UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

Ecole Doctorale des Sciences Chimiques

THÈSE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Louis Pasteur

présentée par

Jean-Thomas ISSENHUTH

Catalyse énantiosélective et polymérisation : étude de la réactivité de complexes de cuivre et d'aluminium

Soutenue le 26 novembre 2008, devant la commission d'examen :

Prof. Alain Dedieu Université Louis Pasteur

Dr. Stéphane Bellemin-Laponnaz Université Louis Pasteur

Prof. Christelle Delaite Université de Haute-Alsace

Dr. Cédric Fischmeister Université de Rennes 1

Dr. Denis Heissler Université Louis Pasteur

Dr. Samuel Dagorne Université Louis Pasteur

-Laboratoire DECOMET- Institut de chimie de Strasbourg

Remerciements

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont été réalisés au laboratoire DECOMET à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg dirigé par le professeur Richard Welter que je tiens à remercier pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Je tiens à remercier tout particulièrement le Dr. Stéphane Bellemin-Laponnaz pour m'avoir encadré tout au long de ma thèse. Je lui suis reconnaissant pour son soutien et sa disponibilité au quotidien.

Je suis reconnaissant à Monsieur Alain Dedieu, à Madame Christelle Delaite, à Monsieur Cédric Fischmeister, à Monsieur Denis Heissler et à Monsieur Samuel Dagorne pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à remercier Monsieur Alain Rameau (Institut Charles Sadron) pour l'analyse des polymères, ainsi que toutes les personnes travaillant aux services communs de l'Université Louis Pasteur, notamment Monsieur Jean-Daniel Sauer, Monsieur Maurice Coppe, et Madame Lydia Brelot.

Un grand merci aux collègues et surtout amis qui ont été d'un grand soutien durant ces années de thèse, je pense en particulier à Christophe, Georges, Pascal, Mohamed, Macarena, Clémence, Aline, Samuel, Marie-Andrée, Nicolas, Clément, Matthieu, Pauline, Frédéric, Dominique, Nasser, Hassen, Jérôme, Pape, ainsi que tous les membres du laboratoire de Synthèse et de Réactivité Organique (9ème Sud) et du laboratoire de Chimie de Coordination (6ème Nord).

Merci aussi aux amis non chimistes pour leur soutien durant toutes ces années universitaires: Frédéric, les Caroline, Abbes, Patricia, Daniel, Raphaël, Stéphane, Virginie, Emma et tous les autres.

Je tiens à remercier du fond du cœur mes parents et ma famille pour leur soutien inconditionnel durant toutes ces années.

Enfin, je ne saurais terminer ces remerciements sans une pensée pour Stéphanie sans qui je ne serais pas arrivé jusque là, et de la remercier pour sa patience, son aide et son

soutien. J'ai également une pensée toute particulière pour ma fille Ninon qui aura illuminé cette fin de thèse par son sourire.

A mes parents et grands-parents, A Stéphanie, Ninon et Kenzo,

SOMMAIRE

Introduction générale		5
Chapitre I	Hydrosilylation asymétrique de cétones catalysée par des complexes chiraux de cuivre(I)	13
Chapitre II	Dédoublement cinétique d'alcools secondaires par réaction de silylation asymétrique catalysé par des complexes de cuivre(I)	77
Chapitre III	Synthèse, caractérisation et réactivité de nouveaux complexes cationiques d'aluminium	99
Conclusion générale		141
Partie expérim	entale	145
Publications		171

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Les molécules chirales et les polymères biodégradables sont en demande croissante constante pour des applications dans les domaines pharmaceutiques, agrochimiques, alimentaires ou cosmétiques notamment. En effet depuis quelques années des moyens et des efforts considérables ont permis d'obtenir :

- des molécules présentes sous leur forme énantiopure pour des applications biologiques entre autres, ¹

et

- des polymères issus de ressources agricoles et présentant des propriétés de biodégradabilités afin de limiter l'utilisation de matières plastiques issues de la pétrochimie et qui génèrent d'importantes pollutions de natures diverses.

• Synthèse de molécules énantiopures

Des substances constituées d'une seule des deux formes chirales sont d'une grande importance en pharmacie et en agrochimie.² En effet, deux énantiomères d'une molécule chirale peuvent posséder un goût, une odeur et des propriétés biologiques différentes lorsqu'elles interagissent avec les récepteurs cellulaires.³ A titre d'exemple, nous pouvons citer les paires d'énantiomères présentées **figure 1**. La carvone se présente dans la nature sous deux formes énantiomères. L'odeur caractéristique du carvi et des graines de fenouil est due à l'énantiomère (*R*) tandis que l'arôme de la menthe verte est dû à l'autre énantiomère. La (*R*)-leucine à un goût amer alors que la (*S*)-leucine est sucrée. Au niveau de l'agrochimie, le paclobutrazol peut être soit un stimulateur de croissance des plantes soit un fongicide selon l'énantiomère considéré. Au niveau d'un médicament, la différence d'activité des deux énantiomères peut avoir des conséquences désastreuses. Par exemple l'énantiomère (*R*) du

11

¹ En 2000, les chiffres de l'industrie pharmaceutique mondiale révèlent que 40% des médicaments sur le marché contenaient comme principe actif une molécule énantiopure.

² Blaser H. U., Pugin B., Splinder F., *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Ed. Cornils B., Herrmann W. A.), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, chap. 3.

³ Ariens E. J., J. Med. Res. Rev. **1986**, 6, 451.

thalidomide est un sédatif alors que l'énantiomère (S) du thalidomide est tératogène et conduit à des malformations fœtales chez les femmes enceintes. Dès lors il a été imposé que la mise sur le marché de médicaments chiraux sous forme racémique ne soit autorisée que si leur activité est strictement analogue à celle de la molécule énantiomériquement pure et sans aucun effet secondaire.

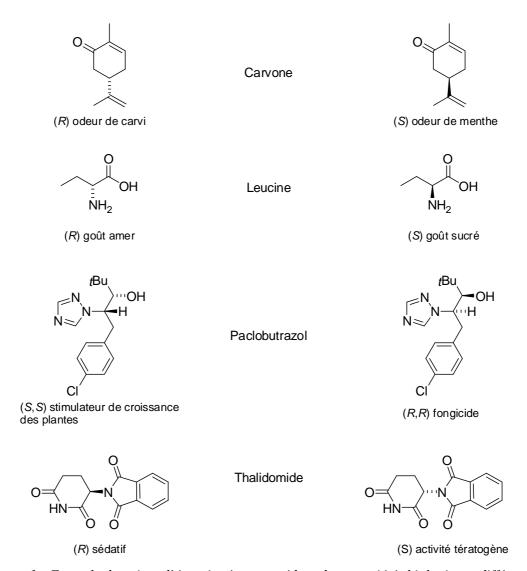


Figure 1 : *Exemple de paires d'énantiomères possédant des propriétés biologiques différentes.*

C'est ainsi que le développement de molécules sous leur forme énantiopure est grandissant. La première raison est effectivement d'éviter les effets indésirables, mais notons également que l'énantiomère non souhaité est écologiquement et économiquement inutile.

Parmi les moyens développés pour produire de tels composés, la catalyse homogène est apparue comme un moyen efficace pour l'obtention de ce type de produits. Cette dernière fait intervenir en général un complexe métallique lié avec un ligand organique.

Dans la synthèse de composés énantiopurs, la catalyse homogène est dite asymétrique et fait intervenir un ligand chiral. Ce concept a été récompensé par l'attribution du prix Nobel de chimie en 2001 à ses pionniers : W.S. Knowles, R. Noyori, K.B. Sharpless pour leur contribution importante au développement des réactions catalytiques d'hydrogénation et d'oxydation asymétriques en phase homogène. 4 L'impact de la catalyse homogène aujourd'hui peut être mesuré par le nombre de publications scientifiques qui a considérablement augmenté ces dix dernières années.⁵ Les recherches en catalyse asymétrique se concentrent surtout sur le développement de nouveaux ligands et/ou sur la recherche de nouvelles réactions catalytiques.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons étudié des réactions catalytiques mettant en jeu des précurseurs de cuivre associés à des phosphines chirales dans le but d'améliorer ou de développer des systèmes catalytiques potentiellement intéressants tant d'un point de vue académique qu'industriel.

Synthèse de polymères biodégradables

La production de polymères d'origine pétrochimique connaît depuis les années quarante un essor industriel considérable avec une production actuelle de l'ordre de cent cinquante millions de tonnes par an. Malgré les nombreux avantages que présentent ces matériaux, ils souffrent néanmoins de deux inconvénients majeurs qui ne sont pas encore résolus à l'heure actuelle : les matières premières entrant dans leur production sont issues de ressources dites non renouvelables et les quantités de matières plastiques accumulées sur plusieurs décennies ont créées d'importantes pollutions difficiles à éliminer. C'est pourquoi, les polymères biodégradables peuvent être considérés comme une alternative environnementale intéressante, ⁶ et sont déjà présents dans divers domaines d'applications (**figures 2 et 4**).

Parmi ceux-ci, les polyesters aliphatiques sont particulièrement intéressants ; ils dérivent essentiellement de l'acide lactique (PLA: PolyLactic Acid), de l'acide glycolique (PGA: PolyGlycolic Acid) et de leurs copolymères (PLGA : PolyLactic-co-Glycolic Acid). L'intérêt suscité par l'utilité de ces polymères biodégradables a donné l'opportunité à la recherche de développer ces trente dernières années différentes méthodes de synthèse.

⁴ (a) Knowles W. A., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1998; (b) Noyori R., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2008; (c) Sharpless K. B., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2024.

⁵ Okamoto Y. Y., Nakano T., Catalytic Asymmetric Synthesis, Ed. Ojima I., Wiley-VCH, New-York, **2000**.

⁶ Williams C. W., Chem. Soc. Rev. 2007, 36, 1573.

⁷ (a) Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D., Chem. Rev. 2004, 104, 6147-6176; (b) Kamber N. E., Jeong W., Waymouth R. M., Chem. Rev. 2007, 107, 5813.

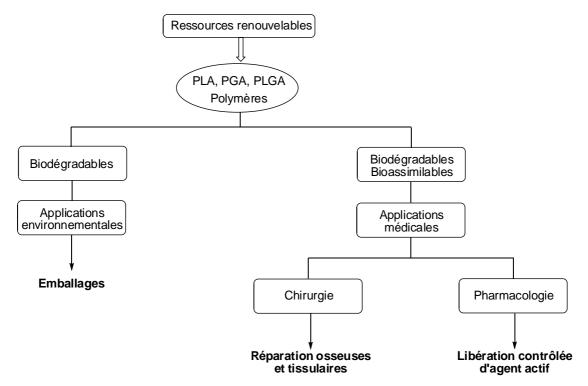


Figure 2 : Applications pratiques des polymères biodégradables à base d'acide lactique et d'acide glycolique.

L'accès à de tels polymères peut se faire par deux voies :

- polymérisation par condensation (figures 3 et 4),
 ou
- polymérisation par ouverture de cycle (ROP : Ring Opening Polymerization) impliquant l'utilisation de catalyseurs organiques ou organométalliques.

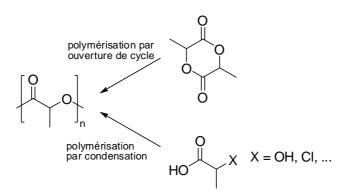


Figure 3 : Voies de synthèse des polymères ; exemple du polylactide.

Figure 4 : Cycle de vie du polylactide (PLA) synthétisé par ouverture de cycle (ROP).

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de molécules énantiopures ainsi qu'à celles de polymères biodégradables. Pour effectuer ces synthèses, nous avons choisi de développer des approches innovantes en utilisant des réactifs et des métaux peu étudiés en catalyse homogène.

Notre travail de recherche dans ces deux domaines sera présenté en trois chapitres :

- Dans un premier chapitre nous nous sommes intéressés à la synthèse d'alcools secondaires énantiopurs à l'aide de catalyseurs chiraux à base de cuivre par une réaction d'hydrosilylation asymétrique. Nous présenterons également au cours de ce chapitre une étude mécanistique entreprise sur le système catalytique développé. Pour cela nous avons utilisé différentes approches : des études cinétiques, isotopiques et théoriques.
- Le deuxième chapitre sera consacré à la préparation d'alcools secondaires chiraux non racémiques par une réaction de silylation asymétrique impliquant un dédoublement cinétique en présence de différents silanes fonctionnalisés dont un polymère : le pmhs (polyméthylhydrosiloxane). Cette réaction utilisera le même système catalytique que dans le premier chapitre.
- Puis dans un troisième chapitre, nous présenterons des travaux effectués en polymérisation d'esters cycliques comme l'e-caprolactone en présence de catalyseurs à

base d'aluminium. Afin d'obtenir une polymérisation efficace nous avons choisi d'utiliser des complexes cationiques d'aluminium ayant un caractère acide de Lewis fortement augmenté par rapport à leurs analogues neutres.

Chapitre I:

Introduction	15
I) Hydrosilylation asymétrique de cétones-Rappels bibliographiques	15
1) Hydrosilylation par les complexes chiraux de rhodium	16
2) Hydrosilylation par des complexes chiraux de titane	19
3) Hydrosilylation par des complexes chiraux de zinc	24
4) Hydrosilylation par des complexes de cuivre	27
5) Conclusion	36
II) Résultats expérimentaux	37
1) Sélection du système catalytique : optimisation des paramètres	38
a) Choix du système catalytique	38
b) Influence du silane	39
c) Influence du précurseur métallique	40
d) Influence de la température et du solvant	42
e) Influence du dioxygène	46
f) Influence de la charge du catalyseur sur la réaction	47
2) Evaluation du champ d'application du système optimisé : variations des substrats	48
a) Aryle-alkyle cétones	48
b) Cétones dialkylées	51
c) Cétones fonctionnalisées	51
d) Substrats azotés	52

III) I	Etudes cinétiques de la réaction d'hydrosilylation	53
1)	Rappels Bibliographiques	53
2)	Détermination de la loi cinétique	57
	a) Conditions opératoires	57
	b) Ordre réactionnel en silane	58
	c) Ordre réactionnel en acétophénone	58
	d) Ordre réactionnel en catalyseur	59
3)	Effet isotopique cinétique	60
	a) test de compétition H/D	60
	b) cinétiques avec Ph ₂ SiH ₂ et Ph ₂ SiD ₂	61
4)	Discussions	62
1) 2) 3) 4) 5)	Modélisations des intermédiaires proposés Etudes théoriques effectuées sur le cycle catalytique Discussions sur les premières données théoriques	63646769
	Iarquages isotopiques au deutérium Principe du marquage au deutérium dans notre étude Etudes expérimentales du marquage au deutérium et interprétations des résultats.	71 71 72
Cons	plucion	75

Chapitre I:

Hydrosilylation asymétrique de cétones catalysée par des complexes chiraux de cuivre(I)

Introduction

Au cours de ce chapitre, nous présenterons dans une première partie un rappel bibliographique sur l'hydrosilylation asymétrique catalytique, puis dans une deuxième partie nous détaillerons les résultats que nous avons obtenus avec comme catalyseur des systèmes chiraux de type « cuivre-hydrure ». Enfin dans une dernière partie, nous présenterons les études mécanistiques que nous avons menées afin de comprendre puis proposer un mécanisme réactionnel cohérent pour cette réaction (études cinétiques, isotopiques et théoriques).

I) Hydrosilylation asymétrique de cétones - Rappels bibliographiques

L'hydrosilylation énantiosélective de cétones prochirales aromatiques a une riche histoire en synthèse organique, puisqu'elle permet de produire des alcools secondaires non racémiques. Cette réaction consiste en la réduction énantiosélective de cétones par un silane primaire, secondaire ou tertiaire à l'aide d'un complexe métallique contenant un ligand chiral énantiopur. ⁸ (**Figure I.1**)

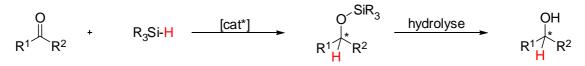


Figure I.1 : Schéma général de l'hydrosilylation asymétrique des cétones.

_

⁸ H. Nishima, K. Itoh, *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, chap 2.

L'alcool silylé obtenu est ensuite « déprotégé » par hydrolyse acide ou basique pour donner l'alcool énantiomériquement enrichi. Cette réaction présente l'avantage d'être une méthode douce. Elle est généralement catalysée par des complexes de rhodium, d'iridium et de ruthénium. Toutefois de très bons résultats ont également été obtenus avec des métaux moins onéreux et moins toxiques tels que le titane, le zinc ou encore le cuivre.

1) <u>Hydrosilylation par les complexes chiraux de rhodium</u>

Après la découverte d'une activité catalytique pour le complexe de Wilkinson RhCl(PPh₃)₃ en hydrosilylation des cétones, des versions chirales ont été proposées dès le début des années soixante dix, notamment par Kagan *et al.*⁹ Ils ont montré que des complexes de rhodium(I) chiraux de type [L(+)-DIOP)Rh(I)-Cl] ((**figure I-2**) en présence d'un silane comme agent réducteur, donnent des résultats modérés d'un point de vu de l'énantiosélectivité (*ee* = 28%) mais néanmoins très encourageants dans la réaction standard de réduction énantiosélective de l'acétophénone. Il s'est avéré que la nature du silane est très importante et que le fait d'utiliser un silane secondaire très encombré permettait d'augmenter l'énantiosélectivité (*ee* jusqu'à 58%) de manière significative. Malheureusement les silanes utilisés sont très coûteux et cela limite donc leur utilisation.

Figure I-2 : Complexe de Rh(I) développé par Kagan et al.⁹

Depuis cette époque, de nombreux systèmes asymétriques ont été développés à base de ligands bidentates purement azotés, phosphorés ou combinant les deux. Les quatre systèmes les plus représentatifs pour cette catalyse sont présentés à la **figure I-3**.

⁹ (a) Langlois, N.; Dang, T.P.; Kagan, H.B. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 49, 4865; (b) Dumont, W.; Poulin, J.-C.; Dang, T.P.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8295; (c) Poulin, J-C.; Dumont, W.; Dang, T.P.; Kagan, H.B. *Compt. Rend. Aca. Sci.* **1973**, 277, 41.

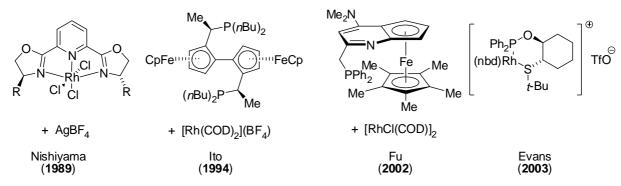


Figure I-3 : Meilleurs systèmes à base de rhodium utilisés en catalyse d'hydrosilylation asymétrique des cétones. 10-13

Le premier d'entre eux est un complexe de rhodium(III) coordiné à un ligand à structure pyridine-bisoxazoline (pybox) développé par Nishiyama¹⁰ au début des années quatre vingt dix. La deuxième est une diphosphine chirale à coordination trans développée par Ito et al. ¹¹ Les énantiosélectivités obtenues avec ces deux systèmes sont excellentes pour la réduction des aryles-alkyles cétones, qui sont les substrats les plus couramment étudiés dans cette catalyse. Ils sont également très efficaces pour la réduction de cétones dialkylées, qui sont les substrats les plus difficiles à réduire de façon énantiosélective.

Récemment les groupes de Fu¹² et d'Evans¹³ ont développé deux ligands bidentates respectivement de type P,N et P,S qui se sont révélés les plus énantiosélectifs pour une large gamme de cétones aussi bien aryle alkyle que dialkylés.

Il faut également noter le développement récent d'une nouvelle famille de ligands que sont les carbènes N-hétérocycliques (figure I-4), lesquels se sont avérés très performants en hydrosilylation de cétones et d'imines. Le premier exemple d'un carbène chiral fut proposé en 2001 par Enders et al. 14 donnant des résultats modérés en réduction de l'acétophénone.

Très récemment ont été proposés des complexes carbène-oxazoline¹⁵ pour la réduction d'aryles-alkyles cétones ($ee \le 91\%$) et dialkyles cétones ($ee \le 95\%$) ainsi qu'un complexe bis-carbène ¹⁶ qui s'est montré être très efficace pour la réduction d'alkyles-aryles cétones (ee entre 67% et 98%).

21

¹⁰ (a) Nishiyama H., Yamaguchi S., Kondo M., Itoh K., J. Org. Chem. 1992, 57, 4306; (b) Nishiyama H., Kondo M., Nakamura T., Itoh K., Organometallics 1991, 10, 500; (c) Nishiyama H., Sakaguchi H., Nakamura T., Horihata M., Kondo M., Itoh K., Organometallics 1989, 8, 846.

¹¹ (a) Kuwano R., Sawamura M., Shirai J., Takahashi M., Ito Y., Bull. Chem. Soc. Jpn. **2000**, 73, 485; (b) Sawamura M., Kuwano R., Ito Y., Angew. Chem. Int. Ed. 1994, 33, 111.

¹² Tao B., Fu G.C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3892.

¹³ Evans D. A., Michael F. E., Tedrov J.S., Campos K. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.

¹⁴ Enders D., Gielen H., J. Organomet. Chem. **2001**, 70, 617-618.

¹⁵ Gade L. H., César V., Bellemin-Laponnaz S., Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1014.

¹⁶ Duan W.-L., Shi M., Rong G.-B., Chem. Comm. **2003**, 2976.

Figure I-4 : NHC chiraux utilisés en hydrosilylation asymétrique des cétones.

Le mécanisme réactionnel en hydrosilylation par des complexes de rhodium le plus communément évoqué dans les publications fut proposé par Ojima¹⁷ il y a presque trente ans (**figure I-5**).

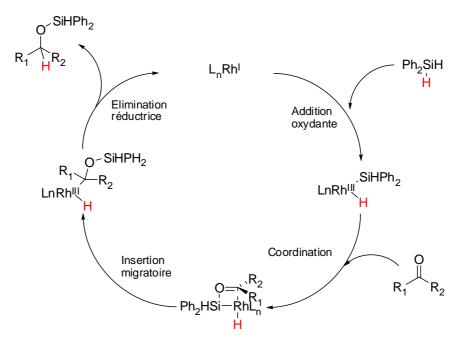


Figure I-5 : Cycle catalytique proposé pour l'hydrosilylation des cétones catalysée par le rhodium : mécanisme de Ojima.

Il consiste en une addition oxydante du silane sur le centre rhodium(I) pour donner un complexe hydrido-silylrhodium (III). La cétone prochirale s'insère alors dans la liaison Rh-Si après une coordination préalable. L'alcool silylé est obtenu lors d'une dernière étape d'élimination réductrice entre les ligands hydrure et alkyle qui régénère également l'espèce

.

 $^{^{17}}$ Ojima I., Kogure T., Kumagai M., Horiuchi S., Sato Y., *J. Organomet. Chem.* **1976**, *122*, 83.

active de rhodium(I). Notons également qu'un autre mécanisme a été proposé : il s'agit du mécanisme de Chan que nous ne détaillerons pas ici. 18

2) Hydrosilylation par des complexes chiraux de titane

Au milieu des années quatre vingt dix les groupes de Buchwald, ¹⁹ Halterman²⁰ et de Harrod²¹ ont proposé conjointement des versions asymétriques en hydrosilylation de cétones catalysées par des complexes chiraux de titane (**I, II et III figure I-6**).

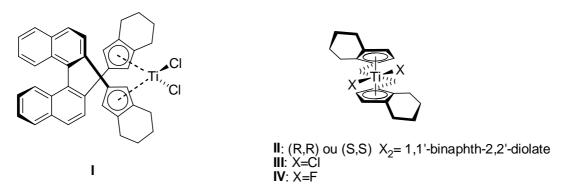


Figure I-6: Complexe chiraux de titanes utilisés en hydrosilylation asymétrique des cétones. ¹⁷

Le groupe de Halterman a notamment décrit un nouveau complexe de titane(IV) dichlorure servant de précatalyseur (**I, figure I-6**) actif en présence de triéthoxysilane comme agent réducteur. Notons que ces complexes doivent êtres activés au préalable par ajout d'un organolithien. Malgré d'excellents rendements, les énantiosélectivités obtenues restent très modérées ($ee \le 40\%$).

Les groupes de Buchwald (**II, figure I-6**) et de Harrod (**III, figure I-6**) ont quant à eux proposé des pré catalyseurs également à base de titane(IV). Ceux-ci doivent êtres activés en les faisant réagir d'abord avec deux équivalents d'un organolithien avant l'ajout du substrat et du silane. Les résultats obtenus avec ces systèmes sont bons du point de vue de l'énantiosélectivité :

- $ee \ge 82\%$ pour le système de Buchwald en réduction d'aryles-alkyles cétones
- $ee \ge 70\%$ pour le système de Harrod en réduction de dialkyles cétones

_

¹⁸ Zheng G. Z., Chan T. H., Organometallics **1995**, 14, 70.

¹⁹ Carter M.B., Schiott B., Gutiérrez A., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667.

²⁰ Halterman R. L., Ramsey T. M., Chen Z., J. Org. Chem. **1994**, 59, 2642.

²¹ Harrod J. F., Xin S., Can. J. Chem. **1995**, 73, 999.

Toutefois ces deux systèmes souffrent d'une très faible réactivité et les conditions expérimentales doivent être strictement contrôlées pour espérer avoir une bonne reproductibilité.

L'activité catalytique et l'énantiosélectivité de cette réaction catalytique ont été augmentées grâce aux travaux de Harrod;²² en effet l'utilisation de silanes très réactifs comme les alkoxysilanes augmente la réactivité de ces complexes.

En 1999, Buchwald²³ a proposé un système catalytique très efficace en utilisant un complexe de titane(IV) proche de ceux qui sont évoqués précédemment mais en modifiant des paramètres clés afin d'aboutir à un protocole expérimental reproductible. Un complexe de titane(III) proposé est généré *in situ* à partir du complexe difluoré de départ (**IV**, **figure I-6 et I-7**) par la combinaison de PhSiH₃/Pyrrolidine/MeOH et ne nécessite plus l'activation par un organolithien.

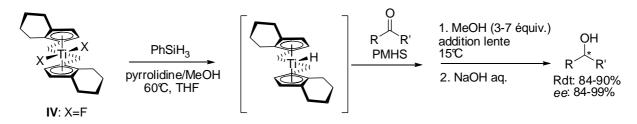


Figure I-7 : Complexe de titane (III) impliqué en hydrosilylation asymétrique de cétones.

Les taux catalytiques faibles (0.5-2 mol%) et les temps de réaction (5-17 h) en présence de 5 équivalents de pmhs (polyméthylhydrosiloxane) sont améliorés. De plus il a également été démontré que l'addition lente d'un alcool (MeOH) dans le milieu réactionnel augmente le rendement du produit de réaction de six fois pour un temps de réaction huit fois moindre.

Toutes ces améliorations sont à corréler avec des considérations mécanistiques, proposées à la **figure I-8**. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'étape déterminant l'énantioselectivité est différente de l'étape limitante de vitesse. Cette dernière consiste en une métathèse de liaison σ entre le silane et l'alkoxo de titane pour générer l'espèce active. Le groupement O-R' (R'=Me) étant nettement plus petit que O-CHR₁R₂ le processus de métathèse est plus favorable, ce qui explique les observations expérimentales lors de l'addition lente de méthanol qui a pour effet d'augmenter considérablement la vitesse de la réaction sans modifier l'énantiosélectivité. L'alcool additionné (MeOH) interviendrait dans

_

²² Rahimian K., Harrod J. F., *Inorg. Chim. Acta.* **1998**, 270, 330.

²³ Yun J., Buchwald S. L., J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 5640.

une étape d'échange permettant ainsi de libérer le produit de la réaction (cétone réduite) énantiomériquement enrichi.

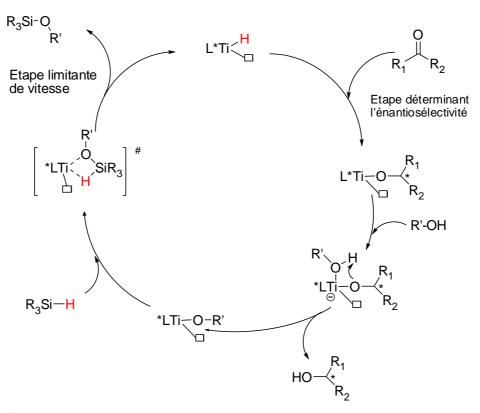


Figure I-8 : Cycle catalytique proposé pour l'hydrosilylation asymétrique par des complexes de titane(III). ²³

Un dernier exemple de complexes titanocènes chiraux a été publié par White et al.²⁴ en 2002 (**figure I-9**). Ces deux complexes ont été testés en hydrosilylation de l'acétophénone par le phénylsilane en présence de *n*-BuLi comme agent activant. Il est intéressant de noter que les deux énantiomères du complexe métallique donnent des excès énantiomèriques différents pour l'alcool obtenu.

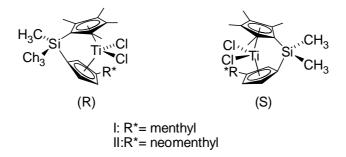


Figure I-9: Complexes chiraux de titane proposés par White.²⁴

.

²⁴ Beagley P., Davies P. J., Blacker A. J., White C., Organometallics 2002, 21, 5852.

En effet, le complexe métallique de configuration (R)-I donne un ee = 82% pour la réduction de l'acétophénone en (S)-phényléthanol alors que l'énantiomère de configuration (S)-II donne le (R)-phényléthanol avec une énantiosélectivité moindre : ee = 16%.

Suite aux travaux portant sur les complexes titanocènes il a été montré durant les années 1990 qu'il était possible d'utiliser des complexes de titane (IV) comportant des ligands plus 'classiques'. En effet Nakai²⁵ en 1996 a proposé un complexe hydrure de titane préparé *in-situ* à partir de tétra-isopropoxide de titane et de (*R*)-BINOL (**noté I, figure I-10**). Ce catalyseur a ensuite été utilisé en présence de triéthoxysilane et permet la réduction de l'acétophénone avec une énantiosélectivité modérée (jusqu'à 55%). Dans ce cas, les auteurs ont d'ailleurs observé que l'énantiosélectivité augmentait avec la conversion du substrat. Il s'agit d'après les expériences effectuées d'une « auto-induction asymétrique ».

Le deuxième groupe a avoir proposé une espèce catalytique non métallocène d'hydrure de titane(IV) est celui de Cozzi et Umani-Ronchi²⁶ en 1999. Ces auteurs ont utilisé un ligand chiral de type *bis*-oxazoline pour former des espèces du type TiF₂(BOX)₂ (**noté II**, **figure I-10**). Les complexes sont également formés *in-situ* à partir du sel de lithium de la *bis*-oxazoline et du sel de titane(IV). Le complexe fluoré s'est montré le plus efficace en présence de triéthoxysilane pour réduire des aryles-alkyles cétones avec des énantiosélectivités comprise entre 34-85%.

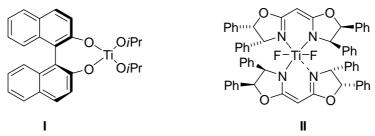


Figure I-10: Complexes chiraux de titane (IV) proposé par Nakai et Cozzi.²⁶

Le mécanisme réactionnel de cette réaction a été proposé récemment par Cozzi et *al.*²⁷ sur la base de résultats expérimentaux et d'études de modélisations théoriques (méthode de calcul DFT) (**figure I-11**). Dans ce cycle catalytique l'hydrure de titane est formé à partir du fluorotitane et du triéthoxysilane, ce dernier réagit ensuite avec la cétone pour donner

²⁵ Imma H., Mori M., Nakai T., Synlett. **1996**, 1229.

²⁶ Bandini M., Cozzi P. G., Negro L., Umani-Ronchi A., Chem. Comm. 1999, 39.

²⁷ Bandini M., Bernardi F., Bottoni A., Cozzi P. G., Miscione G. P., Umani-Ronchi A., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2972.

l'intermédiaire alkoxotitane, lequel réagira ensuite avec un autre équivalent de silane pour libérer l'alcool secondaire et reformer l'espèce active : l'hydrure de titane.

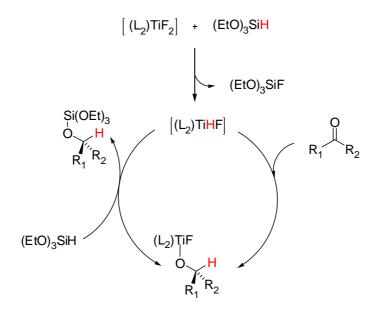


Figure I-11: Cycle catalytique proposé par Cozzi.

Parallèlement aux travaux en hydrosilylation de cétones, Buchwald et al.²⁸ ont étudié l'hydrosilylation d'imines. La réduction se fait avec de très bonnes énantiosélectivités en utilisant un complexe titane-hydrure généré *in situ* par addition de phénylsilane, ce dernier induisant la réduction de Ti(IV) en Ti(III) (**figure I-12**).

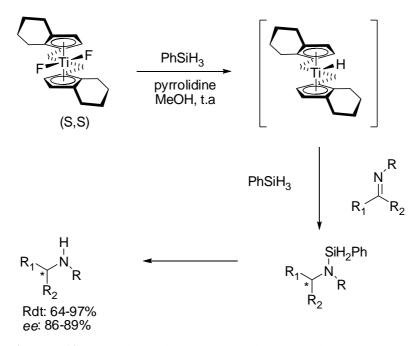


Figure I-12 : Complexes de titane(III) utilisés en réduction d'imines.

_

²⁸ Verdaguer X., Lange U. E. W., Reding M. T., Buchwald S. L., J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 6784.

Le mécanisme de la réduction des imines (**figure I-13**) implique une insertion dans la liaison Ti-H générant l'intermédiaire amidure de titane. Ce dernier subit une métathèse de liaison σ avec le silane via un état de transition à quatre centres conduisant à la formation de l'amine et régénérant l'hydrure de titane(III). La coupure de la liaison Ti-N est extrêmement lente, et l'ajout d'un catalyseur nucléophile comme l'isobutylamine, rend le complexe plus réactif, cela a permis par la suite de réduire des N-aryles imines réputées moins réactives que les benzyles imines.

Figure I-13 : Cycle catalytique proposé en réduction d'imines par des complexes de titane.²⁸

3) Hydrosilylation par des complexes chiraux de zinc

En 1999 Mimoun $et\ al.^{29}$ ont découvert un nouveau catalyseur en hydrosilylation asymétrique basé sur l'utilisation de complexes de zinc. Les auteurs ont proposé l'utilisation de différents précurseurs de zinc comme ZnEt₂ ou ZnH₂ en présence de pmhs comme agent réducteur et d'un ligand chiral azoté (**figure I-14**). Bien que les conditions réactionnelles n'aient pas été optimisées (rdt = 93% à 99% et ee = 52% à 75%), ce processus est certainement le plus efficace et le plus économique pour ce type de réaction.

-

²⁹ a) Mimoun H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2582; b) Mimoun H., de Saint Laumer J. Y., Giannini L., Scopelliti R., Floriani C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158.

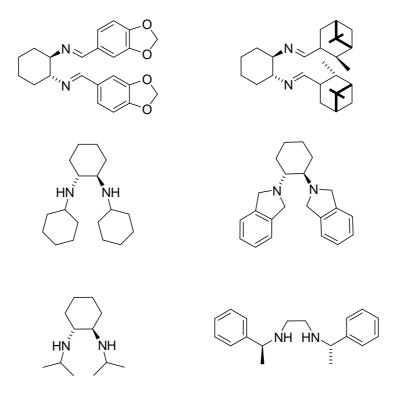


Figure I-14 : Ligands diamines chiraux utilisés en hydrosilylation asymétrique par des complexes de zinc développés par Mimoun.²⁹

Trois différentes hypothèses mécanistiques ont été proposées et sont représentées **figures I-15**, **I-16** et **I-17**:

- pour la première hypothèse mécanistique (**figure I-15**) le transfert d'hydrure se fait à partir de Zn-H dans un état de transition à quatres centres, alors que la cétone est coordinée au métal.

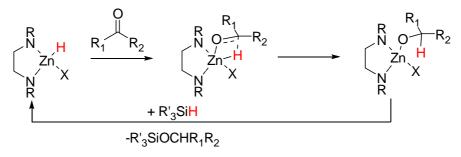


Figure I-15 : *Première hypothèse mécanistique.*

- le second mécanisme proposé (**figure I-16**), suggère que le complexe Zn-H s'associe au silane pour former un adduit pentacoordiné du silane très réactif. La cétone se coordine au métal et le transfert d'hydrure se fait de manière concertée en passant par un état de transition à six centres comme cela se passe dans le cas de LiAlH₄ et Zn(BH₄)₂.

Figure I-16: Seconde hypothèse mécanistique.

- le dernier mécanisme (figure I-17) suggère une insertion de la fonction carbonyle entre le zinc et une amine déprotonée du ligand.

