

juin 2000 6345

50376
1997
245

N° d'ordre : 2116



THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLÉCULAIRE

par

Stéphane MALFAIT

***PRÉPARATION DE COMPLEXES AMINOALCOOLS ÉNANTIOPURS.
ÉTUDE COMPARATIVE EN CATALYSE HOMOGÈNE ASYMÉTRIQUE.***

Soutenue le 7 Novembre 1997 devant la commission d'examen :

- | | |
|-----------------|-------------|
| MM. J. BROCARD | Président |
| G. JAOUEN | Rapporteur |
| H. DES ABBAYES | Rapporteur |
| A. MORTREUX | Examinateur |
| Mme L. PELINSKI | Examinateur |



D 030 167583 2

à mes Parents,

à Anne Marie,

à Antoine et Florent.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Synthèse Organométallique de l'Université des Sciences et Technologies de LILLE I, sous la direction de Monsieur Jacques BROCARD, Professeur.

Je lui adresse toute ma reconnaissance pour les enseignements et les nombreux conseils qu'il m'a prodigués, pour la disponibilité et pour la confiance qu'il m'a témoignées.

J'exprime mes plus vifs remerciements à Mlle L. Pelinski, Maître de Conférences au laboratoire, pour l'aide permanente et les nombreux conseils et suggestions, qu'elle a su m'apporter tout au long de cette thèse. Je tiens également à la remercier chaleureusement pour toute l'amitié qu'elle a su me témoigner.

Monsieur G. JAOUEN, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris et Monsieur H. DES ABBAYES, Professeur à l'Université des Sciences de Brest m'ont fait l'honneur de bien vouloir accepter de juger ce travail. Je leur adresse mes plus vifs remerciements.

Monsieur A. MORTREUX, Professeur à l'Université des Sciences et Technologies de Lille I, a bien voulu siéger à ce jury. Je l'en remercie vivement.

Je tiens par ailleurs à remercier Mlle S. GOETGHELUCK, Maître de Conférences au laboratoire, pour sa collaboration dans l'élaboration de cette thèse notamment dans le chapitre I.

J'adresse également mes remerciements les plus sincères à Monsieur L.MACIEJEWSKI, Maître de Conférences, ainsi qu'à l'ensemble de mes camarades de laboratoire pour leur amitié, leur bonne humeur et les bons moments passés ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------	---

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

**ETUDE ET RESOLUTION D'ALCOOLS SECONDAIRES CYCLIQUES
COMPLEXES EN SERIE η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME
PAR LA *CANDIDA CYLINDRACEA* LIPASE**

INTRODUCTION	7
1°- GENERALITES SUR LA RESOLUTION ENZYMATIQUE D'ALCOOLS RACEMIQUES.	8
1-1° - Résolution d'alcools secondaires par les lipases.	9
↳ Principe de la résolution.	
↳ Le choix du solvant.	
↳ Le choix de l'agent acétylant.	
1-2° - Aspect thermodynamique et cinétique.	12
↳ Sélectivité et Enantiosélectivité.	
↳ Influence du pH.	
↳ Influence du solvant.	
↳ Influence de la température.	
2°- GENERALITES SUR LA LIPASE DU <i>CANDIDA CYLINDRACEA</i> .	18
2-1° - La <i>Candida cylindracea</i> lipase (CCL).	18
↳ Structure biologique.	
↳ Stabilité.	

2-2° - Applications de la CCL.	20
↳ Activités catalytiques simples.	
↳ Catalyse régiosélective.	
↳ Catalyse énantiosélective.	
2-3° - Enantiosélectivité et effets de solvant de la CCL.	23
3°- SYNTHÈSE DES COMPLEXES η^6 -ARENTRICARBONYLCHROME EN SÉRIE INDAN-1-OL, TETRAL-1-OL ET TETRAL-2-OL.	24
3-1° - La chiralité métallocénique.	24
3-2° - Complexation de l'indan-1-ol, du tétral-1-ol et du tétral-2-ol.	26
4°- ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE LA COMPLEXATION SUR LA RÉSOLUTION ENZYMATIQUE D'ALCOOLS η^6 -ARENTRICARBONYLCHROME EN SÉRIE INDANOL ET TETRALOL.	31
4-1° - Techniques de détermination de l'excès énantiomérique l'alcool de Pirkle.	32
4-2° - Procédure expérimentale	33
↳ Résolution de l'indan-1-ol I , du tétral-1-ol II , et du tétral-2-ol III .	
↳ Résolution des complexes syn Is , IIs , et IIIs .	
↳ Résolution des complexes anti Ia , IIa , et IIIa .	
4-3° - Résultats.	36
4-4° - discussion.	38
↳ Estérification sélective des alcools de configuration R.	
↳ Influence positive de la complexation.	
CONCLUSION	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	45

CHAPITRE II**SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE COMPLEXES AMINOALCOOLS
CHIRAUX η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUES**

INTRODUCTION 49

PREMIERE PARTIE**SYNTHESES ENANTIOSELECTIVES DE CETONES CYCLIQUES
 η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUES CHIRALES**1°- SYNTHÈSE DE L'INDAN-1-ONE-TRICARBONYLCHROME ET DE LA TETRAL-1-
ONE-TRICARBONYLCHROME OPTIQUEMENT PURS. 511-1° Synthèse d'indan-1-ol tricarbonylchrome et de tétral-1-ol tricarbonylchrome
optiquement purs. 521-2° oxydation de l'indan-1-ol tricarbonylchrome et du tétral-1-ol.
tricarbonylchrome optiquement purs. 542°- SYNTHÈSE ET RESOLUTION DU 1, 2-(α -OXOTETRAMETHYLENE)FERROCENE.2-1° Synthèse du (\pm)-1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène. 552-2° Résolution du (\pm)-1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène. 563°- TENTATIVE DE SYNTHÈSE DU 1, 2-(α -OXOTRIMETHYLENE)FERROCENE.

3-1°- Etude bibliographique. 58

3-2°- Synthèse du α -oxo-[3] (1,1')-ferrocénophane. 59

3-3°- Stratégie du 2-acétyl-1-formylferrocène. 60

↳ Synthèse du 2-Acyl-1-formylferrocène.

↳ Extension de cette méthode d'autres dérivés 1, 2 dicarboxyferrocènes.

↳ Réaction de cyclisation appliquée au 2-acétyl-1-formylferrocène.

SECONDE PARTIE

SYNTHESES ENANTIOSELECTIVES DE COMPLEXES AMINOALCOOLS
CYCLIQUES η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUE.

1°- SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE DE β AMINOALCOOLS.	67
1-1°- Synthèse de β aminoalcools tricarbonylchrome.	67
↳ Etudes bibliographique.	
↳ Application à l'indan-1-one tricarbonylchrome (\pm)-I-1.	
↳ Réversibilité des condensations sur la cétone I-1 Approche expérimentale.	
1-2°- Condensation de la pyridine.	71
2°- SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE DE γ AMINOALCOOLS.	74
2-1°- A partir de la réaction de Réformatsky.	74
A- Généralités.	74
↳ Le solvant.	
↳ La température.	
↳ Activation du zinc.	
↳ Stéréosélectivité.	
B- Application aux cétones (+)-I-1, (+)-II-1, (+)-IV-1.	77
↳ A partir de la cétone (+)-I-1.	
↳ Synthèse du 1-(hydroxyindanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle tricarbonylchrome (+)-(<i>S</i> , 1 <i>S</i>)-I-3c.	
↳ Une hydrolyse singulière.	
↳ A partir de la cétone (+)-II-1.	
↳ A partir de la cétone (+)-IV-1.	
2-2°- Condensation de l' α -picoline.	81
2-3°- Condensation de la N, N diméthylaniline.	83
2-4°- Réaction de Mannich.	84

3°- SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE DE δ AMINOALCOOLS.	88
3-1°- Synthèse des dérivés N, N-diakyl- <i>o</i> -bromobenzylamine.	88
3-2°- Condensation des dérivés N, N-diakyl- <i>o</i> -bromobenzylamine.	88
CONCLUSION	91
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93

CHAPITRE III

APPLICATION CATALYTIQUE DE COMPLEXES AMINOALCOOLS CHIRAUX OPTIQUEMENT PURS EN SÉRIE η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUE DANS LA CONDENSATION DU DIETHYLZINC SUR LE BENZALDEHYDE

INTRODUCTION	99
1°- GENERALITES SUR LA CONDENSATION DU DIETHYLZINC SUR LES ALDEHYDES.	101
1-1°- Structure et Propriétés du diéthylzinc.	101
1-2°- Revue des catalyseurs utilisés.	102
A - Les aminoalcools.	102
↳ Les dérivés du camphre.	
↳ Les dérivés issus des α -amino acides naturels.	
↳ Les dérivés issus de l'éphédrine et de la noréphédrine.	
↳ Les dérivés alkaloïdes et les sucres.	
B - Les diols.	105
C - Les diamines.	107
D - Applications.	109

1-3°- Mécanisme réactionnel et origine de l'induction asymétrique.	112
↳ Le mécanisme réactionnel.	
↳ Origine de l'induction asymétrique.	
 2°- APPLICATION CATALYTIQUE DE COMPLEXES AMINOALCOOLS CHIRAUX OPTIQUEMENT PURS EN SERIE η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUE.	119
 2-1°- Résultats.	120
↳ Application des complexes (+)-(S,1S)-I-2, (+)-(S,1S)-II-2, (+)-(S,1S)-IV-2.	
↳ Application du complexe (+)-(S,1S)-I-3b.	
↳ Application des complexes (+)-(S,1S)-I-4, (+)-(S,1S)-II-4, (+)-(S,1S)-IV-4.	
↳ Application des complexes (+)-(S,1S)-I-5, (+)-(S,1S)-II-5, (+)-(S,1S)-IV-5.	
↳ Application des complexes (+)-(S,1S)-I-7, (-)-(R,1R)-I-7, (+)-(S,1S)-IV-7.	
 2-2°- Discussion.	129
a- Effet de la complexation.	129
↳ Les états de transitions du complexe (+)-(S, 1S)-I-2.	
↳ Les états de transitions du complexe (+)-(S, 1S)-I-3b.	
↳ Les états de transitions du complexe (+)-(S, 1S)-I-4.	
↳ Les états de transitions du complexe (+)-(S, 1S)-I-5.	
↳ Les états de transitions des complexes (+)-(S, 1S) et (-)-(R, 1R)-I-7.	
b- Influence de la taille du cycle et de la nature du métal.	142
↳ Influence de la taille du cycle.	
↳ Influence de la nature du métal.	
↳ Evolution de l'excès énantiomérique avec le temps.	
c- Influence de la température.	146
d - Influence des proportions de catalyseur.	146
e - Effet d'amplification de l'induction asymétrique.	147

CONCLUSION	151
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	153
CONCLUSION GENERALE	157

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES	159
CHAPITRE I	161
CHAPITRE II	175
CHAPITRE III	221
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	223

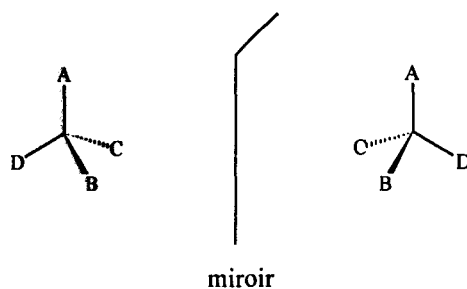
INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

"Sur les relations qui existent entre les formules atomiques des corps organiques et le pouvoir rotatoire de leur dissolution", c'est ainsi que J.-A. Le Bel a intitulé son article dans le Bulletin de la Société Chimique¹ de Paris de novembre 1874. Cette publication historique est l'un des deux mémoires primitifs sur la théorie dite "du carbone asymétrique" ; cette théorie ayant pris naissance simultanément et indépendamment en France avec Le Bel et en Hollande avec Van't Hoff.

Auparavant, en 1811, François Arago avait observé que des cristaux de quartz faisaient tourner le plan d'une lumière polarisée et l'année suivante, J.-B. Biot avait décrit un effet comparable sur des substances naturelles en solution. Puis, en 1848, Pasteur, en étudiant des cristaux de paratartrate de sodium et d'ammonium, comprit que ce dérivé était composé d'un mélange de deux espèces de cristaux, image l'une de l'autre. Après séparation à la pince de ces cristaux, il a constaté que chacun d'eux avait un pouvoir rotatoire égal et de sens opposé. Ces molécules sont alors dites "chirales" ou "énantiomères"².

Cette propriété est aujourd'hui bien connue et très étudiée pour de nombreux cas de molécules organiques. En 1874, Le Bel et Van 't Hoff ont montré que les atomes de carbone saturés sont au centre d'un tétraèdre dont les sommets sont occupés par quatre atomes ou quatre groupements chimiques. Si chacun de ces substituants est différent alors la molécule n'est plus superposable à son image ; elle est chirale et possède un pouvoir rotatoire :



A, B, C, et D atomes ou groupements chimiques ($A \neq B \neq C \neq D$)

¹Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1995, 132, 5.

²Kagan, H. *Pour la Science* 1992, 172, 42

Depuis, ce concept a été étendu et généralisé à d'autres molécules chirales qui ne possèdent pas de carbone asymétrique tels que des complexes organométalliques³

La chiralité est un facteur primordial en biologie et de nombreuses molécules constituant les organismes vivants présentent au moins un de ces centres chiraux. Généralement, un seul des énantiomères d'une biomolécule existe dans la nature. Nous pouvons citer par exemple les acides aminés, briques élémentaires constituant les protéines, qui sont toujours de chiralité *L* ou la testostérone, hormone mâle, dont une seule forme énantiomère est biologiquement active.

L'origine de la remarquable pureté optique des biomolécules est encore actuellement une énigme pour la Science et laisse le champ libre à de nombreuses théories scientifiques et philosophiques. Durant les nombreuses étapes de l'évolution depuis les origines de la vie, à quel moment est apparu l'homochiralité⁴ ? En effet, nous savons depuis la célèbre expérience de Miller où il tenta de reproduire les conditions physiques de la Terre primitive que des biomolécules telles que les acides aminés peuvent être obtenues en confinant du méthane, de l'ammoniac et de l'eau en présence d'un arc électrique ou de rayons U.V. Malheureusement, aucune de ces molécules n'a spontanément réalisé la moindre dissymétrie⁵.

Les molécules chirales optiquement pures présentent aujourd'hui un rôle de plus en plus important dans les industries de la pharmacie et de l'agrochimie notamment (tableau 1)⁶.

Alors comment produire de telles molécules chirales optiquement pures ? trois sources d'obtention sont envisageables :

1°- par hémisynthèse à partir de molécules naturelles (sucre, terpène, ...).

2°- par biotechnologie (fermentation, génie génétique, ...).

3°- par synthèse chimique à partir de molécules achirales.

³Sokolov, V.I. *Chirality and Optical Activity in Organometallic Compounds* Gordon & Breach Sci. Publishers, 1990.

⁴(a) Bada, J.L. *Nature* **1995**, 374, 594. (b) Cronin, J.R. ; Pizzarello, S. *Science* **1997**, 275, 951.

⁵Cuny, H. *Les grandes énigmes de la science* Ed Fanot, Vol. 1, pg 102-103.

⁶(a) Chauvin, Y. ; Vedrine, J.C. *L'Act. Chim. (Ec)* **1996**, 7, 58. (b) Kagan, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 5, 856.

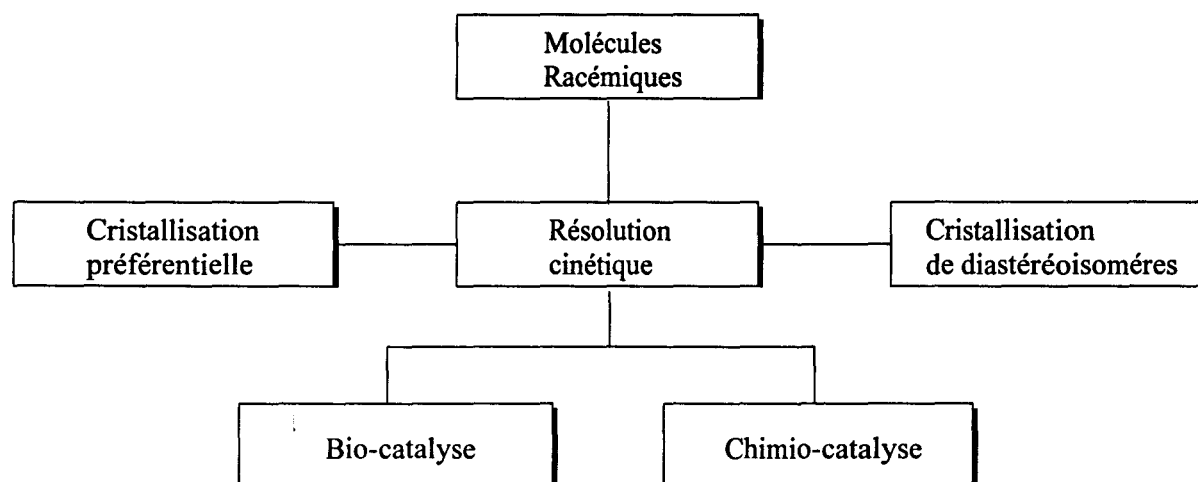
Tableau 1 : Les 10 plus grosses ventes de médicaments chiraux en 1994 ⁷.

Médicament (DCC)	Activité Thérapeutique	Volume Commercial (en millions de dollars/an)
Amoxicilline	Antibiotique	2200
Enalapril	Antihypertension	2100
Ampicilline	Antibiotique	2000
Captoprile	Antihypertension	1800
Pravastatine	Antihypercholestérimie	1700
Diltiazem	Antihypertension	1500
Ibuprofen*	Antiinflammatoire	1500
Lovastatin	Antihypercholestérimie	1300
Naproxen	Antiinflammatoire	1200
Fluoxetine*	Antidépresseur	1200

(*) Commercialisé sous sa forme racémique.

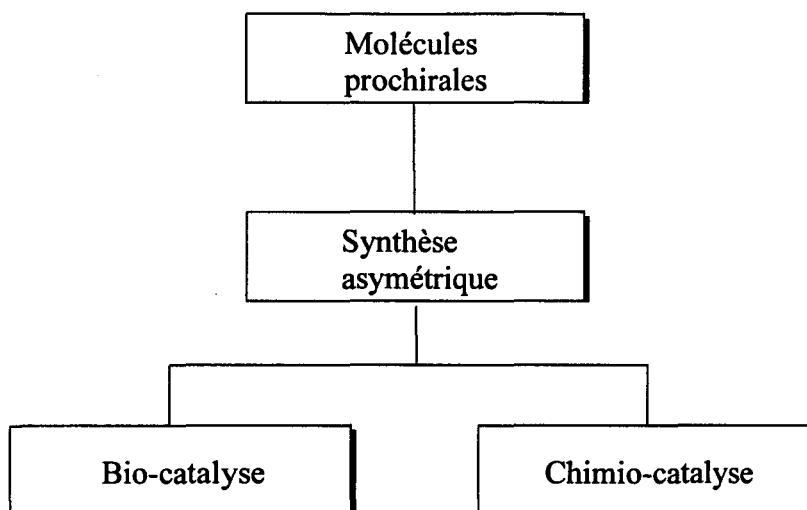
Cette dernière possibilité peut être envisagée soit par la synthèse de substances racémiques suivie de leur dédoublement, soit directement par synthèses asymétriques (à partir de molécules prochirales ou par catalyse asymétrique). L'ensemble de ces méthodologies peut être résumé dans l'organigramme suivant ^{3, 8}:

Méthodes d'obtention de molécules optiquement actives



⁷Sheldon, R.A. *Chimia* 1996, 50, 418.

⁸(a) Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1995, 132, 353. (b) Mikami, K. ; Matsukawa, S. *Nature* 1997, 385, 613. (c) Linnane, P. ; Magnus, N. ; Magnus, P. *Nature* 1997, 385, 799.



Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressés à quelques unes de ces méthodes telles que la résolution cinétique de mélanges racémiques, la synthèse asymétrique et la catalyse asymétrique.

Dans le chapitre I, nous étudierons l'influence de la complexation sur la sélectivité d'une enzyme : la CCL dans la résolution enzymatique d'alcools cycliques complexés en série arènetricarbonylchrome.

Dans le chapitre II, ces alcools optiquement purs, ainsi que leurs homologues ferrocéniques, seront par la suite convertis en aminoalcools chiraux par synthèses asymétriques. Ce travail nous permettra d'obtenir de nouvelles molécules chirales et possédant de hautes puretés optiques.

Enfin, dans le chapitre III, nous utiliserons ces aminoalcools comme catalyseur asymétrique dans la condensation du diéthylzinc sur des aldéhydes prochiraux. Nous étudierons également dans ce chapitre l'influence de la complexation sur l'induction asymétrique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 5.
2. Kagan, H. *Pour la Science* **1992**, 172, 42.
3. Sokolov, V.I. *Chirality and Optical Activity in Organometallic Compounds* Gordon & Breach Sci. Publishers, 1990.
4. (a) Bada, J.L. *Nature* **1995**, 374, 594. (b) Cronin, J.R. ; Pizzarello, S. *Science* **1997**, 275, 951.
5. Cuny, H. *Les grandes énigmes de la science* Ed Fanot, Vol. 1, pg 102-103.
6. (a) Chauvin, Y. ; Vedrine, J.C. *L'Act. Chim. (Ec)* **1996**, 7, 58. (b) Kagan, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 5, 856.
7. Sheldon, R.A. *Chimia* **1996**, 50, 418.
8. (a) Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 353. (b) Mikami, K. ; Matsukawa, S. *Nature* **1997**, 385, 613. (c) Linnane, P. ; Magnus, N. ; Magnus, P. *Nature* **1997**, 385, 799.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

ETUDE ET RESOLUTION D'ALCOOLS SECONDAIRES

CYCLIQUES COMPLEXES EN SERIE

η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME

PAR LA CANDIDA CYLINDRACEA LIPASE.

INTRODUCTION

La résolution de mélanges racémiques afin d'obtenir des molécules de haute pureté optique présente une importance de plus en plus élevée en chimie organique. En effet, ces molécules sont impliquées dans un nombre croissant de synthèses. Face à un mélange racémique, diverses techniques s'offrent aux chimistes. Parmi elles, nous pouvons citer la recristallisation fractionnée avec des sels chiraux, la résolution chimique par condensation de réactifs asymétriques ou la séparation sur des colonnes de chromatographie préparative chirale.

Les enzymes sont des biocatalyseurs possédant de hautes sélectivités chimiques et optiques. Utilisées, notamment, pour la résolution de mélanges racémiques, elles présentent l'avantage d'être relativement faciles à utiliser et sont applicables sur des quantités importantes de substrats. Cependant, leurs débouchés industriels restent limités. En effet, les enzymes sont très onéreuses et d'une grande fragilité. De plus, les réactions enzymatiques produisent des rendements chimiques moyens et de nombreuses difficultés pour la régénération des cofacteurs existent. Seules les enzymes hydrolytiques et les oxydases sont actuellement utilisées dans l'industrie¹. Néanmoins, de nombreux efforts sont faits dans ce domaine depuis les années 80 principalement aux Etats-Unis, en Allemagne et surtout au Japon. On peut citer par exemple^{1b}, la société japonaise Tanabe Seiyaku Co qui produit des L-acides aminés rares à partir de mélanges racémiques : le mélange racémique N-acétylé est passé sur une colonne de L-amino-acylase d'*Aspergillus oryzae* ; seule la forme L est hydrolysée tandis que la forme D conserve son groupement acétyle. Après séparation, la forme D est racémisée puis est de nouveau introduite dans le réacteur enzymatique. Ce procédé est également appliqué pour la résolution de certains dérivés des pénicillines.

Les amino alcools étudiés dans ce travail sont obtenus à partir d'alcools optiquement purs. Nous avons donc envisagé la synthèse racémique et la résolution enzymatique d'alcools cycliques en série arénetricarbonylchrome. L'enzyme utilisée est une lipase issue d'un champignon : le *Candida cylindracea* aussi appelé *Candida rugosa* (par souci de simplification, l'abréviation CCL sera utilisée pour dénommer cette lipase).

¹(a) Tramper, J. ; Van der Plas, H.C. ; Linko, P. *Biocatalyst in Organic Syntheses* proceedings of an international symposium held at Noordwijkerhout, Holland, 14-17 avril 1985, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1985, pg 59-80. (b) Cornil, B ; Herrmann W.A. *Applied homogenous catalysis with organometallic compound*, VCH, 1996, pg 782-793.

Nous avons également étudié l'influence de la complexation et de la chiralité planaire sur l'énantiosélectivité de la CCL.

1°- GENERALITES SUR LA RESOLUTION ENZYMATIQUE D'ALCOOLS

RACEMIQUES

En 1810, Planche avait montré l'oxydation du gaïac* par des racines de végétaux puis Kirchoff, en 1816, avait observé l'oxydation de sucres dans les infusions de farine de grains germés. Au cours de l'année 1833, Payen et Persoz, en traitant des extraits de malt par de l'alcool, y déterminèrent l'apparition d'un précipité amorphe et soluble dans l'eau : cette substance avait le pouvoir de fluidifier rapidement l'amidon. Ils lui donnèrent le nom de *diastase*. Dans les années qui suivirent, de nombreux biocatalyseurs furent isolés, notamment la lipase du pancréas par Claude Bernard en 1840. Il fallut néanmoins attendre 1878 pour que Kühne introduise le terme moderne "*enzyme*".

Les enzymes sont toutes des protéines c'est à dire des enchaînements d'acides aminés repliés en une structure définie dans l'espace. Dans cette structure tridimensionnelle, il existe des "niches" réactionnelles où la réaction biocatalysée se produit : les sites actifs.

Les enzymes peuvent se diviser en différentes catégories selon le type de réaction qui leur sont spécifiques. Le tableau 1 résume cette classification.

Tableau 1 : Classification des enzymes.

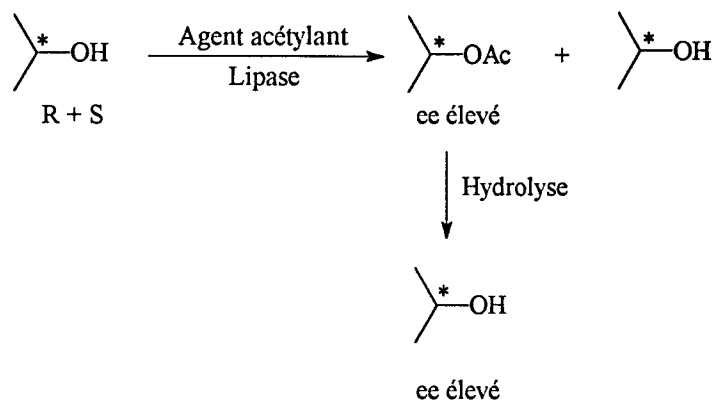
Types d'Enzyme	Réactions Spécifiques
Oxydoréductases	Réaction d'oxydoréduction
Transférases	Transfert de groupes carbonés : méthyle, carboxyle ...
Hydrolases (lipase)	Hydrolyse d'ester, de thio-ester et d'amide.
Lyases	Addition de groupes sur des doubles liaisons.
Isomérases	Réaction de racémisation et épimérisation.
Ligases (synthétase)	Formation de liaisons C-O, C-S, C-N, C-C.

(*) : Le gaïac ou gayac est un arbre d'Amérique centrale dont le bois est l'un des plus durs au monde. Son bois sert à faire des poulies, des galets et des coussinets mais aujourd'hui, il est remplacé par le téflon.

1-1°- Résolution d'alcools secondaires par les lipases↳ Principe de la résolution :

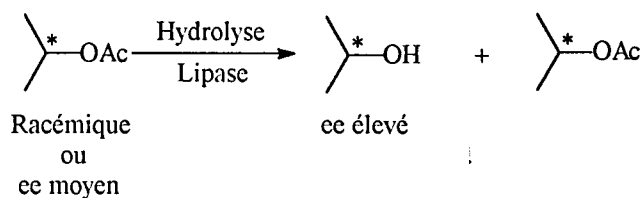
De nombreux travaux² ont été effectués sur la résolution d'alcools par des lipases (ou hydrolases). Le principe de cette résolution est basé sur une estérification énantiosélective du mélange racémique d'alcool par un agent acétylant en présence de lipase. L'ester obtenu et l'alcool résiduel sont séparés par distillation, recristallisation ou sur colonne de gel de silice puis l'ester est hydrolysé afin de retrouver l'alcool avec une haute pureté optique. (Schéma 1)

Schéma 1 : Principe de la résolution d'un alcool par une lipase



Il est également possible d'obtenir des alcools avec de bonne pureté optique par hydrolyse enzymatique d'esters racémiques en présence de lipase uniquement. Ces deux procédés peuvent être appliqués à la suite l'un de l'autre lorsque les alcools obtenus lors de la première étape ont des excès énantiomériques moyens. (Schéma 2)

Schéma 2 : Résolution d'ester par une lipase



² Wong C.H. ; Whiteside, G.M. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon press, Oxford, 1994, p 70-98.

↳ Le choix du solvant :

Les systèmes enzymatiques sont des molécules biologiques fonctionnant au niveau de la cellule d'un organisme vivant, et tout naturellement, les premières applications des biocatalyseurs eurent lieu en milieu aqueux. En 1966, Dastoli et coll. furent les premiers à décrire une activité enzymatique dans un solvant organique³. Mais Zaks et Klivanov montrèrent l'importance d'une quantité minimum d'eau dans le milieu⁴. En effet, les enzymes ont besoin d'une couche d'eau sur leur surface supérieure afin de conserver la conformation nécessaire à leurs activités catalytiques^{4b}. Le choix du solvant est donc capital pour obtenir un rendement optique optimal. Chacun des solvants organiques utilisés avec des lipases possède une solubilité limite de l'eau (de 0.02 à 10 %). Il faut donc choisir un solvant qui contienne une quantité d'eau appropriée à l'enzyme⁵.

