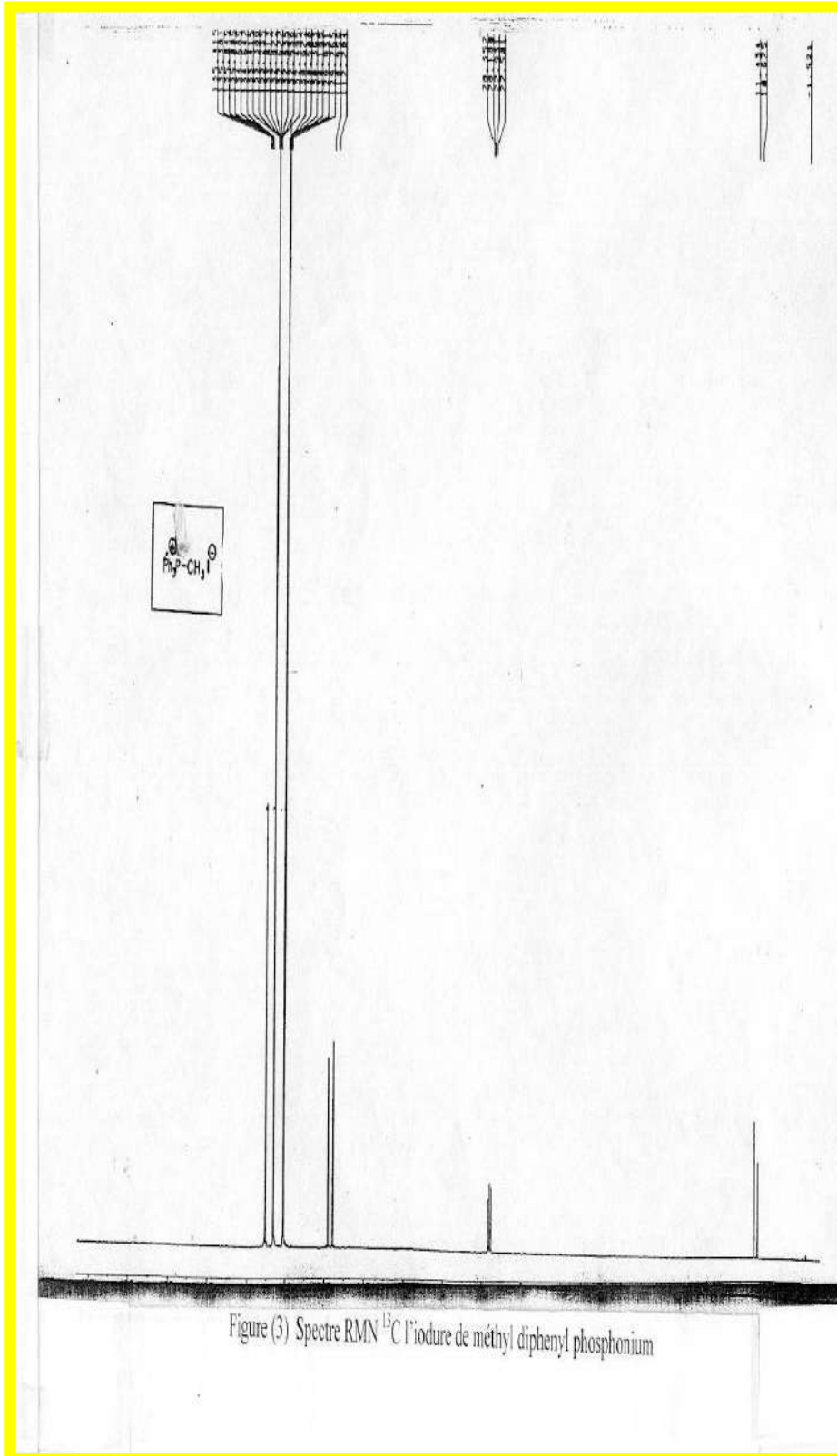


Figure (3) Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  l'iodure de méthyl diphenyl phosphonium