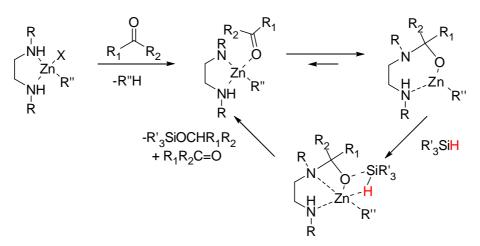


Figure I-17: Troisième hypothèse mécanistique.

Récemment les groupes de Walsh³⁰ et de Carpentier³¹ ont apporté quelques améliorations au système de Mimoun. Ils proposent l'utilisation de ligands diamines de symétrie C_2 , ce qui permet d'atteindre des rendements et des énantiosélectivités plus importantes (ee de 83% à 91%) dans la réaction standard de réduction de l'acétophénone en présence de pmhs (**figure I-18**).

³¹ Bette V., Mortreux A., Svoia D., Carpentier J.-F., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2837.

³⁰ Mastranzo V. M., Quintero L., de Parodi C. A., Juaristi E., Walsh P. J., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1781.

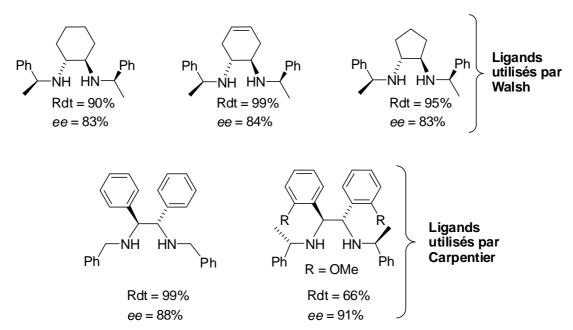


Figure I-18 : Nouveaux ligands chiraux de symétrie C_2 utilisés en hydrosilylation asymétrique en présence d'un sel de zinc. 30,31

4) <u>Hydrosilylation par des complexes chiraux de cuivre</u>

En 1984, Brunner et Miehling³² sont les premiers à présenter un complexe [biphosphine chirale et cuivre(I)] (**figure I-19**) catalysant la réduction de l'acétophénone dans des conditions douces en présence de 0.04 mol% du précatalyseur et en utilisant un silane comme agent réducteur.

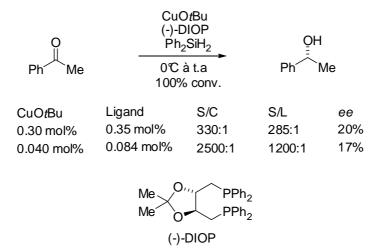


Figure I-19: Premier complexe de cuivre-phophine chirale utilisé en hydrosilylation asymétrique.³²

.

³² Brunner H., Miehling W., *J. Organomet. Chem.* **1984**, 275, C17.

Les excès énantiomèriques se sont révélés relativement modestes ; néanmoins la conversion observée en alcool est totale en présence d'une quantité de catalyseur très faible, ce qui traduit une grande efficacité de ce catalyseur à base de cuivre. Les auteurs n'ont pas mentionné, ni discuté au cours de leurs travaux la nature exacte de l'espèce active. Ils ont supposé qu'ils avaient formé *in situ* un complexe de cuivre hydrure à partir de CuO*t*Bu et du silane présent. En effet, ils ont comparé leur complexe ainsi formé à un complexe hexamèrique de cuivre hydrure connu et caractérisé à l'époque : le complexe [CuH(PPh₃)]₆.

Ce complexe hexamèrique de cuivre hydrure $[CuH(PPh_3)]_6$ de couleur rouge foncée et très stable a été caractérisé par Osborn *et al.* au début des années soixante dix³³ et depuis différents protocoles de synthèse ont été mis au point.³⁴ Ce complexe est maintenant connu sous le nom de réactif de « Stryker » puisque c'est le groupe de Stryker³⁵ qui a découvert le potentiel synthétique de ce réactif. Du point de vue de la réactivité, l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de ce complexe permet de réduire des fonctions carbonyles α , β -insaturées^{34a,c,e} en position 1,4 avec une bonne chimiosélectivité.

Ce même groupe a montré qu'il était également possible d'effectuer ces réductions en présence d'une quantité catalytique de ce réactif, 34b avec du dihydrogène comme source d'hydrure, ce qui permet de régénérer l'espèce active au cours de la réaction. Il est à noter que la chimiosélectivité est moins bonne, ce qui peut s'expliquer par des considérations mécanistiques; en effet la métathèse de la liaison σ après activation du dihydrogène est lente ce qui a pour conséquence une réduction supplémentaire en position 1,2.

Des études supplémentaires 34d,f,g ont montré que des variations expérimentales autour du complexe de Stryker (la pression de H_2 et quantité de ligand phosphine achiral ajouté) permettait préférentiellement d'orienter la sélectivité de la réduction (formation d'alcool allylique, réduction totale) (**figure I-20**).

_

³³ Churchill M. Y., Bezman S. A., Osborn J. A., *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1818. Le complexe [$\{CuH(PPh_3)\}_6$] est préparé à partir de [$\{CuCl(PPh_3)\}_4$] et de H_2 .

³⁴ (a) Le complexe [{CuH(PPh₃)}₆] est préparé à partir de CuOtBu et de H₂: Goeden G. V., Caulton K. G., J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 7354. (b) Le complexe [{CuH(PPh₃)}₆] est préparé à partir de CuCl et de H₂: Bestrensky D. M., Huseland D. E., Mc Gettigan C., Stryker J. M., Tetrahedron Lett. **1988**, 29, 3749. (c) Le complexe [{CuH(PPh₃)}₆] est préparé à partir de CuCl et de PhMe₂SiH: Chiu P., Li Z., Fung K. C. M., Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 455. (d) Le complexe [{CuH(PPh₃)}₆] est préparé à partir de Cu(OAc)₂ et de H₂: Lee D., Yun J., Tetrahedron Lett. **2005**, 46, 2037.

³⁵ (a) Mahoney W. S., Bestrensky D. M., Stryker J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291; (b) Mahoney W. S., Stryker J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818; (c) Bestrensky D. M., Stryker J. M., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677; (d) Daeuble J. F., Mc Gettigan C., Stryker J. M., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2397; (e) Koenig T. M., Daeuble J. F., Bestrensky D. M., Stryker J. M., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237; (f) Chen J. X., Daeuble J. F., Bestrensky D. M., Stryker J. M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 2153; (g) Chen J. X., Daeuble J. F., Stryker J. M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 2789.

Figure I-20 : Réduction de fonctions carbonyles α , β insaturées par le réactif de Stryker.

Suite à la série de publications par Stryker, des méthodes alternatives pour la génération de l'hydrure de cuivre ont été rapportées. Ce sont simultanément les groupes de Mori³⁶ et de Hosomi³⁷ qui ont démontré l'efficacité d'une combinaison cuivre-silane en réduction conjuguée. Des études conduites par Mori et al. ont montré la possibilité de générer l'espèce «Cu-H» en quantité catalytique et de la régénérer par la présence d'une quantité stoechiométrique d'un silane. Lipshutz et al. ont démontré l'utilisation possible du réactif de Stryker en quantité catalytique pour la réduction 1,4 de cétones α,β -insaturées en présence de PhSiH₃ ou Bu₃SnH.

Toutes ces avancées décrites précédemment ont permis de développer l'hydrosilylation asymétrique avec des complexes de cuivre. Buchwald et al. 38 à la fin des années quatre vingt dix ont alors développé une réaction hautement énantiosélective de la réduction d'esters α,β insaturées. L'espèce catalytique est préparée in situ à partir de CuCl, de NaOtBu (il est dès lors inutile de préparer le complexe très sensible CuOtBu) et une diphosphine chirale : la ptol-BINAP^{38a} (**figure I-21**).

³⁶ Mori A., Fujita A., Nishihara Y., Hiyama T., Chem. Comm. 1997, 2159; Mori A., Fujita A., Nishihara Y., Hivama T., Tetrahedron 1999, 4573.

³⁷ Ito H., Arimoto K., Miura K., Hosomi A., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8887.

³⁸ (a) Esters α,β-insaturées: Appella D. H., Moritani Y., Shintani R., Ferreira E. M., Buchwald S. L., J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9743; (b) cétones cycliques α,β-insaturées: Moritani Y., Appella D. H., Jurkauskas V., Buchwald S. L., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 6797; (c) lactones et lactames α, β -insaturées: Hughes G., Kimura M., Buchwald S. L., J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11253; (d) β -azahétérocycles, dérivés acides α,β -insaturés: Rainka M. P., Aye Y., Buchwald S. L., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101, 5281.

Figure I-21 : Réduction asymétrique d'ester α , β insaturées en position β .

La source d'hydrure utilisée est un polysiloxane : le pmhs (polymethylhydrosiloxane). Les rendements jusqu'à 98%, ainsi que les excès énantiomériques jusqu'à 91% en produits de réduction obtenus sont excellents. Le mécanisme réactionnel proposé alors est fortement inspiré des suggestions antérieures : un intermédiaire « Cu-H » portant la diphosphine chirale interviendrait en tant qu'espèce active. Cette espèce active serait régénérée par réaction de métathèse entre le pré-catalyseur $\{(S)$ -p-tol-BINAP $\}$ CuOt-Bu et le pmhs. Des recherches menées par ce groupe ont permis d'étendre cette réaction à d'autres substrats comme les cétones cycliques α,β -insaturées, 38b les lactones et lactames α,β -insaturées, 38c et les esters α,β -insaturées. 38d Il a été montré qu'il était possible d'utiliser d'autres sels de cuivre pour générer l'espèce active, comme des sels de cuivre(II) : CuCl $_2$ -H $_2$ O ou encore Cu(OAc) $_2$ -H $_2$ O. Ces sels présentent l'avantage d'être stables à l'air, évitant ainsi les manipulations en boîte à gants. De plus, les résultats obtenus en catalyse restent comparables à ceux qui sont obtenus avec CuCl.

En testant différents ligands chiraux les groupes de Lipshutz³⁹ et de Carreira⁴⁰ ont découverts indépendamment que les ligands de type JOSIPHOS étaient particulièrement

³⁹ (a) énones acycliques α , β -insaturées: Lipshutz B. H., Servesko J. M., Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 4789; (b) esters et lactones α , β -insaturés: Lipshutz B. H., Servesko J. M., Taft B. R. J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 8352; (c) cétones cycliques α , β -insaturées: Lipshutz B. H., Servesko J. M., Petersen T. B., Papa P. P., Lover A. A., Org. Lett. **2004**, 6, 1273; (d) esters acycliques β -silylés α , β -insaturés: Lipshutz B. H., Tanaka N., Taft B. R., Lee C. T. Org. Lett. **2006**, 8, 1963.

⁴⁰ (a) Czekelius C., Carreira E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4793; (b) Czekelius C., Carreira E. M., *Org. Lett.* **2004**, 6, 4575.

intéressants en réduction conjuguée de systèmes acycliques comme les cétones α,β -insaturées acycliques et les nitroalcènes disubstitués en position β (**figure I-22**).

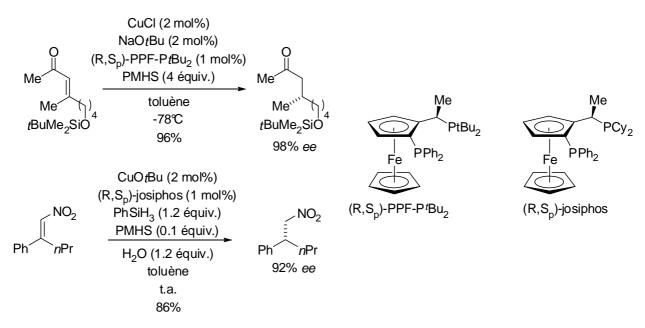


Figure I-22 : *Réductions de cétones* α , β *insaturées en position* β .

L'utilisation de ligands de type JOSIPHOS a également permis au groupe de Yun⁴¹ de mettre au point une version asymétrique de réduction de nitriles α,β -insaturées (ee jusqu'à 99%) en présence d'un catalyseur de cuivre(II) stable à l'air (**figure I-23**). Cette méthode permet d'accéder à des dérivés nitriles chiraux qui sont des précurseurs de fonctions utiles en chimie organique pour former des amines, des aldéhydes ou des acides carboxyliques.

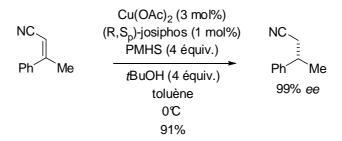


Figure I-23 : *Réduction asymétrique de fonctions nitriles* α , β *insaturées en position* β .

Les travaux effectués par Buchwald en réduction conjuguée de composés carbonyles ainsi que les travaux pionniers de Brunner et Miehling en hydrosilylation asymétrique ont

.

⁴¹ Lee D., Kim D., Yun J., Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 2785.

permis de mettre en place les bases qui ont contribué à des améliorations considérables apparues en 2001.

En effet Lipshutz⁴² a utilisé ce système catalytique en hydrosilylation de cétones aromatiques. Les conditions réactionnelles sont proches de celles mises en place par Buchwald, il s'agit de préparer le complexe catalytique *in situ* par la combinaison en quantité catalytique de CuCl / NaOtBu / (R)-3,5-xyl-MeO-BIPHEP (ligand développé par la société suisse Roche) et d'une quantité stoechiométrique de pmhs en tant qu'agent réducteur. Les résultats obtenus sont bons en termes d'activité et d'énantiosélectivité (jusqu'à 97% *ee*, **figure I-24**).

Figure I-24 : Réduction asymétrique de cétones prochirales développée par Lipshutz. 42

Les auteurs ont montré qu'il était possible d'utiliser une très faible quantité de ligand chiral jusqu'à un ratio substrat/ligand de 20000:1 sans perte significative de l'énantiosélectivité (92% ee pour l'acétophénone). Il est également possible de diminuer les proportions de cuivre jusqu'à 0.5 mol%, mais avec un tel taux catalytique la réactivité est moindre et les réactions ne sont complètes qu'après 20 heures de temps de réaction. Au cours de leurs travaux les auteurs ont également discuté de l'excellente énantiosélectivité obtenue. En effet ils proposent deux intermédiaires diastéréoisomères possibles pour expliquer la stéréosélectivité (**figure I-25**).

.

⁴² Lipshutz, B. H., Noson K., Christman W., J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 12917.

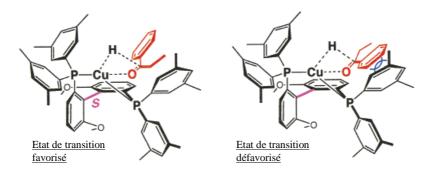


Figure I-25 : Etats de transition impliqués lors de l'étape énantiosélective proposée par Lipshutz.⁴²

Les interactions stériques entre les groupements aryles de la phosphine chirale et le groupement aryle du substrat carbonylé montrent qu'un des deux états de transition est fortement favorisé par rapport à l'autre. Dans la même période, le groupe de Riant⁴³ a développé sa propre méthodologie pour l'hydrosilylation asymétrique de diverses cétones aromatiques. L'un des deux systèmes catalytiques est préparé à partir de fluorure de cuivre(II) et du ligand diphosphine (*S*)-BINAP (**figure I-26**). Les résultats obtenus pour les alcools sont excellents tant du point de vue de la réactivité que de l'énantiosélectivité. Ce système présente certains avantages par rapport à celui de Lipshutz, en effet les réductions se font à température ambiante, à l'air et sans introduire d'activateurs comme des alcoolates pour générer l'hydrure de cuivre.

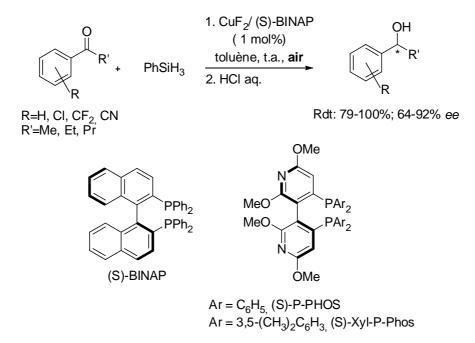


Figure I-26: Réductions asymétriques de cétones prochirales développées par Riant. 43

-

⁴³ (a) Sirol S., Courmarcel J., Mostefaï N., Riant O., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111; (b) Courmarcel J., Mostefaï N., Sirol S., Chopin S., Riant O., *Isr. J. Chem.* **2002**, *41*, 231.

Récemment la reproductibilité de ce système a été vérifiée par le groupe de Chan⁴⁴ en remplaçant le ligand (*S*)-BINAP par des ligands dipyridylphosphines développés au sein de leur laboratoire. Les excès énantiomériques obtenus ont été nettement améliorés (jusqu'à 97%).

L'hydrosilylation asymétrique de cétones aromatiques à l'air a été également réalisé par le groupe de Yun.⁴⁵ La combinaison d'une quantité catalytique d'acétate de cuivre(II) anhydre ou monohydrate et de ligand (*S*)-BINAP en présence d'un silane a permis de réduire efficacement, et avec de très bons excès énantiomériques diverses cétones aromatiques (**figure I-27**).

Ar
$$\stackrel{O}{\longrightarrow}$$
 R $\stackrel{1) \text{Cu(OAc)}_2\text{.H}_2\text{O/ (S)-BINAP (3 mol\%)}}{\longrightarrow}$ OH $\stackrel{}{\longrightarrow}$ Ar $\stackrel{*}{\longrightarrow}$ R $\stackrel{*}{\longrightarrow}$ Rdt: 81-96%, 79-89% ee

Figure I-27: Réductions asymétriques de cétones développées par Yun. 45

Les auteurs ont suggéré un mécanisme réactionnel représenté à la **figure I-28**. L'espèce supposée active serait un hydrure de cuivre généré initialement par réduction entre l'acétate de cuivre(II) et le silane. Au cours du cycle catalytique l'espèce active est régénérée par métathèse σ entre l'alcoolate de cuivre et le silane. Les auteurs ne précisent pas si l'espèce active est un hydrure de cuivre(I) ou un hydrure de cuivre(II).

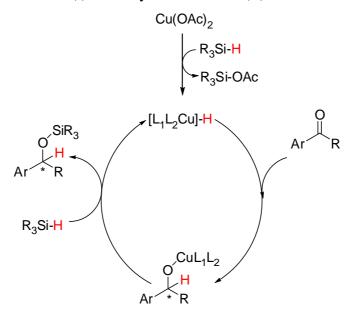


Figure I-28 : Cycle catalytique proposé en réduction de cétones par un complexe de Cuivre. 45

-

⁴⁴ Wu J., Ji, J. X., Chan A. S. C. Proc. Natl. Aca. Sci. U.S.A. **2005**, 102, 3570.

⁴⁵ Lee D., Yun J. Tetrahedron Lett. **2004**, 45, 5415.

En 2003, le groupe de Lipshutz⁴⁶ a montré après une étude avec différents ligands que des diphosphines de type SEGPHOS (ligand développé par la société Takasago au Japon) (**figure I-29**) sont particulièrement performantes en catalyse d'hydrosilylation asymétrique. L'espèce catalytique ainsi obtenue est très active puisqu'il a été possible de diminuer la quantité de ligand pour aboutir à un ratio substrat/ligand >100000 :1. Ce ratio n'a entraîné qu'une perte marginale de l'énantiosélectivité. En utilisant ces ligands il a été possible de réduire un bon nombre de dérivées d'aryles cétones⁴², d'hétéroaryles⁴⁷ et de cétones fonctionnalisées⁴⁸ avec d'excellents résultats (**figure I-29**). Certains de ces alcools présentent une structure intéressante et entrent dans la synthèse de composés à activité physiologique connue.

Figure I-29 : Exemple de réduction asymétrique de cétones fonctionnalisées.

La réduction d'imines prochirales possédant un groupement dixylylphosphinyle comme activateur a été envisagée par Lipshutz et Shimizu en 2004⁴⁹ en présence de catalyseur au cuivre et de silane comme source de d'hydrure (**figure I-30**).

39

⁴⁶ Lipshutz B. H., Noson K., Chrisman W., Lower A., J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 8779.

⁴⁷ Lipshutz B. H., Lower A., Noson K., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045.

⁴⁸ Lipshutz B. H., Lower A., Kucejko R. J., Noson K., Org. Lett. **2006**, 8, 2969.

⁴⁹ Lipshutz B. H., Shimizu H., Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 2228.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{P}(\text{xylyl})_2 \\ \text{R} \\ \hline \\ \text{R} \\ \\ \\ \text{R} \\ \\ \text{R} \\ \\ \text{R} \\ \\ \text{R} \\ \\ \text{R} \\ \\ \\ \text{R} \\ \\ \\ \text{R} \\ \\ \\ \text{R} \\ \\ \text{R} \\ \\ \\ \text{R} \\$$

Figure I-30 : Réduction asymétriques d'imines par des complexes de cuivre.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le cas du système composé de CuCl/ NaOtBu / (R)-DTBM-SEGPHOS en présence de tetraméthyldisiloxane (TDMS) comme agent réducteur. L'utilisation de ce silane à la place du PMHS aura permis d'augmenter les valeurs d'excès énantiomériques et l'addition d'un alcool: tBuOH comme additif permet d'améliorer la conversion de cette réaction.

5) Conclusion

Nous avons exposé brièvement les systèmes catalytiques basés sur l'utilisation de métaux de transition tels que le rhodium, le titane ou encore le zinc et le cuivre. D'autres métaux de transition se sont également montrés prometteurs : par exemple en 2000, Lawrence et Bushell⁵⁰ ont rapporté l'utilisation d'un précatalyseur de triflate d'étain(II) / PYBOX pour la réduction asymétrique de cétones dans le méthanol en présence de PMHS comme agent réducteur. Les énantiosélectivités obtenues restent modestes (< 58% *ee*) mais ce système ne nécessite pas d'étape d'activation et permet d'obtenir directement l'alcool libre. Très récemment les groupes de Beller⁵¹ et de Gade⁵² ont proposé des systèmes basés sur l'utilisation de complexes chiraux de fer en hydrosilylation asymétrique. Les résultats sont très intéressants (jusqu'à 99% de rendement et 99% *ee*) en réduction asymétrique de plusieurs cétones prochirales à température ambiante.

Au cours de ces rappels bibliographiques nous avons pu observer l'essor considérable que connaît le domaine de l'hydrosilylation asymétrique au cours de ces vingt dernières années avec la découverte de nouveaux systèmes catalytiques de plus en plus actifs et

⁵¹ Shaikh N. S., Enthaler S., Junge K., Beller M., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 1.

⁵⁰ Lawrence N. J., Bushell S. M. Tetrahedron **2000**, 0, 1.

⁵² Langlotz B. K., Wadepohl H., Gade L. H., Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 4670.

sélectifs. Les systèmes proposés deviennent tout à fait compétitifs par rapport à ceux proposés en hydrogénation asymétrique. En particulier le groupe Lipshutz a montré que l'espèce hydrure de cuivre(I) stabilisée par la diphosphine chirale (*R*)-DTBM-SEGPHOS était particulièrement active, sélective et stable. La recherche de nouveaux catalyseurs efficaces, robustes, peu onéreux, facilement accessibles et applicables à la synthèse organique pour ce type de réaction reste toujours un domaine attrayant et permet d'apporter des améliorations intéressantes. Par exemple, il a été montré par Lipshutz en 2006,⁵³ puis par Kantam en 2007⁵⁴ qu'il était envisageable de réaliser la réaction d'hydrosilylation asymétrique de cétones avec un support hétérogène.

Au cours d'une partie de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la réaction d'hydrosilylation asymétrique des cétones avec des complexes de cuivre(I). Plusieurs raisons nous ont amené à cela :

- -ces catalyseurs sont faciles à mettre en œuvre,
- -les résultats en terme d'activité et d'énantiosélectivité sont intéressants,
- -le cuivre est un précurseur intéressant en terme de coût et de toxicité,
- -ces systèmes s'avèreront intéressants pour la seconde partie de notre projet qui porte sur le dédoublement cinétique (*vide infra*).

Cependant les meilleurs systèmes utilisent des diphosphines chirales chères et/ou difficilement accessibles. Ceci nous a donc amené à développer un catalyseur avec le BINAP comme ligand. Nous nous sommes également intéressés au mécanisme réactionnel qui a été peu étudié jusque là. Nous avons conduit dans ce dessein des études cinétiques, isotopiques et théoriques.

II) Résultats expérimentaux

Cette partie sera consacrée à l'étude de la réaction d'hydrosilylation asymétrique de cétones catalysées par des complexes de cuivre. Nous avons mis l'accent sur l'étude et l'optimisation de différents paramètres influant sur cette catalyse, puis l'étendue du champ

_

⁵³ Lipshutz B. H., Frieman B. A., Tomaso A. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *348*, 1991.

⁵⁴ Kantam M. L., Laha S., Yadav J., Likhar P. R., Sreedhar B., Choudary B. M., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1797.

d'application du meilleur système obtenu a été évaluée sur une large gamme de cétones et d'autres substrats.

1) Sélection du système catalytique : optimisation des paramètres

a) Choix du système catalytique

Le système catalytique est préparé *in situ* comme cela a été initialement rapporté par l'équipe de Buchwald³⁸ et appliqué avec succès par l'équipe de Lipshutz⁴²⁻⁴⁹ en réduction de cétones. Le complexe de « cuivre-hydrure » est obtenu en faisant réagir le chlorure de cuivre(I) (CuCl) activé par le tertiobutanolate de sodium (*t*BuONa) en présence du ligand diphosphine et d'un silane sous atmosphère inerte (**figure II-1**).

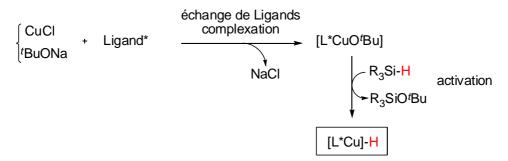


Figure II-1 : Formation du complexe « cuivre-hydrure ».

L'espèce « hydrure de cuivre » ainsi formée est stabilisée par la présence d'une diphosphine chirale. L'utilisation d'un ligand chiral permettra de contrôler la stéréochimie au cours de la réaction. Il a été rapporté dans la littérature que les meilleures activités et sélectivités sont obtenues avec des diphosphines à chiralité plane de type binaphtyle et dont les phosphines sont substituées par des groupements diaryles, formant ainsi des cycles chélates à 7 chaînons avec le métal. Notre choix de ligand chiral s'est porté sur le (*R*)-BINAP (**figure II-2**) qui est une diphosphine commercialement et économiquement très accessible contrairement aux nombreuses phosphines décrites dans la partie précédente. ⁵⁵

_

⁵⁵ (a) Noyori R., Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 2008; (b) Noyori R., Takaya H., Acc. Chem. Res. **1990**, 23, 345.

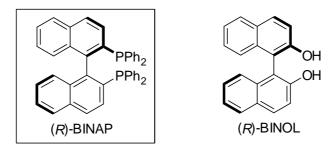


Figure II-2: Représentation des ligands (R)-BINAP et (R)-BINOL.

Cette diphosphine fait partie de la famille des ligands à squelette 1,1'-binaphtyl tout comme le BINOL qui est un des motifs les plus utilisés dans la conception et la création de ligands énantiopurs conduisant généralement à des catalyseurs extrêmement sélectifs. La chiralité est basée sur la rotation bloquée autour de la liaison C-C entre les deux cycles naphtyles qui conduit à la formation de conformères stables appelés atropoisomères.

Dans les réactions effectuées, sauf mention particulière, la charge de catalyseur sera toujours de 5 mol%, le solvant utilisé est le toluène et les réactions ont été faites à température ambiante dans un premier temps. Toutes les manipulations ont été réalisées sous atmosphère contrôlée. Pour des raisons de simplicités opératoires, l'alcool silylé est déprotégé par méthanolyse en milieu basique (solution 1M de NaOH dans le méthanol), cette hydrolyse se traduit expérimentalement par un important dégagement de dihydrogène. L'alcool désiré est ensuite séparé du sous-produit R₂Si(OMe)₂ de la réaction et de la cétone restante par chromatographie sur silice.

b) Influence du silane

Dans une première étape, nous avons souhaité étudier l'influence du silane sur l'énantiosélectivité et l'activité de la réaction. Différents silanes commerciaux et non commerciaux ont donc été évalués en tant qu'agents réducteurs pour l'hydrosilylation de l'acétophénone (**tableau II-3**). Il en résulte que l'énantiosélectivité du produit est influencé par le choix du silane. Les excès énantiomériques varient de 76 à 81%, le meilleur résultat étant obtenu avec le silane PhMeSiH₂. Nous notons que le silane le plus encombré (Mes)₂SiH₂ (**entrée 2**) ne donne pas les meilleurs résultats contrairement aux systèmes à base de rhodium. ¹² En terme d'activité, le silane semble avoir peu d'influence sur la vitesse de la

réaction puisque dans nos conditions opératoires, nous avons des rendements isolés supérieurs à 90% dans tous les cas.

a: temps de réaction 8h

Tableau II-3 : Variations de la nature des silanes utilisés en réduction de l'acétophénone. Cat. :CuCl / tBuONa / (R)-BINAP.

c) Influence du précurseur métallique

A titre de comparaison nous avons réalisé des essais avec différents précurseurs de cuivre(I) et (II) en réaction standard en choisissant le MePhSiH₂ comme agent réducteur. Ces différents essais réalisés en présence de ces précurseurs nous ont permis de révéler certaines particularités concernant notre système catalytique qui sont rapportés dans le **tableau II-4**.

O Ph Me	+	MePhSiH ₂	précurseur	NaOH	OH	
		2 2 .	toluène, t.a. 6h	MeOH	Ph´(R)`Me	
entrée		précurse	eur (5 mol%)	ee (%)	rdt (%)	
1		CuCl / t-BuC	Na / (R)-BINAP	81	99	
2		CuCl /	(R)-BINAP	pas de réaction		
3		CuCl /	<i>t</i> -BuONa	pas de réaction		
4		· 0 / ¬	·BF ₄ - / <i>t</i> -BuONa / ·BINAP	76	97	
5		(CH ₃ CN) ₄ Cu ⁺	·BF ₄ -/(R)-BINAP	70	70	
6		CuF ₂ /	(R)-BINAP	78	98	
7		CuCl ₂ H ₂ C équiv.) /) / <i>t</i> -BuONa (2 / (R)-BINAP	78	97	
8		Cu(OAc) ₂ , F	I ₂ O / (R)-BINAP	79	98	

Tableau II-4: Variations des précurseurs de cuivre utilisés en réduction de l'acétophénone.

D'après les résultats présentés tableau II-4, il apparaît plusieurs points essentiels :

- il est nécessaire d'avoir un ligand tel qu'un fluorure ou un alcoolate pour aboutir à un catalyseur actif. En effet, le complexe CuCl sans alcoolate (entrée 2) ne donne aucun résultat en catalyse alors qu'une activité est observée en présence du complexe CuF₂ (entrée 6). Ce complexe CuF₂ par la présence de ligands fluorures est suffisamment réactif pour générer l'espèce « hydrure de cuivre » en réagissant avec le silane. L'espèce active peut également être obtenue à partir de (CH₃CN)₄Cu(BF₄) (entrées 4 et 5), avec cependant des résultats moins intéressants.
- la présence du ligand diphosphine (le (*R*)-BINAP dans notre cas) est essentielle pour avoir une activité catalytique (**entrée 3**).
- l'utilisation de complexes de cuivre(II) est possible (entrées 6, 7 et 8), ces derniers présentent l'avantage d'être stables à l'air. Dans le cas des complexes fluorure de cuivre(II) et d'acétate de cuivre(II), il n'est pas nécessaire d'additionner un alcoolate pour activer le précurseur de cuivre utilisé.

Il ressort de cette étude que le précatalyseur de cuivre préparé à partir CuCl, activé par une base comme le tertiobutanolate de sodium et stabilisé par une diphosphine chirale (*R*)-BINAP donne les meilleures énantiosélectivités et activités. Il est également possible d'utiliser

d'autres sources de cuivre, notamment des sources de cuivre(II) qui donnent des résultats proches mais cependant toujours inférieurs à celui-ci. La combinaison formée *in situ* CuCl / tBuONa / (R)-BINAP (entrée 1) est donc le système le plus intéressant.

d) Influence de la température et du solvant

Il est connu que la température de réaction est un paramètre important, ainsi l'influence de celle-ci a été étudiée et les résultats sont présentés **figure II-5**, **tableau II-6** et **figure II-7**.

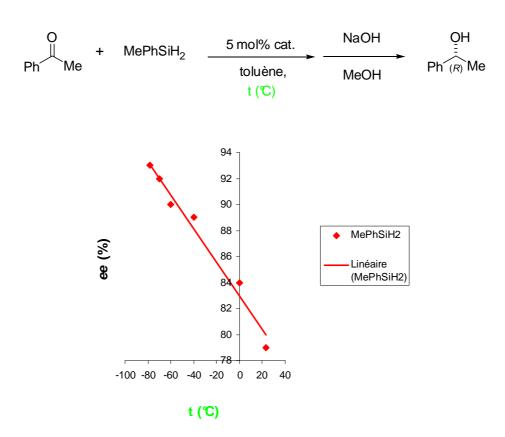


Figure II-5: Evolution de l'excès énantiomérique en fonction de la température. Cat. :CuCl / tBuONa / (R)-BINAP.

Lorsque la température est diminuée, les excès énantiomériques augmentent linéairement de 81% ee (23°C) à 93% ee (-78°C) avec MePhSiH₂ comme agent réducteur. Nous notons que l'activité du catalyseur diminue si bien qu'à -78°C la réaction n'est complète qu'au bout de 18 heures. Il est également à noter que la coloration de la solution change à basse température. En effet plus la température diminue et plus la solution passe d'une coloration orange foncée à une coloration jaune clair.

Le **tableau II-6** rassemble les excès énantiomériques obtenus à -78°C avec les différents silanes précédemment utilisés. Cette étude nous montre que les silanes (*o*-tolyl)PhSiH₂, *t*BuPhSiH₂ et MePhSiH₂ (**entrées 4, 5 et 6**) présentent des énantiosélectivités intéressantes supérieures à 90%. La température idéale pour accéder à d'excellentes énantiosélectivités est donc de -78°C.

		ee (%) à			
entrée	e silane	température ^a ambiante	-78℃ ^b		
1	Ph ₂ SiH ₂	76	80		
2	(Mes) ₂ SiH ₂	78	79		
3	(1-napht)PhSiH ₂	77	90		
4	(o-tol)PhSiH ₂	79	91		
5	PhMeSiH ₂	81	93		
6	Ph(t-Bu)SiH ₂	79	93		

a: temps de réaction 6h; b: temps de réaction 18h

Tableau II-6: Influence de la température et de la nature du silane sur l'excès énantiomérique. Cat. :CuCl / tBuONa / (R)-BINAP.

Nous avons pu observer que le comportement linéaire de l'excès énantiomérique en fonction de la température se vérifie aussi dans le cas de deux autres silanes. Les deux tracés de la **figure II-7** présentent la variation de l'énantiosélectivité en fonction de la température pour les silanes (*o*-tolyl)PhSiH₂, *t*BuPhSiH₂.

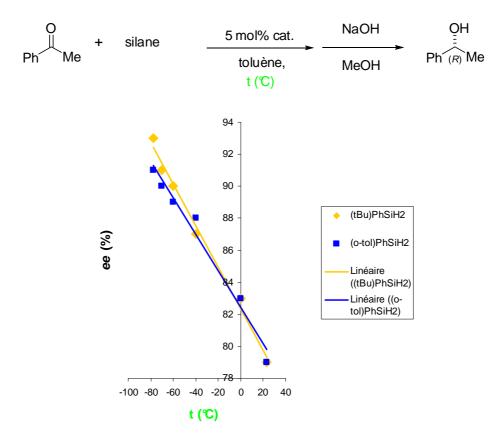


Figure II-7: Evolution de l'excès énantiomérique en fonction de la température. Cat. :CuCl / tBuONa / (R)-BINAP.

Le solvant de la réaction peut également jouer un rôle non négligeable lors de la catalyse. Pour vérifier cela, nous avons testé différents solvants. L'étude a été effectuée avec les trois silanes donnant les meilleurs résultats en énantiosélectivité. Les résultats sont présentés **figure II-8**. Outre le toluène, la réaction peut aussi être effectuée dans le tétrahydrofurane (THF) ou l'éther diéthylique (Et₂O); en effet ces solvants présentent des énantiosélectivités proches de celles obtenues dans le cas du toluène mais cependant légèrement inférieures. En revanche le système n'est pas actif dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et après addition du silane nous n'observons aucune modification de la coloration de la solution qui reste jaune clair. A noter que l'utilisation d'un solvant protique comme le méthanol est également à proscrire puisque ce dernier réagit rapidement avec le silane provoquant un important dégagement de H₂ inhibant ainsi la réaction catalytique souhaitée.