De plus, de nombreux chercheurs² ont montré que beaucoup d'enzymes étaient plus instables en milieu organique : la conformation est alors moins flexible et conduit à une protéine plus fragile. Néanmoins, pour Zaks et Klivanov, la stabilité d'une enzyme dépend davantage de son hydratation que des interactions solvant-protéine⁶.

↳ Le choix de l'agent acétylant :

De nombreux agents acétylants peuvent être appliqués, à commencer par les acides carboxyliques⁷ mais un facteur majeur limite leurs applications : l'eau. En effet, l'eau formée durant l'estérification affecte beaucoup la réaction en perturbant l'équilibre thermodynamique mais aussi augmente le temps de réaction⁸. Afin de contourner cette difficulté, Maillard et coll.⁹ puis Wong et coll.^{9b} ont proposé l'utilisation d'ester d'énol dans des transestérifications. L'énol-alcool libéré n'est pas stable et se transforme en aldéhyde. Quant à Cesti, il a utilisé des anhydrides d'acides comme agent acétylant¹⁰.

³ Dastoli, F.R. ; Musto, N.A. *Price N.A. Arch. Biochem. Biophys* 1966, 115, 44.

⁴(a) Zaks, A. ; Klivanov A.M. *J. Biol. Chem.* 1988, 263, 8017. (b) Zaks, A. ; Klivanov A.M. *J. Biol. Chem.* 1988, 263, 3194.

⁵ (a) Takayasu S. ; Margolin, A.L. ; Russell, A.J. ; Klivanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 7236. (b) Laane, C. ; Boerens, S. ; Vos, K. *Trends Biotechnol.* 1985, 3, 251.

⁶ Zaks, A. ; Klivanov A.M. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1985, 82, 3192.

⁷ (a) Martinek, K ; Semenov, A.N. ; Berezin, I.V. *Biochim. Biophys. Acta*, 1981, 658, 76. (b) Chen C.S. ; Wu S.H. ; Girdaukas G. ; Sih C.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2812.

⁸ Cambou, B. ; Klivanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2687.

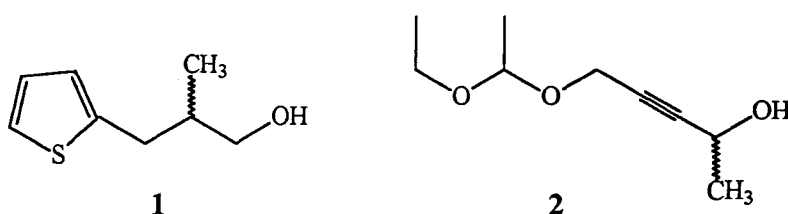
⁹ (a) Degueil-Castaing, M. ; De jeso, B. ; Drouillard, S ; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 953. (b) Wang, Y. ; Wong, C.H. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 3129. (c) l'acétate d'éthoxyvinyle peut aussi être utilisé : Kita, Y ; Takebe, Y. ; Murata, K., Naka, T ; Akai, S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7369.

¹⁰ Bianchi, D. ; Cesti, P. ; Battistel, E. *J. Org. Chem* 1988, 53, 5531.

Ces travaux ont été complétés par Gutman qui, en utilisant de l'anhydride succinique, a facilité l'étape de séparation de l'ester et de l'alcool par un simple lavage basique¹¹.

Le second avantage des esters d'énols et des anhydrides d'acides est de rendre l'estérification irréversible. En effet, Wong et coll. ont prouvé l'effet positif d'une réaction irréversible sur l'énantioselectivité^{9b}. Cependant dans une publication récente, Högberg et coll. ont mis en doute l'aspect irréversible des réactions de transestérification par l'acétate de vinyle en présence d'enzyme.

Ils ont étudié la résolution des alcools 1 et 2 par la *Pseudomonas fluorescens* lipase (PFL) et la lipase B de la *Candida antarctica* en présence d'acétate de vinyle¹².



Grâce à un suivi cinétique de l'estérification, ils ont observé une augmentation (jusqu'à 100 %) puis une diminution de l'excès énantiomérique de l'alcool résiduel au fur et à mesure de la réaction. Le mécanisme n'a pas encore été clairement expliqué mais il est clair que l'estérification d'un alcool par l'acétate de vinyle est irréversible. Selon ces auteurs, ce phénomène pourrait s'expliquer par une réactivité supérieure de l'alcool *S*. Lorsque la concentration de l'ester *S* atteint une concentration maximale (conversion de 50 %), cet ester joue le rôle d'acétyle donneur. L'eau, présente dans le milieu, peut également intervenir comme nucléophile et conduire à la formation d'acide acétique. Ce phénomène peut être minimisé en utilisant un excès d'acétate de vinyle, en stoppant la réaction avant que le taux de conversion n'atteigne 50 % et en minimisant la quantité d'eau.

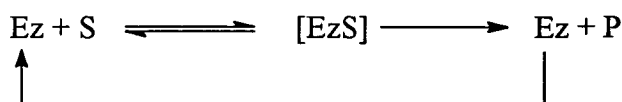
¹¹ Gutman, A.L. ; Brenner, D. ; Boltanski, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 839.

¹² Lunch, M. ; Nordin, O. ; Högberg, E.H. et H.E. *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 2237.

1-2°- Aspects thermodynamique et cinétique :

Les aspects thermodynamique et cinétique (équation de Michaelis-Menten) de la catalyse enzymatique ont fait l'objet de nombreuses études¹³. Le principe fondamental de la catalyse suppose un état intermédiaire où le substrat (S) se complexe sur le catalyseur (Ez, ou un biocatalyseur telle qu'une enzyme) et conduit à un complexe intermédiaire ([EzS]) appelé "complexe de Michaelis". Cet intermédiaire de transition possède une énergie d'activation plus faible et ainsi facilite la réaction. Après celle-ci, le produit (P) se libère du catalyseur qui peut alors se coordonner à nouveau. (Schéma 3)

Schéma 3 : Principe de la catalyse



Mais ces principes généraux sont applicables aux biocatalyseurs selon quelques conditions :

- 1°- La réaction doit se faire sur un seul substrat (les autres substrats doivent être de concentration constante).
- 2°- La concentration en catalyseur doit être constante.
- 3°- L'environnement physico-chimique (pH, température, ...) doit rester constant pendant toute l'expérimentation.

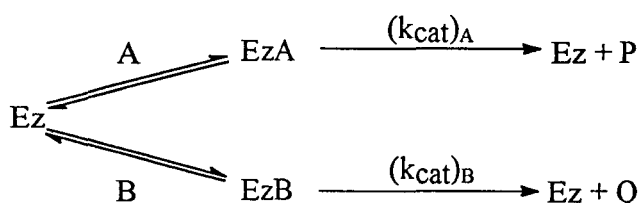
¹³ (a) Athel Cornish-Bowden *Fundamentals of Enzyme Kinetics*, Portland Press Ltd, U.K., 1995. (b) Wong, C.H. *Science*, 1989, 244, 1145. (c) ref 2, pg 1-41.

↳ Sélectivité et énantiosélectivité :

L'atout majeur de la catalyse enzymatique est son extrême sélectivité. Une enzyme ne peut effectuer qu'un seul type de réaction. Néanmoins, cette réaction peut être régiosélective sur des molécules ayant plusieurs groupements fonctionnels identiques et énantiosélective sur des molécules chirales ou prochirales². Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés uniquement à l'aspect énantiosélectif des résolutions enzymatiques.

Dans ce cas, considérons deux substrats A et B antipodes optiques l'un de l'autre et en compétition pour se coordiner sur le site actif de l'enzyme Ez. (Schéma 4)

Schéma 4 : Catalyse énantiosélective enzymatique



A partir de l'équation de Michaelis-Mentens, nous pouvons déterminer la vitesse de réaction v_A pour A et v_B pour B :

$$v_A = (k_{\text{cat}} / K_m)_A [\text{Ez}] \cdot [\text{A}] \quad (1)$$

$$v_B = (k_{\text{cat}} / K_m)_B [\text{Ez}] \cdot [\text{B}] \quad (2)$$

où, K_m est la constante de Michaelis*.

et, k_{cat} est la constante de vitesse de l'enzyme.

et définissons l'énantiosélectivité¹⁴ E par le rapport des vitesses v_A/v_B :

$$v_A/v_B = (k_{cat} / K_m)_A [A] / (k_{cat} / K_m)_B [B] \quad (3)$$

de plus, l'énergie libre ΔG° peut être définie à partir des constantes de vitesse :

$$\text{pour A, nous avons, } (k_{cat} / K_m)_A = \exp(-\Delta G^\circ_A / R.T) \quad (4)$$

$$\text{et pour B, } (k_{cat} / K_m)_B = \exp(-\Delta G^\circ_B / R.T) \quad (5)$$

avec, R, la constante des gaz parfaits.

et, T, la température absolue.

L'énantiosélectivité E est alors ,

$$E = (k_{cat} / K_m)_A / (k_{cat} / K_m)_B = \exp(-\Delta\Delta G^\circ / R.T) \quad (6)$$

avec,

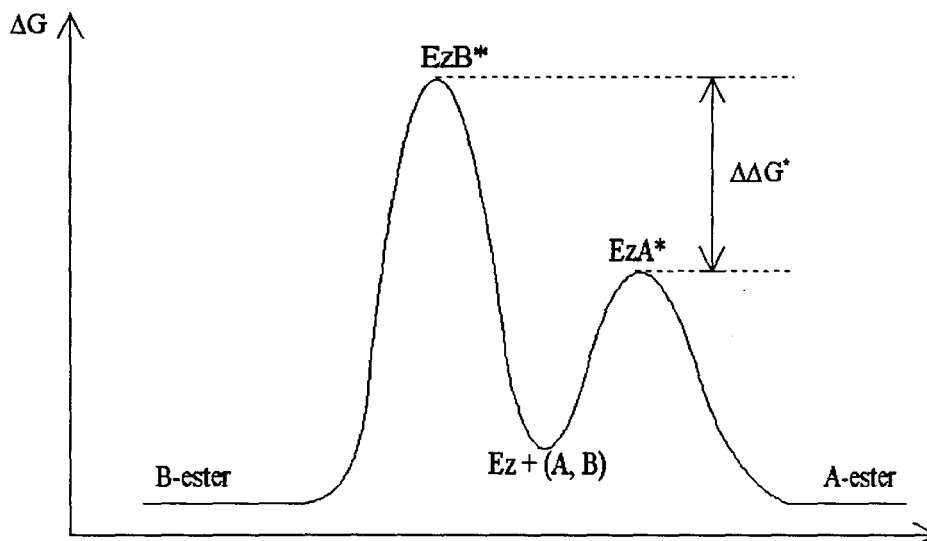
$$\Delta\Delta G^\circ = (\Delta G^\circ_A - \Delta G^\circ_B) = -R.T \ln ((k_{cat} / K_m)_A / (k_{cat} / K_m)_B) \quad (6')$$

(*) A partir de l'équation de Mickaelis (1) ou (2), on définit V_{max} , la vitesse de réaction pour une concentration saturée de substrat : $k_{cat} \cdot [Ez]_0 = V_{max}$ alors, la constante de Mickaelis K_m représente $K_m = V_{max}/2$.^{2, 13}

¹⁴Pour le définition de E, voir : (a) Fersht, A.R. *Enzyme Structure and Mechanisms*, Freeman, San Fransisco, 1977, Chap 3 et 10. (b) Walsh, C. *Enzymatic Reaction Mechanisms* ; Freeman, San Fransisco, 1979.

L'expression de E est communément utilisée pour caractériser le pouvoir énantiosélectif d'une enzyme dans des conditions de réaction données (solvants, substrat, pH, température ...). Nous pouvons aussi constater que l'énantiosélection est possible parce que les différents états de transition des diastéréoisomères obtenus à partir des deux substrats A et B avec l'enzyme ont des énergies libres différentes. (Schéma 5)

Schéma 5: Diagramme d'énergie d'une résolution enzymatique énantiosélective.



Pour effectuer une réaction énantiosélective avec un excès énantiomérique de 99,9 %, l'énergie libre $\Delta\Delta G^*$ est de 4,5 kcal/mol environ tandis que pour obtenir un excès de 90 %, elle n'est plus que de 1,74 kcal/mol. (tableau 2)

Tableau 2 : E.e et Energie libre nécessaire. (calculée)

e.e (%)	$\Delta\Delta G^*$ (kcal/mol)
0	0
10	0,12
50	0,65
80	1,30
90	1,74
95	2,17
99	3,14
99,8	4,09
99,9	4,50

Ladner et Whitesides¹⁵ ont tenté d'augmenter la magnitude de $\Delta\Delta G^*$ en modifiant la structure par addition de divers substituants sur le substrat. L'énantiosélectivité peut aussi être améliorée en changeant la nature du solvant, ou en ajustant le pH et la température¹⁶. Ces derniers points seront discutés un peu plus loin dans ce mémoire.

Dans le cas d'une résolution enzymatique irréversible d'un mélange racémique, Chen et coll.¹⁷ ont montré que l'énantiosélectivité E pouvait s'exprimer en fonction de l'excès énantiomérique et du taux de conversion : (équation 7)

$$E = \frac{\ln[(1-C).(1-ee_s)]}{\ln[(1-C).(1+ee_s)]} = \frac{\ln[1-C.(1+ee_p)]}{\ln[1-C.(1-ee_p)]} \quad (7)$$

avec, s , le substrat n'ayant pas réagi.

p , le produit obtenu.

et, C , le taux de conversion : $C = ee_s/(ee_s + ee_p)$

L'équation (7) permet de déterminer expérimentalement E à partir de l'excès énantiomérique et du taux de conversion. Réciproquement, cette équation permet aussi de déterminer l'ee du substrat S ou du produit P pour un taux de conversion C donné lorsque E est connu. Malheureusement dans ce dernier cas, cette équation n'a pas de solution simple et nécessite des méthodes de résolution empiriques¹⁶ ou des calculs informatiques puissants¹⁸.

↳ Influence du pH :

Le pH est un paramètre extrêmement important dans les réactions enzymatiques puisqu'il intervient directement sur la conformation et la distribution électronique de l'enzyme². De plus, le pH peut favoriser certaines réactions secondaires. Il apparaît donc important, afin d'obtenir les meilleurs résultats, d'optimiser le pH en fonction de la réaction et de l'enzyme. En milieu non aqueux, la modulation du pH peut parfois être longue et difficile.

¹⁵ Ladner, W.E. ; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7250.

¹⁶ Charton, M. ; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2400.

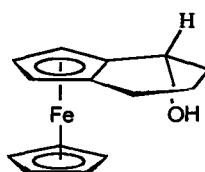
¹⁷ Chen C.S. ; Fujimoto, Y. ; Girdaukas G. ; Sih C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294.

¹⁸ Anthonsen, H.W. ; Hoff, B.H. ; Anthonsen, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 3015.

Dans ce cas, l'enzyme est placée en milieu aqueux puis le pH est amené à la valeur souhaitée. L'enzyme est ensuite récupérée après évaporation du solvant^{4b,6}.

↳ Influence du solvant :

Le solvant joue un rôle important dans les résolutions enzymatiques et des modifications importantes de l'activité d'une enzyme peuvent être observées selon la nature du solvant utilisé¹⁹. La polarité du solvant, par exemple, peut affecter la sélectivité d'une enzyme : le ee obtenu après résolution par la *Pseudomonas fluorescens* du (1,2-(α -hydrotétraméthylène)ferrocène **3** augmente de 38 % dans l'hexane/toluène à 99 % dans le diisopropyléther²⁰.



3

Malgré de nombreuses études effectuées^{19, 21, 22}, aucune généralité n'a pu être dégagée et un test des principaux solvants est souvent nécessaire.

↳ Influence de la température :

Les enzymes sont très sensibles aux variations de la température : c'est donc un paramètre très limité et délicat à optimiser².

¹⁹ Terradas, F. ; Teston-Henry, M. ; Fitzpatrick, P.A. ; Klivanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 390.

²⁰ Lam, L.K.P. ; Hui, R.A.H.F. ; Jones, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2047.

²¹ Tawaki, S. ; Klivanov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1882.

²² Sharma, A. ; Pawar, A.S. ; Chattopadhyay, S. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 19.

2°- GENERALITES SUR LA LIPASE DU *CANDIDA CYLINDRACEA*

Les lipases font partie de la classe des enzymes dites hydrolytiques. Cette classe comprend également les amidases, les protéases, les estérases, les nitrilases, les phosphatases et les époxyde-hydrolases. Les lipases sont utilisées dans l'hydrolyse d'esters, dans les réactions d'estérification (acide et alcool), de transestérification (ester et alcool) et d'interestérification (ester et acide) ainsi que dans des réactions de transfert du groupement acétyle d'un ester sur d'autres nucléophiles tels que des amines ou des thiols.

2-1°- La *Candida cylindracea* lipase : (CCL)

Les lipases issues de levures de *Candida lipolytica*, *Candida antartica* et de *Candida cylindracea* sont communément utilisées en synthèse organique et sont commercialisées sous des formes plus ou moins pures. Les lipases présentent l'avantage d'être d'un emploi facile et de ne pas nécessiter l'utilisation de cofacteur comme dans le cas de certaines enzymes (par exemple : les oxydoréductases - NADP/H, les kinases - ATP, ...). Dans ce travail, nous nous sommes intéressés uniquement à la lipase du *Candida cylindracea* (CCL).

↳ Structure biologique :

La CCL est une protéine composée de 534 amino acides dont une importante proportion de sérine et possède une masse M_r approximative de 60000. Sa structure brute a été récemment élucidée²³ et se compose de deux isoenzymes : les lipases A et B. Chacune de ces isoenzymes possède une masse moléculaire identique (60 kDa) et les mêmes séquences d'acides aminés. Elles diffèrent néanmoins par leurs propriétés hydrophiles et les sucres neutres qui les composent. De plus, la lipase A est une protéine simple tandis que la lipase B est un mélange de 4 structures dites isoformes (isomères). Enfin chacune de ces deux formes possède des propriétés différentes : la CCL A possède un caractère estérase alors que la CCL B a plutôt un caractère lipase^{23b, c} ; de plus, Sih et coll. ont montré que la lipase A avait un pouvoir énanti sélectif supérieur²⁴.

²³ (a) Grochulski P. ; Li Y. ; Schrag J.D. ; Bouthillier F. ; Smith P. ; Harrison, D. ; Rubin, B. ; Cyber, M. *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 12843. (b) Rúa, M.L. ; Diaz-Mauriño, T. ; Otero, C. ; Ballesteros, A. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1992**, *672*, 20 ; (c) Rúa, M.L. ; Diaz-Mauriño, T. ; Fernández, V.M. ; Otero, C ; Ballesteros, A. *Biochem. Biophys. Acta*, **1993**, *1156*, 181-189. (d) Kawaguchi, Y. ; Honda, H., Taniguchi-Morimura, J ; Iwasaki, S. *Nature*, **1989**, *341*, 164.

²⁴ Wu, S.-H. ; Guo, Z.-W. ; Sih, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1990.

Pour ce travail, nous avons utilisé de la CCL commerciale (SIGMA, L-1754, type VII) sous sa forme brute sans aucune purification.

↳ Stabilité :

Zaks et Klibanov²⁵ ont montré que la CCL possédait une grande stabilité dans les solvants organiques mais Otero²⁶ en comparant l'activité de cette lipase dans divers solvants mono et biphasiques (aqueux et organiques, polaires et apolaires) a complété cette étude et a confirmé le rôle primordial de l'hydratation du milieu dans la stabilité de la CCL.

La CCL brute est essentiellement en suspension dans les solvants organiques; une agitation efficace s'impose donc pour obtenir un rendement chimique convenable. Or, Otero²⁶ a montré que l'agitation et la forme du réacteur avait une influence sur la stabilité de la lipase. La CCL est très sensible aux agressions mécaniques et impose une agitation moyenne avec un rapport du diamètre du fond du réacteur (D) sur la longueur du barreau aimanté (L_{BM}) de 2,3 minimum. (cf tableau 3)

Tableau 3 : Effets de l'agitation sur la stabilité de la CCL

L_{BM} (cm)	D/ L_{BM}	$t_{50\%}$ (jours)
2,0	2,25	41,6
2,5	1,80	2,7
3,0	1,5	1,6

conditions : [CCL] = 4 mg/ml, 30°C, 100 rpm, acétonitrile.

$t_{50\%}$ = temps de demi-vie de l'activité.

²⁵ Zaks, A. ; Klibanov, A. *Science* **1984**, 224, 1249.

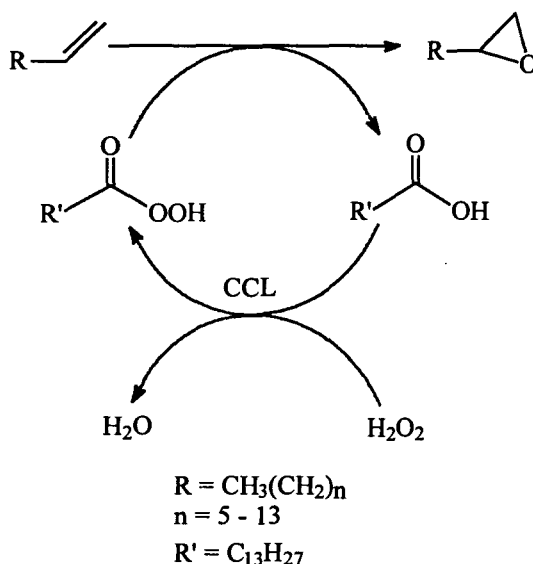
²⁶ Torres, C. ; Otero, C. *J. Mol. Catalysis A: Chemical* **1995**, 97, 119.

2-2°- Applications de la CCL :

↳ Activités catalytiques simples :

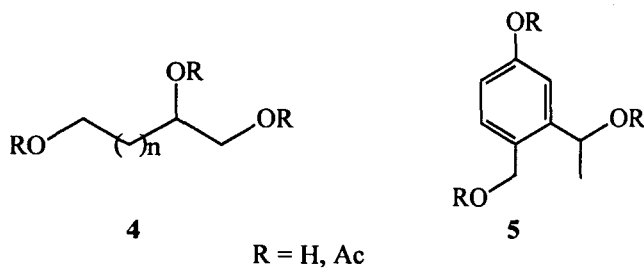
La CCL est utilisée comme catalyseur dans différents types de réactions chimiques. Par exemple, les dérivés éthyléniques peuvent être oxydés en époxydes par de l'hydrogénéperoxyde en présence de CCL et d'un acide gras²⁷. (Schéma 6)

Schéma 6 : Synthèse d'époxydes catalysée par la CCL



↳ Catalyse régiosélective :

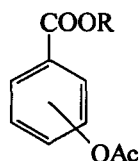
Wong et coll.^{28a} puis Servi et coll.^{28b} ont étudié les propriétés régio et chimiosélectives de la CCL sur des molécules ayant des groupements hydroxyles de réactivités identiques. Leurs travaux ont porté sur l'acétylation sélective de polyols de nature aliphatique (4) ou benzylique (5) ainsi que sur l'hydrolyse enzymatique des polyesters correspondants.



²⁷ Bjorkling, F. ; Frykman, H ; Godtfredsem, S.E. ; Kirk, O *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4587.

²⁸ (a) Sweers, H.M. ; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6421. (b) Pedrocchi-Fantoni, G. ; Servi, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1029.

Récemment, Cipiciani^{29a} a utilisé la CCL pour hydrolyser avec de très hautes sélectivités des esters sur des dérivés de l'acétoxybenzoate d'alkyle (6) en fonction des positions ortho, méta, et para des substituants sur le cycle aromatique.



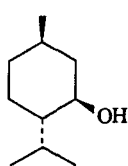
R = Me, (CH₂)₁₀OMe, Ph

6

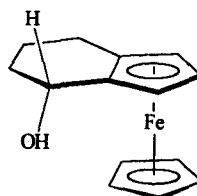
↳ Catalyse énantiosélective :

Parmi les multiples utilisations de la CCL décrites dans la littérature, la résolution cinétique d'alcools est l'application principale. C'est en 1985 que Triantaphylides et coll.^{29b} ont utilisé pour la première fois la CCL dans un solvant organique pour résoudre des dérivés du cyclohexanol avec de très hautes puretés optiques (ee de 70 à 100 %). Depuis beaucoup d'alcools simples ou complexés ont été résolus par la CCL avec des sélectivités variables³⁰. (Schéma 7)

Schéma 7 : Exemples d'alcools résolus par la CCL



ee = 95 %



ee = 95 %

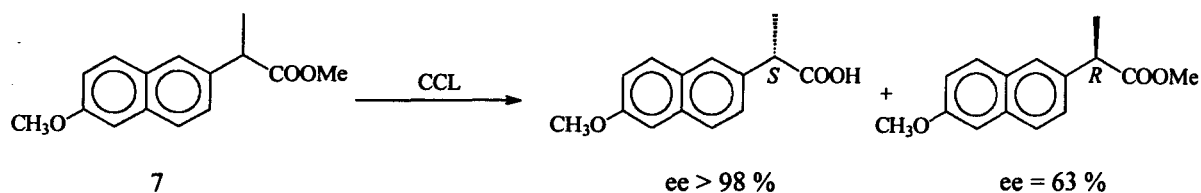
Les acides carboxyliques chiraux peuvent être résolus par la CCL : Sih et coll.^{31a} ont obtenu, avec un excès énantiomérique de 98 %, le (+)-(*S*)-acide 2-(6-méthoxy-2-naphthyl)-propanoïque (7) ou Naproxen (anti-inflammatoire non stéroïdique) par hydrolyse de l'ester racémique. (Schéma 8)

²⁹ (a) Cipiciani, A. ; Fringuelli, F. ; Scappini, M. *Tetrahedron* **1996**, 52/29, 9869. (b) Langrand, G. ; Secchi, M. ; Buono, G. ; Baratti, J. ; Triantaphylides, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1857.

³⁰ Howell J.A.S. ; Jaouen, G. *Trends in Organic Chem.* **1993**, 4, 669.

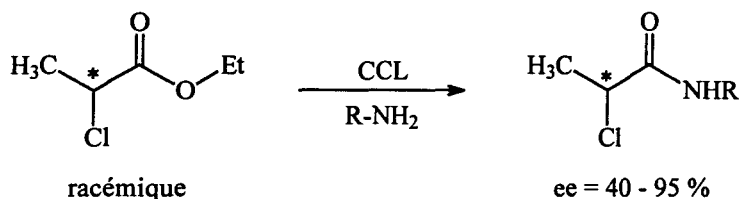
³¹ (a) Gu, Q., Chen, C.S., Sih, C.J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1763. (b) Gotor, V. ; Brieva, R. ; Rebolledo, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6973.

Schéma 8 : Hydrolyse énantiosélective du (\pm) 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propanoate de méthyle



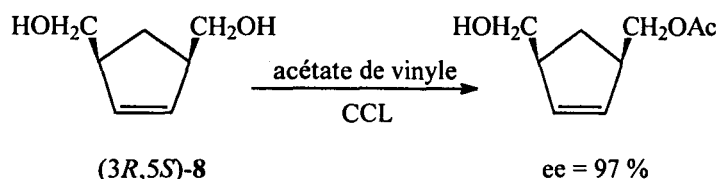
En présence d'amide et de CCL, les acides carboxyliques racémiques peuvent être convertis en amide avec de bonne pureté optique^{31b}. (Schéma 9)

Schéma 9 : Conversion énantiosélective d'acides carboxyliques en amides catalysée par la CCL



Les propriétés régio et énantiosélectives de la CCL sont mises à profit dans des réactions d'estérification sur des diols prochiraux³⁰. En 1992, Sismic et coll.³² ont mono acétylé le cis-3,5-dihydroxyméthyl-cyclopentène (8) avec un excès énantiomérique de 97 %. (Schéma 10)

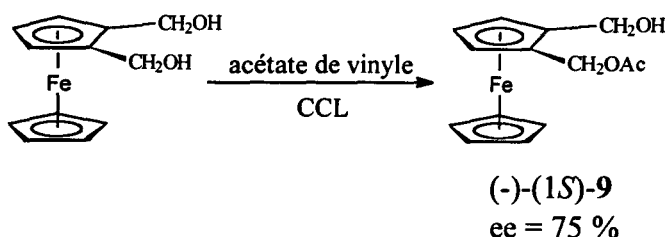
Schéma 10 : Acétylation sélective par la CCL



³² Mekrami, M. ; Sismic, S. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 431.

De même, Nicolosi³³ a sélectivement esterifié des diols 1,2 ferrocéniques. Dans ce cas, la CCL n'est pas la lipase la plus performante (il a obtenu avec la *Chromobacterium viscosum* lipase un ee de 100 %) mais elle conduit au mono ester (-)-(1*S*)-9 avec un excès énantiomérique de 75 %. (Schéma 11)

Schéma 11 : Acétylation sélective de diol 1,2 ferrocénique par la CCL



2-3°- Enantiosélectivité et effets de solvant de la CCL :

La nature du solvant est un paramètre important sur l'énantiosélectivité dans les résolutions cinétiques par la CCL. Par exemple, dans l'estérification de l'acide 2-(4-chlorophénoxy)propanoïque racémique avec du n-butanol, l'énantiomère *R* est préférentiel si le solvant est de l'hexane, de l'isooctane ou du toluène en présence d'eau, mais si le solvant est le dichlorométhane, le butanol ou du THF, alors c'est l'énantiomère *S* qui est majoritaire.³⁴

Högberg a étudié l'activité de l'eau sur l'énantiosélectivité de la CCL³⁵ en solvant organique et récemment, Margolin³⁶ a observé que la *Candida cylindracea* lipase avait un pouvoir énantiosélectif supérieur en milieu organique.

