

50376
1986
129

50376
1986
129

N° d'ordre 682

T H E S E

présentée à

*l'Université des Sciences et Techniques de
Lille - Flandres - Artois*

*Pour obtenir
le Grade de Docteur ès Sciences Physiques*

par

J a c q u e s L E B I B I

" FONCTIONNALISATION BENZYLIQUE EN SERIE ARENE CHROME TRICARBONYLE.
APPLICATION EN SYNTHÈSE ASYMETRIQUE "

Soutenu le 5 Juin 1986 devant la Commission d'examen :

M. D. COUTURIER, Président
M. J. TIROUFLET, Examinateur
M. G. JAOUEN, Examinateur
M. F. PETIT, Examinateur
M. J. BROCARD



A la mémoire de mon père,

A la mémoire de mon frère le L^t Colonel TOULEKIMA Joachim.

A tous les miens .

A mes enfants : Paola,
Darry,
Driss,
Farida.

A mon épouse : Jeanne,

A Nadia,
A mon ami EBA François.



En témoignage d'affection et de gratitude.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Synthèse Organique de l'Université des Sciences et Techniques de Lille - Flandres - Artois, sous la direction de Monsieur le Professeur Daniel COUTURIER. Je tiens ici à lui exprimer toute ma gratitude pour les nombreux et bénéfiques conseils reçus pendant tout le déroulement de cette thèse.

Jacques BROCARD m'a fait bénéficier de sa grande expérience en synthèse organique ; je lui en suis très reconnaissant.

Je tiens également à exprimer mes remerciements à,

Messieurs les professeurs :

Jean TIROUFLET de l'Université de DIJON,

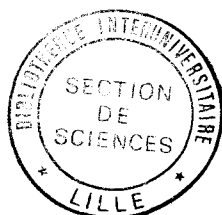
Gérard JAOUEN de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de PARIS,

Francis PETIT de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de LILLE

pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail ;

Madame Jacqueline RICART pour la grande patience et la disponibilité dont elle a fait preuve tout au long de la frappe de cette thèse ;

Et mes camarades du laboratoire pour les moments de détente.



S O M M A I R E

INTRODUCTION GENERALE.....1

PARTIE THEORIQUE :

PARTIE I : DERIVES AROMATIQUES DEPOURVUS DE SUBSTITUANTS A EFFETS D'ORIENTATION

1/	INTRODUCTION.....	7
2/	ACTION SUR LES DERIVES CARBONYLES.....	8
3/	STEREOCHIMIE DE LA REACTION.....	11
4/	ACTION SUR LES ESTERS.....	12
5/	CONCLUSION.....	14

PARTIE II : EFFETS D'ORIENTATION

1/	INTRODUCTION.....	15
2/	ORIENTATION PAR LES GROUPES METHOXY ET TERBUTOXY CARBONYLE.....	15
3/	ORIENTATION PAR UN GROUPE AMINE.....	22
4/	PREFERENCE CONFORMATIONNELLE ORIENTATION PAR UN GROUPE TERBUTYLE.....	33
5/	CONCLUSION.....	45

PARTIE III : SUBSTITUTION D'UN LIGAND CO INFLUENCE SUR LA REACTIVITE BENZYLIQUE

1/	INTRODUCTION.....	46
2/	ACCES AUX COMPLEXES (TYPE 4) DE FORMULE GENERALE ARENE $\text{Cr}(\text{CO})_2\text{L}$ $\text{L}=\text{PO}_3$, $\text{P}(\text{OO})_3$; CS.....	47

3/	RESULTATS DE CONDENSATION AVEC LE BENZALDEHYDE.....	57
4/	CONCLUSION.....	60

**PARTIE IV : DERIVES AROMATIQUES ORTHODISUBSTITUES DISSYMETRIQUES
ET SYNTHESE ASYMETRIQUE**

CHAPITRE I :	SERIE RACEMIQUE.....	61
--------------	----------------------	----

1/	INTRODUCTION.....	61
2/	SYNTHESES DES COMPLEXES.....	64
	Introduction diastereoselective du groupe $\text{Cr}(\text{CO})_3$ sur un arène.....	67
3/	RESULTATS DES CONDENSATIONS SUR LES DERIVES CARBONYLES.....	73
4/	CONCLUSION.....	81

CHAPITRE II :	SERIE ACTIVE.....	82
---------------	-------------------	----

1/	INTRODUCTION.....	82
2/	ACCES AUX ENANTIOMERES PURS DE L'ORTHO ETHYL ANISOLE CHROME TRICARBOYLE.....	83
3/	SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE L'(ORTHO METHOXY PHENYL)-2 PROPANOL-1.....	87
4/	REMARQUES.....	88
5/	CONCLUSION.....	92

CONCLUSION GENERALE.....	93
--------------------------	----

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE I :	97
------------	-------	----

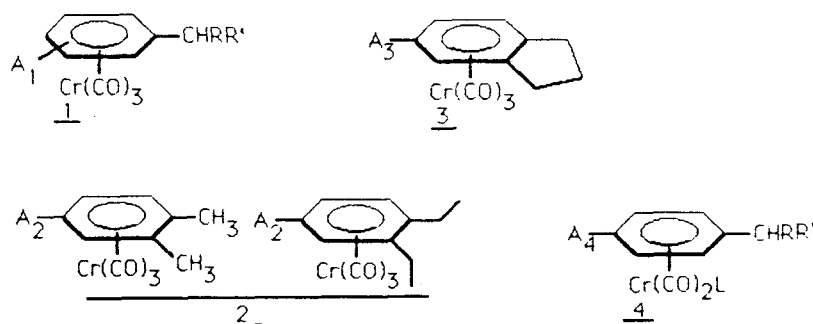
PARTIE II	:.....	105
PARTIE III	:.....	135
PARTIE IV	:.....	141
BIBLIOGRAPHIE	176

AVANT PROPOS

Le travail présenté dans ce mémoire, porte sur l'utilisation en synthèse, des dérivés aromatiques liés à un métal carbonyle.

La partie métallique peut stabiliser une charge benzylique, introduire un effet d'encombrement sur la face complexée de la molécule ou jouer le rôle d'inducteur de chiralité en synthèse asymétrique.

Les complexes étudiés et qui illustrent au mieux ces possibilités sont les suivants :



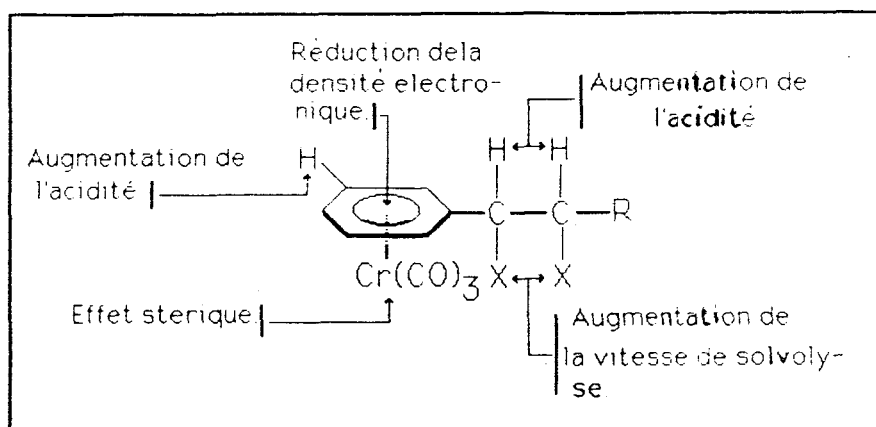
Nous présentons en quatre parties ci-après, les résultats obtenus lors de cette étude.

- I. Dérivés aromatiques dépourvus de substituants à effets d'orientation.
- II. Effets d'orientation.
- III. Substitution d'un ligand CO , influence sur la réactivité benzylique.
- IV. Dérivés aromatiques ortho disubstitués dissymétriques et synthèse asymétrique.

I N T R O D U C T I O N

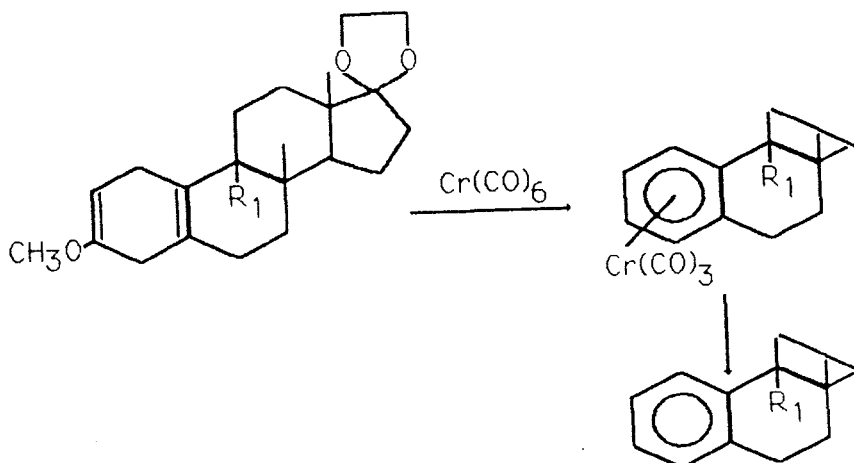
Depuis une vingtaine d'années, l'étude des complexes organiques des métaux de transition a subi une inflexion en direction de l'application à la synthèse organique.

L'intérêt immédiat présenté par les complexes arènes chrome tricarbonyles, réside principalement dans la possibilité théorique de faire correspondre une structure organométallique à tout précurseur aromatique. L'insertion d'un atome métallique au sein d'une structure purement organique, modifie profondément la réactivité de celle-ci. La figure représentée ci-après montre les caractéristiques essentielles sur un arène complexé par le chrome tricarbonyle.



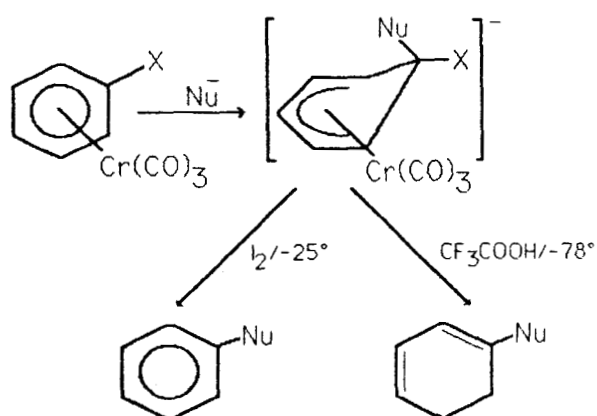
L'édifice organométallique ainsi réalisé, représente un intermédiaire potentiel de réaction en synthèse organique. De plus en plus, les chimistes y ont recours, lors des synthèses à plusieurs étapes de composés naturels difficilement accessibles par voies synthétiques classiques.

En 1965, BIRCH et Coll. (1) utilisèrent pour la première fois le groupe chrome tricarbonyle, pour transformer le méthoxy-1,3-cyclohexadiène en composé aromatique.

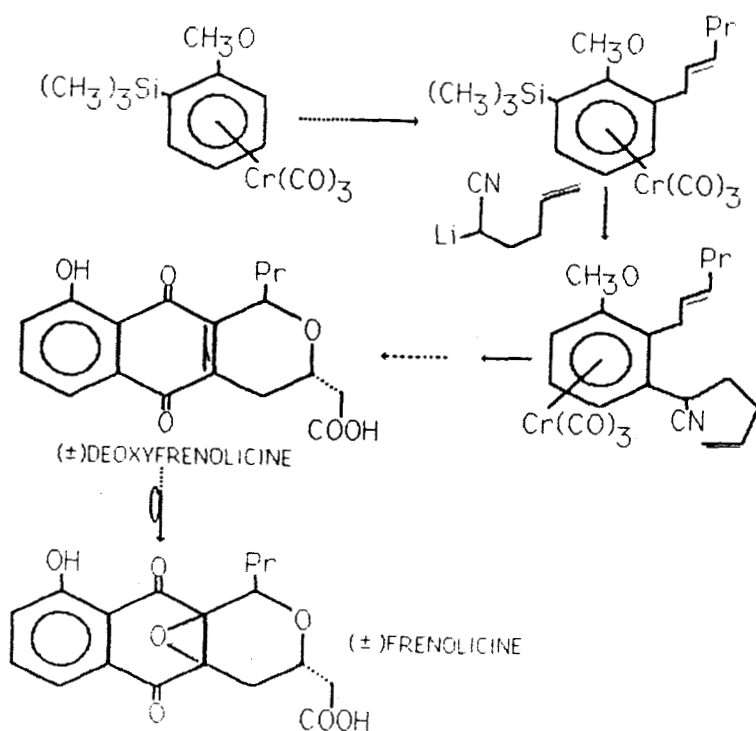


Le chrome tricarbonyle utilisé comme groupe activant de noyaux aromatiques vis-à-vis de réactifs nucléophiles a fait l'objet de plusieurs études.

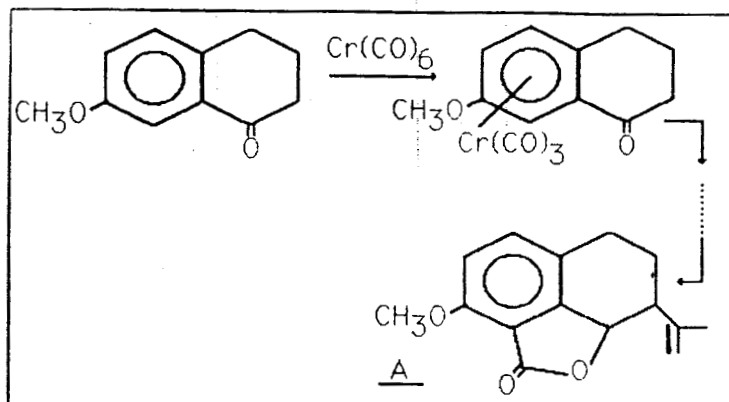
Cette caractéristique, initialement démontrée par NICHOLLS et WITHINGS (2) par transformation douce du chlorobenzène chrome tricarbonyle en anisole chrome tricarbonyle, alors que la molécule non complexée est inerte dans les mêmes conditions, a été par la suite largement développée par SEMMELHACK et Coll. (3).



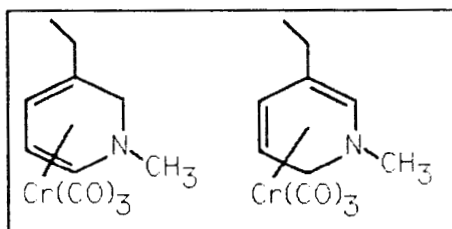
La (+) déoxyfrénolicine, précurseur de la (+) frénolicine, antibiotique quinonique naturel, fut ainsi synthétisée par ces auteurs (4) selon le chemin réactionnel schématisé ci-après.



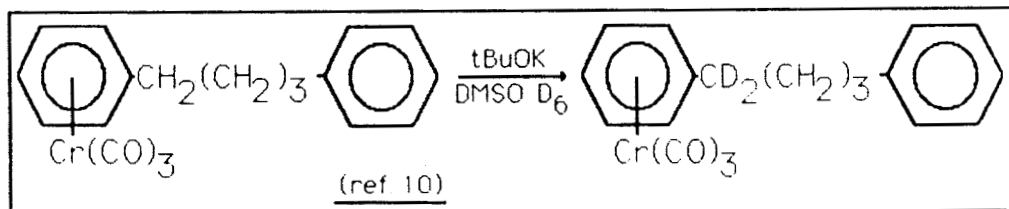
L'utilisation de ce même groupe a permis à UEMURA et Coll. (5) en 1980, de proposer une synthèse d'un phtalide naturel A. Par complexation du 7-méthoxy-1-tétralone, ces auteurs ont réalisé après plusieurs étapes, la synthèse du méthoxy phtalide A.



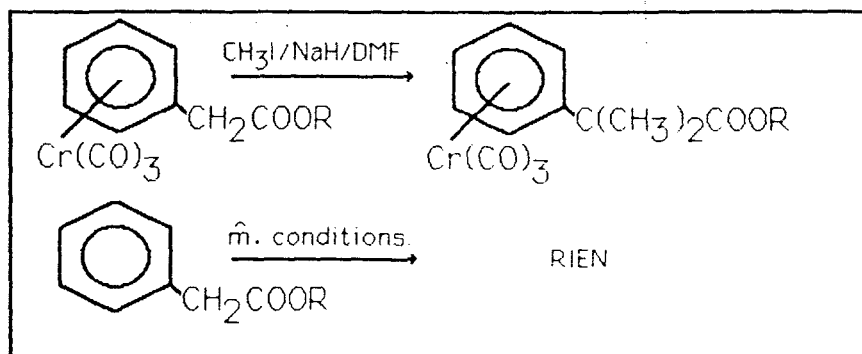
Comme stabilisant, le chrome tricarbonyle a permis dans plusieurs cas, d'isoler et stabiliser des espèces peu stables. KUTNEY et Coll. (6) ont ainsi isolé des dihydropyridines substituées.



Il permet également une stabilisation d'une charge négative sur le carbone benzylique du noyau complexé (7, 8, 9). Cette propriété, initialement mise en évidence par TRAHANOWSKI et Coll. (10), par deutération sélective des positions benzyliques d'arènes complexés, a été par la suite utilisée en synthèse organique principalement par JAUEN et Coll. (11).



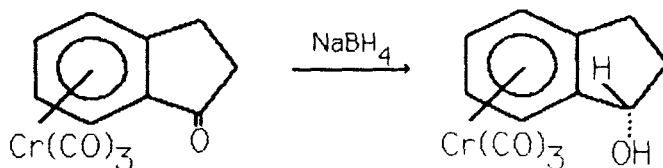
L'alkylation benzylique décrite par (11), se trouve facilitée lorsque cette position bénéficie d'une deuxième activation (12, 13).



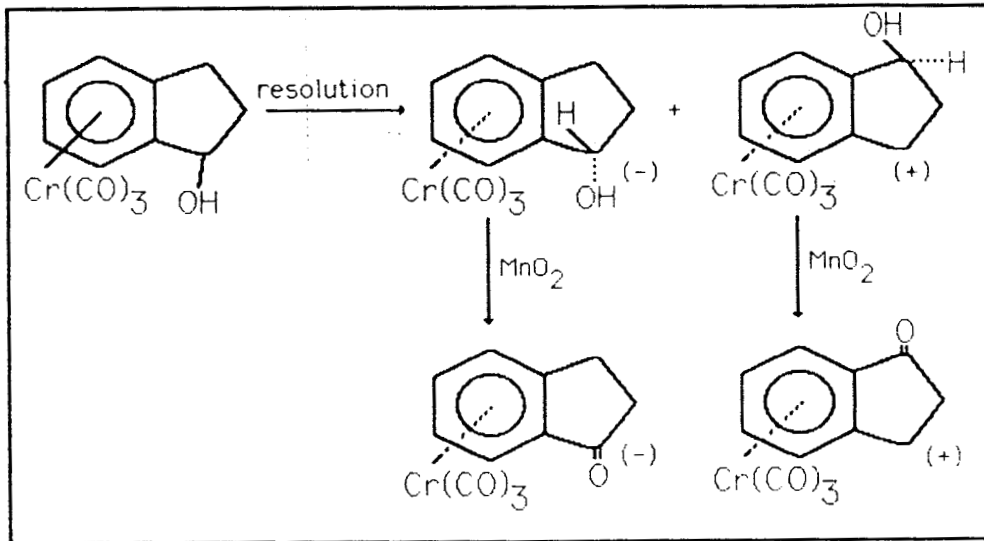
Un apport remarquable, particulièrement étudié ces dernières années, est l'utilisation de métaux de transition en synthèse asymétrique.

L'introduction, par complexation d'un système insaturé, d'une asymétrie par rapport au plan d'insaturation permet des réactions stéréosélectives et partant énantiosélectives, après résolution du complexe de départ en ses antipodes optiques. Cette chiralité planaire (14) a en particulier été utilisée en synthèse avec les complexes de type arène chrome tricarbonyle (15, 16, 17, 18).

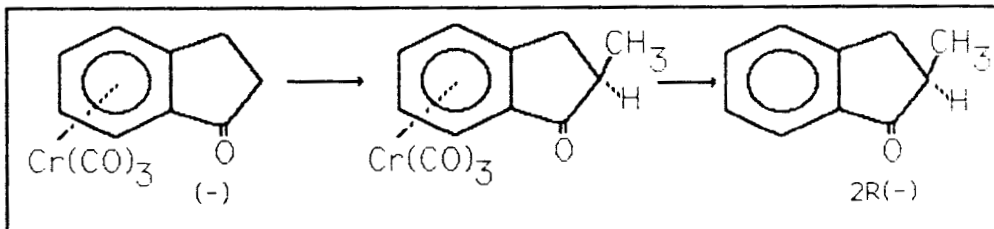
En série cyclique, JACKSON et Coll. (19) ont montré pour la première fois, la réduction stéréospécifique de l'indanone chrome tricarbonyle.



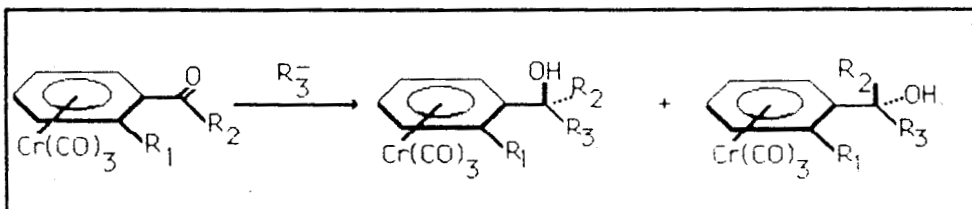
A partir de l'indanol chrome tricarbonyle racémique, JAOUEN et MEYER (20) ont synthétisé des indanones optiquement actives.



Ces indanones chrome tricarbonyl chirales ont alors été alkylées de façon énantiospécifique avec de bons rendements chimiques.



TIROUFLET et Coll. (21, 22), de même que DABARD et Coll. (16), ont étudié en série acyclique, l'addition de réactifs de Grignard sur les complexes d'aldéhydes et cétones ortho substitués ainsi que leur réduction par KBH_4 . Les proportions d'alcools diastéréoisomères formés varient de 60/40 à 100/0 selon la nature du substituant R_1 , groupe R_2 et nucléophile R_3^- .

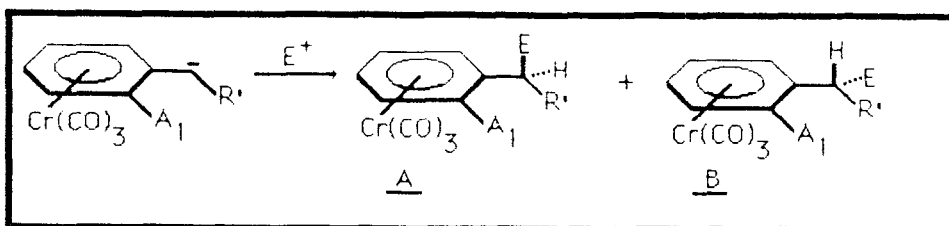


Ces quelques exemples, focalisés sur le chrome carbonyle, suffisent à montrer l'importance que peut revêtir l'utilisation d'un métal de transition en synthèse organique. Dans le travail qui va suivre, cette potentialité synthétique sera démontrée par des multiples et nouveaux exemples.

Le centre de notre travail est l'étude de la condensation des arènes chrome tricarbonyles sur les dérivés carbonylés. Nous présentons principalement donc, l'utilisation du chrome tricarbonyle comme moyen de stabilisation de carbanion benzylique. Celui-ci est généré dans le DMSO en présence de tertbutoxide de potassium.

On étudiera particulièrement, l'incidence réactionnelle de la nature et position des substituants du noyau benzénique complexé, puis celle de la nature et position conformationnelle du greffon.

A partir des complexes orthodisubstitués dissymétriques du type 1 ($A_1=OCH_3$, $N(CH_3)_2$... $R=H$, $R'=CH_3$), complexes présentant un centre chiral et une position benzylique prochirale, nous mettrons à profit, après résolution en ses antipodes optiques du complexe initial, le rôle d'inducteur de chiralité du groupe chrome tricarbonyle, en synthèse asymétrique.



L'intérêt porté à la réaction ci-dessus, dans le but de se rapprocher de la spécificité par variation des groupes A_1 et R' , permettra de réaliser par complexation directe d'un arène orthodisubstitué dissymétrique et portant un carbone asymétrique, une introduction hautement diastéréosélective du groupe chrome tricarbonyle.

I DERIVES AROMATIQUES DEPOURVUS
DE SUBSTITUANTS A EFFETS
D'ORIENTATION

1/ INTRODUCTION :

les complexes arène chrome tricarbonyles sont d'accès facile. Le chauffage d'un hydrocarbure benzénique en présence de chrome hexacarbonyle dans un mélange de solvants appropriés, suffit le plus souvent, à les obtenir quantitativement (2).

Récemment au laboratoire, nous avons mis au point, une méthode de fonctionnalisation benzylique, utilisant la capacité du chrome tricarbonyle à stabiliser un carbanion en α du cycle aromatique complexé (23).

Par réaction entre le complexe du type 1 et un équivalent de tertbutoxide de potassium en solution dans le diméthylsulfoxyde, il se forme le carbonion 1' (schéma 1).

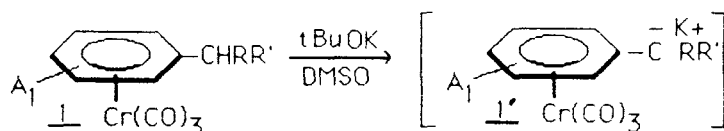


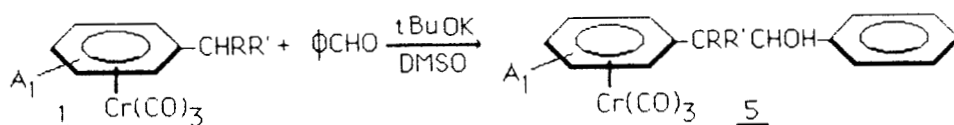
Schéma 1

Ce carbanion est ensuite opposé aux dérivés carbonylés (24).

2/ ACTION SUR LES DERIVES CARBONYLES :

A) ϕ CHO :

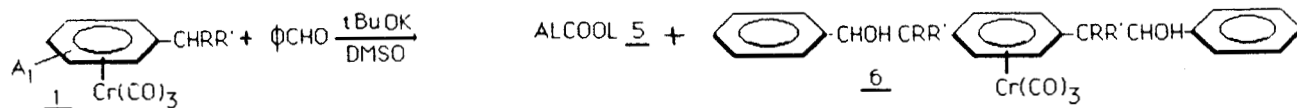
Cette condensation donne les alcools attendus avec de bons rendements (schéma 2).



<u>1a</u>	$A_1 = \text{H}, R=R'=\text{H}$	80
<u>1b</u>	$A_1 = \text{H}, R=\text{H}, R'=\text{CH}_3$	72
<u>1c</u>	$A_1 = \text{H}, R=R'=\text{CH}_3$	39

Schéma 2

Lorsque le substituant A_1 est lui-même une position benzylique réactive, deux types d'alcools sont alors obtenus (schéma 3).



<u>1d</u>	$A_1 = p \text{ CH}_3, R=R'=\text{H}$	<u>5d</u> (16 %)	<u>6d</u> (25 %)
<u>1e</u>	$A_1 = m \text{ CH}_3, R=R'=\text{H}$	<u>5e</u> (20 %)	<u>6e</u> (25 %)

Schéma 3

Influence du temps de réaction :

ces résultats ont été obtenus au bout d'une heure de réaction à température ambiante, à l'exception de 5c (6 heures). Lorsque ce temps est augmenté, l'alcool 5a subit une déshydratation partielle conduisant au stilbène de configuration E (17 %).

Dans les autres cas, une diminution du rendement due à une faible décomplexation a lieu.

B) HCHO :

La composition du mélange après réaction est fonction de la nature du complexe mis en jeu, la quantité de formol et le temps de réaction (schéma 4).

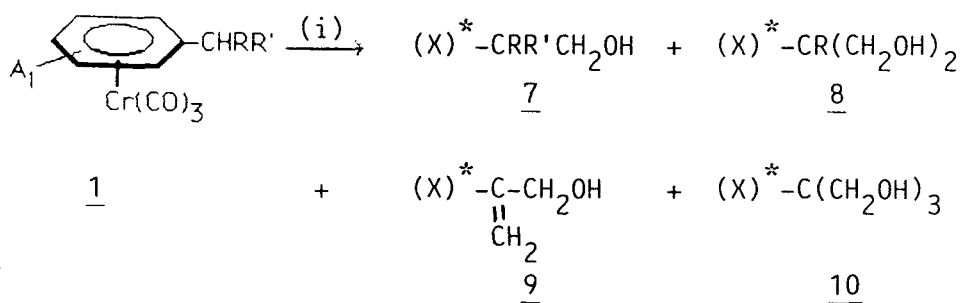
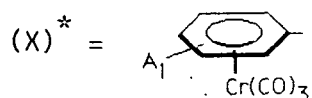


Schéma 4

(i) = tBuOK/DMSO/HCHO



Les résultats sont rassemblés ci-après (tableau 1).

ACTC	ACTC/HCHO	Temps mn	7 %	8 %	9 %	10 %
<u>1a</u> A ₁ = H	1	15	27	5	0	0
R ₁ = R' = H	1	60	16	0	0	0
	½	60	7	0	20	5
	1	15	56	15		
<u>1b</u> A ₁ = H	1	60	26	0		
R = H ; R' = CH ₃	½	60	7	49		
<u>1c</u> A ₁ = H						
	½	60	50			
R = R' = CH ₃						
<u>1f</u> A ₁ = H						
R = H	½	60	0	68		
R' = CH ₂ -CH ₂ -Ø						

Tableau 1 :

Il ressort de ce tableau, que les meilleurs rendements globaux sont obtenus pour des temps de réaction très courts (15 mn). Une augmentation du temps réactionnel se traduit par une diminution sensible du rendement.

La fixation de plusieurs restes hydroxyméthyles est favorisée par une augmentation de la quantité de formaldéhyde.

C) DERIVES CARBONYLES ENOLISABLES :

Lorsque le dérivé carbonyle possède un hydrogène énolique, la réaction de condensation nucléophile échoue, même avec des cétones peu énolisables comme l'acétophénone ou la cyclobutanone.

Une attaque de caractère basique a été par contre mise en évidence en opposant l'éthylbenzène chrome tricarbonyle à l'acétone-d₆ (23). Un mélange de complexes, mono et dideutéérié est alors obtenu.

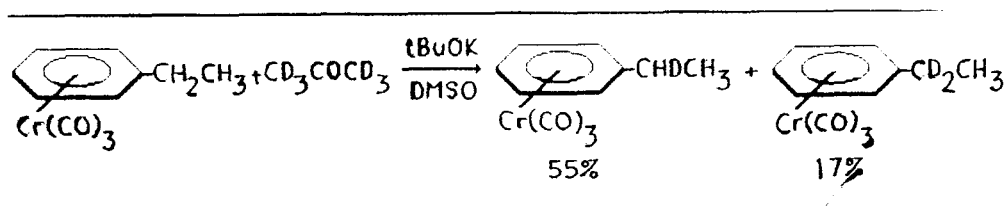


Schéma 5

3/ STEREOCHIMIE DE LA REACTION :

Le processus stéréochimique de la réaction est démontré par la comparaison des données spectroscopiques, du méthyl-1 indane chrome tricarbonyle, obtenu par réaction, à celles du même composé, décrites dans la littérature (δ méthyl exo = 1,19 ppm et δ méthyl endo = 1,16 ppm) par JACVKSON et Coll. (25). On constate que seul le méthyl-1 indane chrome tricarbonyle de configuration exo est obtenu (23). La procédure réactionnelle est la suivante : l'alcool 11a est estérifié par le chlorure de paratoluène sulfonyle, puis le tosylate est réduit par AlLiH_4 pour donner le méthyl-1 indane chrome tricarbonyle (schéma 6).

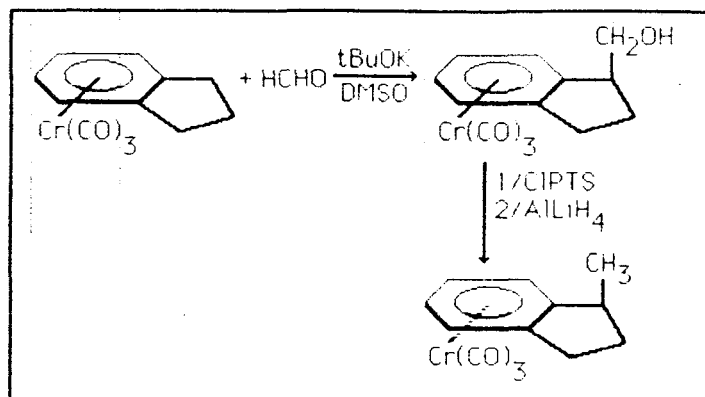


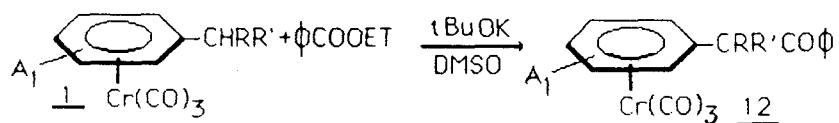
Schéma 6

Bien que l'arène chrome tricarbonyle joue ici le rôle de nucléophile, on retrouve la même stéréochimie que dans l'attaque de l'indanone chrome tricarbonyle par les hydrures et organomagnésiens (19, 26, 27).

4/ ACTION SUR LES ESTERS :

Les carbanions 1' ont été mis en réaction avec plusieurs esters. De tous les dérivés essayés, seul le benzoate d'éthyle donne des résultats qui restent par ailleurs assez médiocres. On constate que la réaction est limitée à l'élimination du groupe éthoxy pour conduire à une cétone.

Nous rapportons ci-après (schéma 7) deux exemples ; la faible réactivité observée n'incitant pas un développement dans cette voie.



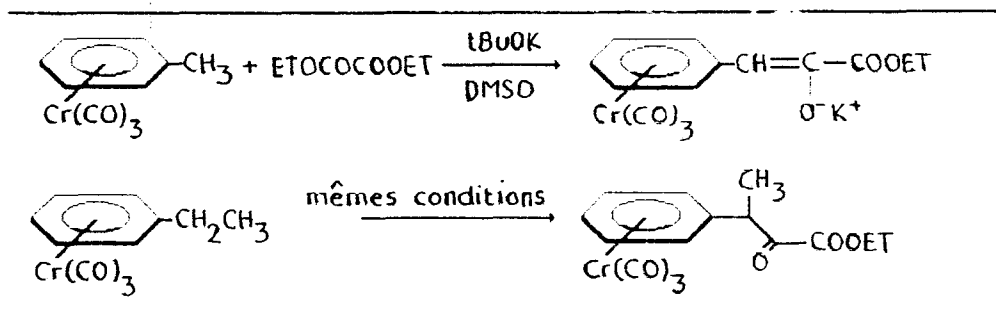
<u>1a</u>	$\text{A}_1 = \text{R} = \text{R}' = \text{H}$	23 %
<u>1b</u>	$\text{A}_1 = \text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{CH}_3$	35 %

Schéma 7

Toutefois, un résultat intéressant publié en 1984 par CARO et Coll. (28) concerne l'action de l'oxalate d'éthyle, dans les conditions de formation de carbanion benzylique développées ici. Au départ du toluène chrome tricarbonyle, le phényl pyruvate d'éthyle est obtenu sous sa forme énolique, qui disparaît au profit de la cétonique lorsque l'éthylbenzène chrome tricarbonyle est utilisé.

La présence dans cette dernière molécule d'un groupe éthyle, volumineux comparativement à un proton, semble conditionner le déplacement de l'équilibre vers la forme cétonique.

Cet exemple est inversé par rapport à la littérature qui indique qu'un effet stérique favorise généralement la forme énolique (29).



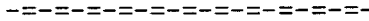
5/ CONCLUSION :

La stabilisation des carbanions benzyliques par utilisation du groupe chrome tricarbonyle, est une propriété importante pour la synthèse. L'addition des dérivés carbonylés non énolisables, avec de bons rendements, démontre bien cette importance.

Le caractère basique du carbanion a par ailleurs été mis en évidence.

Il est connu que les magnésiens benzyliques réagissent normalement avec les cétones, tandis qu'avec les aldéhydes, ils conduisent à un mélange d'alcools benzyliques, d'alcools d'addition nucléaire en ortho et de diol, dans des proportions qui dépendent des conditions expérimentales (30, 31, 32). L'avantage que procure l'utilisation d'un carbanion benzylique stabilisé par le chrome tricarbonyle, réside surtout dans le fait de n'avoir que la réaction benzylique et de pouvoir fixer deux ou trois restes hydroxyméthyles si le complexe initial le permet.

II EFFETS D'ORIENTATION



1/ INTRODUCTION :

Les complexes étudiés dans la première partie, peuvent porter sur le noyau benzénique complexé, des substituants à caractères électroniques ou stériques variés. L'objet de cette partie est l'étude de l'influence de la nature et position de tels substituants, ainsi que de la position conformationnelle du trépied chrome tricarbonyle, sur la réaction.

Nous nous intéresserons aux complexes du type 1, 2 et 3.