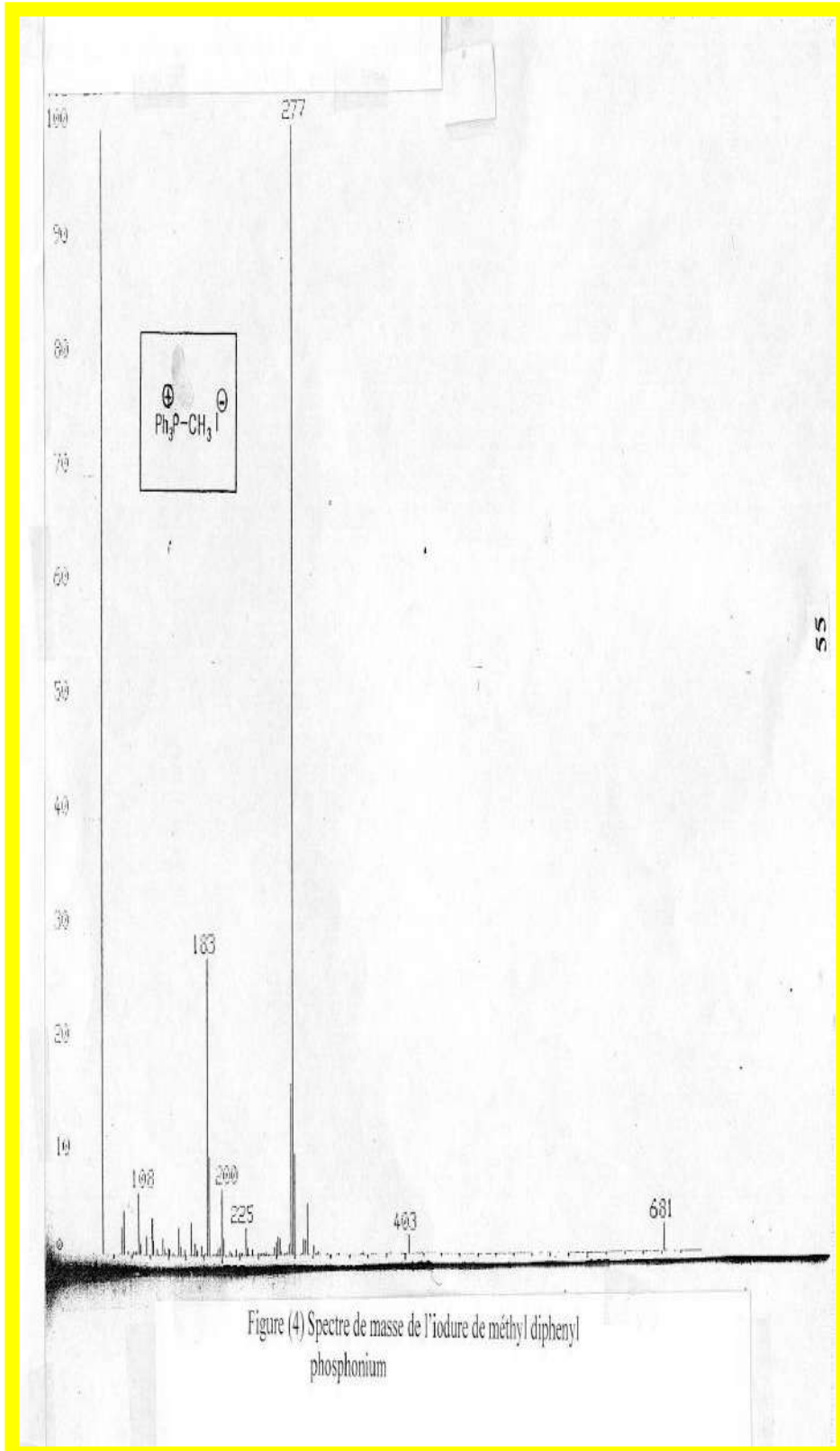


Figure (4) Spectre de masse de l'iodure de méthyl diphenyl phosphonium



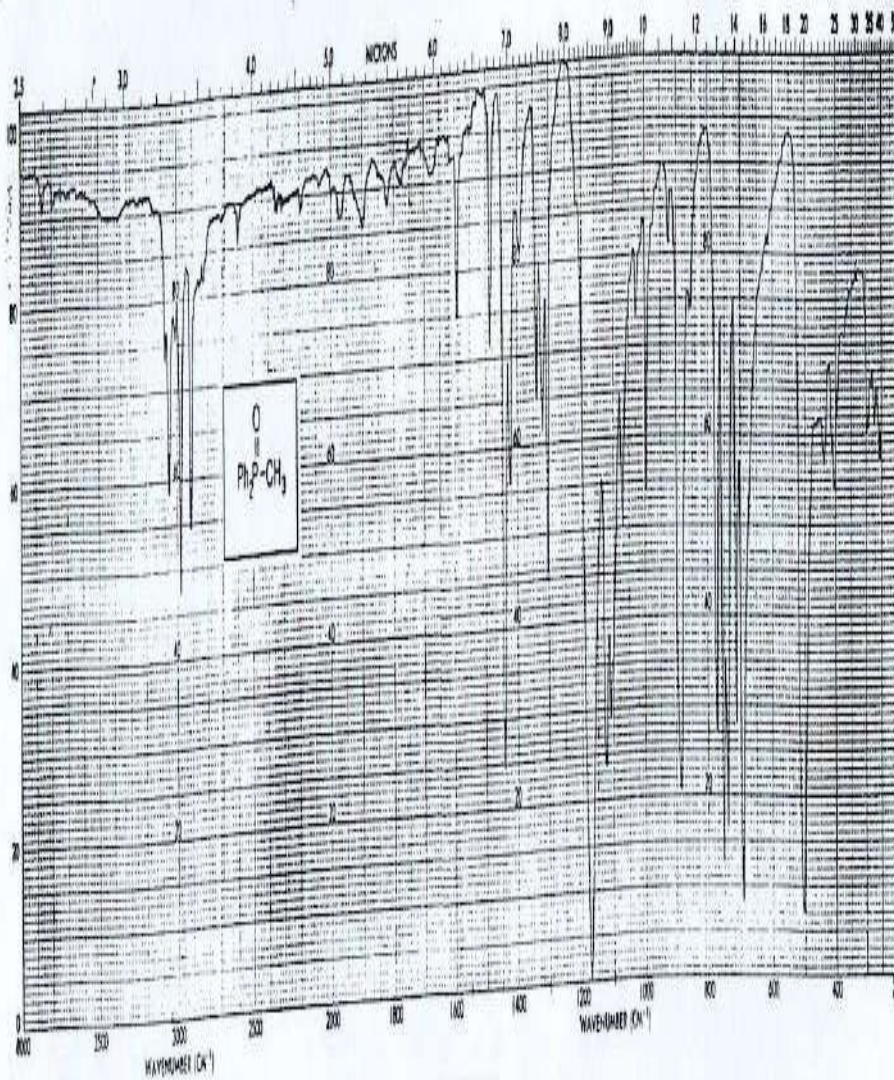