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé le tertbutylméthyléther comme solvant pour les résolutions de complexes. Ce solvant a donné d'excellentes sélectivités dans le dédoublement d'alcools ferrocéniques³⁷ et solubilise parfaitement nos complexes.

³³ Nicolosi, G. ; Morrone, R. ; Patti, A. ; Piattelli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 753.

³⁴ Wu, S.-H. ; Chu, F.-Y. ; Wang, K.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1991, 1, 339.

³⁵ Högberg, H.E. ; Edlund, H. ; Berglund, P. ; Hedenström, E. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 2123.

³⁶ Persichetti, R.A. ; Lalonde, J.J. ; Govardhan, C.P. ; Khalaf, N.K. ; Margolin, A.L. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6507.

³⁷ Nicolosi, G. ; Patti, A. ; Morrone, R. ; Piattelli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 1275.

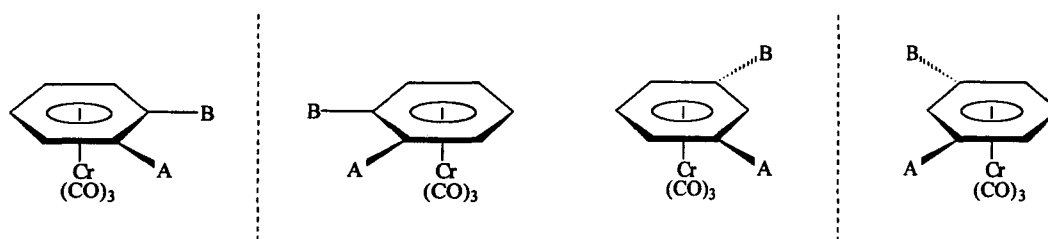
3°- SYNTHESE DES COMPLEXES η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME EN SERIE
INDAN-1-OL, TETRAL-1-OL ET TETRAL-2-OL

3-1°- La chiralité métallocénique :

Nous avons vu précédemment qu'un carbone saturé possédant des substituants différents n'est pas superposable à son image dans un miroir : il est dit chiral. Ce type de carbone est symbolisé par un astérisque C*. Les règles de Cahn-Ingold-Prelog permettent de déterminer la configuration absolue de ce carbone.

Les molécules aromatiques peuvent se coordonner avec des métaux (ex : un greffon arènetricarbonylchrome $\text{Cr}(\text{CO})_3$) et former des complexes organométalliques. Si ce cycle aromatique possède deux substituants différents (A et B) en position ortho ou méta alors la complexation induit une chiralité sur la molécule. En effet, ce complexe n'est pas superposable à son image dans un miroir. Cette chiralité est dite METALLOCENIQUE ou PLANAIRE^{38a}. (schéma 12)

Schéma 12 : Chiralité des complexes organométalliques



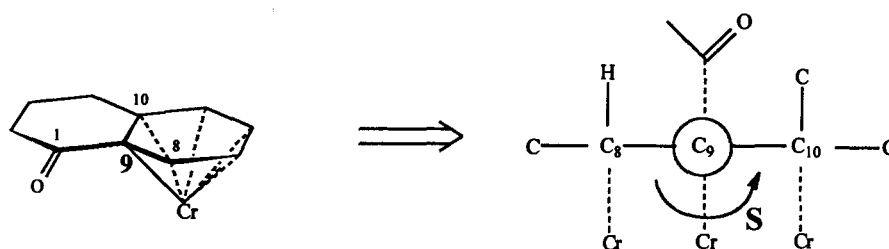
avec A et B différents

Pour déterminer la configuration absolue des complexes organométalliques la convention de Schlägl^{38b} est adoptée. Le principe de cette convention est d'assimiler la chiralité du carbone étudié du complexe à un tétraèdre. Pour établir une séquence convenable, il faut considérer que les atomes de carbone annulaires ont une liaison sur le métal et assimiler l'atome métallique à un substituant du carbone.

³⁸ (a) Sokolov, V.I. *Chirality and Optical Activity in Organometallic Compounds* Gordon & Breach Sci. Publishers, 1990.
 (b) Schlägl, K. *Topics in stereochemistry*, 1967, 1, 39.

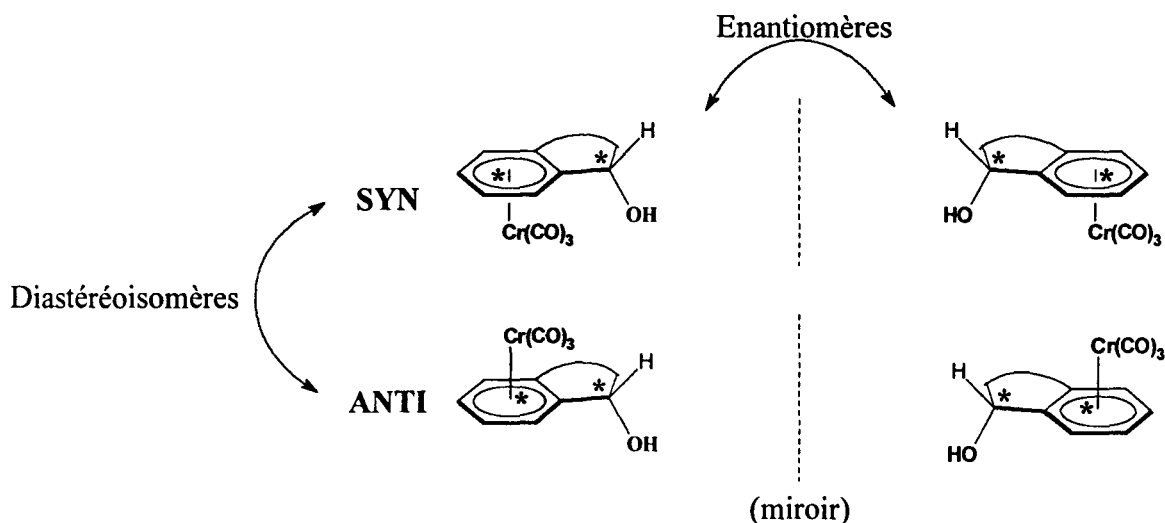
Prenons pour exemple le cas du carbone 9 du tétral-1-one tricarbylchrome représenté dans le schéma 13. Dans ce cas, le carbone 9 a pour substituant les carbones 8 et 10, la fonction cétone et l'atome de chrome. Le carbone 9 est donc S. (schéma 13)

Schéma 13 : Configuration absolue du C₉ du tétral-1-one tricarbylchrome



De plus, si notre dérivé aromatique possède déjà un centre de chiralité, la complexation sur chacune des faces conduit alors à un mélange de deux diastéréoisomères. Ces diastéréoisomères sont généralement séparables sur colonne de gel de silice. Dans le cas des alcools cycliques (indanol ou tétralol par exemple), nous obtenons deux diastéréoisomères ; l'un où la fonction hydroxyle est sur la même face du cycle benzénique que le greffon tricarbylchrome : c'est le complexe *SYN*, et l'autre où l'alcool et le métal sont sur les faces opposées : c'est le complexe *ANTI*. (schéma 14)

Schéma 14 : Diastéréoisomères *SYN* et *ANTI*

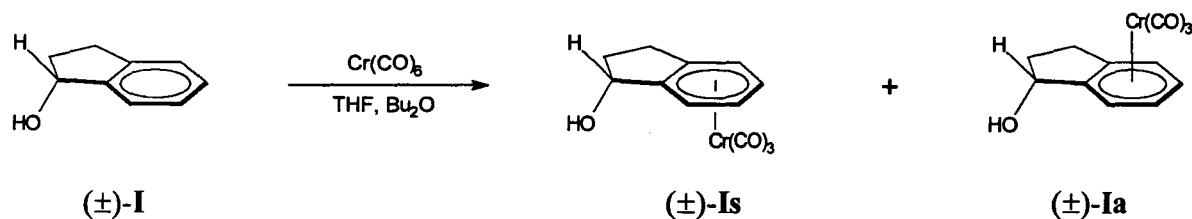


Par souci de clarté un seul des deux énantiomères pour chaque diastéréoisomère sera représenté dans la suite de ce chapitre.

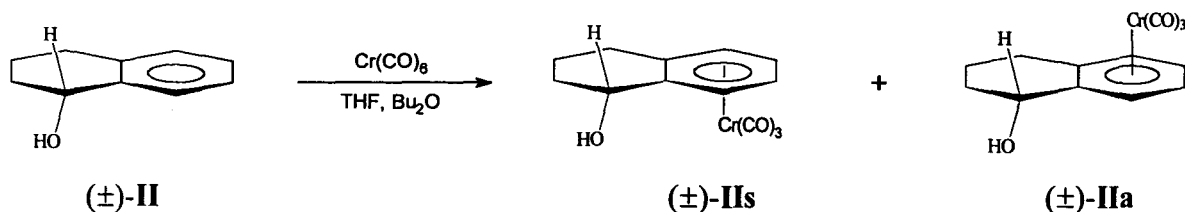
3-2°- Complexation de l'indan-1-ol, du tétral-1-ol et du tétral-2-ol :

Dans un premier temps, nous avons effectué la complexation du 2,3-dihydroindén-1-ol ou indan-1-ol (**I**), du 1,2,3,4-tétrahydrotétranaptalén-1-ol ou tétral-1-ol (**II**) et du 1,2,3,4-tétrahydrotétranaptalén-2-ol ou tétral-2-ol (**III**) avec le greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ par thermolyse de l'hexacarbonylchrome $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ³⁹. Cette réaction se fait sous atmosphère N_2 à une température de 120 °C pendant 48 à 72 heures dans une solution de $\text{Bu}_2\text{O}/\text{THF}$ et conduit respectivement aux complexes,

⇒ syn et anti [(4a,5,6,7,8,8a-η)-2,3-dihydroindén-1-ol]tricarbonylchrome
ou, syn indan-1-ol- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (**Is**) et anti indan-1-ol- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (**Ia**) :

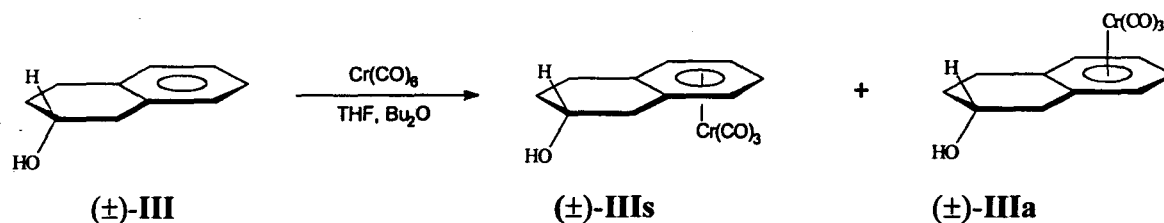


⇒ syn et anti [(4a,5,6,7,8,8a-η)-1,2,3,4-tétrahydrotétranaptalén-1-ol]tricarbonylchrome
ou, syn tétral-1-ol- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (**IIs**) et anti tétral-1-ol- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (**IIa**) :



³⁹ (a) Jackson, W.R ; McMullen, C.H. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1170. (b) Gracey, D.E.F ; Jackson, W.R ; McMullen, C.H. ; Thomson, N. *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 1197. (c) Gracey, D.E.F ; Jackson, W.R ; Jenning, W.B. ; Mitchell, T.R.B. *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 1204. (d) Gracey, D.E.F ; Jackson, W.R ; Jenning, W.B. ; Rennison, S.C. ; Spratt, R. *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 1210.

⇒ syn et anti [(4a,5,6,7,8,8a-η)-1,2,3,4-tétrahydrotétranaptalén-2-ol]tricarbonylchrome
ou, syn tétral-2-ol-Cr(CO)₃ (**III**s) et anti tétral-2-ol-Cr(CO)₃ (**III**a) :



Le rendement global de complexation (mélange des deux diastéréoisomères) et les proportions des diastéréoisomères pour chacun des alcools sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Rendement et proportion des diastéréoisomères après complexation

Alcools libres	rendement ¹ de complexation	diastéréoisomères	
		syn	anti
Indan-1-ol (I)	42 %	80 %	20 %
Tétral-1-ol (II)	38 %	90 %	10 %
Tétral-2-ol (III)	30 % ²	86 % ³	14 % ³

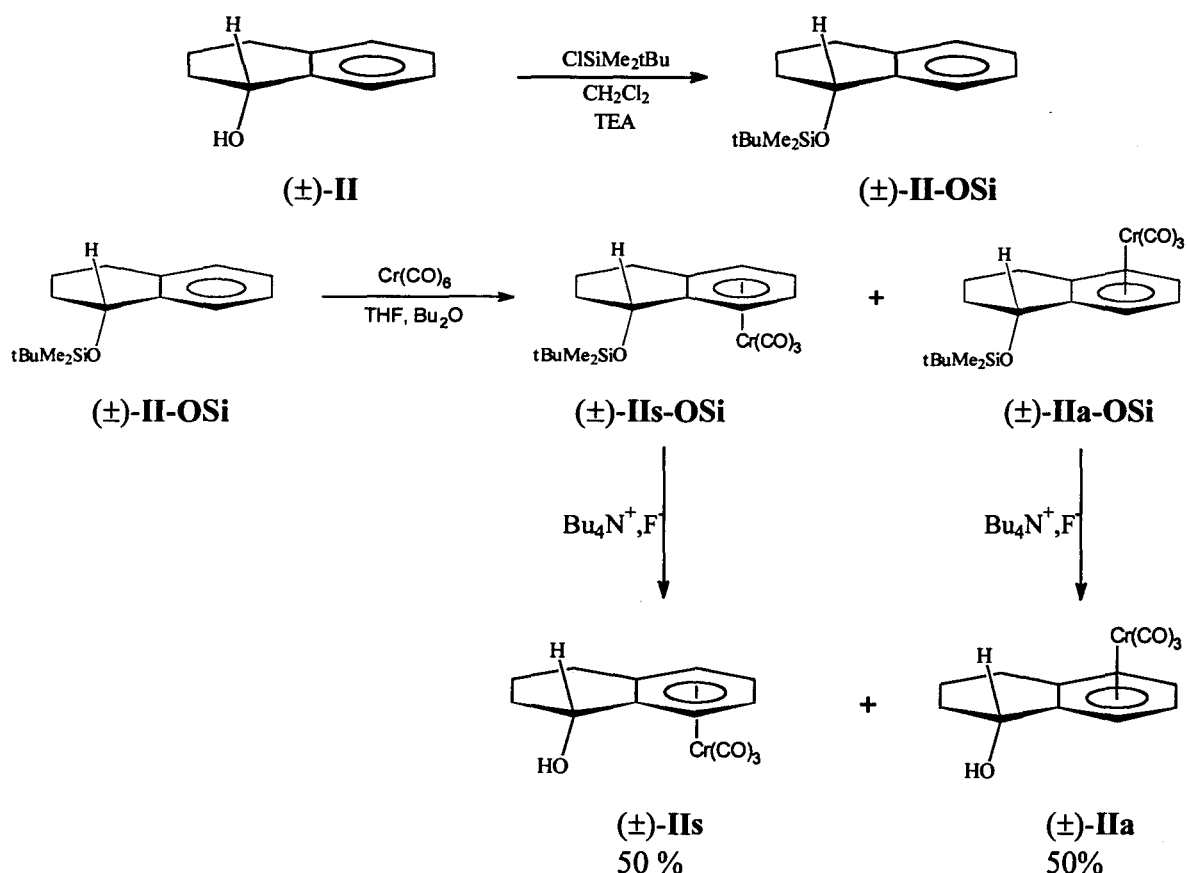
¹ : rendement global de complexation ; ² : rendement non optimisé ; ³ : proportions déterminées par R.M.N ¹H du mélange des diastéréoisomères.

Jackson et coll. ont étudié, dès 1969, l'influence des effets stériques et électroniques sur les proportions des isomères syn et anti lors de la complexation. Ils ont montré que les dérivés de l'indane qui possèdent un doublet d'électrons non liant se complexaient préférentiellement en syn³⁹. En effet, le mécanisme implique initialement la formation d'une liaison chélatante entre le chrome et l'un des doublets libres de l'oxygène⁴⁰. Pour ces raisons la complexation des alcools **I**, **II** et **III** donne principalement des diastéréoisomères syn.

⁴⁰ (a) Besançon, J. ; Top, J. ; Tirouflet, J. ; Gautheron, B. ; Dusausoy, Y. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *94*, 35. (b) Uemura, m. ; Kobayashi, T. ; Minami, T. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2479. (c) Brocard, J. ; Lebibi, J. ; Pelinski, L. ; Mahmoudi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6325.

Par ailleurs, Davies et coll. ont montré que les proportions des complexes anti peuvent être amélioré en "encombrant" la fonction l'alcool avec une fonction apolaire, volumineuse et labile tel que le groupement terbutyldiméthylsilane⁴¹ (tBuMe₂Si-). Nous avons donc utilisé cette méthode à partir de la tétral-1-ol. Les complexes syn (**IIa-OSi**) et anti (**IIa-OSi**) obtenus après silylation et complexation ne se séparent pas sur colonne de gel de silice et il faut d'abord libérer l'alcool par réaction de l'iodure de tétrabutylammonium avant la purification. Les deux alcools syn et anti (**IIs** et **IIa**) sont alors récupérés avec des proportions relatives proches de 50 % chacun. Le rendement global de la complexation de cet alcool est de 20-25 %. (schéma 15)

schéma 15 : Séparation des diastéréoisomères **IIs** et **IIa**



Les complexes syn et anti du tétral-2-ol tricarbonylchrome (**III s** et **III a**) ne sont pas séparables sur colonne de gel de silice. Nous avons tenté de modifier la lipophilie de ces complexes en protégeant la fonction hydroxyle par des groupements acétyles, THP (1, 2 tétrahydropyrane) ou alkylsilanes ($-\text{SiR}_3$), et ainsi de favoriser la séparation des diastéréoisomères.

⁴¹ Davies, S. G. ; Goodfellow *J. Organomet. Chem.* 1988, 340, 195.

Sur ces alcools complexés, les réactions de protection par estérification et par THP ne se font pas. Nous avons néanmoins pu protéger ces complexes par le chlorure de terbutyldiméthylsilane mais de nouveau aucune séparation n'a lieu. (Schéma 16)

Nous avons alors procédé à la condensation par le THP du tétral-2-ol libre. Le rendement est quantitatif. Cet alcool-THP se complexe en présence d'hexacarbonylchrome avec un rendement de 41 % et les diastéréoisomères sont séparables sur colonne SiO_2 (proportion : syn/anti = 50/50). Cependant la déprotection des alcools se fait en milieu acide et conduit, malheureusement, à une décomplexation. (schéma 17)

Schéma 16 : Condensation du chlorure de terbutyldiméthylsilane sur le tétral-2-ol- $\text{Cr}(\text{CO})_3$

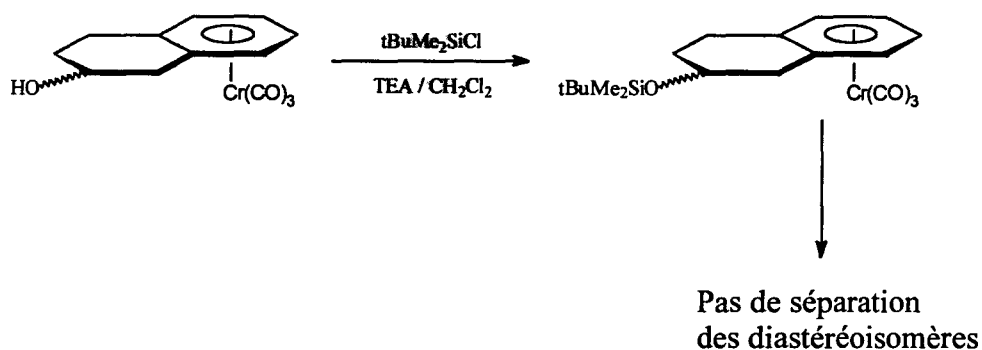
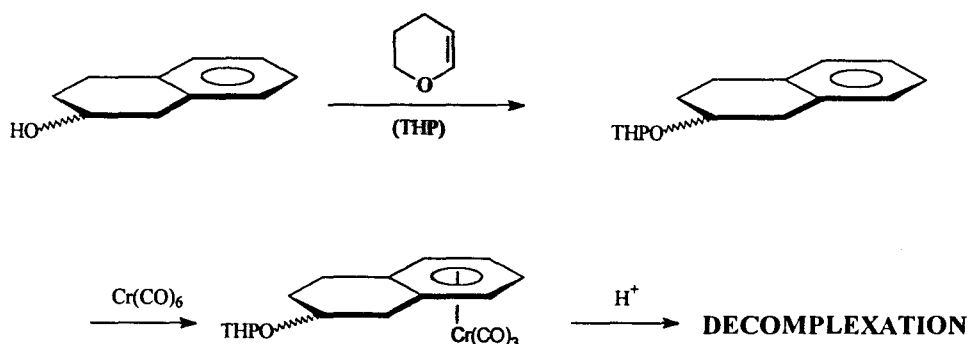
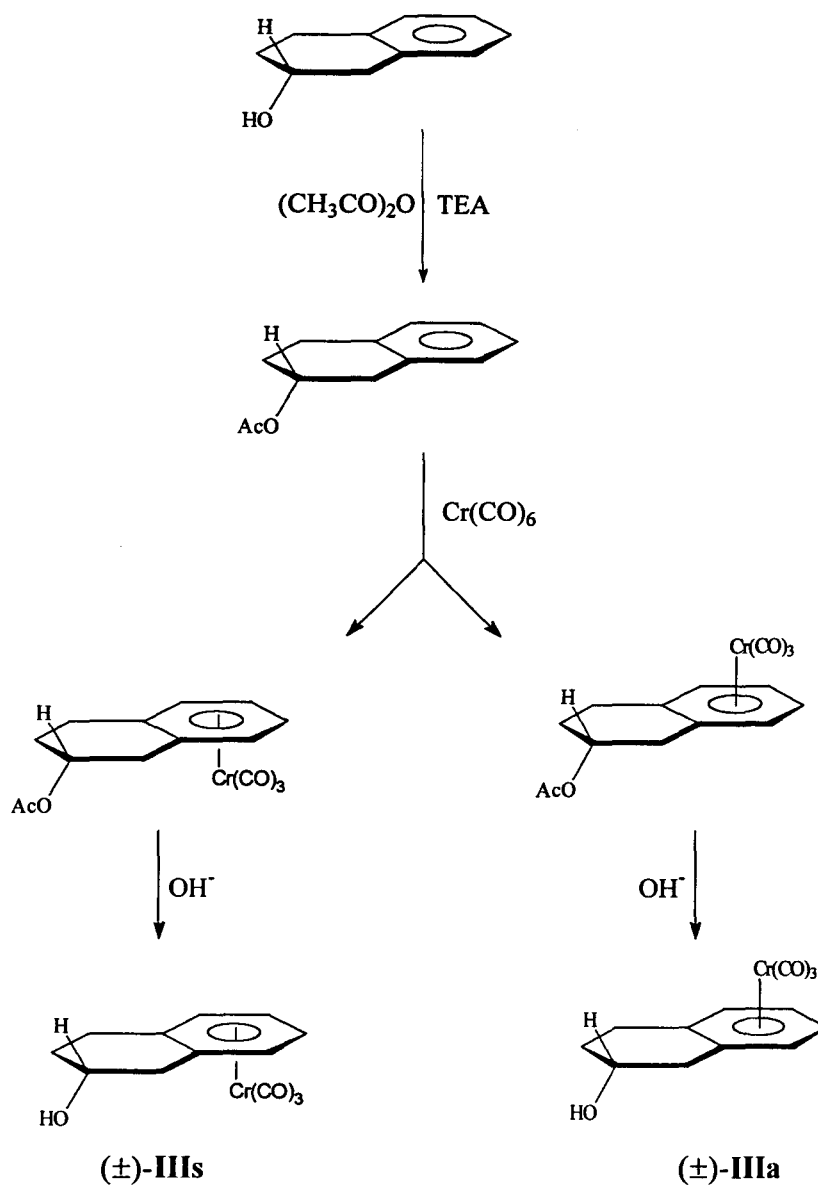


Schéma 17 : Condensation du THP sur le tétral-2-ol- $\text{Cr}(\text{CO})_3$



L'estérification du tétral-2-ol peut être effectuée avec un rendement quantitatif à 90°C pendant 2 heures avec de l'anhydride acétique en présence de triéthylamine. Cet ester se complexe avec un rendement de 41 %. Dans ce cas, les diastéréoisomères peuvent être séparés sur colonne de gel de silice. Ensuite, les esters syn et anti sont saponifiés par une solution 1N de NaOH (10 eq). Les proportions de diastéréoisomères sont de 25 % pour le complexe syn et de 75 % pour l'anti. (schéma 18)

Schéma 18 : Synthèse et séparation des complexes (±)-III_s et (±)-III_a



4°- ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA COMPLEXATION SUR LA RESOLUTION
ENZYMATIQUE D'ALCOOLS η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME EN SERIE
INDANOL ET TETRALOL

De nombreux alcools et leurs complexes organométalliques peuvent subir un dédoublement cinétique enzymatique, la littérature est riche d'exemples et d'applications³⁰. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à la résolution enzymatique par la CCL par transestérification de l'indan-1-ol (I), du tétral-1-ol (II) et du tétral-2-ol (III) et de leurs complexes arènetricarbonylchrome (Is et Ia, IIs et IIa, IIIs et IIIa).

L'indanol et le tétralol peuvent être résolus par transestérification enzymatique avec d'excellentes énantiosélectivités : Schneider et coll.⁴² ont utilisé la *Pseudomonas sp* et obtenu les alcools I et II avec des excès énantiomériques de 99 %. Avec la lipase YS (issue de la *Pseudomonas fluorescens*), Naemura et coll.⁴³ ont dédoublé les alcools I avec un ee de 93%, et II avec un ee de 94 %. Cependant dans le cas de la tétral-2-ol (III) le ee n'est que de 42 %. Plus récemment⁴⁴, ces mêmes chercheurs ont utilisé la lipase QL de *Alcaligenes sp.*, les ee ont alors été de 80 % pour l'indan-1-ol (I) et de 92 % pour la tétral-1-ol (II).

La CCL a montré un potentiel médiocre dans la résolution cinétique des dérivés de l'indan-1-ol et de la tétral-1-ol^{45a,b} mais, à notre connaissance, aucune résolution cinétique des complexes tricarbonylchrome des alcools I, II, III par transestérification et en présence de CCL n'a été effectuée auparavant. Néanmoins, Jaouen et coll. ont été les premiers, en 1988, à réduire des cétones tricarbonylchrome par la levure du boulanger^{45c}. Grâce à cette méthode, ils ont obtenu l'indan-1-ol tricarbonylchrome (-)-(S)-Is avec un ee de 51 % et (-)-(S)-Ia avec un ee de 71 %. (Schéma 19)

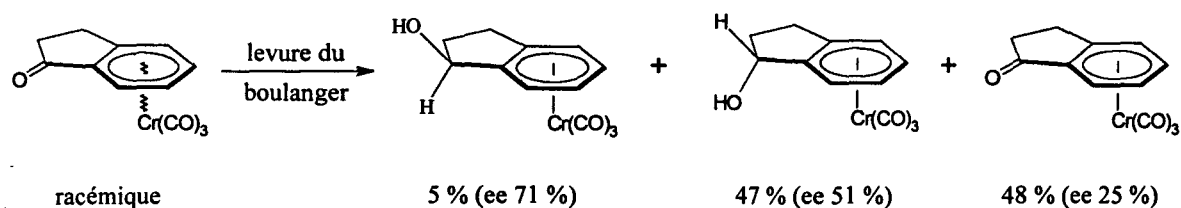
⁴² Naemura, K. ; Fukuda, R. ; Konishi, M. ; Hirose, K. ; Tobe, Y. *J. Chem. Soc., Pekin Trans. 1* 1994, 1253.

⁴³ Laumen, K. ; Breitgogg, D. ; Schneider, M.P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1988, 1459.

⁴⁴ Naemura, K. ; Murata, M. ; Tanaka, R. ; Yano, M. ; Hirose, K. ; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7, 1581.

⁴⁵ (a) Izumi, T. ; Murakami, S. *J. Ch. Tech. Biotech.*, 1994, 60, 23 (b) Guo, Z.W. ; Sih, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 6836. (c) Gillois, J. ; Buisson, D. ; Azerad, R. ; Jaouen G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1988, 1224.

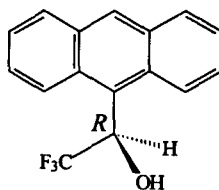
Schéma 19 : réduction énantiosélective de l'indanone par la levure du boulanger



4-1°- Techniques de détermination de l'excès énantiomérique : l'alcool de Pirkle

La détermination des excès énantiomériques des alcools obtenus a été effectuée à partir de diverses méthodes : par résolution en R.M.N ¹H en présence d'alcool de Pirkle, par chromatographie HPLC chirale (colonne CHIRALCEL OD 250 x 4.6 mm), ou à partir des pouvoirs rotatoires spécifiques.

L'alcool de Pirkle (**10**) ou (-)-(R)-2,2,2-(9-anthryl)-trifluoroéthanol⁴⁶ est ajouté à l'alcool durant la préparation du tube R.M.N. Lorsque les conditions sont favorables, une liaison hydrogène se forme entre l'alcool et le réactif de Pirkle, ce complexe de chélation subit alors un dédoublement de l'un ou plusieurs de ses pics en R.M.N du proton.