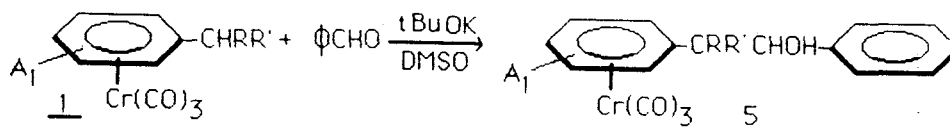
L'orientation réactionnelle par les groupes méthoxy et tertbutoxy-carbonyle a été examinée au laboratoire (33, 34). Nous nous bornerons au cours du deuxième point de cette partie, à rappeler brièvement les résultats obtenus par cet auteur ; puis l'étude sera étendue, dans les points trois et quatre, aux dérivés azotés et ceux comportant un groupe tertbutyle.

2/ ORIENTATION PAR LES GROUPES METHOXY ET TERBUTOXYCARBONYLE :

A) COMPLEXE DU TYPE 1 ($A_1 = OCH_3$ ou CO_2tBu) :

* Addition de benzaldéhyde :

La condensation a été effectuée dans les conditions décrites à la partie I. Les résultats sont résumés ci-après (schéma 8).



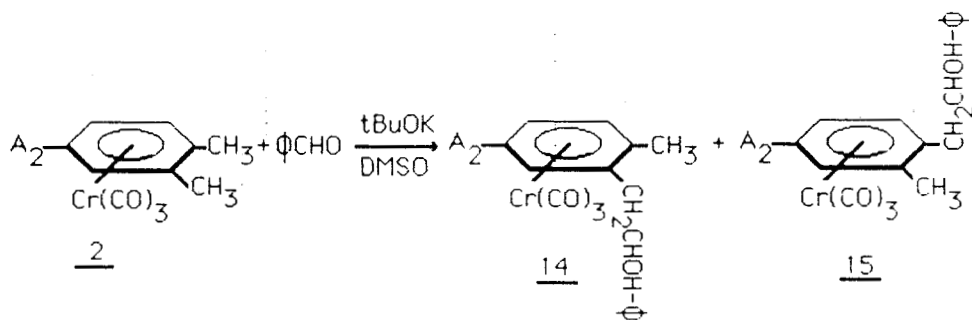
<u>1g</u>	: A ₁ = p OCH ₃ , R = R' = H	10
<u>1h</u>	: A ₁ = m OCH ₃ , R = R' = H	51
<u>1i</u>	: A ₁ = m OCH ₃ , R = H, R' = CH ₃	36
<u>1j</u>	: A ₁ = p OCH ₃ , R = H, R' = CH ₃	0
<u>1k</u>	: A ₁ = m CO ₂ tBu, R = R' = H	40
<u>1l</u>	: A ₁ = p CO ₂ tBu, R = R' = H	50
<u>1m</u>	: A ₁ = p CO ₂ tBu, R = H, R' = CH ₃	45

Schéma 8

Ces résultats révèlent l'influence défavorable d'un méthoxy placé en para d'une position benzylique. Le phénomène inverse est observé avec le terbutoxy carbonyle, bien qu'atténué. L'influence de l'encombrement benzylique, remarquée à la partie I, est confirmée.

* Addition de formaldéhyde :

On observe la même dépendance entre la quantité de formaldéhyde, la nature du complexe initial d'une part et la composition en alcools du mélange final d'autre part. La désactivation de la position benzylique située en para du méthoxy est aussi confirmée. En effet, au départ de 1j, le rendement en monoalcool n'excède pas 10 % même pour une quantité double de formaldéhyde (schéma 9).

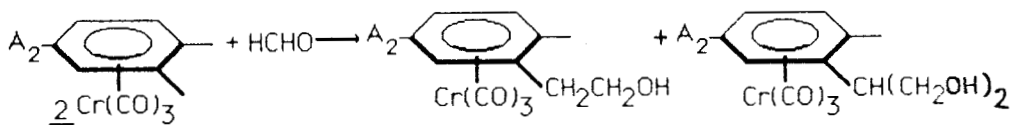


<u>2a</u> :	$A_2 = \text{OCH}_3$	40	0
<u>2b</u> :	$A_2 = \text{CO}_2\text{tBu}$	0	51

Schéma 11

On constate que la réaction de condensation du benzaldéhyde a lieu spécifiquement en méta du groupe OCH_3 et para de CO_2tBu .

Même lorsque le formaldéhyde est utilisé en excès, seul le méthyle en position méta du méthoxy ou en para du terbutoxycarbonyle, réagit (schéma 12).



<u>2a</u> :	$A_2 = \text{OCH}_3$	8 %	53 %
-------------	----------------------	-----	------

Schéma 12

Structure des produits de réaction :

La synthèse univoque d'alcools obtenus à partir des complexes du type 2, n'est pas aisée. Pour identifier le site réactionnel, les RMN¹H et ¹³C de ces alcools, puis la deutération sélective par l'acétone-d₆ des positions benzyliques des complexes initiaux 2a et 2b ont été utilisées (35). Cette dernière approche montre en effet que seul le méthyle en méta du méthoxy ou en para du terbutoxycarbonyle est deutérié.

C) COMPLEXE DU TYPE 3 (A₃ = OCH₃) :

En présence d'un excès de formaldéhyde, le méthoxy-5 indane chrome tricarbonyle, fournit le monoalcool représenté, ci-après (schéma 13), avec un rendement très élevé.

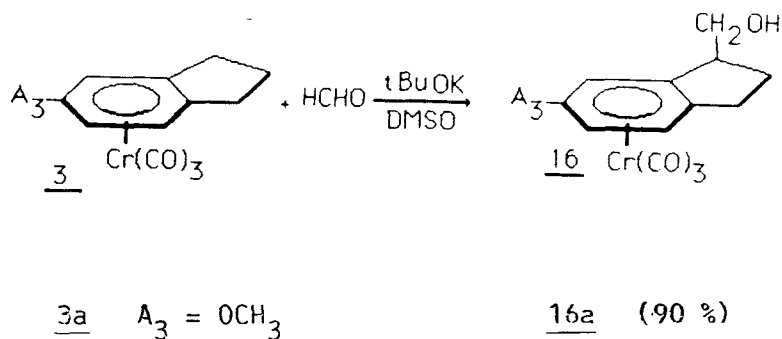


Schéma 13

Structure du produit de réaction :

La détermination du site réactionnel se fait selon la procédure décrite dans la partie I. L'alcool de réaction 16a est estérifié par l'APTS, le tosylate est réduit par AlLiH₄ puis décomplexé pour conduire au méthyl indane (schéma 14).

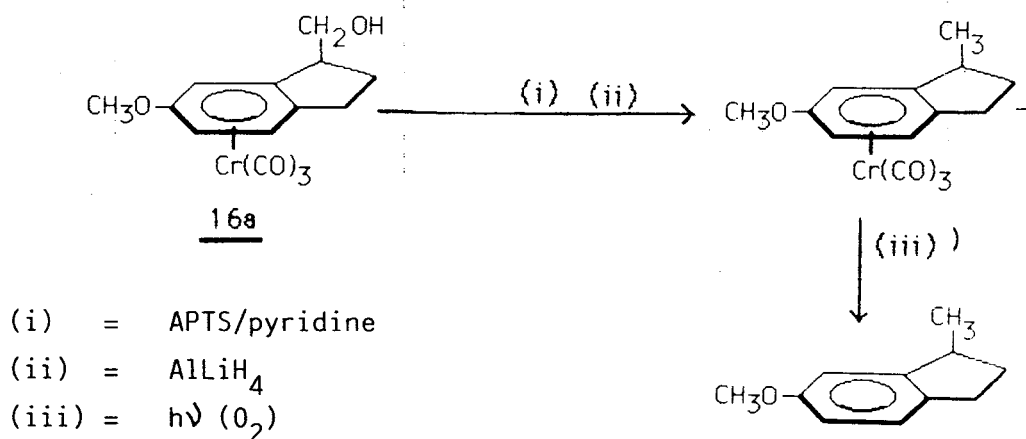
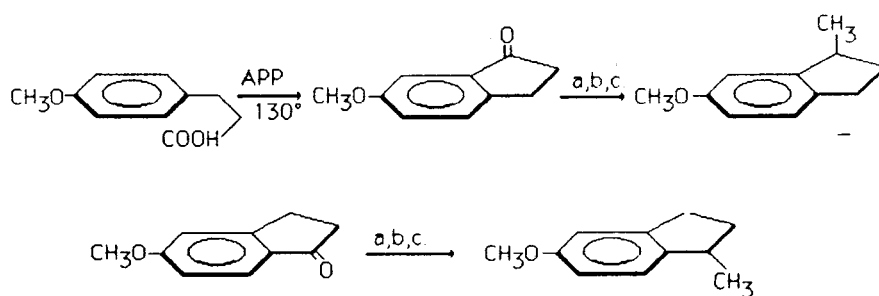


Schéma 14

Puis on compare les données spectroscopiques de ce composé à celles des méthyl-1 méthoxy-5 indane et méthyl-1 méthoxy-6 indane obtenus par condensation de l'iodure de méthyl magnésium sur les indanones correspondantes, suivie d'une réduction (schéma 15).



a) CH_3MgI ; b) $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$; c) H_2 , Pd/C, 50° , 140 atm.

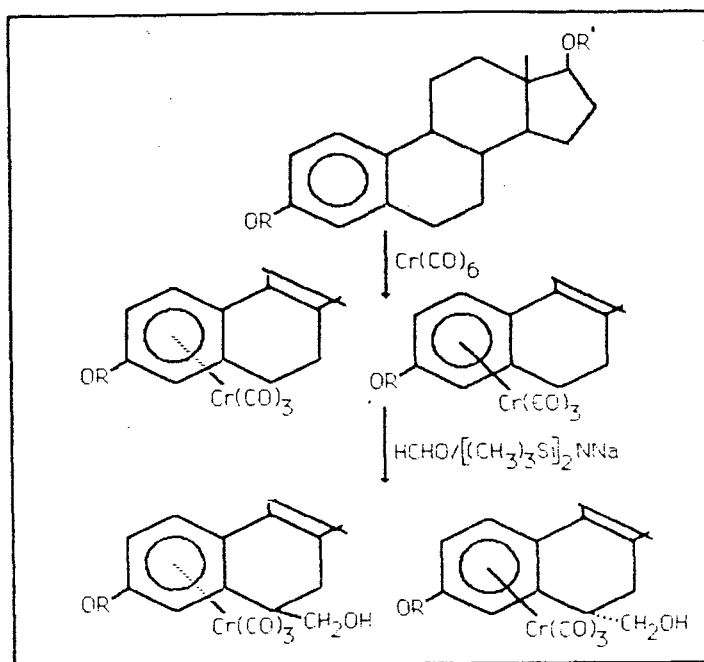
Schéma 15

Le méthyl indane provenant de 16a est alors identifié au méthyl-1 méthoxy-6 indane de synthèse univoque, confirmant ainsi, l'attaque du formol en position méta par rapport au groupe méthoxy. Ni la RMN¹H et ¹³C, ni la chromatographie sur couche mince, ne révèlent la présence d'autre diastéréoisomère (35) ; ceci montre le caractère exo de l'attaque du formaldéhyde.

D) APPLICATION A L'OESTRADIOL :

Une application à l'oestradiol a été réalisée par JAOUEN et Coll.

(33).



L'oestradiol ainsi modifiée s'avère être plus sélective par rapport à la non modifiée.

E) CONCLUSION :

Il se dégage des résultats présentés dans ce point, qu'une position benzylique située en para d'un groupe méthoxy, se trouve désactivée vis-à-vis des dérivés carbonylés. Lorsque deux sites réactionnels potentiels (para et méta) sont présents dans la même molécule, la réaction est régiospécifique en méta et stéréospécifique en anti. On constate une inversion de la régiospécificité lorsque l'arène chrome tricarbonyle porte un groupe terbutoxycarbonyle. En consultant la littérature, on remarque qu'une sélectivité similaire existe aussi en série benzénique lorsque le groupe est attracteur. En effet, l'alkylation de l'acide 3,4-diméthyl benzoïque a lieu préférentiellement sur le méthyle en para (36).

A l'inverse, la métallation par le butyllithium du méthoxy-3 anisole, suivie d'une condensation avec un dérivé carbonylé, donne uniquement des produits d'addition nucléaire en ortho du méthoxy (37).

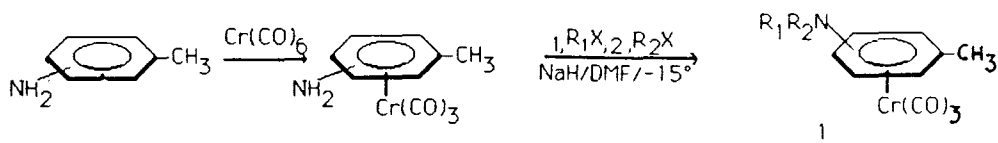
3/ O R I E N T A T I O N P A R U N G R O U P E A M I N E :

Dans ce paragraphe, l'influence d'un atome d'azote portant divers groupes alkyles est étudiée.

L'hypothèse d'une corrélation entre la réactivité benzylique et la conformation privilégiée du trépied, examinée au quatrième point de cette partie, nous a incitée à préciser l'influence des groupes alkyles introduits, sur l'orientation du trépied chrome tricarbonyle.

A) SYNTHESE D'AMINES DU TYPE 1 ($A_1 = NR_1R_2$) :

Ces amines sont facilement synthétisées selon le schéma 16.



- 1n : $R_2 = R_1 = p \text{ CH}_3$
- 1o : $R_2 = \text{CH}_3$, $R_1 = p \text{ isopr.}$
- 1p : $R_2 = \text{Et}$, $R_1 = p \text{ isopr.}$
- 1q : $R_2 = R_1 = m \text{ CH}_3$
- 1r : $R_2 = \text{CH}_3$, $R_1 = m \text{ isopr.}$
- 1s : $R_2 = \text{Et}$, $R_1 = m \text{ isopr.}$

Schéma 16

La condensation directe de $\text{Cr}(\text{CO})_6$ sur les toluidines conduit quantitativement, aux intermédiaires toluidines complexées, qui donnent par alkylation, les complexes 1(n-s) avec de bons rendements.

Cette facilité d'alkylation d'amines aromatiques complexées en milieu basique, résulte de la forte augmentation de l'acidité d'amines aromatiques dans cette série, par suite de la délocalisation du doublet libre d'électrons de l'azote. Ceci est démontré par les valeurs des pKa (38) et la structure RX de ces composés (39). En effet, la structure RX de la N-N-diéthylaniline chrome tricarbonyle, montre que les deux éthyles portés par l'azote sont coplanaires et que la liaison N-C (cycle) est anormalement courte (39).

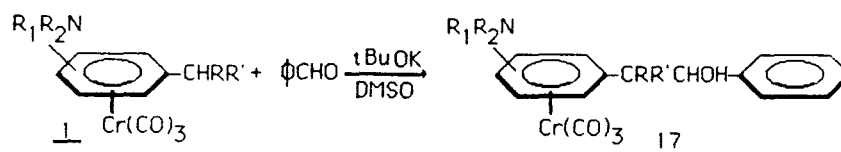
Dans la plupart des complexes arène chrome tricarbonyle un groupe aminé éclipse généralement un carbonyle du trépied (cf. partie II, point 3) (40, 41, 42). L'influence possible des groupes alkyles introduits, sur l'orientation du trépied des complexes $1(n-s)$, peut cependant être estimée à partir des données RMN¹H du tableau 2. L'estimation est basée sur la différence de déplacement chimique ($\Delta\delta$) entre protons d'un même noyau, en série complexée et non complexée des dérivés 1,4-disubstitués dissymétriques. En série non complexée, cette différence est presque constante ; alors qu'en série complexée elle augmente légèrement quand on passe du complexe de la paratoluidine, aux dérivés dialkylés. Ce résultat peut s'interpréter par une stabilisation de la proportion de la conformation privilégié due à l'alkylation ; cette stabilisation restant sensiblement identique pour les trois complexes. Un exemple similaire a été décrit par JACKSON et Coll. (43).

	Non complexé			Complexé		
	$\delta_{H_{3-5}}$	$\delta_{H_{2-6}}$	ΔH_{3-H_2}	$\delta_{H_{3-5}}$	$\delta_{H_{2-6}}$	ΔH_{3-H_2}
$R_1=R_2=H$	6,95	6,55	0,38	5,48	4,88	0,60
$R_1=R_2=CH_3$	7,07	6,69	0,38	5,49	4,81	0,68
$R_1=CH_3$						
$R_2=isopr.$	7,05	6,70	0,35	5,50	4,84	0,66
R_1-Et						
$R_2 isopr.$	7,04	6,67	0,37	5,53	4,83	0,70

Tableau 2 : Déplacement chimique (δ ppm) des protons aromatiques des complexes 1,4-disubstitués dissymétriques et homologues non complexés.

a) Résultats de condensation du benzaldéhyde :

Nous avons résumé dans le tableau 3, les résultats obtenus.



R = R' = H

- 1n : R₁ = R₂ = CH₃ (para)
1o : R₁ = CH₃, R₂ = isopr. (para)
1p : R₁ = Et, R₂ = isopr. (para)
1q : R₁ = R₂ = CH₃ (méta)
1r : R₁ = CH₃, R₂ = isopr. (méta)
1s : R₁ = Et, R₂ = isopr. (méta)

Nature de R ₁ et R ₂	Temps réaction (mn)	Alcools 17 (%)
<u>1n</u> : R ₁ = R ₂ = CH ₃ (para)	15	0
	60	0
<u>1o</u> : R ₁ = CH ₃ , R ₂ = CH(CH ₃) ₂ (para)	60	0
<u>1p</u> : R ₁ = Et, R ₂ = CH(CH ₃) ₂ (para)	60	0
<u>1q</u> : R ₁ = R ₂ = CH ₃ (méta)	15	48
	60	40
<u>1r</u> : R ₁ = CH ₃ , R ₂ = CH(CH ₃) ₂ (méta)	15	54
<u>1s</u> : R ₁ = Et, R ₂ = CH(CH ₃) ₂ (méta)	15	54

Tableau 3

Dans les trois premiers cas (1n, 1o, 1p), le groupe méthyle, situé en para du groupe aminé est inerte et l'on récupère les complexes de départ. Avec les amines méta substituées, la réaction de condensation est appréciable. Les meilleurs rendements sont obtenus pour un temps de réaction de 15 mn. L'absence de produit de deshydratation est à noter.

Lorsqu'on passe de $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ à $R_1 = \text{CH}_3$ ou $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ et $R_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, on observe une légère amélioration de rendement. Il est intéressant de noter qu'en série non complexée, la métallation par le butyllithium a lieu en position benzylique avec la N,N-diméthylorthotoluidine, et sur le noyau en ortho de l'atome d'azote, dans les cas N,N-diméthyletoluidine para et méta (44).

Cette réaction sur le noyau en ortho est ici évitée.

b) Identification d'alcools formés :

Les alcools sont obtenus sous forme de mélanges de diastéréoisomères difficilement séparables par chromatographie sur colonne. En RMN du proton, ces diastéréoisomères présentent plusieurs différences. Ainsi le méthyle lié à l'azote est dédoublé. La non équivalence est de 0,02 ppm pour 17q et 17r. En plus du méthyle azoté, le mélange 17q, présente une non équivalence d'environ 0,04 ppm, pour le proton en α du cycle benzénique non complexé.

Pour 17s, ne possédant pas de méthyle sur l'atome d'azote, aucune non équivalence caractéristique n'est observée.

En chromatographie liquide haute performance, la séparation des diastéréoisomères dans les trois couples, a été rendue possible par adjonction du phosphate de dibutylamine au mélange éluant méthanol-eau.

Nous avons représenté ci-après (figure 1), les chromatogrammes relatifs aux trois mélanges diastéréoisomères 17q, 17r et 17s.

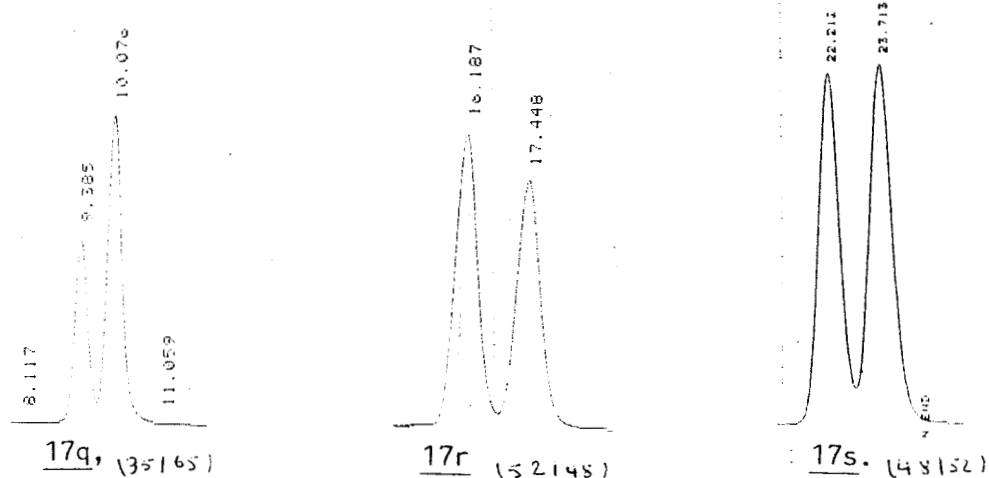


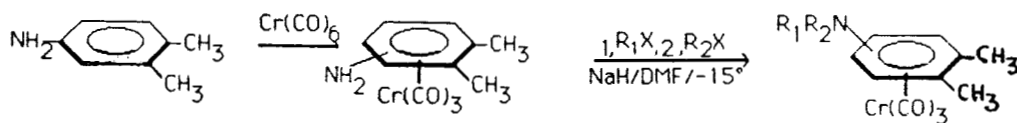
Figure 1 : HPLC des mélanges de diastéréoisomères 17q, 17r et 17s.

(Conditions de séparations : colonne C_{18} phase inverse, $P = 58$ atm, éluant : 65 ml méthanol + 35 ml H_2O à 0,01 % de phosphate de dibutylamine - détecteur UV à 254 nm - débit 1,5 ml/mn).

Il ressort des pourcentages obtenus, que la faible diastéréosélectivité observée dans 17q, disparaît totalement avec un groupe alkyle plus volumineux (17r et 17s).

B) SYNTHÈSE D'AMINES DU TYPE 2 ($A_2 = NR_1R_2$) :

Elles sont synthétisées par alkylation du diméthyl-3,4 aniline chrome tricarbonyle (schéma 17).



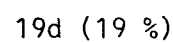
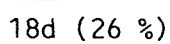
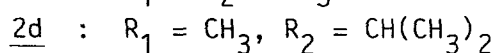
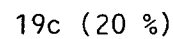
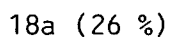
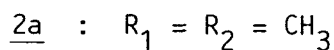
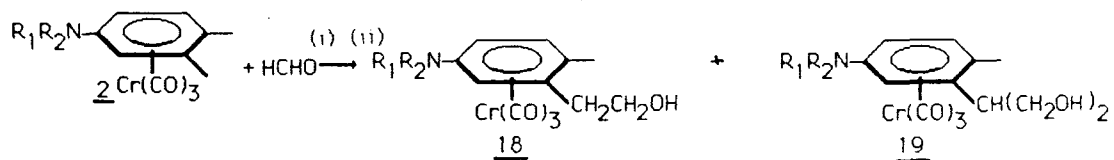
2 :

- 2c : $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$
- 2d : $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Schéma 17

a) Résultats de condensation du formaldéhyde :

Les résultats de cette condensation sont résumés ci-après (schéma 18).



(i) = tBUOK/DMSO

(ii) = HCHO

Schéma 18

Ils montrent l'absence d'influence des radicaux alkyles fixés à l'azote. La condensation se limite à la formation du diol et a lieu uniquement en méta de la même manière qu'avec OCH_3 .

b) Structure d'alcools obtenus :

Devant les difficultés de synthèse univoque du ligand arène libre des complexes 18c, 18d, 19c et 19d, le site de deutération par l'acétone- d_6 dans les complexes 2c et 2d est utilisé comme méthode de détermination du site réactionnel.

Structure par deutériation sélective :

En milieu basique, on constate que 2c, échange en présence d'acétone-d₆, un, deux ou trois protons, uniquement sur le méthyle en méta dans les proportions suivantes : 42 %, 36 % et 8 % respectivement (déterminés par spectrométrie de masse). En effet, un abaissement très net, de l'intensité du signal à 2,24 ppm correspondant aux protons du méthyle méta est observé en RMN.

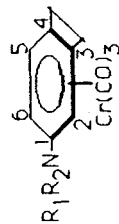
Structure par RMN¹H :

En plus de la démonstration chimique précédente, les spectres de RMN du proton des composés 2c, 2d, 18c, 18d, 19c et 19d permettent la détermination des structures des alcools 18c, 18d, 19c et 19d. Le tableau 4, renferme les caractéristiques des protons aromatiques.

Le proton H₅ reste dans les trois cas, le plus déblindé. On peut attribuer ce déblindage entre autre à l'existence d'une conformation privilégiée où l'azote (groupe à effet donneur) éclipse un carbonyle du trépied (40, 45, 46). Cependant, la comparaison de 2, 18 et 19 montre un blindage progressif de H₅ et parallèlement un déblindage des protons H₂ et H₆.

La largeur des signaux des protons aromatiques passe de $\Delta\delta$ (H₅-H₆) = 0,85 ppm pour 2c et 0,77 ppm pour 18c à 0,64 ppm pour 19c. Cette même largeur passe de 0,83 ppm pour 2d à 0,75 ppm puis 0,65 ppm pour 19d. Ce tassement progressif, provient d'une diminution de la proportion de la conformation privilégiée dans laquelle un CO éclipse l'azote.

Une telle situation n'est compatible qu'avec un encombrement croissant en méta et suppose par conséquent que cette position soit le site exclusif de la réaction.



	<u>2</u>	H ₅	H ₆	H ₂	H ₅	H ₆	H ₂	H ₅	H ₆
: c/ R ₁ =R ₂ =CH ₃	4,77	5,55	4,70	4,83	5,53	4,76	5,20	5,44	5,80
: J ₂₋₆ =2,7Hz	J ₅₋₆ =6,6Hz	J ₅₋₆ =6,7Hz	J ₅₋₆ =6,7Hz	J ₂₋₆ =2,7Hz	J ₅₋₆ =6,7Hz	J ₂₋₆ =2,5Hz	J ₅₋₆ =6,7Hz	J ₅₋₆ =6,7Hz	
: d/ R ₁ =CH ₃	4,81	5,57	4,74	4,85	5,53	4,78	5,22	5,45	4,80
: R ₂ =CH(CH ₃) ₂	J ₂₋₆ =2,5Hz	J ₅₋₆ =6,7Hz	J ₅₋₆ =6,7Hz	J ₂₋₆ =2,5Hz	J ₅₋₆ =6,7Hz	J ₂₋₆ =2,4Hz	J ₅₋₆ =7Hz	J ₅₋₆ =7Hz	

Tableau 4 : Déplacement chimique des protons aromatiques des complexes 2c, 2d, 18c, 18d, 19c et 19d.



C) SYNTHESE D'AMINES DE TYPE 3 ($A_3 = NR_1R_2$) :

L'alkylation à froid en présence de NaH-DMF de l'amino-5 indane chrome tricarbonyle obtenue quantitativement par condensation du chrome hexacarbonyle sur l'amino-5 indane, fournit les dérivés 3 (b-c) avec d'excellents rendements (schéma 19).

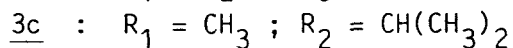
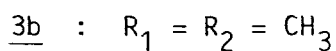
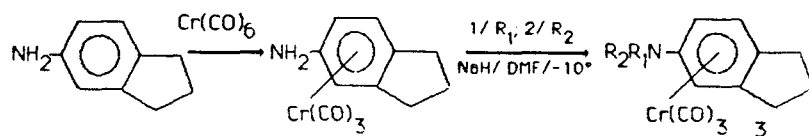


Schéma 19

a) Résultats de condensation du formaldéhyde :

La réaction avec le formaldéhyde, donne uniquement un monoalcool pour chacun des complexes 3 (b-c). Les rendements, comparés à ceux obtenus à partir des complexes 2 (c-d), sont nettement inférieurs. Les résultats sont résumés dans le schéma 20.

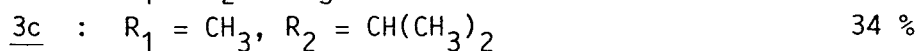
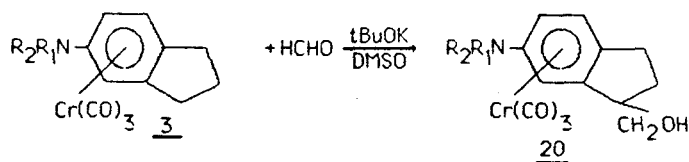


Schéma 20

Le remplacement dans 3b d'un méthyle par un isopropyle provoque une diminution de rendement.

b) Structure d'alcools obtenus :

La complexité du massif des protons benzyliques dans les complexes 3b et 3c rend difficile la détermination du site réactif par deutération sélective. Aussi, nous sommes nous limités à l'étude RMN¹H des protons aromatiques.

Structure par RMN¹H :

Les caractéristiques des protons aromatiques des complexes 3b, 3c, 20b et 20c sont consignées dans le tableau 5 ci-dessous.

(*)

:	:		:	:	:	:	:	
:	:		:	:	:	:	:	
:	:		:	:	:	:	:	
:	:		:	:	:	:	:	
:	:		:	:	:	:	:	
:	:		:	:	:	:	:	
:	:		:	:	:	:	:	
:	:	<u>3</u>	:	<u>20</u>	:	:	:	
:	:		:		:	:	:	
:	R ₁ , R ₂	H ₂	:	H ₅	:	H ₆	:	
:			:		:		:	
:	b/ R ₁ =R ₂ =CH ₃	4,91	:	5,71	:	4,75	:	
:		J ₂₋₆ =2Hz	:	J ₅₋₆ =7Hz	:		:	
:			:		:	J ₂₋₆ =2,2Hz	:	
:			:		:	J ₅₋₆ =7Hz	:	
:			:		:		:	
:	c/ R ₁ =CH ₃	4,92	:	5,73	:	4,80	:	
:			:		:		:	
:	R ₂ =CH(CH ₃) ₂	J ₂₋₆ =2,7Hz; J ₅₋₆ =7,5Hz:			:	J ₂₋₆ =2,4Hz; J ₅₋₆ =7,3Hz:		:

Tableau 5 : Déplacement chimique des protons aromatiques des complexes 3b, 3c, 20b et 20c.

(*) La numérotation adoptée pour les protons aromatiques est arbitraire.

Contrairement au cas traité précédemment (cf. amines 2c et 2d), le passage de 3(b-c) à 20(b-c), ne modifie pas les fréquences de résonance des protons H_5 et H_6 , bien que H_2 subisse un déblindage. La largeur des massifs des protons aromatiques, reste inchangée à $\Delta\delta (H_5-H_6)=0,96$ ppm lorsqu'on passe de 3b à 20b et $0,93$ ppm de 3c à 20c. Ces valeurs montrent que la présence du groupe CH_2OH est sans influence sur la proportion de la conformation privilégiée. L'unique position du groupe hydroxy méthyle compatible avec ce résultat, est en anti par rapport au greffon $Cr(CO)_3$.

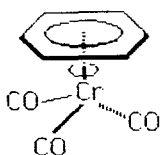
D) CONCLUSION :

Placée en para d'un groupe dialkylamino, une position benzylique est totalement désactivée vis-à-vis des dérivés carbonylés. Ceci permet des réactions régiospécifiques en méta et stéréospécifiques en anti au départ des complexes de type 2 et 3 respectivement. Ces résultats confirment ceux du paragraphe précédent.

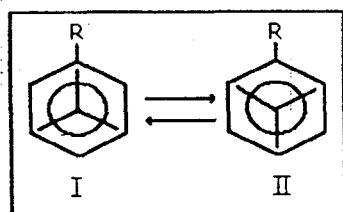
4/ PREFERENCE CONFORMATIONNELLE ORIENTATION PAR UN GROUPE TERBUTYLE:

A) INTRODUCTION :

La libre rotation du trépied chrome tricarbonyle autour du benzène n'est entravée que par une faible barrière énergétique ($0,3$ kcal/mole) (47).



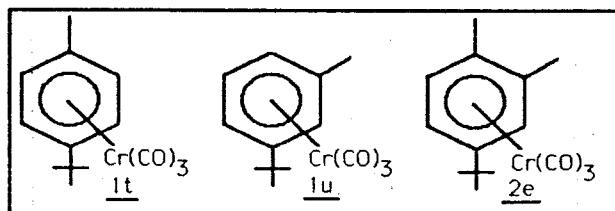
Cependant, en fonction du degré de symétrie de la molécule et de la nature des substituants, certains conformères peuvent être favorisés. Les complexes monosubstitués schématisés ci-dessous peuvent exister sous deux conformations différentes, I éclipée et II décalée.



En l'absence de toute perturbation d'ordre stérique, la conformation I prédomine, même en solution, pour des substituants à effets donateurs ($R=CH_3$, OCH_3 , NH_2), tandis que la forme II sera favorisée pour des substituants accepteurs ($R=COR$, CO_2R). Le cas des groupements encombrants est plus complexe. Si pour le *ter*butyle, l'équilibre est déplacé vers la formation du conformère décalé en dépit de l'effet purement électronique, l'*isopropyle* donne un résultat intermédiaire, la forme I prépondérante à basse température, disparaît au profit de II des $100^\circ C$ (48).

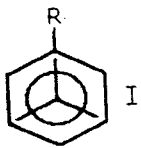
Plusieurs études d'estimation des populations conformationnelles ont été publiées (40, 46, 49, 50, 51). Une évaluation quantitative des populations conformationnelles des arènes chrome tricarbonyles monosubstitués a été proposée par SOLLADIE-CAVALLO et SUFFERT (40), puis généralisée aux complexes 1,4 et 1,3 disubstitués dissymétriques (51). Une corrélation entre le site d'addition électrophile ou nucléophile et la conformation privilégiée d'un arène chrome tricarbonyle, a été ensuite établie et vérifiée expérimentalement (41, 52, 53). A la lecture des résultats exposés précédemment, il semble possible de généraliser aux sites benzyliques, la corrélation démontrée par (41, 52, 53). On observe en effet, une coïncidence entre la proportion de méthyle éclipé et la réactivité benzylique du complexe.

Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous allons étudier après un rappel des résultats de la littérature, le comportement réactionnel des complexes 1t, 1u et 2e, dont le groupement orientant est connu pour être peu donneur électronique, mais encombrant ; les caractères donneur des groupes OCH_3 ou $N(R)_2$ et attracteur du CO_2tBu , qui renforcent respectivement la mobilité des hydrogènes benzyliques en méta et en para, coïncidant avec l'effet conformationnel.



B) DONNEES DE LA LITTERATURE :

Les complexes I, II et III ci-après ont fait l'objet de nombreuses études d'évaluation des populations conformationnelles (x %) (40, 51). Quelques résultats* de la littérature, relatifs aux conformations représentées, sont reportés dans les tableaux A et B.

:	:						:
:	:						:
:	:						:
:	:						:

:	R	: CH ₃	: C(CH ₃) ₂	: OCH ₃	: N(CH ₃) ₂	: CF ₃	: CO ₂ CH ₃
:							:
:	X _I (%)	: 65 ^a	: 33 ^a	: 80 ^a	: 90 ^a	: 30 ^a	: 37 ^a
:							:
:	(a) références (40, 41)						:

Tableau A : Populations conformationnelles (X %) des complexes mono-substitués I.

(*) Ces valeurs ont été déterminées à T° ambiante.

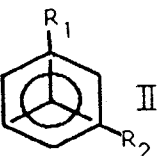
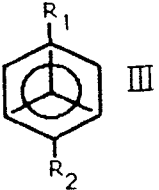
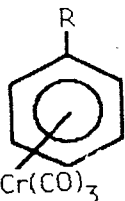
:	:		:		:
:	:		:		:
:	:		:		:
:	:		:		:
R ₁	:	CH ₃	:	Et	:
R ₂	:	OCH ₃	:	OCH ₃	:
X _{II} (%)	:	90 ^b	:	89 ^b	:
X _{III} (%)	:	34 ^b	:	30 ^b	:
: (b) référence (51)					

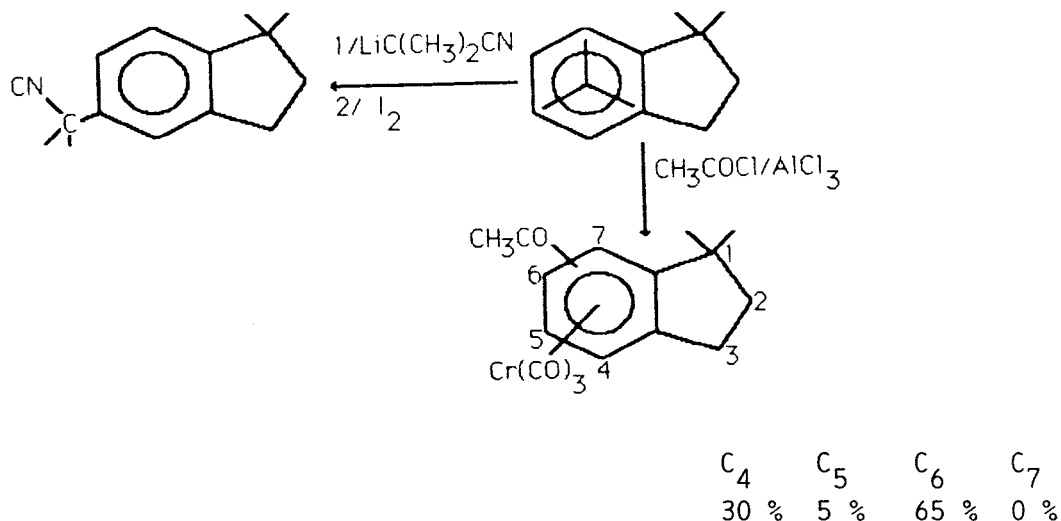
Tableau B.