Figure (5) Spectre I.R de l'oxyde de méthyl diphenyl phosphine

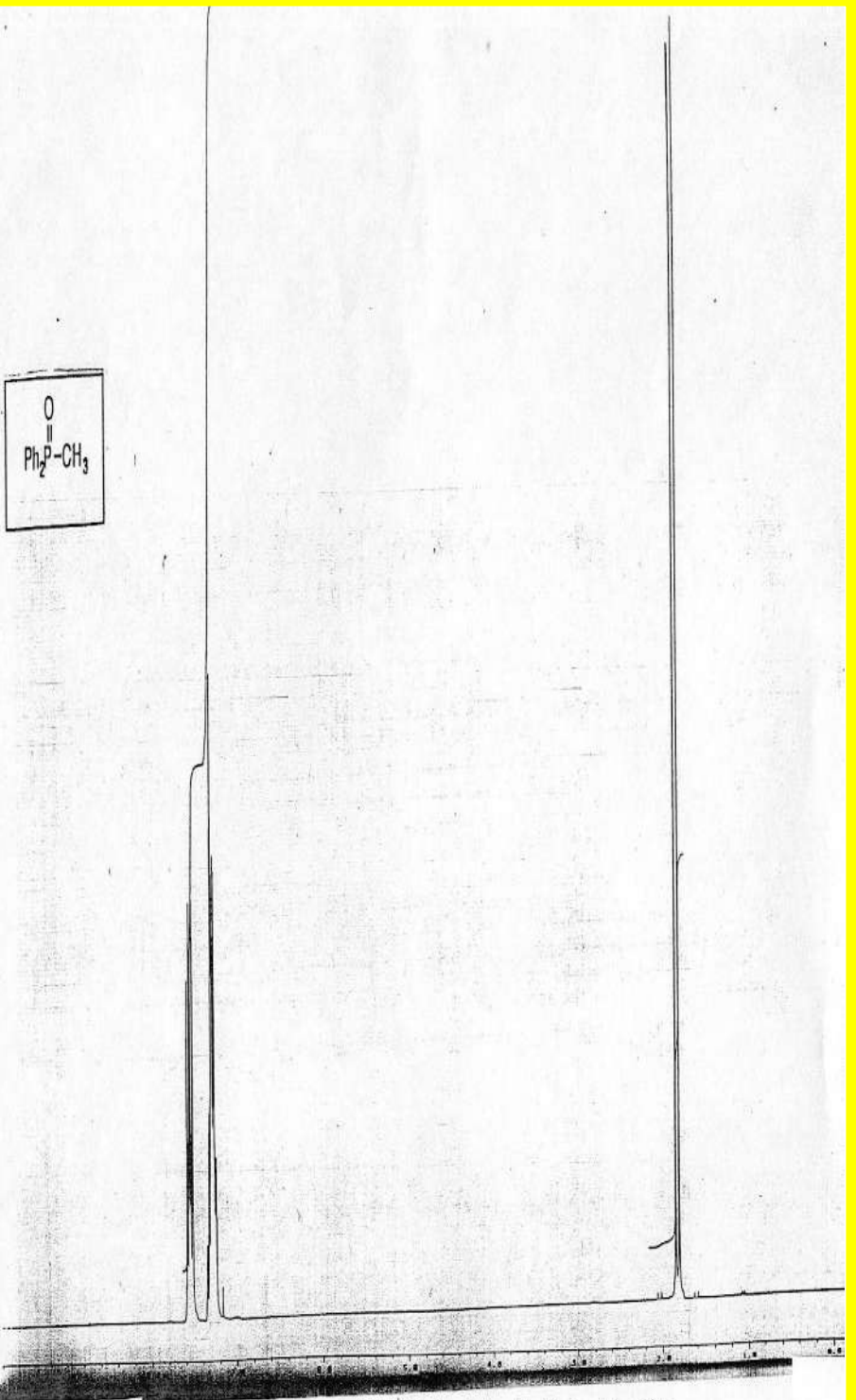
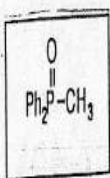
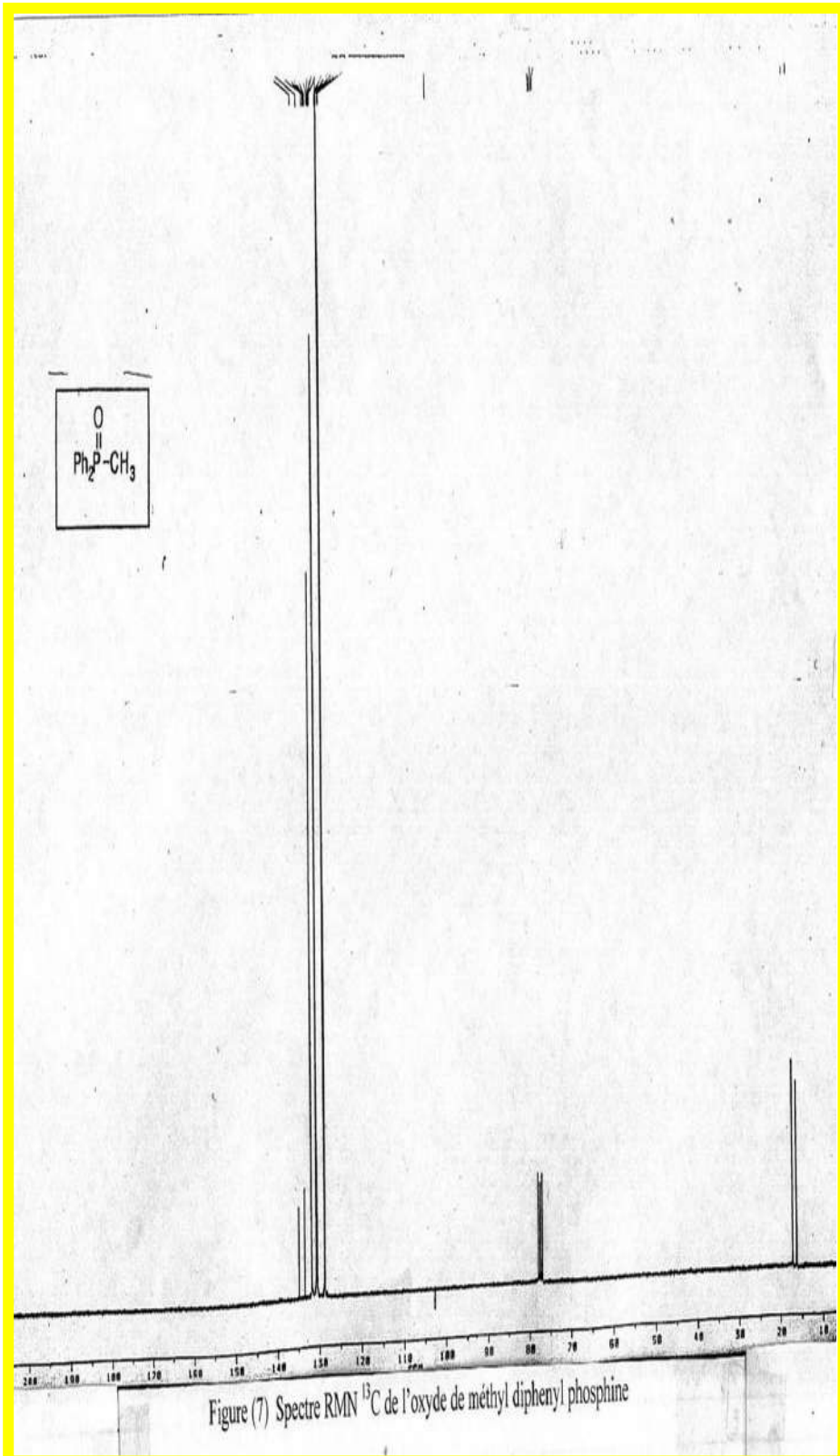