**10**

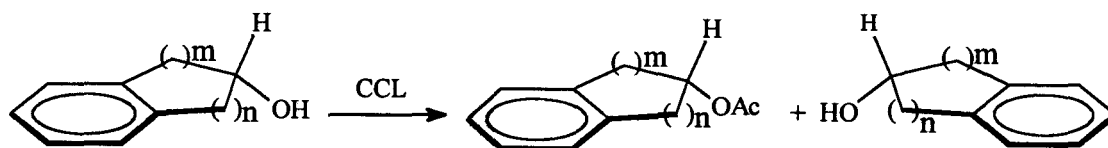
Dans un premier temps, cette technique doit être étalonnée sur un mélange racémique. Les proportions d'alcool et de réactif de Pirkle sont déterminées de manière empirique par ajouts progressifs de **10** jusqu'au dédoublement des pics sur le spectre R.M.N ¹H. Cette méthode simple et rapide présente l'avantage de ne nécessiter qu'une quantité faible d'alcool (~ 5 mg) et permet de déterminer les excès énantiomériques avec une erreur de 1 % environ.

⁴⁶ Pirkle, W.H. ; Dennis, J. *Topics Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

4-2°- Procédure expérimentale :

La procédure expérimentale s'appuie sur les travaux de Nicolosi³⁷ : les résolutions sont effectuées dans le tertbutylméthyléther (tBuOMe) en présence d'acétate de vinyle à 45°C avec une suspension de CCL et sous une agitation moyenne (300 tours/minute). Après 18 heures, la solution est filtrée sur célite puis l'alcool estérifié et l'alcool résiduel sont séparés sur une colonne de gel de silice. La saponification (KOH 1N) de l'ester permet ensuite d'obtenir l'alcool.

↳ Résolution de l'indan-1-ol **I**, du tétral-1-ol **II**, et du tétral-2-ol **III** :



$m=0, n=2$ (\pm)-**I**

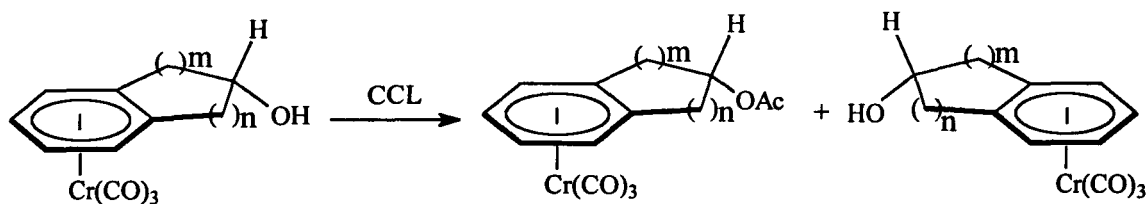
$m=0, n=3$ (\pm)-**II**

$m=1, n=2$ (\pm)-**III**

Tableau 5

Alcool	Alcool esterifié			Alcool résiduel			E
	ee (%)	Rd (%)	produits	ee (%)	Rd (%)	produits	
(\pm) I	30	38	(-)-(1 <i>R</i>)- I	12	62	(+)-(1 <i>S</i>)- I	2
(\pm) II	31	42	(-)-(1 <i>R</i>)- II	8	58	(+)-(1 <i>S</i>)- II	2
(\pm) III	14	45	(-)-(2 <i>R</i>)- III	3	49	(+)-(2 <i>S</i>)- III	1,3

↳ Résolution des complexes syn **Is**, **IIs**, et **IIIs** :



$m=0, n=2$ (\pm)-**Is**

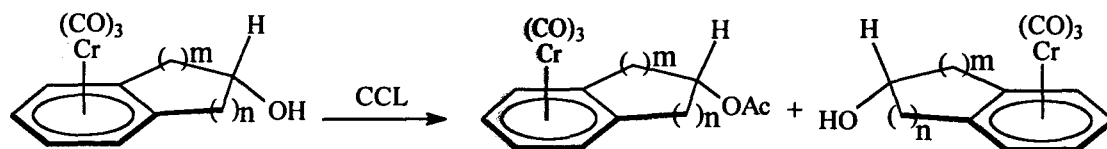
$m=0, n=3$ (\pm)-**IIs**

$m=1, n=2$ (\pm)-**IIIs**

Tableau 6

Alcool	Alcool esterifié			Alcool résiduel			E
	ee (%)	Rd (%)	produits	ee (%)	Rd (%)	produits	
(\pm) Is	>99	26	(+)-(S, 1R)- Is	17	60	(-)-(R, 1S)- Is	235
(\pm) IIs	>99	26	(-)-(S, 1R)- IIs	22	73	(+)-(R, 1S)- IIs	246
(\pm) IIIs	20	34	(+)-(S, 2R)- IIIs	5	63	(-)-(R, 2S)- IIIs	1,6

↳ Résolution des complexes anti **Ia**, **IIa**, et **IIIa** :



$m=0, n=2$ (\pm)-**Ia**

$m=0, n=3$ (\pm)-**IIa**

$m=1, n=2$ (\pm)-**IIIa**

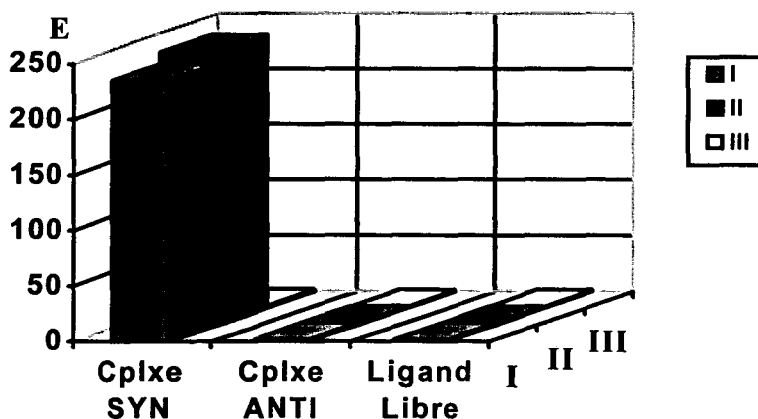
Tableau 7

Alcool	Alcool esterifié			Alcool résiduel			E
	ee (%)	Rd (%)	produits	ee (%)	Rd (%)	produits	
(\pm) Ia	27	45	(-)-(R, 1R)- Ia	20	40	(+)-(S, 1S)- Ia	2
(\pm) IIa	29	36	(-)-(R, 1R)- IIa	18	60	(+)-(S, 1S)- IIa	2
(\pm) IIIa	14	25	(+)-(R, 2R)- IIIa	3	75	(-)-(S, 2S)- IIIa	1,3

4-3°- Résultats :

L'analyse des tableaux 5, 6 et 7 montrent une grande diversité de résultats. Tout d'abord, la CCL estérifie selectivement les alcools de configuration R avec des excès énantiomériques qui vont de médiocres (ee 14 %) à excellents (ee ~100 %). Dans les cas de l'indanol et de la tétral-1-ol, un effet bénéfique de la complexation sur la sélectivité est particulièrement remarquable (graphique 1). L'énantiosélectivité E augmente de 2 avec l'indanol libre (±)-I à 235 avec son complexe tricarbonylchrome syn (±)-Is et de 2 avec le tétral-1-ol (±)-II à 246 lorsqu'il est complexé (±)-IIs. En revanche, les complexes tétral-2-ol (±)-IIIs ne bénéficient pas de cet effet après complexation et l'énantiosélectivité reste faible : 1,3 pour le ligand libre (±)-III et seulement 1,6 sur son complexe syn. Enfin, pour tous les types d'alcools complexés, le ee est sensiblement identique entre le complexe anti et le ligand libre.

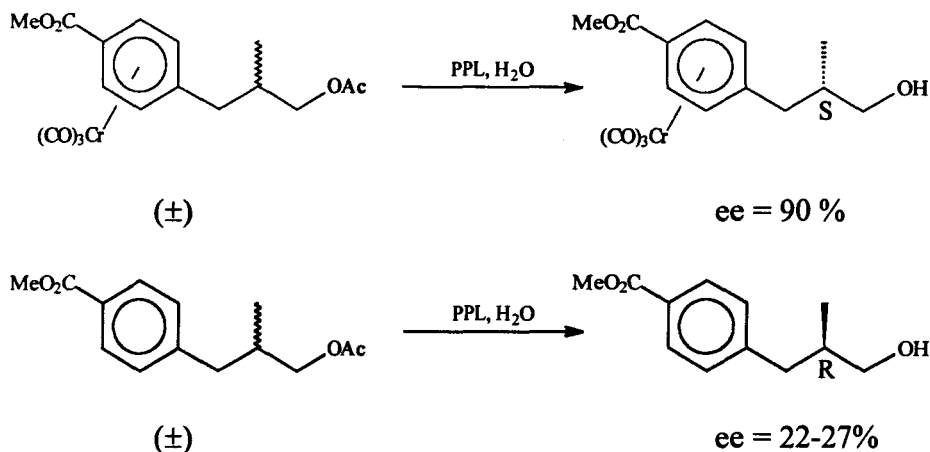
Graphique 1 : Influence du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ dans la résolution par transestérification en présence de CCL



Serebryakow et coll.⁴⁷ ont mis en évidence un effet comparable du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ sur l'énantiosélectivité dans l'hydrolyse enzymatique d'ester linéaire par la PPL (porcine pancreatic lipase). Dans ce cas, la chiralité est portée par un groupement méthyle proche de la fonction alcool. De plus, on observe que l'alcool R est résolu lorsqu'il est complexé. En revanche, pour la forme libre, c'est l'énantiomère S. Dans le cas des complexes de l'indanol et du tétralol, la chiralité se situe sur le carbone portant la fonction alcool et de plus, avec la CCL, ce sont toujours les alcools R, complexés ou non, qui sont estérifiés. (Schéma 20)

⁴⁷ Serebryakov, E.P. ; Gamalevich, G.D. ; Strakhov, A. V. ; Vasil'ev A.A. *Men.Comm* 1995, 5, 175.

Schéma 20 : Effet bénéfique de la complexation par le greffon tricarbonylchrome sur l'hydrolyse enzymatique par la PPL



De même, Jaouen et coll.⁴⁸ ont également observé un effet positif de la complexation dans la réduction de cétones par la levure du boulanger. (Tableau 8)

Tableau 8 : Effet bénéfique de la complexation par le greffon tricarbonylchrome sur réduction de cétone par la levure du boulanger.

cétone	temps (jours)	rendement (%)	ee (%)
Acétophénone	7	5	95
Acétophénone-Cr(CO) ₃	1	52	>99
Indanone	6	5	- ^c
Indanone-Cr(CO) ₃	6	47 ^a - 5 ^b	51 ^a - 71 ^b
Tétralone	13	8	- ^c
Tétralone-Cr(CO) ₃	13	52	92

^a alcool *endo*. ^b alcool *exo*. ^c non communiqué.

Selon la littérature, beaucoup de travaux sur les résolutions cinétiques enzymatiques ont porté sur des composés organométalliques possédant soit un centre chiralité⁴⁹ soit une chiralité planaire⁵⁰ mais aucune étude n'a été effectuée sur l'influence de la stéréochimie dans la résolution de molécules possédant ces deux types de chiralité.

⁴⁸ Gillois, J. ; Jaouen, G. *J. of Organomet. Chem.*, **1989**, 367, 85-93.

⁴⁹ Kim, M.J. ; Cho, H. ; Choi, Y.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1991**, 2270.

⁵⁰ (a) Top, S. ; Jaouen, G. ; Gillois, J. ; Baldoli, C. ; Maiorana, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1988**, 1284. (b) Yamazaki, Y. ; Hosono, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3895. (c) Nakamura, K. ; Ishihara, K. ; Ohno, A. ; Uemura, M. ; Nishimura, H. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3603. (d) Malézieux, B. ; Jaouen, G. ; Salaün, J. ; Howell, J.A.S ; Palin, M.G. ; McArdle, P. ; O'Gara, M. ; Cunningham, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 375. (e) Uemura, M. ; Nishimura, H. ; Yamada, S. ; Nakamura, K. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6581.

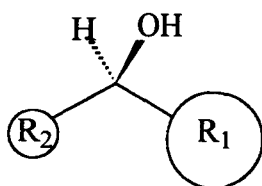
4-4° - discussion :

Afin de mieux comprendre les résolutions enzymatiques et de prévoir la chiralité des alcools résolus, de nombreux chercheurs ont élaboré des modèles capables de décrire au mieux l'activité des enzymes⁵¹. Pour la CCL, divers modèles ont été proposés tels les règles de Prélog et les modèles de Faber ou Kult. Nous avons confronté l'ensemble de ces modèles à nos résultats.

↳ Estérification sélective des alcools de configuration R

Les règles de Prélog sont des outils permettant de prédire la chiralité privilégiée des alcools ou des acides carboxyliques obtenus après une réaction enzymatique. Dans un premier temps, ces règles ont permis de prédire l'énantiosélectivité dans la réduction de cétones par la *Culvularia falcata*⁵² ou par la levure de boulanger à partir de la taille des substituants⁴⁶. Kazlauskas et coll.⁵³ les ont élargies à l'hydrolyse d'esters d'alcools chiraux, et récemment, Franssen⁵⁴ a complété ces travaux en étudiant la stéréochimie des acides chiraux résolus par hydrolyse enzymatique. Enfin, Izumi et Murakami^{45a} ont étendu ces règles aux résolutions par transestérification d'alcools secondaires. (schéma 21)

Schéma 21 : Règles de Prélog pour les transestérifications par la CCL :
Alcool préférentiellement estérifié^{43a}



R₁ = groupement volumineux

R₂ = groupement petit

⁵¹ (a) Kawai, K. ; Imuta, M. ; Ziffer, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2527 (b) Kasai, m. ; Kawai, K. ; Imuta, M. ; Ziffer, H. *J. Org. Chem* **1984**, *49*, 675. (c) Toone, E.J. ; Werth, M.J. ; Jones, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4946. (d) Howell, J.A.S. ; Palin, M.G. ; Jaouen, G. ; Top, S. ; El Hafa, H., Cense, J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1241. (e) Howell, J.A.S. ; Palin, M.G. ; Jaouen, G. ; Top, S. ; El Hafa, H., Cense, J.M. ; Salaün J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 95.

⁵² Prelog, V. *Pure Applied chem.* **1964**, *9*, 119.

⁵³ Kazlauskas, R.J. ; Weissfloch, A.N.E. ; Rappaport, A.T. ; Cuccia, L.A. *J. Org. Chem* **1991**, *56*, 2656.

⁵⁴ Frassen, M.C.R. ; Jongejan, H. ; Kooijman, H. ; Spek, A.L. ; Camacho Mondril, N.L.F.L. ; Boavida dos Santos, P. ; De Groot, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 497.

Sur l'ensemble des alcools expérimentés, la CCL estérifie préférentiellement les énantiomères *R*. Cette sélectivité est en accord avec les règles de Prélog. En effet, les énantiomères *R* des alcools **I** et **II** ont comme substituant volumineux R_1 le cycle aromatique et pour R_2 , de faible encombrement, le substituant CH_2 du cycle. Si le cycle aromatique est complexé par le greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (alcools **Is** et **IIs**), l'encombrement de R_1 est plus important : la sélectivité pour l'énantiomère *R* augmente (ee ~100 % , E = 235 et 245 respectivement).

Dans le cas du tétral-2-ol libre (**III**) et de son complexe syn (**IIIs**), le cycle aromatique est trop éloigné de l'alcool et ne présente pas un encombrement stérique suffisant, même en présence du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$: la sélectivité est faible (E = 1,3 - 1,6).

Ce modèle rencontre ses limites lorsqu'il est appliqué aux complexes anti **Ia** et **IIa**. En effet, ces complexes présentent le même encombrement stérique au niveau du cycle aromatique que les diastéréoisomères syn et pourtant leur sélectivité est identique au ligand libre.

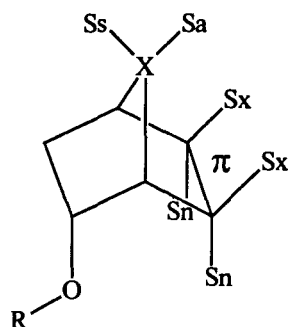
↳ Influence positive de la complexation

Guo et Sih^{45b} ont montré que la sélectivité de la CCL pouvait être améliorée en ajoutant au milieu une amine chirale. Ils ont expliqué ce phénomène par la formation d'un intermédiaire "Enzyme-Substrat-Amine" plus sélectif pour un énantiomère du substrat. A partir de ces travaux, nous pouvons supposer que la sélectivité serait liée à l'addition d'une chiralité supplémentaire : la chiralité planaire. En effet, si nos complexes passent par un intermédiaire "Enzyme-Alcool-(±)Complexe" alors la résolution serait plus sélective pour un complexe possédant une chiralité organométallique *S* (ou syn). En revanche, si le complexe est *R* (ou anti) la stéréochimie est défavorable et l'affinité $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Enzyme n'existe pas, il n'y a pas d'augmentation de la sélectivité et les résultats sont comparables à l'alcool non complexé.

Par ailleurs, une autre hypothèse peut être envisagée. Nous savons que la CCL est composée de deux isoenzymes (voir § 2-a) : les lipases A et B. Chacune d'elles est capable d'effectuer des réactions d'estérification ou d'hydrolyse d'un ester. Mais Sih et coll. ont montré que la lipase A possède une capacité énantiosélective supérieure. Nous pouvons donc supposer que le greffon complexé syn possède une affinité (organométallique et/ou stéréochimique) plus forte pour la lipase A.

Enfin, après une longue étude comparative d'alcools de structures norbonanes, Faber et coll.⁵⁵ ont proposé un modèle bicyclique de substrat pour la CCL (schéma 22). Le principe de ce modèle repose sur une structure cyclique rigide et de conformation bateau (bloquée par le pont du groupement X), avec une fonction alcool en anti par rapport aux groupements volumineux Sx et X-SaSs.

Schéma 22 : Modèle de substrat pour la CCL par Faber



X : hétéroatome ou C.
 Sa, Ss : ester, éther, acétale.
 Sx : groupement pouvant être gros.
 Sn : petit substituant.
 π : électrons libres.

R : H ou Ac.

Ce modèle ne peut expliquer convenablement nos résultats. En effet, nous avons vu que les complexes syn donnaient de meilleurs résultats : le groupement volumineux $\text{Cr}(\text{CO})_3$ est du même côté que la fonction alcool. Or, dans le modèle Faber, les éléments structuraux présentent une stéréochimie différente : les groupements volumineux sont en position anti par rapport à l'alcool.

D'autres études ont porté sur la localisation et la détermination des structures des sites actifs des biocatalyseurs. Dans le cas de la lipase du *Candida cylindracea* différents modèles de site actif ont été présentés. Kult et Norin^{56a} ont proposé une représentation schématique à partir des données structurales obtenues après la résolution enzymatique de nombreux acides carboxyliques. (schéma 23) Dans ce modèle, le site actif se divise en différentes poches : des sites hydrophobes et un site dit "oxyanion" portant un acide aminé sérine. Récemment, Fadnavis et coll.^{56b} ont complété ce modèle en étudiant la résolution de l'acide 6, 8-dithiooctique, et ont supposé la présence d'un site de reconnaissance. (schéma 24)

⁵⁵ Oberhauser, T. ; Faber, K. ; Griengl, H. *Tetrahedron* 1989, 45, 1682.

⁵⁶ (a) Kult, K. ; Norin, T. *Pure & Appl. Chem* 1992, 64, 1129. (b) Fadnavis, N.W.; Koteswar, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 337.

Schéma 23 : Modèle du site actif de la CCL par Kult et coll.

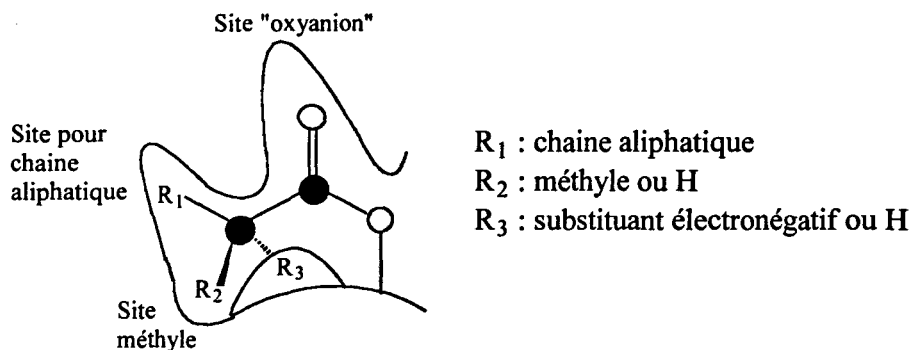
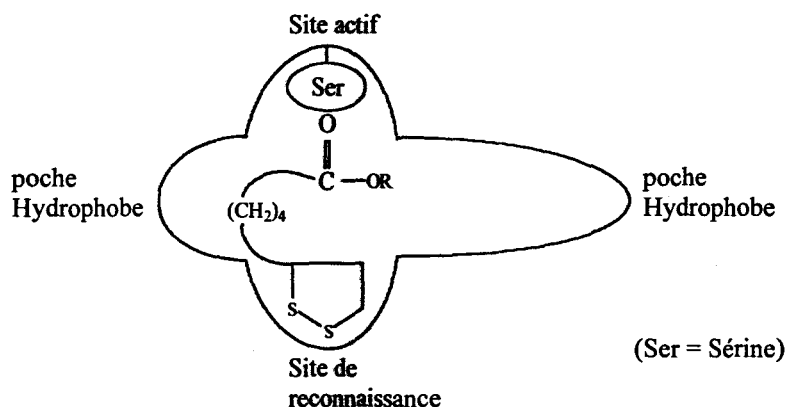
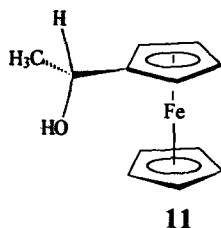


Schéma 24 : molèle de site actif de la CCL par Fadnavis et coll.



De plus, la complexation d'une molécule conduit à des modifications majeures de sa structure électronique et de son encombrement stérique. Boaz⁵⁷ a résolu le 1-ferrocényl-éthanol (**11**) par estérification sélective de l'énantiomère *R* en présence de *Pseudomonas fluorescens* avec un excès énantiomérique de 96 %.

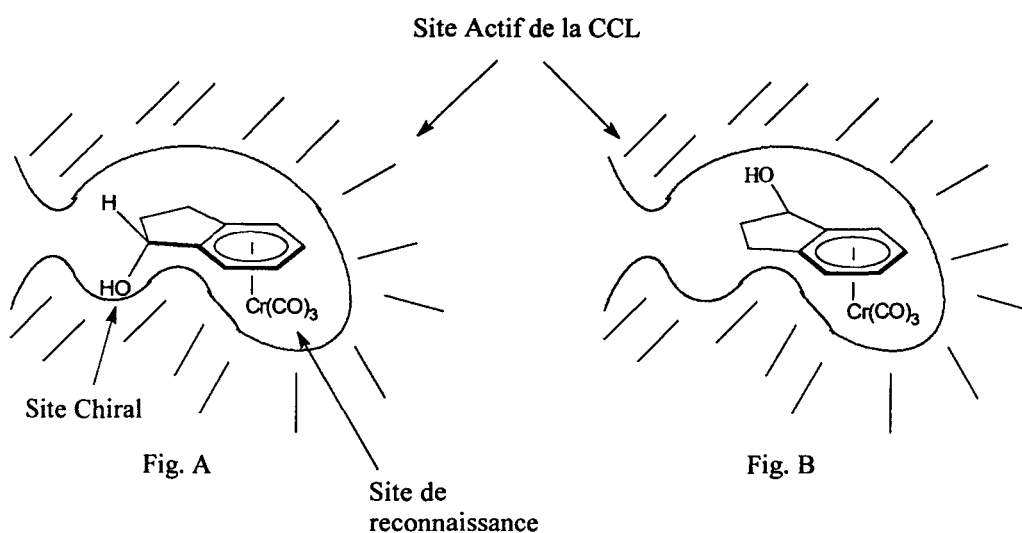


⁵⁷ Boaz, N.W. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2061.

Pour expliquer la haute sélectivité obtenue, il a comparé le groupement ferrocényle à une "ancree" dans le site actif de l'enzyme. Dans notre cas, nous pouvons également supposer une affinité comparable du tripode $\text{Cr}(\text{CO})_3$ avec le site de reconnaissance décrit par Fadnavis.

Grâce à ces différents modèles, nous pouvons supposer que le complexe syn est capable de se fixer dans un site de reconnaissance qui favorise la disposition de la fonction alcool dans le site actif chiral. (schéma 25, figure A) En revanche, dans le cas du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ en position anti, la fonction alcool n'est plus dans le site chiral : la selectivité est médiocre. (schéma 25, figure B) Quant au ligand libre, il ne possède plus de greffon : l'orientation de la fonction alcool dans le site chiral est plus aléatoire : l'énantiosélectivité est basse. Enfin, le complexe syn de la téral-2-ol peut s'ancrer correctement sur le site de reconnaissance mais la fonction -OH est trop éloignée du site chiral : la pureté optique reste faible et comparable à son ligand libre ou au complexe anti.

Schéma 25 : molèle de site actif de la CCL



CONCLUSION

Nous avons obtenu avec une excellente énantiosélectivité (ee ~100 %) les alcools arènetricarbonylchrome de l'indan-1-ol (+)-(S, 1R)-**Is** et de la tétral-1-ol (-)-(1R, S)-**IIs** par résolution cinétique en présence de la lipase de *Candida cylindracea*. Cette méthode rapide et facile nous a également permis de montrer l'effet bénéfique de la complexation par le greffon Cr(CO)₃ sur l'énantiosélectivité.

Les règles de Prélog ont pu être vérifiées dans la prévision de la chiralité de l'alcool estérifié mais elles ne permettent pas d'expliquer l'amélioration de la sélectivité liée à la complexation.

Cela nous a amenés à envisager l'influence bénéfique de la chiralité supplémentaire liée à la complexation (chiralité planaire). Cet effet diastéréosélectif au niveau du site actif de l'enzyme serait plus spécifique aux complexes de chiralité organométallique *Syn*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (a) Tramper, J. ; Van der Plas, H.C. ; Linko, P. *Biocatalyst in Organic Syntheses* proceedings of an international symposium held at Noordwijkerhout, Holland, 14-17 avril 1985, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1985, pg 59-80. (b) Cornil, B ; Herrmann W.A. *Applied homogenous catalysis with organometallic compound*, VCH, 1996, pg 782-793.
2. Wong C.H. ; Whiteside, G.M. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon press, Oxford, 1994, p 70-98.
3. Dastoli, F.R. ; Musto, N.A. *Price N.A. Arch. Biochem. Biophys* **1966**, *115*, 44.
4. (a) Zaks, A. ; Klivanov A.M. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 8017. (b) Zaks, A. ; Klivanov A.M. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 3194.
5. (a) Takayasu S. ; Margolin, A.L. ; Russell, A.J. ; Klivanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7236. (b) Laane, C.; Boerens, S. ; Vos, K. *Trends Biotechnol.* **1985**, *3*, 251.
6. Zaks, A. ; Klivanov A.M. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **1985**, *82*, 3192.
7. (a) Martinek, K ; Semenov, A.N. ; Berezin, I.V. *Biochim. Biophys. Acta*, **1981**, *658*, 76. (b) Chen C.S. ; Wu S.H. ; Girdaukas G. ; Sih C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2812.
8. Cambou, B. ; Kilbanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2687.
9. (a) Degueil-Castaing, M. ; De jeso, B. ; Drouillard, S ; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 953. (b) Wang, Y. ; Wong, C.H. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3129. (c) l'acétate d'éthoxyvinyle peut aussi être utilisé : Kita, Y ; Takebe, Y. ; Murata, K., Naka, T ; Akai, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7369.
10. Bianchi, D. ; Cesti, P. ; Battistel, E. *J. Org. Chem* **1988**, *53*, 5531.
11. Gutman, A.L. ; Brenner, D. ; Boltanski, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 839.
12. Lunch, M. ; Nordin, O. ; Högberg, E.H. et H.E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2237.
13. (a) Athel Cornish-Bowden *Fundamentals of Enzyme Kinetics*, Portland Press Ltd, U.K., 1995. (b) Wong, C.H. *Science*, **1989**, *244*, 1145. (c) ref 2, pg 1-41.
14. Pour le définition de E, voir : (a) Fersht, A.R. *Enzyme Structure and Mechanisms*, Freeman, San Fransisco, 1977, Chap 3 et 10. (b) Walsh, C. *Enzymatic Reaction Mechanisms* ; Freeman, San Fransisco, 1979.
15. Ladner, W.E. ; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7250.
16. Charton, M. ; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2400.