Les aromatiques complexés sont alors attaqués de façon régiosélective par des réactifs électrophiles ou nucléophiles. JACKSON et JENNINGS (54) ont montré, dès 1966, l'influence de l'encombrement du groupe alkyle sur le site d'acylation des alkyles benzène chrome tricarbonyles. Ainsi le toluène chrome tricarbonyle est substitué en majorité en ortho et para alors que le tertiobutyle benzène chrome tricarbonyle réagit principalement par la position méta. En série non complexée, la réaction a lieu exclusivement en para (54).

	+	CH ₃ CO ⁺	→	dérivés acétylés (%)	
R = CH ₃	0	:	m	:	p
R = Et	43		17		40
R = isopr.	24		33		43
R = tBu	5		59		36
	0		87		13

Dans une approche théorique, basée sur des calculs d'orbitales moléculaires de type "Huckel étendu", THOMAS ALBRIGHT et Coll. (52) montrent que la régiosélectivité d'attaque sur un noyau benzénique complexé, est contrôlée non seulement par l'effet du substituant nucléaire, mais aussi par la conformation privilégiée du groupe chrome tricarbonyle.

SOLLADIE-CAVALLO et WIPFF (41), lors d'une étude de substitution nucléophile d'arènes chrome tricarbonyle, par des carbanions lithiés, ont abouti aux mêmes résultats. Plus récemment, JACKSON, SEMMELHACK et Coll. (53) ont opposé le diméthyl-1,1 indane chrome tricarbonyle à l'action du chlorure d'acétyle et du lithio-2 méthyl-2 propionitrile. Les résultats ci-après, obtenus par ces auteurs, montrent que les carbones éclipsés par les carbonyles, subissent la substitution nucléophile et les décalés, la substitution électrophile.



La substitution nucléophile sur un terbutyle benzène chrome tricarbonyle, doit cependant être considéré avec prudence. SEMMELHACK et Coll. (55) ont montré que l'isomère majoritaire obtenu dépend aussi de la nature du nucléophile utilisé.

C) SYNTHESE DES COMPLEXES 1t, 1u, et 2e :

Les composés 1t et 1u sont d'accès facile. Leur synthèse a été réalisée selon le schéma 21.

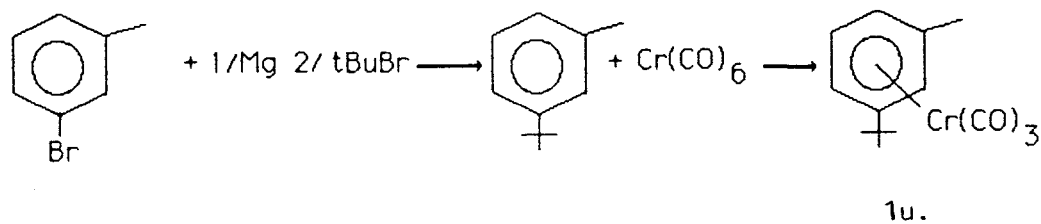
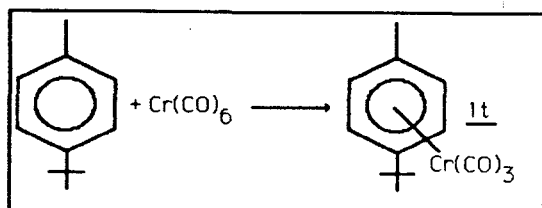


Schéma 21

Le tertbutyl-3 toluène, obtenu par action du magnésien de bromo toluène correspondant sur le bromure de tertibutyle est condensé avec le chrome hexacarbonyle pour donner le complexe 1u.

Quant au complexe 2e, il est obtenu selon le schéma 22.

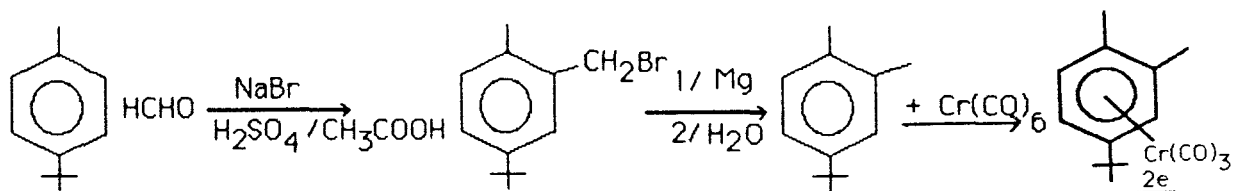


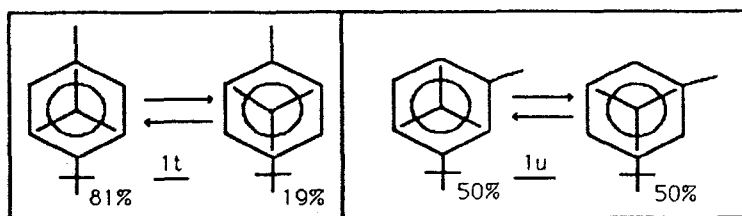
Schéma 22

La bromométhylation (56) du *terbutyl-4* toluène fournit le dérivé bromé correspondant en position *mé*ta du *terbutyle*. L'action de ce dernier sur un excès de magnésium donne après hydrolyse, le *terbutyl-4* orthoxylène sur lequel on condense le chrome hexacarbonyle pour fournir 2e.

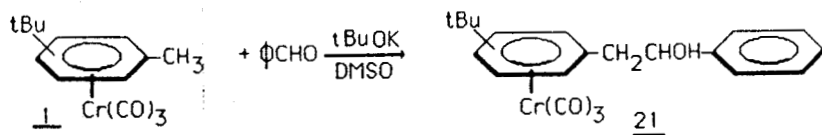
Caractéristiques spectroscopiques :

Dans la mesure où les carbonyles du trépied $\text{Cr}(\text{CO})_3$ éclipsent le méthyle dans le toluène chrome tricarbonyle, et sont en position décalée vis-à-vis du *terbutyle* dans le *terbutyle* benzène chrome tricarbonyle (41), les complexes 1t et 1u devraient alors présenter des conformations privilégiées respectivement plus et moins stabilisées que celles des deux complexes précédemment cités.

La largeur des raies des protons aromatiques du complexe 1t^{*} (système AB $J_{AB}=7\text{Hz}$) est de 0,53 ppm, alors qu'elle est réduite à un signal unique centré sur 5,31 ppm dans 1u^{*}. Ces deux valeurs renforcent l'interprétation précédente. L'évaluation de leur population conformationnelle selon (51) est donnée ci-après.



* Les largeurs des massifs des protons aromatiques dans les précurseurs benzéniques des complexes 1t et 1u sont identiques.



1t : p tBu

1u : m tBu

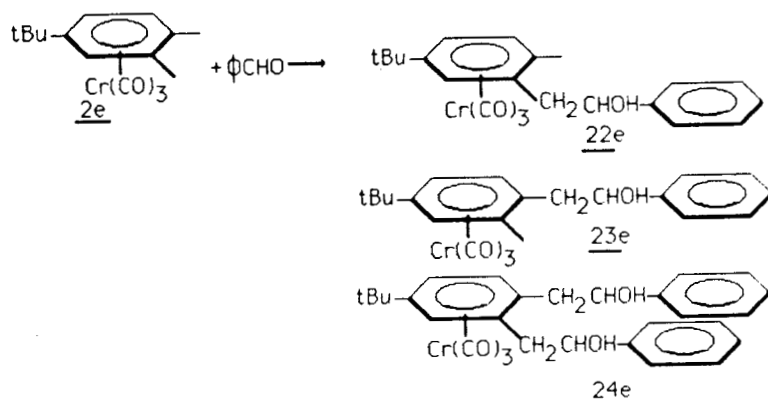


Schéma 23



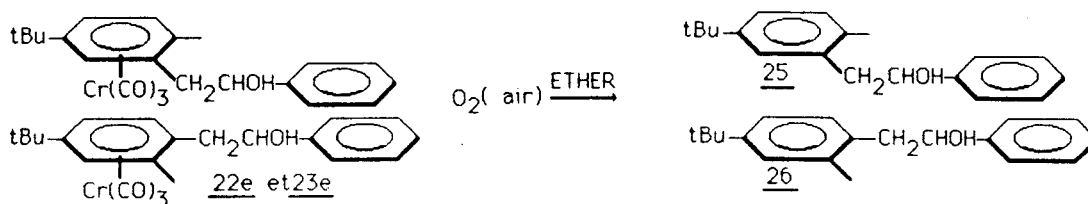
Les résultats de ces condensations figurent au tableau 6.

: Alcools	:	<u>21t</u>	:	<u>21u</u>	:	<u>22e</u>	:	<u>23e</u>	:	<u>24e</u>	:
: Rdt %	:	49	:	52	:	19	:	19	:	17	:

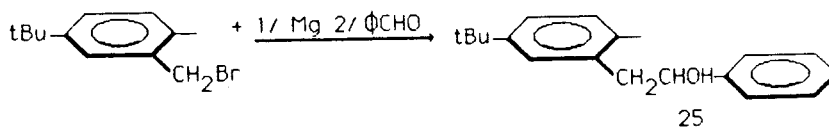
Tableau 6.

Détermination des structures :

Pour attribuer les structures aux alcools 22e et 23e, difficilement séparables par chromatographie sur colonne, le mélange des deux complexes est soumis à la décomplexation à l'air, en solution étherée. On obtient alors les alcools 25 et 26.



Les spectres RMN¹H du mélange 25 + 26 présente une complexité au niveau des signaux des protons $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$ et $\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}\text{-OH}$ dûe à un chevauchement des doublets et triplets respectifs provenant de chaque alcool. Il présente en outre une non équivalence des méthyles benzyliques (2,32 et 2,28 ppm). Un échantillon authentique de 25 a été préparé selon la procédure suivante :

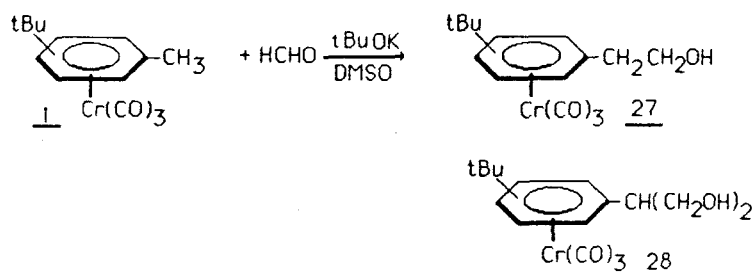


La comparaison du spectre RMN¹H de 25 (δ méthyl = 2,28 ppm) à celui du mélange, permet l'attribution des structures et la détermination des proportions respectives par dosage sur le méthyle benzylique.

b) Résultats de condensation avec le formaldéhyde :

La réaction entre le formaldéhyde et les complexes 1t et 1u dure 8 mn. On évite ainsi la formation des produits de deshydratation favorisés par un temps de réaction plus important.

Les résultats obtenus sont rassemblés au schéma 24.



<u>1(t-u)</u>	<u>27(t-u)</u>	<u>28(t-u)</u>
<u>1t</u> (p tBu)	<u>27t</u> (40 %)	<u>28t</u> (12 %)
<u>1u</u> (m tBu)	<u>27u</u> (40 %)	<u>28u</u> (16 %)

(i) = DMSO/tBuOK

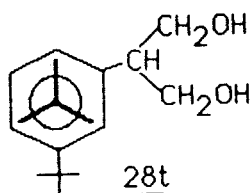
(ii) = HCHO

Schéma 24

Caractéristique des protons aromatiques d'alcools

27t, 27u, 28t et 28u :

Le passage du complexe 1t à l'alcool 27t puis diol 28t, provoque un rétrécissement de la largeur du massif des protons aromatiques qui passe de $\Delta\delta (H_{3-5}-H_{2-6})=0,53$ à 0,41 puis 0,16 ppm. Ce résultat indique une destabilisation de la conformation où le groupe tertibutyle est décalé par rapport aux carbonyles du trépied, d'ue à l'augmentation de l'encombrement en para du tertbutyle. Parallèlement, un étalement est observé au départ de 1u. Il atteint la valeur $\Delta\delta (H_4-H_5)=0,59$ ppm pour 28u. Ceci est en accord avec un encombrement plus important en méta. La conformation privilégiée de cet alcool est représentée ci-après.

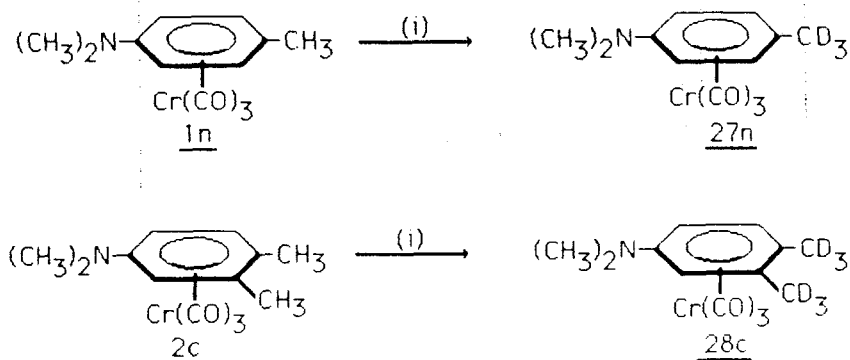


Ces résultats, viennent à posteriori, justifier la démarche utilisée précédemment pour identifier le site réactionnel dans les composés 18c, 19c, 18d et 19d (cf. partie II, paragraphe 3).

D) DISCUSSION :

Des résultats de condensation, il ressort qu'aucune différence appréciable de réactivité entre les complexes 1t et 1u n'est à noter. On remarque également que les deux méthyles du complexe 2e réagissent de façon identique. Cette identité réactionnelle reflète vraisemblablement l'absence d'effet électronique du groupe tertibutyle sur les deux méthyles. Elle s'oppose alors à l'hypothèse d'une corrélation entre la réactivité benzylique et la conformation privilégiée du trépied chrome tricarbonyle évoquée en début de ce paragraphe. Aussi, une explication de la réactivité du méthyle méta par rapport au para dans les complexes 1n, 1q, 2c et 2d (cf. partie II, paragraphe 3), basée sur une plus grande stabilité électronique (ou faible basicité) du carbanion correspondant, devient envisageable.

L'échange isotopique total des hydrogènes benzyliques des complexes 1n et 2c, en présence de tBuOK dans le DMSO-d₆ (schéma 25), montre l'existence du carbanion benzylique para autant que son caractère basique et renforce l'hypothèse précédente.



(i) = tBuOK/DMSO-d_6

Schéma 25

La régiosélectivité constatée, prévisible par l'examen des effets mésomères des groupes OCH_3 ou $\text{N}(\text{R})_2$, a trouvé confirmation par les calculs (57).

5/ CONCLUSION :

L'étude des complexes portant des substituants à effets d'orientation a permis la mise en évidence de la régiospécificité de la réaction avec les complexes du type 2 et la stéréospécificité avec les complexes du type 3.

L'utilisation des dérivés comportant un groupe tertbutyle montre que la régiospécificité est la conséquence des effets électroniques des substituants nucléaires, le rôle du greffon chrome tricarbonyle, se limitant à l'exaltation de l'acidité des méthyles.

SUBSTITUTION D'UN LIGAND CO

III

INFLUENCE SUR LA

REACTIVITE BENZYLIQUE

1/ INTRODUCTION :

Afin de compléter l'étude des effets des substituants, nous nous sommes proposés d'examiner l'influence d'un ligand autre que le carbonyle.

STROHMEIER et Coll. (58) ont substitué par irradiation ultra violette, un ou plusieurs carbonyles des complexes des métaux de transition par différents ligands.

Les complexes ainsi obtenus, présentent des propriétés intrinsèques particulières, concernant par exemple la modification des propriétés chimiques et le changement des forces de liaison.

L'examen des fréquences IR des carbonyles et la mesure des pK d'acides dans cette série (59) ont mis en lumière la possibilité de disposer ainsi, d'une gamme de complexes recouvrant un domaine étendu du point de vue électronique. Cette particularité des greffons $\text{Cr}(\text{CO})_2\text{L}$ a été déjà utilisée en synthèse par JAOUEN et Coll. (60).

Dans cette partie, nous abordons l'étude de l'influence des ligands triphénylphosphine, triphénylphosphite et thiocarbonyle dont le choix est justifié par les indications précédentes.

Les complexes substitués utilisés, ont été préparés à partir de l'éthyl benzène et terbutyl-4 toluène chrome tricarbonyle.

2/ ACCES AUX COMPLEXES (TYPE 4)
DE FORMULE GENERALE ARENE $\text{Cr}(\text{CO})_2\text{L}$:
 $\text{L} = \text{P}\phi_3, \text{P}(\text{O}\phi)_3, \text{CS}$.

Pour obtenir les complexes phosphorés, on utilise généralement un excès du ligand, en solution dans l'hexane (schéma 26). La solution est irradiée de trois à cinq heures. Le complexe substitué est aisément séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice. On n'observe pas de produit de disubstitution, souvent obtenu lorsqu'on utilise les ligands triméthyl ou triéthyl phosphite (59). Les rendements vont de 35 à 83 %. Le tableau 7 résume les résultats obtenus.

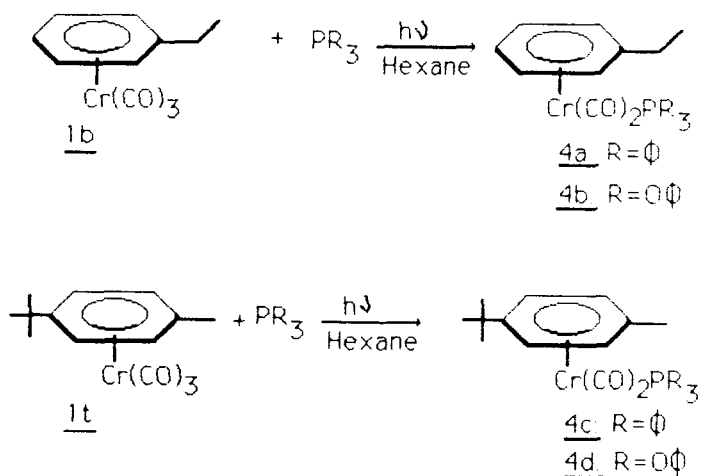


Schéma 26

R	4a	4b	4c	4d
∅	50	-	83	-
00	-	35	-	45

Tableau 7 : Rdt en % des réactions de substitution réalisées

La substitution d'un carbonyle par un thiocarbonyle, est réalisée différemment. En s'inspirant d'un exemple décrit par BUTLER et FENSTER (61) en série du cyantrène, JAOUEN et Coll. (62) ont réalisé cette réaction à partir des dérivés du benzène chrome tricarbonyle. Cette méthode a été utilisée pour préparer le terbutyl-4 toluène chrome dicarbonyle thiocarbonyle 4e. On irradie dans l'hexane, un mélange de dérivé benzénique et de cyclooctène cis en excès. Ce dernier sert aussi de solvant et le rendement est alors sensiblement amélioré. L'intermédiaire cyclooctène complexé, est transformé en 4e par dissolution à froid dans du sulfure de carbone contenant de la triphénylphosphine (schéma 27). La séparation, comme dans les cas précédents, est aisément réalisée sur colonne de gel de silice.

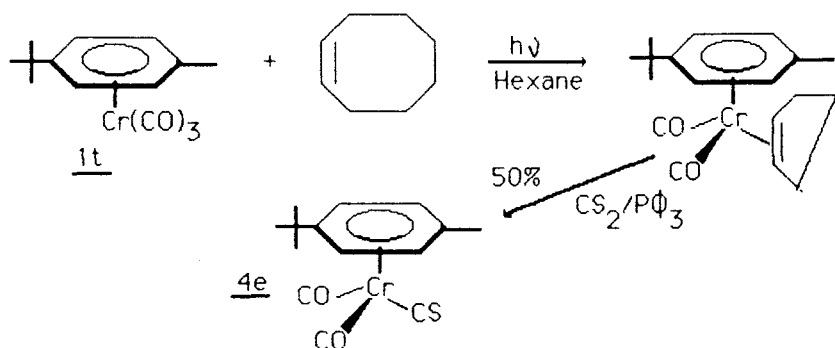


Schéma 27

Conséquences spectroscopiques :

A) IR :

Le tableau 8, regroupe les fréquences IR des carbonyles.

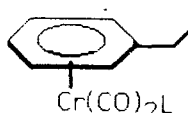

Ligand L		$\nu_{CO} \text{ cm}^{-1}$		$\nu_{CO} \text{ cm}^{-1}$
L = CS	-	-	1967	1918
L = CO	1973	1903	1970	1900
L = P(O ϕ) ₃	1924	1873	1916	1864
L = P ϕ ₃	1905	1850	1883	1838

Tableau 8 : Fréquences IR des carbonyles en cm^{-1}

Le remplacement d'un CO par un ligand électrodonneur phosphoré accroît la densité électronique sur l'atome de métal. L'effet de retour métal carbone sur les carbonyles restants, se trouve ainsi favorisé. Il a été montré sur la série isoélectronique $\text{C}_5\text{H}_5\text{M}(\text{CO})_3$ (63) que la substitution d'un carbonyle par un ligand phosphoré, se traduit par un glissement vers les faibles fréquences de vibration des CO résiduels. L'examen du tableau 8, montre que ce glissement est plus fort pour $\text{P}\phi_3$ que pour $\text{P}(\text{O}\phi)_3$. Cet écart reflète la différence du pouvoir donneur électronique de ces ligands. L'effet donneur des phosphines se manifeste aussi par la facilité de protonation du métal après substitution de CO par PR_3 (64). Quant à la nature de la transmission, il a été montré pour des complexes d'une série proche $\text{C}_5\text{H}_5\text{Mn}(\text{CO})_2\text{PR}_3$ que l'effet électronique donneur des substituants à l'atome de phosphore est transmis aux groupes carbonyles via un mécanisme inductif (65). Il doit en être vraisemblablement de même ici.

Avec le thiocarbonyle, on constate un glissement vers les grandes fréquences de vibration. Cet effet est compatible avec le caractère électroattracteur supérieur au carbonyle.

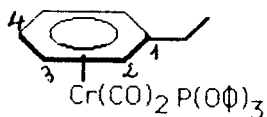
B) RMN :

La modification relative de charge sur le métal et en conséquence, l'effet de retour métal-cycle différent, devrait provoquer une variation des déplacements chimiques des positions benzyliques. En fait, si les protons benzyliques sont effectivement les plus déblindés pour le ligand CS, le plus attracteur (4e δ méthyl = 2,21 ppm), on observe par contre une inversion entre $P\emptyset_3$ (4c δ méthyl = 1,77 ppm) et $(P(O\emptyset))_3$ (4d δ méthyl = 1,70 ppm).

Une autre conséquence réside dans l'étalement et la complexité des raies des protons aromatiques, particulièrement des dérivés complexés par $Cr(CO)_2 P(O\emptyset)_3$. Par exemple, contrairement aux complexes éthyl benzène chrome tricarbonyle (1b) ou éthylbenzène chrome dicarbonyle triphényl phosphine (4a), qui présentent chacun un signal non résolu pour les protons aromatiques, l'éthyl benzène chrome dicarbonyle triphényl phosphite (4b), présente trois signaux bien différenciés à 5,02 ppm (sextuplet) ; 4,53 ppm (allure doublet) ; 4,05 (multiplet), correspondant respectivement aux protons méta, ortho et para. Ceci reflète l'existence d'une préférence conformationnelle prononcée qui est précisée par utilisation combinée des RMN¹H et ¹³C.

Nous avons regroupé dans les tableaux 9 et 10, les résultats obtenus par ces deux approches spectroscopiques.

RMN¹H :



T°K	H. * 2-5	H. * 2-6	H ₄ *	CH ₂
303	5,02	4,53	4,05	2,02
333	4,99	4,63	4,16	2,05
353	4,96	4,68	4,23	2,09
373	4,95	4,70	4,30	2,12
393	4,94	4,72	4,35	2,14
413	4,94	4,73	4,44	2,16

* La valeur du déplacement chimique rapportée, est celle lue pour le centre:
de chaque massif considéré.

Tableau 9 : RMN¹H (CD₃SOCD₃) des protons aromatiques à différentes T°, du complexe 4b.

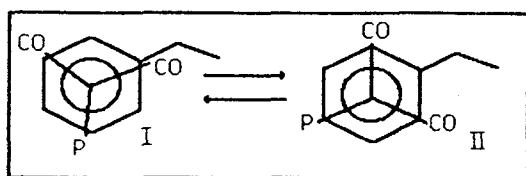
RMN¹³C :

Complexes	C ₁	C ₂₋₆	C ₃₋₅	C ₄	CO
<u>1b</u>	115,4	92,3	93,8	90,5	233,2
<u>4b</u>	112,8	88,3	92,1	87,2	252,7
					: J _{C-P} =31,5Hz:
Δδ	2,6	4	1,7	3,3	

Tableau 10 : RMN¹³C (CDCl₃) des carbones aromatiques et des carbonyles des complexes 1b et 4b à T° ambiante.



Les résultats du tableau 9, montrent un tassement progressif des trois signaux quand la température augmente. Les protons méta, initialement les plus déblindés, résonnent à champ voisin des protons ortho dès 120°C. Ce phénomène de coalescence traduit une interconversion rapide entre les conformations éclipsée I privilégiée à température ordinaire et décalée II ou toutes celles favorisées à température élevée.



Une telle explication a déjà été avancée par JACKSON et Coll. (48) pour rendre compte de la variation spectrale observée avec l'isopropyle benzène chrome tricarbonyle. La forme I correspondante, prépondérante à T° ambiante, se convertit en décalée II dès 100°C ; l'accroissement du terme entropique devenant alors le facteur prépondérant.

Si cette explication apparaît plausible, elle ne renseigne pas pour autant sur la position de l'atome de phosphore. L'examen du spectre ^{13}C , palie à cette insuffisance. L'écart de déplacement chimique $\Delta\delta$, entre le complexe considéré et son homologue tricarbonylé, montre que les carbones C_{2-6} et C_4 sont les plus blindés. Une hypothèse attrayante consiste à faire dépendre le blindage relatif des carbones alternés, de la liaison dirigée métal-cycle. Dans la conformation privilégiée I, les orbitales octahédriques d^2sp^3 du métal, sont dirigées vers les carbones C_{2-6} et C_4 . Or l'effet de la liaison d'une orbitale \uparrow à un métal, se traduit généralement par un déplacement vers les champs forts du carbone concerné (66, 67), ou du proton qui y est lié (68).

Les forts blindages peuvent être attribués aux carbones situés à l'opposé de l'atome de phosphore, responsable du blindage général observé. Sa position dans la conformation II est celle qui minimise le plus, les interactions défavorables entre les groupes éthyle et phosphore.

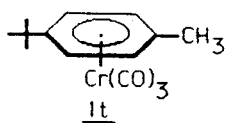
La liaison dirigée métal-cycle a été proposée pour rendre compte des conformations privilégiées de différents complexes arène chrome tricarbonyle (69).

C) MASSE :

Les spectres de masse de quelques complexes ont été enregistrés afin d'apprécier les modifications dans les masses élevées, dues à la présence du ligand L, dans le processus habituel de perte par étape des carbonyles (70, 71).

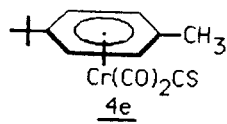
Rapport M/e et intensité relative (%) d'ions d'intensité supérieure à 2 %

:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	M/e	284	228	200	184	157	143	133
:	:	%	16,5	7	87	3,5	2,5	3,8	6,6
:	:	-----							
:	:	M/e	117	115	105	100	93	91	80
:	:	%	2,3	3	10,5	3,2	4,4	10,2	4,8
:	:	-----							
:	:	M/e	77	65	52				
:	:	%	4,9	2,3	100				



Le spectre 1t montre une perte graduelle des carbonyles, comme les autres complexes du même type. On constate la présence de l'ion radical 200 (87 %) correspondant à la perte de 3CO. Cet ion évolue par perte d'une molécule de CH₄ (ion 184). Le pic de base est l'ion 52 (Cr)⁺.

:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	M/e	300	284	272	244	228	200	184
:	:	%	13,5	5,8	0,2*	40	1,7*	36,6	2
:	:	-----							
:	:	M/e	133	128	117	115	105	96	93
:	:	%	100	4,5	27,7	37	99,5	17,8	53,8
:	:	-----							
:	:	M/e	79	77	73	65	63	57	52
:	:	%	11,3	29,7	3,5	34,2	18,2	5,3	75,3



* Bien qu'inférieurs à 2 %, ces valeurs sont rapportées pour justifier la perte par étape et initiale des carbonyles.



Le pic de base dans ce spectre est l'ion 133. A la perte des deux carbonyles, succède celle du ligand CS. La présence de l'ion 284 peut s'expliquer par la force du caractère électro attracteur de ce ligand. Signalons que la perte de CH_4 dans 1t, n'intervient qu'à partir de l'ion 200 uniquement. Les faibles masses présentent peu d'analogie avec 1t.

Un processus de fragmentation possible de la partie organométallique est proposé ci-après (schéma 28).

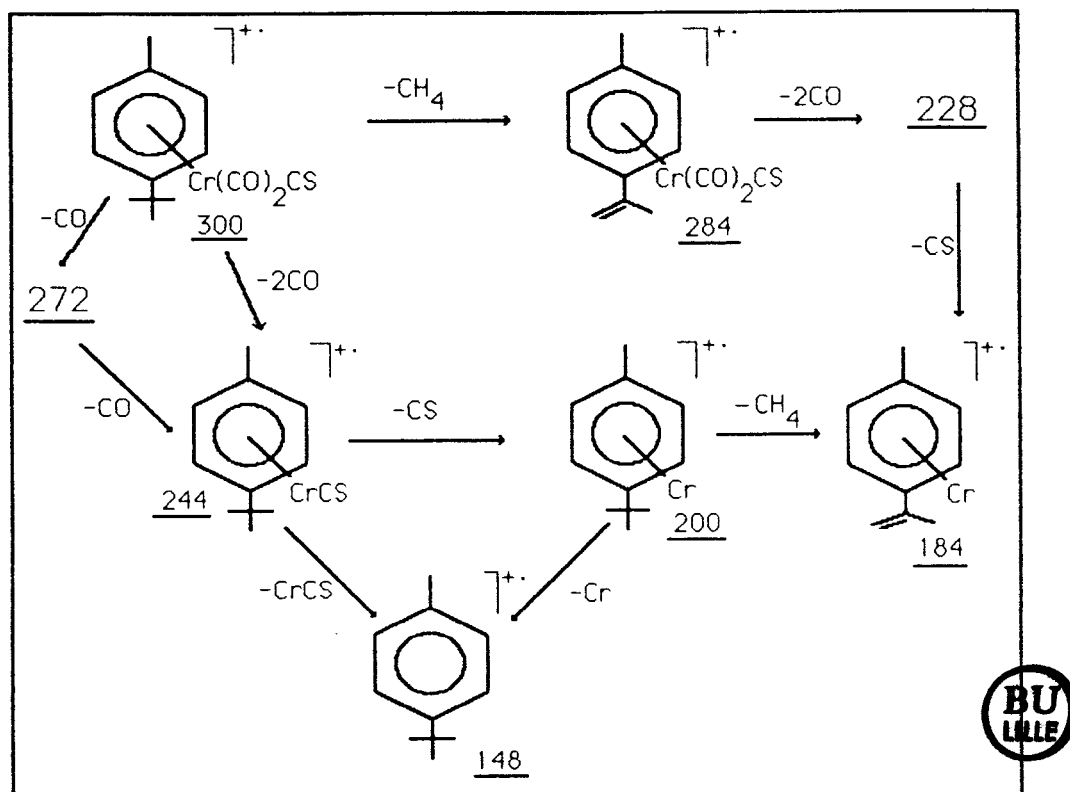
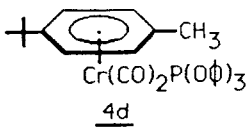


Schéma 28

	M/e	566	510	362	310	238	217	200
	%	0,9*	3,6	8,6	25,2	3,9	84,3	3,2
	M/e	199	170	153	148	133	115	105
	%	7,6	2,8	10,6	24,4	83,7	10,6	47,9
	M/e	94	93	91	77	65	63	55
	%	26,5	22,2	17	100	23	5,4	3
	M/e	52						
	%	14,7						

* rapportée pour justifier la présence du pic moléculaire.

Le pic de base de ce spectre est l'ion 77. L'ion moléculaire 566 est présent malgré la faiblesse de son intensité. La fragmentation commence par la perte simultanée des deux carbonyles, suivie par celle du ligand aromatique et non $P(O\phi)_3$. La faiblesse de l'intensité de l'ion 200 et l'absence de l'ion 184 en témoignent. NESMEYANOV et Coll. (72) signalent également ce processus. Là encore, on observe peu d'analogie dans les faibles masses avec le spectre du complexe 1t.

Un processus de fragmentation possible de la partie organométallique est proposé ci-après (schéma 29).

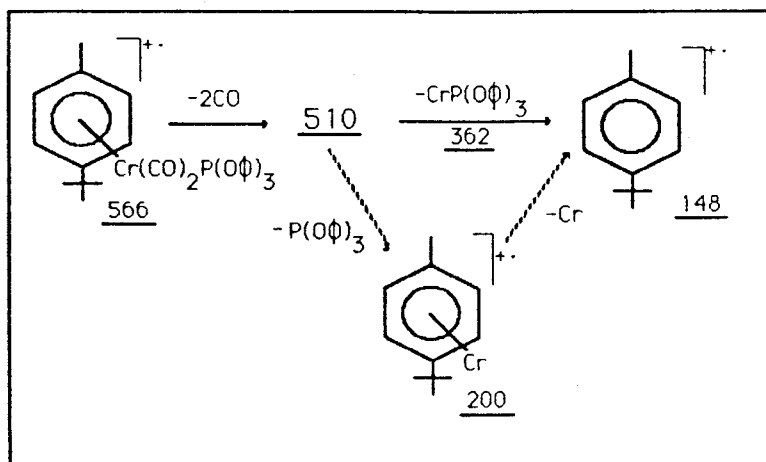
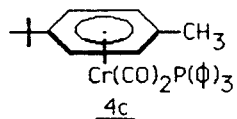


Schéma 29

:	:	:
:	:	:
:	M/e	518 462 314 262 184 183 148 133 :
:	%	0,4* 2,4 2,7 92,6 6,2 32,3 25,5 100 :
:	-----	
:	M/e	117 115 108 107 105 93 91 78 :
:	%	6 10,6 51,6 18,5 54,3 18,2 14,4 4 :
:	-----	
:	M/e	77 65 52 :
:	%	8,7 8,3 3,6 :
:	-----	
:	* Rapportée pour justifier la présence du pic moléculaire.	



La fragmentation du complexe 4c débute par la perte simultanée des deux carbonyles, suivie presque exclusivement par celle du ligand aromatique et non celle de $P\phi_3$. Le processus observé ici présente une analogie même pour les faibles masses, avec 4d.

Un processus de fragmentation possible de la partie organométallique est proposé ci-après (schéma 30).

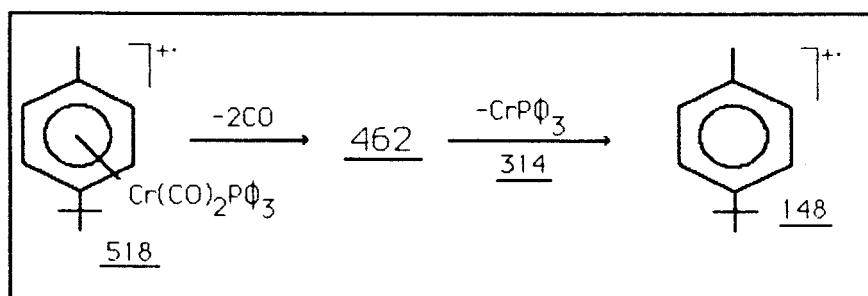
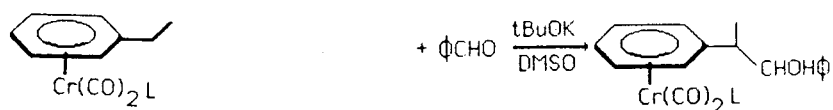


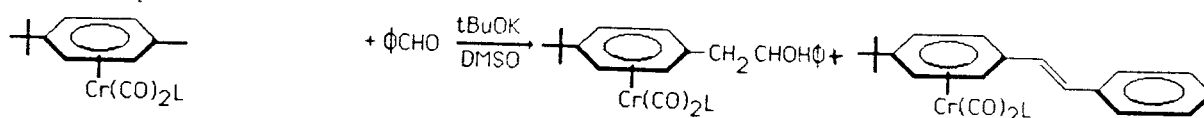
Schéma 30

3/ RESULTATS DE CONDENSATION
AVEC LE BENZALDEHYDE :

Nous avons résumé dans le schéma suivant, les résultats de condensation du benzaldéhyde sur ces complexes (schéma 31).