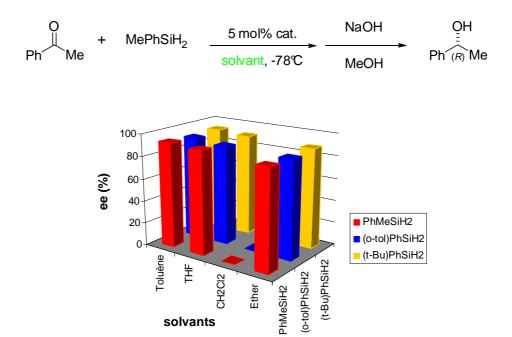


Figure II-8: Evolution de la réaction d'hydrosilylation en fonction du solvant utilisé.

Cat. :CuCl / tBuONa / (R)-BINAP.

Dans un objectif d'optimisation des conditions réactionnelles, il a été rapporté dans la littérature, que l'utilisation d'un mélange de solvants et la présence d'un additif tel qu'un alcool encombré pouvaient augmenter l'efficacité du catalyseur. Nous avons testé ces deux hypothèses **figure II-9**. Ces deux modifications n'apportent aucune amélioration ; en effet l'utilisation d'un mélange de solvants ne procure pas de gain de sélectivité. De plus l'addition d'un équivalent d'alcool par rapport au silane fait chuter de façon significative l'énantiosélectivité puisque cette dernière passe de 93% à 82% *ee*.

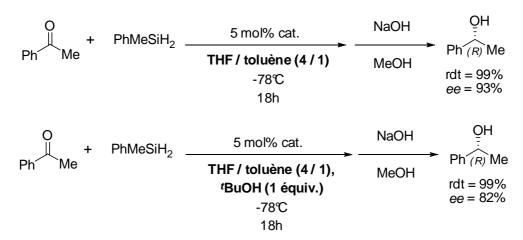


Figure II-9: Variations des paramètres permettant l'optimisation des résultats. Cat. :CuCl/tBuONa/(R)-BINAP.

En conclusion de cette étude, notre système catalytique est le plus sélectif à une température de -78° C et en utilisant le **toluène** comme solvant.

e) Influence du dioxygène

Il avait été constaté par l'équipe de Riant⁵⁶ qu'il était cinétiquement favorable de travailler sous atmosphère d'air. En effet la réaction d'hydrosilylation catalysée par leur complexe de cuivre, formé à partir de CuF₂ et d'une diphosphine chirale en présence d'air est totale en 2 heures alors que sous atmosphère inerte, elle ne l'est qu'au bout de 8 heures. Cette propriété leur avait d'ailleurs permis ensuite de diminuer avec succès la charge du catalyseur et de conclure sur l'extrême stabilité de ce complexe « cuivre-hydrure ». Toutefois malgré les travaux effectués ils n'ont pas pu avancer d'explications quant au rôle de l'oxygène pour accélérer la réaction. Nous avons également étudié ce paramètre avec notre système catalytique. Dans une des deux catalyses menées, nous avons additionné de l'oxygène dans la solution. Les deux courbes obtenues sont présentées sur la **figure II-10**.

Dans notre cas nous n'observons aucun effet accélérateur de l'oxygène. Au contraire nous obtenons l'effet inverse puisque la réactivité du catalyseur semble légèrement diminuée en présence d'oxygène. La sélectivité de la réaction est identique dans les deux cas puisque nous recueillons le (R)-1-phényléthanol avec 93% ee. Il est tout de même intéressant de noter que malgré la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel, le catalyseur n'en est pas totalement altéré, au contraire ce dernier pourrait même présenter une certaine stabilité vis-àvis de l'air.

⁵⁶ Mostefai N., Sirol S., Cournarcel J., Riant O., Synthesis 2007, 8, 1265.

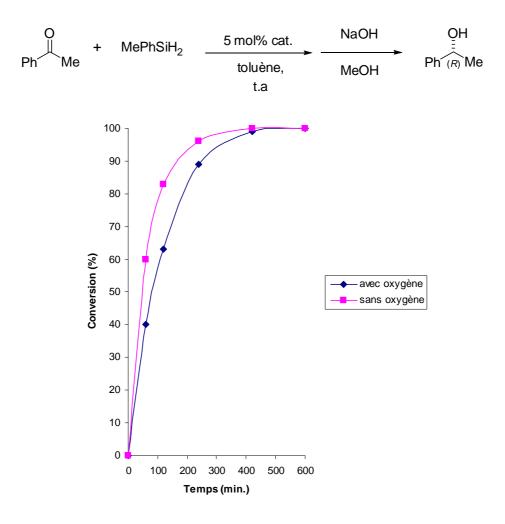


Figure II-10: Influence de l'oxygène sur la cinétique de la réaction.

Cat. :CuCl/tBuONa/(R)-BINAP.

f) Influence de la charge du catalyseur sur la réaction

Nous avons également voulu étudier l'influence de la stoechiométrie en catalyseur sur l'excès énantiomérique lors de cette réaction (**figure II-11**). Nous n'avons observé aucune variation de l'*ee* pour des stoechiométries de 10 à 5 mol% mais lorsque la charge du catalyseur est inférieure à 5 mol% la sélectivité chute très légèrement (1 mol% de catalyseur donne 91% *ee*). Pour expliquer ce phénomène on peut supposer l'existence d'un chemin catalytique non stéréosélectif qui entre en compétition avec le chemin stéréosélectif en présence d'une faible charge de catalyseur, ce qui entraîne par conséquence une diminution de l'excès énantiomérique.

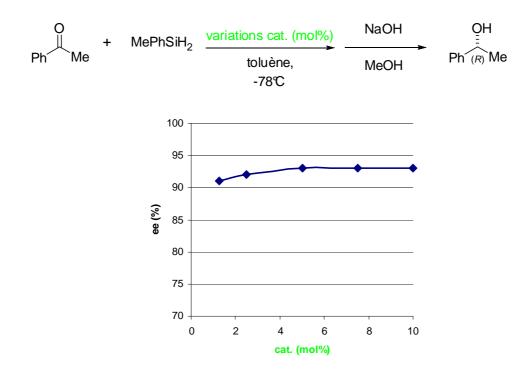


Figure II-11: *Influence de la charge du catalyseur sur l'énantiosélectivité. Cat. :CuCl/tBuONa/(R)-BINAP.*

2) <u>Evaluation du champ d'application du système optimisé : variation des substrats</u>

Nous venons de définir le système le plus efficace pour l'hydrosilylation asymétrique de l'acétophénone qui se résume à la préparation *in situ* de notre précatalyseur (MePhSiH₂, 5 mol% de [CuCl / tBuONa / (R)-BINAP], toluène, -78°C). Il s'agit maintenant d'étudier le potentiel de ce système pour des cétones prochirales dans un premier temps puis pour d'autres substrats prochiraux dans un deuxième temps.

a) Aryle-alkyle cétones

Cette famille de cétones est la plus étudiée en hydrosilylation notamment parce qu'elle donne généralement les meilleurs résultats en terme d'énantiosélectivité.

La température optimale pour la réduction de l'acétophénone est de -78°C. Bien que les températures optimales pour les autres cétones ne sont probablement pas égales à cette dernière, nous avons réalisé tous nos tests à -78°C par souci de simplicité et pour pouvoir comparer les différents résultats entre eux. Les différentes cétones de ce type qui ont été évaluées sont décrites dans le **tableau II-12**.

entrée	cétones	ee (%) ^a	rdt (%) ^a	entrée	cétones	ee (%) ^a	rdt (%) ^a
1	O C	93	99	9	MeO	92	75
2	O	pas de	réaction		0		
	Q			10	R=F	96	99
		90	99	11	R = Cl	97	99
3				12	R = Br	97	90
4		79	80	13	R = Ph	n 94	99
5		87	92	14		pas de ı	réaction
6	0	92	99	15	F_3 C CF_3	91	99
7	O R R = Et	97	91	16	O n = 1	94	90
7	R = <i>i-</i> Pr			16	n = 2		80 75
8	K = <i>[</i> -Pf	92	99	17	n = 2	65	75

[a]: moyenne de deux essais concordants

Tableau II-12 : Réduction asymétrique de différentes cétones prochirales. Cat. :CuCl/tBuONa/(R)-BINAP.

Tout d'abord, l'activité de ce système catalytique est bonne puisque les conversions sont totales pour la majorité des cas après 18 heures de réaction (la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition totale de la cétone). Dans le cas de deux cétones (entrées 2 et 14) nous n'observons pas la formation de l'alcool correspondant. Dans le premier cas, où nous avons une non réactivité, la présence dans le cycle aromatique d'un atome d'azote (entrée 2) empêche très probablement la formation du complexe actif. Dans le deuxième cas, la présence de trois groupements méthyles en position 2, 4 et 6 induit un très important encombrement

stérique sur le groupement aryle ce qui est très certainement la raison d'une non-réactivité. Par contre, malgré un encombrement stérique au niveau du cycle aryle pour les cétones entrées **3**, **4**, **5** et **6** une bonne réactivité est observée et les excès énantiomériques obtenus sont proches de l'acétophénone, exception faite de la (1-naphtyl)méthylcétone qui n'est réduite qu'avec un *ee* de 79%. Lorsque l'encombrement stérique est présent du côté alkyle de la molécule, (**entrées 7 et 8**), nous conservons cette excellente sélectivité.

Les effets électroniques (**entrées 10 à 13**) sur le cycle aryle ont un effet positif sur la sélectivité, car l'introduction en position *para* de groupements électroattracteurs (Cl, F, Br et Ph) permet une amélioration de l'excès énantiomérique (94-97%). Nous pouvons également noter que le 1-(3',5'-bis-trifluorométhylphényl)éthanol (**entrée 15**) portant deux groupements CF₃ en position *méta* est obtenu avec un bon rendement et une excellente sélectivité. Cet alcool secondaire est très intéressant puisqu'il entre dans la synthèse de deux antagonistes du récepteur NK-1 élaboré par Merck (**noté I**; **figure II-13**) et Schering-Plough (**noté II**; **figure II-13**). ⁵⁷

Figure II-13 : *Structure de deux antagonistes du récepteur NK-1.*

L'introduction d'un groupement donneur méthoxy (OMe) en position *para* ralentit la réaction (rdt = 75%) mais n'affecte pas l'énantiosélectivité (**entrée 9**). Enfin, la cétone aryle-alkyle cyclique telle que l'indanone (**entrée 16**) est réduite avec une excellente sélectivité (94% ee). La sélectivité est plus modeste dans le cas de la tétralone (**entrée 17**, 65% ee).

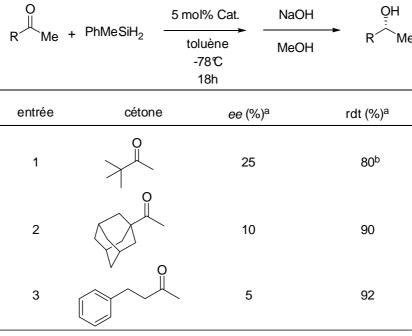
b) Cétones dialkylées

Nous avons voulu tester l'efficacité de ce système en hydrosilylation des cétones dialkylées qui se sont révélées être des substrats difficiles pour les catalyseurs connus. Notre

⁵⁷ (a) Brands K. M. J., Payack J. F., Rosen J. D., Nelson T. D., Candelario A., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2129; (b) Nelson T. D., Rosen J. D., Brands K. M. J., Craig B., Huffman M. A., McNamara J. M., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8917.

mode opératoire suivi est le même que précédemment et les résultats sont décrits dans le **tableau II-14**.

Les trois substrats que nous avons testés ont pu être réduits par notre méthodologie. Toutefois les énantiosélectivités des trois alcools correspondants sont particulièrement faibles. Ceci peut s'expliquer par l'absence d'un groupement aryle proche du centre à réduire. En effet, les ligands phosphines induisent en général une approche et une orientation des substrats arylés par interactions de type empilement π (« π -stacking») avec les cycles phényles portés par les phosphines.



[a]: moyenne de deux essais concordants

[b]: rendement faible en raison de la volatilité du produit

Tableau II-14 : Réduction asymétrique de différentes cétones dialkylées. Cat. :CuCl / tBuONa / (R)-BINAP.

c) Cétones fonctionnalisées

Deux cétones fonctionnalisées ont été testées avec ce catalyseur. La première est l' α énone *trans*-benzylidène acétone qui permet d'étudier la sélectivité du système catalytique envers la réduction de la fonction cétone et celle de la fonction alcène. La deuxième est une cétoester qui entre dans la synthèse de la fluoxetine (${}^{\textcircled{B}}$ Prozac), un anti-dépresseur produit en grande quantité par la société américaine Lilly (**figure II-15**). Nos résultats sont décrits **figure II-16**.

Figure II-15 : Synthèse d'un précurseur de la fluoxetine par réduction asymétrique.

Figure II-16 : Réduction asymétrique de deux cétones fonctionnalisées. Cat. :CuCl / tBuONa / (R)-BINAP.

Les deux substrats que nous avons étudiés sont réduits avec une bonne chimiosélectivité pour la fonction cétone ($\approx 80\%$ de rendement). Dans le cas de l' α -énone trans-benzylidène acétone l'excès énantiomérique de l'alcool obtenu est faible, cela peut s'expliquer par la position éloignée de la fonction cétone par rapport au groupement aryle, si bien qu'il n'y a plus d'interactions de type π -stacking avec les groupements aryles des phophines. Dans le deuxième exemple testé, l'excès énantiomérique est intéressant (ee = 85%), mais reste en dessous de ceux qui sont décrits dans la littérature. Cependant, nous n'avons pas optimisé les conditions opératoires.

d) Substrats azotés

L'obtention d'amines primaires ou secondaires chirales par hydrosilylation à l'aide de complexe de cuivre reste très peu explorée et la seule procédure efficace a été rapportée par Lipschutz *et al.* en 2004. ⁴⁹ Nous avons envisagé d'utiliser nos conditions catalytiques afin de

réduire des N-acétylhydrazones dérivés de l'acétophénone et de la pinacolone (figure II-17). Toutefois pour les deux imines que nous avons testé, nous n'avons observé aucune conversion.

Figure II-17: Réduction asymétrique d'imines prochirales.

III) Etudes cinétiques de la réaction d'hydrosilylation

Nous avons montré qu'un complexe de cuivre(I) associé à la diphosphine chirale (R)-BINAP et en présence MePhSiH₂ comme agent réducteur permet une hydrosilylation asymétrique avec de bons résultats. Nous allons analyser d'un point de vue cinétique, isotopique et théorique cette réaction afin d'en comprendre le mécanisme. En effet malgré un essor remarquable de cette réaction ces dix dernières années, aucune étude mécanistique complète n'a réellement été menée par les différents groupes impliqués dans ce domaine de recherche. Après un bref rappel des études connues, nous décrirons nos résultats et un schéma mécanistique concordant sera proposé.

1) Rappels bibliographiques

Dans la littérature, le mécanisme initialement proposé par Lipshutz et al. 58 suggère l'existence d'une espèce « hydrure de cuivre ». Cette dernière serait générée in situ et stabilisée par les ligands phosphines et se reformerait au cours du cycle catalytique en passant par un état de transition à quatre centres de type Negishi (figure III-1). Yun et al. 59 ont également proposé un mécanisme similaire dans le cas de l'hydrosilylation asymétrique avec comme précurseur un complexe de cuivre(II). Notons cependant qu'un mécanisme alternatif à celui-ci avait été avancé par Ito et al., 60 où les auteurs suggéraient la possibilité d'une addition oxydante du cuivre(I) dans la liaison Si-H formant ainsi une espèce de cuivre(III).

⁵⁸ Lipshutz B. H., Chrisman W., Noson K. J., *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 367.

⁵⁹ Lee D., Yun J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5415.

⁶⁰ Ito H., Ishizuka T., Yamanaka H., Tateiwa J., Sonoda M., Hosomi A., J. Organomet. Chem. 1999, 574, 102.

Figure III-1 : Cycle catalytique proposé pour la réduction asymétrique.

Au cours de ses travaux, ⁴⁶ le groupe de Lipshutz a mené une expérience clef qui soulève des doutes dans le mécanisme classiquement admis. Ils ont en effet constaté qu'en absence de silane, ils n'obtenaient aucune réduction de la propiophénone en présence d'une quantité stoechiométrique d'un complexe de « cuivre hydrure préformé » (**figure III-2**). En revanche dès l'addition d'une quantité de pmhs, la réduction se faisait et était quasi quantitative.

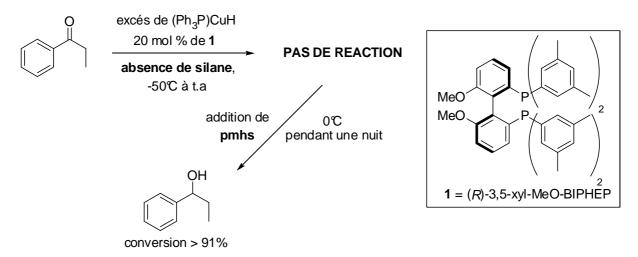


Figure III-2 : Réduction de la propiophénone en présence d'un complexe de cuivre-hydrure : extrait de l'étude menée par Lipshutz et al.⁴⁶

From these preliminary results, we conclude that the silane is an integral part of catalyst makeup, that these asymmetric hydrosilylation-silyl ether forming reactions could alternatively

Figure III-3: Citation extraite de l'article de B. Lipshutz. 46

Ce résultat expérimental met l'accent sur l'importance du silane au cours du mécanisme réactionnel comme indiquent les auteurs dans leur publication (**figure III-1.3**). Les auteurs ont alors proposé l'existence d'une espèce anionique de cuivre(I) de type cuprate présentée à la **figure III-4** en tant qu'espèce active afin de valider leurs observations expérimentales. Cette proposition reste une hypothèse qui n'est basée sur aucune investigation expérimentale.

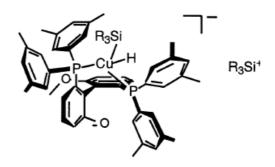


Figure III-4: Intermédiaire anionique proposé par Lipshutz comme étant l'espèce active.

Par la suite ces mêmes auteurs ont mené des études dans le but cette fois de caractériser leur espèce active « hydrure de cuivre ». Par comparaison avec le complexe de Stryker ([(Ph₃P)CuH]₆) lequel est très facilement caractérisé à température ambiante en RMN ($\delta = 3.52$ ppm, Cu-H), ce groupe a essayé d'identifier l'espèce active dans leur système d'hydrosilylation composé de CuCl / NaOt-Bu / (R)-3,5-xylyl-MeO-BIPHEP / silane. Dans un premier temps toutes leurs tentatives de localiser l'hydrure de cuivre par RMN ¹H et ³¹P ont échoué.

En 2005 ce même groupe⁶¹ a de nouveau tenté d'identifier la formation *in situ* de l'espèce « hydrure de cuivre » par RMN 1 H à partir d'une autre source de cuivre(II), le $Cu(OAc)_{2}$. $H_{2}O$, de la (R)-DTBM-SEGPHOS et du PMHS dans le $C_{6}D_{6}$ (**figures III-5 et III-6**).

_

⁶¹ Lipshutz B. H., Frieman B. A., Ang. Chem. Int. Ed., **2005**, 44, 6345.

Figure III-5: *Ligands SEGPHOS ET BITIANP.*

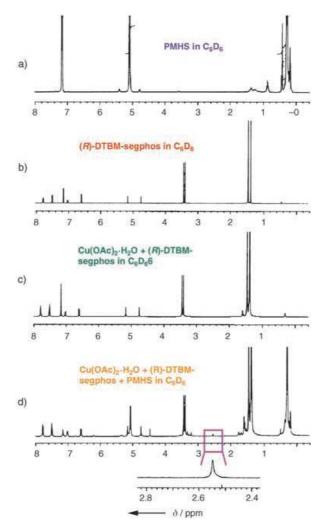


Figure III-6 : ¹H RMN dans le C₆D₆ du complexe cuivre hydrure (reproduction provenant des informations complémentaires associées à la publication de Lipshutz). ⁶¹

Au cours d'une de leurs expériences, ils ont pu noter l'apparition d'un discret signal en RMN ¹H à 2.55 ppm qu'ils ont attribué à l'hydrure de cuivre mais des études spectroscopiques complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

Dans cette publication les auteurs mentionnent également un deuxième complexe de « cuivre hydrure » formé à partir du réactif hexamèrique de cuivre hydrure ou réactif de Stryker ([(Ph₃P)CuH]₆) et du ligand BITIANP (**figure III-5**). Au cours de leurs expériences, les auteurs ont observé qu'une addition croissante du ligand BITIANP à l'espèce [(Ph₃P)CuH]₆ conduit à l'apparition d'un nouveau signal à 2.55 ppm et à la perte du signal à 3.52 ppm caractéristique de ce réactif. Inversement l'introduction du ligand PPh₃ à l'espèce (BITIANP)CuH conduit à la réapparition du signal caractéristique du réactif de Stryker. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse de l'existence d'un équilibre d'échange entre les ligands PPh₃ et BITIANP qui sont liés au cuivre.

De notre coté, nous avons entrepris des études mécanistiques d'abord par RMN ¹H en s'inspirant des résultats de Lipshutz *et al.* Cependant, nous avons rencontré de grosses difficultés pour mener cette étude. En effet, il est extrêmement difficile d'analyser ces complexes à l'échelle de la RMN à cause de leur sensibilité et de leur solubilité. La présence de décomposition rend difficile l'interprétation des résultats. Nous avons donc opté pour des études cinétiques qui se sont avérées beaucoup plus adaptées à mettre en œuvre avec notre système.

2) <u>Détermination de la loi cinétique</u>

a) Conditions opératoires

Les études cinétiques ont été réalisées par spectroscopie RMN du proton 1H (300MHz): nous avons déterminé la conversion du substrat en son produit en fonction du temps. La courbe obtenue permet alors de déterminer la vitesse initiale de la réaction (Vi). Les conditions expérimentales sont représentées sur la **figure III-7**. L'hydrosilylation de l'acétophénone ne donnant que l'alcool silylé $\bf B$, il n'a pas été nécessaire d'utiliser de référence interne et la conversion est déterminée par intégration relative des signaux du groupement méthyle (singulet à $\delta = 2.62$ ppm pour $\bf A$ et un doublet à $\delta = 1.50$ ppm pour $\bf B$).

$$\label{eq:cat_energy} \begin{array}{c} \text{Cat} = \text{CuCl} \ / \ \text{t-BuONa} \ / \\ \hline \\ \text{R)-BINAP} \\ \hline \\ C_6 D_{6,} \text{ t.a} \\ \hline \\ B \\ \\ 1.0 \ 10^{-2} \leq [\text{cat.}] \leq 4.0 \ 10^{-2} \, \text{mol.L}^{-1} \\ \hline \\ 0.2 \leq [\text{ac\'etop\'e\'none}] \leq 0.8 \, \text{mol.L}^{-1} \\ \hline \\ 0.2 \leq [\text{PhMeSiH}_2] \leq 1.0 \, \text{mol.L}^{-1} \\ \end{array}$$

Figure III-7 : Conditions générales utilisées lors des études cinétiques.

Pour toutes ces réactions catalytiques, aucune période d'induction ne fut observée. La génération de l'espèce catalytique est donc considérée comme instantanée et a lieu dès l'ajout du silane. La solution change d'ailleurs de couleur de jaune à orange intense de façon instantané lors de l'ajout du silane.

b) Ordre réactionnel en silane

Nous avons pu mesurer expérimentalement la vitesse initiale (V_i) de la réaction en fonction de la concentration en silane. Les résultats sont rassemblés **figure III-8**.

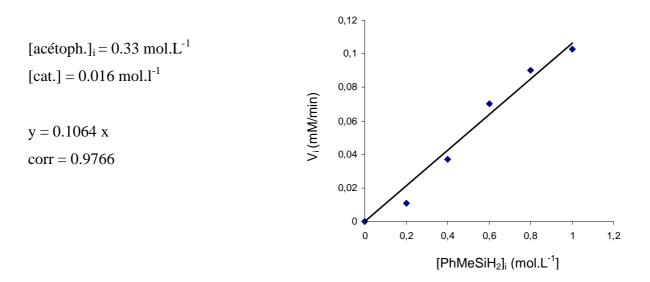


Figure III-8 : *Détermination de l'ordre en silane ;* $v_i = f([silane])$.

Nous constatons qu'il y a une relation linéaire entre la concentration en silane et la vitesse initiale de la réaction. L'ordre par rapport au silane est donc égal à un.

c) Ordre réactionnel en acétophénone

De même, la vitesse initiale a été mesurée pour différentes concentrations en acétophénone et les résultats représentés **figure III-9** indiquent également une dépendance linéaire de la vitesse initiale V_i avec la concentration initiale en acétophénone. L'ordre est donc de un par rapport à la cétone.

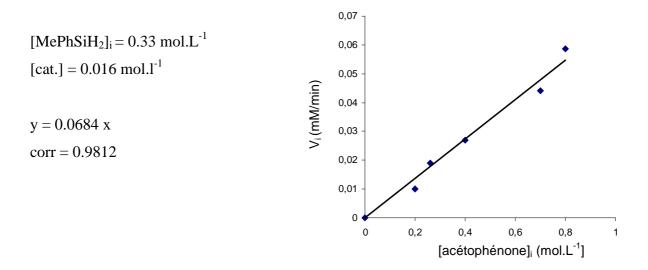


Figure III-9 : *Détermination de l'ordre en acétophénone* ; $v_i = f([acétophénone])$.

d) Ordre réactionnel en catalyseur

La concentration en catalyseur a été variée de 10⁻² mol.L⁻¹ (3 mol%) à 3.3 10⁻² mol.L⁻¹ (10 mol%). Les vitesses correspondantes ont été mesurées et les résultats sont décrits à la **figure III-10**. Nous constatons à nouveau que la vitesse initiale varie linéairement avec la concentration en catalyseur, d'où un ordre un.

[MePhSiH₂]_i = 0.33 mol.L⁻¹ [acétoph.] = 0.33 mol.l⁻¹ y = 0.6585 xcorr = 0.976

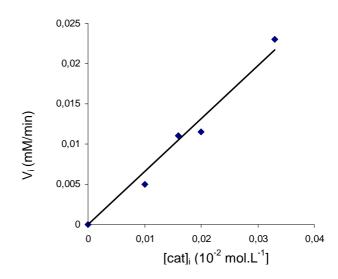


Figure III-10 : *Détermination de l'ordre en catalyseur ;* $v_i = f([catalyseur])$

Nous pouvons déduire de ces résultats la loi de vitesse de la réaction d'hydrosilylation dans les conditions expérimentales fixées:

$V_i = k$ [catalyseur] [cétone] [silane]

3) Effet isotopique cinétique

En complément des études cinétiques, nous avons mené des études isotopiques sur la réaction d'hydrosilylation de l'acétophénone afin d'identifier un possible effet isotopique. Ce dernier est en général observé lorsque la liaison impliquant l'atome d'hydrogène substitué par le deutérium est rompue lors de l'étape cinétiquement déterminante. Il en résulte un rapport k_H / $k_D \neq 1$. Nous avons déterminé dans notre cas, le rapport (k_H/k_D) en utilisation deux approches différentes :

a) test de compétition H/D

Un équivalent d'acétophénone a été mis à réagir avec un équivalent du silane (Ph_2SiH_2) et un équivalent du silane deutérié (Ph_2SiD_2) en présence du complexe catalytique suivant : CuCl / NaOtBu / (R)-BINAP (5 mol%). Le degré d'incorporation de deutérium dans le produit final a été déterminé par spectrométrie RMN 1 H sur le produit isolé (**figure III-11**).

cat. (5mol%)
$$(1 \text{ éq.}) \text{ Ph}_2 \text{SiH}_2 + (1 \text{ éq.}) \text{ Ph}_2 \text{SiD}_2$$

$$(1 \text{ éq.}) \text{ Ph}_2 \text{SiD}_2$$

$$\text{toluène; t.a}$$

$$\text{cat. (5mol%)}$$

$$(R)-\text{BuONa}/$$

$$(R)-\text{BlNAP}$$

$$\text{toluène; t.a}$$

$$\text{MeOH}$$

$$\text{MeOH}$$

Figure III-11: Réaction de compétition en réduction asymétrique de l'acétophénone.

Lorsque Ph_2SiD_2 (1 mmol) et Ph_2SiH_2 (1 mmol) sont mis à réagir avec l'acétophénone (1 mmol), l'alcool obtenu présente un ratio H/D de 1 : 0.5 pour l'incorporation proton et deutérium par rapport au groupement méthyle du 1-phényléthanol, ce qui correspond à un effet isotopique de $k_H/k_D = 2$.

b) cinétiques avec Ph₂SiH₂ et Ph₂SiD₂

Nous avons mené cette seconde méthode pour valider le résultat précédent. Deux études cinétiques de réduction d'acétophénone en présence de 5 mol% de catalyseur (CuCl / NaOtBu / (R)-BINAP) ont été réalisées suivies au cours du temps par RMN ¹H (300MHz). L'un des tubes contenait deux équivalents de silane Ph₂SiH₂ et l'autre tube deux équivalents du silane substitué au deutérium Ph₂SiD₂ correspondant (**figure III-12**).

$$\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{Ph}_2\text{SiH}_2 \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{[CuCl / } \text{t-BuONa /} \\ \text{(R)-BINAP]} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{[CuCl / } \text{t-BuONa /} \\ \text{(R)-BINAP]} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\ \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ; t.a} \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{Cat. (5mol\%)} \\$$

Figure III-12 : Etudes cinétiques de l'incorporation H/D en réaction d'hydrosilylation asymétrique.

Ces deux cinétiques nous ont permis de déterminer respectivement la vitesse initiale d'incorporation de l'atome d'hydrogène et de l'atome de deutérium (V_H et V_D). Nous avons pu donc en déduire que $\mathbf{Vi}_H/\mathbf{Vi}_D = k_H/k_D = 2$. Ce résultat est donc identique au précédent ce qui valide nos expériences.

4) Discussions

Les études cinétiques confirment l'importance du silane dans le mécanisme de cette réaction puisque nous avons mesuré une dépendance de la vitesse en fonction de la concentration du silane. Sur la base des résultats expérimentaux que nous avons obtenus, nous proposons deux intermédiaires plausibles pour cette réaction d'hydrosilylation en tenant compte de l'effet du silane (**figure III-13**) mais également de l'effet isotopique cinétique. Nous suggérons ces deux espèces, qui sont susceptibles de se former en passant par deux chemins différents. Ces dernières réagiraient alors avec le substrat au cours d'une étape cinétiquement déterminante.

Figure III-13 : Hypothèses mécanistiques suggérées sur la base des études cinétiques et isotopiques.

- *voie A*: l'espèce (BINAP)Cu-H interagit avec le silane pour former un intermédiaire pentacoordinné du silicium. ⁶³ Cette espèce pourrait rendre le cuivre hydrure plus réactif.

- <u>voie B</u>: une addition oxydante du silane dans l'espèce cuivre (I) se produit pour former un complexe réactif de cuivre (III) pentacoordinné.⁶⁴

En effet, si l'espèce hydrure de cuivre ne semble pas suffisamment réactive pour directement réagir avec la cétone, une possibilité serait que cette espèce réagisse d'abord avec le silane pour donner un intermédiaire activé (**voie A ou B**). Ceci serait en accord avec les résultats de Lipshutz et nos observations expérimentales. Cependant, nous ne pouvons pas

⁶³ Chuit C., Corriu R. J. P., Reye C., Young J. E., *Chem. Rev.* **1993**, *93*,1371.

⁶² Chan T. H., Melnyk A., J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 3718.

⁶⁴ Ito H., Ishizuka T., Okumura T., Yamanaka H., Tateiwa J., Sonoda M., Hosomi A., *J. Organomet. Chem.* **1999**, *574*, 102.

entièrement conclure sur nos suggestions. Afin d'étayer nos résultats, nous avons décidé de contacter l'équipe du Prof. Alain Dedieu qui a menée une étude théorique de ce système. Les résultats de la partie IV sont donc un résumé d'une partie de la thèse de François-Paul Notter, doctorant au Laboratoire de Chimie Quantique, Institut de Chimie de Strasbourg.

IV) Approche théorique

1) Modèles utilisés pour les calculs

Une étude théorique de la réaction d'hydrosilylation a été effectuée au niveau DFT-B3LYP/BS-I sur des modèles de complexité croissante pour le catalyseur. Les modèles qui ont été étudiés sont présentés à la **figure IV-1**.

Figure IV-1 : Modèles étudiés pour les calculs théoriques.

La cétone a été modélisée par l'acétone ainsi que par l'acétophénone, et le silane par Me₂SiH₂. Dans cette partie, nous allons présenter les résultats théoriques obtenus avec le modèle le plus simple, à savoir Cu(H)(PH₃)₂, Me₂CO et SiH₂Me₂. En effet, les calculs sont achevés dans le cas de ce modèle simple et les résultats obtenus que nous décrirons dans les paragraphes ci-dessous, montrent que ce modèle est correct pour discuter des mécanismes qui interviennent lors des réactions d'hydrosilylation catalysé par des complexes de cuivre(I).

2) Modélisations des intermédiaires proposés

Dans le **paragraphe III-4**, nous avions envisagé deux intermédiaires possibles impliquant d'une part la formation d'un intermédiaire 1 qui est un complexe de cuivre(III), issu d'une addition oxydante du silane et d'autre part la formation d'un silane pentacoordinné 2 interagissant par deux ponts hydrures avec le cuivre (**figure IV-2**). Nous avions proposé ces

intermédiaires pour mettre en avant l'importance du silane dans le cycle catalytique, mais également pour rendre compte de la loi cinétique que nous avions déterminé.

Figure IV-2 : Intermédiaires suggérés sur la base de nos études cinétiques et isotopiques.

Malheureusement, toutes les tentatives pour trouver ces intermédiaires en utilisant le modèle le plus simple ont échoué, car il a été constaté que le silane n'interagit que très faiblement avec le complexe de cuivre. En effet les niveaux d'énergies de ces espèces sont augmentés de l'ordre de 2.2 et 3.5 kcal.mol⁻¹ et ne constituent pas des intermédiaires. Toutes les tentatives pour trouver ces hypothétiques intermédiaires ont échoué. Il a cependant été montré qu'il existe un adduit entre le complexe de cuivre hydrure [CuH(PH₃)]₂ et l'acétone (Me₂CO). Nos hypothèses peuvent dès lors être écartés d'un point de vue mécanistique.

Ces études théoriques préliminaires n'ont malheureusement pas abouti à des résultats positifs. C'est pourquoi une étude complète du mécanisme de l'hydrosilylation catalysé par des complexes de cuivre(I) sur la base des propositions connues dans la littérature a été faite.

3) <u>Etudes théoriques effectuées sur le cycle catalytique classique</u>

Si l'on considère le cycle catalytique classique, dans lequel un complexe d'hydrure de cuivre lié à une phosphine est présent en tant qu'espèce catalytique active, nous pouvons schématiquement représenter celui-ci suivant deux étapes. (**Figure IV-3**)

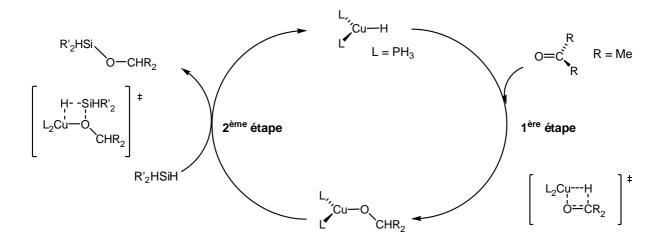


Figure IV-3 : Cycle catalytique de réduction de cétones par un complexe de cuivre-hydrure.

Dans une première étape nous aurions l'insertion de la cétone dans la liaison cuivre-hydrure (Cu-H) pour former par une réaction de métathèse de liaison σ le premier intermédiaire cuivre alkoxo.

Dans une deuxième étape l'intermédiaire cuivre alkoxo réagirait à son tour avec le silane pour former d'une part le produit silyl éther de la réaction et d'autre part l'espèce catalytique active.

Le profil énergétique réactionnel correspondant à ce mécanisme a été calculé au niveau DFT-B3LYP/BS-I en utilisant le modèle le plus simple, à savoir $Cu(H)(PH_3)_2$, Me_2CO et SiH_2Me_2 . Nous présentons son diagramme énergétique ΔG (kcal.mol⁻¹) en fonction des coordonnées de la réaction à la **figure IV-4**.