17. Chen C.S. ; Fujimoto, Y. ; Girdaukas G. ; Sih C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294.
18. Anthonsen, H.W. ; Hoff, B.H. ; Anthonsen, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 3015.
19. Terradas, F. ; Teston-Henry, M. ; Fizpatrick, P.A. ; Klibanov, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 390.
20. Lam, L.K.P. ; Hui, R.A.H.F. ; Jones, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2047.
21. Tawaki, S. ; Klibanov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1882.
22. Sharma, A. ; Pawar, A.S. ; Chattopadhyay, S. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 19.
23. (a) Grochulski P. ; Li Y. ; Schrag J.D. ; Bouthillier F. ; Smith P. ; Harrison, D. ; Rubin, B. ; Cyber, M. *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 12843. (b) Rúa, M.L. ; Diaz-Mauriño, T. ; Otero, C. ; Ballesteros, A. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1992**, *672*, 20 ; (c) Rúa, M.L. ; Diaz-Mauriño, T. ; Fernández, V.M. ; Otero, C ; Ballesteros, A. *Biochem. Biophys. Acta*, **1993**, *1156*, 181-189. (d) Kawaguchi, Y. ; Honda, H., Taniguchi-Morimura, J ; Iwasaki, S. *Nature*, **1989**, *341*, 164.
24. Wu, S.-H. ; Guo, Z.-W. ; Sih, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1990.
25. Zaks, A. ; Klibanov, A. *Science* **1984**, *224*, 1249.
26. Torres, C. ; Otero, C. *J. Mol. Catalysis A: Chemical* **1995**, *97*, 119.
27. Bjorkling, F. ; Frykman, H ; Godtfredsem, S.E. ; Kirk, O *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4587.
28. (a) Sweers, H.M. ; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6421. (b) Pedrocchi-Fantoni, G. ; Servi, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1029.
29. (a) Cipiciani, A. ; Fringuelli, F. ; Scappini, M. *Tetrahedron* **1996**, *52/29*, 9869. (b) Langrand, G. ; Secchi, M. ; Buono, G. ; Baratti, J. ; Triantaphylides, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1857.
30. Howell J.A.S. ; Jaouen, G. *Trends in Organic Chem.* **1993**, *4*, 669.
31. (a) Gu, Q., Chen, C.S., Sih, C.J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1763. (b) Gotor, V. ; Brieva, R. ; Rebolledo, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6973.
32. Mekrami, M. ; Sicsic, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 431.
33. Nicolosis, G. ; Morrone, R. ; Patti, A. ; Piattelli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 753.
34. Wu, S.-H. ; Chu, F.-Y ; Wang, K.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 339.
35. Högberg, H.E. ; Edlund, H. ; Berglund, P. ; Hedenström, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2123.

36. Persichetti, R.A. ; Lalonde, J.J. ; Govardhan, C.P. ; Khalaf, N.K. ; Margolin, A.L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6507.
37. Nicolosi, G., Patti, A. ; Morrone, R. ; Piattelli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1275.
38. (a) Sokolov, V.I. *Chirality and Optical Activity in Organometallic Compounds* Gordon & Breach Sci. Publishers, 1990. (b) Schlögl, K. *Topics in stereochemistry*, **1967**, *1*, 39.
39. (a) Jackson, W.R ; McMullen, C.H. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1170. (b) Gracey, D.E.F ; Jackson, W.R ; McMullen, C.H. ; Thomson, N. *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 1197. (c) Gracey, D.E.F ; Jackson, W.R ; Jennings, W.B. ; Mitchell, T.R.B. *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 1204. (d) Gracey, D.E.F ; Jackson, W.R ; Jennings, W.B. ; Rennison, S.C. ; Spratt, R. *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 1210.
40. (a) Besançon, J. ; Top, J. ; Tirouflet, J. ; Gautheron, B. ; Dusausoy, Y. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *94*, 35. (b) Uemura, m. ; Kobayashi, T. ; Minami, T. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2479. (c) Brocard, J. ; Lebibi, J. ; Pelinski, L. ; Mahmoudi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6325.
41. Davies, S. G. ; Goodfellow *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 195.
42. Naemura, K. ; Fukuda, R. ; Konishi, M. ; Hirose, K. ; Tobe, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1253.
43. Laumen, K. ; Breitgogg, D. ; Schneider, M.P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 1459.
44. Naemura, K. ; Murata, M. ; Tanaka, R. ; Yano, M. ; Hirose, K. ; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1581.
45. (a) Izumi, T. ; Murakami, S. *J. Ch. Tech. Biotech.*, **1994**, *60*, 23 (b) Guo, Z.W. ; Sih, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6836. (c) Gillois, J. ; Buisson, D. ; Azerad, R. ; Jaouen G. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1988**, 1224.
46. Pirkle, W.H. ; Dennis, J. *Topics Stereochem.* **1982**, *13*, 263.
47. Serebryakov, E.P. ; Gamalevich, G.D. ; Strakhov, A. V. ; Vasil'ev A.A. *Men. Comm* **1995**, *5*, 175.
48. Gillois, J. ; Jaouen, G. *J. of Organomet. Chem.* , **1989**, *367*, 85-93.
49. Kim, M.J. ; Cho, H. ; Choi, Y.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991**, 2270.
50. (a) Top, S. ; Jaouen, G. ; Gillois, J. ; Baldoli, C. ; Maiorana, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1988**, 1284. (b) Yamazaki, Y. ; Hosono, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3895. (c) Nakamura, K. ; Ishihara, K. ; Ohno, A. ; Uemuera, M. ; Nishimura, H. ; Hayashi, Y.

- Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3603. (d) Malézieux, B. ; Jaouen, G. ; Salaün, J. ; Howell, J.A.S ; Palin, M.G. ; McArdle, P. ; O'Gara, M. ; Cunningham, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 375. (e) Uemuera, M. ; Nishimura, H. ; Yamada, S. ; Nakamura, K. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6581.
51. (a) Kawai, K. ; Imuta, M. ; Ziffer, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2527 (b) Kasai, m. ; Kawai, K. ; Imuta, M. ; Ziffer, H. *J. Org. Chem* **1984**, *49*, 675. (c) Toone, E.J. ; Werth, M.J. ; Jones, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4946. (d) Howell, J.A.S. ; Palin, M.G. ; Jaouen, G. ; Top, S. ; El Hafa, H., Cense, J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1241. (e) Howell, J.A.S. ; Palin, M.G. ; Jaouen, G. ; Top, S. ; El Hafa, H., Cense, J.M. ; Salaün J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 95.
52. Prelog, V. *Pure Applied chem.* **1964**, *9*, 119.
53. Kazlauskas, R.J. ; Weissfloch, A.N.E. ; Rappaport, A.T. ; Cuccia, L.A. *J. Org. Chem* **1991**, *56*, 2656.
54. Frassen, M.C.R. ; Jongejan, H. ; Kooijman, H. ; Spek, A.L. ; Camacho Mondril, N.L.F.L. ; Boavida dos Santos, P. ; De Groot, A *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 497.
55. Oberhausser, T. ; Faber, K. ; Griengl, H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1682.
56. (a) Kult, K. ; Norin, T. *Pure & Appl. Chem* **1992**, *64*, 1129. (b) Fadnavis, N.W.; Koteswar, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 337.
57. Boaz, N.W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2061.

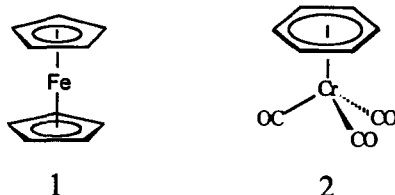
CHAPITRE II

**SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE COMPLEXES
AMINOALCOOLS CHIRAUX
 η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUES.**

INTRODUCTION

Bien que quelques composés organométalliques soient connus depuis plus d'un siècle (dérivés alcoylés du zinc, du mercure et de l'arsenic), le développement de la chimie organométallique des éléments de transition est beaucoup plus récent. C'est en 1853 que Frankland, en étudiant les propriétés de l'iodure d'éthylzinc et du diéthylzinc, établit le premier énoncé clair d'une théorie de la valence dans laquelle il suggérait que chaque élément a une capacité de combinaison limitée¹. En 1900, Grignard en découvrant les halogénures d'alkylmagnésium (RMgX, réactif de Grignard) fournit des intermédiaires polyvalents et faciles à obtenir pour un grand nombre de synthèses organiques².

En 1951, la découverte fortuite du ferrocène **1** par Pauson et Kealy³ puis la détermination de sa structure l'année suivante par Wilkinson et Woodward⁴ ouvrirent un champ de recherche nouveau et d'une grande diversité⁵. De même, la découverte des complexes du benzène tricarbonylchrome^{6a} **2** offrit des outils très appréciés en synthèse organique⁶.



La complexation d'un greffon tricarbonylchrome sur un dérivé benzénique modifie profondément les propriétés physico-chimiques de ce dérivé. En fait, l'entité $\text{Cr}(\text{CO})_3$ possède un caractère électroattracteur puissant⁷. La littérature est riche d'exemples pouvant illustrer les modifications de la réactivité liées à cette complexation.

¹Coates, G.E. ; Green, M.L.H. ; Powell, P. ; Wade, K. *Les Bases de la Chimie des Composés Organométalliques*, Gautier-Villars, Paris, 1970.

²Grignard, M.V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, 129, 1. (reproduction de l'article original)

³Pauson, P.L ; Kealy, K. *Nature* **1951**, 168, 1039.

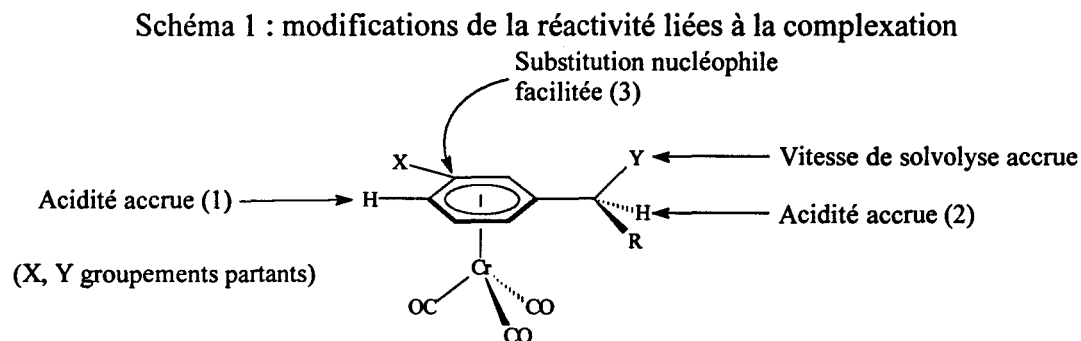
⁴Wilkinson, G. ; Rosenblum, H. ; Whiting, J. ; Woodward, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2125.

⁵Togni, A. ; Hayashi, T *Ferrocenes* ; VCH: Weinheim, Germany, 1995.

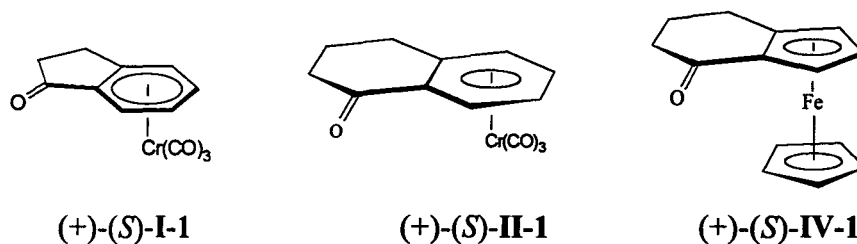
⁶(a) Fischer ; Ofele *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2532. (b) Davies, S.G. *Organotransition Metal Chemistry: Application to Organic Synthesis* ; Pergamon Press, Oxford, 1982.

⁷Terrier, F. ; Farrell, P.G. ; Lelievre, J. ; Top, S. ; Jaouen, G. *Organometallics* **1985**, 4, 1291.

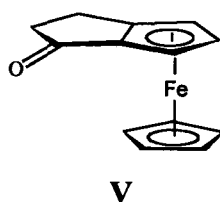
Tout d'abord, l'effet attracteur du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ entraîne une augmentation de l'acidité des protons aromatiques⁸ (1) et benzyliques⁹ (2). Il facilite les substitutions (3) ainsi que les additions nucléophiles sur le noyau aromatique¹⁰. Le schéma 1 résume l'essentiel de ces effets.



Ce chapitre présentera la synthèse du (+)-(*S*)-indan-1-one tricarbonylchrome (+)-(*S*)-**I-1**, du (+)-(*S*)-tétral-1-one tricarbonylchrome (+)-(*S*)-**II-1** et du (+)-(*S*)-1,2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène (+)-(*S*)-**IV-1** optiquement purs.



D'autre part, une nouvelle synthèse d'une cétone ferrocénique cyclique à cinq chaînons, le 1, 2-(α -oxotriméthylène)ferrocène **V**, a été tentée.



Enfin, les cétones (+)-(*S*)-**I-1**, (-)-(*R*)-**I-1**, (+)-(*S*)-**II-1** et (+)-(*S*)-**IV-1** seront utilisées dans la synthèse d'aminoalcools de haute pureté optique.

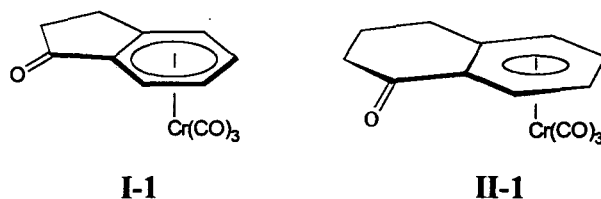
⁸(a) Card, R.J. ; Trahanovsky, W.S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2556. (b) Card, R.J. ; Trahanovsky, W.S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2560.

⁹(a) Jaouen, G. ; Top, S. ; McGlinchey, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *195*, C5-C8. (b) Kerbert, R.C. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *254*, 131. (c) Cecon, A. ; Gambaro, A. ; Romanin, A.M. ; Venzo, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *254*, 199. (d) Cecon, A. ; Gambaro, A. ; Romanin, A.M. ; Venzo, A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *275*, 209. (e) Trahanovsky, W.S. ; Card, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2897. (f) Jaouen, G. ; Meyer, A. ; Simonneaux, G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1975**, *20*, 813. (g) Sénéchal-Tocquet, M.C. ; Sénéchal, D. ; Le Bihan, J.Y. ; Gentric, D. Caro, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 121.

¹⁰Semmelhack, M.F. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M. ; Fleming, I, Eds ; Pergamon Press : Orford, 1995, vol 12, 517.

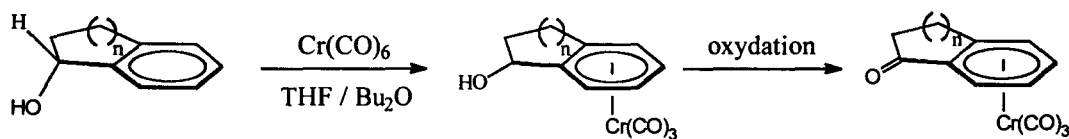
PREMIERE PARTIE**SYNTHESES ENANTIOSELECTIVES DE CETONES CYCLIQUES** **η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUES CHIRALES****1°- SYNTHESE DE L'INDAN-1-ONE-TRICARBONYLCHROME ET DE LA TETRAL-1-ONE-TRICARBONYLCHROME OPTIQUEMENT PURS.**

Il existe de nombreuses méthodes¹¹ de synthèse des complexes arénetricarbonylchrome de l'indanone **I-1** et de la tétralone **II-1** optiquement purs.



La complexation directe de l'indanone ou de la tétralone par l'hexacarbonylchrome est possible mais conduit à un mélange racémique de cétones avec des rendements chimiques médiocres¹² (12-14 %). En revanche, les alcools benzyliques se complexent aisément et peuvent être facilement oxydés. (Schéma 2)

Schéma 2 : Complexation et oxydation d'alcools aromatiques

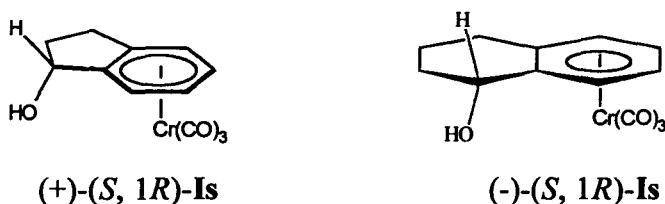


$n = 1$: **I-1** et $n = 2$: **II-1**.

¹¹Solladié-Cavallo, A. *Advanced in Metal-Organic Chemistry* ; JAI Press Inc., 1989, Vol 1, pg 99-133.

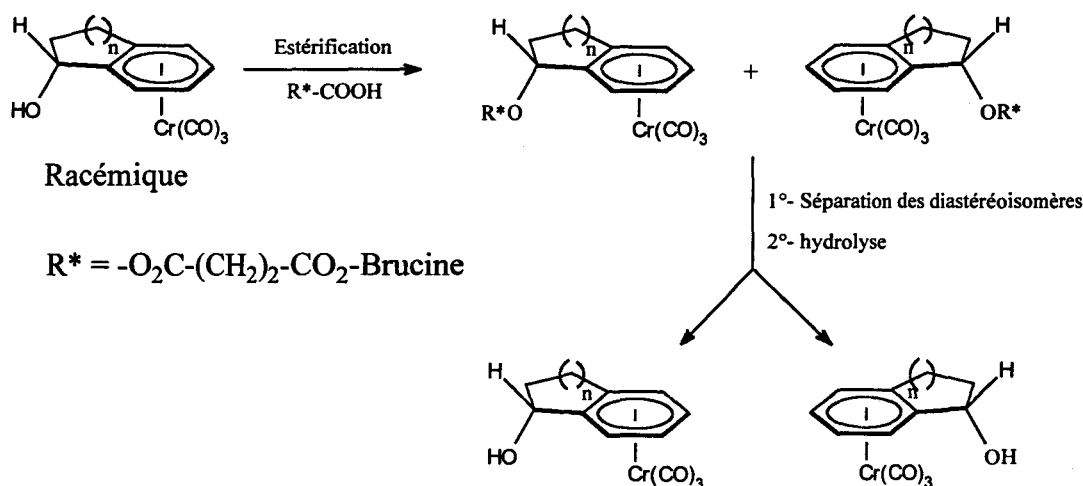
¹²Dabard, R. ; Jaouen, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974, 7-8, 1639.

1-1°-Synthèse d'indan-1-ol tricarbonylchrome et de tétral-1-ol tricarbonylchrome optiquement purs.



Nous avons vu dans le chapitre I que les complexes syn de l'indan-1-ol tricarbonylchrome **Is** et du tétral-1-ol tricarbonylchrome **IIs** pouvaient être dédoublés par transestérification enzymatique avec d'excellentes puretés optiques (ee ~100 %). (cf. chapitre I, § 3 et 4) Dans une étude antérieure, ces complexes ont été résolus par Jaouen et coll. par séparation des diastéréoisomères obtenus après estérification par l'acide succinique¹³. (Schéma 3).

Schéma 3 : Dédoublément des alcools **Is** et **IIs** par l'acide succinique



Une autre approche consiste à complexer l'indan-1-ol et le tétral-1-ol optiquement purs obtenus après une réduction énantiosélective¹⁴ de l'indanone ou de la tétralone en présence de catalyseurs chiraux¹⁵.

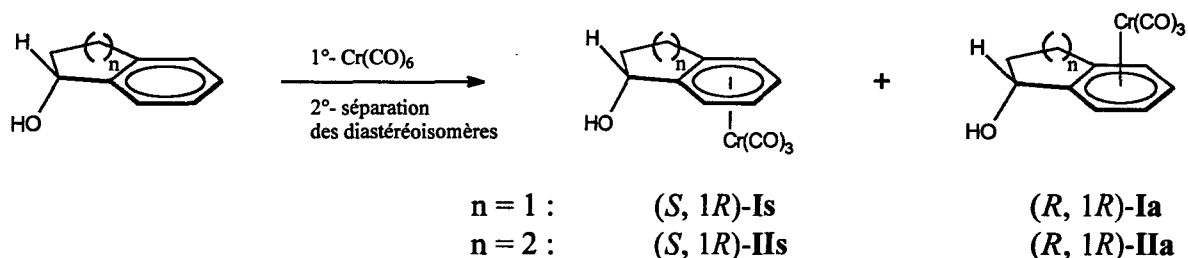
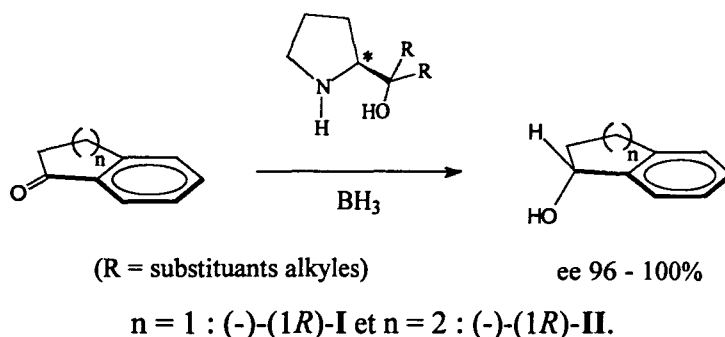
¹³Jaouen, G. ; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4667.

¹⁴(a) Revues sur les réductions énantiosélectives de cétones : Wallbaum, S. ; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475. (b) Deloux, L. ; Srebnik, M. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 763.

¹⁵(a) Jones, T.K. ; Mohan, J.J. ; Xavier, L.C. ; Blacklock, T.J. ; Mathre, D.J. ; Sohar, P. ; Jones, E.T.T. ; Reamer, R.A. ; Roberts, F.E ; Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 763. (b) Di Simone, B.S. ; Savoia, D. ; Tagliavini, E. ; Umami-Ronchi A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 301. (c) Masui, M. ; Shioiri, T. *Synlett* **1996**, *49*. (d) Demir, A.S. ; Mecitoglu, I. ; Tanyeli, C. ; Gülbeyaz, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3359.

Après complexation, les diastéréoisomères *syn* et *anti* sont séparés sur une colonne de gel de silice¹⁶. (Schéma 4)

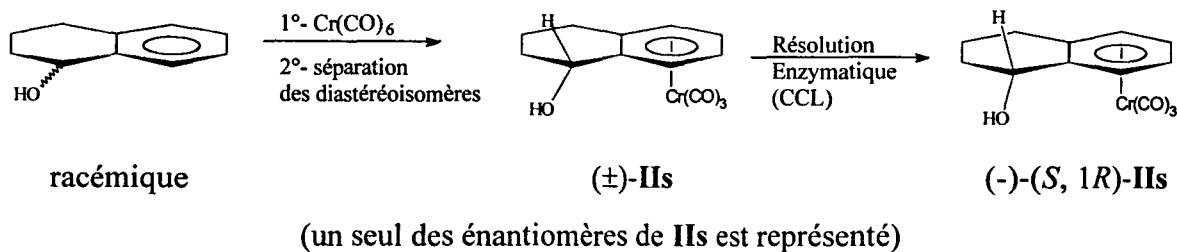
Schéma 4 : Réduction énantiosélective de cétones cycliques et complexation des alcools obtenus



Dans le cadre de ce travail, le (+)-(*S*)-indan-1-one tricarbonylchrome (+)-(*S*)-I-1 est obtenu à partir du (-)-(*R*)-indanol commercial (ee ~98 %). La première étape de complexation est réalisée selon la même procédure décrite dans le chapitre I (§ 3); le rendement global est de 70 % (les proportions des diastéréoisomères *syn-anti* sont respectivement de 80 % et 20 %).

Quant au (-)-(*S*, 1*R*)-tétral-1-ol tricarbonylchrome (-)-(*S*, 1*R*)-IIs, il est obtenu par résolution enzymatique selon la méthode décrite dans le chapitre I. (cf chapitre I, § 3-4). (Schéma 5)

Schéma 5 : Synthèse du (-)-(*S*, 1*R*)-tétral-1-ol tricarbonylchrome (-)-(*S*, 1*R*)-IIs.

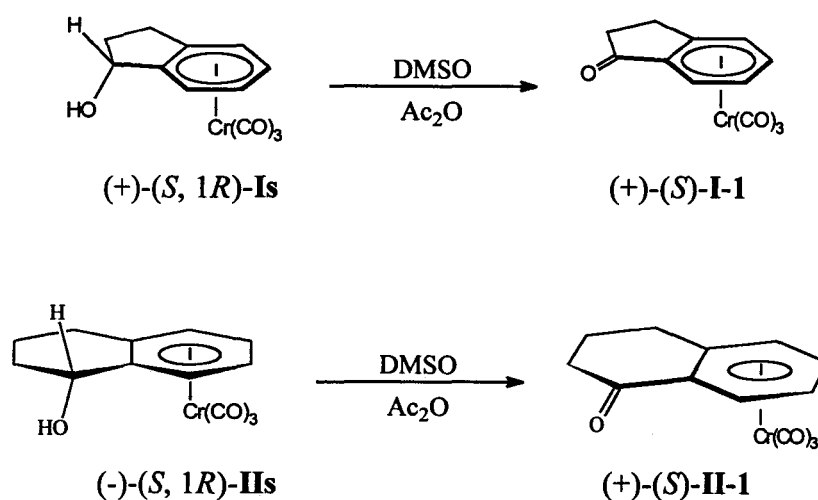


¹⁶(a) Schmalz, H.G. ; Millies, B. ; Bats, J.W. ; Dürner, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, *31*, 631. (b) Schmalz, H.G. ; Majdalani, A. ; Geller, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4777.

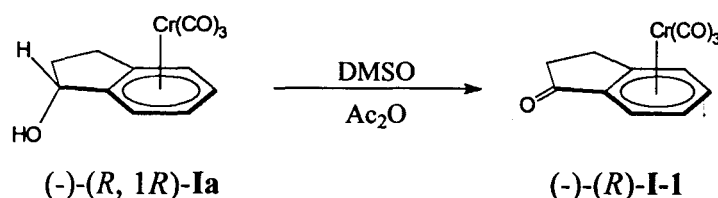
1-2°-oxydation de l'indan-1-ol tricarbonylchrome et du tétral-1-ol tricarbonylchrome optiquement purs.

Les complexes arénetricarbonylchrome sont très sensibles à l'oxydation et imposent donc l'utilisation d'oxydants doux. Jaouen et coll.¹³ furent les premiers à montrer l'efficacité du MnO₂ pour l'oxydation des alcools tricarbonylchrome. Par la suite, Levine et coll. proposèrent une autre alternative avec le mélange oxydant DMSO-anhydride acétique¹⁷. Cette dernière méthode simple et douce permet d'oxyder quantitativement et sans décomplexation les alcools tricarbonylchrome. Elle s'effectue à température ambiante durant 6 heures pour les complexes de l'indanol et de 18 heures pour le tétral-1-ol tricarbonylchrome.

Ainsi, les diastéréoisomères *syn* conduisent aux énantiomères cétoniques *S* :

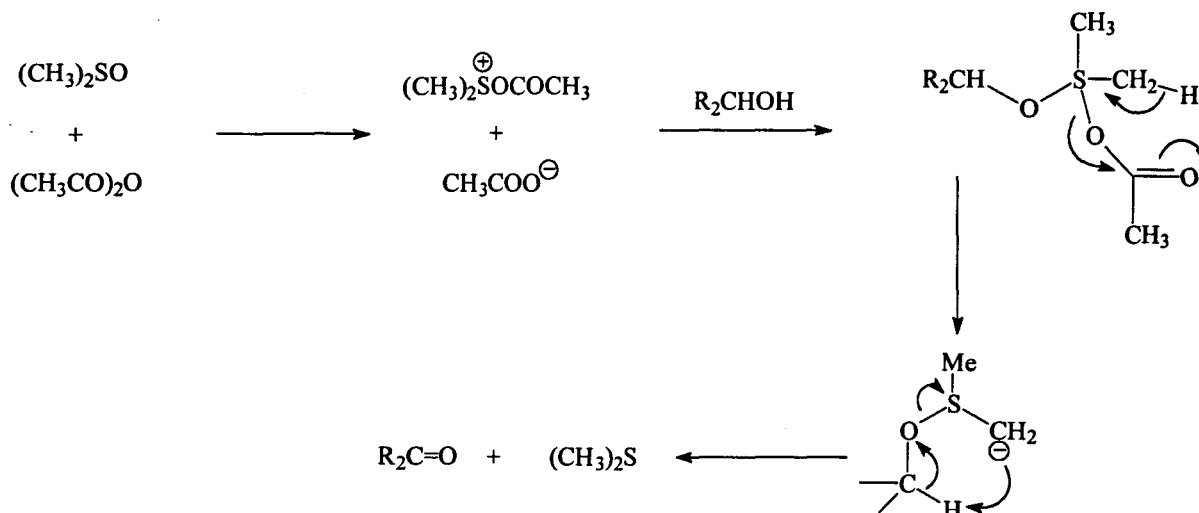


tandis que les alcools *anti* conduisent aux énantiomères cétoniques *R* :



¹⁷(a) Levine, S.G. ; Gopalakrishnan, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1239. (b) McKay, M.K. ; Siwek, M.J. ; Green, J.R. *Synthesis*, **1996**, 1203.

Le mécanisme de cette réaction a été détaillé par Albright et Goldman¹⁸ dès 1962. Il peut être résumé selon le schéma réactionnel suivant :



2°- SYNTHÈSE ET RESOLUTION DU 1, 2-(α -OXOTETRAMETHYLENE)FERROCÈNE.

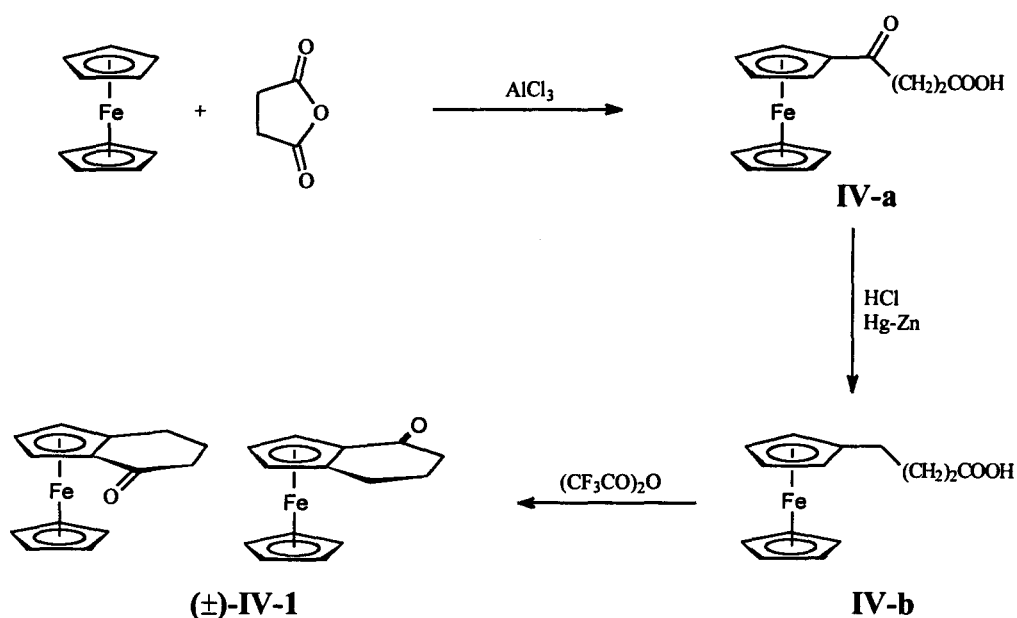
2-1°-Synthèse du (\pm)-1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène.