<u>4a</u> :	L = Pφ ₃	0
<u>4b</u> :	L = P(Oφ) ₃	0
<u>1b</u> :	L = L = CO	72 %*



<u>4c</u> :	L = Pφ ₃	0	0
<u>4d</u> :	L = P(Oφ) ₃	0	0
<u>4e</u> :	L = CS	<u>29e</u> (56 %)	<u>30e</u> (17 %)
<u>1t</u> :	L = CO	<u>21t</u> (48 %*)	

Schéma 31

* Valeurs rapportées pour comparaison.

Aucune condensation n'est observée, quels que soient le complexe phosphoré utilisé et les conditions opératoires. L'unique résultat positif s'obtient avec 4e (L = CS) (Rdt = 73 %).

Dicussion :

Le remplacement d'un carbonyle par un ligand phosphoré $P\emptyset_3$ ou $P(O\emptyset)_3$, inhibe la réaction, alors que le thiocarbonyle (CS), confère à la molécule, une réactivité supérieure à celle du complexe chrome tricarbonyle.

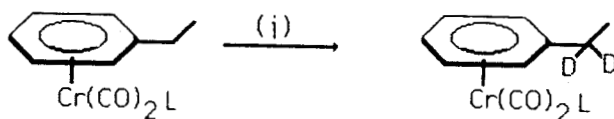
Ces résultats peuvent s'expliquer par les effets électroniques, propres à chaque ligand et dont les pKa des complexes qui les portent rendent compte.

<u>Acide</u>	<u>pKa</u>
$\emptyset COOH$	5,68 (43)
$\emptyset CO_2 HCr(CO)_3$	4,77 (2)
$\emptyset CO_2 HCr(CO)_2 P(OEt)_3$	5,66 (59)
$\emptyset CO_2 HCr(CO)_2 PO_3$	6,15 (59)

On remarque que la substitution d'un carbonyle par un ligand phosphoré diminue les acidités au niveau et même en dessous de celle du ligand libre.

Les résultats négatifs obtenus avec les complexes phosphorés sont à rapprocher de ceux des complexes chrome tricarbonyles portant des substituants électrodonneurs en para de la position benzylique 1j ; 1m ; 1o ; 1p (cf. partie II, paragraphes 2 et 3).

Pour confirmer cette analogie, les complexes phosphorés ont été soumis à la réaction d'échange isotopique. Comme avec 1n ou 2c (cf. partie II, paragraphe 3), on constate le remplacement intégral des hydrogènes benzyliques par des atomes de deutérium (schéma 32).

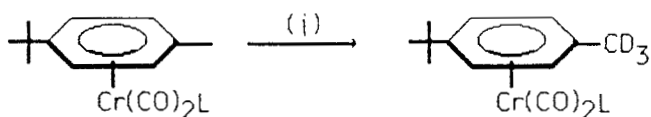


4a : L = $\text{P}\emptyset_3$

31a

4b : L = $\text{P}(\text{O}\emptyset)_3$

31b



4c : L = $\text{P}\emptyset_3$

32c

4d : L = $\text{P}(\text{O}\emptyset)_3$

32d

(i) : $\text{tBuOK}/\text{DMSO-d}_6$

Schéma 32

Ce résultat constitue un argument en faveur du contrôle électronique de la réactivité des positions benzyliques des arènes chrome tricarbonyles.

4/ CONCLUSION :

Dans cette partie, nous avons montré l'influence du ligand L sur la réactivité de la position benzylique des arènes chrome dicarbonyles. Les ligands $P\phi_3$ ou $P(O\phi)_3$, augmentant la densité électronique sur le cycle benzénique via l'atome de chrome, inhibent la réaction.

L'effet électroattracteur plus important du ligand CS par rapport au carbonyle, provoque par contre une activation et accroît la réactivité benzylique. Le résultat négatif est à rapprocher de celui obtenu avec les complexes portant un groupement électrodonneur en para de la position benzylique.

DERIVES AROMATIQUES

ORTHODISUBSTITUES

IV.

DISSYMETRIQUES ET SYNTHESE

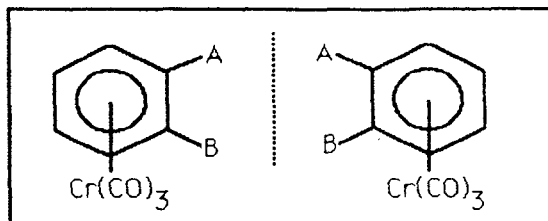
ASYMETRIQUE

CHAPITRE I

SERIE RACEMIQUE

1/ INTRODUCTION :

Le groupe chrome tricarbonyle confère aux dérivés benzéniques une troisième dimension. Cette structure tridimensionnelle, se traduit aussi par le fait que tous les complexes disubstitués dissymétriques ortho ou méta, existent sous forme racémique et peuvent théoriquement être séparés en inverses optiques.



La plupart des réactions effectuées sur les structures précédentes, apparaissent diastéréogènes, lorsqu'une asymétrie carbonée est créée au cours de la réaction sur la chaîne latérale. L'interaction entre le centre chiral et le centre prochiral détermine la proportion de chaque diastéréoisomère.

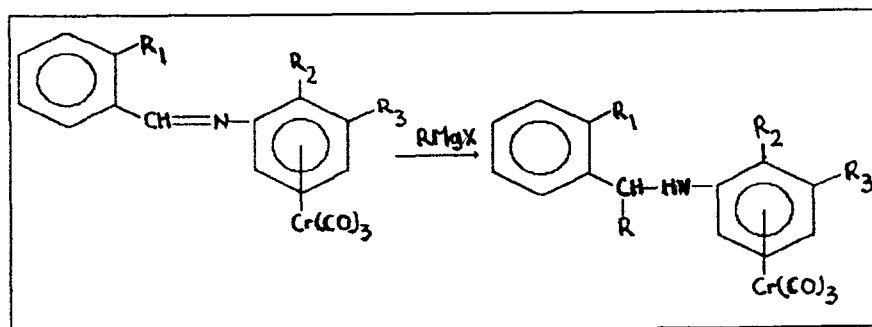
En dédoublant le complexe initial, la réaction peut être énantiométrique ou spécifique selon l'importance de l'induction.

L'utilisation des complexes chrome tricarbonyle ortho disubstitués dissymétriques a reçu plusieurs applications en synthèse asymétrique.

En série acyclique, l'essentiel de cet effort concerne la réduction stéréosélective des aldéhydes, cétones et dérivés apparentés par le réactif de grignard ou NaBH_4 .

TIROUFLET et Coll. (21, 22) et DABARD et Coll. (16) ont étudié cette réaction et assigné leur structure aux alcools diastéréoisomères obtenus.

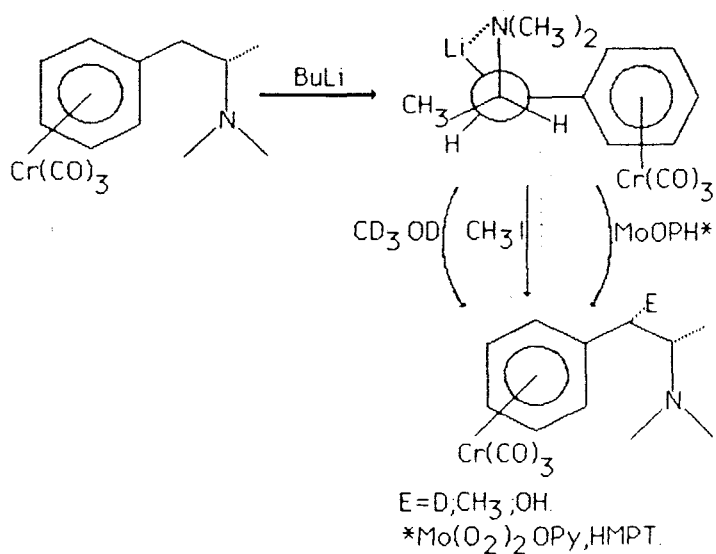
Plus récemment, SOLLADIE-CAVALLO et Coll. (17) ont étudié l'addition du réactif de Grignard en β du cycle aromatique complexé, sur des imines. Des taux d'induction asymétrique variant de 10 à 100 % ont été obtenus.



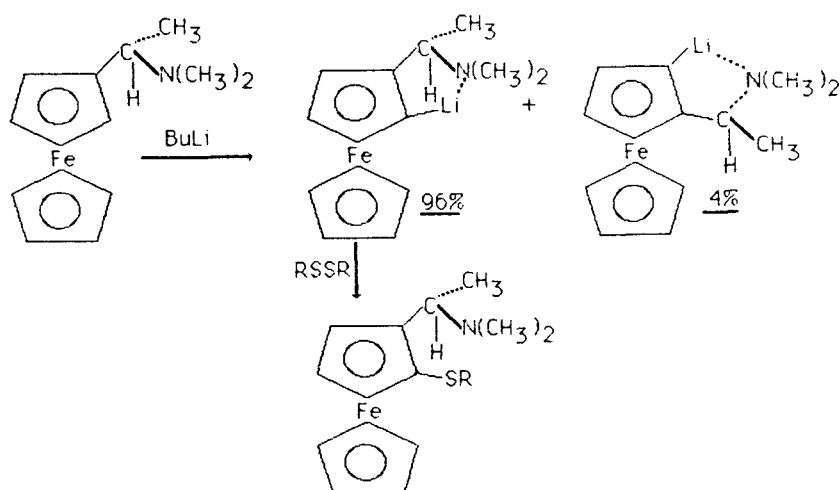
Ces auteurs indiquent que ces taux d'induction sont forts lorsque le groupe entrant est de taille importante et que le cycle aromatique complexé porte un substituant en ortho.

Ces exemples d'induction asymétrique montrent une addition du réactif nucléophile sur un carbone trigonal prochiral. Cependant, la littérature ne décrit en série benzène chrome tricarbonyle, que peu d'exemple de carbone prochiral à potentialité nucléophile et qui soit porté par l'ensemble inducteur.

Signalons toutefois une communication récente de DAVIS et Coll. (73), alors que, notre étude était en cours. Ces auteurs ont étudié l'action d'électrophiles sur la N,N-diméthylamphétamine chrome tricarbonyle en présence de n-butyllithium. Les taux d'induction obtenus sont très élevés (100 %). Par exemple, la N-méthyl-pseudo-éphédrine est obtenue après décomplexation. Le passage par un intermédiaire carbanionique ponté, est proposé pour rendre compte de la stéréospécificité remarquable observée.

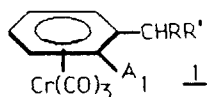


En série du ferrocène, UGI et Coll. (74), ont montré que le N-N,diméthylaminoéthylferrocène, réagit stéréosélectivement en présence de Butyllithium. Le rapport des deux formes lithiées diastéréoisomères est de 96/4. Les composés ainsi lithiés, donnent en présence de disulfides par exemple, les sulfides chiraux correspondants, si le dérivé ferrocénique initial est optiquement actif.



L'objet de cette quatrième partie est l'étude des réactions d'induction asymétrique où le nucléophile est chiral (à l'exception des deux complexes méthylés 1v et 1w) et porté par l'ensemble inducteur.

Les complexes étudiés sont les suivants :



<u>1v</u>	: R = R' = H,	A ₁ = OCH ₃
<u>1w</u>	: R = R' = H,	A ₁ = N(CH ₃) ₂
<u>1x</u>	: R = H, R' = CH ₃ ,	A ₁ = OCH ₃
<u>1y</u>	: R = H, R' = CH ₃ ,	A ₁ = N(CH ₃) ₂
<u>1z</u>	: R = H, R' = CH ₃ ,	A ₁ = N(Et) ₂
<u>1aa</u>	: R = H, R' = CH ₃ ,	A ₁ = O isopr.
<u>1ab</u>	: R = H, R' = isopr.,	A ₁ = OCH ₃ .

Dans un premier temps, la réaction est réalisée avec des complexes racémiques.

2/ SYNTHÈSE DES COMPLEXES :

Les complexes 1v à 1ab sont préparés le plus souvent à partir des produits commerciaux.

A) SYNTHÈSE DES COMPLEXES AMINES : 1w, 1y, 1z :

Ces trois complexes sont obtenus aisément selon le schéma 33.

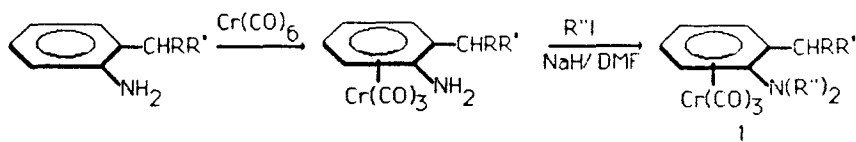


Schéma 33

La condensation du chrome hexacarbonyle sur des amines aromatiques, donne les complexes correspondants avec des rendements variant de 95 à 100 %. Ces derniers sont ensuite alkylés en présence de R'I/NaH/DMF, pour conduire aux dérivés 1 correspondants. Les résultats sont donnés au tableau 12.

<u>1</u>	R	R'	R''	Rdt %	Fusion
<u>1w</u>	H	H	CH ₃	90	77°(Litt ² =78)
<u>1y</u>	H	CH ₃	CH ₃	100	huile
<u>1z</u>	H	CH ₃	Et	95	huile

Tableau 12 :

B) SYNTHESE DES COMPLEXES ALKOXYLES 1v, 1x, 1aa :

Les différentes étapes de cette synthèse sont décrites dans le schéma 34.

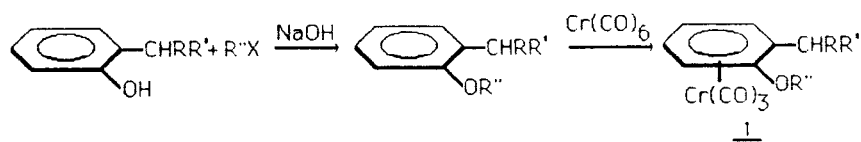


Schéma 34

nous rassemblons les résultats de l'étape de complexation dans le tableau 13.

1	R	R'	R''	Rdt%	Fusion
<u>1v</u>	H	H	CH ₃	75	74-75
<u>1x</u>	H	CH ₃	CH ₃	60	53
<u>1aa</u>	H	CH ₃	Isopr.	56	43-44

Tableau 13

C) SYNTHESE DE L'ISOBUTYL-2 ANISOLE CHROME TRICARBONYLE 1ab :

La réaction se déroule selon le schéma 35 ci-après.

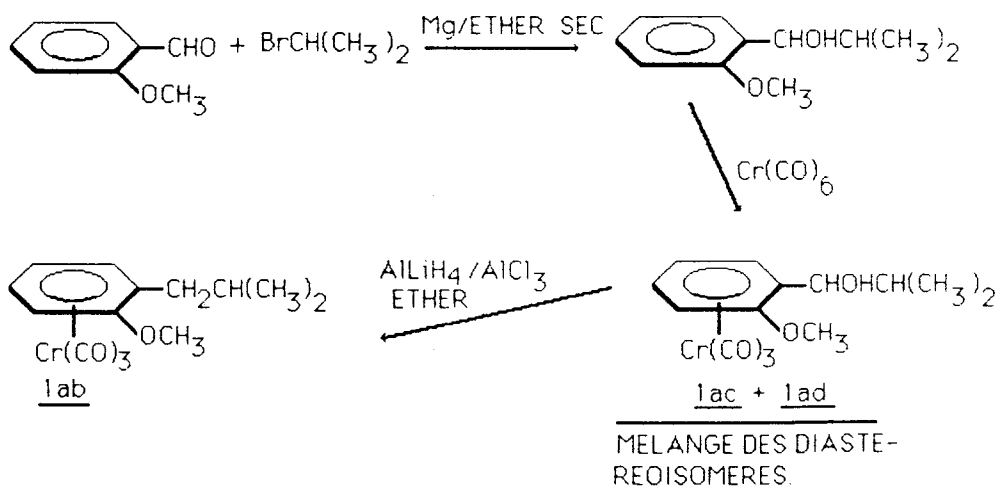
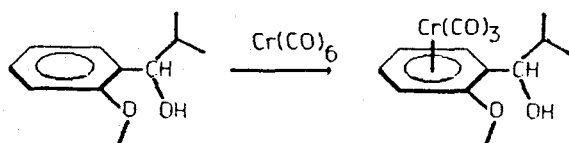


Schéma 35

Introduction diastéréosélective du groupe $\text{Cr}(\text{CO})_3$ sur un arène :



L'(ortho méthoxy phényl)-1 méthyl-2 propanol-1, pose un problème intéressant. Il est prochiral par le noyau aromatique et chiral par le carbone juxtanucléaire. La condensation du chrome hexacarbonyle sur ce dérivé, présente une possibilité d'induction asymétrique. Ce cas est inversé par rapport à celui décrit précédemment où le carbone prochiral est porté par la chaîne latérale. On constate lors de cette complexation, une stéréosélectivité élevée (tableau 14).

Conditions opératoires	Diast. Maj.	Diast. mino.
	<u>1ac</u> (%)	<u>1ad</u> (%)
Bu ₂ O/THF (15 - 3)		
65 h à 140°C	70	6

Tableau 14

L'induction asymétrique survenant lors de la complexation, bien connue avec les dérivés de l'indanol (75, 76), a été tentée par SOLLADIE-CAVALLO (77) et LEVINE (78), avec des arènes portant deux substituants différents et non liés en ortho.

La tentative de SOLLADIE-CAVALLO conduit à des faibles taux d'induction asymétrique (20 %). LEVINE obtient une induction supérieure (rapport diastéréoisomère 50/1) avec la benzoxazocine cyclique dont la formation précède la complexation. Ce résultat est donc à considérer comme un exemple supplémentaire d'induction en série cyclique.

Par complexation du bis (α -hydroxyéthyl)-1,2 benzène méso avec le chrome hexacarbonyle, TIROUFLET et Coll. (79) obtiennent uniquement une des formes méso diastéréoisomères possibles.

Comportement en milieu acide et détermination des configurations relatives des deux diastéréoisomères :

La formation d'ions carbéniums benzyliques plans, stabilisés par le chrome tricarbonyle, par action d'un acide fort sur les alcools complexés correspondants, est une réaction bien connue (80, 81).

Les deux diastéréoisomères 1ac et 1ad sont soumis à l'action d'un acide fort à basse température. Aux ions carbéniums caractérisés par leur coloration bleue ou violet intense, nous avons fait subir une attaque nucléophile par H_2O ou CH_3OH . Le schéma 36 résume les résultats obtenus.

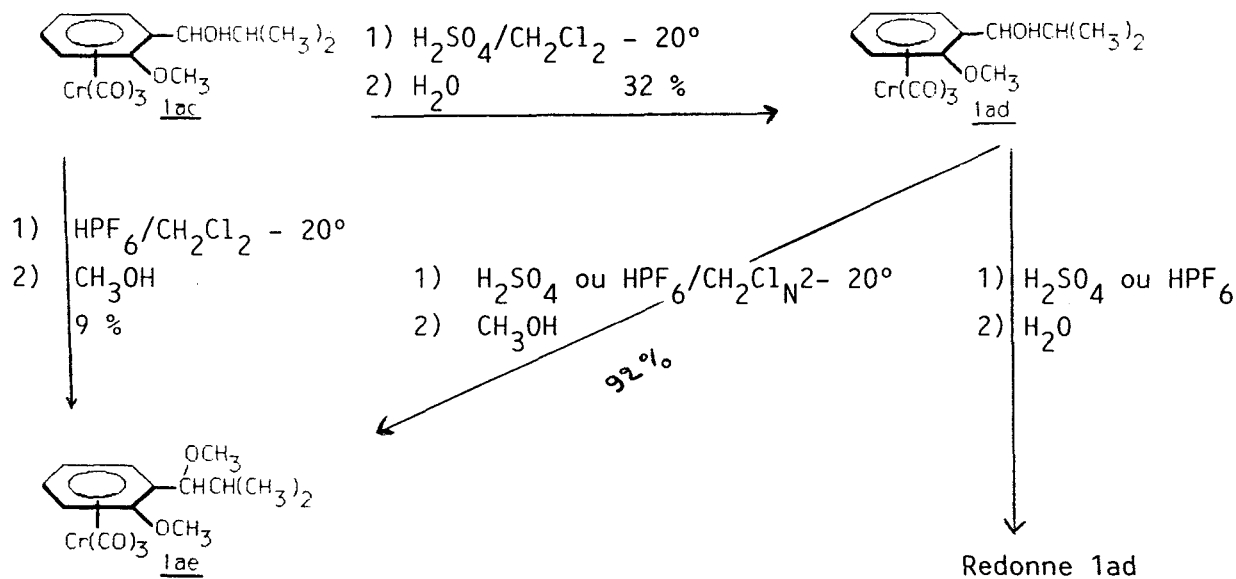


Schéma 36

On constate qu'en milieu acide et après hydrolyse le diastéréoisomère majoritaire 1ac, subit partiellement une inversion de configuration, alors que dans les mêmes conditions, on restitue le même alcool

avec 1ad. Par contre l'attaque nucléophile par le méthanol fournit le même éther (R_F , Fusion, RMN^1H identiques) dans les deux cas. Ce dernier résultat, montre que l'espèce carbocationique est identique pour les deux alcools.

La littérature indique que la formation de ces ions procède le plus souvent, via le conformère OH exo, à cause de la protection stérique de la face complexée de l'arène et l'assistance anchimérique par le groupe chrome tricarbonyle (10, 81). D'autre part, il est généralement admis que l'attaque d'un nucléophile sur ces ions s'effectue par le côté opposé au greffon $Cr(CO)_3$ (71, 82).

Les structures A et B (schéma 37) représentent les configurations relatives des deux alcools diastéréoisomères.

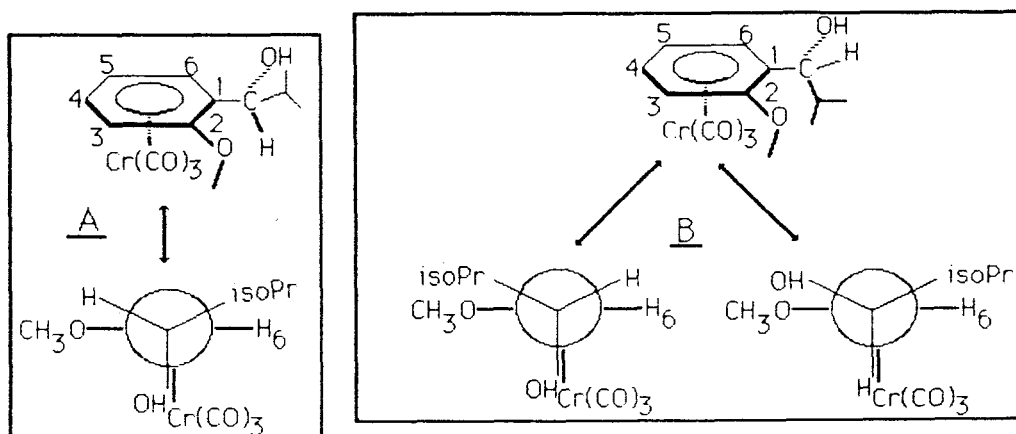
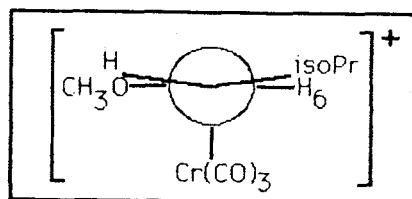


Schéma 37

L'ion carbénium le plus stable provenant de 1ac ou 1ad est donné ci-après.

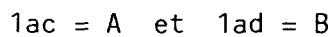


Ce carbocation peut être obtenu (facilement) à partir du conformère OH-exo de la configuration B, ou (difficilement) à partir du conformère OH-endo de la configuration A (schéma 37).

Dans le premier cas, l'attaque nucléophile par H_2O en anti par rapport au chrome, doit conduire à une rétention de configuration et dans le deuxième cas, une inversion de configuration. La difficulté de rotation autour de la liaison carbone positif - cycle complexé est démontrée par analyse RMN du proton (83).

La plus grande réactivité de 1ad par rapport à 1ac est confirmée en traitant un mélange équimoléculaire des deux alcools par H_2SO_4 en présence de méthanol. 1ad se transforme entièrement en éther 1ae, alors que 1ac est récupéré inchangé.

Ce comportement réactionnel, s'interprète aisément en admettant les correspondances.



Une réactivité similaire est signalée avec l'indanol-1 chrome tricarbonyle (82).

Caractéristiques spectroscopiques :

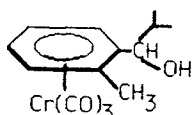
- Infra-rouge :

Les spectres IR des alcools 1ac et 1ad montrent tous deux bandes, l'une située vers 3600 cm^{-1} correspondant au OH libre, l'autre inférieure, attribuable le plus souvent à une liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupe OH et le greffon chrome tricarbonyle (84). Nous avons reporté au tableau 15, les fréquences fondamentales en cm^{-1} des fonctions OH, enregistrées dans le CCl_4 .

Alcools	ν_{OH} libre cm^{-1}	ν_{OH} lié cm^{-1}	$\Delta\nu$ cm^{-1}
<u>1ac</u>	3620	3564	56
<u>1ad</u>	3590	3565	25
Alcool non complexé	3617	3570	47

Tableau 15

L'examen de ce tableau montre que l'alcool majoritaire 1ac présente la plus forte différence $\Delta\nu$, ce qui reflète généralement la force de la liaison hydrogène. Si on considère la délocalisation du doublet libre de l'oxygène du méthoxy sur le cycle complexé, le site de cette liaison, en accord avec la configuration proposée, doit être le groupe $\text{Cr}(\text{CO})_3$ et non OCH_3 . Par contre, pour 1ad, qui présente la différence $\Delta\nu$ la plus faible, l'attribution de ce site apparaît difficile. Les résultats obtenus à partir du complexe alcool ci-après, suggèrent cependant que ce site est vraisemblablement le greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$.



Diastéréoisomère majoritaire : huile $\nu_{\text{OH}}=3614$ et 3570cm^{-1}
 Diastéréoisomère minoritaire : huile $\nu_{\text{OH}}=3612$ et 3576cm^{-1} .

RMN¹H :

Les déplacements chimiques des protons des deux diastéréoisomères 1ac et 1ad, représentés par les structures A et B précédentes (schéma 37) sont consignés dans le tableau 16.

Type de protons	Diastéréoisomère majoritaire <u>1ac</u>	Diastéréoisomère minoritaire <u>1ad</u>
$-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$	1,85 (m)	2,02 (m)
$(\text{CH}_3)_2$	0,98 et 0,95 (dd, $J_1=6,8\text{Hz}$, $J_2=6,6\text{Hz}$)	1,11 et 0,90 (dd, $J_1=6,4\text{Hz}$, $J_2=6,6\text{Hz}$)
OCH_3	3,75 (s)	3,80 (s)
$\text{CH}-\text{OH}$	4,69 (dd, $J_1=4,7\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$)	3,88 (d, $J=6\text{Hz}$)
H_6	5,89 (dd, $J_1=6\text{Hz}$, $J_2=1,3\text{Hz}$)	5,55 (structure masquée)

Tableau 16: Déplacement chimique des protons des diastéréoisomères 1ac et 1ad.

L'examen de ce tableau révèle pour 1ac :

- Un blindage relatif ou encore une moins grande différence entre les deux méthyles du groupe isopropyle.
- Un blindage relatif du proton en α du carbone portant la fonction hydroxyle.
- Un blindage relatif du méthyle du méthoxy.
- Un déblindage relatif du proton benzylique.
- Un déblindage relatif du proton H_6 .

On peut interpréter ces différences de déplacements chimiques en considérant l'effet d'interaction du type VAN DER WAALS qui entraîne généralement un déblindage mutuel. En comparant les encombrements des atomes et groupes au sein des configurations A et B où le OH est en endo, ces caractéristiques apparaissent conformes aux configurations proposées.

D'autre part, la largeur du massif des protons aromatiques est plus grande dans 1ac ($\Delta\delta(H_5-H_4) = 0,92$) que dans 1ad ($\Delta\delta(H_5-H_4) = 0,71$ ppm). Ceci traduit l'existence d'une conformation fortement stabilisée.

Remarque :

JACKSON (75) remarque que dans le diglyme à 160°, la réaction de condensation du chrome hexacarbonyle sur l'indanol-1 est sous contrôle cinétique partiel (85 - 15 ; endo - exo) et que pour avoir une réaction contrôlée thermodynamiquement (47 - 53, endo - exo), il est nécessaire d'opérer à forte concentration ou de prolonger le temps de chauffage.

Dans le cas présent, une stéréosélectivité d'origine purement cinétique, s'interprète raisonnablement en admettant la participation du groupe OH au processus de complexation.

Une hypothèse allant dans le même sens a déjà été avancée par TIROUFLET et Coll. (79).

L'étude sur l'induction asymétrique par complexation et la transformation en milieu acide des diastéréoisomères formés, se poursuit actuellement au laboratoire.

2/ RESULTATS DES CONDENSATIONS SUR LES DERIVES CARBONYLES :

A) COMPLEXE A POSITION BENZYLIQUE NON PROCHIRALE :

Il s'agit des deux complexes 1v et 1w. Leur action sur le formaldéhyde ne permet pas la création d'un carbone asymétrique sur la chaîne latérale. Seul donc le benzaldéhyde a été examiné selon le schéma 38.

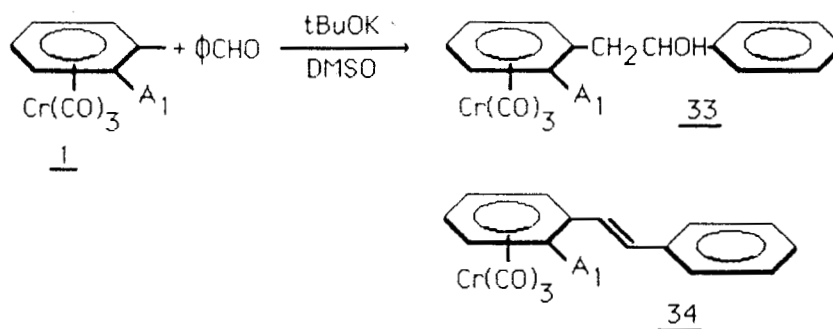


Schéma 38

Les résultats de cette condensation figurent au tableau 17.

Nature de A ₁	<u>33</u> (%)	<u>34</u> (%)	d.e. (%)
A ₁ = OCH ₃ : <u>1v</u>	<u>33v</u> (38)	<u>34v</u> (0)	10
A ₁ = N(CH ₃) ₂ : <u>1w</u>	<u>33w</u> (16)	<u>34w</u> (36)	40

Tableau 17

L'examen de ce tableau, montre qu'il y a induction asymétrique, même lorsque le centre d'asymétrie formé est situé en β de l'inducteur de chiralité. Le dérivé 1w apparaît plus réactif que son homologue 1v et donne aussi l'induction asymétrique la plus élevée.

La métallation de 1w par le butyllithium en série non complexée (44), donne après addition de benzaldéhyde, l'alcool correspondant avec un rendement supérieur à 90 %. Nous pensons que la faiblesse du rendement obtenu en série complexée est attribuable au caractère basique de ce carbanion. Un intermédiaire carbanionique ponté à cinq chaînons est également suggéré (44).

Le dérivé deshydraté obtenu au départ de 1w, se présente uniquement sous la configuration E.

Identification d'alcools diastéréoisomères formés :

Dans chaque cas, les deux couples d'alcools présentent pour certains protons, des diastéréotopies caractéristiques, facilitant ainsi leur dosage par RMN du proton.

Dans 33w, les deux diastéréoisomères sont observables en CCM. Le faible écart des R_F respectifs 0,56 et 0,50 (éther - CHCl₃ ; 1 - 4), ne permet pas une séparation efficace. Le spectre RMN du mélange présente des non équivalences de 0,04 ppm pour le méthoxy et 0,03 ppm pour les protons du noyau aromatique non complexé. Le dosage a été effectué sur le signal du groupe méthoxy.

Par contre, pour 33w, on n'observe pas les deux diastéréoisomères en CCM. Le spectre RMN¹H de ce mélange présente également des non équivalences pour plusieurs protons. Les deux méthyles fixés à l'azote sont dédoublés et servent donc d'éléments de dosage. Il diffèrent de 0,04 ppm.

B) COMPLEXE A POSITION BENZYLIQUE PROCHIRALE :

La condensation de ces complexes sur le formaldéhyde ou le benzaldéhyde, entraîne la formation d'un carbone asymétrique sur la chaîne latérale dans le premier cas et deux dans le deuxième cas.

Cependant, nous n'avons jamais obtenu de produits de condensation avec le benzaldéhyde, quelles que soient les conditions opératoires utilisées. La raison réside certainement dans l'état stérique du carbanion chiral, au moment de l'approche du réactif électrophile. Les résultats obtenus (schéma 39) sont rassemblés dans le tableau 18.

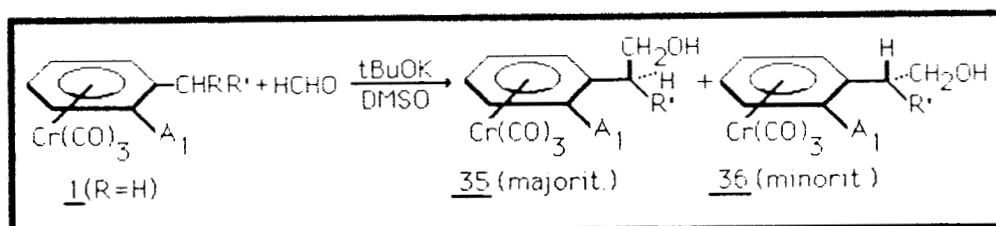


Schéma 39

Nature de A ₁ R et R'	Rdt % 35	Rdt % 36	P _F maj.	°C mino.	de %
A ₁ = OCH ₃ , R = H <u>1x</u> R' = CH ₃	60	6	82	69	88
A ₁ = OCH(CH ₃) <u>1aa</u> R = H, R' = CH ₃	45	0	75		100
A ₁ = OCH ₃ <u>1ab</u> R = H, R' = CH(CH ₃) ₂	15	0	94		100
A ₁ = N(CH ₃) ₂ <u>1y</u> R = H, R' = CH ₃	82	3 %	87	77	94
A ₁ = N(Et) ₂ <u>1z</u> R = H, R' = CH ₃	88	0	78		100

Tableau 18



Il ressort de ce tableau, que les excès diastéréoisomériques sont toujours élevés (88 - 100 %).

Les résultats les plus remarquables sont obtenus avec l'inducteur azoté. Les taux d'induction dans ce cas, varient entre 94 et 100 % et s'accompagnent des meilleurs rendements.

Lorsque le méthyle inducteur ou celui porté par le carbone prochiral du complexe 1x, est remplacé par un groupe isopropyle (1aa et 1ab) on observe une augmentation de l'induction asymétrique, qui cependant s'accompagne d'une baisse de rendement.

Remarques :

L'utilisation du tertiobutylate de césium, à la place de tBuOK, améliore seulement le rendement de la réaction, mais n'affecte pas le taux d'induction asymétrique. Par exemple pour 1x, l'utilisation de cette base fait passer les rendements de 60/6 à 78/9, l'excès diastéréoisomérique restant voisin de 88 %.

Les rendements présentés dans ce tableau restent inchangés après que le temps réactionnel ait été porté à plus d'une heure.

Nous nous sommes par ailleurs assurés que les diastéréoisomères formés ne se transforment pas l'un en l'autre dans les conditions de réaction.

Identification des diastéréoisomères :

Les taux d'induction asymétrique ont été déterminés par chromatographie liquide haute performance à partir des mélanges bruts de réaction. Les différents couples d'alcools diastéréoisomères sont le plus souvent, observables en CCM. Dans le cas contraire (1aa, 1ab et 1z), l'induction asymétrique est déduite après analyse complète du seul diastéréoisomère formé. Cependant, il a été parfois difficile d'isoler le diastéréoisomère minoritaire. Nous avons dans ces cas, recouru à des synthèses univoques.

a) Cas du mélange 35x et 36x :

Le diastéréoisomère minoritaire 36x est obtenu facilement par la suite réactionnelle ci-après (schéma 40).