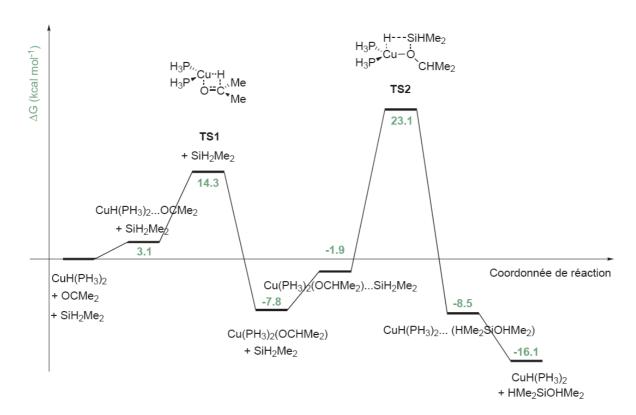


Figure IV-4 : Diagramme énergétique correspondant au cycle catalytique traditionnel.

En considérant les trois composés $CuH(PH_3)_2$, Me_2CO , SiH_2Me_2 dans leur état fondamental, nous observons d'abord la formation d'un adduit entre le complexe de cuivre et l'acétone avec une énergie de 3.1 kcal.mol⁻¹. Il ne s'agit pas d'un complexe π , mais plutôt d'interactions dipolaires attractives. Lors de la modélisation, il a été constaté que les espèces $CuH(PH_3)_2$ et Me_2CO sont parfaitement alignées pour subir un processus d'insertion pour former l'intermédiaire cuivre alkoxo de type : $Cu(PH_3)_2(OCHMe_2)$ lors de l'état de transition : TS1. La barrière énergétique à franchir entre les réactifs dans leur état fondamental et le produit de l'insertion est de 14.3 kcal.mol⁻¹. Ce premier état de transition conduit à la formation d'un intermédiaire stabilisé avec une énergie de -7.8 kcal.mol⁻¹.

Ce complexe cuivre alkoxo va ensuite interagir faiblement avec le silane (-1.9 kcal.mol⁻¹) avant de subir une métathèse de la liaison σ pour former le produit silyl éther correspondant de type HMe₂SiOCHMe₂ et régénérer le complexe catalytique CuH(PH₃)₂ via un état de transition **TS2**. La réaction entre Me₂CO et le SiH₂Me₂ est une réaction exergonique avec une valeur de -16.1 kcal.mol⁻¹, elle constitue la force motrice du cycle catalytique. L'état de transition **TS2** présente la barrière énergétique la plus importante avec 23.1 kcal.mol⁻¹, c'est l'étape limitante du cycle catalytique. A noter qu'il a également été

constaté que l'étape d'énantiosélectivité de la réaction se faisait au cours de cet état de transition (TS2).

4) <u>Discussions sur les premières données théoriques.</u>

Ces résultats théoriques obtenus au cours de cette étude du cycle catalytique classique sont quasiment en accord avec nos résultats expérimentaux au cours desquels nous avions démontré que l'étape cinétiquement déterminante implique à la fois le complexe catalytique, la cétone et le silane car nous avions montré que Vi = k [cat.] [acétoph.] [PhMeSiH2]. Cette étape implique la présence du silane ce qui est également en accord avec nos données expérimentales car nous avions observé une variation de l'énantiosélectivité en fonction de l'encombrement du silane utilisé. L'étape limitante est également en accord avec un effet isotopique $k_H/k_D=2$

Cependant le diagramme énergétique correspondant à la première étape **figure IV-5** montre que d'un point de vue énergétique le complexe alkoxo de cuivre est plus stable que le mélange de départ.

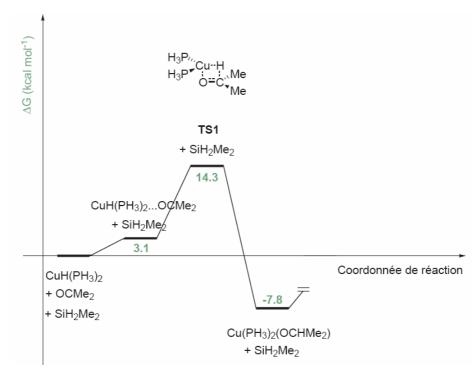


Figure IV-5 : Diagramme énergétique correspondant à l'état de transition TS1.

Ceci est en contradiction avec les observations expérimentales décrites dans la littérature par Lipshutz⁴⁶. En effet il a été rapporté (**figure IV-6**), qu'il n'y a pas de réduction

de cétone par un complexe de cuivre hydrure préformé et présent en quantité stoechiométrique en absence de silane.

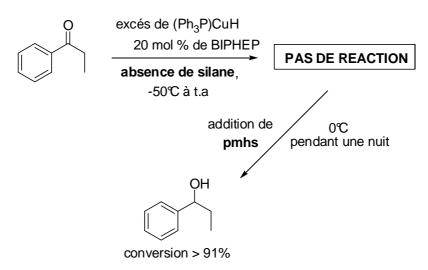


Figure IV-6 : Réduction de la propiophénone en présence d'un complexe de cuivre-hydrure : étude menée par Lipshutz et al.⁴⁶

Nous avons également observé expérimentalement cette non réactivité en reproduisant l'expérience décrite par Lipshutz dans ces travaux, mais en utilisant le ligand chiral (*R*)-BINAP et l'acétophénone comme substrat.

Une des causes possibles de cette contradiction entre le résultat expérimental de Lipshutz et al. 46 et les résultats obtenus en calcul théorique peut venir de la nature réelle de l'espèce active. En effet, il a été admis qu'un complexe hydrure de cuivre contenant une diphosphine est une espèce discrète. Ce type d'espèce a été caractérisé *in situ* mais l'on ne dénombre aucun exemple d'une telle espèce caractérisée à l'état solide. Une analyse dans la base de donnée CCDB montre que des complexes d'hydrures de cuivre ont été caractérisés par diffraction des rayons X. Il s'agit des complexes représentés sur la **figure IV-7**. Le réactif de Strycker (PPh₃)CuH est un hexamère de formule générale [(PPh₃)CuH]₆ montrant ainsi la forte tendance des complexes hydrures de cuivre à s'agréger. 33 Caulton et al. 65 ont publié un complexe dimérique avec une phosphine de type 'triphos' mais qui, dans leur cas, se comporte comme un ligand bidentate (**Figures IV-7** et **IV-8**). Enfin, récemment Sadighi et al. 66 ont décrit la structure d'un complexe hydrure dimérique avec un ligand carbène N-hétérocyclique. En s'appuyant sur ces trois structures, nous pouvons donc conclure que dans

⁶⁶ N. P. Mankad, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, Organometallics 2004, 23, 3369.

-

⁶⁵ Goeden G. V., Huffman J. C., Caulton K. G., Inorg. Chem. 1986, 25, 2484.

le cas d'un ligand bidentate de type BINAP, un complexe se trouvant sous une forme dimérique est fortement probable.

Ainsi, il semble nécessaire d'approfondir les calculs théoriques afin d'étudier l'existence probable d'une espèce dimèrique de notre complexe (BINAP)Cu-H.

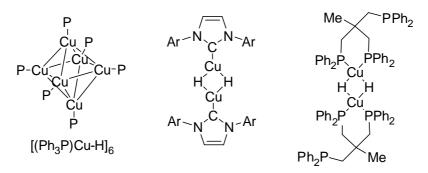


Figure IV-7 : Représentation schématique des trois structures déterminées par diffraction des rayons X.

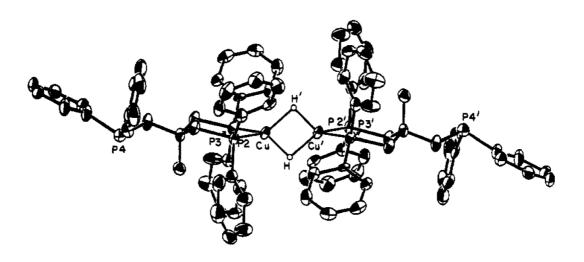


Figure IV-8 : Vue ORTEP de la structure moléculaire du dimère $H_2Cu[CH_3C(CH_2PPh_2)_3]$ isolé par Caulton et al.⁶⁵

5) <u>Etudes théoriques effectuées sur le cycle catalytique en présence d'un dimère de cuivre hydrure</u>

D'après les résultats expérimentaux obtenus, nous avons pu observer une absence de réactivité lorsqu'un complexe de cuivre hydrure est utilisé en absence de silane. Cette incohérence entre les résultats théoriques et expérimentaux pourrait s'expliquer par

l'existence d'un pré-équilibre entre le complexe monomère de cuivre hydrure et son dimère. C'est pourquoi cette hypothèse a été envisagée et étudiée en calcul théorique (**figure IV-9**).

dimérisation de l'hydrure de cuivre

$$Cu-H$$
 + $Cu-H$ $Cu-H$ $Cu-H$

modèle le plus simple étudié

$$H_3P$$
 $Cu-H$
 H_3P
 $Cu-H$
 H_3P
 H_3P

Figure IV-9 : Pré-équilibre monomère-dimère de cuivre hydrure envisagé.

Les calculs ont été effectués au niveau DFT-B3LYP/BS-I en utilisant le modèle le plus simple, à savoir $Cu(H)(PH_3)_2$, Me_2CO et SiH_2Me_2 . Nous présentons maintenant le diagramme énergétique complet ΔG (kcal.mol⁻¹) en fonction des coordonnées de la réaction à la **figure IV-10**.

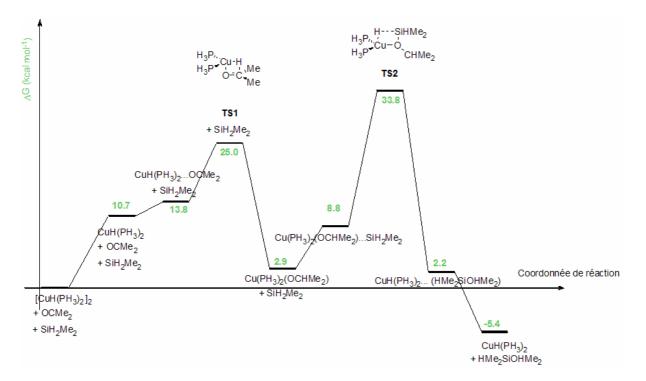


Figure IV-10 : Diagramme énergétique correspondant au cycle catalytique impliquant un dimère de cuivre hydrure.

Les résultats des calculs effectués montrent que le complexe dimèrique le plus simple qui a été modélisé, est plus stable énergétiquement que l'espèce monomère correspondante avec une différence de 10.7 kcal.mol⁻¹. Cette forme dimèrique est également plus stable que la forme alkoxo intermédiaire avec une différence d'énergie de 2.9 kcal.mol⁻¹. On peut donc imaginer l'existence d'un équilibre entre la forme dimérique et l'intermédiaire alkoxo, cet équilibre sera déplacé vers la formation du produit de la réaction dès l'addition du silane, rendant ces résultats cohérent avec les expériences de Lipshutz. L'étape limitante dans le cycle catalytique reste toujours l'état de transition **TS2** qui présente une barrière d'énergie de 33.8 kcal.mol⁻¹.

Sur la base de ces résultats théoriques obtenus, nous avons repensé nos études mécanistiques, et nous avons entrepris pour ce faire des études par marquages isotopiques au deutérium, afin de tracer le cheminement de l'hydrure se trouvant sur le cuivre.

V) Marquages isotopiques au deutérium.

1) Principe du marquage au deutérium dans notre étude.

Le marquage isotopique consiste à remplacer dans la molécule que l'on désire étudier un atome par un des isotopes de manière à pouvoir l'utiliser comme traceur, ainsi si le cycle catalytique étudié en chimie théorique est correct, alors il doit être possible d'effectuer des marquages isotopiques sélectifs afin de montrer d'une part l'insertion de la cétone sur l'espèce Cu-H et d'autre part le rôle du silane pour la formation de l'alcool final. (**Figure V-1**)

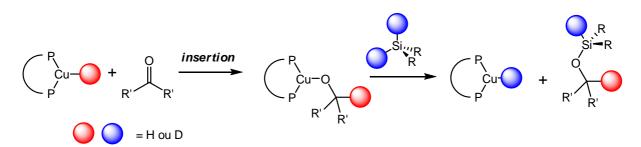


Figure V-1: Principe du marquage H/D dans le cas de notre étude.

Si l'on a un hydrure de cuivre de type Cu-H que nous faisons réagir avec un équivalent de cétone, puis avec un équivalent de silane deutérié (Si-D), nous devrions observer une

incorporation uniquement d'hydrogène (H) en position C(2) dans le produit de la réaction. Inversement si l'on a un hydrure de cuivre de type Cu-D que nous faisons réagir avec un équivalent de cétone, puis avec un équivalent de silane (Si-H), nous devrions observer une incorporation uniquement de deutérium (D) dans le produit de la réaction.

De plus, cette expérience invalidera nos premières hypothèses (figure IV-2).

2) Etudes expérimentales du marquage au deutérium et interprétations des résultats.

Nous avons réalisé des réactions de réduction de l'acétophénone en présence d'une quantité stoechiométrique d'un complexe de cuivre hydrure généré *in situ* lors d'une première étape (**figure V-2**). Les précurseurs utilisés pour former ces complexes de cuivre hydrure (Cu-H ou Cu-D) sont : CuCl / tBuONa / rac-BINAP ainsi qu'un silane (Ph₂SiH₂ ou Ph₂SiD₂ suivant le cas).

1)
$$\stackrel{P}{\bigcirc}_{C}u^{-}H$$
, THF, t.a, 2h $\stackrel{OH}{\bigcirc}_{H}(D)$
2) Ph₂SiD₂, -78°C, 1h
3) NaOH/MeOH

1) $\stackrel{P}{\bigcirc}_{C}u^{-}D$, THF, t.a, 2h $\stackrel{OH}{\bigcirc}_{P}$
2) Ph₂SiH₂, -78°C, 1h
3) NaOH/MeOH

H/D = 64 / 36

Figure V-2 : Etudes expérimentales du marquage au deutérium dans le cas des complexes (rac-BINAP)Cu-H et (rac-BINAP)Cu-D .

Lors d'une deuxième étape l'addition immédiate d'un équivalent de silane, soit Ph₂SiH₂ ou Ph₂SiD₂ suivant le cas, devrait en théorie déplacer l'équilibre dans le sens de la formation du produit de la réaction. Enfin dans une dernière étape, le produit de la réaction est hydrolysé par une méthanolyse basique et le produit final est isolé par chromatographie sur silice. Nous avons déterminé le pourcentage d'incorporation en hydrogène (H) par rapport au deutérium

(D) dans le produit de la réaction en analysant par RMN ¹H le produit isolé qui sera dans notre cas du phényléthanol.

Le rapport H/D est identique pour les deux expériences décrites. De plus, ce rapport est proche de celui attendu pour une étude des effets isotopiques cinétiques. Ceci nous amène à penser qu'il y a certainement un échange hydrogène/deutérium qui perturbe notre expérience. Il pourrait s'agir d'un échange entre le complexe de cuivre (Cu-H) et le silane (Si-D) introduit formant ainsi l'espèce réactive Cu-D et inversement (**figure V-3**).

Figure V-3 : Réaction d'échange Cu-H et Si-D.

Si cet échange est rapide, alors il sera impossible d'effectuer le marquage isotopique souhaité. Le meilleur moyen de quantifier cet échange est de constater qu'un complexe de cuivre(I) [CuCl / tBuONa / (R)-BINAP] catalyse la réaction d'échange hydrogène/deutérium entre deux silanes de type MePhSiH₂ et Ph₂SiD₂. Cela est très facilement quantifiable par RMN ¹H. La réaction étudiée est présentée **figure V-4**.

Figure V-4 : Réaction d'échange Si-H / Si-D catalysé par un complexe de cuivre(I).

Nous avons mené une étude cinétique en mesurant par RMN les échanges entre les deux silanes (**Figure V-4**) en présence d'un complexe de cuivre(I) (CuCl / NaOtBu / BINAP) (5 mol%). Les résultats montrent que cet échange est extrêmement rapide ($t_{1/2} < 1$ min). Ceci confirme que cet échange peut perturber notre marquage isotopique.

Pour mener à bien notre marquage, il faut donc trouver des conditions opératoires dans lesquelles cette réaction secondaire est négligeable.

Pour ce faire nous avons mené de nouvelles réactions de marquage au deutérium en présence d'un nouveau complexe de cuivre portant une diphosphine achirale qui est la 2,2'-dimethyl-1,3-bis(diphenylphosphino)propane (fournie par la société Clariant, notée dmdp). En effet, en présence de cette phosphine la vitesse d'échange H/D reste du même ordre de

grandeur que dans le cas du BINAP. Mais la vitesse de réaction d'hydrosilylation est beaucoup plus importante que dans le cas du BINAP (environ deux fois plus rapide). Ainsi dans ces conditions, il peut être possible de réaliser notre étude de marquage isotopique. Dans le cas de la dmdp, nous avons également déterminé la loi cinétique ainsi que l'effet isotopique cinétique en suivant les mêmes procédures que dans le cas du (R)-BINAP. Nous avons pu montrer que Vi = k [cat.] [acétoph.] [Ph₂SiH₂] et que $k_H/k_D = 2$.

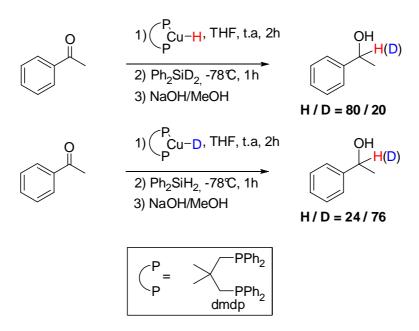


Figure V-5 : Etudes expérimentales du marquage au deutérium dans le cas des complexes [dmdp]Cu-H et [dmdp]Cu-D .

Les conditions opératoires pour le marquage au deutérium restent les mêmes que celles décrites dans le cas précédent (**figure V-2**). Les résultats montrent que dans le cas de l'espèce Cu-H, nous obtenons une incorporation préférentiellement d'hydrogène dans le produit de la réaction; le rapport H/D obtenu est de 80/20 (**figure V-5**). Inversement dans le cas de l'espèce Cu-D, nous obtenons une incorporation préférentielle de deutérium avec un rapport H/D de 24/76 ce qui est cohérent avec le rapport précédent. Cette expérience montre donc clairement le cheminement de l'hydrure de cuivre au cours de la réaction d'hydrosilylation et valide ainsi les résultats théoriques et le mécanisme proposé dans la littérature.

En tenant compte de tous ces résultats, nous pouvons proposer un mécanisme cohérent pour cette réaction d'hydrosilylation de cétones en présence d'un complexe de cuivre(I). (**Figure V-6**)

Figure V-6 : Cycle catalytique proposé en hydrosilylation de cétones par un complexe de cuivre(I).

L'espèce active de type cuivre hydrure se trouve préférentiellement sous une forme dimère $[L_2Cu-H]_2$ en équilibre avec une forme monomère qui est l'espèce active. Celle-ci peut réagir avec la cétone via un état de transition à quatre centres pour former une espèce alkoxo. Ces intermédiaires se trouvent en équilibre. L'espèce alkoxo peut réagir avec un silane via un état de transition à quatre centres et qui constitue l'étape cinétiquement limitante dans le cycle catalytique pour donner le produit attendu et régénérer l'hydrure de cuivre de départ.

Conclusion

La réaction d'hydrosilylation catalysée par un complexe de cuivre(I) a été étudiée en détail. Nous avons effectué des optimisations de paramètres expérimentaux, ce qui nous a permis de sélectionner les meilleures conditions expérimentales. En outre nous avons observé que le facteur température est très important pour atteindre une excellente énantiosélectivité et la température optimale est de -78°C.

Le système catalytique optimisé réduit les aryle-alkyle cétones avec de bonnes énantiosélectivités, bien qu'il soit légèrement en retrait des meilleurs systèmes phosphinés.

Par contre les cétones dialkylées ne sont réduites qu'avec de très faibles énantiosélectivités et malheureusement les imines ne sont pas réduites par ce système catalytique.

Enfin des études cinétiques, isotopiques et théoriques furent entreprises pour obtenir des informations sur le mécanisme de la réaction d'hydrosilylation catalysée par des complexes de cuivre(I). Ce sont surtout différentes études de marquage au deutérium qui nous ont permis de valider expérimentalement les données théoriques. En effet nous avons montré l'existence d'une espèce de cuivre hydrure active en réduction de l'acétophénone en présence d'un équivalent de silane. A la fin de ces différentes études, nous avons proposé un mécanisme réactionnel plausible pour cette réaction d'hydrosilylation de cétones en présence d'un complexe de cuivre(I).

Chapitre II:

Introduction	7 9
I) Rappels théoriques et bibliographiques sur le dédoublement cinétique	80
1) Principe du dédoublement cinétique et du facteur de sélectivité	80
2) Travaux récents en silylation asymétrique et en dédoublement cinétique	84
II) Présentation de notre système d'étude et des résultats obtenus	90
1) Présentation de notre système d'étude	90
2) Résultats et discussions	91
a) Etudes préliminaires	92
b) Variations du silane	94
c) Variations du ligand	96
Conclusion	97

Chapitre II:

Dédoublement cinétique

d'alcools secondaires par une réaction de silylation asymétrique catalysé par un complexe de cuivre(I)

Introduction

Au cours du précédent chapitre nous avons exposé l'utilisation d'un complexe de cuivre hydrure chiral en hydrosilylation asymétrique de cétones prochirales, permettant après une étape d'hydrolyse de l'alcool silylé formé, d'accéder à des alcools secondaires chiraux non racémiques.

Lors de ce travail de thèse, nous avons également appliqué ce système de cuivre hydrure dans un processus de dédoublement cinétique pour la préparation d'alcools secondaires chiraux non racémiques.

Notre projet consiste à utiliser un polymère comme support dans le dédoublement cinétique. Le catalyseur optiquement actif aura pour fonction de fixer préférentiellement l'un des énantiomères sur ce polymère. Idéalement, à cinquante pourcent de conversion, l'un des énantiomères sera alors fixé sur le polymère alors que l'autre restera en solution. L'énantiomère enrichi pourra être isolé par une simple séparation (filtration du polymère) et l'autre énantiomère pourra alors être extrait du polymère. La **figure 1** représente le concept. La réaction mise en jeu sera dans notre cas un couplage silicium oxygène (Si-O) entre un silane donneur d'hydrure et un alcool secondaire.

mélange énantiomériquement enrichi catalyseur chiral mélange racémique polymère optiquement actif

Figure 1 : Présentation du principe du dédoublement cinétique par fixation préférentielle d'un énantiomère sur un polymère.

polymère

Le développement de nos observations fera l'objet de ce second chapitre. Nous ferons dans un premier temps un bref rappel du principe du dédoublement cinétique et nous présenterons les travaux récents en silylation asymétrique et en dédoublement cinétique d'alcools secondaires chiraux par l'intermédiaire de silanes. Dans un deuxième temps nous présenterons nos résultats expérimentaux.

I) Rappels théoriques et bibliographiques sur le dédoublement cinétique

1) Principe du dédoublement cinétique⁶⁷

Le premier exemple de dédoublement cinétique fut observé en 1899 par Marckwald et McKenzie⁶⁸ dans la réaction d'estérification de (+/-) l'acide mandélique en présence du (-)-menthol (**figure I-1**).

⁶⁷ a) Pour une introduction sur les principes de la résolution cinétique pour la synthèse asymétrique, voir: Kagan H. B., Fiaud J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249; b) pour une revue sur la résolution non enzymatique, voir: Vedejs E., Jure M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974.

⁶⁸ Marckwald W., McKenzie A., Ber. dt. Chem. Ges. 1899, 32, 2131.

Figure I-1: Premier exemple de dédoublement cinétique.

Une réaction de dédoublement cinétique peut se définir comme un processus au cours duquel un des énantiomères d'un mélange racémique est préférentiellement transformé en un produit par rapport à l'autre. Dans l'exemple présenté **figure I-1**, c'est l'énantiomère (S) de l'acide mandélique qui réagit le plus vite avec l'alcool; et ainsi lorsque la conversion de la réaction n'est pas totale le mélange réactionnel est enrichi en acide mandélique de configuration (R).

Le dédoublement cinétique est la conséquence d'effets cinétiques comme représentés sur la **figure I-2**. Lorsque les constantes de vitesses des deux énantiomères sont différentes $(k_R \neq k_S)$ et si de plus $k_R >> k_S$ cela se traduit par un dédoublement cinétique et donc à un enrichissement en énantiomère S comme le montre schématiquement la **figure I-2**.

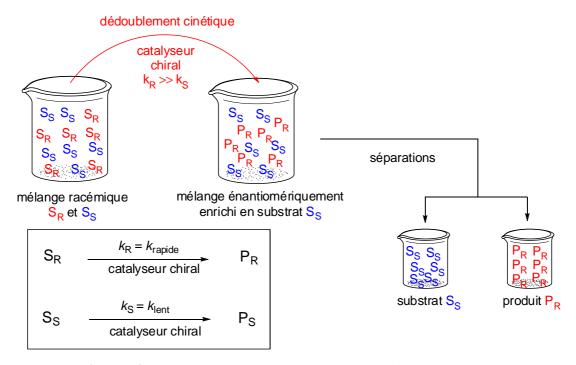


Figure I-2: Représentation schématique d'un dédoublement cinétique.

La différence de vitesse de réaction découle d'une différence entre les énergies d'activation ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$) requises pour atteindre les états de transition respectifs des deux énantiomères du substrat de la réaction (**figure I-3**).

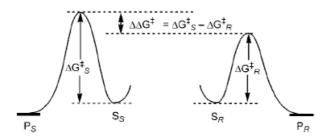


Figure I-3: Représentation des courbes des énergies d'activation des deux énantiomères.⁶⁹

Cette différence dans les constantes de vitesses spécifiques ne peut exister qu'en présence d'un réactif ou d'un catalyseur chiral. En général, on s'intéresse essentiellement à l'excès énantiomérique d'un des réactifs de départ. Le dédoublement cinétique s'opère fréquemment en milieu homogène et ce par la transformation partielle d'un mélange racémique.

D'après les conditions énoncées plus haut, il apparaît que l'efficacité d'un dédoublement cinétique dépend de la différence des constantes de vitesse des deux réactions en compétition k_R et k_S . D'une façon plus précise, cette efficacité est gouvernée, pour une réaction d'ordre 1, par la vitesse relative des réactions des deux énantiomères, et on définit ainsi le facteur de sélectivité par : $s = k_{rel} = k_R/k_S$.

Si l'on pose que *ee* est l'excès énantiomérique du réactif, *ee* l'excès énantiomérique du produit et c la conversion au cours du temps, le facteur de sélectivité peut aussi se définir de la manière suivante :

$$s = \frac{\ln[1-c(1+ee')]}{\ln[1-c(1-ee')]} \quad \text{et} \quad s = \frac{\ln[1-c(1-ee)]}{\ln[1-c(1+ee)]} \quad (\text{\'equation 1})$$

Pour déterminer le facteur de sélectivité d'un dédoublement cinétique, il suffit donc de connaître deux des trois paramètres : *ee*, *ee*' ou c (équation 1). Le facteur de sélectivité est un

-

⁶⁹ Revue: Keith J. M., Larrow J. F., Jacobsen E. N., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5.

indicateur de l'efficacité d'un dédoublement cinétique : plus sa valeur est élevée, meilleur est le dédoublement. L'évolution du produit énantiomériquement enrichi qui résulte d'un dédoublement cinétique peut être facilement appréciée à l'aide des courbes de données calculées en utilisant l'équation 1 (figure I-4).

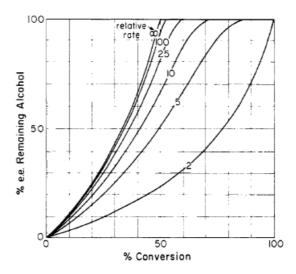


Figure I-4: Courbe d'évolution de l'excès énantiomérique du réactif en fonction de la conversion à différentes valeurs de facteur de sélectivité (de 2 à l'∞). ⁷⁰

La situation idéale est celle où uniquement l'un des énantiomères réagit avec le réactif. Prenons par exemple le cas où l'énantiomère R réagit infiniment plus vite avec le réactif que l'énantiomère S ($k_R >> k_S$). A 50% de conversion on obtient alors, un mélange contenant l'énantiomère S pur avec 50% de rendement ainsi que le produit avec également un rendement de 50%.

Les dédoublements cinétiques sont une voie pratique pour obtenir des composés énantiopurs. Classiquement, en synthèse organique une réaction de dédoublement cinétique est considérée comme intéressante lorsqu'elle s'effectue avec un facteur de sélectivité tel que s>10.

En d'autres termes, si l'on veut obtenir le substrat de départ avec un excès énantiomérique de 99% par dédoublement cinétique dont le rapport des vitesses relatives est de 10, il faudra atteindre un taux de conversion de 72%. Le rendement du produit voulu sera donc de 30% environ (notons que le rendement maximal ne peut être que de 50%) (**Tableau I-5**).

_

⁷⁰ Martin V.S., Woodard S.S., Katsuki T., Yamada Y., Ikeda M., Sharpless K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.

k _{rel}	∆∆G [‡] (kcal/mol)	Conversio 90% ee	n (%) requin 98% ee	ed to attain: >99% ee
1.5	0.24	99.9	99.99	>99.999
2	0.41	97.2	99.5	>99.7
5	0.95	74.8	84.0	>86.6
10	1.35	62.1	69.7	>72.1
50	2.31	50.4	54.0	>54.9
100	2.72	48.9	51.8	>52.4
500	3.66	47.7	50.0	>50.3

Tableau I-5 : Taux de conversion à atteindre pour le substrat pour différents ee en fonction de la valeur de $s(k_{rel})$ et du $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ correspondant.⁶⁹

La technique de dédoublement cinétique présente de nombreux avantages, en effet elle requiert l'utilisation d'un réactif chiral en quantité catalytique. En général le produit de la réaction et le produit initial tous deux énantioenrichis sont aisés à séparer. De plus si le produit non désiré peut à nouveau être racémisé, il pourra être réutilisé dans un nouveau processus de dédoublement cinétique ce qui permettra d'augmenter en conséquence le rendement total de la réaction. Dans certains cas particuliers cette racémisation peut avoir lieu au cours du processus de dédoublement cinétique ; on se situe alors dans un cas particulier et on parle alors de dédoublement cinétique dynamique.

Au contraire un processus de dédoublement dit « classique », implique l'utilisation d'un réactif chiral en quantité stoechiométrique. Ce dernier est associé de manière covalente ou non au substrat et induit la transformation complète d'un mélange racémique en un mélange de diastéréoisomères. Les énantiomères souhaités sont ensuite obtenus par séparation des diastéréoisomères, soit par chromatographie sur colonne classique ou chirale, soit par cristallisation suivie du clivage du réactif chiral, autant de procédés qui s'avèrent être longs et difficiles à mettre en pratique.

2) Travaux récents en silylation asymétrique et dédoublement cinétique

La réaction classique pour la formation d'une liaison silicium oxygène (Si-O) consiste à traiter un alcool $\bf A$ (R-OH) avec un chlorosilane $\bf B$ (R₃Si-Cl) en présence d'un catalyseur nucléophile et d'une quantité stoechiométrique d'une base (comme la pyridine ou une amine

tertiaire) (**A+B→D**, **Figure II-1.6**). Cette réaction est couramment utilisée en synthèse organique car il s'agit de la méthode employée pour la protection temporaire des fonctions alcools.⁷¹

Alternativement le groupement hydroxyle d'un alcool peut également être silylé efficacement en présence d'un catalyseur d'origine métallique dans une réaction de couplage entre un silane C (R_3Si-H) donneur d'hydrure et d'un alcool A ($A+C\rightarrow D$, Figure I-6). Il se libère alors au cours de cette réaction un équivalent de dihydrogène (- H_2).

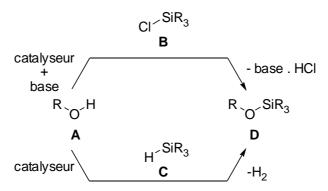


Figure I-6: Voies de synthèse pour la formation des liaisons silicium oxygène (Si-O).

Malgré l'omniprésence des liaisons silicium oxygène dans les intermédiaires de synthèses organiques, la réaction de silylation asymétrique d'alcools reste un domaine peu étudié en comparaison avec la réaction d'acylation asymétrique d'alcools.⁷² Pourtant ces dernières années la silylation asymétrique a connu une attention particulière puisque des systèmes en catalyse organique et organométallique ont été proposés pour cette réaction.⁷³

Le premier exemple d'une réaction de silylation asymétrique a été rapporté en 2001 par Ishikawa *et al.*⁷⁴ Ce groupe a utilisé un chlorosilane (R₃Si-Cl) en présence d'une base organique chirale énantiopure possédant un noyau guanidine. Les auteurs ont alors envisagé que la combinaison de cette base chirale et du chlorosilane induirait une discrimination entre les énantiomères des alcools présents sous forme racémique dans un processus de dédoublement cinétique (**Figure I-7**). En effet une sélectivité entre les deux énantiomères est observée, mais les niveaux de sélectivité obtenus restent très modestes (58% *ee* et 71% *ee*) et

⁷⁴ Isobe T., Fukuda K., Araki Y., Ishikawa T., Chem. Commun. **2001**, 3, 243.

_

⁷¹ a) Wuts P. G. M., Greene T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, New-York, **2007**, pp. 165-221; b) Kocieńsky P. J., *Protecting Groups*, 3rd ed., Thieme, Stuttgard, **2004**, pp. 188-230.

⁷² Jarvo E. J., Miller S. J. in *Comprehensive Asymmetric Catalysis-Supplement 1* (Eds. Jacobsen E. N. Pfaltz A., Yamamoto H.), Springer, Berlin, **2004**, pp. 189-206.

⁷³ Rendler S., Oestreich M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 498.

les conversions observées sont très mauvaises malgré l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de la base chirale. Afin de rendre le processus catalytique en base, les auteurs ont alors envisagé une activation du chlorosilane par une amine tertiaire achirale comme la triéthylamine; malheureusement ils n'ont observé dans ces conditions aucune induction asymétrique.

OH

$$Ph$$
 Ph
 Ph

Figure I-7: Silylation énantiosélective d'alcools secondaires en présence d'une base chirale.

Récemment une importante contribution a été apportée sur ce sujet par Hoveyda *et al.*⁷⁵ Les auteurs décrivent dans leur travail l'utilisation d'un peptide chiral en tant que catalyseur organique dans un processus de disymétrisation de diol 1,2 *méso*. Ce peptide possède un groupement *N*-méthylimidazole pouvant jouer le rôle de nucléophile pour réagir avec le chlorosilane, ainsi que deux sites accepteurs de liaisons hydrogènes permettant la coordination du substrat. La combinaison de ce peptide chiral bifonctionnel en quantité substoechiométrique (20-30 mol%) et d'une amine tertiaire (*i*Pr₂EtN) induit une silylation énantiosélective de différents diols *méso* symétriques avec d'excellentes énantiosélectivités (**Figure I-8**).

.

⁷⁵ Zhao Y., Rodrigo J., Hoveyda A. H., Snapper M. L., *Nature* **2006**, *443*, 67.

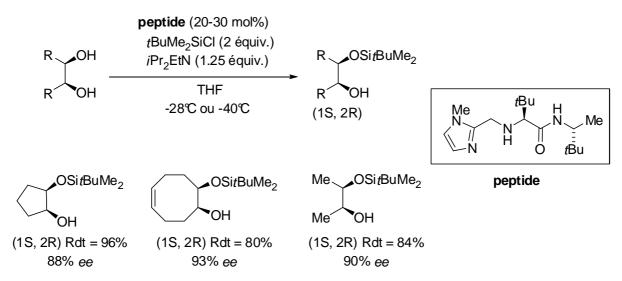


Figure I-8: Désymétrisation de diol 1,2 méso par silylation énantiosélective catalysée par un peptide chiral.

Ces mêmes auteurs 76 ont récemment étendu avec succès l'utilisation de ce peptide chiral bifonctionnel dans un processus de dédoublement cinétique de diols non symétriques (**Figure I-9**). Les sélectivités obtenues sont remarquables (s > 10) sur les substrats testés.

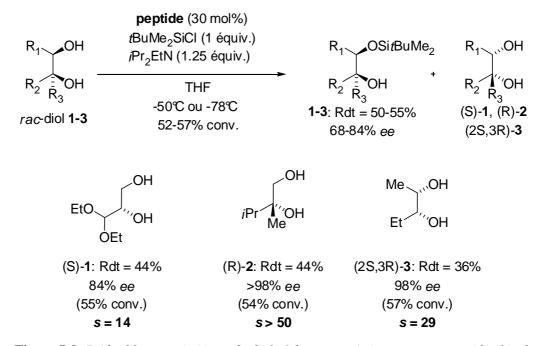


Figure I-9: Dédoublement cinétique de diols 1,2 non symétriques par un peptide chiral.