La première synthèse du 1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène (\pm)-IV-1 date de 1957 par Rinehart et coll.¹⁹. Cette synthèse se fait en 3 étapes. Tout d'abord, ils ont effectué une acylation de Friedel et Craft avec de l'anhydride succinique sur le ferrocène en présence de chlorure d'aluminium AlCl_3 . Cette réaction se fait à température ambiante pendant deux heures dans le chlorure de méthylène et conduit, après hydrolyse et purification, à l'acide 4-ferrocényl-4-oxo-propanoïque IV-a. Le rendement obtenu est de 79 %.

Dans la seconde étape, la fonction cétone du composé IV-a est réduite grâce à la réaction de Clemmensen (Hg-Zn/HCl) ; L'acide 4-ferrocényl-butanoïque IV-b est alors obtenu avec un rendement de 90 %. Pour terminer, l'acide IV-b peut être cyclisé en position 2 sur le ferrocène en présence d'acide polyphosphorique. Le rendement est faible (44 %) mais il peut être amélioré en utilisant de l'anhydride trifluoroacétique : nous obtenons alors le 1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène racémique (\pm)-IV-1 avec un rendement de 81 %. Le rendement global de cette synthèse est de 58 %. (Schéma 6)

¹⁸Albright, J.D. ; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2416.

¹⁹(a) Rinehart, K.L ; Curby, R.J. ; Sokol, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 3290. (b) Rinehart, K.L ; Curby, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 3420.

Schéma 6 : Synthèse du 1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène racémique (\pm)-IV-1

2-2°- Résolution du (\pm)-1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène.

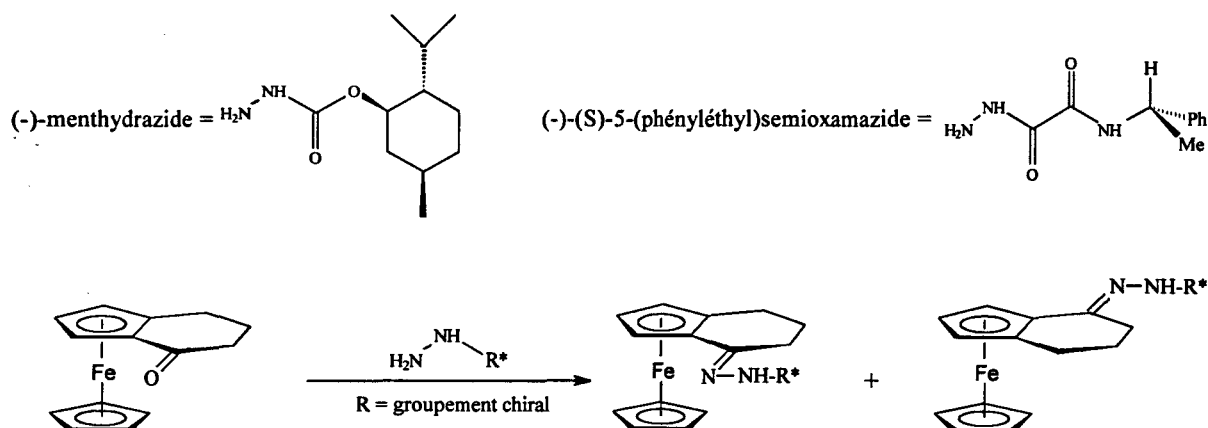
Thomson fut le premier à résoudre le (\pm)-1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène par séparation des méthylhydrazones obtenus après condensation d'une hydrazine chirale : le (-)-menthylhydrazide²⁰. Cette méthode donne d'excellents rendements optiques (~100 %) mais les rendements chimiques médiocres (18 %) la rendent inapplicable dans notre synthèse (Schéma 7). De même, de nombreux aldéhydes organométalliques ont été dédoublés en utilisant le (-)-(*S*)-5-(α -phényléthyl)semioxamide comme auxiliaire chiral²¹. Cependant, des travaux récents menés au laboratoire²² ont montré que la cétone ferrocénique (\pm)-IV-1 ne pouvait être résolue par cette méthode. En effet, l'hydrolyse acide des semioxazones obtenues conduit à une racémisation du milieu.

²⁰Thomson, J.B. *Tetrahedron Lett.* 1959, 26.

²¹(a) Solladié-Cavallo, A. ; Solladié, G. ; Tsamo, E. *Inorg. Syn.* 1985, 23, 85. (b) Solladié-Cavallo, A. ; Solladié, G. ; Tsamo, E. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4189.

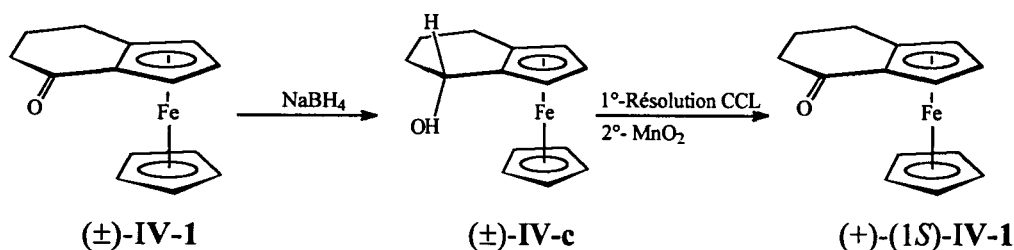
²²Mathivet, T. Mémoire de DEA, 1994.

Schéma 7



Néanmoins, l'alcool 1, 2-(α -hydroxytétraméthylène)ferrocène (\pm)-IV-c peut subir un dédoublement cinétique²³ en présence de la lipase de *Candida cylindracea* avec un ee de 98 %. Cet alcool est facilement accessible par réduction de la cétone (\pm)-IV-1 en présence de NaBH_4 . Cette réaction conduit sélectivement à l'alcool endo (syn). Il suffit ensuite de réoxyder l'alcool (*S*, 1*R*)-V-c optiquement pur en présence de MnO_2 pour obtenir la cétone (+)-IV-1. (Schéma 8)

Schéma 8 : Résolution du (\pm)-1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène (\pm)-IV-1.

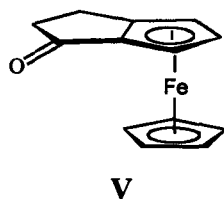


²³Izumi, T. ; Tamura, F ; Sasaki, K *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1992, 65, 2784.

3°- TENTATIVE DE SYNTHÈSE DU 1, 2-(α -OXOTRIMETHYLENE)FERROCENE.

3-1°- Etude bibliographique.

Afin d'homogénéiser notre étude, nous nous sommes également intéressés à la synthèse d'une cétone cyclique à cinq chaînons ferrocénique ou 1, 2-(α -oxotriméthylène)ferrocène V.



Selon la littérature, uniquement trois publications décrivent cette synthèse. Dans la première, en 1972, Shirafuji et coll.^{24a} ont obtenu la cétone (-)-(S)-V à partir du (+)-(S)-(N- α -pipécolylméthyl)ferrocène en 14 étapes. Puis, en 1982, Eilbracht et coll.^{24b} ont proposé une autre méthode à partir du spiro[2,4]hepta-4,6-diène. Enfin, en 1984, Hafner et coll.^{24c} développèrent une procédure photochimique à partir 3-(diméthylamino)-1,2-dihydropentalène.

Malheureusement, l'ensemble de ces techniques difficiles et longues n'offre que des rendements globaux faibles (~2 %). Ces synthèses sont donc inadaptées dans notre synthèse de catalyseurs aminoalcools d'autant plus qu'il faudra ensuite dédoubler cette cétone.

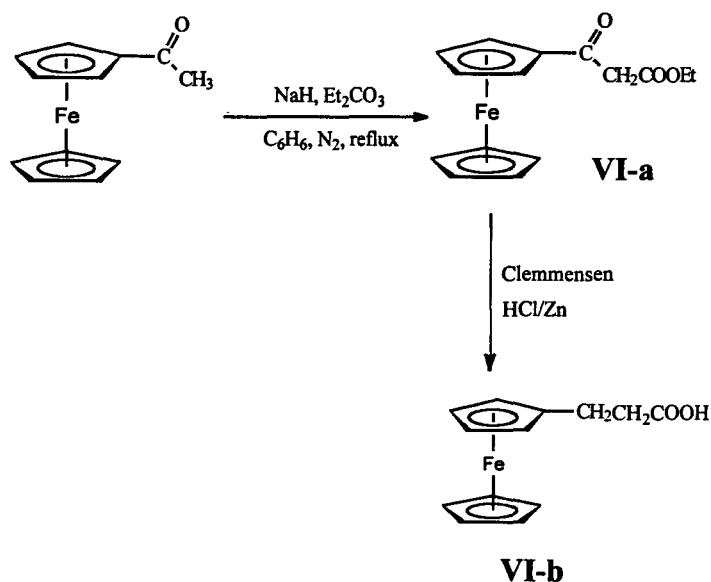
Dans ce contexte, il nous est apparu nécessaire de mettre au point une nouvelle méthode rapide et présentant de bons rendements chimiques.

²⁴(a) Shirafuji, T. ; Odaira, A. ; Yamamoto, Y. ; Nozaki, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1972, 45, 2884. (b) Eilbracht, P. ; Totzauer, W. *Chem Ber.* 1982, 115, 1669. (c) Bickert, P. ; Hildebrandt, B. ; Hafner, K. *Organometallics* 1984, 3, 653.

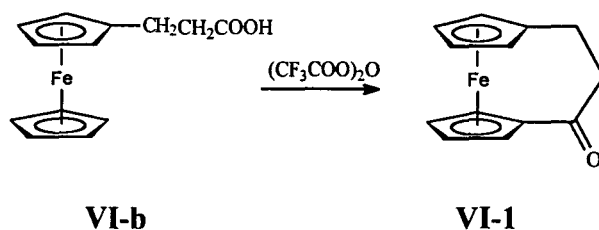
3-2°- Synthèse du 1,1'- α -oxo-[3]-ferrocénophane.

Notre première approche aurait pu s'inspirer de la méthode de synthèse du 1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène IV-1. Rinehart et coll.²⁵ ont montré qu'il est possible d'obtenir le 3-ferrocényl-3-oxo-propanoate d'éthyle VI-a à partir de l'acétylferrocène. Cette réaction est faite à reflux de benzène en présence d'hydrure de sodium et de carbonate de diéthyle. Par la suite, la cétone est réduite par la réaction de Clemmensen. Cette étape provoque également l'hydrolyse de l'ester et conduit à l'acide 3-ferrocényl-propanoïque VI-b (Schéma 9).

Schéma 9



Malheureusement, l'étape finale de cyclisation en milieu acide conduit sélectivement au 1,1'- α -oxo-[3]-ferrocénophane VI-1 :

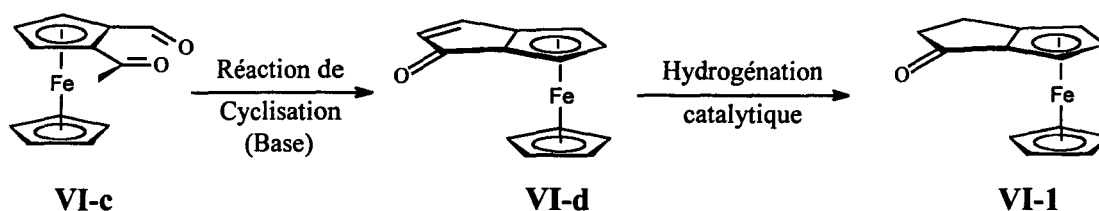


²⁵ Rinehart, K.L ; Curby, R.J ; Gustafson, D.H ; Harrison, K.G ; Bozak, R.E ; Bublitz, D.E *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 3263.

3-3°- Stratégie du 2-acétyl-1-formylferrocène.

Afin de contourner le problème lié à la cyclisation sélective en positions 1-1', nous avons envisagé de substituer le ferrocène en positions 1-2 par des groupements qui permettraient d'effectuer une cyclisation intramoléculaire. Ainsi, nous nous sommes orientés vers la synthèse du 1-acétyl-2-formyl-ferrocène VI-c. Après une cyclisation intramoléculaire du complexe VI-c, le composé intermédiaire VI-d obtenu subirait une réduction catalytique et conduirait à la cétone VI-1. (Schéma 10)

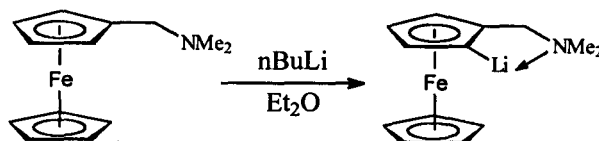
Schéma 10 : Synthèse envisagée



↳ Synthèse du 2-Acyl-1-formylferrocène.

Depuis les travaux de Barakat et coll., l'oxydation des amines en aldéhydes par le MnO_2 est connu²⁶. Utilisant cette méthode, Schlögl et Walser ont obtenu avec un faible rendement (19 %) le 1, 1'-diformylferrocène à partir du 1,1'-di(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocène²⁷. De plus, la lithiation du (N, N-diméthylamino)méthylferrocène présente l'avantage de s'effectuer sélectivement en position 2 (ortho) dans l'éther en présence de nButyllithium. Cette propriété, très sensible aux conditions de réaction, est liée à un effet participatif de doublet libre de l'azote²⁸ (Schéma 11). A partir de ces travaux, le (N,N-diméthylaminométhyl)ferrocène apparaît donc comme un synthon formyl et orientant la lithiation en *ortho*.

Schéma 11



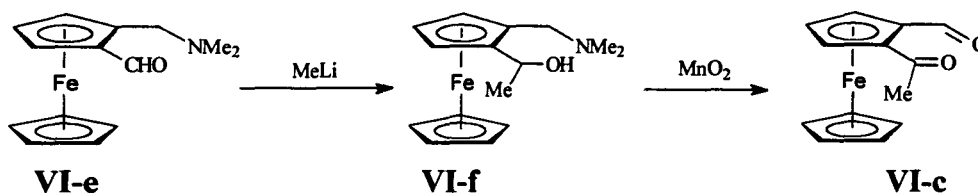
²⁶ Barakat, M. Z.; Wahab, M. F. A.; El-Sadr, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4685.

²⁷ Schlögl, K.; Walser, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *56*, 5885.

²⁸ (a) Slocum, D.W.; Rockett, B.W.; Hauser, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1241. (b) Aratani, T.; Gonda, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5453.

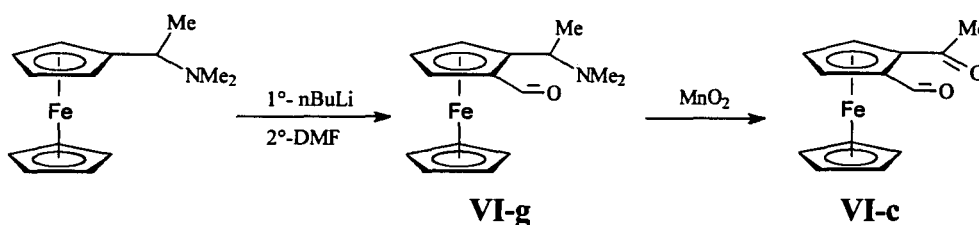
A notre connaissance, aucune synthèse du 2-Acyl-1-formylferrocène **VI-f** n'a été décrite auparavant. Dans un premier temps, nous avons synthétisé le 1-formyl-2-(N,N-diméthylaminométhyl)-ferrocène **VI-e** par condensation du DMF sur le 2-lithium-1-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocène²⁸. Par la suite, nous avons condensé le méthyllithium quantitativement sur la fonction aldéhyde du complexe **VI-e**. L'aminoalcool **VI-f** obtenu est par la suite oxydé en présence de MnO_2 et conduit au 2-acyl-1-formylferrocène **VI-c** avec un rendement global de 86 %. (Schéma 12)

Schéma 12



Le complexe ferrocénique **VI-c** peut aussi être obtenu par une autre méthode : le 2-(1-formyl-ferrocényl)-(N,N-diméthyl)éthylamine **VI-g**, synthétisé à partir du 1-ferrocényl-(N,N-diméthyl)éthylamine, est oxydé en présence de MnO_2 et conduit également au 1-acétyl-2-formylferrocène **VI-c**. Le rendement de cette dernière réaction est de 62 %. (Schéma 13)

Schéma 13

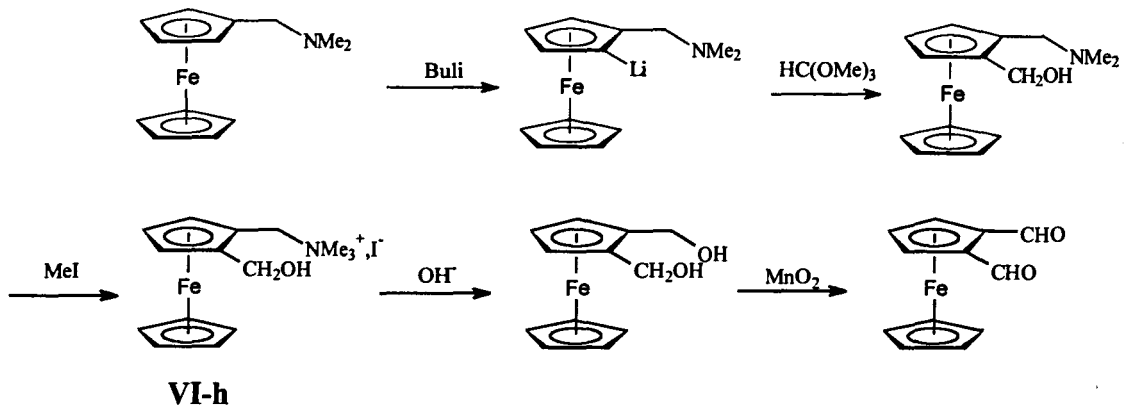


↳ Extension de cette méthode à d'autres dérivés 1, 2 dicarboxyferrocènes.

C'est en 1966 que Tirouflet et Moïse établirent la première synthèse du 1, 2 diformylferrocène²⁹ **VI-h**. Cette synthèse se décompose en quatre étapes à partir du (N, N diméthylamino)méthylferrocène. D'abord, ils ont synthétisé le 2-[(N,N-diméthylaminométhyl)-ferrocényl]-éthanol en présence de trioxyméthylène. Par la suite, le groupement aminé est quaternisé par l'iodure de méthyle puis l'action de la potasse sur l'iodure obtenu conduit au 1, 2-dihydroxyméthylferrocène. Enfin, le diol est oxydé et donne le dérivé ferrocénique **VI-h** (Schéma 14).

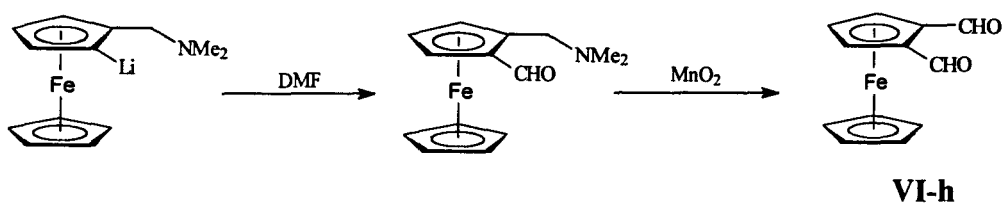
²⁹ Tirouflet, J; Moïse, C. C. R. Acad. Sci. Serie C 1966, 262, 1889.

Schéma 14



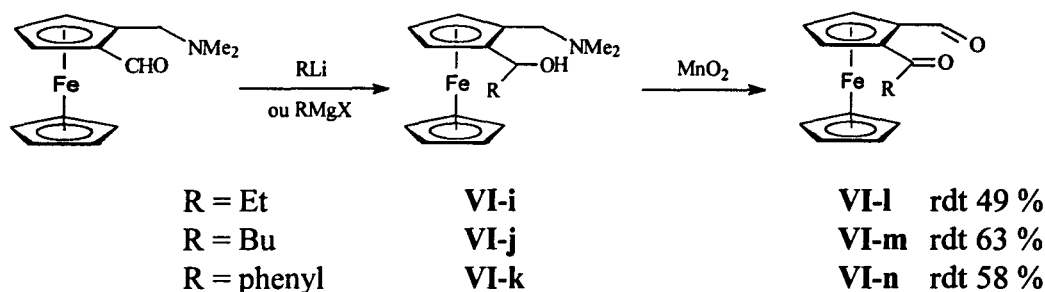
Nous avons donc appliqué notre méthode afin d'améliorer cette synthèse. Ainsi, le 1-formyl-2-(N, N-diméthylméthyl)aminoferrocène peut être directement oxydé en 1, 2 diformylferrocène VI-h en présence de MnO_2 . Le rendement global de cette synthèse est de 80 %. (Schéma 15)

Schéma 15



De même, nous avons étendu notre étude à d'autres types de dérivés 2-acyl-1-formylferrocène. Divers nucléophiles (RLi ou $RMgX$) ont été condensés sur l'aldéhyde ferrocénique VI-e. Les aminoalcools obtenus VI-i-k ont été ensuite oxydés et ont conduit aux dérivés 2-acyl-1-formylferrocène VI-l-n (Schéma 16)

Schéma 16

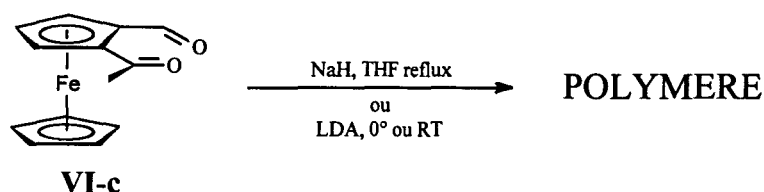


Cette étude a été approfondie dans de nouvelles applications en synthèse³⁰. Ce travail sortant du cadre de ce mémoire ne sera pas développé davantage ici.

↳ Réaction de cyclisation appliquée au 2-acétyl-1-formylferrocène.

Dans un premier temps, nous avons porté à reflux le complexe VI-c très dilué dans le toluène en présence de NaH. Après 30 minutes, nous avons récupéré un solide rouge insoluble dans l'ensemble des solvants organiques usuels. La R.M.N ne nous a pas permis de déterminer la structure exacte de ce composé mais nous pouvons raisonnablement supposer la formation d'un polymère. (Schéma 17)

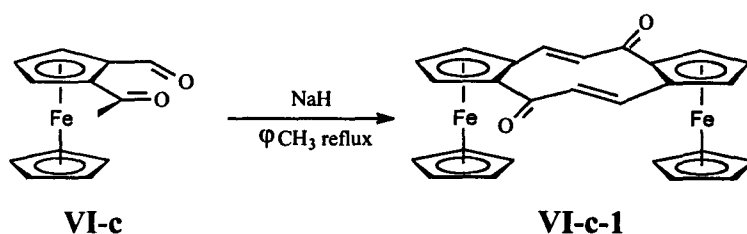
Schéma 17



Par la suite, divers protocoles expérimentaux (température, ordre et vitesse d'addition des réactifs ainsi que de nombreuses bases, HO⁻, NH₂⁻, LDA, et solvants) ont été appliqués. Malheureusement, aucune réaction ne se produit. Signalons néanmoins quelques cas particuliers. En effet, si nous injectons très lentement (3h30) une solution diluée de complexe VI-c (100 mg dans 20 ml de toluène) dans une suspension de NaH à reflux dans le toluène, nous obtenons le dimère VI-c-1. Le rendement est de 42 % (Schéma 18).

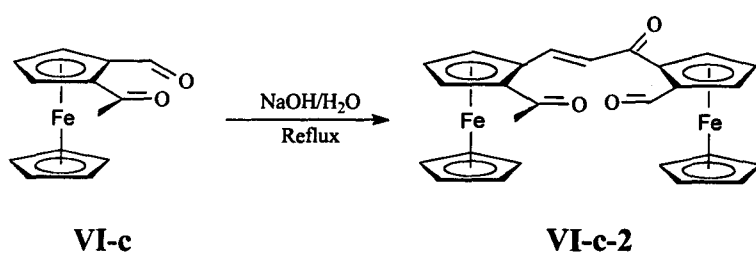
³⁰ Malfait, S. ; Péliniski, L. ; Maciejewski L. ; Brocard, J *Synlett* 1997, 7, 830.

Schéma 18



Tandis que si nous portons à reflux une solution du dérivé ferrocénique VI-c dans le toluène en présence de soude, alors c'est le dimère VI-c-2 qui est obtenu après 45 minutes. (Schéma 19) Le rendement est de 22 %.

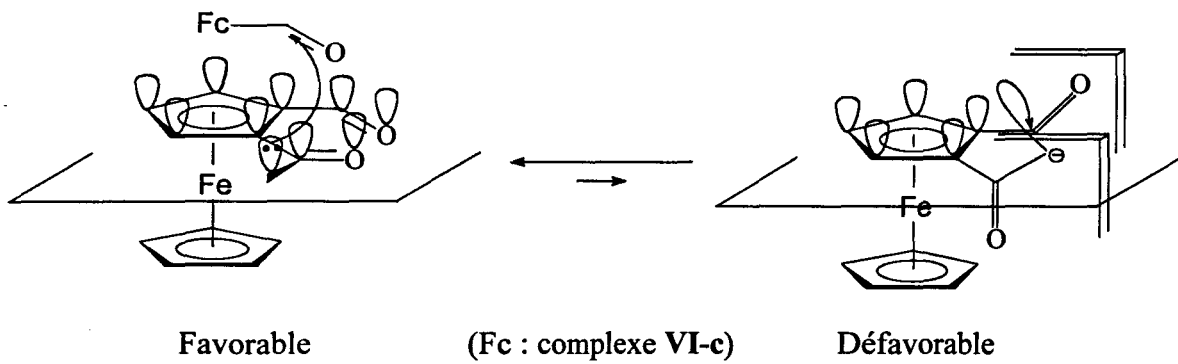
Schéma 19



A partir de ces résultats, nous pouvons envisager l'hypothèse suivante : chacun des substituants du ferrocène est en libre rotation. Cependant cette rotation est limitée et, par conjugaison des orbitales p des groupements carboxyles et du cycle ferrocénique, la position de ces substituants dans le plan de cycle du ferrocène est favorisée. Nous savons que pour effectuer une condensation d'un nucléophile sur un carboxyle, ce nucléophile doit se positionner perpendiculairement au plan du carboxyle³¹. Dans notre cas, ces conditions sont difficiles à réunir. En revanche, lorsque les groupements formyles et acétyles sont dans leur conformation la plus favorable (dans le plan de cycle), la condensation intermoléculaire est facilitée : nous formons des dimères ou des polymères. (Schéma 20)

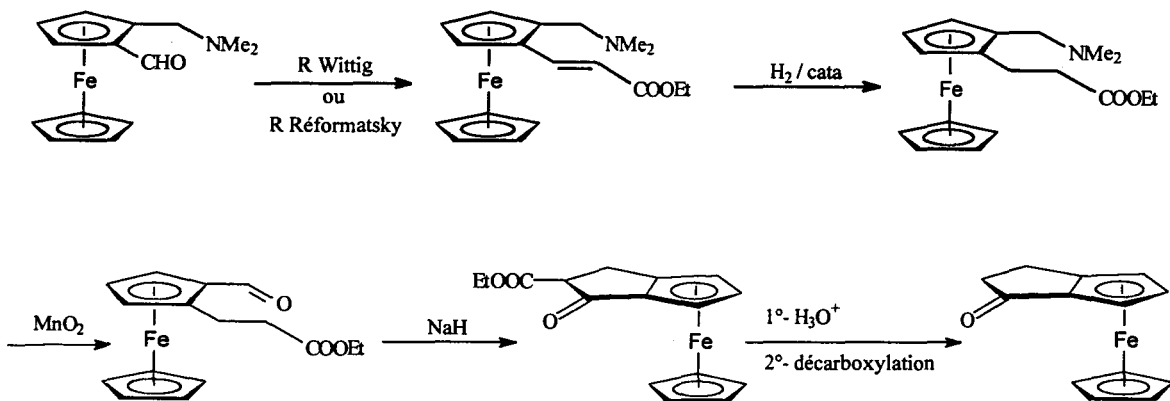
³¹ Deslonggchamps, P. *Stereielectronic Effects in Organic Chemistry* ; Pergamon Press, Vol. 1; 1983.