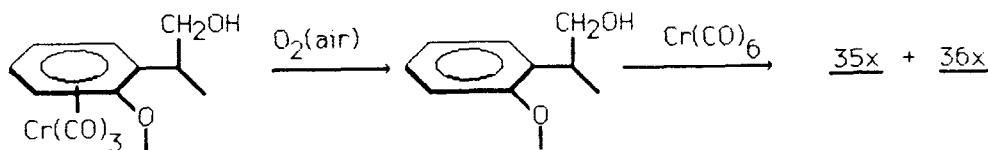


Schéma 40

L'exposition à l'air en solution étherée du diastéréoisomère 35x, fournit l'alcool décomplexé qui donne après condensation sur le chrome hexacarbonylé, le mélange 35x $R_F = 0,31$ (CHCl₃ - éther ; 7 - 3) et 36x $R_F = 0,52$ en proportions sensiblement égales (49 - 51). Ils sont séparés sur colonne de gel de silice. Ainsi l'identification par chromatographie liquide peut être confirmée par l'injection parallèle du mélange synthétique.

Le chromatogramme de ce mélange est donné ci-après pour exemple (figure 2).

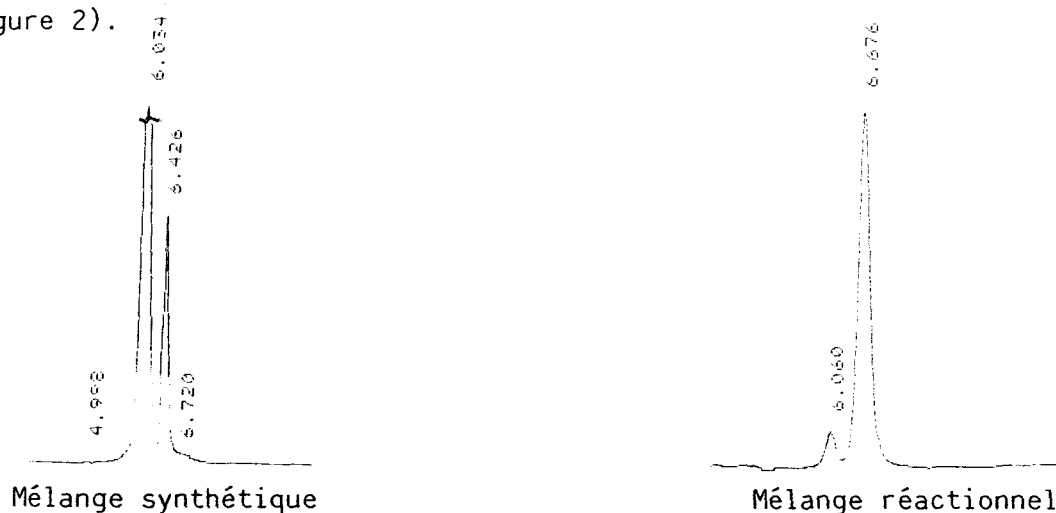


Figure 2 : HPLC du mélange 35x + 36x (colonne C₁₈ phase inverse. Eluant méthanol - eau ; 65 - 35)

Les deux diastéréoisomères se caractérisent également par des non équivalences pour plusieurs protons que nous regroupons au tableau 19.

: Type de protons :		<u>35x</u>	:	<u>36x</u>	:
:		:Diastéréoisomère majoritaire:		Diastéréoisomère minoritaire:	
:	CH ₃	:	1,28 (d, J = 6,7 Hz)	:	1,27 (d, J = 6,9 Hz)
:	-CH-CH ₃	:	3,28 (m)	:	3,12 (m)
:	CH ₂ -O	:	3,67 (d, J = 6Hz)	:	3,8 (structure masquée)
:	OCH ₃	:	3,74 (s)	:	3,75 (s)

Tableau 19 : Déplacements chimiques des protons non aromatiques des diastéréoisomères 35x et 36x.

Les composés 35x, 35aa et 35ab présentent une allure spectrale générale identique.

b) Cas du mélange 35y et 36y :

La synthèse du diastéréoisomère 36y a été réalisée selon la procédure ci-après (schémas 41 et 42).

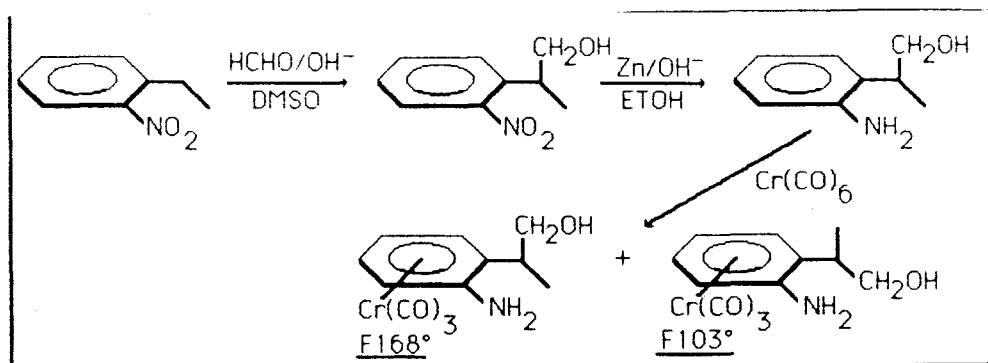


Schéma 41

L'action de l'ortho éthyl nitrobenzène sur le formaldéhyde en présence d'une base forte, fournit le nitroalcool correspondant (64 %) qui est réduit en aminoalcool par le zinc en milieu basique. La condensation du chrome hexacarbonyle sur cet aminoalcool donne un couple de diastéréoisomères en proportions sensiblement égales :

F = 168°C $R_F = 0,53$ (éther - hexane ; 8 - 2) ; Rendement = 30 % et
 F = 103°C $R_F = 0,33$; Rendement = 28 %.

L'alkylation de ces aminoalcools complexés par l'iodure de méthyle en présence de butyllithium, conduit alors au couple 35y $R_F = 0,32$ (CHCl_3 - éther ; 7 - 3) ; Rdt = 46 % et 36y $R_F = 0,52$, Rdt = 52 % selon le schéma 42.

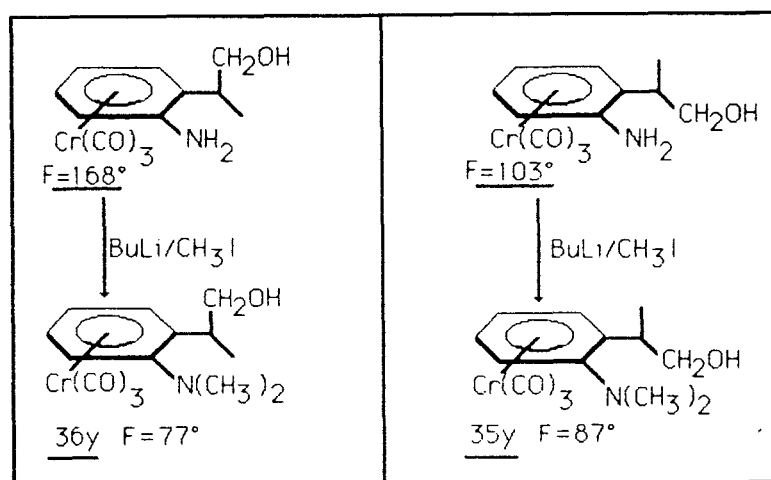


Schéma 42

Le diastéréoisomère 35y est en tout point identique à celui obtenu par réaction directe entre 1y et HCHO . De la même manière que précédemment, on peut ici confirmer l'identification des deux diastéréoisomères par chromatographie liquide, en injectant parallèlement un mélange synthétique.

Nous représentons ci-après, le chromatogramme du mélange des deux alcools (figure 3).

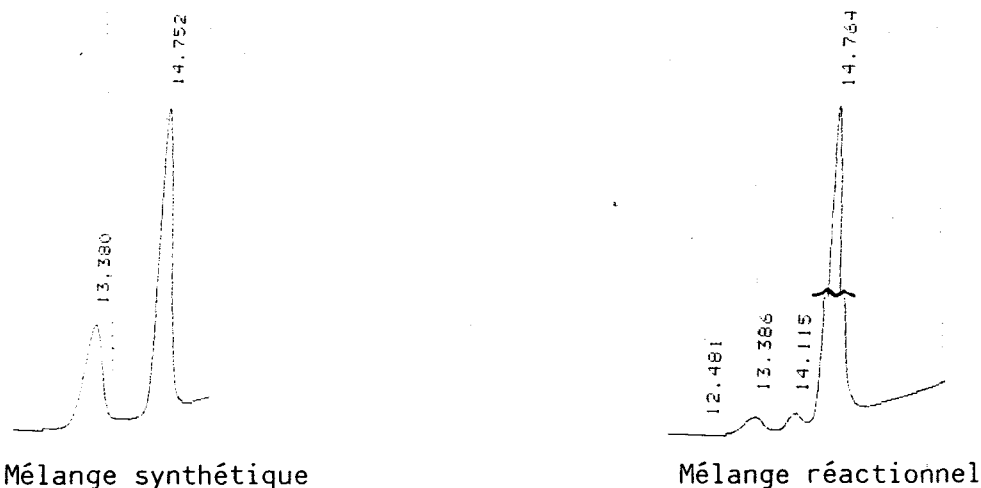


Figure 3 : HPLC du mélange 35y et 36y. (Colonne C_{18} phase inverse - Eluant : méthanol - H_2O à 0,01 % de phosphate de dibutylamine ; 65 - 35).

Les spectres RMN^1H des deux diastéréoisomères présentent aussi plusieurs non équivalences qui sont regroupées au tableau 20.

Type de protons :	<u>35y</u>	:	<u>36y</u>	:
:	:Diastéréoisomère majoritaire		:Diastéréoisomère minoritaire:	
: CH_3	: 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz)	:	: 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz)	:
: $N(CH_3)_2$: 2,73 (s)	:	: 2,72 (s)	:
: $\underline{CH}-CH_3$: 3,30 (m)	:	: 3,18 (m)	:
: CH_2-O	: 3,66 (dd, $J_1 = 6$ Hz	:	: 3,81 (dd, $J_1=J_2=5,3$ Hz)	:
:	: $J_2 = 3$ Hz)	:	:	:

Tableau 20 : Déplacements chimiques des protons non aromatiques des diastéréoisomères 35y et 36y.

Tout comme précédemment, le diastéréoisomère majoritaire présente le CH_2-O , le plus blindé, le proton du carbone asymétrique le plus déblindé et la largeur du massif des protons aromatiques la moins large.

Les composés 35y et 35z présentent une allure spectrale comparable.

4/ C O N C L U S I O N :

Dans ce chapitre, nous avons montré l'importance du groupe $\text{Cr}(\text{CO})_3$ comme inducteur de chiralité et l'utilisation d'un carbanion chiral dans une réaction d'induction asymétrique.

Plusieurs groupes inducteurs ont été mis en oeuvre. L'inducteur azoté s'avère le meilleur tant en rendement de la réaction qu'en taux d'induction. Ces derniers restent par ailleurs élevés pour tous les essais.

La recherche des groupes inducteurs pouvant conduire au taux d'induction le plus élevé, nous a permis de réaliser, lors d'une réaction de complexation par le chrome hexacarbonyle, une introduction hautement diastéréosélective du groupe chrome tricarbonyle en série acyclique.

CHAPITRE II

SÉRIE ACTIVE

1/ INTRODUCTION :

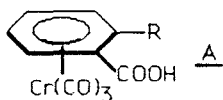
La réalisation d'une réaction énantiosélective ou spécifique pose en général quelques difficultés :

- La mise au point des conditions d'induction asymétrique.
- Le mode de transmission de l'information chirale, qui peut être catalytique ou stoechiométrique ; ce dernier cas, très étudié, nécessite l'obtention des réactifs optiquement actifs par dédoublement du racémique de départ ;
- et la séparation des énantiomères formés.

Les systèmes biologiques, par l'intermédiaire d'enzymes, réalisent cependant cette opération d'une manière stéréospécifique.

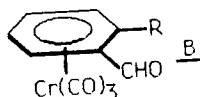
Dans ce chapitre, nous nous intéressons à l'application en série active, des résultats d'induction asymétrique que nous venons de décrire. Ceci pose immédiatement la question de la résolution en leurs antipodes optiques des mélanges racémiques des complexes initiaux.

Quelques exemples de dédoublement ont déjà été reportés dans cette série. Les premières concernent la résolution des acides du type A (85, 86, 87).



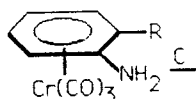
BESANCON et TIROUFLET (21), partant des acides résolus A, par transformations chimiques, obtiennent l'ortho méthoxy acétophénone chrome tricarbonyle optiquement pur.

Récemment, SOLLADIE-CAVALLO et Coll. (77) ont résolu les aldéhydes du type B, par utilisation de la (-) (S) (α -phényl éthyl)-5 semioxamazide.



La préparation de ce réactif, son utilisation pour la résolution des dérivés carbonylés ont déjà été signalées par LEONARD et BOYER (88).

Quant aux amines du type C, leur résolution par formation des sels diastéréoisomères en présence d'acides optiquement actifs, communément utilisés, s'avère difficile par suite de la faible basicité des amines aromatiques dans cette série.



Nous effectuerons ici, la résolution de l'ortho éthyl anisole chrome tricarbonyle 1x, en partant de l'orthométhoxy acétophénone chrome tricarbonyle et par utilisation de la (-) (S) (α -phényl éthyl)-5 semioxamazide comme réactif de dédoublement.

2/ ACCES AUX ENANTIOMERES PURS DE L'ORTHO ETHYL ANISOLE CHROME TRICARBONYLE 1x :

La méthode de résolution des dérivés carbonylés par la (-) (S) (α -phényl éthyl)-5 semioxamazide a pu être utilisée avec succès dans le cas

de l'orthométhoxyacétophénone chrome tricarbonyle, intermédiaire possible pour accéder au complexe 1x optiquement pur.

A) STRATEGIE REACTIONNELLE :

Pour parvenir à 1x optiquement pur, la procédure réactionnelle ci-après a été utilisée (schéma 43).

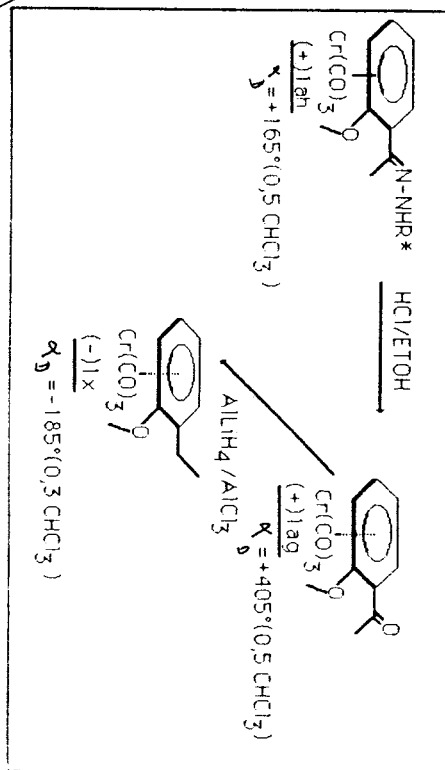
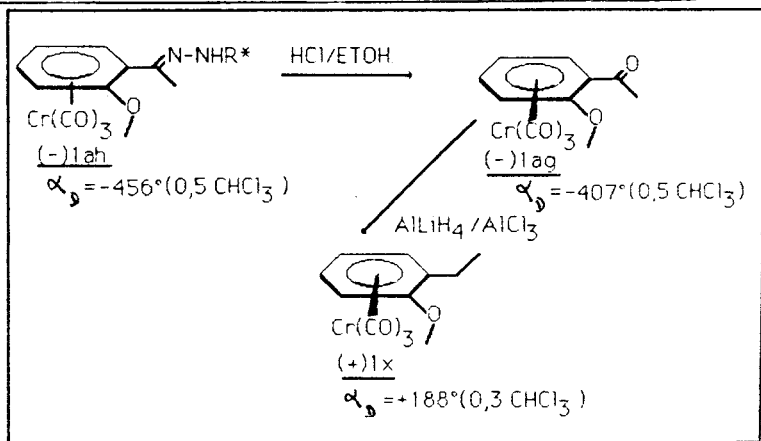
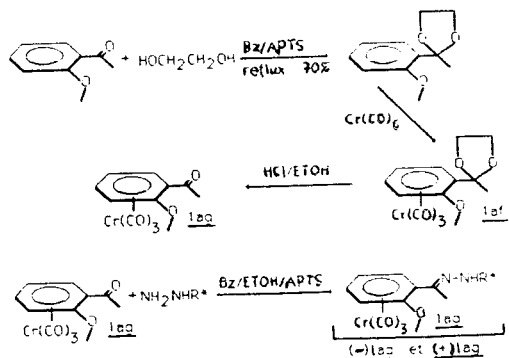
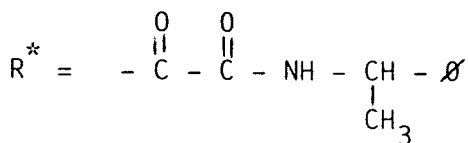


Schéma 43



Des quantités équimolaires de cétone 1ag et de semioxamazide sont chauffées dans un mélange benzène-éthanol à reflux en présence d'APTS. La réaction conduit après quelques heures aux semioxamazones diastéréoisomères :

(+) 1ah, $R_f=0,50$ (éter), $F=82^\circ\text{C}$ et (-) 1ah $R_f=0,33$ (éter) $F=102^\circ\text{C}$, facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice. La régénération de la fonction cétone s'effectue quantitativement par hydrolyse acide des semioxamazones. La séparation sur colonne de silice fournit les énantiomères purs de 1ag. Le complexe ultime, optiquement pur 1x, est obtenu après réduction de la fonction cétone du complexe 1ag en présence d'un mélange équimolaire d' $\text{AlLiH}_4\text{-AlCl}_3$.

On remarque au cours de cette étape, une inversion de signe du pouvoir rotatoire.

Le point de fusion des deux énantiomères obtenus ($F=69^\circ\text{C}$) est nettement supérieur à celui du mélange racémique ($F=52^\circ\text{C}$).

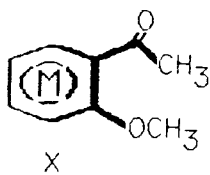
B) DETERMINATION DE LA PURETE OPTIQUE :

Au cours des différentes étapes conduisant aux énantiomères purs de 1x, peu de problèmes se sont posés. Il faut cependant signaler la formation d'une faible quantité d'acétal complexé, issu de l'action de la cétone 1ag sur l'éthanol, parallèlement aux semioxamazones 1ah. La semioxamazone (+) 1ah $F=82^\circ\text{C}$ en est alors souillée. Un deuxième passage de celle-ci sur colonne de silice, élimine définitivement toute trace de cet acétal.

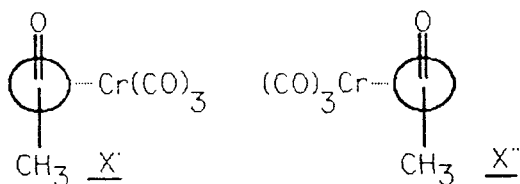
Lorsque les énantiomères obtenus ont des pouvoirs rotatoires du même ordre, on admet le plus souvent que la pureté optique est de 100 %. Notre dédoublement répond à cette exigence, bien plus, les valeurs α_D que nous obtenons pour la cétone 1ag sont identiques à celles publiées par BESANCON et TIROUFLET (21).

C) CONFIGURATION ABSOLUE DE L'ORTHO ETHYLANISOLE CHROME TRICARBONYLE :

Une méthode empirique permettant de connaître la configuration absolue des complexes orthosubstitués a été proposée par FALK et SCHLOGL (89). Elle relie le signe du pouvoir rotatoire (pour la raie D) au site géométrique de l'atome métallique. Pour la cétone 1ag, la conformation privilégiée est représentée en X (21).



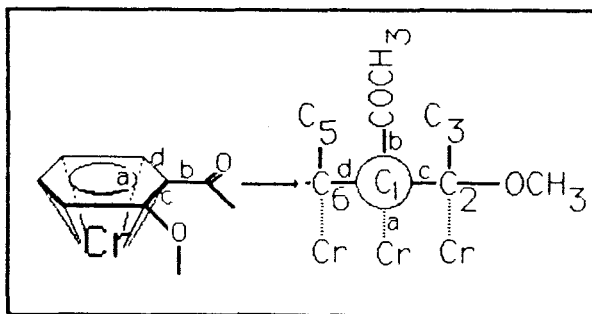
Un observateur placé de telle sorte qu'il dispose toujours des groupes carbonyle vers le haut et méthyle (groupe acétyle) vers le bas verra le chrome vers la droite X' ou vers la gauche X''.



Selon (88) X' doit avoir un pouvoir rotatoire positif et X'' un pouvoir rotatoire négatif.

Pour la nomenclature absolue, on considère selon la convention de SCHLOGL (90) que chaque carbone nucléaire est lié par simple liaison à l'atome de chrome et que celui-ci est pris comme un substituant habituel. Cette considération ramène le problème de la nomenclature absolue d'une chiralité métallocénique, au problème de la nomenclature d'une chiralité tétraédrique.

Le carbone 1 de la configuration ci-après sera alors S.



Ainsi on a (+) (S) ortho méthoxy acétophénone chrome tricarbonyle et (-) (R) ortho méthoxy acétophénone chrome tricarbonyle.

Dans la mesure où la transformation chimique 1ag vers 1x, de réduction de la fonction carbonyle, n'affecte pas la chiralité métallocénique, on en déduit les configurations absolues des deux inverses optiques de 1x, soient :

- (-) (S) ortho éthylanisole chrome tricarbonyle et
- (+) (R) ortho éthylanisole chrome tricarbonyle.

3/ SYNTHÈSE ENANTIO SELECTIVE DE L' (ORTHOMETHOXYPHENYL) - 2 PROPANOL - 1 :

La réaction de condensation est réalisée sur les deux énantiomères de 1x, dans les mêmes conditions qu'en série racémique. Elle conduit aux diastéréoisomères majoritaires (+) 35x et (-) 35x attendus.

La décomplexation est, quant à elle, effectuée à partir du diastéréoisomère (+) 35x, pour conduire à l'énantiomère dextrogyre de l'(orthométhoxyphényl)-2 propanol-1 (schéma 44).

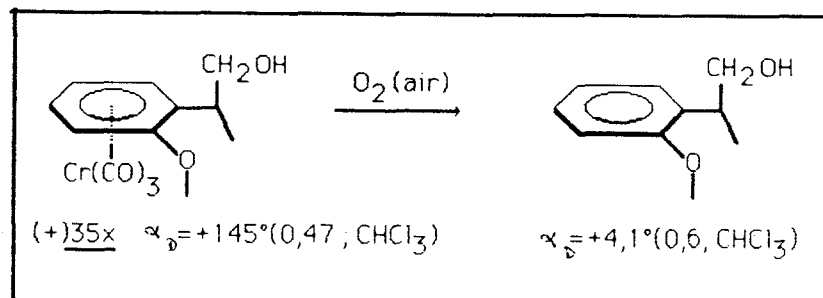
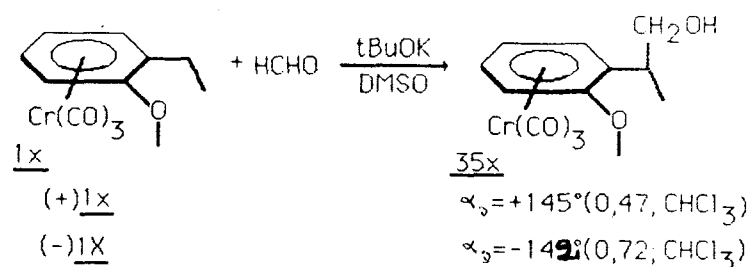


Schéma 44

Les spectres RMN¹H des diastéréoisomères (+) 35x et (-) 35x sont identiques à celui du mélange racémique. Leur point de fusion (F=90°C) est supérieur à celui du racémique (F=82°C).

Excès énantiomérique :

L'excès énantiomérique de l'alcool (orthométhoxyphényl)-2 propanol-1 dextrogyre, obtenu après décomplexation de (+) 35x est proche de 100 % par suite de la facilité des séparations physiques au niveau des diastéréoisomères intermédiaires.

4/ R E M A R Q U E S :

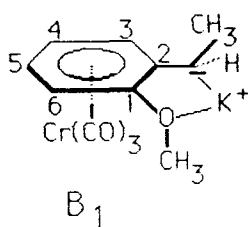
Nous avons tenté d'hydroxyler par diverses voies, le carbanion benzylique issu de l'orthoéthyl anisole chrome tricarbonyle. Cette réaction aurait pu conduire à l'alcool benzylique correspondant, dont la configuration absolue est connue (21), et aurait permis par la même, la détermination par analogie de la configuration du carbone asymétrique créé au cours de la réaction étudiée ici. Mais ces réactions d'oxydation se sont avérées toutes décevantes. D'autre part, les premières tentatives de cristallisation pour avoir un monocristal de l'alcool (+) 35x ou (-) 35x, afin d'effectuer une structure RX, ont toutes échoué, la cristallisation donnant des fines aiguilles inutilisables. D'autres essais restent à faire.

La méthode de détermination des configurations absolues d'alcools benzyliques, préconisée par HOREAU (91) ne nous paraît pas devoir être applicable ici.

Cependant, pour expliquer la forte sélectivité observée, deux hypothèses peuvent être avancées :

1ère HYPOTHESE :

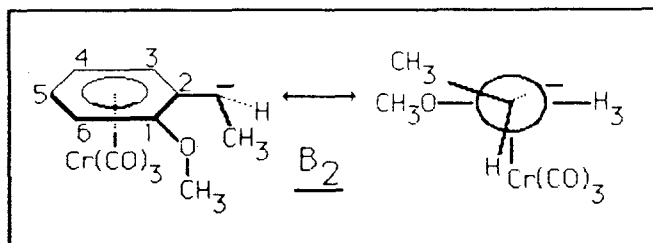
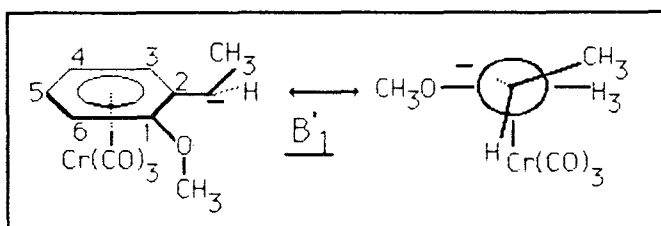
L'intermédiaire carbanionique réactif est stabilisé par chélation au sein d'une structure pontée (structure B1), similaire à celles proposées par DAVIS (73) et UGI (74).



2ème HYPOTHESE :

Les interactions au sein du squelette métallocénique dans l'état de transition, sont d'ordre stérique.

Les structures B'1 et B2, où l'interaction entre les groupes volumineux méthyle et Cr(CO)₃, est minimisée apparaissent alors les plus probables.



Afin de vérifier l'une ou l'autre de ces deux hypothèses, nous avons synthétisé le N,N-diméthylamino-1 diéthyl-3,4 benzène chrome tricarbonyle 2a'. L'absence dans ce composé, d'hétéroatome en ortho de la position benzylique où la condensation a lieu, élimine la possibilité de formation d'un intermédiaire du type B1.

On constate après action du formaldéhyde, que la réaction est diastéréospécifique (schéma 45).

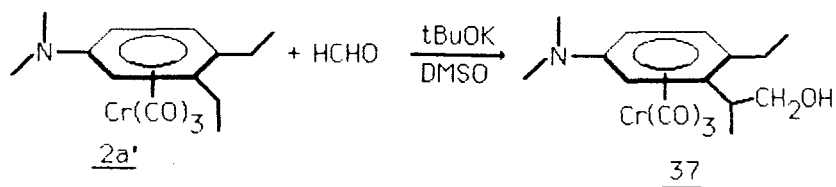


Schéma 45

En effet, l'analyse spectroscopique par RMN^1H et ^{13}C , ne révèle aucun dédoublement des signaux, dénotant ainsi la présence d'un diastéréoisomère unique.

Ce résultat est confirmé de façon indiscutable par la synthèse des deux diastéréoisomères en utilisant la méthode décomplexation recomplexation par $Cr(CO)_6$ du composé 37 (schéma 46).

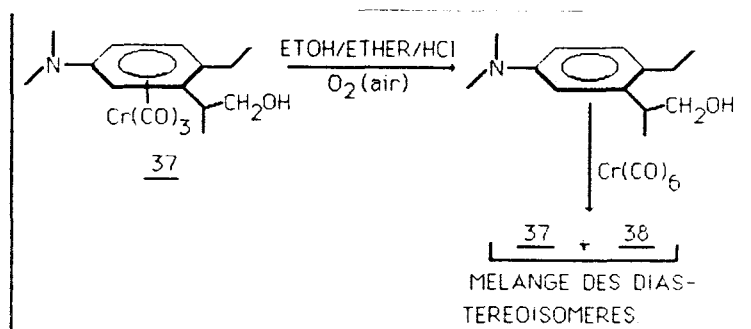


Schéma 46

Cette méthode conduit à un mélange 50-50 des deux diastéréoisomères, distincts par leur R_F et spectres RMN^1H . Le tableau 21 ci-après, regroupe les principales non équivalences de ces deux composés.

Type de protons		37	38
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$: 1,19 (t, J=7,1Hz)	: 1,20 (t, J=7,5Hz)	
$\text{CH}_3\text{-CH}$: 1,37 (d, J=6,1Hz)	: 1,35 (d, J=6,1Hz)	
$\text{-CH}_2\text{-}$: 2,44 (q, J=7,1Hz)	: 2,43 (q, J=7,1Hz)	
$(\text{CH}_3)_2\text{-N}$: 2,86 (s)	: 2,86 (s)	
-CH-	: 3,20 (m)	: 3,0 (m)	
CH_2OH	: 3,67 (d, J=5,3Hz)	: 3,95 (dd, $J_1=4,3$; $J_2=4,2\text{Hz}$)	
H_4	: 4,76 ($J_{6-5}=6,9$; $J_{6-2}=2,5\text{Hz}$)	: 4,81 ($J_{6-5}=7$; $J_{6-2}=2,7\text{Hz}$)	
H_6	: 4,84 (structure masquée)	: 5,11 ($J_{2-6}=2,4\text{Hz}$)	
H_3	: 5,50 ($J_{5-6}=6,9\text{Hz}$)	: 5,46 ($J_{5-6}=6,9\text{Hz}$)	

Tableau 21

Ceci montre que les facteurs amenant aux taux d'induction élevés observés au cours de cette étude sont d'ordre purement stérique.

Une synthèse globale de ces résultats, nécessite cependant la connaissance des diverses interactions stériques. La démarche analytique apparait très complexe, car il faut envisager les répulsions stériques entre :

- L'inducteur éthyle et le méthyle porté par le carbone asymétrique.
- L'inducteur éthyle et le dérivé carbonyle.
- L'inducteur $\text{Cr}(\text{CO})_3$ et le méthyle porté par le carbone asymétrique.
- L'inducteur $\text{Cr}(\text{CO})_3$ et le dérivé carbonyle.

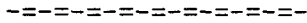
Une évaluation a priori de ces interactions apparaitrait hasardeuse.

5/ C O N C L U S I O N :

Notre synthèse a permis la préparation de l'alcool (orthométhoxy-phényl)-2 propanol-1 optiquement actif avec une pureté énantiomérique proche de 100 %. La forte diastéréosélectivité observée pour l'étape de condensation, permet par ailleurs d'arriver à cet alcool avec un rendement chimique d'ensemble de près de 60 %.

Les facteurs amenant aux taux d'induction asymétrique élevés sont d'ordre stérique.

CONCLUSION GENERALE



Nous avons montré tout au long de ce travail, les diverses possibilités d'utilisation du groupe chrome tricarbonyle et particulièrement comme stabilisant des carbanions benzyliques, en synthèse organique.

L'action d'une base forte (tBuOK) sur un dérivé arène chrome tricarbonyle, fournit un carbanion benzylique stable. Ce carbanion a été condensé sur les dérivés carbonylés et on obtient les alcools correspondants avec des bons rendements. Ceux-ci sont fonction de l'encombrement du carbanion initial.

La limite à cette réaction est observée lorsqu'un dérivé carbonylé énolisable est utilisé. Une attaque de caractère basique sur le proton énolique a lieu.

Le processus stéréochimique de la réaction est mis en évidence avec l'utilisation de l'indane chrome tricarbonyle. On remarque que l'attaque du dérivé carbonylé s'effectue exclusivement par la face opposée au greffon chrome tricarbonyle.

Ces résultats nous ont par la suite incités à étudier dans la deuxième partie de ce mémoire la réactivité des dérivés comportant des substituants à effets électroniques variés, et portant un ou deux sites potentiels d'attaque.

On remarque que lorsque le site benzylique est situé en para d'un substituant à effet électronique donneur tels OCH_3 ou $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, le dérivé complexé ne réagit que faiblement ou pas du tout.

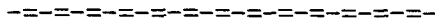
De même lorsqu'il y a deux sites benzyliques possibles, la condensation est régio-spécifique en méta du groupe électrodonneur. Le phénomène inverse est observé avec un substituant électroattracteur tel $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

L'importance de la position conformationnelle du greffon chrome tricarbonyle est examinée par l'étude des dérivés ayant le tertbutyle comme groupe orientant. Elle montre que la régio- et stéréospécificité réactionnelle des positions benzyliques est uniquement sous contrôle électronique des substituants.

Dans le même sens, nous nous sommes intéressés à l'influence d'un ligand autre que le carbonyle. Cette étude montre que les ligands à caractères électrodonneurs tels $P(O\phi)_3$ ou $P\phi_3$, inhibent la réaction, alors qu'elle est accrue avec CS, plus attracteur que CO. On confirme ainsi le contrôle électronique de la réactivité benzylique.

La dernière partie de cette étude rapporte essentiellement les résultats d'induction asymétrique obtenus par condensation d'un carbanion chiral en α d'un centre chiral sur le formaldéhyde. Les taux d'induction sont très élevés et varient entre 88 et 100 %. Cette réaction a requis pour son utilisation en synthèse asymétrique, la résolution en ses antipodes optiques, d'un complexe à fonction cétone. Une réaction d'introduction diastéréosélective du groupe chrome tricarbonyle par complexation d'un arène avec $Cr(CO)_6$ en série acyclique, a été par ailleurs mise en évidence.

PARTIE EXPERIMENTALE



INDICATIONS GÉNÉRALES

Les spectres infrarouge (IR) ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 1330 IR.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur des appareils BRUKER WP 60 (60 MHz) ; WP 80 (80 MHz) et AM 400 (400 MHz). La valeur des déplacements chimiques est donnée en ppm par rapport au TMS. Les abréviations s,d,t,q, se réfèrent à des signaux sous forme singulet, doublet, triplet et quadruplet ; m désigne un massif non analysable ou non résolu.

Les pouvoirs rotatoires α_D ont été déterminés avec un polarimètre PERKIN-ELMER 241, en utilisant une lampe onde continue à la raie D du sodium (589 nm). Les concentrations sont données en g/cm³.

Les points de fusion ont été mesurés au banc chauffant de KOFLER où à l'aide d'un appareil METTLER FP1.

Les microanalyses ont été effectuées par le service Central de Microanalyse du CNRS à Vernaison.

Les réactions d'irradiations ultraviolettes ont été réalisées à l'aide d'une lampe mercure haute pression PHILIPS HPW 125 (365 nm).

Les analyses par chromatographie liquide sont effectuées à l'aide d'un chromatographe VARIAN VISTA 5500.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre quadripolaire RIBER 10-10 par introduction directe.

Le déroulement des réactions et la pureté des produits ont été contrôlés à l'aide des plaques chromatographiques Kieselgel 60 MERCK.

Les préparations de produits déjà connus ne seront pas décrites s'il n'y a pas de changement notable par rapport à la littérature d'origine.

METHODE GENERALE DE COMPLEXATION
DES COMPOSES AROMATIQUES

Toutes les complexations sont réalisées dans un ballon de 50 ml, surmonté d'un réfrigérant à air (92). 0,01 mole de composé aromatique, 0,012 mole de $\text{Cr}(\text{CO})_6$, 15 ml de dibutyléther, 3 ml de THF distillés et dégazés, sont portés à reflux de 24 h à 72 h. La solution jaune obtenue est filtrée. Puis on chasse les solvants. Le reliquat huileux ou solide est recristallisé, ou dans le cas contraire, purifié par chromatographie sur colonne.

PARTIE I

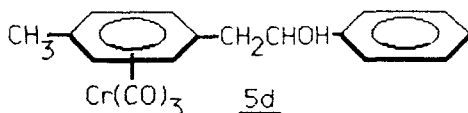
DERIVES AROMATIQUES DEPOURVUS

DE SUBSTITUANTS A EFFETS D'ORIENTATION

MODE OPERATOIRE GENERAL DE CONDENSATION DES ACT* SUR LES DERIVES CARBONYLES :

Dans un ballon de 10 ml, on introduit de 0,15 à 0,6 g de complexes 1, 2, 3 ou 4 ; on y ajoute un ou deux équivalents de tertibutylate de potassium fraîchement préparé, puis de 2 à 6 ml de DMSO distillé et gardé sur tamis moléculaire 4A. Le mélange est agité à l'aide d'un barreau aimanté. La solution devient rapidement rouge brun. Après 10 à 15 mn, on ajoute un léger excès de dérivé carbonyle puis l'agitation est laissée pendant un temps qui varie selon la nature des réactifs. On hydrolyse et neutralise par HCl 0,1N ; extrait à l'éther. Les phases étherées sont lavées à l'eau puis séchées sur MgSO₄. On évapore ensuite l'éther à l'évaporateur rotatif.