Figure (6) Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'oxyde de méthyl diphenyl phosphine



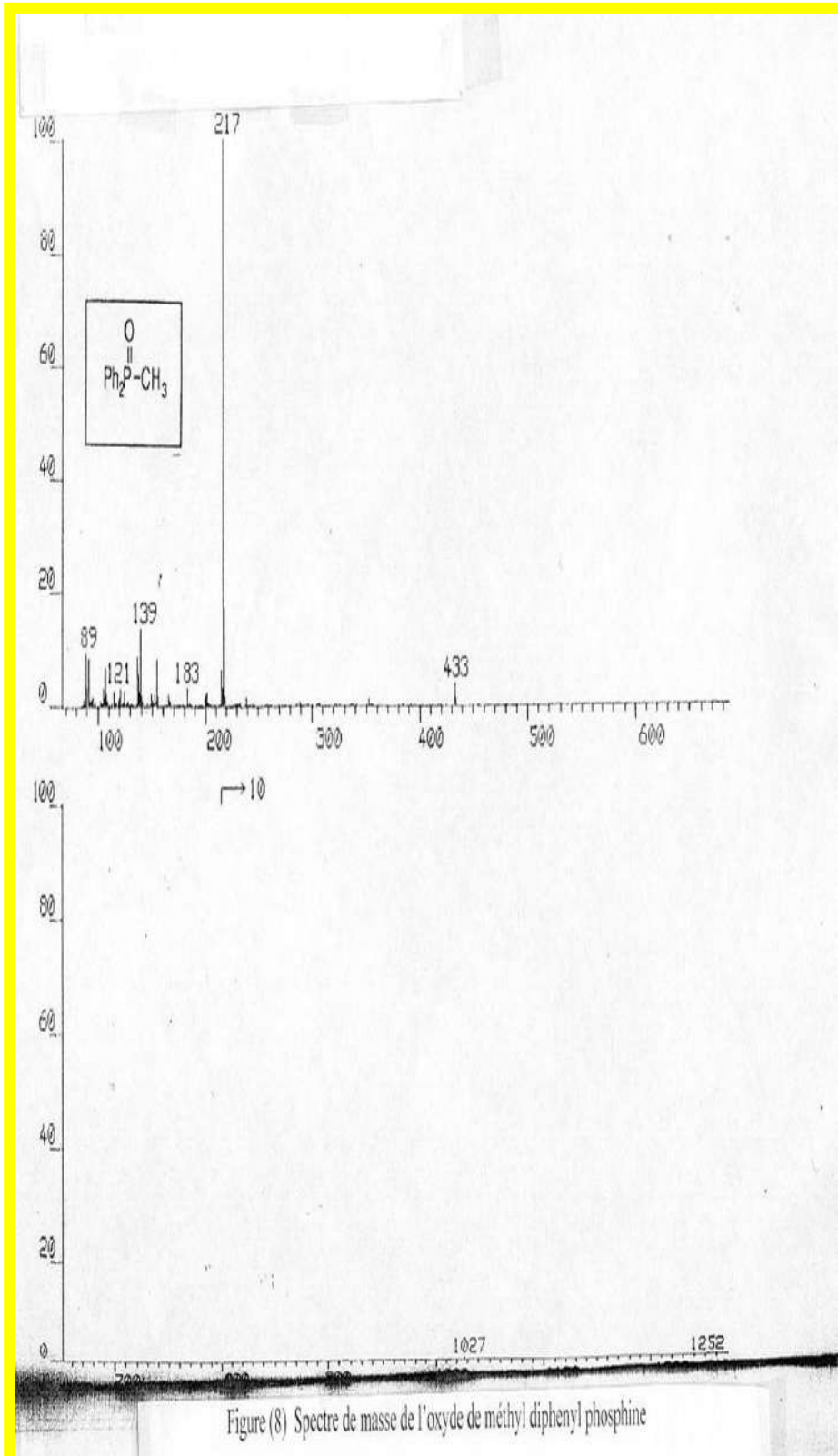


Figure (8) Spectre de masse de l'oxyde de méthyl diphenyl phosphine

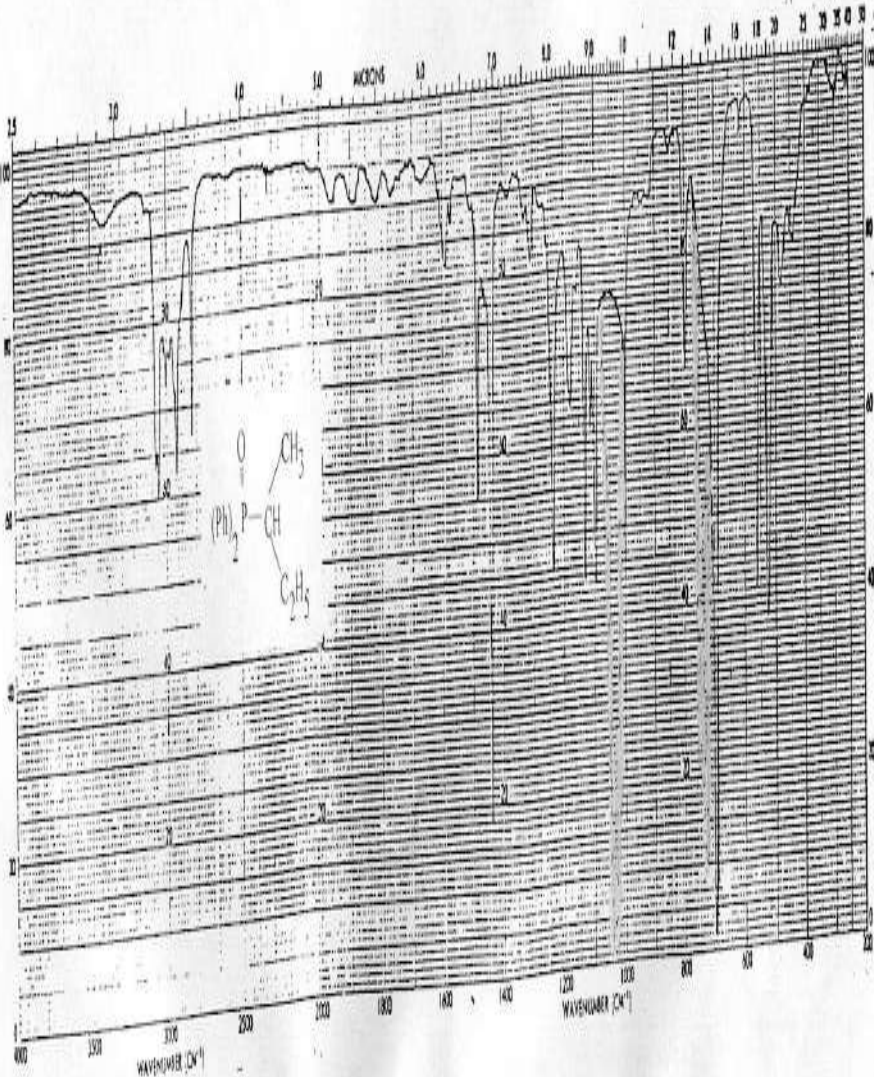