Schéma 20



Une nouvelle stratégie de synthèse, basée sur une substitution nucléophile intramoléculaire est actuellement en cours au laboratoire. Cette stratégie indépendante des conjugaisons orbitales devrait limiter les risques de polymérisation. (Schéma 21)

Schéma 21

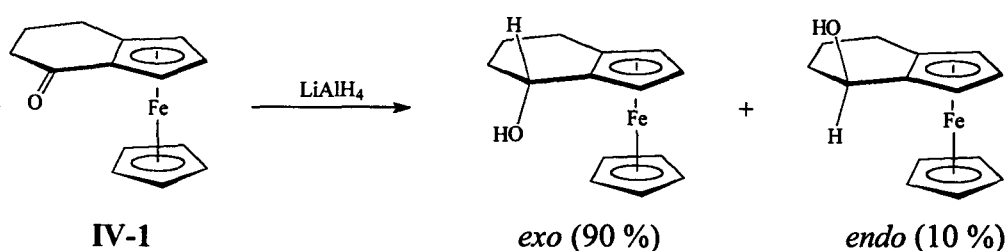


SECONDE PARTIE

SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE COMPLEXES AMINOALCOOLS CYCLIQUES

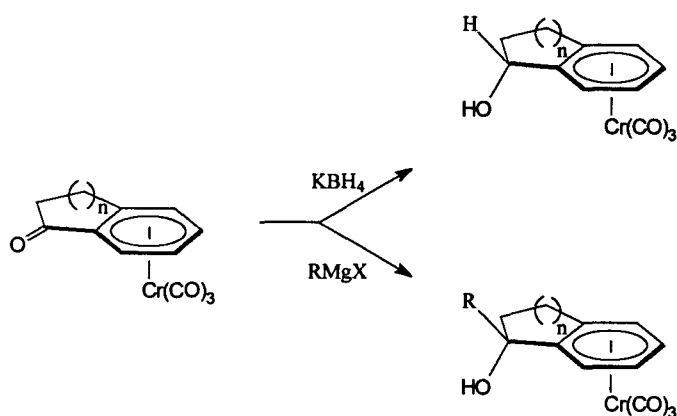
η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUE.

L'encombrement stérique important du tripode $\text{Cr}(\text{CO})_3$, ou du groupement ferrocénique protège la face *endo* des arènes vis-à-vis des réactifs. Cette attaque a donc lieu uniquement sur la face opposée au groupement métallique³². Ainsi, en 1960, Triflan et Backsai³³ ont montré que : la réduction de la cétone ferrocénique IV-1 par LiAlH_4 conduit à 90 % d'alcool *exo* (syn) et à 10 % d'alcool *endo* (anti) :



Par la suite, Jaouen et coll.³⁴ ont montré que l'attaque des nucléophiles sur les complexes arénetricarbonylchrome de l'indan-1-one I-1 et du tétral-1-one II-1 était aussi stéréospécifique. (Schéma 22).

Schéma 22 : réduction stéréosélective des cétones cycliques arénetricarbonylchrome



$n = 1$: I-1 et $n = 2$: II-1.

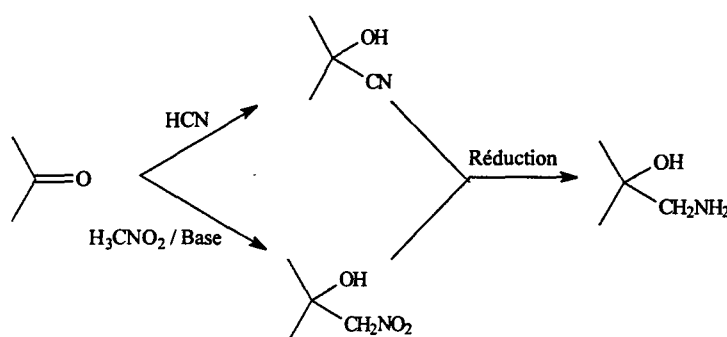
³² (a) Moise, C. ; Monin, J.P. ; Tirouflet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 5, 2048. (b) Wally, H. Kratky, C. ; Weissensteiner, W. ; Widhalm, M. ; Schlögl, K. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 450, 185. (c) Uemura, M. ; Isobe, K. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 767.

³³ Triflan, ; Backsai, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 13, 1.

³⁴ (a) Jaouen, G. ; Dabard, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 9-10, 2009 (b) Caro, B. ; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 24, 2061. (c) Meyer, A. ; Jaouen, G. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1974**, 787.

1°- SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE β AMINOALCOOLS.1°-1- Synthèse de β aminoalcools tricarbonylchrome.↳ Etude bibliographique.

Il existe deux méthodes classiques de synthèse de β aminoalcools à partir d'aldéhydes ou de cétones. Elles consistent en la condensation de groupements cyanure³⁵ ou nitrométhane³⁶, suivie d'une réduction de ces groupements en amine (Schéma 23).

Schéma 23 : Synthèse de β aminoalcools

Au début, la condensation du cyanure CN^- sur une fonction carboxyle était effectuée en présence de cyanogène HCN ³⁷. Puis Nagata et coll.³⁸ proposèrent plutôt d'utiliser le cyanure de diéthylaluminium (Et_2AlCN), plus réactif. Cependant, ces réactions sont réversibles. Afin de remédier à cet inconvénient, Evans et coll.³⁹ utilisèrent le cyanure de triméthylsilane (TMSCN , Me_3SiCN). Ce réactif permet d'obtenir directement l' α -silyloxynitrile dont la fonction alcool est protégée par un groupement triméthylsilane, ainsi la réaction n'est plus réversible. Evans et coll.⁴⁰ montrèrent également que l'utilisation d'acides de Lewis tels que ZnI_2 ou des éthers couronnes dans cette réaction améliorerait notablement le rendement. Le TMSCN , toxique et sensible à humidité, est très délicat à synthétiser. Ainsi, en 1978, Rasmussen et coll.⁴¹ proposèrent de le produire *in situ* à partir de Me_3SiCl et de KCN .

³⁵ Tchoubar, B. *C. R. Acad. Sci.* **1937**, 205, 34.

³⁶ (a) Dauben, H.J. ; Ringold, H.J. ; Wade, R.H. ; Andreson Jr, A.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2359. (b) Wollenberg, R.H. ; Miller, S.J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 35, 3219.

³⁷ Friedrich *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 2, Patai, Wiley, New York, 1983, pg 1345.

³⁸ (a) Nagata, W. ; Yoshioka, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 18, 1913. (b) Nagata, W. ; Yoshioka, M. ; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 94, 4654. (c) Nagata, W. ; Yoshioka, M. ; Murakami, M. *Org. Synth.* **1972**, 52, 96.

³⁹ (a) Evans, D.A. Truesdale, L.K. Carroll, G.L. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1973**, 55. (b) revue sur Me_3SiCN : Groutas, W.C. ; Felker, D. *Synthesis* **1980**, 861.

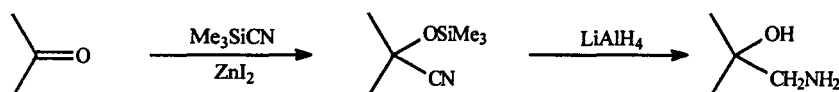
⁴⁰ (a) Evans, D.A. ; Hoffman, J.M. ; Truesdale, L.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5822. (b) Evans, D.A. ; Carroll, G.L. ; Truesdale, L.K. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 914.

⁴¹ Rasmussen, J.K. ; Heilmann, S.M. *Synthesis* **1978**, 219.

Cette dernière méthode qui impose des temps de réaction longs à de hautes températures fut améliorée par Sukata⁴² en fixant les sels de cyanure sur une résine XAD.

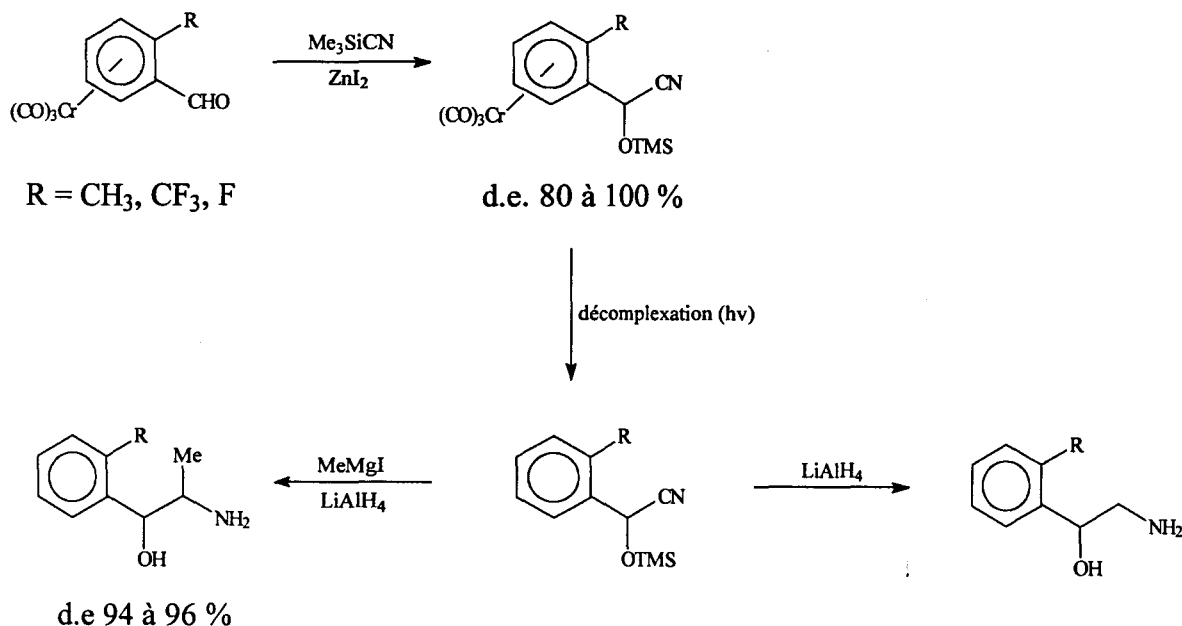
Pour terminer, le groupement nitrile est réduit en amine par la méthode de Nelson⁴³ en présence de LiAlH_4 . Cette réduction conduit également à la déprotection de l'alcool (Schéma 24)

Schéma 24 : Synthèse de β aminoalcools par le TMSCN



En 1987, Solladié-Cavallo et coll. utilisèrent le TMSCN pour obtenir des β -aminoalcools tricarbonylchrome⁴⁴ à partir de benzaldéhydes ortho substitués tricarbonylchrome. Ces chercheurs montrèrent également la très haute diastéréosélectivité (80 à 100 %) de l'addition de ce réactif sur ces complexes⁴⁵. Après décomplexation, les α -silyloxynitriles obtenus sont réduits en aminoalcools de type éphedrine par LiAlH_4 ou MeMgI/LiAlH_4 (Schéma 25). La condensation du nitrométhane en présence d'un grand excès de KF donna aussi de bonnes selectivités⁴⁵ (d.e. 86 %).

Schéma 25 : Synthèse d'aminoalcools de type éphedrine



⁴² Sukata, K. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3820.

⁴³ Amundsen, L.H. ; Nelson, L.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 242.

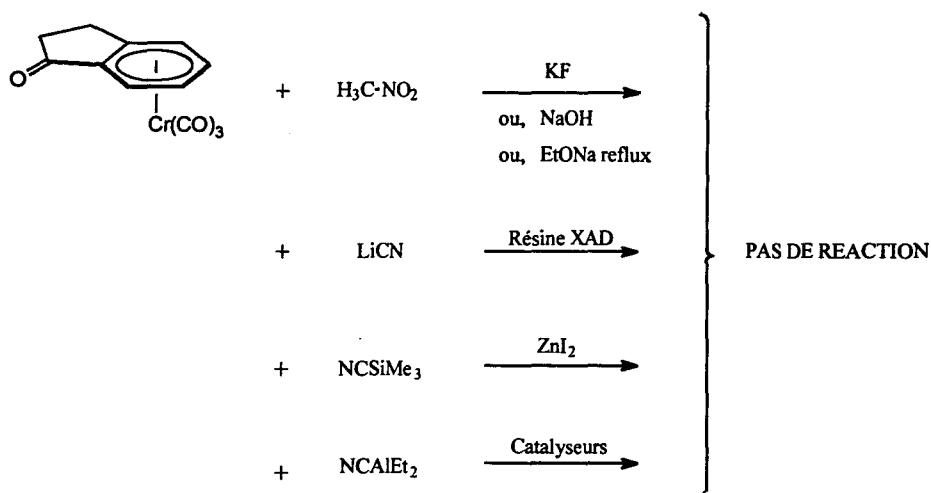
⁴⁴ Solladié-Cavallo, A. ; Dreyfus, A.C. *Chem. lett.* **1987**, 1583.

⁴⁵ Solladié-Cavallo, A. ; Bencheqroun, M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *403*, 159.

↳ Application à l'indan-1-one tricarbonylchrome (\pm)-I-1.

Nous avons utilisé l'ensemble de ces réactifs sur l'indan-1-one tricarbonylchrome (\pm)-I-1. Malheureusement, malgré de nombreuses tentatives et des conditions de réactions variées, ces essais ont été infructueux et nous récupérons intégralement la cétone initiale. (Schéma 26)

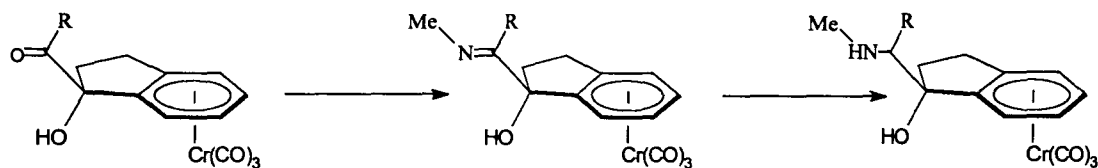
Schéma 26



Nous savons que la condensation du groupement nitrile est réversible et impose la protection de la fonction hydroxyle par le triméthylsilane ($-\text{OSiMe}_3$). Ce groupement protecteur comme le greffon tricarbonylchrome possède un encombrement stérique important d'où une gêne stérique de ces groupements l'un par rapport à l'autre : la protection par SiMe_3 ne peut donc se faire. De plus, le tripode $\text{Cr}(\text{CO})_3$ est très attracteur et favorise la forme énol de la cétone I-1, moins réactive⁴⁶.

↳ Réversibilité des condensations sur la cétone I-1 : Approche expérimentale.

Afin d'obtenir des β -aminoalcools, nous nous sommes orientés vers la synthèse des hydroxycétones I-1c ($\text{R} = \text{H}$) et I-1d ($\text{R} = \text{CH}_3$). Ces complexes seront ensuite convertis en imine puis réduits en aminoalcool :

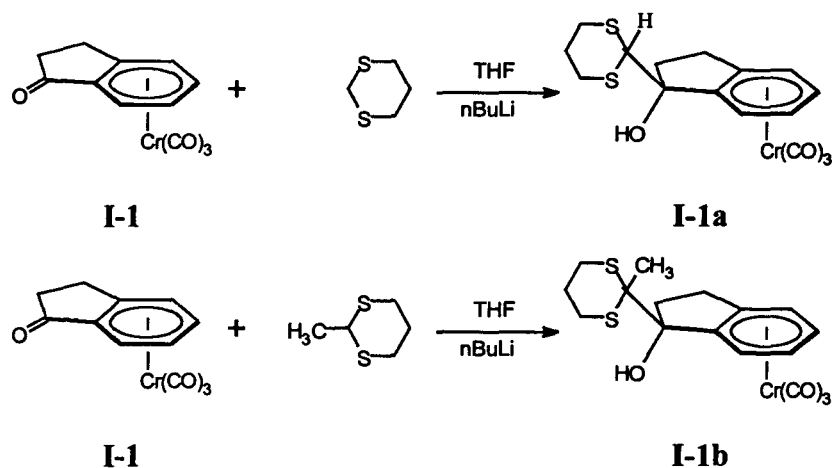


I-1c : $\text{R} = \text{H}$

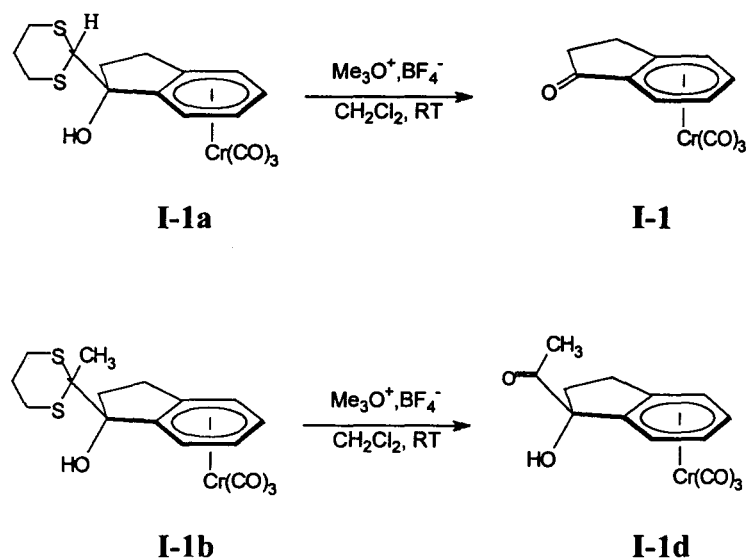
I-1d : $\text{R} = \text{CH}_3$

⁴⁶ Baldoli, C. ; Del Buttero, P. ; Licandro, E. *Tetrahedron Lett.* 1993, 49, 7943.

Nous avons, tout d'abord, condensé le 2-lithio-1,3-dithiane et le 2-lithio-2-méthyl-1,3-dithiane⁴⁷ sur la cétone **I-1**. Les complexes **I-1a** et **I-1b** sont obtenus avec des rendements de 69 % et de 46 % respectivement :



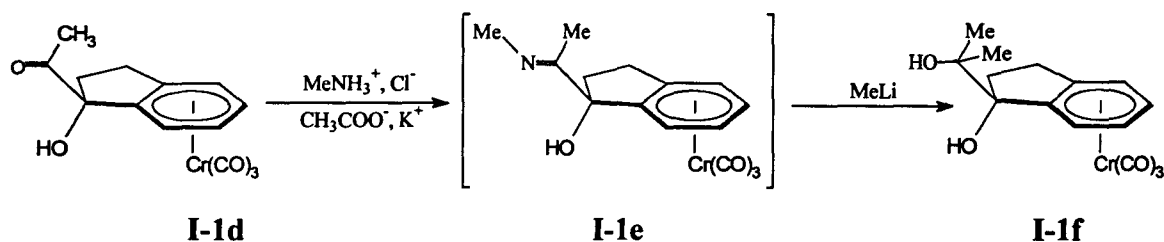
Les complexes **I-1a** et **I-1b** sont ensuite soumis à l'action du triméthylxonium tétrafluoroborate ($\text{Me}_3\text{O}^+, \text{BF}_4^-$) afin de libérer la fonction carbonyle⁴⁸. Pour le complexe **I-1a**, cette étape conduit à l'indan-1-one tricarbonylchrome initiale (rendement 90 %). Cependant, la déprotection du complexe **I-1b** fut plus performante et le complexe **I-1d** a pu être isolé avec un rendement de 80 % :



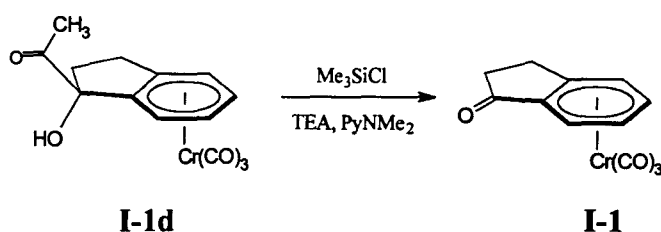
⁴⁷ Seebach, D. ; Corey, E.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231.

⁴⁸ Stahl, I. *Synthesis* **1981**, 135.

Le complexe **I-1d** est converti en imine **I-1e**. Instable, cette imine est difficile à purifier et à manipuler. Après les analyses R.M.N ^1H et infra-rouge confirmant la transformation de la fonction cétone en imine, le brut de réaction est soumis à une attaque nucléophile en présence de MeLi et conduit exclusivement au diol **I-1f** :



Afin de réduire l'influence de l'alcool, nous avons tenté de la protéger par du chlorure de triméthylsilane. Après quelques minutes, la solution initialement jaune prend une couleur orangée : le complexe **I-1d** se dégrade et nous récupérons de nouveau la cétone initiale **I-1** avec un rendement de 90 % :



D'après ces résultats, nous pouvons confirmer la grande instabilité des complexes possédant un groupement attracteur en position 1 de l'indan-1-ol tricarbonylchrome. Ceux-ci se réarrangent très facilement en cétone après élimination du substituant attracteur. Cet effet est d'autant plus important que le groupement est attracteur.

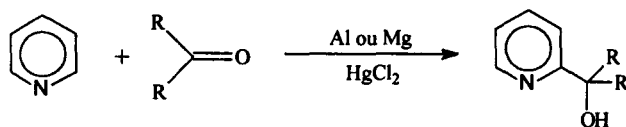
1°-2- Condensation de la pyridine.

La condensation de la pyridine sur des dérivés carbonylés présente un intérêt majeur en synthèse organique. Emmert et coll.⁴⁹ proposèrent dès 1939 une méthode à partir d'aluminium ou de magnésium en présence de chlorure de mercure, mais présentant des rendements faibles, cette réaction fut peu utilisée en synthèse⁵⁰. (Schéma 27).

⁴⁹ (a) Emmert, B. ; Asendorf, E. *Ber.* 1939, 72B, 1188. (b) Emmert, B. ; Picot, E. *Ber.* 1941, 74, 714.

⁵⁰ Lochte, H.L. ; Kruse, P.F. ; Wheeler, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 4477.

Schéma 27 : condensation de la pyridine



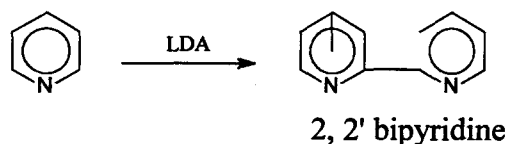
Depuis les travaux de Jones et Gilman⁵¹, en 1951, la lithiation des hétérocycles tels que la pyridine est bien connue. Cependant, l'alpha métallation directe de la pyridine est difficile car les risques d'attaques nucléophiles sont importants (Schéma 28).

Schéma 28 : Attaque nucléophile sur une pyridine



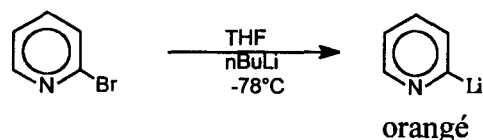
Néanmoins, Clarke et coll.⁵² ont réussi la lithiation de la pyridine en présence de LDA (lithium diisopropylamide) mais, dans ces conditions, ils isolèrent le 2, 2'-bipyridine (Schéma 29).

Schéma 29 : synthèse du 2, 2' bipyridine



En fait, cette métallation ne peut être obtenue que par échange halogène-métal en injectant lentement du 2-bromopyridine dans une solution de n-butyllithium dans le THF. Ce lithien hautement réactif doit être synthétisé et maintenu à basse température (-78°C) afin d'éviter tout risque de dégradation et de dimérisation. Après 20 minutes, nous obtenons la solution orangée de 2-lithiumpyridine⁵³ (Schéma 30).

Schéma 30 : Lithiation de la pyridine



⁵¹ Jones, R.G. ; Gilman, H. *Org. Synth.* **1951**, 6, 339.

⁵² Clarke, A.J. ; McNamara, S. ; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 30, 2373.

⁵³ Malmberg, H. ; Nilsson, M. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3981.

Le 2-lithiopyridine peut alors être condensé sur les cétones **(+)-I-1**, **(+)-II-1**, et **(+)-IV-1**. Après hydrolyse et purification, nous obtenons respectivement les aminoalcools **(+)-(S, 1S)-I-2**, **(+)-(S, 1S)-II-2**, et **(+)-(S, 1S)-IV-2** (Schéma 31). Les temps de réaction et les rendements sont résumés dans le tableau 1.

Schéma 31 : Condensation de la pyridine sur les cétones **(+)-I-1**, **(+)-II-1**, et **(+)-IV-1**.

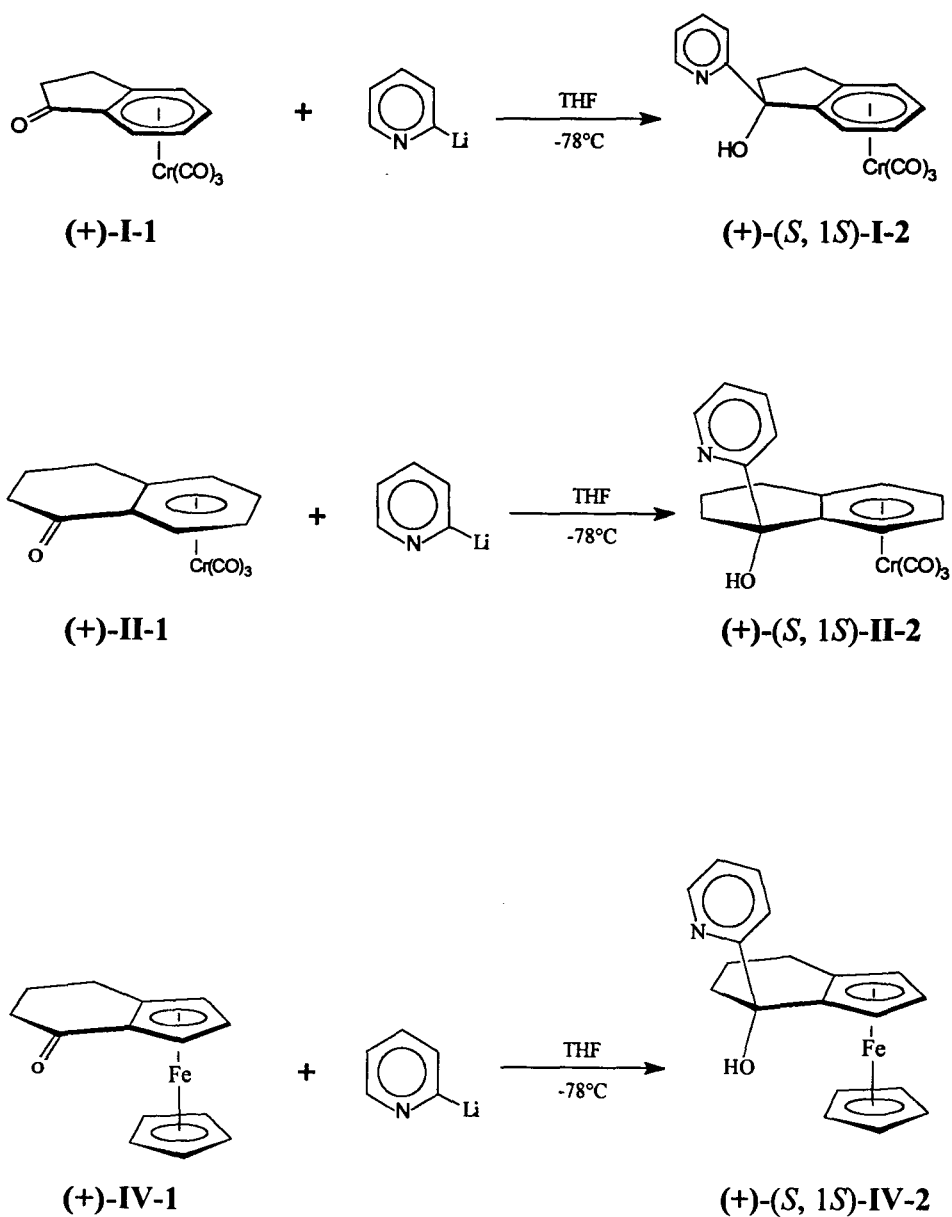


Tableau 1 : Condensation de la pyridine sur les cétones (+)-I-1, (+)-II-1, et (+)-IV-1.

Cétone	Aminoalcool	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
(+)-I-1	(+)-(S,1S)-I-2	3	71
(+)-II-1	(+)-(S,1S)-II-2	3	71
(+)-IV-1	(+)-(S,1S)-IV-2	3	55

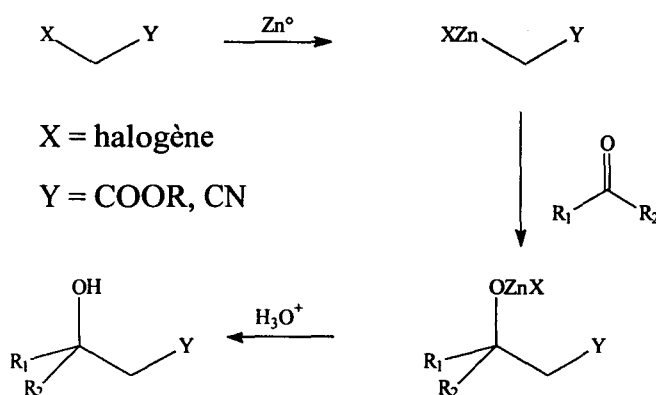
2°- SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE DE γ AMINOALCOOLS.

2-1°- A partir de la réaction de Réformatsky.

A- Généralités.

La réaction de Réformatsky permet la conversion d'aldéhydes et de cétones en β -hydroxyester ou en β -hydroxynitrile. Très utilisée en synthèse organique, celle-ci a fait l'objet de nombreuses études⁵⁴. Sous sa forme classique, cette réaction consiste en la formation d'un organozincique obtenu à partir d'un dérivé halogéné en présence de zinc. Le dérivé organométallique réagit par la suite sur un aldéhyde ou une cétone (Schéma 32).

Schéma 32 : Principe de la réaction de Réformatsky



⁵⁴ Fürstner, A. *Synthesis* 1989, 571.

La réaction de Réformatsky est dépendante de nombreux paramètres tels que la nature du solvant, la température de réaction, l'activation du métal, ou les facteurs influençant la chimio-, la régio-, et la stéréosélectivité.

↳ Le solvant

De nombreux solvants ont été testés dans la réaction de Réformatsky. Parmi eux, le diéthyléther, le tétrahydrofurane (THF), le 1, 4-dioxane et le diméthoxyméthane ont été privilégiés. Pour notre étude, nous avons utilisé le THF : très bon solvant des cétones (+)-I-1, (+)-II-1, (+)-IV-1.