⁷⁶ Zhao Y., Mitra A. W., Hoveyda A. H., Snapper M. L., *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8623; Zhao Y., Mitra A. W., Hoveyda A. H., Snapper M. L., *Angew. Chem. Int. Ed* **2007**, *46*, 8471.

Ils ont également proposé un état de transition pour démontrer l'importante efficacité de leur système catalytique organique et ainsi comprendre l'origine de la stéréosélectivité (figure I-10).

Figure I-10: Représentation schématique de l'état de transition proposé par les auteurs lors du dédoublement cinétique de diols.

L'intermédiaire réactionnel proposé par les auteurs met en avant l'importance des liaisons hydrogènes dans le succès de ce catalyseur. Il s'agit d'un mode d'activation de type enzymatique; en effet ce catalyseur possède deux sites accepteurs de liaisons hydrogènes: l'atome d'azote de l'amine secondaire et l'atome d'oxygène de la fonction amide. Ces interactions permettent la reconnaissance d'un des énantiomères par rapport à l'autre; de plus la présence du groupement *N*-méthylimidazole permet l'activation du chlorosilane. Une telle disposition du substrat et du réactif permet le transfert en réaction quasi intramoléculaire du groupement silicium sur le groupement hydroxyle du substrat.

L'utilisation d'une réaction de couplage dans la formation d'une liaison Si-O appliquée à un processus de dédoublement cinétique d'un mélange racémique d'alcools secondaires a été proposée récemment avec succès par le groupe de Oestreich (**Figure I-11**).⁷⁷

-

⁷⁷ (a) Rendler S., Auer G., Oestreich M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7620; (b) Rendler S., Auer G., Keller M., Oestreich M., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1171; (c) Rendler S., Oestreich M., *Beilstein J. Org. chem.* **2007**, *3*, 9.

CuCl (5 mol%)
(3,5-Xylyl)₃P (10 mol%)
NaO
$$t$$
Bu

toluène
25°C
56% conv.
s = 10
(SiR): 96% ee
(0.6 équiv.)
(SiR): 96% ee
(0.6 équiv.)
(SiR): 96% ee
(0.6 équiv.)

Figure I-11: Dédoublement cinétique d'un alcool secondaire en présence d'un silane stéréogénique.

L'approche originale adoptée par ces auteurs repose sur l'utilisation d'un silane chiral et énantiopur à 96% (la chiralité est centrée sur l'atome de silicium) dans une réaction de couplage silicium oxygène catalysée par un complexe de cuivre(I) achiral (CuCl / (3,5-Xylyl)₃P). Ce silane énantiopur réagit préférentiellement avec un des deux énantiomères de l'alcool comme le présente l'état de transition de la **figure I-12**.

Figure I-12: Représentation schématique de l'état de transition proposé par les auteurs lors du dédoublement cinétique d'alcools secondaires.

Les résultats obtenus sont très intéressants, puisque l'énantiomère qui réagit le plus lentement avec le réactif chiral est obtenu avec un excès énantiomèrique de 84% et 44% de rendement (s = 10). De plus le silane chiral ainsi que l'autre énantiomère peuvent être isolés indépendamment en fin de réaction par simple rupture de la liaison Si-O sans racémisation. Néanmoins les auteurs ont constaté que pour ce système catalytique il était indispensable que l'alcool secondaire présente deux sites de coordination avec le centre métallique pour obtenir un bon facteur de sélectivité.

Ce même groupe⁷⁸ a proposé très récemment un couplage asymétrique silicium oxygène catalysé par un complexe de Rh(I) dans lequel un silane stéréogénique sélectionne cinétiquement un énantiomère par rapport à l'autre. Les facteurs de sélectivité obtenus pour les alcools secondaires testés sont tous exceptionnels et supérieurs à 50.

II) Présentation de notre système d'étude et des résultats obtenus

1) Présentation de notre système d'étude

Au cours de ce travail de thèse, nous avons envisagé d'utiliser une méthode simple permettant de séparer le produit de la réaction du substrat initial au cours d'un processus de dédoublement cinétique et ce en présence d'un polymère achiral fonctionnalisé. L'utilisation d'un catalyseur optiquement actif devrait fixer de manière privilégiée un des énantiomères du mélange racémique sur le polymère présent en solution. Si le dédoublement cinétique est efficace, à 50% de conversion, un des énantiomères devrait être fixé au polymère (polymère optiquement enrichi) alors que l'autre énantiomère resterait en solution (substrat optiquement enrichi). Après filtration du milieu réactionnel, il devrait être aisé de récupérer indépendamment le substrat ainsi que le produit de la réaction comme l'illustre la **Figure II-1**.

D'après les résultats très intéressants obtenus par le groupe de Oestreich en dédoublement cinétique catalysé par des complexes de cuivre, nous avons envisagé d'appliquer notre complexe catalytique chiral (CuCl / NaOtBu / (R)-BINAP) formé *in situ* et développé en hydrosilylation asymétrique (dont les résultats ont été détaillés au **Chapitre I**) dans une réaction de couplage silicium oxygène (Si-O) entre un alcool et un silane polymérique fonctionnalisé également source d'hydrure (**Figure II-2**).

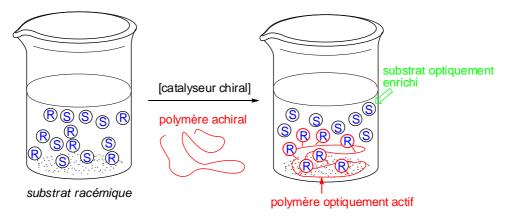


Figure II-1: *Description schématique du système d'étude envisagé.*

-

⁷⁸ Klare H. F. T., Oestreich M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9335.

idéal Le polymère pour cette réaction nous semblait être le pmhs (polyméthylhydrosiloxane). Ce polymère est un résidu de l'industrie du silicone qui est de ce fait économiquement et écologiquement très intéressant. De plus il est stable à l'air et peut être stocké sans conditions particulières pendant une longue période sans perte de réactivité. Ce polymère a notamment été utilisé par Mimoun⁷⁹ comme un agent silvlant pour des alcools. Cette méthode donne accès à des silyléthers polymériques de l'alcool correspondant en présence d'hydrure de zinc utilisé comme catalyseur.

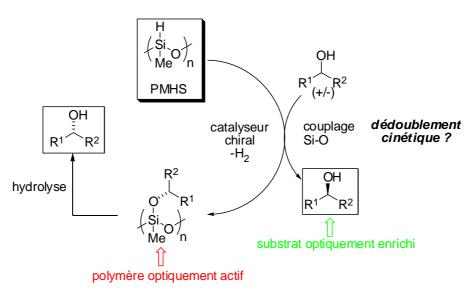


Figure II-2: Cycle catalytique d'un dédoublement cinétique en présence d'un polymère et d'un catalyseur chiral.

2) Résultats et discussions

Au cours de nos travaux, nous avons utilisé notre complexe de cuivre(I) en tant que catalyseur asymétrique. Ce catalyseur est généré *in situ* à partir de CuCl / NaOtBu / (R)-BINAP et est engagé dans une réaction de couplage entre un alcool secondaire racémique et le pmhs. Nous avons supposé au début de notre étude que l'environnement chiral créé par la coordination du ligand sur le métal (BINAP-Cu) induit un couplage énantiosélectif silicium oxygène (Si-O) d'un des énantiomères du substrat par rapport à l'autre, si bien qu'à 50% de conversion nous obtenons un polymère et un alcool libre en solution, tous deux optiquement enrichis (**Figure II-3**).

.

⁷⁹ Mimoun H., J. Org. Chem. **1999**, 64, 2582.

Figure II-3: Dédoublement cinétique d'un alcool secondaire avec le pmhs comme support.

a) Etudes préliminaires

Dans un premier temps nous avons testé notre système catalytique en réaction de fixation d'un alcool sur le pmhs afin de valider le principe (**figure II-4**).

Figure II-4: Réaction de couplage silicium oxygène en présence de pmhs.

Nous avons synthétisé notre catalyseur *in situ* en présence de BINAP racémique (ce ligand achiral pourra ensuite être remplacé par son homologue chiral en cas de succès). Après addition du silane puis de l'alcool, nous observons bien le dégagement gazeux attendu. L'analyse RMN 1 H réalisée en fin de réaction nous confirme que la réaction a bien eu lieu et que l'alcool a été fixé quantitativement sur le polymère. Nous observons en RMN 1 H la disparition caractéristique des signaux des protons de l'alcool (-OH; singulet à $\delta = 2.45$ ppm) et du silane (-SiH; singulet à $\delta = 4.75$ ppm)

Dans un deuxième temps, nous avons effectué des réactions tests de dédoublement cinétique afin de voir si notre système d'étude peut induire une sélectivité via un dédoublement cinétique. Ces expériences ont été conduites avec des silanes simples de type $Ph_2(RO)SiH$, avant d'envisager d'utiliser le pmhs. Ces derniers sont générés *in situ* en faisant réagir un silane secondaire (Ph_2SiH_2) avec un équivalent de l'alcool correspondant, et en présence de notre catalyseur optiquement actif. Nous avons pu observer que la réaction de couplage Si-O se faisait avec succès; toutefois dans le cas où nous avons utilisé le

phényléthanol (**figure II-5**; **entrée 5**), aucune discrimination entre les deux énantiomères du mélange racémique de cet l'alcool n'a été observée. Ce qui se traduit par un facteur de sélectivité s = 1. La substitution du groupement **R** (**entrées 1, 2, 3 et 4**) dans l'intermédiaire $Ph_2(\mathbf{RO})SiH$ formé *in situ* par différents alcools n'augmente pas de façon significative la sélectivité (s = 1.4; avec R = tBu).

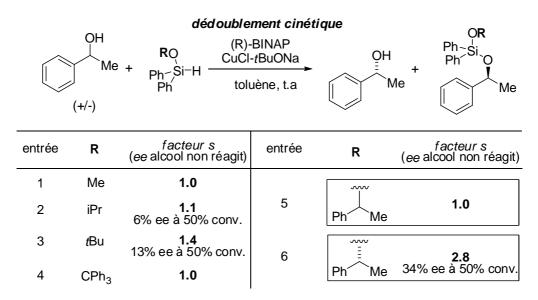


Figure II-5: Dédoublement cinétique du 1-phényléthanol avec $Ph_2(RO)SiH$ généré in situ en présence de 5 mol% de catalyseur.

Enfin nous avons montré que si nous utilisons une source énantiomériquement pure d'un silane du type Ph₂[PhCH(CH₃)O)SiH (**entrée 6**), formé *in situ* en faisant réagir Ph₂SiH₂ avec un équivalent de (*R*)-phényléthanol énantiomériquement pur à 99%, nous avons observé une sélectivité intéressante de 2.8 à 50% de conversion (ee = 34% pour le phényléthanol n'ayant pas réagit et (*R*)-phényléthanol étant l'énantiomère majoritaire).

Cette observation est à mettre en relation avec celles obtenues par Leighton et al. ⁸⁰ Ils ont montré au cours de leurs travaux que l'environnement autour de l'atome de silicium du silane est extrêmement important pour obtenir une bonne énantiosélectivité. Ceci a également été démontré par le groupe de Oestreich. ^{73,77,78} En effet l'accès à une excellente énantiosélectivité dans un processus de dédoublement cinétique requiert l'utilisation d'un silane chiral dont la chiralité est centrée sur l'atome de silicium.

-

⁸⁰ Schmidt D. R., O'Malley S. J., Leighton J. L., J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 1190.

b) Variations du silane

Encouragé par ces résultats préliminaires obtenus, nous avons envisagé de tester notre système catalytique en présence de différents silanes dont le pmhs (**figure II-6**).

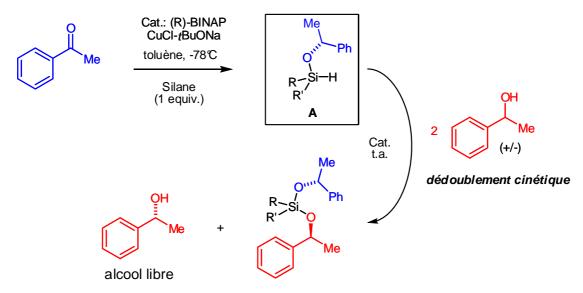


Figure II-6: Dédoublement cinétique du 1-phényléthanol avec RR'(RO)SiH généré in situ à partir d'acétophénone et de RR'SiH₂ en présence de 5 mol% de catalyseur.

Comme l'illustre la **Figure II-6**, l'intermédiaire actif **A** : RR'(CHMePhO)SiH source d'hydrure est généré *in situ* par réduction asymétrique de l'acétophénone, ce qui donne directement accès à différents silanes énantiomériquement enrichis (les résultats sont résumés dans le **tableau II-7**). Il faut noter que (lorsque R est différent de R') l'atome de silicium peut devenir stéréogénique au cours de la réaction. Si nous prenons comme exemple le MePhSiH₂, deux espèces de diastéréoisomères sont observées en RMN ¹H dans un rapport 45/55. Il semblerait d'après les résultats que l'utilisation de silanes non prochiraux induisent une sélectivité plus importante (**voir entrées 5 et 6 par rapport à l'entrée 4**).

D'après les résultats obtenus, nous observons que l'utilisation du pmhs fonctionnalisé avec l'alcool énantiomériquement pur à 75% induit une énantiosélectivité lors du processus de dédoublement cinétique du (+/-) phényléthanol avec une sélectivité : s=2 (26% ee à 55% conversion).

en	trée	silane	ee de A (%)	facteur s (ee de l'alcool libre)
,	1	(tBu)PhSiH ₂	93	1.0
2	2 (1	I-naphtyl)PhSiH	2 90	1.0
3	3	(Mes) ₂ SiH ₂	79	1.0
4	4	MePhSiH ₂	93	1.7
Ę	5	Ph ₂ SiH ₂	80	22% ee à 55% conv. 2.4 30% ee à 50% conv.
	3	PMHS	75	2.0 26% ee à 55% conv.

Tableau II-7: Valeurs des sélectivités obtenues en fonction du silane utilisé.

La sélectivité obtenue est faible, mais ce résultat est intéressant car il valide directement notre approche initiale qui consiste à démontrer qu'un polymère fonctionnalisé peut induire une énantiosélectivité au cours d'un processus de dédoublement cinétique d'un mélange racémique d'alcool secondaire.

De plus nous avons noté que lorsque le polymère (pmhs) est fonctionnalisé avec l'énantiomère (R), ce dernier favorise alors la fixation de l'énantiomère (S). Le facteur de sélectivité est quant à lui dépendant de la conversion, si bien que plus la conversion augmente plus la pureté optique présente sur le polymère est faible.

Nous avons également testé d'autres alcools chiraux comme le (-) menthol ou le (+) diéthyltartrate afin de fonctionnaliser notre polymère. De ces deux résultats non concluant il ressort que ce sont certainement des interactions de type π -stacking entre le polymère fonctionnalisé et le substrat qui sont à l'origine du processus de dédoublement cinétique.

Les résultats présentés dans le **tableau II-7** montrent que la sélectivité est dépendante de la structure du silane et de l'excès énantiomérique de l'intermédiaire **A**: RR'(CHMePhO)SiH, formé *in situ*. On observe que des silanes fortement encombrés n'induisent aucune sélectivités (**entrées 1, 2 et 3**). De plus lorsque l'énantiopureté présente au niveau de l'intermédiaire **A** est plus faible, en passant de 99% *ee* à 80% *ee*, cela se traduit par une perte de sélectivité, cette dernière passant de 2.8 à 2.4 (**figure II-5 et entrée 5 du tableau II-7**).

c) Variations du ligand

Comme nous avons déjà pu le mentionner précédemment, il apparaît que la chiralité autour du silane soit primordiale pour observer un dédoublement cinétique intéressant. Afin de mieux comprendre l'influence du ligand sur la réaction, nous avons alors effectué différents tests de dédoublement cinétique en utilisant différentes phosphines chirales et achirales en présence de Ph₂SiH₂ (**figure II-8**) et du pmhs fonctionnalisés (**figure II-9**) avec le (*R*)-phényléthanol énantiomériquement pur.

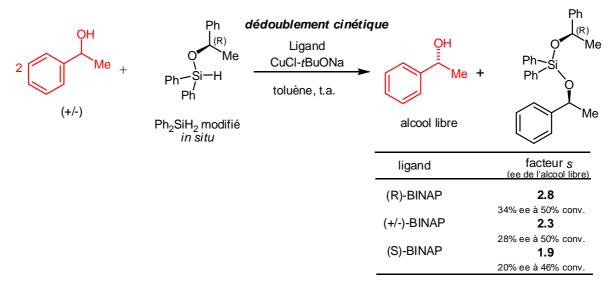


Figure II-8 : Influence de la phosphine sur le dédoublement cinétique en présence de Ph_2SiH_2 fonctionnalisé avec le (R)-1-phényléthanol.

Les résultats présentés dans le tableau de la **figure II-8** montrent que l'utilisation du (*R*)-BINAP permet d'atteindre une sélectivité intéressante de 2.8 (34% ee à 50% de conversion), ce que nous avions déjà pu observer lors de nos réactions préliminaires (**figure II-5**). Lorsque l'énantiomère (*S*) du BINAP est utilisé un effet mis-match est observé car cette configuration du ligand en présence du silane substitué avec le (*R*)-phényléthanol entraîne une légère diminution de la sélectivité à 1.9 (20% *ee* à 46% de conversion).

Les résultats obtenus et présentés à la **figure II-9** confirment cette première hypothèse selon laquelle la chiralité de la phosphine utilisée ne semble avoir qu'une très faible influence sur le facteur de sélectivité lors du dédoublement cinétique car tous les facteurs de sélectivité sont compris entre 1.4 et 2.5 quelle que soit la phosphine utilisée. Cette observation est confirmée par l'utilisation dans la réaction de la triphénylphosphine (PPh₃) qui est une

monophosphine achirale et qui donne une sélectivité intéressante de 2.4 (33% ee à 54% de conversion).

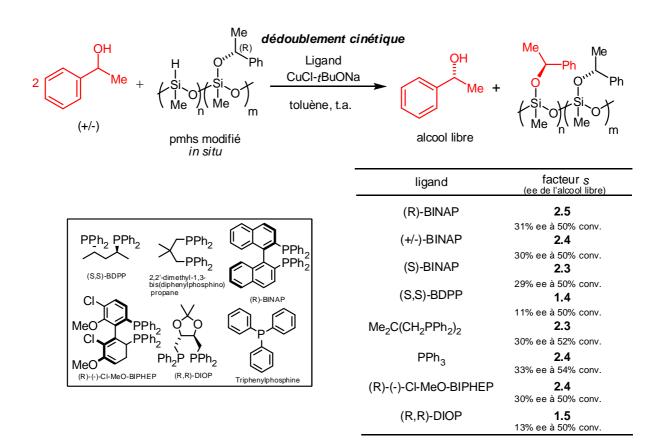


Figure II-9: Influence de la phosphine sur le dédoublement cinétique en présence de pmhs fonctionnalisé avec (R)-1-phényléthanol.

Conclusion

Les travaux que nous venons de détailler dans ce **Chapitre II** montrent que l'utilisation d'un silane comme source d'hydrure en présence d'un complexe de cuivre(I) peut être impliqué dans une réaction de couplage en vue de procéder à un dédoublement cinétique d'un alcool secondaire. Comme nous avons pu l'observer la présence d'un ligand chiral n'est pas le facteur essentiel pour obtenir une sélectivité intéressante, mais c'est bien l'environnement chiral autour de l'atome de silicium qui est primordial.

Malgré les résultats modérés que nous avons obtenus en termes de sélectivité, ces derniers valident notre concept initial et original qui reposait sur la possibilité d'utiliser comme support un polymère fonctionnalisé dans une voie énantiosélective au cours d'un processus de dédoublement cinétique d'un mélange racémique d'un substrat. L'utilisation

combinée dans ce processus d'un polymère tel que le pmhs et d'une source de cuivre comme catalyseur rendent ce système catalytique attrayant car ils sont tous deux économiquement et écologiquement (en n'étant que moyennement toxique) avantageux. De plus après l'étape classique de dédoublement cinétique, l'alcool qui reste fixé au polymère peut être aisément isolé en procédant à une étape d'hydrolyse du polymère suivie d'une rapide filtration.

Il serait intéressant de poursuivre les études afin d'améliorer les sélectivités en développant de nouveaux support catalytique Cu(I) / silane. Le concept pourrait également être intégré dans un processus de catalyse enzymatique afin de séparer par dédoublement cinétique avec d'excellentes sélectivités différents substrats racémiques.

Chapitre III:

Introduction	101
I) Les différentes voies de synthèse des complexes cationiques d'aluminium et leurs applications en catalyse	102
1) Clivage asymétrique	102
2) Déplacement d'halogénure	103
3) Redistribution de ligand	103
4) Arrachage d'un groupement halogénure ou alkylure	104
II) Matériaux polymères biodégradables et leurs applications	106
1) Les matériaux polymères biodégradables	107
a) Définitions	107
b) Matériaux biodégradables issus de la pétrochimie	108
c) Matériaux biodégradables issus des ressources renouvelables	109
2) Le marché des matériaux biodégradables	110
3) Les domaines d'applications des polymères biodégradables	110
4) Conclusion et perspectives	112
III) Synthèse, caractérisation et réactivité de nouveaux complexes cationiques d'aluminium	112
5) Travaux antérieurs effectués au laboratoire	113
a) Synthèse de cations aminophénolates alkyle de l'aluminium	113
b) Synthèse de cations aminophénolates de type {LX}Al-OR ⁺	114

a) Choix des ligands aminophénolates potentiellement tridentates
b	Synthèse des ligands (O, N, N) et (O, N, O)
) Synthèse et caractérisation des complexes aminophénolates neutres l'aluminium
) Synthèse et caractérisation des complexes cationiques méthyle l'aluminium
S	ynthèse et caractérisation des complexes cationiques de type {LL'X}AlMe ⁺
	Synthèse et caractérisation des complexes cationiques de type LX}L'AlMe ⁺ (L'=THF)
) Réactivité des complexes cationiques synthétisés (3a à 3e) en polymérisation l'esters cycliques
I	Polymérisation de l'ε-caprolactone
E	Etude des polymères d'ε-caprolactone obtenus
	Réactivité des complexes cationiques de l'aluminium synthétisés avec le rac- actide

Chapitre III:

Synthèse, caractérisation et réactivité de nouveaux complexes cationiques d'aluminium.

Introduction

Les complexes d'aluminium de type AlX₃ (X = halogène, alkyle, alkoxo) sont largement utilisés en synthèse organique comme acide de Lewis et catalysent des réactions de Friedel-Crafts, Diels-Alder, alkylations, etc....⁸¹ Ils apparaissent également en tant que cocatalyseurs ou activateurs d'espèces organométalliques dans des réactions de polymérisation d'oléfines (le MAO : méthylaluminoxane).⁸²

En général, la réactivité des complexes d'aluminium est fortement influencée par l'acidité de Lewis du centre métallique. C'est pourquoi un fort intérêt s'est porté sur la synthèse de composés cationiques d'aluminium ces dix dernières années. En effet le défaut de charge de tels complexes augmente l'acidité de Lewis du centre métallique ce qui peut se traduire par des performances supérieures en comparaison avec les analogues neutres de ces complexes.

Nos travaux s'inscrivent dans le cadre du développement de nouveaux complexes cationiques stables de type :{LX}Al⁺Me(L') ou {LL'X}Al⁺Me, en utilisant des ligands tridentates aminophénols de type LL'X et LX (**figure 1**). Après en avoir fait la synthèse, nous avons testé leur réactivité en polymérisation d'esters cycliques comme l'ɛ-caprolactone ou le *rac*-lactide.

_

⁸¹ K. B. Starowieyski dans *Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*, (Eds.:A.J.Downs), Chapman & Hall, London, 1993, pp.322.

⁸² Sinn H., Kaminsky W., Adv. Organomet. Chem. **1980**, 18, 99.

Figure 1: Ligands et Complexes envisagés.

Les polymères d'esters cycliques sont très intéressants car ils sont aisément dégradés dans les conditions physiologiques et environnementales. De ce fait ils sont utilisés pour de nombreuses applications dans des domaines variés comme l'agroalimentaire, l'agriculture et également dans le domaine médical et pharmacologique où ils peuvent être employés en tant que biomatériaux.

Au cours de ce troisième chapitre, nous ferons dans un premier temps un bref rappel sur les voies de synthèse des complexes cationiques d'aluminium, puis dans un deuxième temps nous présenterons l'intérêt des matériaux biodégradables et enfin dans une troisième et dernière partie nous présenterons les résultats obtenus au cours de nos travaux.

I) <u>Les différentes voies de synthèse des complexes cationiques</u> <u>d'aluminium et leurs applications en catalyse.</u>

Les voies de synthèse des complexes cationiques d'aluminium peuvent être classées suivant quatre types : par clivage asymétrique, par déplacement d'un ligand halogénure, par redistribution de ligand et enfin par arrachage d'un groupement halogénure ou alkylure.⁸³

1) Clivage asymétrique :

Lors d'un clivage asymétrique, une base de Lewis est susceptible de casser un dimère d'aluminium du type [R₂AlCl]₂ pour former un cation stabilisé par la base et un anion dihaloaluminate. Par exemple, on peut citer la réaction entre le dimère [Me₂AlCl]₂ et l'éther couronne (15-C-5), qui est une base de Lewis multidentée pour former le complexe cationique

106

⁸³ (a) Dagorne S., Atwood D. A., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4037; (b) Atwood D. A., *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *176*, 407.

 $[Me_2Al(15-C-5)_2]^+$ et l'anion Me_2AlCl_2 ; l'atome d'aluminium du cation présente une géométrie bipyramidale à base pentagonale (**figure II-1**).

Figure II-1: Exemple de synthèse d'un cation aluminique par clivage asymétrique.

2) Déplacement d'halogénure :

Lorsque deux équivalents de la base TMEDA sont utilisés dans une réaction en présence de l'espèce aluminique neutre tBu_2AlCl , la base présente engendre un déplacement de l'halogénure pour former le cation $[tBu_2Al(TMEDA)]^+$ et l'anion Cl. (**Figure I-2**)



Figure I-2 : *Exemple de synthèse d'un cation par déplacement d'halogénure.*

3) Redistribution de ligand :

Les complexes cationiques d'aluminium peuvent également résulter d'une distribution de ligand comme le montre la première synthèse d'un cation aluminocenium $[Cp^*_2Al]^+$ associé à l'anion $Cp^*AlCl_3^-$ obtenu par réaction entre Cp^*_3Al et $AlCl_3^{.84}$ Le groupe de Bertrand⁸⁵ a montré qu'un complexe neutre de type $\{\eta^3-R'N(CH_2)_2N(R')(CH_2)_2NR'\}AlCl$ réagit avec HCl et $AlCl_3$ pour former le complexe cationique correspondant $\{\eta^3-R'HN(CH_2)_2N(R')(CH_2)_2NR'\}AlCl^+$ et l'anion $AlCl_4^-$ par protonation d'un des atomes d'azote du ligand (**figure I-3**); ces cations d'aluminium se sont montrés actifs en polymérisation d'oxyde de propylène et de rac-lactide.

85 Emig N., Nguyen H., Krautscheid H., Réau R., Cazaux J.-B., Bertrand G., Organometallics 1998, 17, 3599.

_

⁸⁴ Dohmeier C., Schnöckel H., Robl C., Schneider U., Ahlrichs R., Angew. Chem. Int. Ed. 1993, 32, 1655.

Figure I-3 : *Exemple de synthèse d'un cation aluminique par redistribution de ligand.*

4) Arrachage d'un groupement halogénure ou alkylure :

Une méthode de préparation de cations d'aluminium en l'absence de base de Lewis extérieure est intéressante puisqu'elle peut permettre à priori la synthèse de complexes d'aluminium faiblement coordinés et donc plus réactifs : on peut, pour se faire procéder, par arrachage d'un groupement halogénure ou alkylure au complexe initial neutre pour former une espèce cationique. Ce type de complexes cationiques peut être éventuellement stabilisé par la présence de ligands labiles L. En utilisant cette méthode le groupe de Atwood⁸⁶ a réussi avec succès les synthèses de différentes espèces cationiques hexacoordinées dont le complexes (salen)Al(MeOH)₂⁺ en faisant réagir le complexe neutre (salen)AlCl avec NaBPh₄ dans le MeOH (**figure I-4**). Ces espèces se sont montrées actives en polymérisation d'oxyde de propylène.

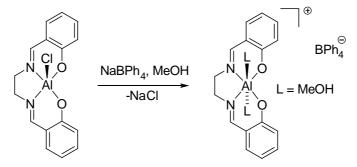


Figure I-4 : Exemple de synthèse d'un cation aluminique par arrachage d'un chlorure.

La stratégie de synthèse de complexes cationiques faiblement coordinés la plus utilisée consiste à arracher un groupement alkylure au complexe neutre en utilisant pour ce faire un borane 87 tel que $B(C_6F_5)_3$, des sels de trityles comme $[Ph_3C]^+[B(C_6F_5)_4]^-$ et $[Ph_3C]^+[B\{3,5-(CF_3)_2C_6H_3\}_4]^-$ ou, moins fréquemment, des sels de carboranes tel que $[Ph_3C]^+[CB_{11}H_6Br_6]^-$. Par cette méthode Bochmann et al. 87b ont observé que l'espèce $B(C_6F_5)_3$ pouvait arracher un

⁸⁷ (a) Jordan R. F., *Adv. Organomet. Chem.* **1991**, *32*, 325; (b) Bochmann M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 255; (c) Chen E. Y. X., Marks T. J., *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1391.

⁸⁶ Atwood D. A., Jegier J. A., Rutherford D., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 6779.

groupement Me à des complexes neutres comme Cp_2AlMe pour former le cation aluminocenium Cp_2Al^+ associé au contre-anion $MeB(C_6F_5)_3$ (**figure I-5**), ce complexe cationique a été utilisé en tant qu'amorceur de la polymérisation d'isobutène.

$$\mathsf{Cp}_2\mathsf{AIMe} \qquad \qquad \qquad \mathsf{B}(\mathsf{C}_6\mathsf{F}_5)_3 \qquad \qquad \boxed{ \begin{picture}(100,0) \put(0,0){\line(0,0){100}} \put(0,0){\line(0,0){100$$

Figure I-5 : *Exemple de synthèse de cations aluminiques par « arrachage » de méthylure.*

Le groupe de Jordan a étudié la possibilité d'ioniser des complexes neutres du type $\{LX\}AlR_2$ en présence de $B(C_6F_5)_3$ et de $[Ph_3C]^+[B(C_6F_5)_4]^-$ afin de préparer des cations alkyles aluminium tricoordinnés stabilisés par des ligands bidentates (LX) de type N,N (**figure I-6**).

Figure I-6 : *Ligands (N,N) envisagés pour la synthèse de cations aluminiques.*

Ces complexes cationiques sont extrêmement sensibles et ont tendance à s'agréger, mais l'utilisation de ligands fortement encombrés permet de stabiliser ces cations⁸⁸. Ces complexes cationiques faiblement coordinnés se sont avérés être d'intéressants catalyseurs de la polymérisation de l'oxyde de propylène.

Des complexes cationiques bicoordinées ont été récemment préparés par différents groupes 89 en utilisant cette même méthodologie. Reed et coll. 89a ont préparé un complexe d'aluminium cationique bi-coordinnée $[AlEt_2]^+$ associé à l'anion $[CB_{11}H_6Br_6]^-$ en faisant réagir l'espèce neutre $AlEt_3$ avec le sel de carborane $[Ph_3C]^+[CB_{11}H_6Br_6]^-$. Dans le même ordre d'idées Wehmschulte et coll. 89b ont récemment synthétisé un complexe cationique fortement encombré autour de l'atome d'aluminium en utilisant des groupements terphényles (**figure I-7**).

⁸⁸ Ihara E., Young V. G. Jr., Jordan R. F., J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 8673.

⁸⁹ (a) Kim K. C., Reed C. A., Long G. S., Sen A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7662; (b) Young J. D., Khan M. A., Wehmschulte R. J., *Organometallics* **2004**, *23*, 1965.

Figure I-7: Complexe cationique bicoordinné d'aluminium de Wehmschulte. 896

En bref, les travaux de ces dix dernières années ont montré que les complexes cationiques d'aluminium sont des acides de Lewis puissants pouvant catalyser diverses réactions de polymérisation comme l'isobutène, les oxiranes ou encore les esters cycliques.

II) Matériaux polymères biodégradables et leurs applications⁹⁰

De grandes quantités de matières plastiques ont envahi notre quotidien ces dernières années ; en effet elles sont présentes dans des domaines variés comme l'emballage, les équipements électroniques, la décoration, l'ameublement, etc.... Cette accumulation s'explique par leurs propriétés physiques très intéressantes parmi lesquelles on peut citer : l'hydrophobie, l'inertie biologique, la déformabilité, la résistance mécanique, mais également par des avantages économiques puisque les coûts des matières premières de base (1 à 2 € / kg) qu'il faut pour les produire sont limités. Plusieurs dizaines d'années d'exploitation ont vu l'accumulation d'une quantité énorme de ces matières plastiques dans notre environnement conduisant à des pollutions importantes de nos milieux naturels (**figure II-1**).



Figure II-1 : Exemple d'une décharge à ciel ouvert.

-

⁹⁰ Sources : ADEME (Direction des Energies Renouvelables, des Réseaux et des Marchés Energétiques) et ASAE (American Society of Agricultural Engineers)

Depuis quelques années, une prise de conscience mondiale de cette pollution a permis d'accélérer la recherche d'alternatives à ces matériaux. D'une part il s'agit d'interdire certains de ces polymères dont la combustion génère des gaz toxiques (comme le PVC dont la combustion produit HCl qui provoque des maladies respiratoires et est impliqué dans le processus des pluies acides), et d'autre part il s'agit de minimiser dans l'avenir les quantités de matières plastiques non dégradables en les remplaçant par des substituts biodégradables.

1) Les matériaux polymères biodégradables

a) Définitions:

Ces matériaux sont obtenus à partir de polymères biodégradables.

<u>Un polymère</u>: est un enchaînement de motifs simples appelés monomères qui peuvent être identiques ou non. Le nombre de motifs monomères constituant la macromolécule est appelé degré de polymérisation (dp). Les polymères sont en général polymoléculaires, c'est-à-dire qu'ils sont composés de mélanges de molécules de tailles différentes, donc de degrés de polymérisations (dp) différents.

<u>Les matériaux biodégradables</u>: sont des matériaux qui sont aptes à subir un processus de décomposition sous forme de CO₂, de CH₄, d'H₂O et création d'une nouvelle biomasse, le tout sous l'action enzymatique provenant des micro-organismes.

Différentes sources de polymères peuvent être utilisées pour produire des matériaux biodégradables. On distingue les polymères biodégradables issus de l'industrie pétrochimique et les polymères biodégradables issus de ressources renouvelables (**figure II-2**).

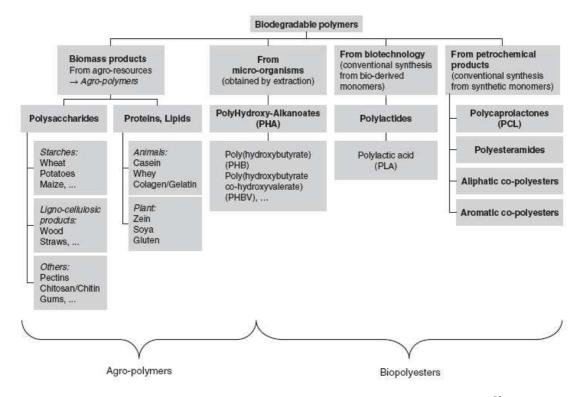


Figure II-2: Classification des polymères biodégradables⁹¹

b) Matériaux biodégradables issus de la pétrochimie

Les premiers développements pour ces matériaux datent des années 1970. Ces premiers matériaux copolymères combinaient les bonnes propriétés des polymères conventionnels et la propriété d'être dégradés par les micro-organismes. On peut par exemple citer l'association entre le polyéthylène d'origine pétrochimique et l'amidon ou la cellulose qui sont d'origine naturelle. Ce type de matériau également appelé polymère « bio-fragmentable » a été utilisé pour fabriquer des sacs, des emballages etc..., mais est actuellement très décrié. En effet seul le fragment d'origine naturelle est consommé par les micro-organismes, l'autre partie reste en l'état dans le milieu naturel et engendre ainsi une pollution non visible à l'œil nu. Plus récemment une autre catégorie de polymère dite « oxo-polymère » a été proposée. Ce matériau contient un additif qui est un agent oxydant. Malheureusement on ne connaît pas exactement l'impact sur l'environnement de cet additif, c'est pourquoi ces matériaux suscitent d'importantes interrogations et ne répondent pas aux normes en vigueur sur la biodégradabilité.