Figure (9) Spectre I.R d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de triphenyl phosphine)

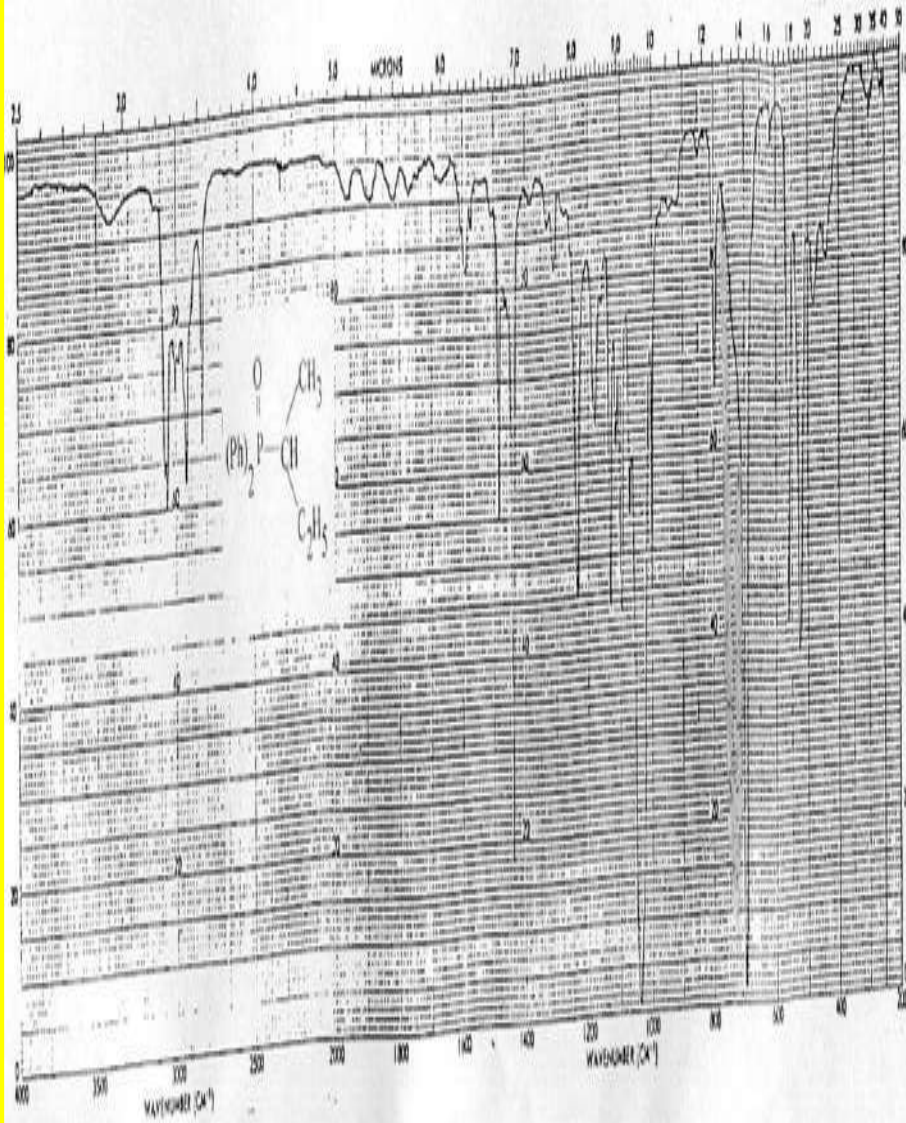


Figure (10) Spectre I.R d'oxyde Sec-butyl diphenyl phosphine (à partir de chloro diphenyl phosphine)