1.1. (p METHYL PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHANOL :



Préparé selon le mode opératoire général de condensation ci-dessus.

Réactifs utilisés :

Paraxylène chrome tricarbonyle	
tBuOK	0,5g
DMSO	0,45 g
ØCHO	0,45 g.

La séparation du mélange sur colonne fournit d'abord 4d. $R_F = 0,64$ (CH₂Cl₂ - éther ; 95 - 5) ; recristallisation CH₂Cl₂ - pentane (1 - 3).

* arène chrome tricarbonyle.

Rendement = 16 %.

F = 94°C.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3610 cm⁻¹

ν CO 1970, 1880 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

2,11 (OH)

2,13 (CH₃, s)

2,66 (CH₂, d, J=6,6Hz)

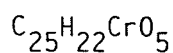
4,83 (-CH, t, J=6,5Hz)

5,19 (C₆H₄-Cr, m)

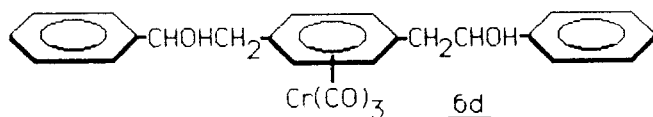
7,33 (C₆H₅-, m).

Microanalyse :	C %	H %
calculé :	62,06	4,59
trouvé :	61,14	4,55

1.2 p-BIS (HYDROXY-1 PHENYL-1 ETHYL) BENZENE CHROME TRICARBONYLE :



$$M = 454$$



Après élution de 4d, on recueille 6d R_F = 0,14 (CH₂Cl₂ - éther ; 95 - 5);
recristallisation CH₂Cl₂ - pentane.

Rendement = 25 %.

F = 150-151°C.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3610 cm⁻¹

ν CO 1950, 1865 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

2,09 (OH)

2,72 (CH₂, d, J=6,7Hz)

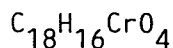
4,91 (-HC-, t, J=6,7Hz)

5,25 (C₆H₄-Cr, m)

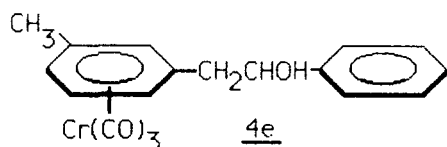
7,23 (2C₆H₅, s).

Microanalyse :	C %	H %
calculé :	66	4,84
trouvé :	65,67	4,86

1.3. (m-METHYL PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHANOL :



M = 348



Réactifs utilisés :

Métaxylène chrome tricarbonyle	0,5 g
tBuOK	0,45g
DMSO	5 ml
ØCHO	0,45 g.

La réaction dure 1 heure

La séparation sur colonne de gel de silice fournit d'abord 4e.

R_F = 0,63 (CH₂Cl₂ - éther ; 95 - 5) ; recristallisation CH₂Cl₂ - pentane.

Rendement = 20 %.

F = 116°C.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3600 cm⁻¹
ν CO 1960, 1880 cm⁻¹.

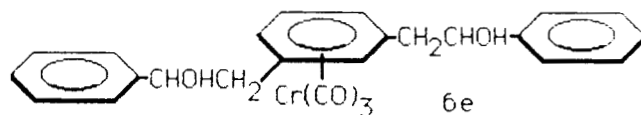
RMN¹H (CDCl₃) :

2,10 (OH)
2,15 (CH₃, s)
2,74 (CH₂, d, J=6,4Hz)
4,88 (CH, t, J=6,5Hz)
5,05-5,41 (C₆H₄-Cr, m)
7,34 (C₆H₅, s).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	62,06	4,59
trouvé :	62,03	4,65

1.4. m-BIS (HYDROXY-1 PHENYL-1 ETHYL) BENZENE CHROME TRICARBONYLE :

C₂₅H₂₂CrO₅ M = 454



Après élution de 4c, on recueille 6e R_F = 0,14 (CH₂Cl₂ - Ether ; 95 - 5).
Recristallisation CH₂Cl₂ - pentane (1 - 3).

Rendement = 25 %.

F = 106-108°C.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3600 cm⁻¹
ν CO 1960, 1880 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

2,2 (OH)

2,68 (2CH₂, d, J=6,4Hz)

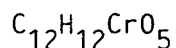
4,74 (2CH-, t, J=6Hz)

4,98-5,33 (C₆H₄-Cr, m)

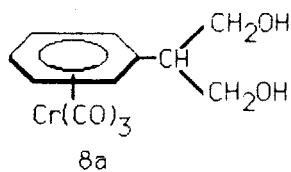
7,33 (2C₆H₅, s).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	66	4,85
trouvé :	65	4,89

1.5. (PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANE DIOL-1,3 :



$$M = 288$$



Réactifs utilisés :

Toluène chrome tricarbonyle	0,32 g
tBuOK	0,16 g
HCHO	50 mg
DMSO	4 ml.

Le temps de réaction est de 15 mn. La séparation sur colonne par le mélange CH₂Cl₂ - éther (80 - 20) fournit le monoalcool puis le diol 8a. Recristallisation CH₂Cl₂ - pentane (1 - 3).

Rendement = 5 %.

F = 126°C.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3620 cm⁻¹

ν CO 1965, 1885 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

2,71 (CH, m)

3,92 (2CH₂-O, d, J=5,3Hz)

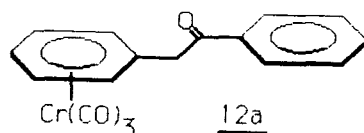
5,32(C₆H₅-Cr, m).

Microanalyse :	C %	H%
calculé :	50	4,17
trouvé :	50,11	4,57

1.6. (PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHANONE :

C₁₇H₁₂CrO₄

M = 332



Réactifs utilisés :

Toluène chrome tricarbonyle	0,4 g
tBuOK	0,2 g
ØCOEt	30 % excès
DMSO	5 ml

La réaction dure 2 heures. La séparation sur colonne donne 12a. R_F = 0,14 (benzène - pentane ; 40 - 60). Recristallisation hexane.

Rendement = 23 %.

F = 168°C (décomposition).

IR (CHCl₃) :

ν CO 1970, 1895 cm⁻¹

ν CO (cétone) 1680 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

4,04 (CH₂, s)

5,33 (C₆H₅-Cr, m)

7,62-8,08 (C₆H₅-CO, m).

SM (%) :

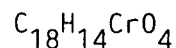
332 (M⁺, 2) ; 304 (M⁺-CO, 1,3) ; 276 (M⁺-20, 1,5)

248 (M⁺-3CO, 56,7) ; 220 (3) ; 196 (M⁺-Cr(CO)₃, 7)

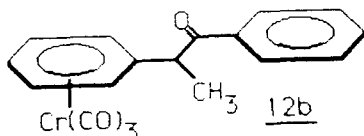
105 (80) ; 77 (33), 52 (Cr, 100).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	61,4	3,61
trouvé :	60,81	3,61

1.7. (PHENYL CHROME TRICARBONYLE) PHENYL-1 PROPANONE-1 :



$$M = 346$$



Réactifs utilisés :

Ethyl benzène chrome tricarbonyle	0,25 g
tBuOK	0,15 g
ØCOEt	30 % excès
DMSO	5 ml.

La réaction dure 2 heures. La séparation sur colonne fournit 12b. R_F = 0,2 (Benzène - pentane ; 4 - 6). Recristallisation hexane.

Rendement = 35 %.

F = 68°C.

IR (CHCl₃) :

ν CO 1965, 1890 cm⁻¹
ν CO (cétone) 1680 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,57 (CH₃, d, J=7,1Hz)
4,49 (-CH-, q, J=7,1Hz)
5,36 (C₆H₅-Cr, m)
7,62-8,09 (C₆H₅-CO, m).

SM (%) :

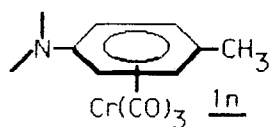
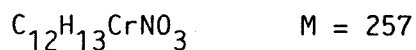
346 (M⁺, 4) ; 318 (M⁺-CO, 1,9) ; 290 (M⁺-2CO, 2,5) ; 262 (M⁺-3CO, 68) ; 210 (M⁺-Cr(CO)₃, 4,6) ; 156 (21), 129 (13) ; 105 (70) ; 77 (29) ; 52 (Cr, 100).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	62,43	4,05
trouvé :	60,97	4,04.

PARTIE II

EFFETS D'ORIENTATION

2.1.0. N,N-DIMETHYL PARA TOLUIDINE CHROME TRICARBONYLE :



A une solution de paratoluidine chrome tricarbonyle (0,5 g) dans le DMF, on ajoute en excès (40 % excès) NaH. La solution est refroidie à $-10^{\circ}C$ sous agitation magnétique. Puis on additionne goutte à goutte, l'iodure de méthyle en léger excès. Après 15 mn d'agitation, le mélange est hydrolysé doucement. On extrait à l'éther, sèche les phases étherées sur $MgSO_4$ puis recristallise le complexe formé dans l'hexane.

Rendement = 88 %.

F = $108-110^{\circ}C$.

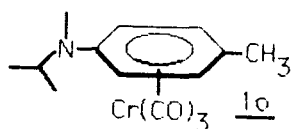
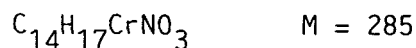
RMN¹H ($CDCl_3$) :

2,07 (CH_3- , s)

2,83 ($N(CH_3)_2$, s)

4,81-5,49 (C_6H_4-Cr , AB, $J_{AB} = 7,1Hz$).

2.1.1. N,N-METHYL ISOPROPYL PARATOLUIDINE CHROME TRICARBONYLE :



Le complexe 1o est préparé selon la même méthode que 1n (2.1.0) mais en deux étapes. Dans la première, on alkyle par l'iodure d'isopropyle (Rdt = 65 %), puis par CH_3I dans la deuxième étape.

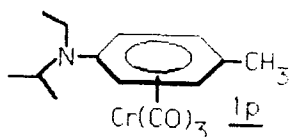
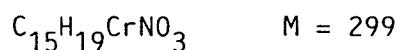
Rendement = 80 %.

F = $105^{\circ}C$.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,17 (N-(CH₃)₂-, d, J=6,4Hz).
- 2,06 (CH₃, s)
- 2,67 (-N(CH₃), s)
- 3,81 (-CH-, m)
- 4,84-5,5 (C₆H₄-Cr, AB, J_{AB}=7,3Hz).

2.1.2. N,N-ETHYL ISOPROPYL PARATOLUIDINE CHROME TRICARBONYLE :



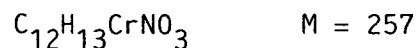
Une procédure en deux étapes, similaire à celle de 1o (2.1.1.) est utilisée. Les résultats obtenus sont très proches.

Rendement = 88 %.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,19 (CH₃-, t, J=7,3Hz)
- 1,19 ((CH₃)₂-, d, J=6,6Hz)
- 2,05 (CH₃-O, s)
- 3,13 (-CH₂-, q, J=6,8Hz)
- 3,81 (-CH-, m)
- 4,8-5,53 (C₆H₄-Cr, AB, J_{AB}=7,5Hz).

2.1.3. N,N-DIMETHYL META TOLUIDINE CHROME TRICARBONYLE :



Le complexe 1q est préparé selon la même méthode que 1n (2.1.0).

Réactifs utilisés :

Métatoluidine chrome tricarbonyle	0,4 g
NaH	40 % excès
DMF	20 ml
CH ₃ I	2,5 équivalents

Recristallisation hexane.

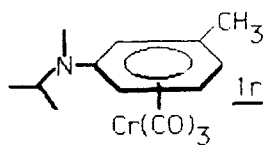
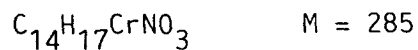
Rendement = 90 %.

F = 161°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 2,24 (CH₃-, s)
- 2,89 (-N(CH₃)₂, s)
- 4,75-5,60 (C₆H₄-Cr, m).

2.1.4. N,N-METHYL ISOPROPYL METATOLUIDINE CHROME TRICARBONYLE :

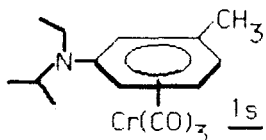


F = 92°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,20 ((CH₃)₂, d, J=6,6Hz)
- 2,25 (CH₃, s)
- 2,71 '-N(CH₃), s)
- 3,87 (-CH-, m)
- 4,76-5,6 (C₆H₄-Cr, m).

2.1.5. N,N-ETHYL ISOPROPYL METATOLUIDINE CHROME TRICARBONYLE :



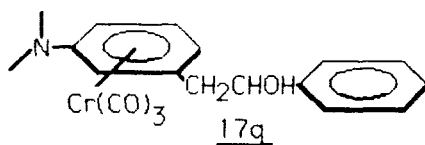
Le complexe 1s est préparé en deux étapes selon la même méthode que 1p (cf. 2.1.2). Les rendements sont identiques.

F = 99-100°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,22 (CH₃-, t, J=7,1Hz)
- 1,22 ((CH₃)₂, d, J=6,6Hz)
- 2,25 (CH₃-O, s)
- 3,16 (-CH₂-, q, J=7,3Hz)
- 3,87 (-CH-, m)
- 4,66-5,60 (C₆H₄-Cr, m).

2.1.6. (N,N-DIMETHYLAMINO-3 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHANOL :



Le complexe 17q est préparé selon la même méthode que 5d (cf. 1.1.).

Réactifs utilisés :

<u>1q</u>	0,2 g
tBuOK	0,12 g
DMSO	4 ml
ØCHO	0,12 g

Après séparation sur colonne (CHCl_3 - éther 90-10) on récupère 17q sous forme d'une huile jaune.

Rendement = 48 %.

IR (CHCl_3) :

ν OH 3620 cm^{-1}
 ν CO 1950, 1870 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl_3) :

1,92 (OH)
2,81 ; 2,83 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$, s,s,)
2,85 (CH_2 , m)
4,92 ; 4,96 (CH-O, t, t, $J=5,7\text{Hz}$, $J=6,0\text{Hz}$)
4,64-5,55 (C_6H_4 -Cr, m)
7,34 (C_6H_5 -, m).

SM (%) :

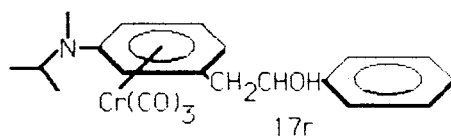
377 (M^+ , 1,4) ; 293 (M^+-3CO , 16) ; 241 ($\text{M}^+-\text{Cr}(\text{CO})_3$, 39) ; 135 (100) ; 120 (18) ; 107 (13) ; 91 (19) ; 77 (24) ; 52 (20).

Microanalyse :	C %	H%
calculé :	60,48	5,04
trouvé :	59,19	5,36

2.1.7. (N,N-METHYL ISOPROPYL AMINO-3 PHENYL CHROME TRICARBONYL)-2 PHENYL-1 ETHANOL :



Ce composé est préparé selon la même méthode que 5d (cf. 1.1.).



Réactifs utilisés :

<u>1n</u>	0,22 g
tBuOK	0,12 g
DMSO	4 ml
ØCHO	0,3 g.

Après purification sur colonne, on obtient une huile jaune.

Rendement = 54 %.

IR (CHCl₃) :

ν OH	3630 cm ⁻¹
ν CO	1955, 1870 cm ⁻¹

RMN¹H (CDCl₃) :

1,14	((CH ₃) ₂ - d, J=6,7Hz)
1,95	(OH)
2,62 ; 2,64	(N-CH ₃ , s, s)
2,79	(CH ₂ , m)
3,67	(N-CH-, m)
4,76	(CH-O, m)
4,64-5,58	(C ₆ H ₅ - s)
7,34	(C ₆ H ₅ -, s).

SM (%) :

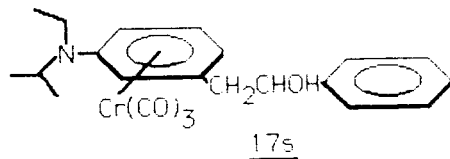
405 (M⁺, 12) ; 321 (M⁺-3CO, 17) ; 269 (M⁺-3CO-Cr, 24) ; 254 (100) ;
238 (20), 163 (11) ; 147 (38) ; 91 (21) ; 77 (23) ; 52 (28).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	62,22	5,68
trouvé :	60,92	5,86

2.1.8. (N,N-ETHYL ISOPROPYL AMINO-3 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2
PHENYL-1 ETHANOL :



Ce composé est préparé selon la même méthode
que 5d (1.1.).



Réactifs utilisés :

<u>1s</u>	0,21 g
tBuOK	0,12 g
DMSO	4 ml
ØCHO	0,3 g.

Après purification sur colonne, on obtient 17s sous la forme d'une huile
jaune.

Rendement = 54 %.

IR (CHCl₃) :

ν OH	3610 cm ⁻¹
ν CO	1950, 1865 cm ⁻¹

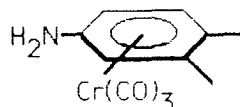
RMN¹H (CDCl₃) :

1,15 (CH₃, t, J=6,7Hz)
1,17 ((CH₃)₂, d, J=6,8Hz)
1,90 (OH)
2,86 (-CH₂-, m)
3,10 (N-CH₂, q, J=6,6Hz)
3,73 (N-CH-, m)
4,6-5,58 (C₆H₄-Cr, m)
4,93 (-CH-O, m).

SM (%) :

419 (M⁺, 1) ; 335 (M⁺-3CO, 12) ; 283 (M⁺-3CO-Cr, 28) ; 268 (100) ;
252 (17) ; 178 (10) ; 161 (35) ; 132 (18) ; 105 (21) ; 91 (40) ; 77
(50) ; 52 (21).

2.1.9. DIMETHYL-3,4 ANILINE CHROME TRICARBONYLE :



Ce complexe est obtenu par condensation du diméthyl-3,4 aniline avec le chrome hexacarbonyle selon la procédure générale de complexation. Recristallisation hexane.

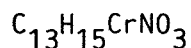
Réactifs utilisés :

Diméthyl aniline	1,21 g
Cr(CO) ₆	2,20 g
Bu ₂ O	15 ml
THF	3 ml
Temps	45 h.

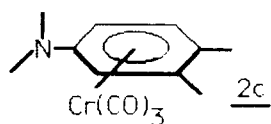
Rendement = 100% .

F = 140°C.

2.2.0 DIMETHYL-3,4 N,N-DIMETHYL ANILINE CHROME TRICARBONYLE :



M = 285



Ce composé est préparé par alkylation du diméthyl-3,4 aniline chrome tricarbonyle selon la même méthode que 1n (2.1.0). Recristallisation hexane.

Reactifs utilisés :

Diméthyl-3,4 aniline chrome tricarbonyle	0,5 g
HNa	40 % excès
DMF	15 ml.

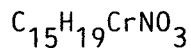
Rendement = 88%.

F = 126-127°C.

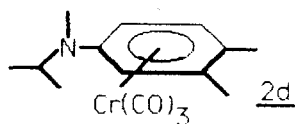
RMN¹H (CDCl₃) :

- 2,05 (CH₃, para, s)
- 2,24 (CH₃, méta, s)
- 2,84 ((CH₃)N-, s)
- 4,60-5,60 (C₆H₃-Cr).

2.2.1. DIMETHYL-3,4 N,N-METHYL ISOPROPYL ANILINE CHROME TRICARBONYLE :



M = 313



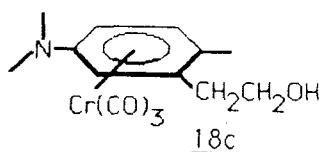
Ce composé est préparé en deux étapes selon la même méthode que 1o (2.1.1) à partir du 3,4-diméthyl aniline chrome tricarbonyle. Le rendement global est 51 %. Recristallisation hexane.

F = 131°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,17 ((CH₃)₂-, d, J=6,6Hz)
- 2,04 (CH₃, para, s)
- 2,25 (CH₃, méta, s)
- 2,68 (CH₃-N-, s)
- 3,83 (N-CH-, m)
- 4,60-5,62 (C₆H₃-Cr).

2.2.2. (METHYL-2 N,N-DIMETHYLAMINO-5 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2
ETHANOL :



Ce composé est préparé selon la même méthode que 5d (1.1). La séparation sur colonne fournit 18c. R_F = 0,44 (éther-hexane 8-2). Cristallisation hors solvant.

Réactifs utilisés :

<u>2c</u>	0,2 g
tBuOK	0,15 g
HCHO	35 mg
DMSO	2 ml.

Rendement = 26 %.

F = 96°C.

IR (CHCl₃) :

- ν OH 3610 cm⁻¹
- ν CO 1950, 1860 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

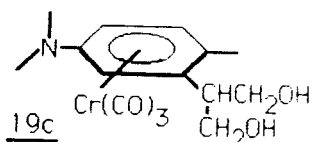
2,08 (CH₃, para, s)
 2,50-3 (O-CH₂-, m)
 2,60 (OH)
 2,85 (N(CH₃)₂, s)
 3,89 (CH₂-O, t, J=6,6Hz)
 4,67-5,59 (C₆H₃-Cr).

SM (%) :

315 (M⁺, 2,5) ; 231 (M⁺-3CO, 23) ; 213 (M⁺-3CO-H₂O, 6) ; 179 (M⁺-3CO-Cr⁺, 100) ; 148 (67) ; 134 (44) ; 105 (22) ; 91 (26) ; 77 (33) ; 52 (22).

2.2.3. (METHYL-2, N,N-DIMETHYLAMINO-5 PHENYL CHROME TRICARBONYL)-2 PROPANE DIOL-1,3 :

C₁₅H₁₉CrNO₅ M = 345



Après élution de l'alcool 18c, on obtient 19c. R_F = 0,18 (éther - hexane ; 8 - 2).
 Recristallisation CHCl₃ - hexane (1 - 3).

Rendement = 20 %.

F = 129°C.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3620 cm⁻¹
 ν CO 1950, 1870 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

2,11 (CH₃, s)

2,50 (OH)

2,83 (N(CH₃)₂, s)

3,04 (-CH-, m)

3,95-4,20 (2CH₂-O, d, d, J=4,7Hz, J=3,6Hz).

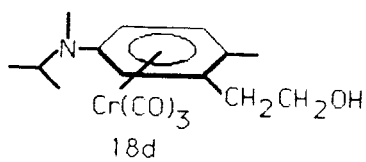
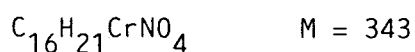
4,69-5,50 (C₆H₃-Cr).

SM (%) :

345 (M⁺, 2) ; 289 (M⁺-2CO, 1,7) ; 261 (M⁺-3CO, 36) ; 213 (24) ; 209 (M⁺-3CO-Cr, 100) ; 179 (37) ; 160 (37) ; 148 (36) ; 134 (53) ; 105 (27) ; 91 (33) ; 77 (41) ; 58 (55) ; 52 (31).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	52	5,51
trouvé :	51,85	5,55

2.2.4. (METHYL-2 N,N-METHYL ISOPROPYL AMINO-5 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 ETHANOL :



Ce composé est préparé selon la même méthode que 5d (1.1). La séparation sur colonne donne 18d R_F = 0,56 (éther - hexane ; 9 - 1)

Rendement = 26 %.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3630 cm⁻¹

ν 1950, 1865 cm⁻¹.

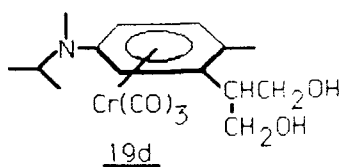
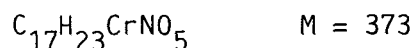
RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,17 ((CH₃)₂, d, J=6,6Hz)
- 2,07 (CH₃-O, s)
- 2,50-3 (O-CH₂-), m)
- 2,68 (N-CH₃, s)
- 3,82 (N-CH-+ CH₂-O-, m)
- 4,69-5,59 (C₆H₃-Cr).

SM (%) :

- 343 (M⁺, 0,3) ; 259 (M⁺-3CO, 9,7) ; 207 (M⁺-3CO-Cr, 31) ; 192 (100) ; 146 (22) ; 105 (9) ; 91 (19) ; 77 (12) ; 52 (10).

2.2.5. (METHYL-2, N,N-METHYL ISOPROPYL AMINO-5 PHENYL CHROME TRICARBONYL)-2 PROPANE DIOL-1,3 :



Après élution de l'alcool 18d, on obtient 19d. R_F = 0,3 (éther - hexane ; 9 -1).
Recristallisation CHCl₃ - hexane (1 - 3).

Rendement = 19 %.

F = 134°C.

IR (CHCl₃) :

- ν OH 3620 cm⁻¹
- ν CO 1950, 1865 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

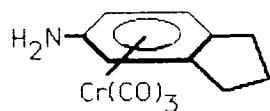
- 1,17 ((CH₃)₂, d, J=6,6Hz)
- 2,09 (CH₃-O, s)
- 2,66 (N-CH₃, s)

3,08 (N-CH-, m)
3,68 (O-CH-, m)
3,96-4,20 (2CH₂-O, d, d, J=5,5Hz, J=4,4Hz)
4,72-5,51 (C₆H₃-Cr).

SM (%) :

373 (M⁺, 0,2) ; 245 (M⁺-CO, 0,1) ; 317 (M⁺-2CO, 0,2) ; 289 (M⁺-3CO, 13) ; 241 (6,7) ; 237 (M⁺-3CO-Cr, 6,6) ; 222 (31) ; 179 (5) ; 148 (5) ; 108 (10) ; 91 (15) ; 77 (10) ; 58 (100) ; 52 (16).

2.2.6. AMINO-5 INDANE CHROME TRICARBONYLE :



Ce complexe est obtenu par condensation de l'amino-5 indane avec le chrome hexacarbonyle selon la procédure générale de complexation.

Réactifs utilisés :

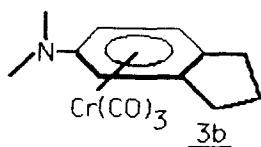
Amino indane	1,33 g
Cr(CO) ₆	2,20 g
Bu ₂ O/THF	15/3

Rendement = 100 %.

F = 144-145°C.

2.2.7 N,N-DIMETHYL AMINO-5 INDANE CHROME TRICARBONYLE :

C₁₄H₁₅CrN₃ M = 297



Ce composé est préparé par alkylation de l'amino-5 indane chrome tricarbonyle, selon la même méthode que 1n (2.1.0).

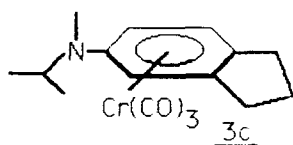
Réactifs utilisés :

Amino-5 indane chrome tricarbonyle	0,5 g
HNa	40 % excès
DMF	15 ml.

Rendement = 90 %.

F = 139°C.

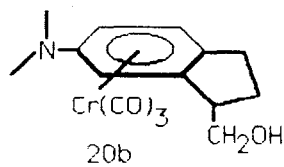
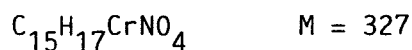
2.2.8. N,N-METHYL ISOPROPYL AMINO-5 INDANE CHROME TRICARBONYLE :



Ce composé est préparé en deux étapes selon la même méthode que 1o (2.1.1) avec un rendement d'ensemble de 52 %.

F = 130°C.

2.2.9. HYDROXY METHYL-1 N,N-DIMETHYL AMINO-6 INDANE CHROME
TRICARBONYLE :



Ce composé est préparé selon la même méthode que 5d (1.1). Recristallisation $CHCl_3$ - hexane (1 - 3).

Réactifs utilisés :

Complexe <u>3b</u>	0,24 g
tBuOK	0,12 g
HCHO	50 mg
DMSO	3 ml.

Rendement = 38 %.

F = 75°C.

IR ($CHCl_3$) :

ν OH 3620 cm^{-1}
 ν CO 1955, 1870 cm^{-1} .

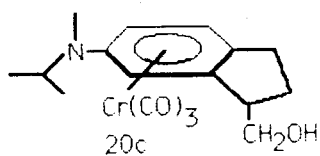
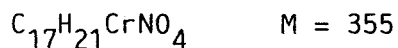
RMN¹H ($CDCl_3$) :

1,90-2,53 ($-CH_2-CH_2-$, m)
2,59 (OH)
2,87 ($(CH_3)_2N-$, s)
3,14 (O-CH-, m)
3,74 ($-CH_2-O$, d, $J=6,6Hz$)
4,68-5,77 (C_6H_3-Cr).

SM (%) :

327 (M^+ , 4,5) ; 271 (M^+-2CO , 2) ; 243 (M^+-3CO , 51) ; 225 (2,9) ; 223 (17) ; 191 ($M^+-3CO-Cr$, 90) ; 172 (20) ; 160 (100) ; 144 (28) ; 115 (56) ; 91 (17) ; 77 (14) ; 52 (35).

2.3.0. HYDROXY METHYL-1 N,N-METHYL ISOPROPYL AMINO-6 INDANE CHROME
TRICARBONYLE :



Cet alcool est préparé selon la même méthode que 4d (1.1). Recristallisation $CHCl_3$ - hexane (1 - 3).

Réactifs utilisés :

Complexe <u>3c</u>	0,22 g
tBuOK	0,12 g
HCHO	35 mg
DMSO	2 ml.

Rendement = 34 %.

IR ($CHCl_3$) :

νOH 3620 cm^{-1}
 νCO 1950, 1870 cm^{-1} .

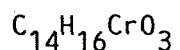
RMN¹H ($CDCl_3$) :

1,18 ($(CH_3)_2$ -, d, J=6,6Hz)
1,90-2,53 ($-CH_2-CH_2-$, m)
3,22 (O - CH-, m)
3,75 ($-CH_2-O$, d, J=6,9Hz)
4,71-5,79 (C_6H_3-Cr).

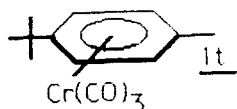
SM (%) :

355 (M^+ , 0,2) ; 271 (M^+-3CO , 2,9) ; 219 ($M^+-3CO-Cr$, 54) ; 204 (100) ; 172 (24) ; 130 (10) ; 115 (40) ; 91 (11) ; 77 (14) ; 52 (2,4).

2.3.1. TERBUTYL-4 TOLUENE CHROME TRICARBONYLE :



$$M = 284$$



Ce complexe est obtenu par condensation du chrome hexacarbonyle avec le terbutyle-4 toluène selon la procédure générale de complexation. Recristallisation hexane.

Réactifs utilisés :

Terbutyl-4 toluène	1,48 g
Cr(CO) ₆	4,25 g
Bu ₂ O/THF	15/3 ml
Temps de réaction	68 h.

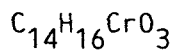
Rendement = 83 %

F = 88°C.

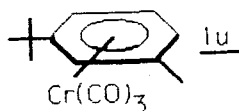
RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,27 ((CH₃)₃C, s)
- 2,18 (CH₃-O, s)
- 5,07-5,60 (C₆H₄-Cr, AB, J_{AB}=7,0Hz)

2.3.2. TERBUTYL-3 TOLUENE CHROME TRICARBONYLE :



$$M = 284$$



Réactifs utilisés :

Terbutyl-3 toluène	0,68 g
Cr(CO) ₆	1,2 g
Bu ₂ O/THF	15/3 ml
Temps de réaction	56 h.

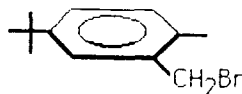
Rendement = 70 %.

F = 65°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,30 ((CH₃)₃C, s)
- 2,19 (O-CH₃, s)
- 5,30 (C₆H₄-Cr, m).

2.3.3. BROMOMETHYL-2 TERBUTYL-4 TOLUENE :



Ce composé est obtenu par bromométhylation du terbutyl-4 toluène. Dans un tricol muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à eau, on introduit 44,4 g de terbutyl-4 toluène, 9,9 g de paraformaldéhyde et 43 g de NaBr. On y ajoute 23 ml d'acide acétique glacial. Le mélange ainsi réalisé est porté à 75°C. On additionne ensuite par l'ampoule à brome, un mélange de 36 ml de H₂SO₄ concentré et 13 ml d'acide acétique pendant 35 mn. On laisse l'agitation pendant 6h30 mn. Après traitement du mélange réactionnel et distillation, on obtient 22 g de dérivé monobromé.

Eb₅ = 125-127°C.

Rendement = 30 %.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,30 ((CH₃)₃C, s)
- 2,37 (-CH₃, s)
- 4,52 (-CH₂-Br, s)
- 7,19-7,34 (C₆H₃-, m).

2.3.4. TERBUTYL-4 ORTHOXYLENE :



Ce composé est obtenu après hydrolyse du magnésien du dérivé bromé précédent (2.3.3).

Réactifs utilisés :

Bromométhyl-2 terbutyl-4 toluène	8 g
Mg	3 équivalents / éther sec.

Rendement = 53 %.

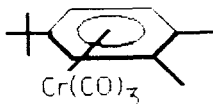
$Eb_1 = 62^\circ C$.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,29 ((CH₃)₃C, s)
2,22 (CH₃, para, s)
2,25 (CH₃, méta, s)
7,08 (C₆H₃- m).

2.3.5. TERBUTYL-4 ORTHOXYLENE CHROME TRICARBONYLE :

$C_{15}H_{18}CrO_3$ M = 298



Ce composé est obtenu par condensation avec le chrome hexacarbonyle du terbutyl-4 orthoxylène selon la procédure générale de complexation.

Réactifs utilisés :

Terbutyl-4 orthoxylène	0,92 g
Cr(CO) ₆	1,35 g
Bu ₂ O/THF	15/3 ml.

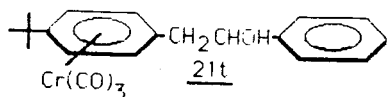
Rendement = 100 %.

F = 87°C.

RMN¹H (CDCl₃) : Voir partie Théorique.

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	60,4	6,04
trouvé	60,25	6,07

2.3.6. (TERBUTYL-4 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHANOL :



Cet alcool est préparé selon la même méthode que 4d (1.1). Il est purifié par chromatographie. Eluant (CHCl₃).

Réactifs utilisés :

<u>1t</u>	0,5 g
tBuOK	0,22 g
ϕCHO	0,35 g
DMSO	5 ml
Huile jaune .	

Rendement = 49 %.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3610 cm⁻¹

ν CO 1965, 1885 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,27 ((CH₃)₃C, s)

2,02 (OH)

2,74 (-CH₂-, d, J=6,2Hz)

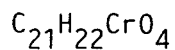
4,88 (-CH-O, t, J=6Hz)

5,10-5,54 (C₆H₄-Cr, AB, J_{AB}=7Hz)

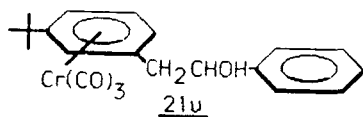
7,34 (C₆H₅-, s).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	64,61	5,64
trouvé :	64,76	5,87

2.3.7. (TERBUTYL-3 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHANOL :



$$M = 390$$



Cet alcool est préparé selon la même méthode que 4d (1.1). Il est purifié par chromatographie sur colonne. Eluant CHCl₃.

Réactifs utilisés :

1u 0,4 g

tBuOK 0,25 g

ØCHO 0,30 g

DMSO 4 ml

Huile jaune.

Rendement = 52 %.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3620 cm⁻¹

ν CO 1970, 1895 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,20 ((CH₃)₃C, s)

2,08 (OH)

2,74 (-CH₂-, d, J=5,6)

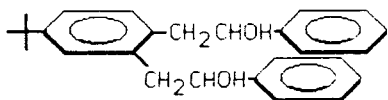
4,94 (CH-O, t, J=6Hz)

5,30 (C₆H₄-Cr, m)

7,31 (C₆H₅-, s).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	64,61	5,64
trouvé :	63,49	6,11

2.3.8. TERBUTYL-4 (HYDROXY-2 PHENYL-2 ETHYL)-1,2 BENZENE :



Ce diol est obtenu par décomplexation de 24e
(cf. partie II, point 3).

Liquide incolore.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3600, 3400 cm⁻¹

ν C-H 3020, 2970 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,21-1,28 ((CH₃)₃-C, s, s)

2,59 (OH)

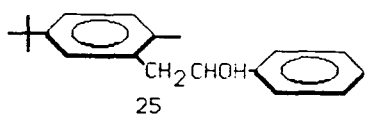
3,03 (-CH₂- d, J=6,2Hz)

3,08 (-CH₂-, d, J=6Hz)
4,93 (2CH-O, m)
7,3-7,36 (2 C₆H₅, m).

2.3.9. (METHYL-2 TERBUTYL-5 PHENYL)-2 PHENYL-1 ETHANOL :

C₁₉H₂₄O

M = 268



Cet alcool est préparé par action du magnésien du dérivé bromé précédemment décrit (cf 2.3.3) sur le benzaldéhyde.

Réactifs utilisés :

Bromométhyl-2 terbutyl-4 toluène	6 g
Mg	4 équivalents
ØCHO	2,8 g .

Après distillation, on obtient 3,77 g d'un liquide incolore.

Eb_{0,8} = 158°C.

Rendement = 57 %.