⁹¹ Avérous L. (**2008**), "Polylactic Acid: Synthesis, Properties and Applications" dans "Monomers, Polymers and Composites from renewable resources" Eds. Belgacem N., Gandini A., Elsevier Limited Publication, chap. 21, pp 433-450.

Une deuxième catégorie concerne les matériaux obtenus à partir de polymères biodégradables de synthèse. Ce groupe comprend principalement des polyesters biodégradables comme les polymères aliphatiques tels que la polycaprolactone, le polytétraméthylène succinate, des copolyesters, des polyestéramides ou des polymères vinyliques. Ces matériaux répondent pour la plupart aux normes sur la biodégradabilité et sont commercialisés sous des appellations commerciales par des sociétés comme Solvay, Daicel Chemical, BASF, Bayer, etc....

c) <u>Matériaux biodégradables issus des ressources renouvelables</u>

Ils sont formés à partir de polymères naturels ou biopolymères qui peuvent être d'origine agricole ou microbienne. On distingue trois grandes familles de composés : les polymères naturels, les polymères d'origine bactérienne, et les polymères synthétiques (en général non issus de la pétrochimie)

- les polymères naturels : ces matériaux sont synthétisés par les êtres vivants comme les végétaux, les animaux et les micro-organismes. La famille la plus importante est celle des polysaccharides comme l'amidon dont les sources principales sont le maïs, le blé, la pomme de terre etc.... Une autre famille est celle des protéines d'origine végétale (colza, tournesol, soja, etc...) et animale (caséine, collagène, etc...).
- les polymères d'origine bactérienne : ils sont issus de la fermentation bactérienne à partir de matières premières fermentables comme les sucres. On trouve principalement le PHB (Poly-Hydroxy-Butyrate), le PHV (Poly-Hydroxy-Valérate) et le PHBV (3-Poly-Hydroxy-Butyrate 3-Hydroxy-Valérate).
- les polymères synthétiques ou chimiosynthétiques : ils sont issus de la polycondensation (chauffage) de monomères naturels ou identiques aux naturels.
 Le plus connu est le PLA (Poly-Acide-Lactide) provenant de la polymérisation de l'acide lactique.

Les biopolymères peuvent être mélangés entre eux pour former des copolymères dans le but d'améliorer leurs propriétés physiques et mécaniques.

2) Le marché des matériaux biodégradables

La production mondiale de polymères biodégradables n'a cessé de croître depuis les années 1990 (tableau II-3), mais reste en deçà de celle des matières plastiques (environ cent cinquante millions de tonnes dans le monde). Le tableau II-3 montre l'évolution de la production des polymères ainsi que la répartition entre polymères d'origine pétrochimique et ceux issus de ressources renouvelables.

Année Nature	1990	1995	2000	2002	2005-2007
Polymères d'origine pétrochimique	100	5 000	23 000	33 000	75 000
Polymères issus des ressources renouvelables	350	13 200	26 000	221 000	420 000
TOTAL	450	18 200	44 000	254 000	495 000

 ${\tt Source: IBAW \ (International \ Biodegradable \ Polymers \ Association \ and \ Working \ \textit{G}roups)}$

Tableau II-3: Evolution de la production de polymères biodégradables (en tonnes).

Les plus grands producteurs européens sont BASF, Cargill et Novamont, qui prévoient une extension de leur capacité de production pour atteindre les 500000 tonnes / an ce qui correspond à une multiplication par 10 en moins de 7 ans. A l'horizon 2010 la capacité de production des polymères biodégradables pourrait atteindre le million de tonnes.

3) Les domaines d'applications des polymères biodégradables

Actuellement leur utilité et leurs performances restent limitées par rapport aux polymères plastiques classiques, mais certains produits commencent à répondre aux performances techniques attendues. Ils sont présents dans différents secteurs où la demande en objets à usage unique, à courte et à moyenne durée de vie est recherchée. De plus ils apportent des solutions avantageuses aux préoccupations environnementales rencontrées, pour des raisons techniques, législatives et économiques.

On les retrouve par exemple dans les sacs réutilisables et biodégradables, l'emballage industriel, la restauration, le domaine agricole (**figure II-4**), mais aussi dans le domaine médical où ils sont utilisés en tant que biomatériaux. ⁹²



Figure II-4 : Exemple de paillage agricole

La recherche dans le domaine des biomatériaux trouve sa source dans la volonté d'être capable de réparer des tissus endommagés avec des substituts artificiels, ce qui a conduit à la découverte de nouveaux matériaux présentant des propriétés spécifiques à ce type d'application. Dans les prémices de ce développement, la recherche ne s'intéressait qu'aux matériaux biologiquement inertes comme le polytétrafluoroéthylène plus connu sous son nom commercial de Téflon® (commercialisé par DuPont). A cette époque, on pensait que seul un matériau inerte pouvait être biocompatible. Dans les années 1980, l'utilisation d'implants interactifs à base de polymères biodégradables a été envisagée. En effet ces implants ne nécessitent plus d'intervention chirurgicale pour être retirés, ces polymères sont donc particulièrement intéressants lorsqu'il s'agit de réaliser un implant temporaire. C'est pourquoi les sutures, les dispositifs de fixation osseuse et les systèmes de libération contrôlée d'un principe actif sont des applications largement étudiées pour ces nouveaux biomatériaux.

La dégradation de ces polymères se fait par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables et sont donc bio assimilables. Dans certains cas, comme le polylactide, le polyglycolide et les polypeptides, les produits de dégradations entrent dans un processus métabolique. C'est ainsi que l'acide lactique, issu de la dégradation du polylactide, pénètre dans le cycle de Krebs où il finit par être dégradé en H₂O et CO₂.

La synthèse de ces polyesters s'effectue selon deux voies principales : la polycondensation (polymérisation par étapes) et la polymérisation par ouverture de cycle (polymérisation en chaîne). La première voie est largement utilisée dans l'industrie mais elle

-

⁹² Lakshmi S. N., Laurencin C. T., *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 762.

présente de nombreux inconvénients dès que l'on s'attache au contrôle de la polymérisation pour des applications biomédicales. Seule la seconde voie permet en effet de contrôler correctement l'architecture des polymères, leur masse molaire et d'ajuster les propriétés physico-chimiques de chaque matériau aux applications envisagées.

4) Conclusions et perspectives

Actuellement et d'une manière générale, de nombreuses applications se sont développés dans tous les secteurs. Les perspectives de développement des matériaux biodégradables sont encourageantes et les spécialistes prévoient une production de près de cinq millions de tonnes par an en 2020. Cependant pour atteindre de telles productions, il reste à lever un certain nombre de verrous :

- tout d'abord, le coût des matériaux reste trop élevé par rapport à celui des plastiques d'origine pétrochimiques.
- l'absence d'une législation internationale visant à promouvoir, voire à imposer pour certaines applications l'utilisation de ces matériaux biodégradables et issus de ressources renouvelables fait défaut.
- enfin, il y a absence de filières organisées dédiées à l'élimination et à la valorisation des déchets organiques, et de plus il y a un manque d'informations et d'éducation des consommateurs ou des citoyens en ce qui concerne le tri des déchets.

III) <u>Synthèse, caractérisation et réactivité de nouveaux complexes</u> <u>cationiques d'aluminium</u>

Dans cette partie, nous rappellerons brièvement les travaux effectués au laboratoire sur les complexes cationiques d'aluminium, nous exposerons ensuite le choix qui nous a conduit à la synthèse de nos ligands chélatants aminophénates de type $\{L_2\}X$, puis nous décrirons la préparation des complexes neutres et cationiques d'aluminium obtenus à partir de ces ligands. Enfin nous évaluerons leur capacité à catalyser la synthèse de polymères biodégradables à partir de monomères d'esters cycliques comme l' ε -caprolactone et le rac-lactide.

1) Travaux antérieurs effectués au laboratoire

Au sein du laboratoire d'importants travaux ont été menés en vue de synthétiser des espèces cationiques de l'aluminium faiblement coordinés, puis d'étudier leur réactivité avec les esters cycliques que sont l'ε-caprolactone et les lactides.

L'objectif de ces travaux a été d'obtenir des espèces cationiques de type {LX}AlY⁺ (Y = R, OR) plus réactives que celles décrites dans la littérature mais tout en demeurant stables. C'est dans ce but que la synthèse et l'utilisation de ligand chélatant aminophénate de type LX (**figure III-1**) ont été entreprises.

$$\mathsf{R'} = \bigvee_{\mathsf{N}_{\mathsf{N}_{\mathsf{N}}}}^{\mathsf{R}} \mathsf{O}$$

Figure III-1 : *Ligand de type {LX} aminophénate.*

a) Synthèse de cations aminophénates alkyles de l'aluminium⁹³

Les cations aluminophénates alkylés de l'aluminium ont été obtenus selon la méthodologie établie. L'étape clé de cette synthèse est la dernière étape impliquant l'arrachage d'un groupement méthylure par $B(C_6F_5)_3$ ou par $[Ph_3C]^+[B(C_6F_5)_4]$ à partir d'un précurseur aluminique neutre $\{LX\}AlR_2$ (R=alkyle) générant une espèce cationique et avec le contre anion $RB(C_6F_5)_3$ ou $B(C_6F_5)_4$ correspondant. Nous présentons la synthèse du cation M=1 (figure III-2) de type M=10 de M=11 chélatant un ligand aminophénate portant un groupement fortement encombrant M=12 en *ortho* du phénol permettant la stabilisation du complexe monomérique.

117

⁹³ (a) Dagorne S., Lavanant L., Welter R., Chassenieux C., Haquette P., Jaouen G., *Organometallics* 2003, 22, 3732; (b) Dagorne S., Janowska I., Welter R., Zakrzewski J., Jaouen G., *Organometallics* 2004, 23, 4706 (c) Dagorne S., Le Bideauv, Welter R., Bellemin-Laponnaz S., Maisse-François A., *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 3202; (d) Dagorne S., C. R. Chimie 2006, 9, 1143.

⁹⁴ a) Bochmann M., Dawson D. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2226; b) Coles M. P., Jordan R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8125.

Figure III-2 : Synthèse d'un cation aluminique de type $\{NO\}AliBu^{+}$.

b) Synthèse de cations aminophénates de type {LX}Al-OR⁺

Les complexes neutres du type Al(OR)₃ sont largement étudiés en tant qu'amorceurs de polymérisation d'esters cycliques tels que les lactides et l'ε-caprolactone.⁹⁵ Etant donné le rôle crucial joué par l'acidité de Lewis de l'amorceur dans ce type de réactions de polymérisation, des cations de type {LX}Al-OR⁺ faiblement coordonnés peuvent se révéler être d'efficaces amorceurs dans de telles réactions de polymérisation.⁹⁶

En règle générale, en chimie de l'aluminium, la formation d'une liaison Al-OR s'effectue par alcoolyse d'une liaison Al-R. Cette approche a permis l'obtention des dérivés désirés de type {LX}Al-OR⁺ à partir des cations alkylés. Ainsi, par exemple, l'adduit cationique du THF Al-O*i*Pr⁺ **2**, peut être facilement obtenu à partir de l'adduit **1'** du THF du complexe cationique alkylé **1** par réaction avec *i*PrOH (**figure III-3**).

Figure III-3 : Synthèse d'un complexe cationique de type $\{NO\}Al-OiPr^+$.

c) Réactivité des cations avec les lactides et l'e-caprolactone

Le *rac*-lactide et l'ɛ-caprolactone se coordinent tous deux au cation alkylé de type **1** pour former les adduits correspondants. Cependant, ce dérivé alkylé ne polymérise pas ces deux esters cycliques. Par contre, les dérivés de type {LX}Al-OR⁺ tels que **2** polymérisent rapidement et de manière contrôlée l'ɛ-caprolactone. Cette polymérisation s'effectue sans

118

⁹⁵ (a) Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147; (b) O'Keefe B. J., Hillmeyer M. A., Tolman W. B., *Dalton Trans.* **2001**, 2215.

⁹⁶ Lewinski J., Horeglad P., Dranka M., Justiniak I., *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5789.

doute par ouverture de cycle et insertions successives dans la liaison M-OR⁺. Il a été possible de caractériser un cation aluminique très encombré **3** (**figure III-4**) issu de la mono-insertion du (*S*)-lactide dans la liaison Al-OR⁺ de **2**.

Figure III-4 : *Complexe cationique aluminique adduit du (S)-lactide.*

Le cation 3 dont la structure moléculaire est présentée à la figure III-5 constitue une des rares preuves directes de l'ouverture d'un ester cyclique par un dérivé de type M-OR. Son observation et sa caractérisation valident ainsi le mécanisme communément admis pour la polymérisation d'esters cycliques par des complexes M-OR (mécanisme par ouvertures successives de cycle).

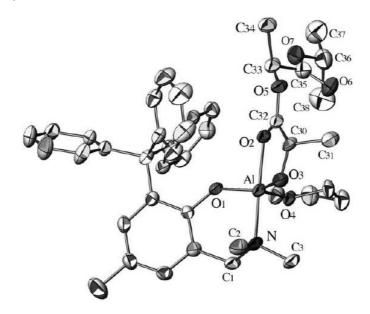


Figure III-5 : *Structure moléculaire à l'état solide du cation 3 de la figure III-4.*

2) Travaux réalisés

a) Choix de ligands aminophénates potentiellement tridentates

L'utilisation d'un ligand monoanionique potentiellement tridentate de type LL'X permet une stabilisation de l'espèce cationique formée. Par exemple l'utilisation de ligands hétéroscorpionates tridentates (N, N, O) a permis la synthèse de complexes cationiques d'aluminium stables (**figure III-6**). Ces dérivés sont synthétisés en une étape par arrachage du groupement alkylure en utilisant le borane $B(C_6F_5)_3$. Les complexes cationiques ainsi obtenus sont stabilisés par un ligand labile (non coordiné dans les complexes neutres correspondants). De plus, ces auteurs ont montré que ces complexes cationiques sont actifs en polymérisation de l' ε -caprolactone.

Figure III-6 : Synthèse de complexes cationiques d'aluminium stables proposés par Milione. ⁹⁸

A ce jour, peu d'études en polymérisation d'esters cycliques ont été réalisées en utilisant des dérivés cationiques de l'aluminium à la fois bien définis et stables. C'est pourquoi nous avons entrepris la synthèse de ce type de cations aluminiques et avons étudié leur réactivité en polymérisation d'esters cycliques tels que l'ɛ-caprolactone et le *rac*-lactide.

En continuité avec les travaux effectués au laboratoire jusqu'ici, notre stratégie s'est portée sur la synthèse de ligands **A** de type aminophénate {LL'}X **figure III-7**. Ces ligands monoanioniques permettent de combiner les propriétés intéressantes des ligands aminophénates de type LX avec la présence cruciale d'un groupement labile donneur (base de Lewis = L') devant permettre, a priori, la stabilisation du cation aluminique par

120

⁹⁷ Cameron P., Gibson V. C., Redshaw C., Segal J. A., Bruce M. D., White A. J. P., Williams D. J., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 415.

⁹⁸ Milione S., Grisi F., Centore R., Tuzi A., Organometallics 2006, 25, 266-274.

coordination intramoléculaire. Les espèces de type {LL'X}Al(Me)⁺ ainsi formées devraient être stables tout en gardant une certaine réactivité du fait de la labilité attendue du ligand L'.

Figure III-7 : Ligands aminophénates de type $\{LL'\}X$.

b) Synthèse des ligands aminophénols (O, N, N) et (O, N, O)

Notre méthode de synthèse est adaptée de la voie de synthèse des ligands aminophénols (N, O). 99 L'accès à ces ligands se fait en une étape (ou en deux étapes au maximum) par une réaction de Mannich entre les dérivés du phénol, le formaldéhyde et les amines secondaires (morpholine et N-méthylpipéridine) envisagées (**figure III-8**). Tous les produits de départ sont commercialement accessibles, sauf le dérivé du phénol (R = CPh₃ et R' = Me) qui est synthétisé en suivant une procédure décrite dans la littérature. 100

Ces voies de synthèse permettent d'accéder aisément aux produits souhaités avec d'excellents rendements et de créer ainsi une librairie de ligands portant différents substituants R, R' et L'.

_

⁹⁹ Tramontini M., *Synthesis* **1973**, 703.

¹⁰⁰ Schorigin P., *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 8.

Figure III-8 : Voies de synthèse des différents dérivés aminophénols.

c) Synthèse et caractérisation des complexes aminophénates neutres d'aluminium

La chimie de coordination des ligands aminophénates sur les métaux du groupe 13 a fait l'objet de quelques études ces dernières années. ^{93d} Il a été montré par Hogerheide et al. ¹⁰¹ que le ligand aminophénol {2-(CH₂NMe₂)C₆H₄OH} (**1**; **figure III-9**) réagissait lentement avec AlMe₃ dans une réaction classique d'élimination de méthane pour former quantitativement le complexe neutre {2-(CH₂NMe₂)C₆H₄O}AlMe₂: **2** correspondant.

Figure III-9: Synthèse d'un complexe neutre diméthylés aluminium par élimination de CH₄.

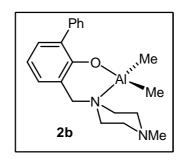
Les auteurs ont constaté que ce ligand était instable et se décomposait en présence d'une base de Lewis comme le THF. L'utilisation de ligands portant des substituants (tel que Ph, *t*Bu et CPh₃) plus volumineux en *ortho* du phénol permet de rendre les complexes plus stables et empêchent également la dimérisation. ^{93a} Nous avons appliqué cette méthode de synthèse à nos différents ligands potentiellement tridentates. Chaque ligand a été mis à réagir de -36°C à

¹⁰¹ Hogerheide M. P., Wesseling M., Jastrzebski J. T. B. H., Boersma J., Kooijman H., Speck A. L., Van Koten G., *Organometallics* **1995**, *14*, 4483.

température ambiante avec un équivalent de AlMe₃ dans le CH₂Cl₂; après évaporation du solvant et un lavage au pentane nous avons pu obtenir sous forme de solides blancs, nos différents complexes neutres avec d'excellents rendements (**figure III-10**).

Figure III-10 : Synthèse des complexes neutres diméthyles d'aluminium par élimination de CH_4 .

La structure des complexes 2a, 2b, 2c, 2d, et 2e a pu être établie sans ambiguïté par diffraction des rayons X révélant que ces espèces sont monomériques à l'état solide (figure III-11, figure III-13 et figure III-15). Les structures de ces dérivés sont toutes similaires entre elles, nous présentons ici seulement les structures moléculaires des complexes neutres 2b, 2c et 2e et respectivement leurs longueurs de liaisons (Å) et leurs angles (en degré) principaux (tableaux III-12, III-14 et III-16). Les atomes d'hydrogène ont été omis sur toutes les structures moléculaires présentées ci-après pour plus de clarté.



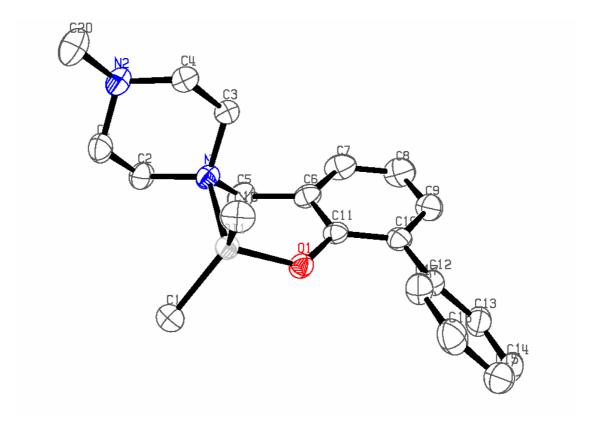


Figure III-11 : Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe neutre 2b $(R = Ph, R' = H \ et \ L' = NMe).$

Longueurs de l	liaisons (Å)	Angles de liaison	ns (°)
Al-O(1)	1.759 (14)	O(1)-Al-C(18)	108.73 (8)
Al-C(18)	1.956(2)	O1-Al-C(19)	107.80 (8)
Al-C(19)	1.964 (2)	O(1)-Al-N(1)	97.28 (7)
Al-N(1)	2.046 (17)	C(18)-Al-C(19)	119.41 (10)
		C(18)-Al-N(1)	112.76 (8)
		C(19)-Al-N(1)	108.48 (8)

Tableau III-12 : Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degré) principaux.

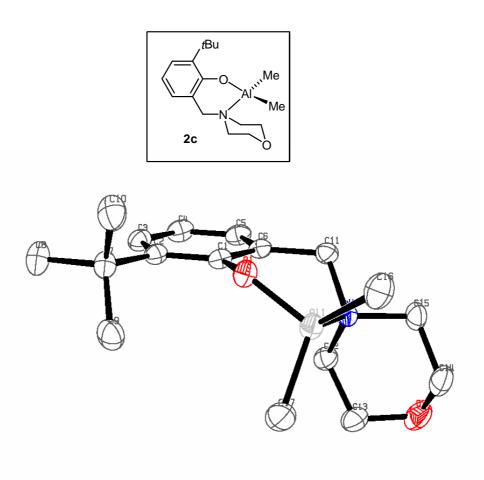
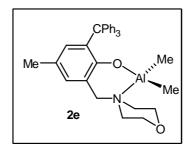


Figure III-13 : Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe neutre 2c (R = tBu, R' = H et L' = O).

Longueurs de liaisons (Å)		Angles de liaisons (°)		
Al-O(1)	1.761 (10)	O(1)-Al-C(16)	111.47 (6)	
Al-C(16)	1.964 (16)	O1-Al-C(17)	110.11 (6)	
Al-C(17)	1.954 (16)	O(1)-Al- $N(1)$	97.97 (5)	
Al-N(1)	2.050 (12)	C(17)-Al-C(16)	116.20 (8)	
		C(17)-Al-N(1)	111.85 (7)	
		C(16)-Al-N(1)	107.73 (6)	

Tableau III-14 : Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degré) principaux.



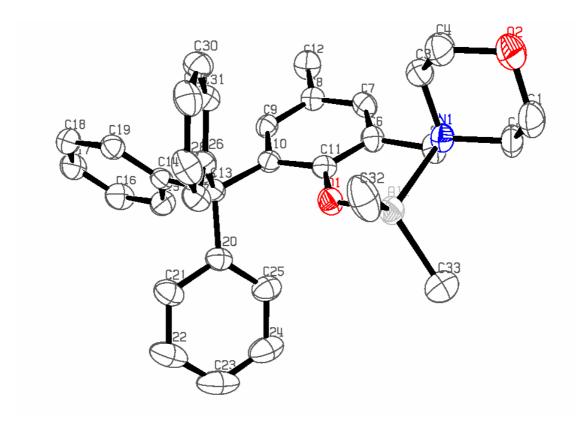


Figure III-15 : Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe neutre 2e ($R = CPh_3$, R' = Me et L' = O).

Longueurs de liaisons (Å)		Angles de liaisons (°)		
Al-O(1)	1.745 (13)	O(1)-Al-C(32)	112.08 (9)	
Al-C(32)	1.959 (2)	O1-Al-C(33)	112.78 (10)	
Al-C(33)	1.962 (2)	O(1)-Al-N(1)	94.76 (6)	
Al-N(1)	2.048 (17)	C(32)-Al-C(33)	115.29 (12)	
		C(32)-Al-N(1)	114.28 (9)	
		C(33)-Al-N(1)	105.73 (10)	

Tableau III-16: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degré) principaux.

Sur toutes les structures moléculaires obtenue, nous n'avons observé aucune interaction entre le ligand labile donneur (L' = NMe ou O) et le centre aluminique. L'atome d'aluminium est chélaté de manière bidentée par un ligand aminophénate et se trouve au sein d'un métallacycle à six atomes en forme d'enveloppe ouverte. L'aluminium adopte une géométrie tétraédrique déformée avec des valeurs d'angles légèrement différentes par rapport à la valeur idéale attendue pour un tétraèdre parfait (valeur idéale des angles : 109.49°). Les longueurs des liaisons observées dans les différents complexes Al-O (≈ 1.75 Å) et Al-N (≈ 2.04 Å) sont normales pour des liaisons de type Al-phénate (1.640-1.773 Å)¹⁰² et Al-N (1.957-2.238 Å). La structure moléculaire du complexe **2e** met en évidence l'important encombrement stérique engendré par le groupement CPh₃ autour du centre aluminique.

Les données RMN obtenues en solution à température ambiante pour les différents complexes neutres s'interprètent par la chélation d'un seul ligand par centre aluminique et confirment donc la structure moléculaire obtenue à l'état solide. Nous avons choisi de présenter un exemple RMN 1 H du complexe neutre **2b** (R = Ph, R' = H et L' = NMe) par la **figure III-17**. On peut noter le déplacement chimique caractéristique des six protons présents sur les groupements méthyles de l'aluminium à δ = -0.47 ppm. Dans les conditions de la RMN les complexes présentent tous une symétrie de type C_s , qui est due à un rapide changement conformationnel du métallacycle contenant l'atome d'aluminium; en effet les deux protons (4, Ph CH_2 ; δ = 3.27 ppm) apparaissent sous la forme d'un singulet.

_

¹⁰² Healy M. D., Power M. B., Barron A. R. Coord Chem. Rev. **1994**, 130, 63.

¹⁰³ (a) Hill J. B., Eng S. J., Pennington W. T., Robinson G. H. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 445, 11; (b) Kumar R., Sierra M. L., Oliver J. P. *Organometallics* **1994**, *13*, 4285.

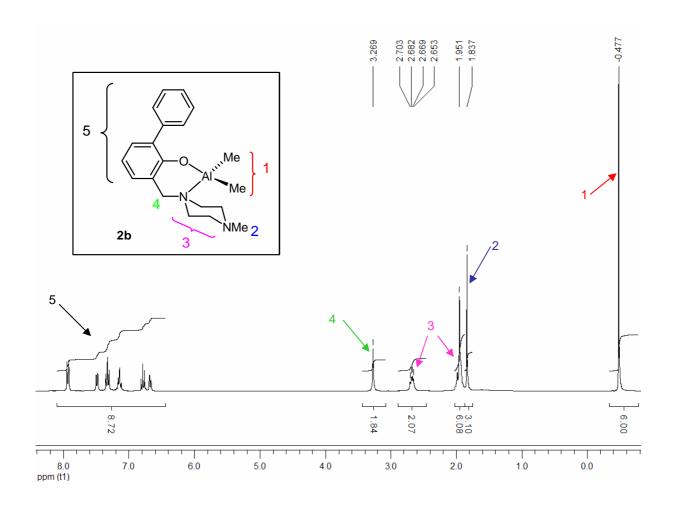


Figure III-17 : Spectre RMN ^{1}H du complexe neutre **2b** (R = Ph, R' = H et L' = NMe).

d) Synthèse et caractérisation des complexes cationiques méthyle d'aluminium

Synthèse et caractérisation des complexes cationiques de type {LL'X}AlMe⁺

Nous avons envisagé la synthèse des dérivés cationiques de type méthyle aluminium chélatant un ligand aminophénate de type $\{LL'X\}AlMe^+$, en faisant réagir les complexes diméthyles aluminiques neutres de type $\{LL'X\}AlMe_2$ avec un agent permettant d'arracher un groupement méthylure au centre aluminique. Notre choix s'est porté sur l'utilisation du borane $B(C_6F_5)_3$ connu pour effectuer proprement ce type d'arrachage (**figure III-18**).

Figure III-18 : Synthèse des complexes cationiques de type {LL'X}AlMe⁺.

Les réactions des complexes neutres diméthyles aluminium 2a, 2b, 2d, et 2f ($R = CPh_3$, tBu, Ph; $R' = CH_3$, H; L' = NMe et R = Ph; R' = H; L' = O) avec un équivalent de $B(C_6F_5)_3$ dans le CH_2Cl_2 (30 minutes, température ambiante) ont permis la formation des complexes cationiques mononucléaires associés avec l'anion $MeB(C_6F_5)_3$ avec d'excellents rendements. (**Figure III-18**) La solution obtenue est incolore et limpide et après évaporation du CH_2Cl_2 , ces sels ont un aspect huileux incolore. Ces derniers précipitent après un lavage au pentane et forment une mousse blanche après évaporation du solvant.

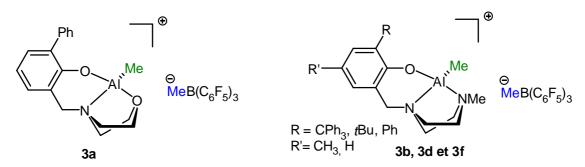


Figure III-19 : Complexes cationiques de type {LL'X}AlMe⁺.

Ces complexes ont été caractérisés par RMN (¹H, ¹³C, ¹⁹F). Toutes nos tentatives pour l'obtention de monocristaux à partir des solides blancs obtenus se sont soldées par des échecs, en effet les complexes semblent se décomposer lentement en formant une huile jaunâtre, ce qui empêche la cristallisation.

Les données RMN obtenues pour les différents complexes cationiques ainsi formés montrent la chélation tridentate d'un seul ligand par centre aluminique **figure III-19**. Etant

donné la similarité de l'ensemble des complexes obtenus, nous avons choisi de présenter un exemple de spectre RMN 1 H d'un des complexes cationiques formés **3b** (R = Ph, R' = H et L' = NMe) à la **figure III-20**. Les données caractéristiques de ce spectre RMN 1 H montrent que : le groupement méthyle (1) lié au centre aluminique apparaît sous la forme d'un singulet à δ = -0.93 ppm, déplacé vers les champs forts comparé à l'espèce neutre (δ = -0.48 ppm) ce qui résulte de la présence d'une charge positive sur le centre aluminique. Le groupement méthyle (2) présent sur l'atome d'azote (NMe) résonne sous la forme d'un singulet et est quant à lui déplacé vers les champs faibles à δ = 2.05 ppm par rapport à l'espèce neutre (δ = 1.83 ppm); ceci indique la coordination effective de l'azote (NMe) sur l'aluminium permettant ainsi une stabilisation dans une géométrie tétraédrique de l'espèce cationique formée.

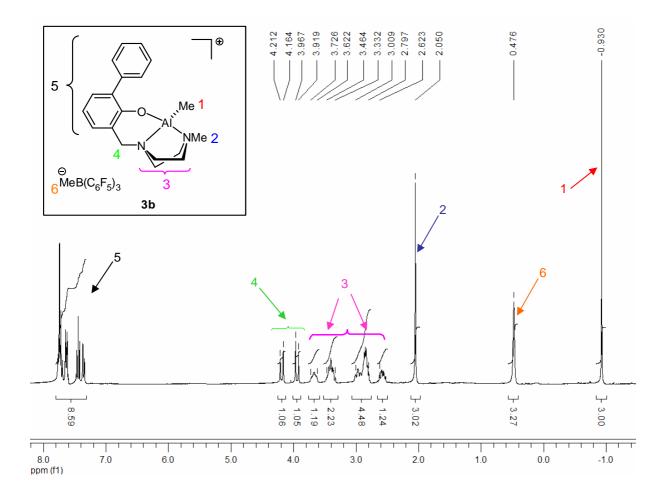


Figure III-20 : Spectre RMN ^{1}H d'un complexe cationique **3b** (R = Ph, R' = H et L' = NMe).

Du fait de cette coordination, les deux protons 4 (PhC H_2) ne sont plus équivalents et résonnent respectivement à $\delta = 3.93$ ppm et 4.18 ppm sous la forme de deux doublets (J = 14.4 Hz). Le groupement méthyle 6, de l'anion MeB(C₆F₅)₃ résonne sous la forme d'un large

singulet à $\delta=0.476$ ppm ; la valeur de ce déplacement chimique indique que l'anion n'interagit pas avec l'espèce cationique et que ces deux ions sont complètement dissociés en solution. La nature non coordinante de l'anion peut être également confirmée par la faible différence de déplacement chimique entre les résonances ($\Delta\delta=2.5$ ppm) des fluorures en positions *méta* et *para* obtenu en ¹⁹F RMN. ¹⁰⁵

Dans le cas de l'ionisation de deux complexes aluminiques neutres 2c et 2e ($R = CPh_3$, $R' = CH_3$, L' = O et R = tBu, R' = H, L' = O), il ne nous a pas été possible de former directement les espèces cationiques correspondantes en utilisant la méthode précédemment décrite. En effet l'addition d'un équivalent de $B(C_6F_5)_3$ sur ces deux complexes aluminiques neutres induit instantanément l'apparition d'une coloration verte à la solution. Les études RMN 1H réalisées sur les espèces ainsi isolées de ces mélanges présentent une très grande complexité et traduisent une dégradation significative des complexes cationiques en solution. Nous avons donc envisagé de préparer ces cations en présence d'une base de Lewis extérieure telle que le THF, espérant ainsi stabiliser l'espèce cationique formée.

<u>Synthèse et caractérisation des complexes cationiques de type {LX}L'AlMe⁺ (L' = THF)</u>

Nous avons décidé de suivre la même procédure que pour l'obtention des complexes cationiques de type $\{LL'X\}AlMe^+$ décrite au paragraphe précèdent, mais en additionnant au préalable un équivalent de THF aux solutions de complexes neutres. Après addition d'un équivalent de $B(C_6F_5)_3$ (30 minutes à température ambiante), la solution reste limpide et incolore. Après évaporation du CH_2Cl_2 les complexes cationiques adduits du THF sont obtenus sous la forme de solides blancs avec d'excellents rendements (**figure III-21**).

¹⁰⁵ Horton A. D., de With J., Van de Linder A. J., Van de Weg H., *Organometallics* **1996**, *15*, 2672.

¹⁰⁴ Chen E. Y. X., Marks T. J., *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1391.

R =
$$CPh_3$$
, tBu

1) 1 éq. THF

2) $B(C_6F_5)_3$

CH₂Cl₂

t.a., 30 min

R = CPh_3 , tBu

MeB(C_6F_5)₃

3c R = tBu R' = H L = O

3e R = CPh_3 R' = CPh_3 L = O

Figure III-21 : Complexes cationiques de type $\{LX\}L'AlMe^+(L' = THF)$.

Les données RMN obtenues pour les deux complexes cationiques ainsi formés montrent la chélation d'un seul ligand par centre aluminique. Etant donné la similarité des deux RMN obtenues, nous avons choisi de présenter un exemple de spectre RMN ¹H d'un des deux complexes cationiques formés **3c** (R = tBu, R' = H et L' = O) à la **figure III-22**. Les données caractéristiques de ce spectre RMN ¹H sont similaires à celles que nous avons décrites au paragraphe précédent (**figure III-20**). Néanmoins nous observons une différence essentielle : la présence des quatre protons du THF (CH2, 7) qui résonne respectivement sous la forme de large singulet à δ = 2.30 ppm et δ = 4.46 ppm et qui sont déplacés vers les champs faibles en comparaison avec le THF libre (δ = 3.67 ppm et δ = 1.81 ppm), ce qui traduit la coordination du THF sur l'aluminium.

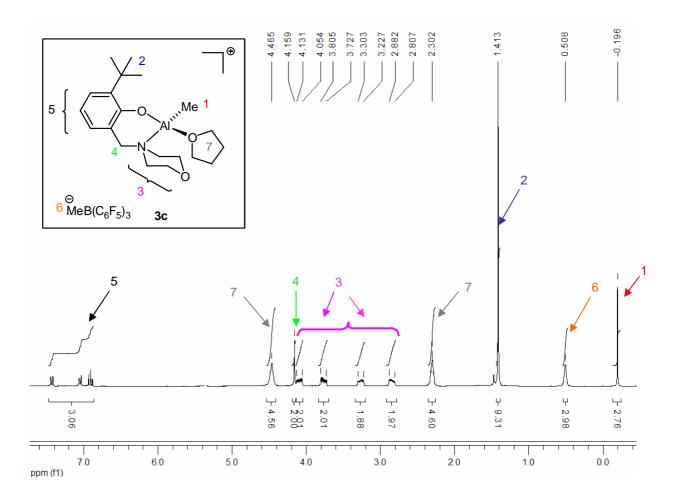


Figure III-22 : Spectre RMN ^{1}H du complexe cationique 3c (R = tBu, R' = H et L' = O).

e) <u>Réactivité des complexes cationiques synthétisés (3a à 3e) en polymérisation</u> <u>d'esters cycliques</u>

Polymérisation de l'e-caprolactone

En général, les réactions de polymérisation ont été effectuées dans le CD₂Cl₂ à la température indiquée en présence d'un rapport 1/100 de catalyseur et de monomère. Les réactions ont été réalisées directement dans des tubes RMN, ce qui nous a permis de suivre l'évolution de la polymérisation en fonction du temps.