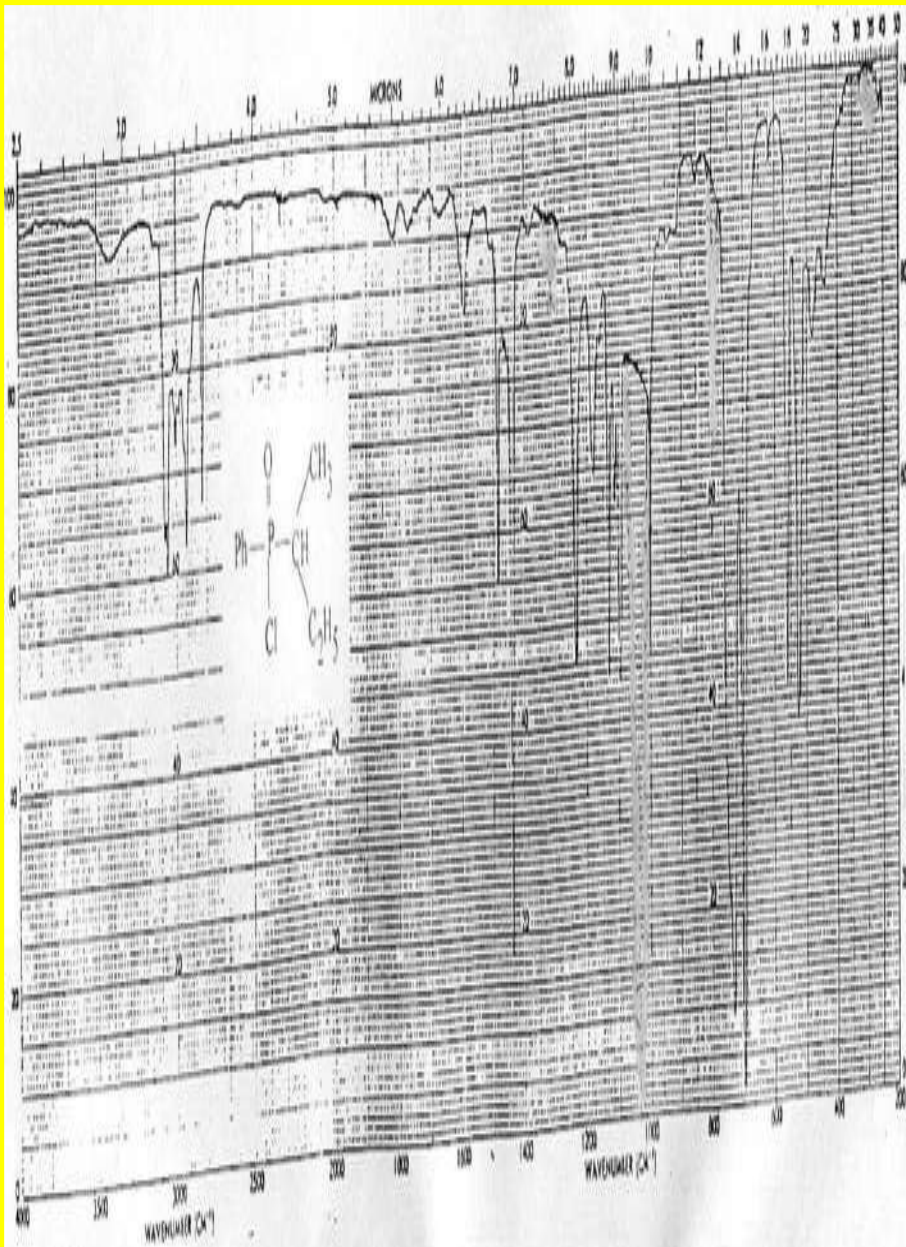


Figure (11) Spectre I.R d'oxyde Sec-butyl chloro phenyl phosphine

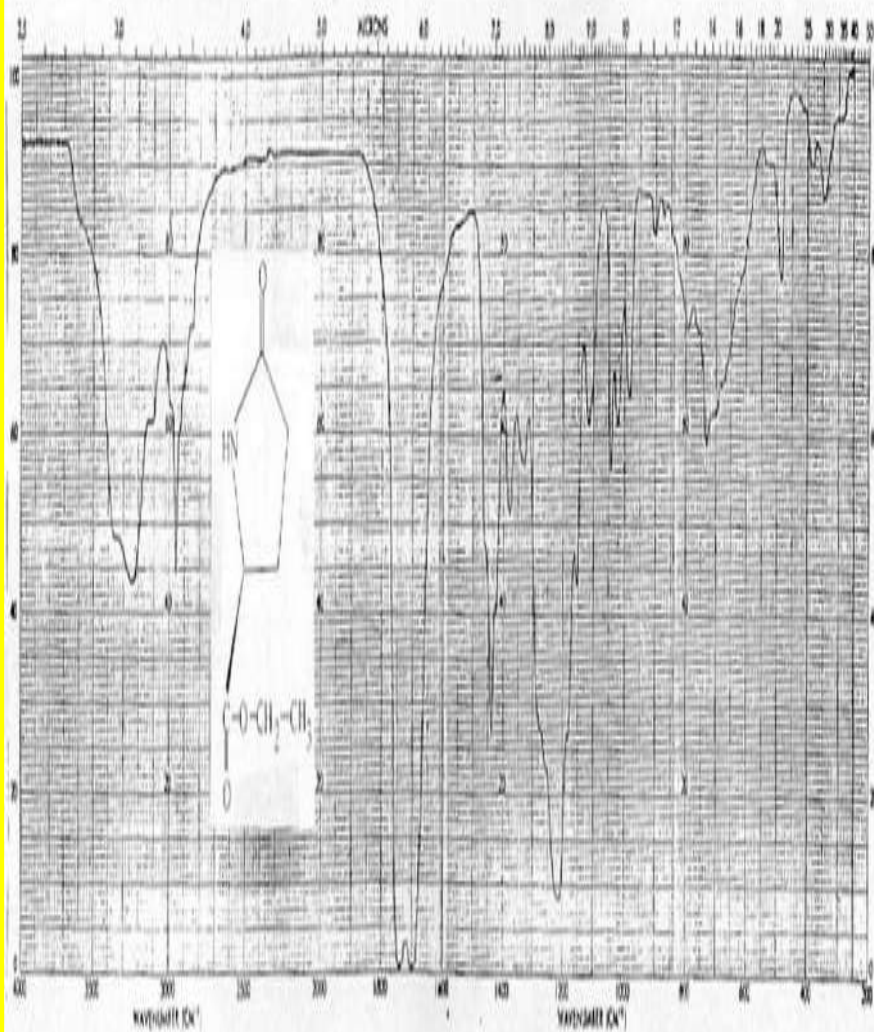


Figure (12) Spectre I.R de pyroglutamate d'éthyle



***Conclusion générale  
et Recommandation***

## Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons mis au point la synthèse asymétrique des composés chiraux suivants :

- 1)- de nouveaux oxydes de phosphines chiraux en présence des halogénures d'alkyls chiraux;
- 2)- un nouvel hétérocycle azoté chiral qui s'appelle le pyroglutamate d'éthyle.

Après une étude bibliographique, nous avons effectué :

- 1)- la synthèse des oxydes de phosphines chiraux (17), (20) et (25) par l'ajout d'iodure d'alkyl et de bromure d'alkyl chiral au phosphines tri substituées dans un solvant de chloroforme suivi par l'addition d'une solution d'hydroxyde de sodium.
- 2)- la synthèse de pyroglutamate d'éthyle (28) par la condensation de l'éthanol sur l'acide glutamique dans un milieu acide.

Ce travail nous amène à donner les conclusions suivantes :

- La synthèse des oxydes de phosphines chiraux est très difficile par la réaction des phosphines tri substitués avec les halogénures d'alkyls secondaires chiraux par apport aux halogénures d'alkyls primaires. Cette difficulté résulte de l'encombrement stérique de groupement de méthyle et d'éthyle et cette encombrement stérique favorise ces synthèses de a réaliser avec une haute stéréosélectivité.
- La synthèse des oxydes de phosphines chiraux est assez facile par la réaction de dichloro phenyl phosphine et de chloro diphenyl phosphine avec les halogénures d'alkyls secondaires chiraux par apport au triphenyl phosphine.
- Le pyroglutamate d'éthyle a été synthétisé dans des conditions difficiles, et notamment dans l'étape de la formation du cycle.

- Les oxydes de phosphines chiraux (17), (20) et (25) ont été synthétisés avec un rendement assez élevé (82-91 %).

- Le pyroglutamate d'éthyle (28) a été synthétisé avec un rendement aussi élevé (87%).

Ces composés chiraux ont une grande application dans les laboratoires académiques et industriels notamment comme des catalyseurs chiraux dans la synthèse asymétrique

### **- Recommandation**

Ce travail pourrait être suivi par l'étude des aspects suivants:

- L'oxyde méthyl diphenyl phosphine en présence de n-BuLi et dans un solvant de tétrahydrofurane (THF) doit être additionner sur l'aldéhyde pour donner un mélange racémique des oxydes de 2-hydroxy-2-aryl diphenyl phosphine. Le mélange racémique est soumis à la HPLC semi préparatifs, pour donner des produits optiquement actifs.

L'oxydation des alcools précédemment mentionnés donne les composés de 2- diphenyl phosphinoyl -1- aryl éthan-1- one.

La réduction des cétones phosphorées précédemment mentionnées.

- La séparation des mélanges racémiques par H.P.L.C.

- L'utilisation des oxydes de phosphines chiraux (17), (20) et (25) comme catalyseurs dans la réduction asymétriques des cétones.

- L'utilisation de pyroglutamate d'éthyle (28) comme catalyseur dans la synthèse énantiosélective des acides carboxyliques.

- La synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux par la combinaison des oxydes de phosphines chiraux (17), (20) et (25) avec le pyroglutamate d'éthyle (28) en présence de n-BuLi à 0°C et l'utilisation ces catalyseurs dans la réduction asymétriques des cétones.

# ***Bibliographie***

## BIBLIOGRAPHIE

1. Brown, H. C.; Park, W. S.; Cho, B.T.; Ramachandran, P.V., J.Org. Chem., **1987**,52,5406.
2. Midland, M., Chem. Rev., **1989** , 89 , 1553
3. Marshall, J.A.; Gung, W. Y., Tetrahedron., Lett., **1988**, 29, 1657.
4. Midland, M.M.; A., Tramontano, A.; Kasubski, A.; Graham, R.S.; Tsai, D.J.S.; Cardain, D.B., Tetrahedron, **1984**, 40, 1371.
5. Brown, H.C.; Chandrase Kharan, J.; Ramachandran, P.V., J. Am. Chem. Soc., **1988**, 110, 1539.
6. Crout.,D.H.G; Chisten., M, in ' Modern synthetic methods', (ed.R.Scheffold), Vol.5, Berlin: Springer-Verlag, **1989**, 1-114.
7. Singh.,V.K., Synthesis, **1992**, 605.
8. Morrisson, J. D., Ed., Asymmetric Synthesis ; Academic Press : New York , **1983-1985** ; vol. 1-5.
9. Mrown, H.C.; Ramachandra, P.V., Pure and Appl. Chem., **1991**, 63, 307.
10. Crosby, J., Tetrahedron., **1991**, 47, 4789.
11. Snigh, V.K, Synthesis, **1992**. 7. 605.
12. Mackenzie Miall, L., (Ed), New Dictionary of Chemistry, longmans, **1961**, 56.
13. Izumi, Y.; Tai, A., Stereodifferentiation Reactions, Kodanshi Acad., Presss, **1977**, 4-7, 178-180.
14. Cahn, R. S.; Ingold, C.K.; Prelog, V., Angew. Chem., Int., Ed. Engl., **1966**, 5, 385.
15. Nakazaki, M., Kagakey, S., ( japanese ) ( Ed.Chem., Soc., Japan ), Tokyo Univ.Press, **1974**, vol.4, 13.
16. Rosanoff, M., J. Am. Chem. Soc., **1906**, 28, 114.
17. Morrison, J., Asymmetric Organic Reaction, Prentice Hall, Inc. **1971**, 4, 75.