F = 56°C.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3620 cm⁻¹

ν C-H 3020, 2970 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,24 ((CH₃)₃-C, s)

1,92 (OH)

2,28 (CH₃, para)

3,02 (-CH₂-, d, J=6,7Hz)

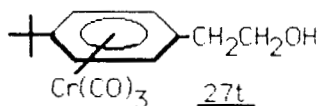
4,87 (-CH-O, t, J=6,7Hz)

7,13 (C₆H₃-, m)

7,33 (C₆H₅-, s).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	85,07	8,96
trouvé :	85,14	8,98

2.4.0. (TERBUTYL-4 PHENYL CHROME TRICARBONYL)-2 ETHANOL :



Cet alcool est préparé selon la même méthode que 5d (1.1). La séparation sur colonne fournit d'abord 27t. $R_F = 0,5$ ($CHCl_3$ - éther ; 7 - 3) puis 28t (cf 2.4.1).

Réactifs utilisés :

Complexe <u>1t</u>	0,4 g
tBuOK	0,18 g
HCHO	50 mg
DMSO	5 ml
Temps de réaction	8 mn.

Rendement = 40 %.

F = 82°C.

IR ($CHCl_3$) :

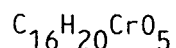
ν OH 3630 cm^{-1}
 ν CO 1960, 1890 cm^{-1} .

RMN¹H (CD_3COCD_3) :

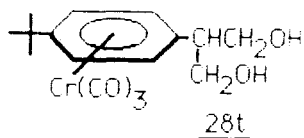
1,28 ($(CH_3)_3C$, s)
2,69 (O- CH_2 -, t, J=6,4Hz)
3,89 (CH_2 -O, t, J=6Hz)
5,17-5,58 (C_6H_4 -Cr, AB, J_{AB} =6,6Hz).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	57,32	5,73
trouvé :	56,79	5,91.

2.4.1. TERBUTYL-4 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANE DIOL-1,3 :



$$M = 344$$



Après élution de 27t, on obtient 28t. $R_F = 0,11$ ($CHCl_3$ - éther ; 7 - 3).

Rendement = 12 %.

F = 146°C.

IR ($CHCl_3$) :

ν_{OH} 3620 cm^{-1}

ν_{CO} 1970, 1885 cm^{-1} .

RMN¹H (CD_3COCD_3) :

1,31 ($(CH_3)_3C$, s)

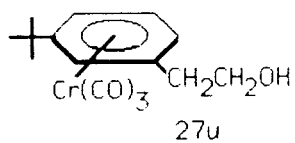
2,76 (-CH- + OH)

3,92 (2CH₂-O, d, J=5,3Hz)

5,6-5,7 (C_6H_4 -Cr, AB, $J_{AB}=7,3Hz$).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	55,81	5,81
trouvé :	55,99	6,13

2.4.2. (TERBUTYL-3 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 ETHANOL :



Cet alcool est obtenu selon la même méthode que 5d (1.1). $R_F = 0,44$ ($CHCl_3$ - éther ; 7 - 3).

Réactifs utilisés :

Complexe <u>1u</u>	0,4 g
tBuOK	0,17 g
HCHO	50 mg .

Rendement = 40 %.

F = 71 %.

IR ($CHCl_3$) :

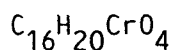
ν_{OH} 3625 cm^{-1}
 ν_{CO} 1965, 1890 cm^{-1} .

RMN¹H (CD_3COCD_3) :

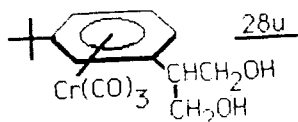
1,32 ($(CH_3)_3C$, s)
2,59 (O- CH_2 -, t, J=6Hz)
2,82 (OH)
3,79 (CH_2 -O, t, J=6,2Hz)
5,6-5,8 (C_6H_4 -Cr).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	57,32	5,73
trouvé :	57,21	5,83

2.4.3. (TERBUTYL-3 PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANE DIOL-1,3 :



$$M = 344$$



Après élution de 27n (2.4.2) on recueille 28u. $R_F = 0,13$ ($CHCl_3$ - éther ; 7 - 3).

Rendement = 16 %.

F = 81°C.

IR ($CHCl_3$) :

ν OH 3620 cm^{-1}

ν CO 1970 ; 1890 cm^{-1} .

RMN¹H (CD_3COCD_3) :

1,31 ($(CH_3)_3C$, s)

2,79 (CH et OH)

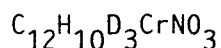
3,90 ($2CH_2-O$, d, $J=5,8Hz$)

5,2-5,9 (C_6H_4-Cr).

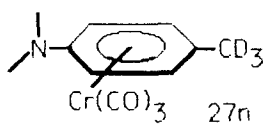
SM (%) :

344 (M^+ , 0,3) ; 260 (M^+-3CO , 5) ; 212 (2,8) ; 208 ($M^+-3CO-Cr$, 12) ;
193 (26) ; 160 (86) ; 145 (84) ; 128 (13) ; 115 (19) ; 105 (15) ; 91
(35) ; 57 (100) ; 52 (18).

2.4.4. N,N-DIMETHYL PARATOLUIDINE - D₃ CHROME TRICARBONYLE :



$$M = 274$$



Ce composé est obtenu par action de la N,N-diméthylparatoluidine CTC sur tBuOK dans le DMSO d_6 , puis purifié sur colonne de gel de silice.

Réactifs utilisés :

N,N-diméthyl para toluidine CTC	70 mg
tBUOK	50 mg
DMSO d ₆	1 ml
Temps de réaction	20 mn.

Rendement = 68 %.

F = 103°C.

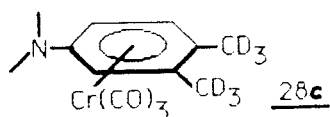
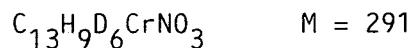
RMN¹H (CDCl₃) :

2,83 (N(CH₃)₂, s)
4,8-5,49 (C₆H₄-Cr, AB, J_{AB} = 7Hz).

SM (%) :

274 (M⁺, 21,3) ; 246 (M⁺-CO, 1) ; 218 (M⁺-2CO, 9) ; 190 (M⁺-3CO, 42) ; 138 (M⁺-3CO-Cr, 24) ; 52 (100).

2.4.5. 3,4-DIMETHYL-D₆ N,N-DIMETHYLANILINE CHROME TRICARBONYLE :



Ce composé est obtenu selon la même procédure que 27n (2.4.4).

Réactifs utilisés :

<u>2c</u> (cf 2.2.0)	65 mg
tBuOK	70 mg
DMSO d ₆	1 ml
Temps de réaction	20 mn.

Rendement = 60 %.

RMN¹H (CDCl₃) :

Identique au spectre de 2c (cf 2.20) avec les signaux des méthyles benzyliques en moins.

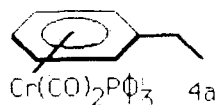
SM (%) :

291 (M⁺, 18,6) ; 235 (M⁺-2CO, 8,7) ; 207 (M⁺-3CO, 91) ; 155 (M⁺-3CO-Cr, 27) ; 52 (100).

PARTIE III

SUBSTITUTION D'UN CO,
INFLUENCE SUR
LA REACTIVITE BENZYLIQUE

3.1.0. ETHYLBENZENE CHROME DICARBONYLE TRIPHENYL PHOSPHINE :



Ce composé (ainsi que les complexes apparentés) est préparé par irradiation ultra violette selon la procédure indiquée à la partie théorique. La séparation de 4a est accomplie en éluant par le mélange éther - pentane (7 - 3).

Réactifs utilisés :

<u>1b</u>	0,7 g
$P(O\phi)_3$	1,9 g
Temps d'irradiation	4 h.

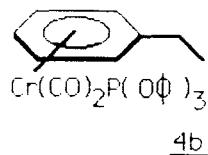
Rendement = 50 %.

F = 169°C ; Litt (93) = 170°C.

IR ($CHCl_3$) : Voir partie théorique.

Microanalyse :	C%	H%
Calculé :	70,59	5,25
trouvé :	70,68	5,55

3.1.1. ETHYL BENZENE CHROME DICARBONYLE TRIPHENYL PHOSPHITE :



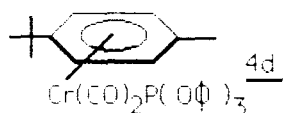
La séparation sur colonne de gel de silice de 4b. $R_F = 0,11$ est accomplie en éluant par $CHCl_3$ - pentane (1 - 9).

RMN (CDCl₃) :

1,17 ((CH₃)₃C, s)
1,77 (CH₃-, s)
4,45-4,91 (C₆H₄-Cr, m)
7,35 (3C₆H₅-, m).

3.1.3. TERBUTYL-4 TOLUENE CHROME DICARBONYLE TRIPHENYL PHOSPHITE :

C₃₁H₃₁CrO₅P M = 566



La séparation sur colonne de gel de silice de 4d, R_F = 0,07 (hexane) est accomplie en éluant par l'hexane.

Réactifs utilisés :

1t 0,8 g

P(O ϕ)₃ 1,5 g

Temps d'irradiation 2h30mn.

IR (CHCl₃) : Voir partie théorique.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,2 ((CH₃)₃C, s)
1,7 (O-CH₃, s)
4,49-5,23 (C₆H₄-Cr, m)
7,25 (3C₆H₅, s) .

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	65,72	5,48
trouvé :	65,35	5,35

3.1.4. TERBUTYL-4 TOLUENE CHROME DICARBONYLE THIOCARBONYLE :



La séparation sur colonne de gel de silice de 4e, $R_F = 0,10$ est accomplie en éluant par le pentane.

Réactifs utilisés :

<u>1t</u>	1 g
Cyclooctène	70 ml
Hexane	30 ml
Temps d'irradiation	8 h
CS purifié	40 ml.

Rendement : 50 %.

$F = 112^\circ C$.

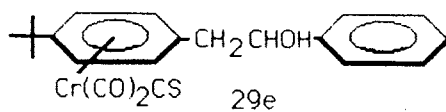
IR ($CHCl_3$) : Voir partie théorique.

RMN¹H ($CDCl_3$) :

- 1,29 ($(CH_3)_3C$, s)
- 2,22 (O- CH_3 , s)
- 5,29-5,8 (C_6H_4 -Cr, AB, $J_{AB} = 6,9Hz$).

3.1.5. (TERBUTYL-4 PHENYL CHROME DICARBONYLE THIOCARBONYLE)-2 PEHNYL-1
ETHANOL :





Cet alcool est préparé selon la même méthode que 5d (1.1). L'alcool 29e est recueilli après le dérivé deshydraté 30e. Eluant CHCl_3 - éther (8 - 2).

Réactifs utilisés :

<u>4e</u>	0,2 g
tBuOK	0,10 g
OCHO	0,25 g
DMSO	3 ml
Temps de réaction	6 mn.

Rendement = 53 %.

F = 136°C.

IR (CHCl_3) :

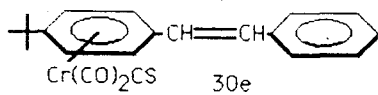
ν OH	3630 cm^{-1}
ν CO	$1965, 1910 \text{ cm}^{-1}$
ν CS	1220 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl_3) :

1,29	((CH_3) ₃ C, s)
2,81	(CH_2 -, d, J=6,8Hz)
4,97	(-CH-O, t, J=6,6Hz)
5,4-5,7	(C_6H_4 -Cr, AB, J _{AB} =7,1Hz)
7,3	(C_6H_5 , s).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	62,07	5,42
trouvé :	61	5,38

3.1.6. (TERBUTYL-4 PHENYL CHROME DICARBONYLE THIOCARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHYLENE E :



Ce dérivé est obtenu lors de la préparation du composé 29e (3.1.5). Il est recueilli en tête de colonne. Eluant : $CHCl_3$ - éther (8 - 2).

Rendement = 17 %.

F = 152°C (décomposition).

IR ($CHCl_3$) :

ν CO 1960, 1910 cm^{-1}
 ν C=C 1600 cm^{-1}
 ν CS 1200 cm^{-1} .

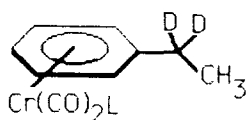
RMN¹H ($CDCl_3$) :

1,34 ((CH_3)₃C, s)
 5,6-5,8 (C_6H_4 -Cr, AB, $J_{AB}=7,3Hz$)
 6,6-7,09 (CH=CH, AB, $J_{AB}=16,3Hz$)
 7,4 (C_6H_5 , m).

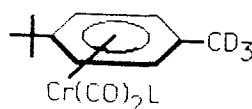
3.1.7

Les composés 31a, 31b, 32c et 32d sont préparés par réaction d'échange isotopique selon la même procédure que 27n (2.4.4).

Ils diffèrent tous de leurs précurseurs non deutériés par l'absence du signal des protons benzyliques.



31a L = $P\emptyset_3$
31b L = $P(O\emptyset)_3$



32c L = $P\emptyset_3$
32d L = $P(O\emptyset)_3$

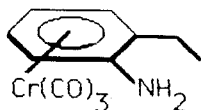
PARTIE IV

DERIVES AROMATIQUES

ORTHO DISUBSTITUES DISSYMETRIQUES

ET SYNTHESE ASYMETRIQUE

4.1.0. ORTHO ETHYL ANILINE CHROME TRICARBONYLE :



Ce composé est préparé par condensation du chrome hexacarbonyle sur l'ortho éthyl aniline selon la procédure générale de complexation.

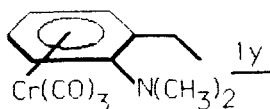
Réactifs utilisés :

Ortho éthyl aniline	1,21 g
Cr(CO) ₆	2,30 g
Bu ₂ O/THF	15/3 ml.

Rendement = 100 %.

F = 92°C.

4.1.1. ORTHO ETHYL N,N-DIMETHYL ANILINE CHROME TRICARBONYLE :



Ce composé est préparé selon la même méthode que 1n (2.1.0).

Réactifs utilisés :

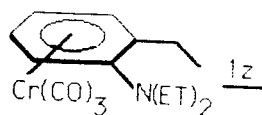
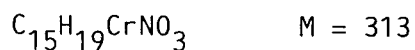
Ortho éthyl anisole chrome tricarbonyle	0,92 g
NaH	30 % d'excès
CH ₃ I	20 % d'excès.
Huile jaune.	

Rendement = 100 %.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,25 (CH₃, t, J=7,1Hz)
- 2,62 (CH₂, q, J=7,1Hz)
- 2,67 ((CH₃)₂N, s)
- 5,22 (C₆H₄-Cr, m).

4.1.2. ORTHO ETHYL N,N-DIETHYL ANILINE CHROME TRICARBONYLE :



Ce composé est préparé selon la même méthode que 1n (2.1.0).

Réactifs utilisés :

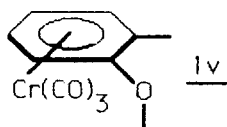
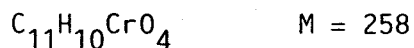
Ortho éthyl aniline chrome tricarbonyle	0,30 g
NaH	30 % excès
EtI	2,5 équivalents
DMF	15 ml
Huile jaune.	

Rendement = 95 %.

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,07 (CH₃-C-N, t, J=7Hz)
- 1,22 (CH₃-C-O, t, J=7,5Hz)
- 2,60 (-CH₂-O, q, J=7,5Hz)
- 3,01 (-CH₂-N, q, J=7Hz)
- 5,20 (C₆H₄-Cr, m).

4.1.3. ORTHO METHOXY TOLUENE CHROME TRICARBONYLE :



Ce composé est préparé par condensation du chrome hexacarbonyle sur l'ortho méthoxy toluène selon la procédure générale de complexation. Recristallisation hexane.

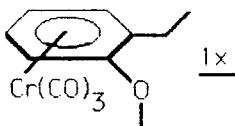
Réactifs utilisés :

Ortho méthoxy toluène	1,22 g
$Cr(CO)_6$	2,30 g.

Rendement = 75 %.

F = 74-75°C.

4.1.4. ORTHO ETHYL ANISOLE CHROME TRICARBONYLE :



Ce composé est préparé par condensation du chrome hexacarbonyle sur l'ortho éthyl anisole selon la procédure générale de complexation. Recristallisation hexane.

Réactifs utilisés :

Ortho éthyl anisole	1,2 g
$Cr(CO)_6$	2 g.

Rendement = 60 %.

F = 53°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,18 (CH₃-Cr, t, J=7,3Hz)

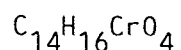
2,51 (-CH₂-, m)

3,75 (OCH₃, s)

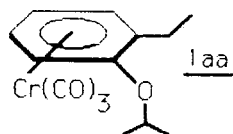
4,82-5,55 (C₆H₄-Cr, m).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	52,94	4,41
trouvé :	53,00	4,38

4.1.5. ORTHO ETHYL PHENYL CHROME TRICARBONYL ISOPROPYL ETHER :



M = 300



Ce composé est préparé selon la procédure générale de complexation. Recristallisation hexane.

Réactifs utilisés :

Ortho éthyl phényl isopropyl éther	1,64 g
Cr(CO) ₆	2,30 g.

Rendement = 56 %

F = 43-44°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,18 (CH₃-C, t, J=7,5Hz)

1,34-1,41 ((CH₃)₂Cr, dd, J=5,8Hz, J₂=6,2Hz)

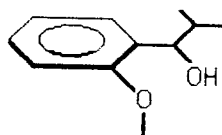
2,55 (-CH₂-, m)

4,36 (-CH-, m)

4,76-5,57 (C₆H₄-Cr, m).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	56,00	5,33
trouvé :	55,59	5,43

4.1.6. METHYL-2 (ORTHOMETHOXY PHENYL)-1 PROPANOL :



Cet alcool est obtenu par addition du magnésien de bromure d'isopropyle sur l'ortho méthoxy benzaldéhyde à froid.

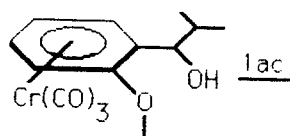
Réactifs utilisé :

Ortho méthoxy benzaldéhyde	5 g
$(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$	7 g
Magnésium	2 g.

$\text{Eb}_2 = 95^\circ\text{C}.$

Rendement = 62 %.

4.1.7. METHYL-2 (ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-1 PROPANOL :



Ce complexe est préparé selon la procédure générale de complexation. Après séparation sur colonne de silice, éluant éther - hexane (50 - 50), on recueille en tête de colonne 1ac. $R_F = 0,54$ (éther - hexane ; 1 - 1) que l'on recristallise dans l'hexane.

Réactifs utilisés :

Méthyl-2 (ortho méthoxy phényl)-1 propanol 1,44 g
Cr(CO)₆ 1,90 g.

Rendement = 70 %.

F = 76°C.

IR (CCl₄) :

νOH 3620, 3564 cm⁻¹
νCO 1975, 1905 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) : Voir partie théorique.

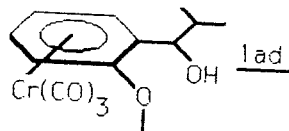
SM (%) :

316 (M⁺, 7,2) ; 260 (M⁺-2CO, 4,8) ; 232 (M⁺-3CO, 15) ; 217 (15) ;
214 (4,6) ; 199 (21,9) ; 190 (40,2) ; 176 (10,5) ; 137 (13,7) ; 121
(28,6) ; 107 (17,6) ; 91 (29,4) ; 77 (19) ; 69 (16,8) ; 52 (100).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	53,16	5,06
trouvé :	53,28	5,12

4.1.8. METHYL-2 (ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-1 PROPANOL :

C₁₅H₁₆CrO₅ M = 316



L'alcool 1ad R_F = 0,11 (éther - hexane ;
1 - 1), diastéréoisomère de 1ac est recueilli
après ce dernier en queue de colonne.

Rendement = 6 %.

F = 76°-77°C.

Fusion mélange 1ac + 1ad (1 - 1) = 68 - 69°C.

IR (CCl₄) :

ν OH 3590, 3565 cm⁻¹
ν CO 1974, 1902 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) : Voir partie théorique.

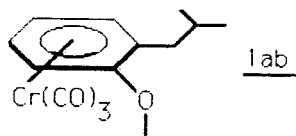
SM (%) :

316 (M⁺, 7,5) ; 260 (M⁺-2CO, 4,9) ; 232 (M⁺-3CO, 17,9) ; 217 (18,7) ; 214 (4,9) ; 199 (25) ; 190 (44,6) ; 176 (13) ; 137 (28) ; 121 (35,4) ; 107 (36,8) ; 91 (37,2) ; 77 (24,4) ; 69 (16) ; 52 (100).

4.1.9. ISOBUTYL-2 ANISOLE CHROME TRICARBONYLE :

C₁₄CrO₄

M = 298



Ce complexe est obtenu par réduction des alcools 1ac (4.1.7) ou 1ad (4.1.8) par AlLiH₄ - AlCl₃ en solution dans l'éther à reflux. Le mélange équimolaire AlLiH₄-AlCl₃ est réalisé préalablement à froid dans l'éther par addition progressive d'AlCl₃ sur la quantité d'AlLiH₄ correspondante. Après traitement du mélange réactionnel, le complexe formé est séparé sur colonne de silice (CHCl₃) ; puis cristallisé dans l'hexane.

Réactifs utilisés :

<u>1ac</u> et <u>1ad</u>	0,4 g
AlLiH ₄	0,4 g
AlCl ₃	1,5 g
Temps de réaction	1h30mn.

Rendement = 60 %.

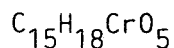
F = 57°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

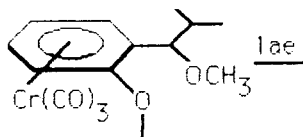
0,91-0,94 ((CH₃)₂-C, dd, J₁=5,8Hz, J₂=6Hz)
1,78-3,05 (-CH₂-, m)
3,73 (OCH₃, s)
4,82-5,52 (C₆H₄-Cr, m).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	56,38	4,7
trouvé :	55,88	5,38

4.2.0 ETHER DE METHYL ET D'(ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-1
METHYL-2 PROPYL :



M = 330



Cet éther est préparé par action d'un acide fort H₂SO₄ ou HPF₆ sur les alcools diastéréoisomères 1ac (4.1.7) ou 1ad (4.1.8) suivie d'une attaque nucléophile du carbocation formé par le méthanol à -20°C. On recristallise l'éther dans l'hexane.

Réactifs utilisés :

<u>1ad</u>	0,07 g
CH ₂ Cl ₂	2 ml
H ₂ SO ₄	2 ml

Après 10 mn d'agitation, on additionne CH₃OH en excès.

Rendement = 92 %.

F = 71-72°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

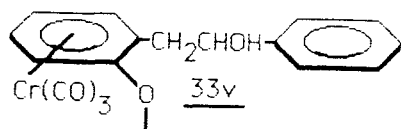
1,02-1,10 ((CH₃)₂-C, dd, J=6,5Hz, J=6,4Hz)

2,05 ((C)₂-CH-, m)
3,34 (-C-O-CH₃, s)
3,76 (O-O-CH₃, s)
3,80 (-CH-O, d, J=5,1Hz)
4,72-5,79 (C₆H₄-Cr, m).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	54,55	5,45
trouvé :	54,66	5,29

S E R I E R A C E M I Q U E

4.2.1. (ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHANOL :



Cet alcool est obtenu selon un mode opératoire identique à celui utilisé dans le cas de 5d (1.1). On obtient un mélange de deux diastéréoisomère $R_{FI} = 0,56$ et $R_{FII} = 0,50$ (CHCl₃ - ether ; 80 - 20) difficilement séparables).

Réactifs utilisés :

Complexe 1v 0,4 g
tBuOK 0,2 g
ØCHO 0,16 g
Huile jaune.

Rendement = 38 %.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3600 cm⁻¹
ν CO 1965, 1890 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

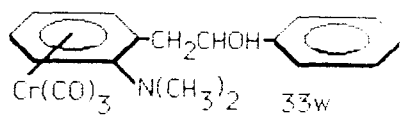
2,13 (OH)
2,21-3,35 (-CH₂-, m)
3,63-3,67 (OCH₃, s, s)
4,66-5,46 (-CH-O et C₆H₄-Cr, m)
7,25-7,28 (C₆H₅-, s, s).

SM (%) :

364 (M⁺, 5,4) ; 308 (M⁺-2CO, 1) ; 280 (M⁺-3CO, 80) ; 262 (M⁺-3CO-H₂O, 8,5) ; 247 (9) ; 232 (10) ; 176 (26) ; 122 (98) ; 107 (87,8) ; 91 (100) ; 79 (44) ; 77 (48,7) ; 52 (95,4).

4.2.2. (ORTHO N,N-DIMETHYL AMINO PHENYL CHROME TRICARBONYL)-2 PHENYL-1 ETHANOL :

C₁₉H₁₉CrNO₄ M = 377



Le composé 33w est obtenu selon un mode opératoire identique à celui utilisé dans le cas de 5d (1.1). L'éluion par CCl₄ - CHCl₃ (1.1) permet de séparer 34w (4.2.3) du complexe non réagi. Puis on obtient 33w en éluant par CHCl₃. Cet alcool cristallise dans le mélange hexane - CHCl₃ (3 - 1).

Réactifs utilisé :

<u>1w</u>	0,3 g
tBuOK	0,2 g
ØCHO	0,3 g
DMSO	2 ml
Temps	25 mn.

Rendement = 16 %.

F = 107°C.

IR (CHCl₃) :

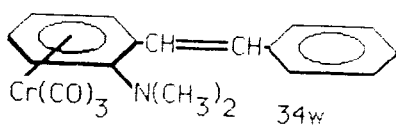
ν OH 3615 cm⁻¹
ν CO 1960 , 1880 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

2,7-2,74 (N(CH₃)₂, s, s)
2,83-2,93 (-CH₂-, m)
4,88-5,7 (-CH-O et C₆H₄-Cr, m)
7,33-7,39 (C₆H₅, s, s).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	60,48	5,42
trouvé :	60,59	5,41

4.2.3. (ORTHO N,N-DIMETHYLAMINO PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PHENYL-1 ETHYLENE :



Le composé 34w est obtenu comme décrit précédemment (4.2.2). Il cristallise dans l'hexane.

Rendement = 36 %.

F = 110°C.

IR (CHCl₃) :

ν CO 1970, 1890 cm⁻¹
ν C=C 1600 cm⁻¹.

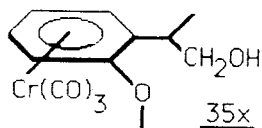
RMN¹H (CDCl₃) :

2,76 ((CH₃)₂-N, s)
 5-5,89 (C₆H₄-Cr, m)
 6,98-7,29 (CH=CH, AB, J_{AB} = 16,5Hz)
 7,42 (C₆H₅- m).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	63,5	4,74
trouvé :	62,4	4,58

4.2.4. (ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANOL-1 :

C₁₃H₁₄CrO₅ M = 302



L'alcool 35x est préparé selon la même méthode que 5d (1.1). Il est purifié sur colonne R_F = 0,31 (CHCl₃ - éther ; 7 - 3) et cristallisé dans le mélange CHCl₃ - hexane (1 - 3).

Réactifs utilisé :

<u>1x</u>	0,15 g
HCHO	20 mg
tBuOK	7 mg
DMSO	2 ml
Temps	40 mn.

Rendement = 60 %.

F = 82°C.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3620 cm⁻¹
 ν CO 1965, 1885 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

4,81-5,63 (C₆H₄-Cr)

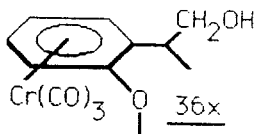
Protons non aromatiques : voir partie théorique.

SM (%) :

302 (M⁺, 1,3) ; 218 (M⁺-3CO, 11,8) ; 166 (M⁺-3CO-Cr, 13,4) ; 135 (100) ; 105 (60) ; 103 (24) ; 91 (46) ; 79 (24) ; 77 (34) ; 65 (11,4) ; 52 (38).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	51,66	4,64
trouvé :	51,40	4,80

4.2.5. (ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYL)-2 PROPANOL-1 :



Cet alcool est obtenu comme précédemment décrit (4.2.4) en tête de colonne R_F = 0,52 (CHCl₃ - éther ; 7 - 3). Il cristallise dans le mélange HCCl₃ - hexane (1 - 3).

Rendement = 6 %.

F = 69°C.

IR (CHCl₃) : Identique à 35x.

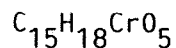
RMN¹H (CDCl₃) :

4,86-5,47 (C₆H₄-Cr)

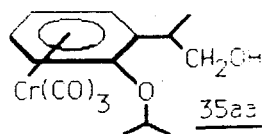
Protons non aromatiques : voir partie théorique.

SM (%) : Identique à 35x.

4.2.6. ORTHO ISOPROPOXY PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANOL-1 :



M = 330



Cet alcool est préparé selon la même méthode que 5d (1.1). Il est purifié sur colonne éluant $CHCl_3$ - éther (8 - 2) et cristallisé dans $CHCl_3$ - hexane (1 - 3).

Réactifs utilisés :

<u>1aa</u>	0,2 g
tBUOK	0,10 g
HCHO	25 mg
DMSO	2 ml
Temps	35 mn.

Rendement = 45 %.

F = 75°C.

IR ($CHCl_3$) :

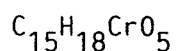
ν OH 3620 cm^{-1}
 ν CO 1965, 1885 cm^{-1} .

RMN¹H ($CDCl_3$) :

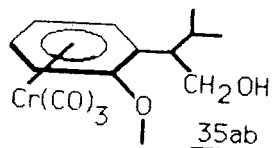
1,28 (CH_3 -C-C-Cr, d, J=7Hz)
1,35-1,41 ($(CH_3)_2$ -C-O, dd, $J_1=5,8Hz$, $J_2=6,2Hz$)
3,28 ($-CH_2$ -O, d, J=5,5Hz).
4,37 ($-CH$ -O, m)
4,85-5,63 (C_6H_4 -Cr, m).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	54,55	5,45
trouvé :	54,36	5,62

4.2.7. (ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 METHYL-3 BUTANOL-1:



$$M = 330$$



Cet alcool est obtenu selon la procédure utilisée pour 5d (1.1). Il est purifié sur colonne et cristallisé dans le mélange $CHCl_3$ - hexane (1 - 4). Aucun alcool diastéréoisomère de 35ab n'est observé.

Réactifs utilisés :

<u>1ab</u>	0,3 g
HCHO	50 mg
tBuOK	0,18 g
DMSO	4 ml
Temps de réaction 50 mn.	

Rendement = 15 %.

F = 94°C.

IR ($CHCl_3$) :

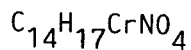
ν_{OH} 3620 cm^{-1}
 ν_{CO} 1970, 1885 cm^{-1} .

RMN¹H ($CDCl_3$) :

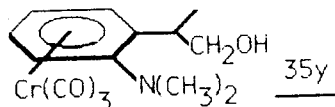
0,92-1,01 ($(CH_3)_2$ -, dd, $J_1=6,2Hz$, $J_2=7Hz$)
 2,25 (CH-(C)₂, m)
 3,75 (CH_3 -O, s)
 3,93 (- CH_2 -O, d, $J=4,7Hz$)
 4,74-5,71 (C_6H_4 -Cr, m).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	54,55	5,45
trouvé :	53,69	5,50

4.2.8. (ORHTO N,N-DIMETHYL AMINO PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2
PROPANOL-1 :



M = 315



Cet aminoalcool est obtenu selon la procédure utilisée pour 5d (1.1). Il est purifié sur colonne $R_F = 0,32$ ($CHCl_3$ - éther ; 7 - 3) et cristallisé dans $CHCl_3$ - hexane (1 - 3).

Réactifs utilisés :

<u>1y</u>	0,2 g
tBuOK	0,10 g
DMSO	2,5 ml
HCHO	(60 mg)
Temps de réaction	25 mn.

Rendement = 82 %.

F = 87°C.

IR (CCl_4) :

ν OH 3640 cm^{-1}
 ν CO 1980, 1900 cm^{-1} .

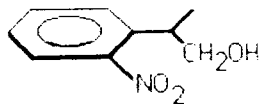
RMN¹H ($CDCl_3$) :

5,33 (C_6H_4 -Cr, m)

Protons non aromatiques : voir partie théorique.

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	53,42	5,41
trouvé :	53,42	5,41

4.2.9. (ORTHO NITRO PHENYL)-2 PROPANOL-1 :



Ce nitroalcool est obtenu selon la même méthode que 5d (1.1). Il est purifié par distillation.

Réactifs utilisés :

Ortho éthyl nitrobenzène	15 g
HCHO	5 g
tBuOK	0,8 g
DMSO	60 ml
Temps de réaction	3 h.

$Eb_{1,5} = 127^{\circ}C.$

Rendement = 64 %.

IR ($CHCl_3$) :

$\nu_{OH} \quad 3400 \text{ cm}^{-1}.$

$\nu_{C-NO_2} \quad 1520, 1350 \text{ cm}^{-1}.$

RMN¹H ($CDCl_3$) :

1,33 (CH_3- , d , J=6,6Hz)

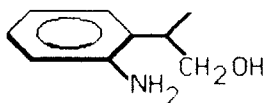
1,61 (OH)

3,56 ($-CH-$, m)

3,81 (CH_2-O), d, J=6Hz)

7,51-7,83 (C_6H_4- , m).

4.3.0. (ORTHO AMINOPHENYL)-2 PROPANOL-1 :



Cet aminoalcool est obtenu par réduction du nitroalcool précédemment décrit (4.2.9) par du zinc en poudre en milieu basique. Le mélange réalisé est agité vigoureusement à reflux d'éthanol. Après 20 mn, on filtre la solution. Le filtrat rouge est extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis distillée.

Réactifs utilisés :

Nitroalcool	6 g
Zinc en poudre	8,6 g
NaOH 20 %	20 ml
Ethanol	30 ml.

$Eb_2 = 110-117^\circ C.$

Liquide orange.

Rendement = 60 %.

IR ($CHCl_3$) :

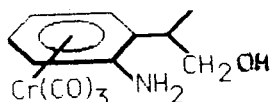
ν OH, N-H 3200-3500 cm^{-1}
 ν C-N 1290 cm^{-1} .

RMN¹H ($CDCl_3$) :

1,23 (CH_3- , d, $J=6,7Hz$)
3,12 ($-CH-$ et NH_2 , m)
3,66 (CH_2-O , d, $J=6,4Hz$)
6,6-7,16 (C_6H_4 , m).

4.3.1. (ORTHOAMINOPHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANOL-1 :

$C_{12}H_{13}CrNO_4$ M = 287



Les aminoalcools diastéréoisomères $F = 168^{\circ}\text{C}$ et $F = 103^{\circ}\text{C}$ sont obtenus par condensation du chrome hexacarbonyle sur le précurseur aromatique selon la procédure générale de complexation. La séparation est réalisée sur colonne de silice en éluant par le mélange éther - hexane (8 - 2).

Réactifs utilisés :

Aminoalcool	0,89 g
$\text{Cr}(\text{CO})_6$	1,50 g
$\text{Bu}_2\text{O}/\text{THF}$	17/3 ml
Temps	45 h.

$R_F = 0,53$ (éther - hexane ; 8 - 2).

Rendement = 30 %.

$F = 168^{\circ}\text{C}$.

IR (CHCl_3) :

$\nu \text{ OH}$	3620 cm^{-1}
$\nu \text{ N-H}$	3480 cm^{-1}
$\nu \text{ CO}$	$1960, 1880 \text{ cm}^{-1}$
$\nu \text{ C-N}$	1220 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl_3) :

1,31	(CH_3 -, d, $J=6,7\text{Hz}$)
2,77	(OH + -CH-, m)
3,75	(- CH_2 -, dd allure triplet, $J_1=J_2=6\text{Hz}$)
3,85	(NH_2 , m)
4,79 - 5,89	(C_6H_4 -Cr, m).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	50,17	4,53
trouvé :	50,46	4,76.

$R_F = 0,33$ (éther - hexane ; 8 - 2).

Rendement = 28 %

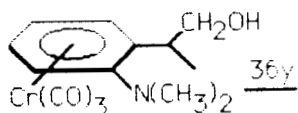
$F = 103^{\circ}\text{C}$.

IR (CHCl_3) : Identique à celui du diastéréoisomère précédent.

RMN¹H (CDCl_3) :

- 1,32 (CH_3 - d, $J=7\text{Hz}$)
- 2,88 (OH + -CH-, m)
- 3,64 ($-\text{CH}_2-\text{O}$, d, $J=6,2\text{Hz}$)
- 4,82-5,88 (C_6H_4 -Cr, m).

4.3.2. (ORTHO N,N-DIMETHYL AMINO PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2
PROPANOL-1 :



Ce complexe est obtenu par méthylation en présence de butyllithium de l'aminoalcool F = 168°C, $R_F = 0,53$ (4.3.1) à -10°C.

A une solution d'aminoalcool dans le THF, maintenue à -10°C, on ajoute un excès de butyllithium. Après 5 mn d'agitation, on additionne CH_3I en excès et on laisse ensuite revenir à T° ambiante (35 mn). Après purification sur colonne, on cristallise le produit formé dans un mélange CHCl_3 - hexane (1 - 3).

Rendement = 52%.

F = 76-77°C.