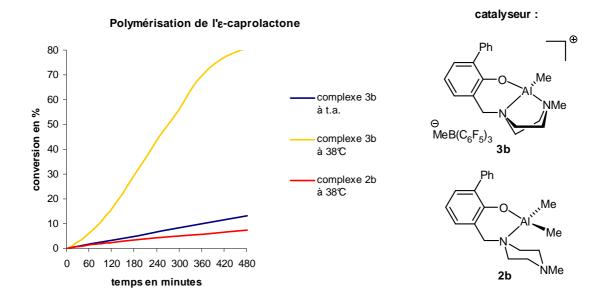


Figure III-23 : Etude cinétique des réactions tests en polymérisation de l'ε-caprolactone.

Nous avons tout d'abord effectué quelques tests préliminaires en utilisant comme amorceur deux complexes aluminiques dont un cationique **3b** et un autre neutre **2b** (**figure III-23**). Nous constatons que les complexes testés sont actifs en polymérisation de l'ɛ-caprolactone avec une activité du complexe cationique **3b** supérieure à celle de son dérivé neutre **2b**. Cette observation montre que l'utilisation d'un complexe aluminique cationique (fortement acide de Lewis) est essentielle dans ce type de système pour induire une polymérisation efficace. Nous avons ensuite testé l'ensemble de nos six cations aluminiques formés de type {LL'X}AlMe⁺ et {LX}L'AlMe⁺ (L' = THF) en polymérisation de l'ɛ-caprolactone (**figure III-24**).

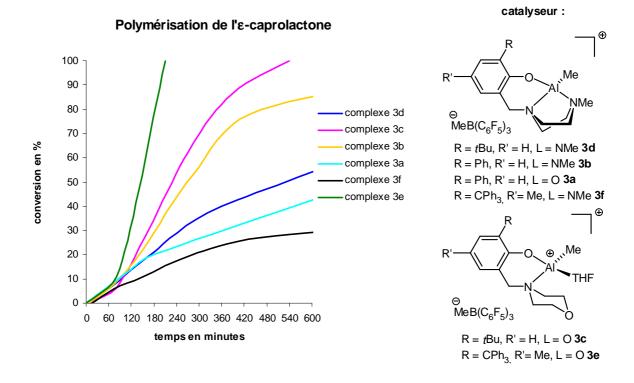


Figure III-24 : Etude cinétique des réactions de polymérisation de l'ε-caprolactone en présence des complexes aluminiques cationiques.

L'ensemble des complexes cationiques que nous avons préparés sont actifs en polymérisation de l' ϵ -caprolactone. Leur activité est en général intéressante, car les conditions de polymérisation que nous avons utilisées sont douces (T = 38°C).

D'après les données obtenues et représentées par les courbes du graphique de la **figure III-24**, nous observons que les meilleures réactivités sont obtenues avec les complexes **3e** et **3c** que nous avons préparés en présence d'une base de Lewis L' = THF. De façon surprenante le complexe **3e**, portant un groupement fortement encombrant R = CPh₃, est le plus réactif et permet d'atteindre une conversion complète en trois heures. Dans les autres cas où L' = NMe et O (complexes **3d**, **3b**, **3a** et **3f**) la réactivité semble être dépendante de l'encombrement stérique présent sur le ligand aminophénate avec une tendance décroissante en réactivité tel que : Ph > tBu > CPh₃.

Etude des polymères d'ε-caprolactone obtenus

Les polymères obtenus précédemment ont été analysés par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) encore appelée chromatographie sur gel perméable (GPC) à l'Institut Charles Sadron en collaboration avec le Dr. Alain Rameau. Cette technique de chromatographie liquide permet de séparer les différentes macromolécules constituants le polymère en fonction de leur taille. Les données caractéristiques de ces polymères sont rassemblées dans le tableau de la figure III-25.

e	ntrée	Initiateur ^[a]	conv. (%) ^[b]	rdt (%) ^[c]	$I = M_w / M_n$	M _n (obs.) ^[d] , en g.mol ⁻¹	M _n (calc.) en g.mol ⁻¹
	1	3a	100	91	1.64	34468 ^[e]	11410
	2	3b	100	89	1.74	48518 ^[f]	11410
	3	3c	100	85	1.60	88592 ^[e]	11410
	4	3d	100	87	1.89	134064 ^[f]	11410
	5	3e	100	90	2.02	44890 ^[f]	11410
	6	3f	100	86	1.89	43635 ^[f]	11410

[a] Conditions de polymérisations : CD_2Cl_2 (0.6 mL), ϵ -CL / Al = 100, [ϵ -CL] = 1M. [b] Conversion déterminée par RMN ¹H. [c] Rendement isolé. [d] Mesuré par SEC (chromatographie par exclusion stérique) à 25°C dans le THF relatif aux standards en polystyrène avec une correction de Mark-Houwink pour M_n [M_n (obs) = 0.56 M_n (SEC)]. [e] Distribution monomodale. [f] Distribution bimodale.

Figure III-25 : Polymérisation de l'*ɛ*-caprolactone amorcée par les complexes cationiques.

Les polymères obtenus ont été isolés avec d'excellents rendements (de 85% à 91%). Les données obtenues par SEC montrent en général pour les polymères obtenus un poids moléculaire élevé ($M_n > 30000 \ g.mol^{-1}$) pour les polymères obtenus. Les masses molaires observées (M_n (obs.)) pour les différents complexes sont plus élevées que les valeurs calculées (M_n (calc.)). En nous référant à un cas idéal de polymérisation dite « vivante » où il se forme une chaîne de polymères par centre métallique, nous devrions obtenir un M_n (calc.) = $11410 \ g.mol^{-1}$, [M_n (calc.) = nbre d'équivalent de monomère × masse molaire du monomère (M_n (calc.) = 100×114.10)]. Cette différence entre la valeur observée et théorique semble indiquer qu'une faible fraction de l'amorceur est impliquée dans la réaction de polymérisation.

La distribution de masse moléculaire est monomodale dans le cas des complexes 3a, 3c (entrées 1 et 3) et bimodale dans tous les autres cas. Cette distribution bimodale suggère la présence de deux sous populations de polyesters au sein du polymère isolé. Ces polyesters

peuvent provenir soit d'un réarrangement d'une partie du catalyseur en une seconde espèce catalytique active en polymérisation ou soit de réactions de transestérification intermoléculaire ou intramoléculaire comme cela a été récemment suggéré par Lee et al. dans le cas de complexes de titane. ¹⁰⁶

Les valeurs (I) obtenues pour les polymères à distribution monomodale (**entrées 1 et 3**) présentent des valeurs modérées de 1.60 et 1.64 respectivement. Les indices de polymolécularité (I) obtenus dans le cas d'une distribution bimodale, ne sont pas interprétables. Cet indice nous donne une idée de la distribution des masses molaires des différentes macromolécules au sein du polymère.

Afin de mieux comprendre la réactivité de l'ɛ-caprolactone avec ces complexes cationiques, nous avons étudié le mécanisme de cette réaction de polymérisation. L'insertion initiale de l'ɛ-caprolactone dans la liaison phénoxide-aluminium est l'étape d'initiation la plus probable permettant la polymérisation de l'ɛ-caprolactone (**figure III-26**).

Figure III-26 : Etape initiale proposée : monoinsertion de l'ε-caprolactone dans la liaison Al-OPh par ouverture de cycle du monomère.

De ce fait nous avons essayé de caractériser l'espèce issue de cette monoinsertion dans le complexe aluminique, en faisant réagir en quantité équimolaire les complexes cationiques et l'e-caprolactone. Malheureusement toutes nos tentatives d'observer en RMN ¹H ou d'isoler l'espèce mono insérée ont été infructueuses.

Les polymères d'ε-caprolactone obtenus ont été analysés par spectrométrie de masse en utilisant la technique de MALDI-TOF sur des échantillons préparés à partir des complexes **3b** et **3c** en présence de 50 équivalents de ε-caprolactone. Cette technique de spectrométrie de masse MALDI-TOF (Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight) est une technique d'ionisation douce, qui permet d'ioniser de grosses molécules. Dans l'analyse des

.

¹⁰⁶ Cho M. H., J. S. Yoon, I. M. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 2471.

¹⁰⁷ Si nous avions un polymère issu d'une polymérisation dite vivante toutes les macromolécules auraient la même longueur (et donc même masse molaire) si bien que l'indice de polymolécularité (**I**) serait proche de 1.

polymères, l'intérêt de cette technique est d'obtenir directement la masse exacte des espèces, permettant ainsi la détermination de la structure et des terminaisons des chaînes du polymère. Le procédé d'ionisation du MALDI-TOF passe par la capture d'un ion métallique (Na⁺ dans notre cas) qui forme un adduit chargé avec l'espèce moléculaire.

La **figure III-28** présente les spectres du polymère obtenu à partir du complexe **3b** en présence de cinquante équivalents d' ϵ -caprolactone. Nous observons dans cette gamme spectrale allant de 375 m/z à 4000 m/z une seule population de chaînes polymériques cycliques bien définie (**figure III-27**). Celle-ci est simplement identifiée en analysant les valeurs des masses obtenues. Par exemple, pour le pic le plus intense, nous avons une masse de 1391.806 g.mol⁻¹. Il suffit de retrancher la masse de l'ion Na⁺ : 1391.806 – 22.989 = 1368.817 g.mol⁻¹. La masse moléculaire exacte de l'entité monomère étant de 114.068 g.mol⁻¹, nous avons 1368.817 / 114.068 = 12.0. Ce pic correspond donc à un polymère cyclique de formule ($C_6H_{10}O_2$)₁₂. Nous procédons de la même manière pour tous les autres pics. Le spectre MALDI-TOF de la polycaprolactone obtenu dans le cas du complexe **3c** est pratiquement identique à celui du complexe **3b** ; de ce fait nous ne détaillerons pas ce spectre.

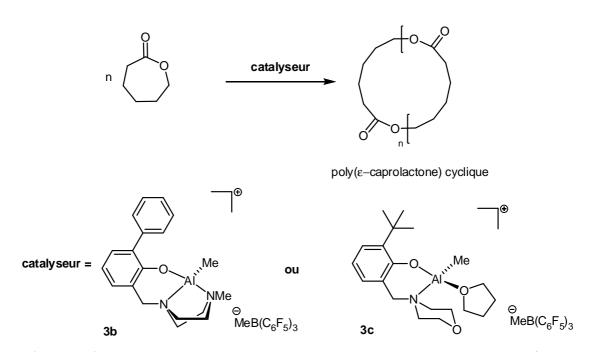


Figure III-27 : Formation de poly(ε -caprolactone) cyclique par les complexes 3c et 3b.

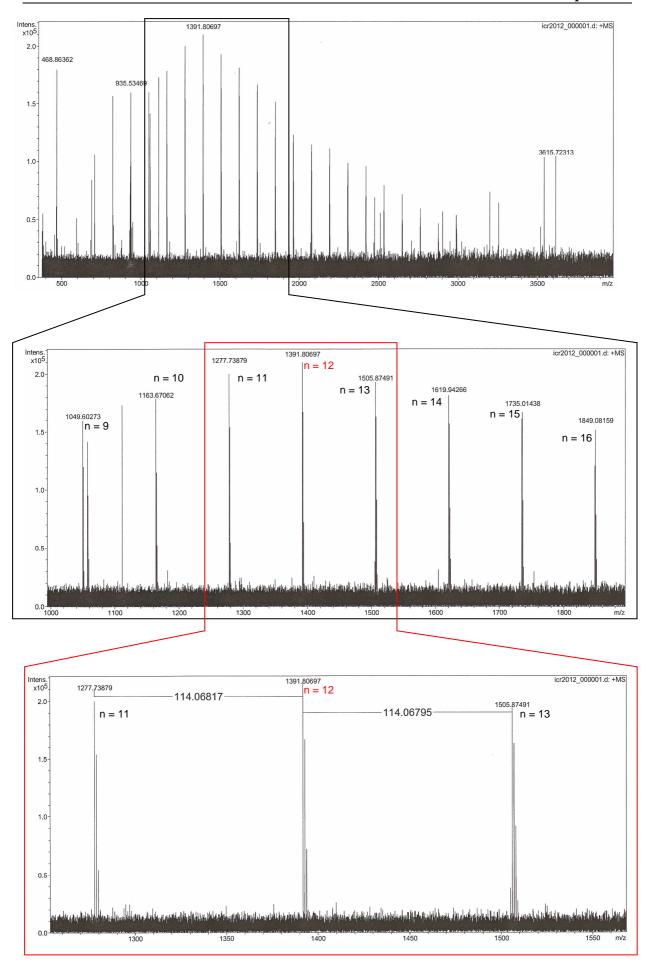


Figure III-28 : Spectre MALDI-TOF du polymère obtenu avec le complexe 3b.

Afin d'expliquer la formation de poly(ε-caprolactone) cyclique nous proposons le chemin mécanistique présenté **figure III-29**. La formation de polyesters cycliques par un tel mécanisme a été proposée récemment par Trifonov et al.¹⁰⁸ dans le cas de complexes de lanthanide catalysant la polymérisation de l'ε-caprolactone. Leurs études n'ont cependant pas pu établir sans ambiguïté la formation de tels polymères.

Figure III-29 : Mécanisme proposé pour la polymérisation par ouverture de cycle de l'ε-caprolactone par le complexe **3b**.

La première étape (**E1**) consiste probablement en la coordination de la lactone au centre aluminique cationique. Cette étape peut être suivie de l'insertion de la lactone dans la liaison aluminium oxygène (Al-OPh) pour former l'espèce **E2** au cours d'un processus d'initiation. Dans l'intermédiaire **E2** l'atome d'aluminium peut être stabilisé dans une géométrie tétraédrique soit par une liaison avec le ligand labile L' = NMe (comme schématisé) ou par l'oxygène du phénol. L'étape de propagation (**E3**) s'effectue par des insertions successives dans la liaison Al-O de l'ε-caprolactone jusqu'à l'étape de terminaison consistant en une fermeture du cycle pour former le polyester cyclique et ainsi régénérer le catalyseur.

¹⁰⁸ Williams C. E., Sinenkov M. A., Fukin G. K., Sheridan K., Lynam J. M., Trifinov A. A., Kerton F. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2008**, 3592.

Réactivité des complexes cationiques de l'aluminium synthétisés avec le rac-lactide

Etant donné la réactivité intéressante observée en polymérisation de l'ε-caprolactone, la réactivité avec le *rac*-lactide de nos six complexes cationiques ainsi qu'un complexe neutre (R = *t*Bu, R' = H, L' = NMe) a été étudiée. Nous avons réalisé ces études en suivant les mêmes conditions opératoires que pour la polymérisation de l'ε-caprolactone, ce qui nous a permis de suivre l'évolution de la réaction en RMN ¹H. Malheureusement, pour les différents complexes testés, nous n'avons observé aucune polymérisation du *rac*-lactide.

Par contre, lorsque les complexes cationiques **3b**, **3d** et **3f** portant un ligand labile L' = NMe sont mis en présence de 100 équivalents de *rac*-lactide pendant 1 heure à 38°C dans CD₂Cl₂, nous détectons par RMN ¹H la formation d'un mélange rac-lactide et de *méso*-lactide dans un ratio 3/1. Il faut noter que ce phénomène d'épimérisation ne s'observe ni dans le cas du complexe neutre dialkylé, ni dans le cas des complexes cationiques portant un ligand labile L' = O.

Afin d'expliquer cette réaction d'épimérisation nous proposons un mécanisme impliquant une réaction de tautomérisation via la formation d'un énolate. Nous présentons ce mécanisme **figure III-30** en prenant comme exemple le (R,R)-lactide.

La première étape consiste probablement en la coordination du lactide sur le centre aluminique cationique. L'acidité de Lewis du centre métallique cationique favorise certainement l'énolisation du lactide. Dans une deuxième étape, un des deux centres chiraux est déprotoné par l'amine tertiaire (NMe) présent sur le ligand du complexe aluminique, formant ainsi l'intermédiaire énolique qui peut ensuite être protoné sans préférence faciale provoquant ainsi l'épimérisation du centre chiral.

$$R = CPh_{3}, tBu, Ph$$

Figure III-30 : Mécanisme proposé pour la formation du méso-lactide.

Un exemple de formation de méso-lactide a été proposé récemment par Nishida et al. ¹⁰⁹, en effet ils ont observé une racémisation thermique du L-lactide. Ils ont obtenu un mélange à l'équilibre dans un rapport de « 1 : 1.22 : 0.99 » de « L : méso : D » lactide à 300°C après 120 minutes.

Conclusion

Les travaux que nous avons détaillés dans ce **Chapitre III** présentent les différentes étapes permettant la synthèse de nouveaux complexes cationiques d'aluminium stables et bien définis. Nous avons montré que ces espèces possèdent un fort caractère acide de Lewis et présentent une activité intéressante vis à vis de la polymérisation de l'ε-caprolactone permettant la formation sélective et exclusive de polyesters cycliques à partir du monomère de l'ε-caprolactone. Ces poly(ε-caprolactone) cycliques peuvent présenter des caractéristiques physiques intéressantes ou complémentaires aux polymères linéaires classiquement synthétisés. Ils pourraient de ce fait être utilisés dans la conception de nouveaux matériaux biodégradables ou biocompatibles. Ces complexes cationiques sont cependant inactifs en

10

¹⁰⁹ Tsukegi T., Motoyama T., Shirai Y., Nishida H., Endo T., *Polymer Degradation and Stability* **2007**, 92, 552.

polymérisation du *rac*-lactide ; au lieu de cela nous observons une réaction de tautomérisation induisant la formation de *méso*-lactide.

Il serait intéressant de poursuivre cette étude par la synthèse et l'étude en réactivité des complexes cationiques d'aluminium de type $\{L_2X\}AlOiPr^+$ obtenu à partir des précurseurs alkyles aluminium que nous avons synthétisés et étudiés.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction d'hydrosilylation asymétriques des cétones catalysée par des précurseurs de cuivre(I) en présence d'une diphosphine chirale économiquement très intéressante qui est la (R)-BINAP. Après une phase d'optimisation des paramètres de la réaction, nous avons établi que ce système catalytique chiral a un excellent caractère énantiosélectif pour la réduction de diverses cétones prochirales à substituants aryle-alkyle. Des études sur la cinétique de la réaction mais également des mesures des effets cinétiques isotopiques, des marquages isotopiques et des calculs théoriques nous ont permis d'établir le cycle catalytique complet de notre système.

Dans un deuxième temps, nous avons montré que l'utilisation d'un silane comme source d'hydrure en présence d'un catalyseur de cuivre(I) pouvait être utilisé dans une réaction de couplage en vue de procéder à un dédoublement cinétique d'alcools secondaires. Malgré les résultats modérés que nous avons obtenus en termes de sélectivité, ces derniers valident le concept initial et original qui reposait sur la possibilité d'utiliser comme support un polymère fonctionnalisé pour un processus de dédoublement cinétique. L'utilisation combinée dans ce processus d'un polymère tel que le pmhs et d'une source de cuivre comme catalyseur rendent ce système catalytique attrayant car ils sont tous deux économiquement et écologiquement (en étant que moyennement toxique) avantageux. Au cours de ces études, il nous a été permis de montrer que le processus de dédoublement cinétique n'est possible que lorsque le silane porte une chiralité. La présence d'un ligand énantiopur associé au complexe de cuivre ne donne pas de processus énantiosélectif.

Enfin, dans une dernière partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux complexes cationiques d'aluminium stables et bien définis. Nous avons montré que ces espèces possèdent un fort caractère acide de Lewis et présentent une activité intéressante vis à vis de la polymérisation de l'ε-caprolactone permettant la formation sélective et exclusive de polyesters cycliques à partir du monomère de l'ε-caprolactone. Ces polymères pourraient être utilisés dans la conception de nouveaux matériaux biodégradables ou biocompatibles.

Experimental part

I)	General Procedure	147
	1) Materials	147
	2) Solvents	147
	3) Nuclear Magnetic Resonance (NMR)	147
	4) Mass Spectroscopy	148
	5) Elemental Analysis	148
	6) Gas Chromatography	148
	7) HPLC	148
	8) SEC (Size Exclusion Chromatography)	148
	9) X-Ray Crystallography	149
II	Chapter I: experimental part	149
	1) General procedure for the hydrosilylation reaction (example of scheme II-3 entry 5 and scheme II-4 entry 1)	149
	2) Typical procedure for the optimization reactions (scheme II-6, entry 5)	150
	3) Typical procedure for the reaction under oxygen (scheme II-10)	150
	4) Influence of the temperature on the selectivity (scheme II-5 and scheme II-7)	150
	5) General procedure for the screening of the substrates (scheme II-12)	151
	6) Product yields and ee determination	151
	7) Deuterium isotope effects for the reduction of acetophenone (scheme III-11)	155
	8) Typical procedure for the hydrogen/deuterium marking reaction (scheme V-2)	155
	9) Typical procedure for the hydrogen/deuterium exchange characterization (scheme V-4)	155

III) Chapter II: experimental part	156
1) General procedure for the kinetic resolution presented in scheme II-5 (entry 6)	156
2) General procedure for the kinetic resolution in scheme II-7	156
3) Representative procedure for scheme II-8 and scheme II-9	157
IV) Chapter III: experimental part	157
1) Synthesis of the aminophenol ligands (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f)	157
2) Synthesis of the neutral aluminium complexes (2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f)	161
3) Synthesis of the cationic aluminium complexes (3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f)	164
4) Polymerization of ε-caprolactone initiated by complex 3b	168
5) Crystal data and refinement details for the different complexes (2b, 2c, 2e)	169

Experimental part

I) General Procedure

1) Materials

All manipulations, except those indicated, were performed under a nitrogen atmosphere using standard Schlenk techniques and a glove box.

All substrats and all reagents which were commercially available were used as received. The achiral biphosphine: 2,2'-dimethyl-1,3-bis(diphenylphosphino)propane was provided by clariant and purified by a recrystallization. The reactant $B(C_6F_5)_3$ was commercially available, but were used after recrystallization. Different silanes as $(Mes)_2SiH_2$, $(1-naphtyl)PhSiH_2$, $(o-Tolyl)PhSiH_2$) and $PhtBuSiH_2$ were not commercially available and were synthesized in the laboratory by V. César during his PhD by following this general scheme:

These silanes were then used in our asymmetric hydrosilylation reactions.

2) Solvents

Diethyl ether, THF, toluene and dichloromethane were collected from a solvent purification system (MBRAUN) and dried over activated molecular sieves before being used.

3) Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on the following spectrometer:

- Bruker AV 300 (¹H 300 MHz, ¹³C 75 MHZ, ¹⁹F 282 MHZ).

Spectra were recorded using the residual peak of the deuterated solvent as internal standard. Chemical shifts are given in ppm (δ) compared to TMS (tetramethylsilane).

4) Mass Spectroscopy

All MS analysis (MALDI-TOF, FAB, ESI) were performed by the service commun de spectrométrie de masse de l'University Louis Pasteur.

5) Elemental Analysis

Elemental Analysis were obtained at the micro-analytic service of the University Louis Pasteur.

6) Gas Chromatography

Ee determinations were carried out using a chiral capillary column (chiraldex B-PM, β -cyclodextrin, permethylated, 50 m \times 0.25 mm \times 0.25 $\mu m)$ on a Shimadzu GC 14B apparatus: $T_{inj}=200^{\circ}\text{C}$, $T_{det}=200^{\circ}\text{C}$ (Flame Ionization Detector), carrier gas: He.

7) HPLC

HPLC was carried out using either a Daicel Chiralcel OD or AD column (0.86 cm \times 25 cm). Eluant: hexane / isopropanol (ratio depending on the compound).

8) SEC (Size Exclusion Chromatography)

All the SEC analysis were performed by the Dr. Alain Rameau at the Institut Charles Sadron (University Louis Pasteur).

9) X-Ray Crystallography

X-Ray diffraction studies were carried out by Dr. Lydia Brelot at the service commun de cristallographie de l'Université Louis Pasteur. Crystal Data were collected at 173 K using a MoK α graphite monochromated ($\lambda = 0.70073$ Å) radiation on a Nonius KappaCCD diffractometer and transferred to a DEC Alpha wokstation; for all subsequent calculations the Nonius OpenMoleN package was used. 110 The structures were solved using direct methods with absorption corrections being part of the scaling procedure of the data reductions. After refinement of the heavy atoms, difference Fourier maps revealed the maxima of the residual electron density close to the positions expected for the hydrogen atoms; they were introduced as fixed contributors in the structure factor calculations with fixed coordinates (C-H: 0,95 Å) and isotropic temperature factors (B(H) = 1,3 B_{eqv} (C) \mathring{A}^2) but not refined. Full least-square refinements on F^2 . A final difference map revealed no significant maxima of electron density. The scattering factor coefficients and the anomalous dispersion coefficients were taken from the following reference. 111

II) Chapter I: Experimental part

1) General procedure for the hydrosilylation reaction (example of scheme II-3 entry 5 and scheme II-4 entry 1):

In a glove box, a schlenk tube was charged with CuCl (0.025 mmol), NaOtBu (0.025 mmol) and (R)-BINAP (0.025 mmmol). Dry toluene was then added (5.0 mL). The schlenk tube equipped with a stirring bar and a septum cap was then taken out of the glove box and the solution was stirred for 10 minutes at room temperature. The desired silane (PhMeSiH₂, 1.0 mmol) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 30 minutes at room temperature, the colour of the solution change immediately to orange. Acetophenone (0.5 mmol) was then added and the resulting solution was allowed to react at room temperature for 8 hours. A solution of NaOH in methanol was added (2 mL, 1.0 M) and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. After evaporation of the solvents, the product was

 OpenMoleN, Interactive Structure Solution, Nonius: Delft, 1997.
 Cromer D. T., Waber J. T., International Tables for X-Ray Crystallography, The Kynoch Press: Birmingham, **1974**.

purified by a column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2) which afforded 60.4 mg (99% yield) of (R)-1-phenylethanol in 81% ee.

2) <u>Typical procedure for the optimization reactions (example of scheme II-6, entry 5):</u>

In a glove box, a schlenk tube was charged with CuCl (0.025 mmol), NaOtBu (0.025 mmol) and (R)-BINAP (0.025 mmmol) and the solvent (toluene) was added (5.0 mL). The schlenk tube equipped with a stirring bar and a septum cap was then taken out of the glove box and the solution was stirred for 10 minutes at room temperature. The desired silane (PhMeSiH₂, 1.0 mmol) was then added dropwise and the resulting solution was stirred for 30 minutes at room temperature, the colour of the solution change immediately to orange. The vial was then cooled to the desired temperature (-78°C) and acetophenone (0.5 mmol) was then added and the resulting yellow solution was allowed to react at this temperature for 18 hours. A solution of NaOH in methanol was added (2 mL, 1.0 M) and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. After evaporation of the solvents, the product was purified by a column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) which afforded 60.4 mg (99% yield) (R)-1-phenylethanol in 93% ee.

3) <u>Typical procedure for the reaction under oxygen (scheme II-10):</u>

In a glove box, a schlenk tube was charged with CuCl (0.025 mmol), NaOtBu (0.025 mmol) and (R)-BINAP (0.025 mmmol) and toluene was added (5.0 mL). The schlenk tube equipped with a stirring bar and a septum cap was then taken out of the glove box and the solution was stirred for 10 minutes at room temperature. PhMeSiH₂ (1.0 mmol) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 30 minutes at room temperature, the colour of the solution change immediately to orange. Acetophenone (0.5 mmol) was added and the schlenk tube was maintained under an atmosphere of oxygen. The resulting yellow solution was allowed to react at room temperature. At different times an amount of the main solution was taken out, hydrolyzed with a solution of NaOH in methanol and filtered through a small amount of silica. The conversion was determined by ¹H NMR.

4) Influence of the temperature on the selectivity (scheme II-5 and scheme II-7):

The temperature dependence of the catalyst performance was determined following the general procedure for the hydrosilylation of acetophenone in the range of -78°C to 20°C using the classical catalytic system and the desired silane; for a catalysis reaction time of 15 hours.

5) General procedure for the screening of the substrates (scheme II-12):

In a glove box, a schlenk tube was charged with the desired catalyst [CuCl (0.025 mmol), NaOtBu (0.025 mmol) and (R)-BINAP (0.025 mmmol)] and dry toluene was added (5.0 mL). The schlenk tube equipped with a stirring bar and a septum cap was taken out of the glove box and the solution was stirred for 10 minutes at room temperature. PhMeSiH₂ 1.0 mmol was added dropwise and the resulting solution was stirred for 30 minutes at room temperature, the colour of the solution change immediately to orange. The vial was cooled to 78°C and the desired ketone (0.5 mmol) was added and the resulting solution was allowed to react at this temperature for 18 hours. A solution of NaOH in methanol was added (2 mL, 1.0 M) and the resulting was stirred for 1 h at room temperature. After evaporation of the solvents, the product was purified by a column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) which afforded the desired corresponding alcohol.

6) Product yields and ee determination:

Yields refer to isolated yields of compounds estimated to be >95% pure as determined by ¹H NMR. Yields and ee's are the average of at least two corroborating runs.

Absolute configurations of enantiomerically enriched alcohols were determined by comparing the sign of their opical activities with those reported in the literature. Separation conditions and retention times are listed in **table 1**. Racemic compounds analogous to the enantiomerically enriched alcohols were prepared by reduction of the corresponding ketone with LiAlH₄ in diethylether. When necessary the acetate derivative of the alcohol was synthesized using $Ac_2O / Et_3N / DMAP$ (cat.) in CH_2Cl_2 .

 ⁽a) Kuwano R., Sawamura M., Shirai J., Takahashi M., Ito Y., Bull. Chem. Soc. Jpn. 2000, 73, 485; (b)
 César V., Bellemin-Laponnaz S., Gade L. H., Angew. Chem. 2004, 116, 1036; Angew. Chem. Int Ed. 2004, 43, 1014; (c)
 César V., Bellemin-Laponnaz S., Wadepohl H., Gade L. H., Chem. Eur. J. 2005, 11, 2862.

Product or its derivative	Ee assay	Conditions	Retention time of enantiomer with indicated configuration (min.)	Retention time of enantiomer with opposite configuration (min.)
QH -	GC chiraldex BPM	120 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	11.81	12.18
QH ————————————————————————————————————	GC chiraldex BPM	110 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	49.88	51.61
OH :	GC chiraldex BPM	150 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	54.11	51.47
QH —	GC chiraldex BPM	120 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	20.32	23.14
QH -	GC chiraldex BPM	120 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	17.52	18.47
QH -	GC chiraldex BPM	120 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	17.57	18.01

QH ————————————————————————————————————	GC chiraldex BPM	110 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa 34.08		35.12
OH MeO	GC chiraldex BPM	140 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	18.69	19.11
QH F	GC chiraldex BPM	120 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	13.99	14.62
QH CI	GC chiraldex BPM	120 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	17.96	18.67
QH Br	GC chiraldex BPM	120 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	26.80	28.07
OH .	HPLC chiralcel OD column	hexane/isopropanol 95/5 flow: 1 mL/min	12.8	11.25
OH F ₃ C CF ₃	GC chiraldex BPM	110 °C Carrier Gas Pressure 170 kPa	16.89	15.78

		110 °C during 2 min.		
		then 1°C / min. to		
011	GC chiraldex			
QH		130°C	26.80	28.07
	BPM	Carrier Gas Pressure		
<u> </u>		170 kPa		
		110 °C during 2 min.		
		then 1°C / min. to	39.73	
OH	GC chiraldex	130°C		40.77
	BPM	Carrier Gas Pressure		
		170 kPa		
0		115 °C		
		Carrier Gas Pressure	38.62	39.12
	GC chiraldex	170 kPa		
,	BPM			
		140 °C		
QAc		Carrier Gas Pressure	40.98	39.77
	GC chiraldex	170 kPa	40.96	39.11
	BPM	T/O IXI W		
		120 °C		
OH		Carrier Gas Pressure	25.25	25.55
	GC chiraldex		26.25	25.55
	BPM	170 kPa		
		120 °C		
OAc .		Carrier Gas Pressure	50.55	40.15
	GC chiraldex	170 kPa	50.75	48.15
	BPM	170 M u		
		140 °C		
OH OMe	~~	Carrier Gas Pressure	59.60	56 57
Owle	GC cilitatuex	170 kPa	58.60	56.57
	BPM			

 Table 1: Methods for determination of ee.

7) Deuterium isotope effects for the reduction of acetophenone (scheme III-11):

The general procedure for the hydrosilylation of acetophenone was followed using the classical catalytic system and a stock solution of the silane and the deutero-silane (2.2 mmol, 1.1 mmol silane + 1.1 mmol deuterated silane) at room temperature. The crude mixture and the purified product were used to measure the ratio of nondeuterated and deuterated products by comparing the integrations in ${}^{1}\text{H-NMR}$ of PhCH(OZ)CH₃ (q at $\delta = 4.78$) and PhCH(OZ)CH₃ + PhCD(OZ)CH₃ (pseudo-s + d at $\delta = 1.38$).

8) <u>Typical procedure for the hydrogen/deuterium marking reaction (example of scheme V-2):</u>

In a glove box, a schlenk tube was charged with [CuCl (0.25 mmol), NaOtBu (0.25 mmol), rac-BINAP (0.25 mmmol)] and dissolved in THF (20 mL). The schlenk tube equipped with a stirring bar and a septum cap was then taken out of the glove box and the solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The desired silane (Ph₂SiH₂, 0.25 mmol) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 2 hours at room temperature, the colour of the solution change to yellow. The vial was then cooled to -78°C, Ph₂SiD₂ (0.25 mmol) immediately follow by acetophenone (0.25 mmol) were added and the resulting yellow solution was allowed to react at this temperature for 1 hour. A solution of NaOH in methanol was added (5 mL, 1.0 M) and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. After evaporation of the solvents, the product was purified by a column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) which afforded 29 mg (96% yields) 1-phenylethanol. The ratio H/D was determined by RMN ¹H and revealed a H/D ratio of 60/40.

9) <u>Typical procedure for the hydrogen/deuterium exchange characterization</u> (scheme V-4):

In a glove box, a vial was charged with [CuCl (0.01 mmol), NaOtBu (0.01 mmol), the desired phosphine (rac-BINAP or dmdp)] (0.01 mmmol) and dissolved in C_6D_6 (0.6 mL). This solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The desired silane MePhSiH₂ (0.3 mmol) was then added dropwise and the resulting solution was stirred for 30 minutes at room temperature, the colour of the solution change to orange. The resulting solution was then charged in to a NMR tube and taken out of the glove box. The sample was allowed to

stand at 25°C before adding the desired silane (0.3 mmol) Ph₂SiD₂. The reaction progress was monitored by measuring by ¹H NMR spectroscopy.

III) Chapter II: Experimental part

1) General procedure for the kinetic resolution presented in scheme II-5 (entry 6):

A Schlenk tube was charged with CuCl (0.025 mmol), NaO-tBu (0.025 mmol) and (R)-BINAP (0.025 mmol). Dry toluene was added (5.0 mL) and the solution was stirred for 20 min at room temperature. After this time, the Ph₂SiH₂ (0.5 mmol) was added drop wise followed by (R)-phenylethanol (0.5 mmol, 99% ee) a small effervescence of hydrogen was observed. The yellow solution was stirred at this temperature until all the alcohol had reacted with the silane (followed by TLC). Then two equivalents (1 mmol) of (+/-) phenylethanol were added drop wise and an important effervescence of hydrogen was observed. The solution was stirred at room temperature for 4 hours and a small alliquot was analysed by ¹H NMR to determine the conversion (50%). After this time the solution was filtered through a chromatography column in order to obtain the unreacted alcohol; GC analysis revealed a 34% ee of the (R) enantiomer. The polysilanol was then hydrolysed by using a 1M NaOH/MeOH solution in order to recover the 'attached' alcohol; GC analysis revealed a 31% ee (R, calculated 32% ee). These ee values correspond to a selectivity factor (s) of 2.8 at 50% conversion.

2) General procedure for the kinetic resolution presented in scheme II-7:

A Schlenk tube was charged with CuCl (0.025 mmol), NaO-*t*Bu (0.025 mmol) and (*R*)-BINAP (0.025 mmol). Dry toluene was added (5.0 mL) and the solution was stirred for 20 min at room temperature. After this time the desired silane (0.5 mmol) was added drop wise followed by the acetophenone (0.5 mmol). The yellow solution was stirred at -78°C until all the starting ketone has reacted (followed by TLC). The solution was then heated at room temperature and two equivalents (1mmol) of (+/-) phenylethanol were added drop wise, an important effervescence of hydrogen was observed. The same procedure as above was then followed.