18. Eliel, E.L., Tetrahedron, **1947**, 30, 1503.
  19. Miyashita, A.; Takaya, H.; Toriumi, S.; Souchi, T.; Noyori, R., Tetrahedron, **1984**, 40, 1245.
  20. Minami, T.; Okada, Y.; Nomura, R.; Hirota, S.; Nagahara, Y.; Fikuyama, K., Chem.Lett., **1986**, 613.
- Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; 21. Takaya, H.; Mashima, H.; Koyano, K.; Yagi, M.; Akeutagawa, S.; Noyori, R., J. Org. Chem., **1986**, 51, 629.
22. Lewis, R. A.; Korpium, O.; Mislow, K., J. Am. Chem. Soc., **1968**, 90, 4842.
  23. Casey, J.P.; Lewis, R. A.; Korpium, O.M., J. Am. Chem.Soc. **1968**, 90, 3869.
  24. Kyba, E. P. Rines, S.P., J. Org. Chem., **1982**, 47, 4800.
  25. Nogradi, M., Stereoselective Synthesis, V. H. C. Publ. **1995**, 1-45
  26. Mellin, G. W ; Katzerstein, M., New Engl. J. Med **1962**, 267, 1184.
  27. Von Blaschk, G. Kraft, H.P.; Finkentscher, K., Arzneim-Frosh/Drug Res. **1979**, 29, 1640.
  28. Noyori, R., Asymmetric Catalysis in Organic, Synthesis, John Wiley. S, Inc., **1994**, 1-75
  29. Morrison, J.D., Asymmetric Synthesis, Vol 5 (chiral catalysis ) Acad. Press, Inc., **1985**, 1-35
  30. Morrison, J.D., Scott, J.W., Asymmetric Synthesis, Vol 4, Acad. Press, Inc., **1984**, Chapt.3.
  31. Harteley, F.R.,(Ed) the Chemistry of Organophosphorus Componds, Vol.1, Interse. Publ. **1990**, Chapt. 3, 7, 8 and refs. Therein
  32. Person, R.C., J. Am. Chem. Soc., **1963**, 35, 3533.
  33. Aahrland, S.; Chatt, J.; Davies, N.P.Q., Rev. Chem. Soc.; **1985**, 12 ,265.
  34. Kagan, H.B., Asymmetric Synthesis; Morrisson, J..D.Ed; Academi press. Orlando, EL. **1985**, 5, 1.
  35. Hayashi, T., Yamamoto, A.; Ito, Y.. Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K., J.Am.Chem. Soc., **1989**, 111, 6301.

36. Bgdanovic, B., *Angrew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 954.
37. Fiaud, J.; Zouiouech, L.A., *J.Organomtal.Chem.*, **1985**, 295, 383.
38. Coppola, G. M.; Schuster, H. F., *Asymmetric Synthesis (construction of chiral molecules using amino acids)* Wiley-Interesc. Publ., **1987**, chapter 1,2 and 3.
39. Henri, B. K.; Mauric, T.; Jean, C.F., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 42, 4959.
40. Midland, M. M., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1553.
41. Corey, E.J; Bakshi, R.K.; Shibata, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5553.
42. Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Shibata, S.; Chem, C.P.; Singh, V.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7925.
43. Chandraskhan, J.; Ramchandran, P.V.; Brown, H.C., *J.Am. Chem.Soc.*, **1988**, 110, 8153.
44. Corey, E.J.; Loh, T.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8966.
45. Corey, E.J.; Bakshi, R.k.; Shibata, S., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2861.
46. Corey, E.j.; Link, J.O., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5547.
47. Corey, E.j.; Bakshi, R.k., *Tetrahedron Let.*, **1990**, 30, 6275.
48. Corey, E.J.; Chen, C.P.; Reichard, G, A., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5547.
49. Corey, E.J., *Pure.Appl. Chem.*, **1990**, 62, 1209.
50. Corey, E.J.; Link, J.O., *J.Am.Chem.Soc.*, **1992**, 114, 1906.
51. Corey, EJ; Chen, C.P.; Parry, M.J., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2899.
52. Corey, E.j.; Cheng, X. M.; Cimprich, K.A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6835.
53. Corey, E.j.; Cheng, X. M.; Cimprich, K.A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6839.
54. Corey, EJ.; Link, J.O., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 601.
55. L.Sekhri, DOCTORAT D'ETAT Thesis, University of Constantine, **1998**.
56. Hayashi, T.. Hayashizak, K.. Kiyoi, T.. Ito, Y, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8153.
57. Midland, M. .M.; Tramontano, A. Kazubski, A. Graham, R. S. Tsai, D. J. S.; Cardin, D.B., *Tetrahedron* **1984**, 40, 1371.
58. Brown, H.C.; Chandrase Kharan, J.; Ramachandran, PV, *JAM Chem.Soc.*, **1988**, 110,1539.

59. Mather , D.J., et al., *ibid.*, **1993**, 58, 2880.
60. Mather, D.J., et al., *ibid.*, **1991**, 56, 751.
61. Aldrich Catalogue Hand book of fine Chemicals, **1995 – 1996**.