Réactifs utilisés :

Aminoalcool F=168°C	0,2 g
BuLi	3 équivalents
CH_3I	3 équivalents.

IR (CHCl_3) : Identique à celui de 35y.

RMN¹H (CDCl₃) :

4,87-5,65 (C₆H₄-Cr, m)

Protons non aromatiques, voir partie théorique.

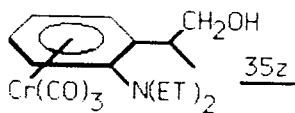
SM (%) :

315 (M⁺, 5,3) ; 287 (M⁺-CO, 0,7) ; 259 (M⁺-2CO, 2,7) ; 231 (M⁺-3CO, 26,5) ; 213 (1,7), 179 (16,7) ; 146 (100) ; 120 (53) ; 118 (89) ; 105 (42) ; 91 (65) ; 77 (88) ; 65 (24) ; 52 (79).

Microanalyse :	C%	H%
calculé :	53,42	5,41
trouvé :	52,49	5,22.

4.3.3. (ORTHO N,N-DIETHYL AMINO PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANOL-1 :

C₁₆H₂₁CrNO₄ M = 343



Ce composé est préparé selon la même procédure que 5d (1.1). La séparation de l'alcool formé est réalisé sur colonne de silice en éluant par le mélange éther - chloroforme (3 - 7).

Réactif utilisés :

<u>1z</u>	0,2 g
HCHO	40 mg
tBUOK	0,25 g
DMSO	3 ml
Temps	30 mn.

Huile jaune

Rendement = 88 %.

IR (CCl₄) :

ν OH 3625 cm⁻¹
ν CO 1965, 1890 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

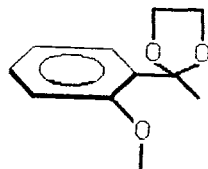
1,13 (CH₃-CH₂-, t, J=7,1Hz)
1,30 (CH₃-, d, J=7Hz)
3,07 (CH₃-CH₂-, q, J=7Hz)
3,35 (-CH-, m)
3,63-3,67 (CH₂OH, dd, J₁=5,8Hz, J₂=6,2Hz)
5,32 (C₆H₄-Cr, m).

SM (%) :

343 (M⁺ ; 2,9) ; 259 (M⁺-3CO, 16,8) ; 228 (2,1) ; 207 (M⁺-3CO-Cr, 47) ; 192 (80) ; 176 (19) ; 160 (40) ; 146 (28) ; 130 (30) ; 118 (54) ; 105 (31) ; 91 (91) ; 77 (100) ; 69 (42) ; 65 (30) ; 55 (54) ; 52 (44).

S E R I E A C T I V E

4.3.4 (ORTHO METHOXY PHENYL)-2 METHYL-2 DIOXOLANE-1,3 :



Ce cétal est obtenu par action de l'éthylène glycol sur l'ortho méthoxy acétophénone. Dans un ballon de 250 ml, surmonté d'un Dean Starck, 30 ml d'éthylène glycol, 0,25 g d'ATPS, 10 g de cétone et 150 ml de benzène sont chauffés à reflux pendant 19 h. Après refroidissement, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif et le cétal est distillé.

Liquide incolore.

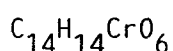
Eb₅ = 107-112°C.

Rendement = 70 %.

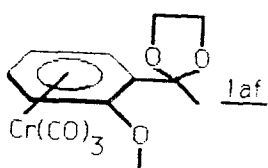
RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,78 (CH₃-C-, s)
- 3,8-4,09 (O-CH₂-CH₂-O, m)
- 3,89 (OCH₃, s)
- 6,79-7,6 (C₆H₄-m).

4.3.5. (ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYL)-2 METHYL-2 DIOXOLANE-1,3 :



M = 330



Ce composé est obtenu par condensation du Cr(CO)₆ sur le cétal correspondant et cristallisé dans l'hexane.

Réactifs utilisés :

- Cétal 2,6 g
- Cr(CO)₆ 3 g
- Temps 60 h.

Rendement = 91 %.

F = 107-108°C.

IR (CHCl₃) :

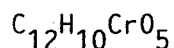
- ν C-H 3020 cm⁻¹
- ν CO 1970, 1890 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) :

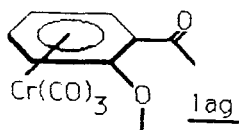
- 1,76 (CH₃-C-, s)
- 4,07 (O-CH₂-CH₂-O, m)
- 4,68-6,13 (C₆H₄-Cr, m)

Microanalyse :	C %	H %
calc. % :	50,91	4,24
tr. % :	50,74	4,22

4.3.6. ORTHO METHOXY ACETOPHENONE CHROME TRICARBONYLE :



$$M = 286$$



La fonction cétone est libérée par hydrolyse acide du cétal laf. 3 g de cétal laf 100 ml d'éthanol absolu et 40 ml d'HCl concentré, sont agités pendant 20 mn à température ambiante. La solution est transvasé dans un erlen de 1 l et on y ajoute une solution saturée de Na_2CO_3 jusqu'à neutralité. On extrait à l'éther. Les phases étherées sont lavées à l'eau puis séchées sur $MgSO_4$. Le résidu rouge brique est recristallisé dans l'hexane.

Rendement quantitatif.

F = 87-88°C ; Litt. (21) = 86°C.

IR ($CHCl_3$) :

νCO 1970, 1900 cm^{-1}

νCO (fonction cétone) 1665 cm^{-1} .

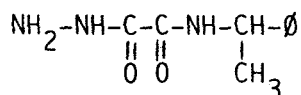
RMN¹H ($CDCl_3$) :

2,57 (-COCH₃, s)

3,86 (-OCH₃, s)

4,83-6,3 (C_6H_4 -Cr, m).

4.3.7. S(-) (α PHENYL ETHYL)-5 SEMIOXAMAZIDE :



A partir de 15 g de S(-) phényl éthyl amine distillé, dilué dans 150 ml d'éthanol absolu, on ajoute doucement 38 ml d'oxalate d'éthyle distillé. Le

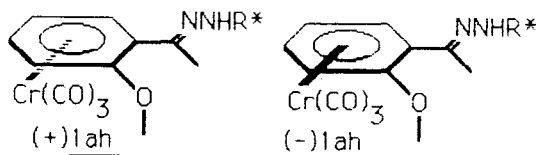
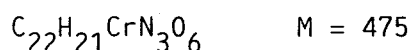
mélange est abandonné sous agitation pendant 24 h. On filtre le diamide formé. L'éthanol est éliminé à l'évaporateur rotatif et le diéthyl oxalate par distillation.

A 10 g de N-(α -phényl éthyl) oxamide ainsi obtenu, dissous dans 100 ml d'éthanol absolu, on ajoute 4 g d'hydrate d'hydrazine à 80 %. La solution est agitée vigoureusement. Un précipité se forme immédiatement. Le produit brut est dissous dans un minimum d'éthanol chaud, filtré pour éliminer les traces de dihydrazide de l'acide oxalique puis recristallisé dans l'éthanol.

Rendement = 85 %.

F = 169-170°C ; Litt. (76) = 168-169°C.

4.3.8. RESOLUTION DE L'ORTHO METHOXY ACETOPHENONE CHROME TRICARBONYLE PAR LA S(-) (α -PHENYL ETHYL)-5 SEMIOXAMAZIDE :



Les semioxamazones (+) 1ah et (-) 1ah sont obtenues par action de la S(-) (α phényléthyl)-5 semioxamazide sur la cétone 1ag. Dans un ballon de 250 ml, on introduit 2 g de cétone 1ag, 1,75 g de la S(-) (α phényléthyl)-5 semioxamazide, 0,3 g d'APTS, 100 ml de benzène et 30 ml d'éthanol absolu. Le mélange ainsi réalisé est porté à reflux pendant 3 h. On neutralise par une solution à 10 % de Na_2CO_3 , extrait à l'éther et sèche les phases étherées sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, les semioxamazones sont séparées sur colonne de 70 cm de long et 30 mm de diamètre.

Rendement global = 70 %.

Semioxamazone (+) 1ah :

$R_F = 0,5$ (éther).

$F = 82^\circ\text{C}$

Cristaux oranges (cristallise hors solvant).

IR (CHCl_3) :

$\nu \text{ N-H } 3360 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ CO } 1970, 1800 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ CONH } 1685 \text{ cm}^{-1}$.

RMN¹H (CDCl_3) :

1,60 ($\text{CH}_3\text{-C-}$, d, $J=6,7\text{Hz}$)

2,33 ($\text{CH}_3\text{-C=N}$, s)

3,82 ($\text{CH}_3\text{-O}$, s et -CH- , m)

4,90-6,16 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cr}$, m)

6,96 (CONH-C)

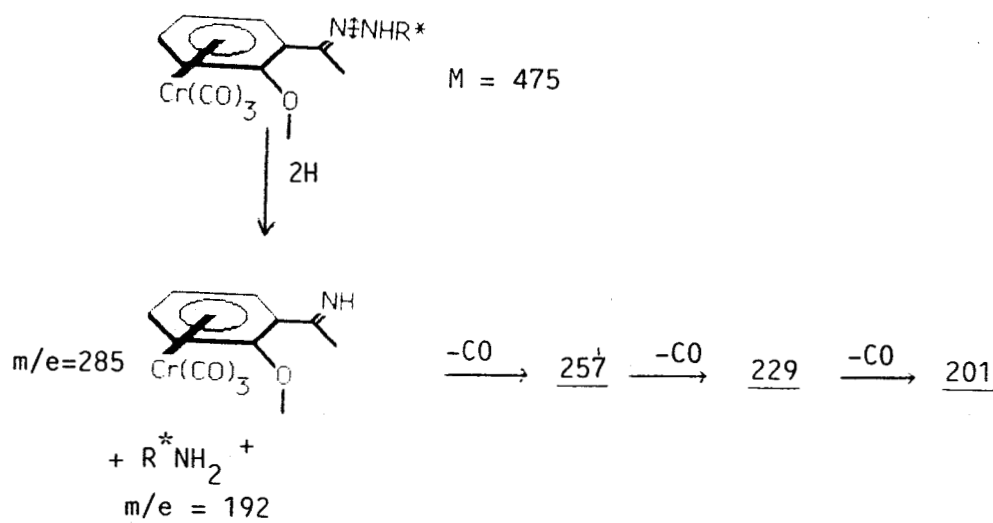
7,35 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$, s)

10,2 ($=\text{N-NH-CO-}$, s).

SM (%) :

285 (5) ; 257 (3,7) ; 229 (4,8) ; 201 (21,1) ; 192 (22,9), 186 (32,7) ; 171 (13) ; 134 (25,8) ; 120 (36,8) ; 105 (100) ; 91 (27) ; 79 (29) ; 77 (43) ; 52 (51,6).

Un processus possible de fragmentation de la partie organométallique est proposé ci-après.



$$\alpha_D^{20} = +165^\circ \text{C} (0,5, \text{CHCl}_3).$$

Semiozamzone (-) 1ah

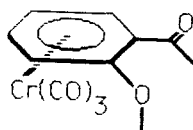
$$R_F = 0,33 \text{ (éther)}$$

F = 102°C , cristaux jaune orangés (cristallise hors solvant).

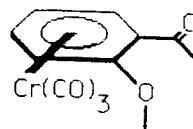
Caractéristiques spectroscopiques identiques à (+) 1ah.

$$\alpha_D^{20} = -456^\circ (0,5, \text{CHCl}_3).$$

4.3.9. ORTHO METHOXY ACETOPHENONE CHROME TRICARBONYLE (-) 1ag et (+)
1ag :



(+) 1ag



(-) 1ag

Ces deux énantiomères sont obtenus par hydrolyse acide des semioxomazones précédemment décrites. Un mélange de 0,60 g de semioxamazone, 50 ml d'éthanol et 20 ml d'acide chlorhydrique concentré est agité à température ambiante pendant 25 mn. On extrait la solution refroidie à l'éther, lave la phase étherée par le carbonate de sodium à 10 % et sèche sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, la cétone est purifiée par chromatographie sur colonne (éther - hexane ; 8 - 2).

Enantiomère (+ 1S) : (+) 1ag

Rendement = 95 %.

F = 77-78°C ; Litt (21) = 75° C.

$$\alpha_D^{22} = +405^\circ (0,5, \text{CHCl}_3) ; \text{Litt. (21)} = +408^\circ (1,96, \text{CHCl}_3).$$

Caractéristiques spectroscopiques identiques au racémique.

Enantiomère (- 1R) : (-) 1ag

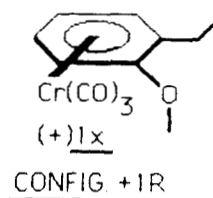
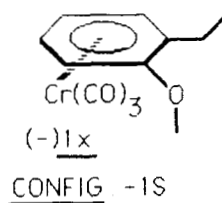
Rendement = 90 %.

F = 77-78°C ; Litt (21) = 75°C.

$\alpha_D^{22} = -407^\circ$ (0,5, CHCl₃) ; Litt. (21) = -406° (0,96, CHCl₃)

Caractéristiques spectroscopiques identiques au racémique.

4.4.0. ORTHO ETHYL ANISOLE CHROME TRICARBONYLE (-) 1x et (+) 1x :



Dans un ballon de 50 ml, on introduit 0,5 g d'AlLiH₄ que l'on recouvre avec de l'éther sec (20 ml). La solution est refroidie à -10°C. On y ajoute 1,5 g d'AlCl₃, agite le tout pendant quelques minutes puis additionne 0,3 g de cétone (+) 1ag ou (-) 1ag en solution dans 15 ml d'éther sec. On laisse ensuite revenir à température ambiante sous agitation (30 mn). A la solution obtenue, on ajoute de l'eau, puis extrait à l'éther, lave les phases éthérées à l'eau, sèche sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le complexe obtenu est cristallisé dans l'hexane.

Enantiomère (-) 1x provenant de (+) 1ag

Rendement = 97 %.

F = 69°C.

$\alpha_D^{22} = -185^\circ$ (0,3 CHCl₃).

SM (%) :

272 (M⁺, 13,6) ; 216 (M⁺-2CO, 5,4) ; 188 (M⁺-3CO, 46) ; 136 (M⁺-3CO-Cr, 6,6) ; 52 (100).

Autres caractéristiques spectroscopiques identiques au racémique.

Enantiomère (+) 1x provenant de (-) 1ag

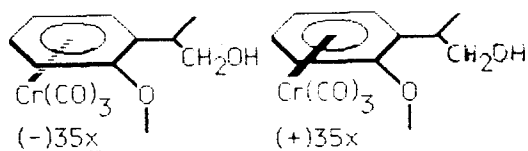
Rendement = 92 %.

F = 69°C

$\alpha_D^{22} = +188^\circ$ (0,32, CHCl₃).

Caractéristiques spectroscopiques identiques à (-) 1x.

4.4.1. (ORTHO METHOXY PHENYL CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANOL-1 (-)35x
ET (+) 35x :



Les deux énantiomères (-) 35x et (+) 35x sont obtenus selon la même procédure que le racémique 35x (4.2.4).

Réactifs utilisés :

	<u>(-) 1x</u>	0,15 g
ou	<u>(+) 1x</u>	0,10 g
	HCHO	30 mg
	tBuOK	0,2 g
	DMSO	2 ml
	Temps	15 mn.

Enantiomère (-) 35 x provenant de (-) 1x

Rendement = 62 %.

F = 90°C.

$\alpha_D^{22} = -142^\circ$ (0,72, CHCl₃).

SM (%) :

302 (M^+ , 8,7) ; 246 (M^+-2CO , 2,2) ; 218 (M^+-3CO , 53) ; 135 (59,7) ;
105 (33,6) ; 91 (41,8) ; 77 (29) ; 52 (100).

Autres caractéristiques spectroscopiques identiques au racémique.

Enantiomère (+) 35x provenant de (+) 1x

Rendement = 61 %.

F = 90°C.

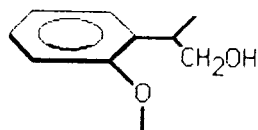
$\alpha_D^{22} = + 145^\circ$ (0,47, $CHCl_3$).

SM (%) :

302 (M^+ , 8,5) ; 246 (M^+-2CO , 2,4) ; 218 (M^+-3CO , 42) ; 135 (100) ;
105 (62) ; 91 (54) ; 77 (44,7) ; 52 (82).

Autres caractéristiques spectroscopiques identiques au racémique.

4.4.2. (ORTHO METHOXY PHENYL)-2 PROPANOL-1 LEVOGYRE :



Cet alcool est obtenu par exposition à l'air à la lumière du soleil, de 103 mg de l'énantiomère levogyre (-) 35x en solution dans l'éther. Lorsque la solution est totalement décolorée, on filtre sur silice et évapore le solvant.

Liquide incolore.

Rendement quantitatif.

$\alpha_D^{22} = -4,1^\circ$ (0,66, $CHCl_3$).

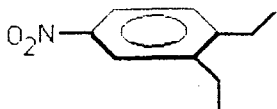
IR ($CHCl_3$) :

ν OH 3600 cm^{-1}
 ν C-H 3030 cm^{-1}

RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,26 (CH₃, d, J=6,7Hz)
- 1,70 (OH)
- 3,58 (-CH, m)
- 3,73 (CH₂-O, d, J=7,5Hz)
- 3,83 (-OCH₃, s)
- 6,83-7,52 (C₆H₄-, m).

4.4.3. 1,2 DIETHYL 4-NITROBENZENE :



A un mélange de 15,5 ml de NH₄NO₃, 17,7 ml de CH₃COOH, refroidi à 10°, on ajoute 4,4 g d'orthodiéthylbenzène. On agite pendant 20 mn en gardant la température constante. La solution est ensuite versée dans de l'eau glacée. On extrait à l'éther, lave les phases étherées par NaOH 10 % (jusqu'à légère basicité). Après distillation, on obtient 2,1 g.

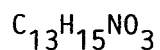
Rendement = 36 %.

Eb_{2,5} = 117-119°C ; Litt (95) Eb₁₀ = 139-141°C.

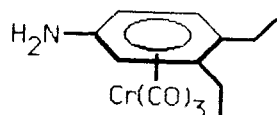
RMN¹H (CDCl₃) :

- 1,26 (2CH₃, m)
- 2,75 (2CH₂, q, J=7,5Hz)
- 7,3 (H₆, J₆₋₅=6Hz)
- 8 (H₅, J₅₋₆=6Hz, J₅₋₂=2,4Hz)
- 8,07 (H₃).

4.4.4. DIETHYL-3,4 AMINO-1 BENZENE CHROME TRICARBONYLE :



M = 285



Après hydrogénation du 1,2-diéthyl-4 nitrobenzène précédent (4.4.2), sur Pd/C à température ambiante et pression atmosphérique (Rdt = 80 %), on condense le dérivé obtenu sur le chrome hexacarbonyle selon la procédure générale de complexation. La cristallisation est réalisée dans l'hexane.

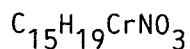
Réactifs utilisés :

Diéthyl-3,4 aniline	1 g
Cr(CO) ₆	1,7 g
Bu ₂ O/THF	15/3 ml
Temps	45 h.

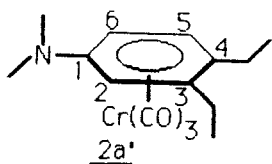
Rendement = 78 %.

F = 132°C.

4.4.5 N,N-DIMETHYLAMINO-1 DIETHYL-3,4 BENZENE CHROME TRICARBONYLE :



M = 313



Ce composé est préparé par alkylation du diéthyl-3,4 amino-1 benzène chrome tricarbonyle selon la même méthode que 1n (2.1.0). Le produit obtenu est cristallisé dans l'hexane.

Réactifs utilisés :

Diéthyl-3,4 amino-1 benzène	
chrome tricarbonyle	1 g
NaH	20 % en excès
CH ₃ I	2,5 équivalents
DMF	30 ml.

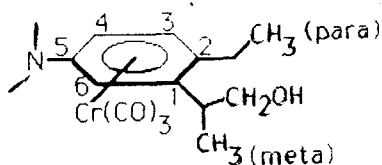
Rendement = 88 %.

F = 76°C.

RMN¹H (CDCl₃) :

1,19 (pCH ₃ , d, J=7,8Hz)
1,24 (mCH ₃ , d, J=7,5Hz)
2,43 (2CH ₂ , m)
2,86 (N(CH ₃) ₂ , s)
4,73 (H ₂ +H ₆ , m)
5,55 (H ₅ , J ₅₋₆ =7,7Hz).

4.4.6. (N,N-DIMETHYLAMINO-5 ETHYL-2 BENZENE CHROME TRICARBONYLE)-2 PROPANOL-1 :



Ce composé est préparé selon la même méthode que 5d (1.1). La séparation est réalisée sur colonne de silice éluant : éther - CHCl₃ (90 - 10).

Réactifs utilisés :

<u>2a'</u>	0,35 g
tBuOK	0,3 g
DMSO	4 ml
HCHO	60 mg
Temps	45 mn

Huile jaune.

Rendement = 58 %.

IR (CHCl₃) :

ν OH 3600 cm⁻¹
ν CO 1945, 1860 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃) : Voir partie théorique.

RMN¹³C (CDCl₃) :

14,9 (pCH₃) ; 15,5 (mCH₃) ; 23,1 (-CH₂-) ; 36,1 (C-CH₂OH) ; 39,7 (N(CH₃)₂) ; 66,6 (CH₂OH) ; 73,6 (C₄) ; 74,3 (C₆) ; 96,1 (C₃) ; 104,8 (C₂) ; 117 (C₁) ; 133,3 (C₅).

SM (%) :

259 (M⁺-3CO, 2,4) ; 233 (3,9) ; 207 (M⁺-3CO-Cr, 7,1) ; 192 (5) ; 176 (2,4) ; 160 (3,5) ; 149 (100) ; 135 (15) ; 115 (12) ; 105 (22) ; 91 (15) ; 77 (15) ; 57 (12) ; 52 (4,3).

38 :

On dissout 250 mg d'alcool 37 dans un mélange 50-50 d'éther et d'éthanol (20 ml). On y ajoute 5 à 7 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. La solution est exposée à l'air. Lorsque celle-ci est totalement décolorée, on filtre, évapore les solvants puis condense le résidu obtenu sur le Cr(CO)₆ pendant 24 heures. La séparation sur colonne de silice fournit d'abord 38 (40 %). R_F = 0,38 (éther - CHCl₃ ; 90 - 10), puis une quantité identique de 37 R_F = 0,29 (éther - CHCl₃ ; 90 - 10).

Huile jaune.

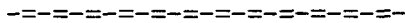
IR (CHCl₃) : identique à 37.

RMN¹H (CDCl₃) : Voir partie théorique.

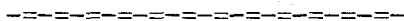
SM (%) :

259 ($M^+ - 3CO$, 0,2) ; 233 (5,8) ; 207 ($M^+ - 3CO - Cr$, 45) ; 192 (23) ; 176 (11) ; 161 (23) ; 149 (100) ; 135 (63) ; 119 (61) ; 117 (30) ; 115 (38) ; 107 (37) ; 105 (72) ; 91 (96) ; 77 (33) ; 65 (26) ; 57 (31) ; 52 (26).

B I B L I O G R A P H I E



B I B L I O G R A P H I E

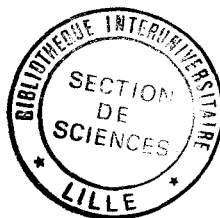


1. A.J. BIRCH, P.E. CROSS et H. TITTON, J.C.S. Chem. Comm., 36 (1965).
2. B. NICHOLLS et M.C. WHITTINGS, J. Chem. Soc., 551 (1959).
3. M.F. SEMMELHACK, H.T. HALL, J. Amer. Chem. Soc., 96, 7091 (1974).
4. M.F. SEMMELHACK, H.T. HALL, M. YOSHIFUGI et G. CLARK, J. Amer. Chem. Soc., 97, 1247 (1975).
5. M. UEMURA, N. NISHIKAWA, S. TOKUYAMA et Y. HAYASHI, Bull. Chem. Soc. Japan, 53, 293 (1980).
6. a) J.P. KUTNEY, R. GREENHOUSE et V.E. RIDAURA, J. Amer. Chem. Soc., 96, 7364 (1977).
b) J.P. KUTNEY, Heterocycles, 7, 593 (1977).
7. G.R. KNOX, D.G. LEPPARD, P.L. PAUSON et W.E. WATTS, J. Organometal. Chem., 34, 347 (1972).
8. M.F. SEMMELHACK, W. SEUFERT, L. KELLER, J. Amer. Chem. Soc., 102, 6584 (1980).
9. A. CECCON et G. CATELANI, J. Organometal. Chem. 72, 179 (1974).
10. W.S. TRAHANOVSKY, R.J. CARD, J. Amer. Chem. Soc., 94, 2897 (1972).
11. G. SIMONNEAUX et G. JAOUEN, Tetrahedron. , 35, 2249 (1979).
12. G. JAOUEN, A. MEYER, G. SIMMONNEAUX, J.C.S. Chem. Comm., 813 (1975).
13. M.A. BOUDEVILLE et H. DES ABBAYES, Tetra. Lett., 32, 2727, (1975).
14. K. SCHLOGL TOP, Stereochemistry, 1, 39 (1967).
15. G. JAOUEN, Transitions metal Organo metallics in Organics synthesis. Vol. II, p. 88-96, H. ALPER Ed. Acad. Press. N.Y. (1978).
16. A. MEYER, R. DABARD, J. Organometal. Chem., 36, C38 (1972).
17. A. SOLLADIE-CARALLO, E.T. Samo, J. Organometal. Chem., 172, 165 (1979).
18. A. MEYER, O. HOFER, J. Amer. Chem. Soc., 102, 4410 (1980).
19. W.R. JACKSON , W.B. JENNINGS, J. Chem. Soc., B, 1221 (1969).
20. G. JAOUEN, A. MEYER, J. Amer. Chem. Soc., 97, 4667 (1975).
21. a) J. TIROUFLET et J. BESANCON, Bull. Soc. Chim. France, 6, 2110 (1966).
b) J. BESANCON et J. TIROUFLET, Bull. Soc. Chim. France 3, 861 (1969).
22. J. BESANCON, J. TIROUFLET et A. CARD, J. Organometal. Chem., 59, 267 (1973).
23. a) J. BROCARD, J. LEBIBI, D. COUTURIER, J.C.S. Chem. Comm., 1264 (1981).

- b) J. LEBIBI, J. BROCARD et D. COUTURIER, Bull. Soc. Chim. France, 11, 357 (1982).
24. J. LEBIBI, Thèse de 3° Cycle, Université Lille I (1981).
25. a) D.E.F. GRACEY, W.R. JACKSON, C.H. Mc. MULLEN et N. THOMPSON, J. Chem. Soc., B, 1197 (1969).
b) D.E.F. GRACEY, W.R. JACKSON, W.R. JENNINGS, S.C. RENNISON, J. Chem. Soc., B, 1210 (1969).
26. W.R. JACKSON et T.R.B. MITCHELL, J. Chem. Soc., B, 1228 (1969).
27. A. MEYER et G. JAOUEN, J.C.S. Chem. Comm., 787 (1974).
28. B. CARO, J.Y. LEBIHAN, J.P. GUILLOT, S. TOP; G. JAOUEN, J.C.S. Chem. Comm., 602 (1984).
29. H. HART, Chem. Rev. 79, 515 (1979).
30. S. SIEGEL, BOYER et R. JAY, J. Amer. Chem. Soc., 73, 3237 (1951).
31. R. BENKESER et T. JOHNSON, J. Amer. Chem. Soc., 88, 2200 (1966).
32. R. BENKESER, W. DETALVO, D. DARLING, J. Org. Chem., 44, 225 (1979).
33. G. JAOUEN, S. TOP, A. LACONI, D. COUTURIER et J. BROCARD, J. Amer. Chem. Soc., 106, 2207 (1984).
34. J. BROCARD, A. LACONI, D. COUTURIER, S. TOP et G. JAOUEN, J.C.S. Chem. Comm., 475 (1984).
35. A. LACONI, Thèse 3° Cycle, Université Lille I (1983).
36. P.L. GREGER, J. Amer. Chem. Soc., 92, 1396 (1970).
37. R.C. RONALD, M.R. WINKLE, Tetrahed., 39, 2031 (1983).
38. E.O. FISCHER et K. OFELE, Chem. Ber., 91, 2763 (1958).
39. J.Y. SAILLARD, D. GRANDJEAN, P. LEMAUX, G. JAOUEN, Nouv. J. Chim., 5, 153 (1981).
40. A. SOLLADIE CAVALLO et J. SUFFERT, Org. Mag. Reson., 14, 426 (1980).
41. A. SOLLADIE-CAVALLO et G. WIPFF, Tetra. Lett., 21, 3047 (1980).
42. O.L. CARTER, A.T. Mc PHAIL et G.A. SIM., J. Chem. Soc. A, 822 (1966).
43. M. ASHRAF et W.R. JACKSON, J. Chem. Soc. Perkin II, 103 (1972).
44. C.R. HAUSER, J. Org. Chem., 35, 1288 (1970).
45. R.V. EMMANUEL et E.W. RANDALL, J. Chem. Soc. A, 3002 (1969).
46. F. VAN MEURS et H. VAN BEKKUM., J. Organometal. Chem., 133, 321 (1977).
47. T.A. ALBRIGHT, P. HOFMANN, R. HOFMANN, J. Amer. Chem. Soc., 99, 7546 (1972).
48. W.R. JACKSON, W.B. JENNINGS, S.C. RENNISON et S. SPRATT., J. Chem. Soc. B, 1214 (1969).
49. B. ROQUES, C. SEGUARD, J. Organometal. Chem., 73, 327 (1974).
50. W.R. JACKSON, C.F. PINCOMBE, I.D. RAE, S. THAPEBINKAM, Aust. J. Chem., 28, 1535 (1975).

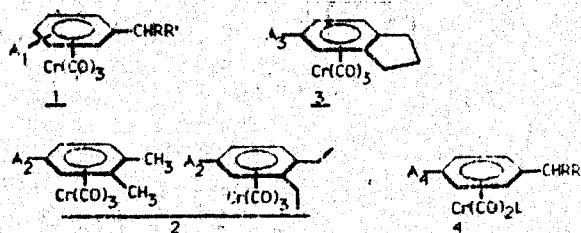
51. J. BROCARD, A. LACONI, D. COUTURIER, *Org. Mag. Reson.*, 22, 369 (1984).
52. T.A. ALBRIGHT, B.K. CARPENTER, *Inorg. Chem.*, 19, 3092 (1980).
53. W.R. JACKSON, I.O. RAE, M.G. WONG, M.F. SEMMELHACK, J.N. GARCIA, J.C.S. *Chem. Comm.*, 1359 (1982).
54. W.R. JACKSON et W.R. JENNINGS, *J.C.S. Chem. Comm.*, 824 (1966).
55. M.F. SEMMELHACK, J.L. GARCIA, D. CORTES, R. FARINA, R. HONG et B.K. CARPENTER, *Organometal*, 2, 467 (1983).
56. G. KUBICZEK et L. NENGEBAUER, *Chem. Abstr.*, 45, 4211d (1951).
57. S. SAILLARD et *Coll. à paraître*.
58. a) W. STROHMEIER et H. HELLMANN, *Chem. Ber.*, 96, 2859 (1963).
b) W. STROHMEIER et H. HELLMANN, *Chem. Ber.*, 97, 1877 (1964).
59. G. JAOUEN et R. DABARD, *J. Organometal. Chem.*, 61, C36 (1973).
60. G. JAOUEN, A. MEYER et G. SIMONNEAUX, *Tetrahed.*, 33, 1889 (1975).
61. A.E. FENSTER et I.S. BUTLER, *Cand. J. Chem.*, 50, 598 (1972).
62. G. JAOUEN et R. DABARD, *J. Organometal. Chem.*, 72, 377 (1974).
63. A. DAVINSON, M.L.H. GREEN et G. WILKINSON, *J. Chem. Soc.*, 3172 (1961).
64. B.V. LOKSHIN, V.I. ZDANOVITCH, N.D. BARANE, T.S. KAYA, V.N. SETKINA et D.N. KURSANOV, *J. Organometal. Chem.*, 37, 331 (1972).
65. A.G. GINZBURG, V.N. SETKINA et D.N. KURNANOV *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Serkhim.*, 177 (1971).
66. M.H. CHISHOLM, H.C. CLARK, L.E. MAUZER et J.B. STOTHERS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 5087 (1972).
67. D.G. COOPER, R.P. HUGHES et J. POWELL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 9244 (1972).
68. M.L. MADDOX, S.L. STRAFFORD, H.D. KAESZ, *Adv. Organometal. Chem.*, 3, (1965).
69. O.L. CARTER, A.T. Mc. PHAIL, S.A. SIM, *J.C.S. Chem. Comm.*, 212 (1966).
70. J. MULLER et P. GOSER, *Chem. Ber.*, 102, 3314 (1969).
71. J.R. GILBERT, W.P. LEACH et J.R. MILLER, *J. Organometal. Chem.*, 49, 219 (1973).
72. A.N. NESMEYANOV, V.V. KRIVYKH, P.V. PETROVSKU et M.I. RYBINSKAYA, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 231, 110 (1976).
73. J. BLAGG et S.G. DAVIS, *J.C.S. Chem. Comm.*, 653 (1985).
74. R. HERRMANN, G. HUBENER et I. UGI, *Tetrahed.*, 41, 941 (1985).
75. D.E.F. GRACEY, W.R. JACKSON, W.R. JENNINGS et J.R.B. MITCHELL, *J. Chem. Soc.*, B, 1204 (1969).
76. G. JAOUEN, *Thèse d'Etat, Université de Rennes* (1974).
77. A. SOLLADIE-CAVALLO, G. SOLLADIE et E. TSAMO, *J. Org. Chem.*, 44, 4189 (1979).

78. K.R. STEWART, S.G. LEVINE, J. BORDENER, J. Org. Chem., 49, 4082 (1984).
79. J. BESANCON, S. TOP, J. TIROUFLET et B. GAUTHERON, J. Organometal. Chem., 94, 35 (1975).
80. D. SEYFERTH, J.S. MEROLA et C.S. ESCHBACH, J. Amer. Chem. Soc., 100, 4124 (1978).
81. S. TOP, B. CARO et G. JAOUEN, Tetra. Lett., 787 (1978).
82. S. TOP, G. JAOUEN et M.J. Mc GLINCHEY, J.C.S. Chem. Comm., 1110 (1980).
83. M. AMCAPORA, A. , M. DALFARRA, G. GIACOMETTI et G. RIGATTI, J. Chem. Soc. Perkin trans 2, 483 (1977).
84. W.R. JACKSON et C.H. Mc MULLEN, J. Chem. Soc., 1170 (1965).
85. A. MANDELBAUM, Z. NEUWIRTH et M. CAIS, Inorg. Chem. 2, 902 (1963).
86. R. DABARD, A. MEYER et G. JAOUEN, C.R. Acad. Sci. Série C, 268, 201 (1969).
87. H. FALK, K. SCHOGL et W. STEYRER, Monatsh. Chem., 97, 1029 (1966).
88. N.J. LEONARD, J.H. BOYER, J. Org. Chem., 15, 42 (1950).
89. H. FALK et K. SCHLOGL, Tetrahed., 22, 3047 (1966).
90. K. SCHLOGL-FORTSCHR, Chem, Froschg, 6, 479 (1966).
91. A. MOREAU, Tetrah. Lett., 506 (1961).
92. M.F. SEMMELHAK, J. BISAHA et M. CZARNY, J. Amer. Chem. Soc., 101, 768 (1979).
93. W.R. JACKSON, C.F. PINCOMBE, I.D. RAE, D. RASH et B. WILKINSON, Aust. J. Chem., 29, 2431 (1976).
94. G. JAOUEN et G. SIMONNEAUX, J. Organometal. Chem, 61, C39 (1973).
95. J.P. LAMBROOY, J. Amer. Chem. Soc., 71, 3756 (1949).



La capacité du greffon chrome tricarbonyle à stabiliser une négative en α d'un cycle aromatique a été utilisée tout au long du travail.

L'étude a porté sur les complexes du type 1, 2, 3 et 4 dont la réactivité principalement vis-à-vis des dérivés carbonylés a été examinée.



Au départ des dérivés 2 et 3, on observe une régio et stéréospécificité réactionnelles contrôlées électroniquement.

Pour les complexes 4, lorsque $L=P\emptyset_3$ ou $P(O\emptyset)_3$, la réaction est inhibée alors qu'elle est accrue lorsque $L=CS$.

Diverses réactions d'induction asymétrique utilisant un carbanion chiral, ont été réalisées au départ des complexes orthodisubstitués dissymétriques, avec des taux d'induction très élevés. Une application en synthèse asymétrique a été faite à partir de 1x ($A_1=OCH_3$; $R=H$; $R'=CH_3$) ; celle-ci a requis au préalable la résolution en ses antipodes optiques du racémique d'un complexe à fonction cétoné.

Une réaction d'introduction diastéréosélective du groupe $Cr(CO)_3$ par complexation en série acyclique, a été par ailleurs observée.

MOTS CLES :

- Arène chrome tricarbonyle
- Carbanion benzylique
- Induction asymétrique.