3) Representative procedure for scheme II-8 and scheme II-9:

A Schlenk tube was charged with CuCl (0.025 mmol), NaO-tBu (0.025 mmol) and the (R)-BINAP (0.025 mmol). Dry toluene was added (5.0 mL) and the solution was stirred for 20 min at room temperature. PMHS (0.5 mmol of "SiH") was added dropwise followed by the alcohol (R)-phenylethanol (ee = 99%) (0.5 mmol), a small effervescence of hydrogen was observed. The yellow solution was stirred at room temperature until all the alcohol has reacted with the silane (followed by TLC). Then two equivalents (1 mmol) of (+/-) phenylethanol were added dropwise, an important effervescence of hydrogen was observed. The solution was stirred at room temperature for 4 hours. After this time the solution was filtered through a pad of silica (CH₂Cl₂ as solvent) in order to obtain the recovered alcohol and the polysilanol. A GC analysis gave us 31% ee (the major enantiomer has R as absolute configuration) for the recovered alcohol (0.5 mmol). The polysilanol was then hydrolysed by using a 1M NaOH/MeOH solution in order to recover the alcohol in 70% yield (0.71 mmol). A GC analysis gave an ee value of 32% (R) (calculated: 33.5% ee). These ee values correspond to a selectivity factor (s) of 2.5 at 50% conversion.

IV) Chapter III: Experimental part

1) Synthesis of the aminophenol ligands (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f)

$2-\{CH_2N(C_4H_8O)\}-6-Ph-C_6H_3OH$ (1a).

In a 250 mL round-bottom flask, 2-Ph- C_6H_4OH (4.42 g, 25.9 mmol), formaldehyde (3 eq., 77 mmol, 5.92 mL of a 37% weight water solution) and 1.2 equivalent of morpholine (31.1 mmol, 2.7 mL) were added and

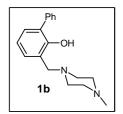
dissolved in 70 mL of ethanol. The mixture was refluxed and the reaction was monitored by CCM revealing that the reaction was complete after 12 hours. The mixture was then allowed to cool to room temperature and the volatiles were removed under vacuum. The pure aminophenol was isolated as analytically pure colourless solid after purification of the crude mixture via a silica gel column chromatography using as eluent a 4/1 pentane/Et₂O mixture: Rf = 0.4, m = 2.4 g (9.1 mmol; 35% yield).

Data for 1a:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.60$ (br s, 4H, N-C H_2 CH₂-O), 3.72 (br s, 4H, N-CH₂CH₂-O), 3.77 (s, 2H, PhC H_2), 6.84 (t, ${}^3J_{\rm HH} = 7.5$ Hz, 1H, Ph), 7.00 (dd, ${}^3J_{\rm HH} = 7.5$ Hz, ${}^4J_{\rm HH} = 1.8$ Hz, 1H, Ph), 7.24-7.36 (m, 2H, Ph), 7.39-7.47 (m, 2H, Ph), 7.57-7.63 (m, 2H, Ph), 11.07 (br. s, 1H, OH).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 52.8$ (N-CH₂CH₂-O), 62.1 (PhCH₂), 66.7 (N-CH₂CH₂-O), 119.3 (*Ph*), 121.0 (*Ph*), 126.9 (*Ph*), 128.1 (*Ph*), 128.2 (*Ph*), 129.0 (*Ph*), 129.3 (*Ph*), 130.1 (*Ph*), 138.4 (*Ph*), 154.7 (*Ph*).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{17}H_{19}NO_2$: C 75.81; H 7.11; N 5.20; found: C, 76.06; H 6.74; N 5.22.



$2-\{CH_2N(C_4H_8NMe)\}-6-Ph-C_6H_3OH$ (1b).

In a 250 mL round-bottom flask, 2-Ph- C_6H_4OH (4.42 g, 25.9 mmol), formaldehyde (3 eq., 77 mmol, 5.92 mL of a 37% weight water solution) and 1.2 equivalent of *N*-methylpiperazine (31.1 mmol, 3.5 mL) were added

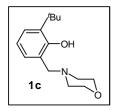
and dissolved in 70 mL of ethanol. The mixture was refluxed and the reaction was monitored by CCM revealing that the reaction was complete after 12 hours. The mixture was then allowed to cool to room temperature and the volatiles were removed under vacuum. The pure aminophenol was isolated as analytically pure colourless solid after purification of the crude mixture via a silica gel column chromatography using as eluent a 7/3 Et₂O/EtOH mixture: Rf = 0.12, m = 5.4 g (19.1 mmol; 74% yield).

Data for 1b:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, NMe), 2.44 (m, 8H, N-CH₂CH₂-N), 3.64 (s, 2H, PhCH₂), 6.74 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, Ph), 6.87 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, Ph), 7.16-7.38 (m, 4H, Ph), 7.64 (dd, ³J_{HH} = 8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 2H, Ph), 10.50 (br. s, 1H, OH).

 13 C{ 1 H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 45.9 (NMe), 52.5 (N-CH₂CH₂-N), 54.8 (N-CH₂CH₂-N), 61.6 (PhCH₂), 119.1 (Ph), 121.6 (Ph), 126.8 (Ph), 128.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.8 (Ph), 129.4 (Ph), 130.0 (Ph), 138.6 (Ph), 154.9 (Ph).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{18}H_{22}N_2O$: C 76.56; H 7.85; N 9.92; found: C 76.45; H 7.78; N 9.82.



$2-\{CH_2N(C_4H_8O)\}-6-tBu-C_6H_3OH$ (1c).

In a 100 mL round-bottom flask, $2-tBu-C_6H_4OH$ (2 mL, 13.3 mmol), formaldehyde (3 eq., 40 mmol, 3 mL of a 37% weight water solution) and 1.2 equivalent of morpholine (16 mmol, 1.4 mL) were added and dissolved

in 40 mL of ethanol. The mixture was refluxed and the reaction was monitored by CCM revealing that the reaction was complete after 10 hours. The mixture was then allowed to cool to room temperature and the volatiles were removed under vacuum. The pure aminophenol was isolated as analytically pure colourless solid after purification of the crude mixture via a silica gel column chromatography using as eluent a 4/1 pentane/Et₂O mixture:

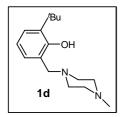
Rf = 0.32, m = 1.64 g (6.7 mmol; 50% yield).

Data for 1c:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.65 (s, 9H, ^tBu), 1.92 (br. s, 4H, NC*H*₂), 3.15 (s, 2H, PhC*H*₂), 3.37 (br. s, 4H, OC*H*₂), 6.71 (dd, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.6 Hz, 1H, *Ph*), 6.83 (t, ³*J*_{HH} = 7.2 Hz, 1H, *Ph*), 7.31 (dd, ³*J*_{HH} = 8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.6 Hz, 1H, *Ph*), 11.31 (br. s, 1H, O*H*).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.5 (CMe₃), 34.7 (CMe₃), 45.4 (NMe), 52.4 (N-CH₂CH₂-O), 54.6 (N-CH₂CH₂-O), 61.9 (PhCH₂), 66.2 (OCH₂), 118.6 (Ph), 121.0 (Ph), 126.3 (Ph), 126.9 (Ph), 136.4 (Ph), 156.9 (Ph).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{15}H_{23}NO_2$: C 72.25; H 9.30; N 5.62; found: C 72.39; H 9.20; N 5.56.



$2-\{CH_2N(C_4H_8NMe)\}-6-tBu-C_6H_3OH (1d).$

In a 100 mL round-bottom flask, 2-*t*Bu-C₆H₄OH (2 mL, 13.3 mmol), formaldehyde (3 eq., 40 mmol, 3 mL of a 37% weight water solution) and 1.2 equivalent of *N*-methylpiperazine (16 mmol, 1.8 mL) were added and

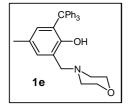
dissolved in 40 mL of ethanol. The mixture was refluxed and the reaction was monitored by CCM revealing that the reaction was complete after 10 hours. The mixture was then allowed to cool to room temperature and the volatiles were removed under vacuum. The pure aminophenol was isolated as analytically pure colourless solid after purification of the crude mixture via a silica gel column chromatography using as eluent a 4/1 Et₂O/EtOH mixture: Rf = 0.27, m = 2.3 g (8.8 mmol; 66% yield).

Data for 1d:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.67$ (s, 9H, ^tBu), 1.94 (s, 3H, NMe), 2.06-2.16 (br, 8H, N-CH₂CH₂-N), 3.22 (s, 2H, PhCH₂), 6.76 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, Ph), 6.86 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, Ph), 7.31 (dd, ³J_{HH} = 8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, Ph), 11.31 (br, 1H, OH).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.5 (CMe₃), 34.7 (CMe₃), 45.4 (NMe), 52.0 (N-CH₂CH₂-N), 54.6 (N-CH₂CH₂-N), 61.5 (PhCH₂), 118.4 (Ph), 121.4 (Ph), 126.1 (Ph), 127.4 (Ph), 136.4 (Ph), 157.2 (Ph).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{16}H_{26}N_2O$: C 73.24; H 9.99; N 10.68; found: C 73.18; H 10.03; N 10.60.



$6-\{CH_2N(C_4H_8O)\}-2-CPh_3-4-Me-C_6H_3OH$ (1e).

In a 100 mL round-bottom flask, the disubstituted phenol $2\text{-CPh}_3\text{-}$ C_6H_4OH (1 g, 2.85 mmol), formaldehyde (10 eq., 28.5 mmol, 1 mL of a 37% weight water solution) and 1.2 equivalent of morpholine (3.42

mmol, 0.3 mL) were added and dissolved in 40 mL of ethanol. The mixture was refluxed and the reaction was monitored by CCM revealing that the reaction was complete after 40 hours, and upon cooling to room temperature, the aminophenol precipitated out of the solution as a colourless solid. The mixture was then filtered and the colourless solid washed with cold ethanol and pentane to afford, after drying under vacuum, pure $6-\{CH_2N(C_4H_8O)\}-2-CPh_3-4-Me-C_6H_3OH$:

m = 800 mg (1.8 mmol; 63% yield).

Data for 1e:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, PhC*H*₃), 2.19-2.25 (m, 4H, N-CH₂C*H*₂-O), 3.33-3.49 (m, 4H, N-CH₂C*H*₂-O), 3.57 (s, 2H, PhC*H*₂), 6.76 (d, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, 1H, *Ph*), 6.90 (d, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, 1H, *Ph*), 7.11-7.23 (m, 15H, C*Ph*₃), 10.36 (br. s, 1H, O*H*).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.91 (Ph-*C*H₃), 52.3 (N-*C*H₂CH₂-O), 61.5 (N-*C*H₂CH₂-O), 63.2 (Ph*C*H₂), 66.3 (*C*Ph₃), 121.4 (*Ph*), 125.4 (*Ph*), 126.5 (*Ph*), 126.9 (*Ph*), 128.8 (*Ph*), 130.8 (*Ph*), 131.01 (*Ph*), 134.4 (*Ph*), 146.01 (*Ph*), 153.5 (*Ph*).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{31}H_{31}NO_2$: C 82.82; H 6.95; N 3.12; found: C 82.01; H 7.00; N 2.92.

$6-\{CH_2N(C_4H_8NMe)\}-2-CPh_3-4-Me-C_6H_3OH$ (1f).

In a 100 mL round-bottom flask, the disubstituted phenol $2\text{-CPh}_3\text{-}$ C_6H_4OH (1 g, 2.85 mmol), formaldehyde (10 eq., 28.5 mmol, 1 mL of a 37% weight water solution) and 1.2 equivalent of *N*-methylpiperazine

(3.42 mmol, 0.4 mL) were added and dissolved in 40 mL of ethanol. The mixture was refluxed and the reaction was monitored by CCM revealing that the reaction was complete after 40 hours, and upon cooling to room temperature, the aminophenol precipitated out of the solution as a colourless solid. The mixture was then filtered and the colourless solid washed with cold ethanol and pentane to afford, after drying under vacuum, pure 6- $\{CH_2N(C_4H_8NMe)\}$ -2- CPh_3 -4-Me- C_6H_3OH :

m = 900 mg (2 mmol; 70% yield).

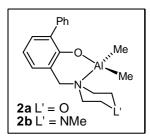
Data for 1f:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.16 (s, 3H, NC*H*₃), 2.18 (s, 3H, PhCH₃), 2.31-2.52 (m, 8H, N-CH₂C*H*₂-N), 3.70 (s, 2H, PhC*H*₂), 6.75 (d, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, 1H, *Ph*), 6.90 (d, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, 1H, *Ph*), 7.16 (m, 15H, C*Ph*₃), 10.18 (br. s, 1H, O*H*).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.9 (Ph-*C*H₃), 45.8 (N*C*H₃), 52.0 (N-*C*H₂CH₂-N), 54.4 (N-*C*H₂CH₂-N), 61.1 (Ph*C*H₂), 63.2 (*C*Ph₃), 121.9 (*Ph*), 125.4 (*Ph*), 126.4 (*Ph*), 126.9 (*Ph*), 128.6 (*Ph*), 130.7 (*Ph*), 131.1 (*Ph*), 134.2 (*Ph*), 146.1 (*Ph*), 153.7 (*Ph*).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{32}H_{34}N_2O$: C 83.08; H 7.41; N 6.06; found: C 83.40; H 7.56; N 5.59.

2) Synthesis of the neutral aluminium complexes (2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f)



 $[2-\{CH_2N(C_4H_8L')\}-6-Ph-C_6H_3O]AlMe_2\ (2a,\ L'=O;\ 2b,\ \ L'=NMe).$

In a glove box, a dichloromethane solution (5 mL) of the appropriate aminophenol (**1a** or **1b**, 4.40 mmol) precooled at -40 °C was slowly added via a pipette to a 20 mL vial containing a dichloromethane

solution (5 mL) of AlMe₃ (317 mg, 4.40 mmol) also precooled at -40 °C. With a loosely capped vial to allow methane escape, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The obtained white suspension was then evaporated to yield a colourless solid as a crude product. Recrystallization of this solid from 10/1

pentane/Et₂O mixture at -40 °C afforded in both cases pure aluminium dimethyl complexes **2a-b** as colourless solids (**2a**: 87% yield; **2b**: 75% yield).

Data for 2a:

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = -0.55 (s, 6H, AlMe₂), 1.61-1.70 (m, 2H, N-CH₂CH₂-O), 2.40-2.45 (m, 2H, N-CH₂CH₂-O), 3.11-3.18 (m, 5H, PhC*H*₂ and N-CH₂CH₂-O), 3.25-3.34 (m, 2H, N-CH₂CH₂-O), 6.63 (dd, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, 1H, *Ph*), 6.78 (t, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, 1H, *Ph*), 7.15 (t, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, 1H, *Ph*), 7.33 (t, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, 2H, *Ph*), 7.46 (dd, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, 1H, *Ph*), 7.89 (dd, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.2 Hz, 2H, *Ph*).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = -9.1 (AlMe₂), 52.9 (N-CH₂CH₂-O), 60.8 (N-CH₂CH₂-O), 62.6 (PhCH₂), 117.3 (*Ph*), 120.5 (*Ph*), 126.5 (*Ph*), 127.9 (*Ph*), 129.0 (*Ph*), 129.5 (*Ph*), 131.3 (*Ph*), 131.9 (*Ph*), 139.5 (*Ph*), 157.3 (*Ph*).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{19}H_{24}AINO_2$: C 70.13; H 7.43; N 4.30; found: C 69.9; H 7.53; N 4.39.

Data for 2b:

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = -0.48 (s, 6H, Al Me_2), 1.83 (s, 3H, NMe), 1.95-1.98 (m, 6H, N-C H_2 C H_2 -N), 2.65-2.70 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -N), 3.26 (s, 2H, PhC H_2), 6.68 (dd, ³ J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴ J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, Ph), 6.79 (t, ³ J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, Ph), 7.14 (t, ³ J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, Ph), 7.32 (t, ³ J_{HH} = 8.5 Hz, 2H, Ph), 7.47 (dd, ³ J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴ J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, Ph), 7.93 (dd, ³ J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴ J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, Ph).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = -9.1 (Al Me_2), 45.2 (NMe), 50.1 (N- CH_2CH_2 -N), 52.4 (N- CH_2CH_2 -N), 59.4 (Ph CH_2), 117.2 (Ph), 120.9 (Ph), 126.4 (Ph), 129 (Ph), 129.6 (Ph), 130.2 (Ph), 131.4 (Ph), 131.8 (Ph), 139.7 (Ph), 157.5 (Ph).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{20}H_{27}AlN_2O$: C 70.98; H 8.04; N 8.28; found: C 70.74; H 8.05; N 8.29.

[2-{CH₂N(C₄H₈L')}-6-tBu-C₆H₃O]AlMe₂ (2c, L' = O; 2d, L' = NMe). The aminophenolate aluminium dimethyl complexes 2c and 2d were synthesized using the same procedure than that used for 2a and 2b. Pure 2c-d were obtained as analytically pure colourless crystalline

solids after recrystallization of the crude mixture from 9/1 pentane/Et₂O mixture at -40 °C (2c: 70% yield; 2d: 81% yield).

Data for 2c:

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = -0.48 (s, 6H, AlMe₂), 1.63 (br. s, 11H, tBu and N-C H_2 C H_2 -O), 2.4-2.44 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -O), 3.01-3.16 (br. s, 4H, N-C H_2 C H_2 -O and PhC H_2), 3.25-3.34 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -O), 6.61 (dd, ${}^3J_{\rm HH}$ = 7.4 Hz, ${}^4J_{\rm HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ph), 6.76 (t, ${}^3J_{\rm HH}$ = 7.4 Hz, 1H, Ph), 7.40 (dd, ${}^3J_{\rm HH}$ = 7.8 Hz, ${}^4J_{\rm HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ph).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = -9.0 (Al Me_2), 29.6 (C Me_3), 34.8 (CMe₃), 52.9 (N-CH₂CH₂-O), 54.6 (N-CH₂CH₂-O), 62.6 (PhCH₂), 116.8 (Ph), 117.6 (Ph), 120.2 (Ph), 138.9 (Ph), 158.9 (Ph).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{17}H_{28}AlNO_2$: C 66.86; H 9.24; found: C 66.71; H 9.03.

Data for 2d:

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = -0.41 (s, 6H, Al Me_2), 1.65 (s, 9H, tBu), 1.81 (s, 3H, NMe), 1.95 (br. s, 6H, N-C H_2 C H_2 -N), 2.64 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -N), 3.24 (s, 2H, PhC H_2), 6.65 (dd, ${}^3J_{\rm HH}$ = 7.3 Hz, ${}^4J_{\rm HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ph), 6.80 (t, ${}^3J_{\rm HH}$ = 7.4 Hz, 1H, Ph), 7.41 (dd, ${}^3J_{\rm HH}$ = 7.7 Hz, ${}^4J_{\rm HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ph).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = -8.9 (Al Me_2), 29.6 (C Me_3), 34.8 (CMe₃), 45.2 (NMe), 50.1 (N-CH₂CH₂-N), 54.6 (N-CH₂CH₂-N), 59.6 (PhCH₂), 116.7 (Ph), 117.6 (Ph), 120.6 (Ph), 138.2 (Ph), 138.8 (Ph), 159.2 (Ph).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{18}H_{31}AlN_2O$: C 67.89; H 9.81; found: C 67.98; H 9.77.

 $[6-\{CH_2N(C_4H_8L')\}-2-CPh_3-4-Me-C_6H_3O]AlMe_2$ (2e, L' = O; 2f, L' = NMe).

The aminophenolate aluminium dimethyl complexes **2e** and **2f** were synthesized using the same procedure than that used for **2a** and **2b**.

Pure **2e-f** were obtained as analytically pure colourless crystalline solids after recrystallization of the crude mixture from 9/1 pentane/CH₂Cl₂ mixture at -40 °C (**2e**: 90% yield; **2f**: 88% yield).

Data for 2e:

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = -0.85 (s, 6H, Al Me_2), 1.63-1.72 (m, 2H, N-CH₂C H_2 -O), 2.15 (s, 3H, PhC H_3), 2.37-2.41 (m, 2H, N-CH₂C H_2 -O), 3.10-3.20 (m, 4H, N-CH₂C H_2 -O), 3.21 (s, 2H, PhC H_2), 6.45 (br. s, 1H, Ph), 6.98-7.15 (m, 15H, C Ph_3), 7.39 (br. s, 1H, Ph).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = -9.3 (Al Me_2), 20.7 (Ph-CH₃), 51.4 (N-CH₂CH₂-O), 59.5 (N-CH₂CH₂-O), 61.6 (PhCH₂), 63.7 (CPh₃), 119.2 (Ph), 124.4 (Ph), 125.2 (Ph), 129.3 (Ph), 131.4 (Ph), 132.5 (Ph), 136.6 (Ph), 146.7 (Ph), 146.0 (Ph), 156.0 (Ph).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{33}H_{36}AINO_2$: C 78.39; H 7.18; N 2.77; found: C 82.06; H 7.58; N 2.63.

Data for 2f:

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = -0.80 (s, 6H, Al Me_2), 1.82 (s, 3H, NMe), 1.89-2.00 (m, 6H, N-CH₂C H_2 -N), 2.15 (s, 3H, PhC H_3), 2.57-2.63 (m, 2H, N-CH₂C H_2 -N), 3.31 (s, 2H, PhC H_2), 6.49 (br. s, 1H, Ph), 7.11-7.16 (m, 9H, C Ph_3), 7.40 (br. s, 1H, Ph), 7.49-7.52 (m, 9H, C Ph_3),.

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = -9.3 (AlMe₂), 20.70 (Ph-CH₃), 45.20 (NMe), 49.1 (N-CH₂CH₂-O), 51.0 (N-CH₂CH₂-O), 62.5 (PhCH₂), 63.7 (CPh₃), 119.6 (Ph), 124.3 (Ph), 125.1 (Ph), 127.0 (Ph), 129.0 (Ph), 129.2 (Ph), 131.4 (Ph), 132.3 (Ph), 136.6 (Ph), 146.7 (Ph), 156.0 (Ph).

Elemental analysis (%) calculated for: $C_{34}H_{39}AlN_2O$: C 78.73; H 7.58; N 5.40; found: C 77.88; H 7.47; N 5.30.

3) Synthesis of the cationic aluminium complexes (3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f)

Ph
$$\bigcirc$$
 Me \bigcirc M

 $[2-\{CH_2N(C_4H_8L')\}-6-Ph-C_6H_3O]AIMe[MeB(C_6F_5)_3] \ (3a,\ L'=O; 3b,\ L'=NMe).$

In a glove box, the appropriate neutral complex (**2a** or **2b**, 0.3 mmol) was added in a small schlenk and dissolved in 2 mL of dichloromethane. At room temperature and under vigorous stirring, an

equimolar quantity (0.3 mmol) of $B(C_6F_5)_3$ was added. The resulting colourless solution was stirred for 30 min at room temperature and then evaporated to dryness to yield colourless oil. Trituration with cold pentane provoked the precipitation of a white solid. The solvent was filtered off and the white solid residue dried under vacuum to afford the corresponding cationic complex **3a** and **3b** in excellent yield. (**3a**: 97% yield; **3b**: 95% yield).

Data for 3a:

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = -1.28 (s, 3H, AlMe), 0.46 (br. s, 3H, MeB), 2.97-3.05 (m, 1H, N-C H_2 C H_2 -O), 3.40-3.62 (m, 3H, N-C H_2 C H_2 -O), 3.84-4.02 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -O), 4.05-4.27 (m, 4H, PhC H_2 * and N-C H_2 C H_2 -O), 7.24-7.27 (m, 2H, Ph), 7.35-7.37 (m, 2H, Ph), 7.40-7.45(m, 1H, Ph), 7.52-7.55 (m, 3H, Ph).

* We observed under this multiplets two doublets with a ${}^{1}J_{\rm HH} = 14.8$ Hz.

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = -13.4 (AlCH₃), 10.2 (BCH₃), 49.8 (N-CH₂CH₂-O), 57.2 (N-CH₂CH₂-O), 66.9 (PhCH₂), 120.4 (*Ph*), 126.6 (*Ph*), 129.0 (*Ph*), 129.7 (*Ph*), 130.0 (*Ph*), 131.3 (*Ph*), 134.4 (*Ph*), 134.8 (*Ph*), 136.4 (*Ph*), 146.4 (*Ph*).

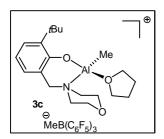
¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): δ = -133.6 (d, ³ J_{FF} = 20 Hz, 2F, o-C₆F₅), -164.9 (t, ³ J_{FF} = 20 Hz, 2F, m-C₆F₅), -167.9 (m, ³ J_{FF} = 20 Hz, 1F, p-C₆F₅).

Data for 3b:

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.93 (s, 3H, AlMe), 0.48 (br. s, 3H, MeB), 2.05 (s, 3H, NMe), 2.52-2.62 (m, 1H, N-CH₂CH₂-N), 2.79-3.00 (m, 4H, N-CH₂CH₂-N), 3.33-3.46 (m, 2H, N-CH₂CH₂-N), 3.62-3.73 (m, 1H, N-CH₂CH₂-N), 3.93 (d, 1H, ¹J_{HH} = 14.4 Hz, PhCH₂), 4.18 (d, 1H, ¹J_{HH} = 14.4 Hz, PhCH₂), 7.35 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 1H, Ph), 7.44 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, Ph), 7.60-7.65 (m, 2H, Ph), 7.69-7.77 (m, 4H, Ph).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = -11.0 (AlMe), 9.6 (BCH₃), 43.4 (NMe), 49.8 (N-CH₂CH₂-N), 51.6 (N-CH₂CH₂-N), 58.5 (PhCH₂), 121.7 (Ph), 127.1 (Ph), 129.6 (Ph), 130.1 (Ph), 131.5 (Ph), 133.3 (Ph), 135.0 (Ph), 136.9 (Ph), 147.4 (Ph).

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): δ = -133.54 (d, ³ J_{FF} = 20 Hz, 2F, o-C₆F₅), -165.01 (t, ³ J_{FF} = 20 Hz, 2F, m-C₆F₅), -167.8 (m, ³ J_{FF} = 20 Hz, 1F, p-C₆F₅).



 $[2-\{CH_2N(C_4H_8L')\}-6-tBu-C_6H_3O]AlMe(THF)[MeB(C_6F_5)_3] \ \, (3c, L'=O).$

In a glove box, the appropriate neutral complex (2c, 0.66 mmol) was added in a small schlenk, dissolved in 2 mL of dichloromethane and 1 equivalent of THF (53 μ l, 0.66 mmol) was added via a

syringe. At room temperature and under vigorous stirring, an equimolar quantity (0.66 mmol) of $B(C_6F_5)_3$ was then added. The resulting colourless solution was stirred for 30 min at room temperature and then evaporated to dryness to yield colourless oil. Trituration with cold

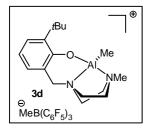
pentane provoked the precipitation of a white solid. The solvent was filtered off and the white solid residue dried under vacuum to afford the corresponding cationic complex **3c** in excellent yield. (**3c**: 92% yield).

Data for 3c:

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.19 (s, 3H, AlMe), 0.51 (br. s, 3H, MeB), 1.42 (br. s, 9H, tBu), 2.30 (m, 4H, H(β)-THF), 2.80-2.88 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -O), 3.22-3.30 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -O), 3.72-3.80 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -O), 4.05-4.13 (m, 2H, N-C H_2 C H_2 -O), 4.16 (s, 2H, PhC H_2), 4.46 (m, 4H, H(α)-THF), 6.91 (t, ${}^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, 1H, Ph), 7.06 (dd, ${}^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, ${}^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, 1H, Ph), 7.42 (dd, ${}^3J_{\text{HH}}$ = 7.9 Hz, ${}^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, 1H, Ph).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = -14.2 (AlMe), 25.4 (C(β)-THF), 29.3 (C Me_3), 34.7 (CMe₃), 51.2 (N-CH₂CH₂-O), 58.7 (N-CH₂CH₂-O), 61.2 (PhCH₂), 75.9 (C(α)-THF), 118.2 (Ph), 120.5 (Ph), 128.5 (Ph), 129.5 (Ph), 139.6 (Ph), 155.0 (Ph).

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): δ = -133.8 (d, ³ J_{FF} = 20 Hz, 2F, o-C₆F₅), -165.47 (t, ³ J_{FF} = 20 Hz, 2F, m-C₆F₅), -168.24 (t, ³ J_{FF} = 20 Hz, 1F, p-C₆F₅).



 $[2-\{CH_2N(C_4H_8L')\}-6-tBu-C_6H_3O]AlMe[MeB(C_6F_5)_3] \ (3d, \ \, L'=NMe).$

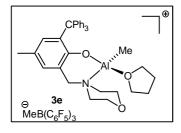
The cationic aluminium methyl complexe **3d** was synthesized using the same procedure than that used for **3a** and **3b**. Pure **3d** was obtained as a white solid in an excellent yield (**3d**: 90% yield).

Data for 3d:

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.17 (s, 3H, AlMe), 0.50 (br. s, 3H, MeB), 1.41 (s, 9H, tBu), 2.86 (s, 3H, NMe), 2.99-3.13 (m, 4H, N-CH₂CH₂-N), 3.42-3.60 (m, 4H, N-CH₂CH₂-N), 3.99 (d, 1H, $^{1}J_{HH}$ = 16.3 Hz, PhCH₂), 4.53 (d, 1H, $^{1}J_{HH}$ = 16.3 Hz, PhCH₂), 6.86-6.95 (m, 2H, Ph), 7.33-7.38 (m, 1H, Ph).

¹³C{¹H} NMR (50 MHz, CD₂Cl₂): δ = -10.7 (AlMe), 29.1 (CMe₃), 34.5 (CMe₃), 43.6 (NMe), 50.4 (N-CH₂CH₂-N), 55.2 (N-CH₂CH₂-N), 58.7 (PhCH₂), 119.2 (Ph), 120.0 (Ph), 128.0 (Ph), 129.1 (Ph), 139.3 (Ph), 154.2 (Ph).

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): δ = -133.73 (d, ³ J_{FF} = 25Hz, 2F, o-C₆F₅), -165.38 (t, ³ J_{FF} = 25Hz, 2F, m-C₆F₅), -168.08 (t, ³ J_{FF} = 25Hz, 1F, p-C₆F₅).



$[6-\{CH_2N(C_4H_8L')\}-2-CPh_3-4-Me-C_6H_3O]AlMe(THF)[MeB(C_6F_5)_3](3e, L'=O).$

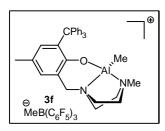
The cationic aluminium methyl complexe **3e** was synthesized using the same procedure than that used for **3c**. Pure **3e** was obtained as a white solid in an excellent yield (**3d**: 97% yield).

Data for 3e:

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.77 (s, 6H, Al*Me*),), 0.50 (br. s, 3H, *Me*B), 2.07 (m, 4H, H(β)-THF), 2.20 (s, 3H, PhC*H*₃), 2.62-2.80 (m, 2H, N-C*H*₂C*H*₂-O), 2.91-3.07 (m, 2H, N-C*H*₂C*H*₂-O), 3.12-3.21 (m, 2H, N-C*H*₂C*H*₂-O), 3.66-3.71 (m, 2H, N-C*H*₂C*H*₂-O), 3.98-4.08 (m, 6H, m, 4H, H(α)-THF and PhC*H*₂), 6.94-7.29 (m, 17H, *Ph* and C*Ph*₃).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = -14.9 (AlMe), 20.5 (Ph-CH₃), 25.2 (C(β)-THF), 51.2 (N-CH₂CH₂-O), 57.3 (N-CH₂CH₂-O), 60.7 (PhCH₂), 63.0 (CPh₃), 75.0 (C(α)-THF), 117.9 (Ph), 125.8 (Ph), 127.2 (Ph), 129.3 (Ph), 129.9 (Ph), 130.8 (Ph), 133.8 (Ph), 137.2(Ph), 145.7 (Ph), 152.2 (Ph).

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): δ = -133.59 (d, ³ J_{FF} = 24 Hz, 2F, o-C₆F₅), -165.48 (t, ³ J_{FF} = 24 Hz, 2F, m-C₆F₅), -168.21 (m, 1F, p-C₆F₅).



[6-{ $CH_2N(C_4H_8L')$ }-2- CPh_3 -4-Me- C_6H_3O]AlMe[$MeB(C_6F_5)_3$] (3f, L' = NMe).

The cationic aluminium methyl complexe **3f** was synthesized using the same procedure than that used for **3a** and **3b**. Pure **3f** was obtained as a white solid in an excellent yield (**3d**: 96% yield).

Data for 3f:

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.44 (s, 3H, Al Me_2), 0.51 (br. s, 3H, MeB), 2.21 (s, 3H, NMe), 2.38 (br. s, 2H, N-CH₂C H_2 -N), 2.45 (s, 3H, PhC H_3), 2.51-2.60 (m, 1H, N-

 CH_2CH_2-N), 2.77-2.92 (m, 2H, N- CH_2CH_2-N), 2.98-3.07 (m, 1H, N- CH_2CH_2-N), 3.41 (br. s, 2H, N- CH_2CH_2-N), 3.83 (d, 1H, $^1J_{HH} = 14.7$ Hz, Ph CH_2), 4.44 (d, 1H, $^1J_{HH} = 14.7$ Hz, Ph CH_2), 6.86 (br. s, 1H, Ph), 7.03 (br. s, 1H, Ph), 7.09-7.32 (m, 15H, CPh_3),.

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = -15.9 (AlMe), 10.3 (BCH₃), 20.9 (Ph-CH₃), 42.5 (NMe), 47.4 (N-CH₂CH₂-O), 51.9 (N-CH₂CH₂-O), 55.9 (PhCH₂), 63.9 (CPh₃), 118.6 (Ph), 126.2 (Ph), 127.5 (Ph), 128.6 (Ph), 129.4 (Ph), 131.6 (Ph), 133.3 (Ph), 139.3 (Ph), 146.5 (Ph), 152.1 (Ph).

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): δ = -133.8 (d, ³ J_{FF} = 23Hz, 2F, o-C₆F₅), -165.21 (t, ³ J_{FF} = 23Hz, 2F, m-C₆F₅), -168.12 (t, ³ J_{FF} = 23Hz, 1F, p-C₆F₅).

4) Polymerization of ε-caprolactone initiated by complex 3b

A general procedure for ε -caprolactone polymerization initiated by aluminium complexes (**3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f** and **2b**) is herein described. In a glovebox, the aluminium species (0.006 mmol) and 100 equivalent of ε -caprolactone (0.6 mmol) were dissolved in CD₂Cl₂. The solution was then charged into a NMR tube and taken out the glovebox and immersed in an oil bath at 38°C. The mixture was left at this temperature for the appropriate time, after which it was quenched with a solution of methanol / dichloromethane. The resulting colourless solution was filtered through a glass frit and dried under vacuum for several hours to afford poly(ε -CL). The polymers were then analyzed by SEC (Size Exclusion Chromatography) and / or mass spectroscopy (MALDI-TOF).

5) Crystal data and refinement details for the different complexes (2b, 2c, 2e)

	2 b	2 c	2e	
Complex				
Formula	$C_{20}H_{27}AlN_2O$	$C_{17}H_{28}AlNO_2$	$C_{33}H_{36}AlNO_2$	
Formula weight	338.42	305.38	505.61	
Crystal system	Orthorhombic	monoclinic	monoclinic	
Space group	P 21 21 21	'P 21/c'	P 21/c	
a (Å)	9.9150(3)	11.2538(3)	10.9821(4)	
b (Å)	12.2613(4	11.8699(3)	10.2920(4)	
c (Å)	15.9621(5)	15.8332(4)	24.9124(8)	
alpha (°)	90.00	90.00	90.00	
beta (°)	90.00	123.530(2)	95.928(2)	
gamma (°)	90.00	90.00	90.00	
$V(A^3)$	1940.53(11)	1763.07(8)	2800.74(17)	
Z	4	4	4	
Density (g.cm ⁻³)	1.158	1.150	1.199	
$mu (MoK\alpha) (mm^{-1})$	0.113	0.119	0.102	
F(000)	728	664	1080	
Data collection				
Temperature (K)	173(2)	173(2)	173(2)	
Theta min - max	2.09 - 29.14	0.998 - 30.034	1.64 - 27.48	
Dataset[h, k, 1]	-13/13, -16/16, -21/13	-15/13, -14/15, -10/22	-14/11, -13/12, -32/32	
Tot., Uniq. Data, R(int)	14017, 0.0763, 0.0461	12153, 0.0392, 0.0549	21696, 0.0589, 0.0779	
Observed data (> $2\sigma(I)$)	2469	3328	3546	
Refinement				
Nreflections, Nparameters	2943, 220	4791, 190	6425, 337	
R2, R1, wR2,	0.0504, 0.0382,	0.0726, 0.0429, 0.1210,	0.1122, 0.0495,	
wR1, Goof	0.0981, 0.0918, 1.054	0.1086, 1.047	0.1345, 0.1124, 0.957	
Max. and Av.	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	
Shift/Error				
Min, Max. Resd Dens.	-0.340, 0.186	-0.288, 0.215	-0.281, 0.197	
$(e.A^{-3})$				

Table 1: Crystal data and refinement details for complex **2b**, complex **2c** and complex **2e**.

PUBLICATIONS