↳ La température

La température est un facteur important dans la réaction de Réformatsky. En fait, il est nécessaire que le milieu réactionnel soit à reflux vif (110-120°C). Cette condition impose donc l'utilisation d'un ballon de réaction de grand volume surmonté d'un réfrigérant à eau possédant une grande surface de contact.

↳ Activation du zinc

Les travaux de Rieke⁵⁵ et de Gaudemar⁵⁶ ont montré que la métallation directe des composés halogénés par le zinc était difficile. Cependant, l'activation du zinc peut favoriser la réaction. Celle-ci se fait selon diverses méthodes : par réduction d'halogénure de zinc en présence de métaux alcalins⁵⁷, par du chlorure de triméthylsilane⁵⁸, ou par ultrason⁵⁹. Solladié-Cavallo et coll.⁶⁰ établirent, par exemple, l'unique méthode de synthèse de dérivés perfluoroalkyl aryl carbinols avec de bons rendements par addition, sous ultrason, d'iodure de perfluoroalkyle au benzaldéhyde tricarbonylchrome dans une suspension de zinc. (Schéma 33)

⁵⁵ Rieke, R.D. *Top. Curr. Chem.* **1975**, *59*, 1.

⁵⁶ Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 974.

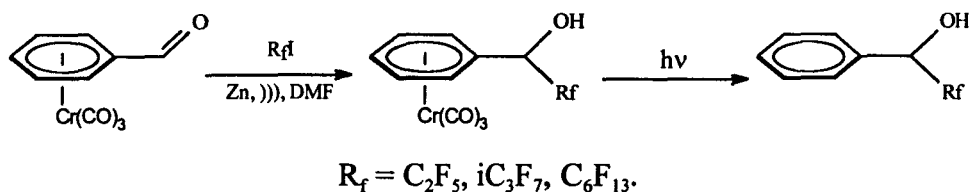
⁵⁷ (a) Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203. (b) Makossa, M. ; Grela, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *50*, 9225.

⁵⁸ (a) Picotin, G. ; Miginiac, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4796. (b) Palomo, C. ; Aizpurua, J.M. ; López, M.C. ; Aurrekoetxea, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2205.

⁵⁹ Han, B.H. ; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5030.

⁶⁰ Solladié-Cavallo, A. ; Farkhani, D. ; Fritz, S. Lazrak, T. ; Suffert, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4117.

Schéma 33 : Synthèse de dérivés perfluoroalkyl aryl carbinols



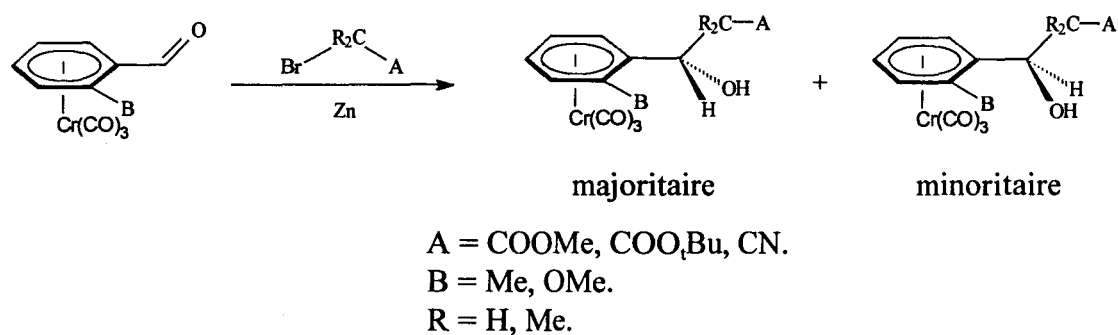
Pour nos synthèses, nous avons utilisé du zinc en poudre activé selon la méthode de Ruppert et White⁶¹ : la poudre de zinc, déposée sur un verre fritté, est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis rincée à l'eau, à l'acétone et à l'éther éthylique. Le métal est ensuite séché à l'étuve à 80°C pendant 30 minutes au moins. Après ce traitement, le zinc doit être utilisé rapidement (24 heures au maximum).

↳ Stéréosélectivité

La première réaction de Réformatsky asymétrique fut établie par Guetté et coll. en 1973 en présence d'une diamine chirale⁶² : la (-)-sparteine. Par la suite, Soai et coll. utilisèrent des aminoalcools à base de proline ou d'éphédrine⁶³. Depuis ces travaux précurseurs, la littérature est riche d'exemples de catalyseurs tentés dans cette réaction⁶⁴.

Une autre approche établie au laboratoire⁶⁵ montra l'excellente diastéréosélectivité (67 à 100 %) de la réaction de Réformatsky sur des aldéhydes tricarbonylchrome orthosubstitués (Schéma 34).

Schéma 34 : Réaction de Réformatsky sur des aldéhydes tricarbonylchrome orthosubstitués



⁶¹ Ruppert, J.F. ; White, J.D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 269.

⁶² Guetté, M. ; Capillon, J. ; Guetté, J.P. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3659.

⁶³ Soai, K. ; Kawase, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781.

⁶⁴ (a) Oppolzer, W. ; Radinov, R.N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777. (b) Mi, A. ; Wang, Z. ; Chen, Z. ; Jiang, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2641. (c) Andrés, J.M. ; Martin, Y. ; Pedrosa, R. ; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787. (d) Mi, A. ; Wang, Z. ; Zhang, J. ; Jiang, Y. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 1469.

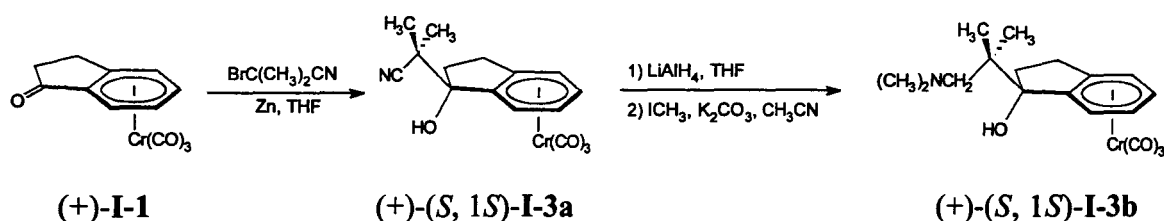
⁶⁵ Brocard, J. ; Pelinski, L. ; Lebib, J. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *337*, C47.

B- Application aux cétones (+)-I-1, (+)-II-1, (+)-IV-1.

↳ A partir de la cétone (+)-I-1.

Dans un premier temps, nous avons utilisé la réaction de Reformatsky sur la cétone tricarbonylchrome (+)-I-1 en présence de α -bromoisobutyronitrile⁶⁶ et de zinc. La réaction est catalysée par HgCl_2 . Après hydrolyse et purification, nous obtenons le complexe cyané (+)-(*S*, 1*S*)-I-3a avec un rendement de 69 %. La fonction nitrile est ensuite réduite quantitativement par LiAlH_4 , puis l'amine est diméthylée en quelques heures par de l'iodure de méthyle en milieu basique (schéma 35). L'aminoalcool (+)-(*S*, 1*S*)-I-3b est obtenu avec un rendement global de 30 %.

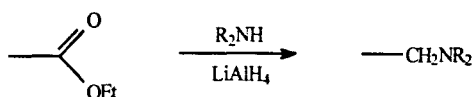
Schéma 35



↳ Synthèse du 1-(hydroxyindanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle tricarbonylchrome (+)-(*S*, 1*S*)-I-3c.

Par la suite, nous avons tenté de dialkyler le complexe (+)-(*S*, 1*S*)-I-3b par des groupements éthyles et butyles. Une première méthode consiste à chauffer durant plusieurs heures le complexe aminé à reflux d'acétonitrile ou d'éthanol en présence d'iodure d'alkyle et de K_2CO_3 ; sous de telles conditions, le complexe se dégrade. Une autre méthode, plus douce, a été développée par Khanna⁶⁷. Celle-ci, consiste à faire réagir une amine secondaire sur un ester en présence de LiAlH_4 (Schéma 36).

Schéma 36 : Réaction de Khanna

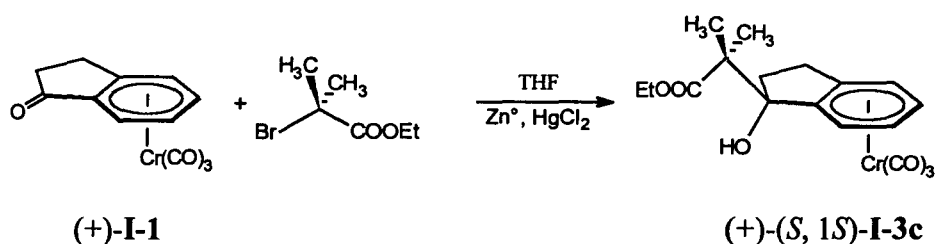


⁶⁶ Kaufmann, P. ; Frankel, M.B. ; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5794.

⁶⁷ Khanna, J.M. ; Dixit, V.M. ; Anand, N. *Synthesis* **1975**, 607.

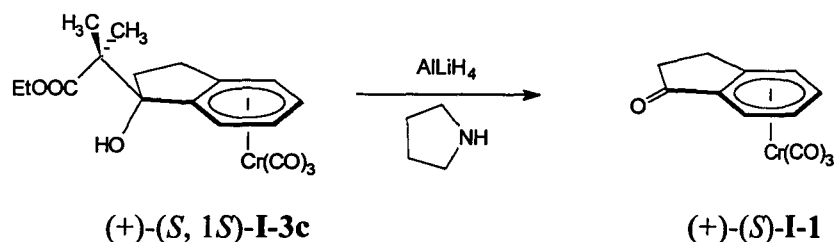
Nous nous sommes donc orientés vers la synthèse du complexe (+)-(*S*, 1*S*)-**I-3c**. Ce complexe est obtenu à partir du 2-bromo-2-méthyl-propanoate d'éthyle avec un rendement de 63 %. Comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, l'hydrolyse est une étape clef et doit être effectuée à température ambiante avec de l'eau distillée. (Schéma 37)

Schéma 37



Lorsque nous faisons la réaction de Khanna sur le complexe (+)-(*S*, 1*S*)-**I-3c** en présence de pyrrolidine, la solution se colore instantanément en rouge-orangé et nous récupérons la cétone initiale avec un rendement quantitatif (+)-(*S*)-**I-1** (§ 1^o-1, Schéma 38).

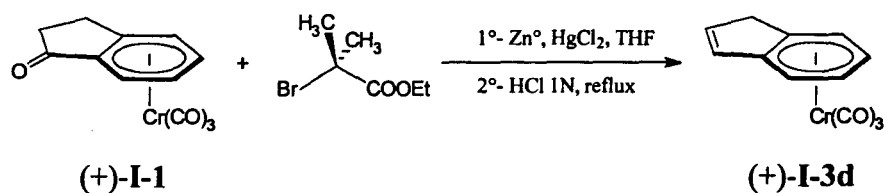
Schéma 38



↳ Une hydrolyse singulière.

Nous avons vu précédemment que le complexe (+)-(*S*, 1*S*)-**I-3c** pouvait être facilement obtenu à partir de la cétone (+)-**I-1** à condition d'hydrolyser le milieu à froid et avec de l'eau distillée. En effet, si nous ajoutons 1 ml de HCl dans le milieu encore à reflux (THF), nous obtenons l'indène tricarboxylé de chrome (+)-**I-3d** avec un rendement de 60 % (Schéma 39). Pour l'instant, aucun mécanisme satisfaisant n'a pu expliquer cette réaction particulière mais diverses études sont actuellement effectuées au laboratoire pour compléter ce travail.

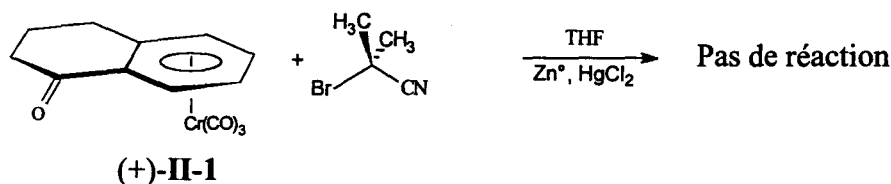
Schéma 39



↳ A partir de la cétone (+)-II-1.

La réaction de Réformatsky décrite précédemment a été par la suite appliquée à la cétone (+)-II-1. Dans ce cas, aucune réaction n'a eu lieu et nous récupérons la quasi totalité de la cétone initiale (Schéma 40).

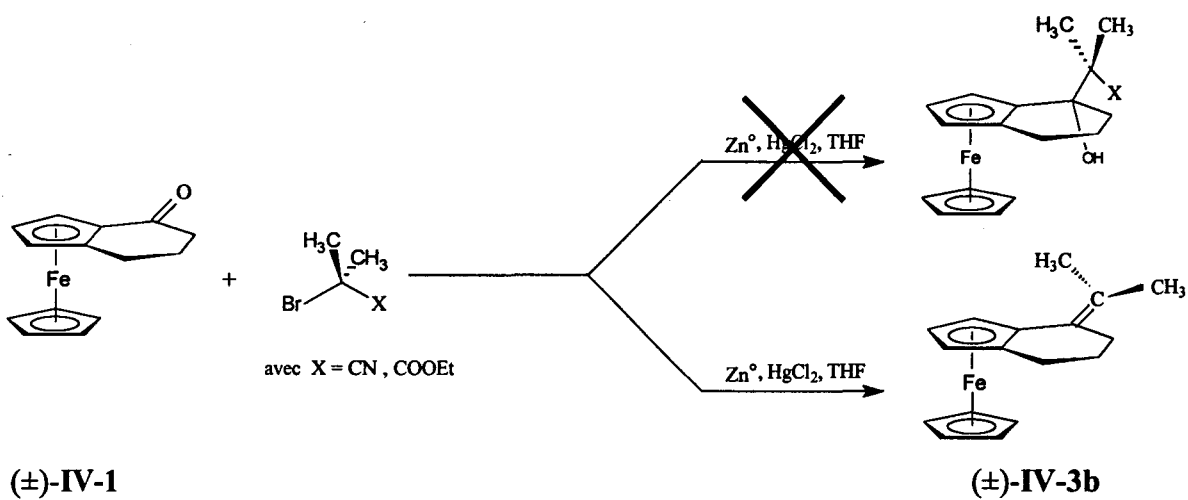
Schéma 40



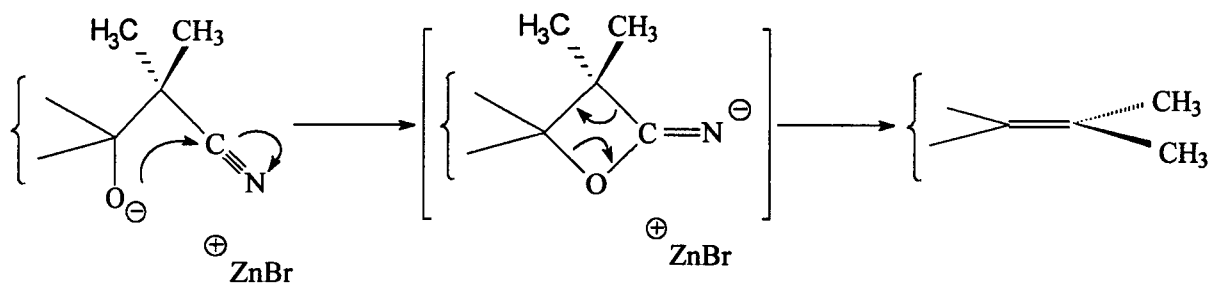
↳ A partir de la cétone IV-1.

Nous avons enfin utilisé cette réaction sur la cétone ferrocénique racémique (\pm)-IV-1 afin d'optimiser les conditions opératoires. Cependant après hydrolyse et purification, le complexe obtenu ne correspond malheureusement pas au cyano-alcool (\pm)-IV-3a attendu mais nous obtenons l' α -isopropylidène[4]-(1, 2)-ferrocénophane (\pm)-IV-3b avec un rendement de 56 %. Si nous remplaçons l'isobutyrobromonitrile par 2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle, un résultat identique est obtenu avec rendement plus faible (27 %) (Schéma 41).

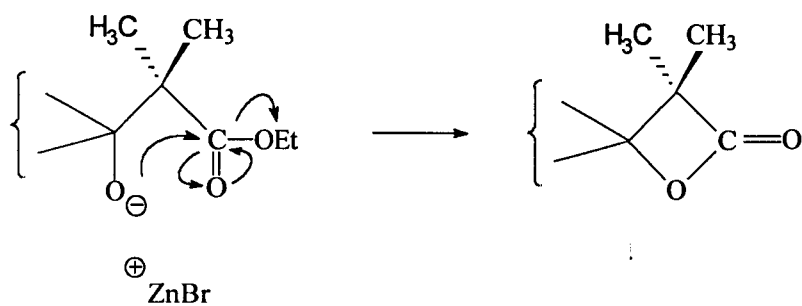
Schéma 41



Ces résultats pourraient s'expliquer par le mécanisme suivant,



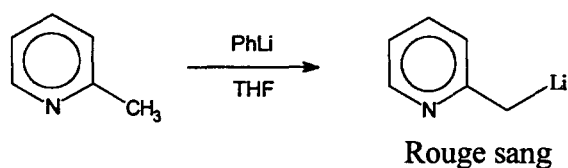
A partir du 2-bromo-2-méthyl-propanoate d'éthyle, nous pouvons espérer isoler et caractériser la lactone intermédiaire mais, malheureusement, cette espèce n'a pu être observée:



2-2°- Condensation de l' α -picoline.

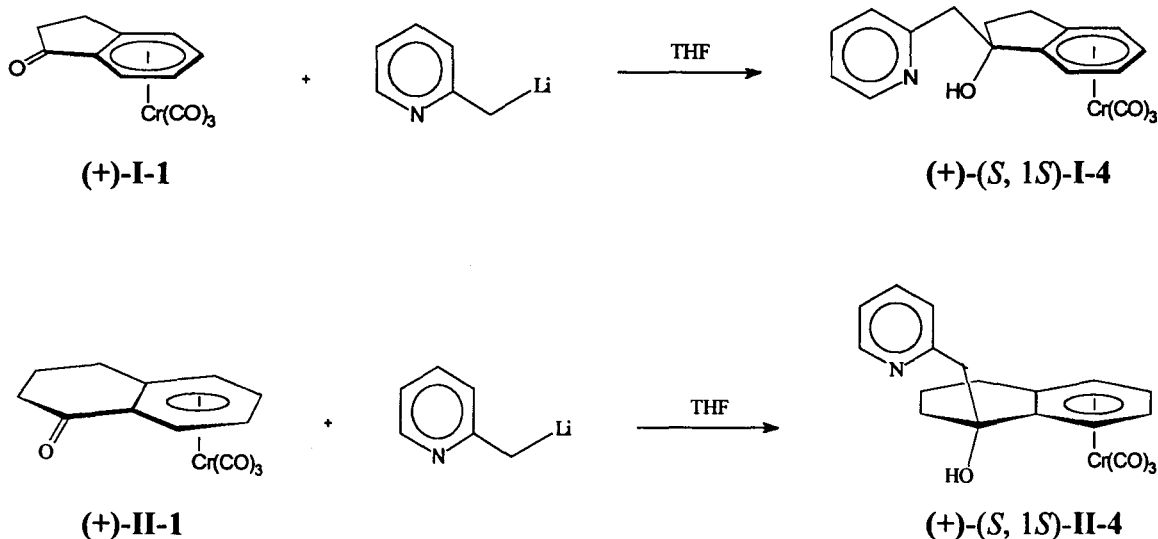
La synthèse du picolylithium à partir de l' α -picoline est simple et peut être effectuée par lithiation direct⁶⁸. Il suffit en effet d'injecter un équivalent de phényllithium (en solution 1,8 M dans le cyclohexane) dans une solution de 1,1 équivalent d' α -picoline dans du THF sec et à température ambiante. Après 1h30, nous récupérons une solution rouge sang de picolylithium. (Schéma 42)

Schéma 42 : Lithiation de la picoline



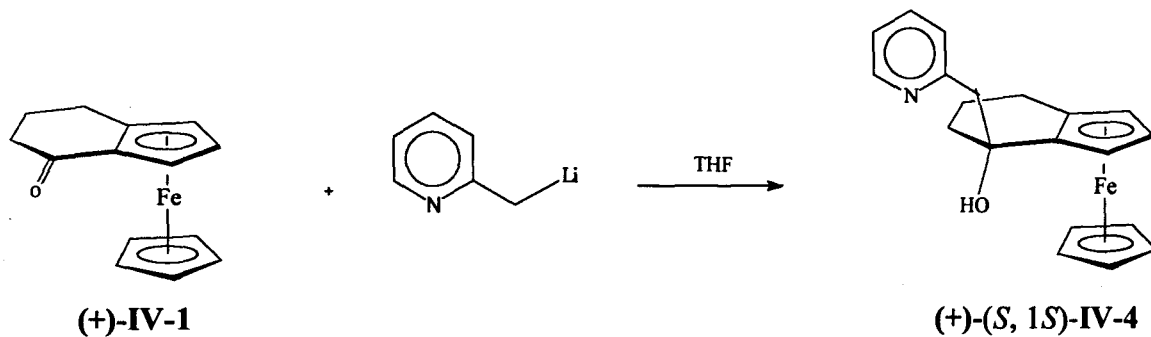
La solution de lithien est alors transférée dans une solution des cétones complexées (+)-I-1, (+)-II-1, (+)-IV-1 dans le THF. Après hydrolyse et purification, nous obtenons respectivement les aminoalcools (+)-(*S*,1*S*)-I-4, (+)-(*S*,1*S*)-II-4, (+)-(*S*,1*S*)-IV-4 (Schémas 43 et 43 bis). Les temps de réaction et les rendements sont résumés dans le tableau 2.

Schéma 43 : Condensation de la picoline sur les cétones (+)-I-1 et (+)-II-1.



⁶⁸ Walter, L.A. *Org. Synth.* 1955, 3, 753.

Schéma 43 bis : Condensation de la picoline sur la cétone (+)-IV-1



Contrairement aux complexes I-4 et II-4, l'aminoalcool IV-4 est très instable en milieu acide et se déshydrate instantanément en alcène IV-4' (Schéma 44). Le milieu réactionnel est donc hydrolysé par une solution saturée de NaHCO₃, puis le brut de réaction est purifié sur une colonne de gel de silice.

Schéma 44

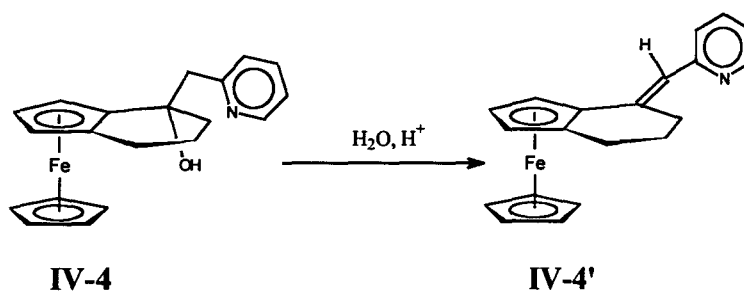


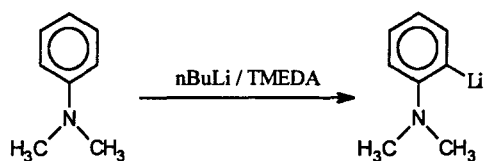
Tableau 2 : Condensation de la picoline sur les cétones (+)-I-1, (+)-II-1, et (+)-IV-1.

Cétone	Aminoalcool	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
(+)-I-1	(+)-(S, 1S)-I-4	15	26
(+)-II-1	(+)-(S, 1S)-II-4	1,5	68
(+)-IV-1	(+)-(S, 1S)-IV-4	4	64

2-3°- Condensation de la N, N diméthylaniline.

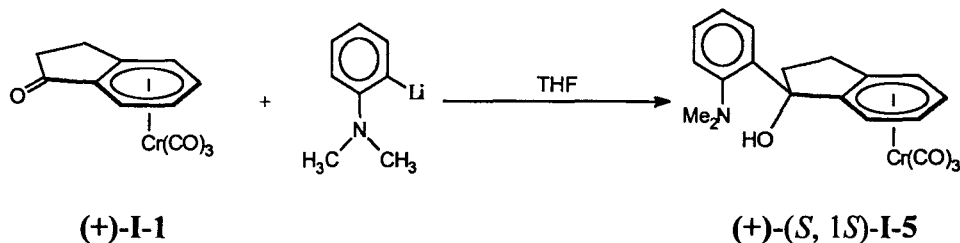
La métallation directe de la N,N-diméthylaniline est possible et conduit au 2-lithio-(N,N-diméthyl)aniline. Ce lithien peut être obtenu en portant à reflux une solution de N,N-diméthylaniline dans l'hexane en présence de nBuLi pendant 20 heures⁶⁹. Une autre méthode plus douce consiste à activer auparavant le nBuLi en présence de TMEDA⁷⁰ (tétraméthyléthylènediamine). C'est en 1970 que Lewis et Brown⁷¹ ont montré que le nBuLi était structuré sous forme hexamérique dans les hydrocarbures et sous forme de tétramère dans l'éther. En revanche, lorsque le nBuLi est en présence de TMEDA, ces structures se dépolymérisent en monomères plus réactifs⁷². Cette étape s'effectue dans l'hexane sec à température ambiante en présence de 1 équivalent de BuLi et de TMEDA. Après vingt minutes, le N,N-diméthylaniline (1,2 équivalent) est introduit. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante pendant une nuit. La présence du groupement N(CH₃)₂ permet d'orienter sélectivement la lithiation en *ortho* et après 18 heures, nous récupérons alors une solution blanchâtre de 2-lithio-(N, N-diméthyl)aniline (Schéma 45).

Schéma 45 : lithiation de la N, N diméthylaniline



La solution de 2-lithio-(N, N-diméthyl)aniline est transférée dans une solution des cétones complexées (+)-I-1, (+)-II-1 et (+)-IV-1 dans le THF sec. Après hydrolyse et purification, nous obtenons alors les aminoalcools (+)-(S, 1S)-I-5, (+)-(S, 1S)-II-5, (+)-(S, 1S)-IV-5. (Schémas 46 et 46 bis) Les rendements et les temps de réaction sont résumés dans le tableau 3.

Schéma 46 : Condensation de la diméthylaniline sur la cétone (+)-I-1.



⁶⁹ Lepey, A.R. ; Khan, W.A. ; Giumanini, A.B. ; Giumanini, A.G. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 2047.

⁷⁰ (a) Slocum, D.W. ; Book, G. ; Jennings, C.A. *Tetrahedron Lett.* 1970, 39, 3443. (b) Hay, J.V. ; Harris, T.M. *Org. Synth.* 1973, 53, 56.

⁷¹ Lewis, H.L. ; Brown, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4664.

⁷² Beak, P. ; Siegel, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6803.

Schéma 46 bis : Condensation de la diméthylaniline sur les cétones (+)-II-1 et (+)-IV-1.

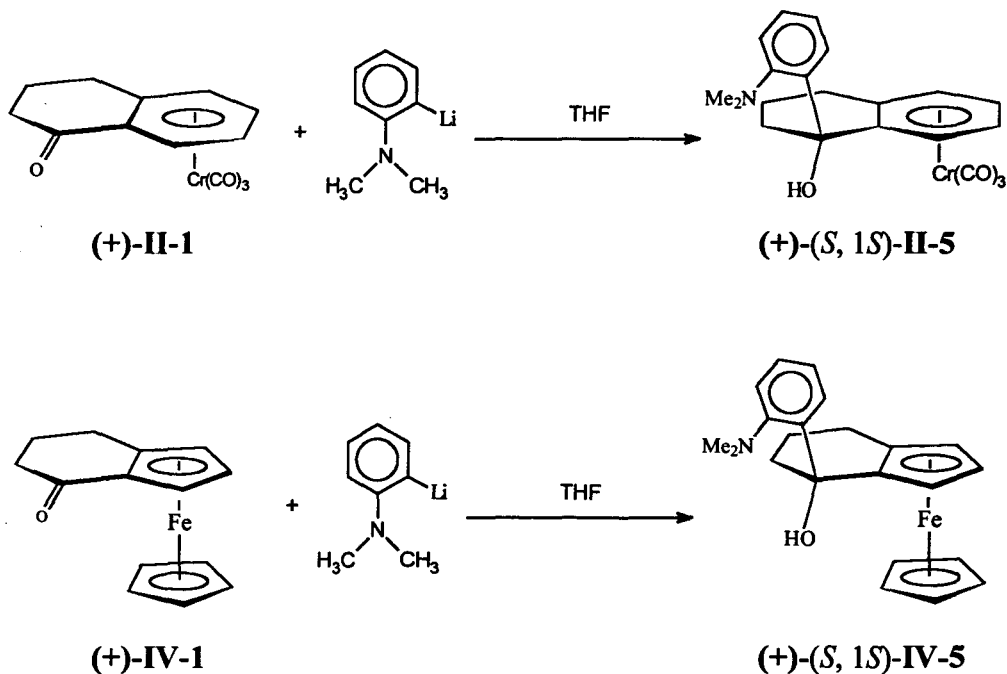


Tableau 3 : Condensation de la N,N diméthylaniline sur (+)-I-1, (+)-II-1, (+)-IV-1.

Cétone	Aminoalcool	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
(+)-I-1	(+)-(S, 1S)-I-5	24	40
(+)-II-1	(+)-(S, 1S)-II-5	15	15
(+)-IV-1	(+)-(S, 1S)-IV-5	24	37

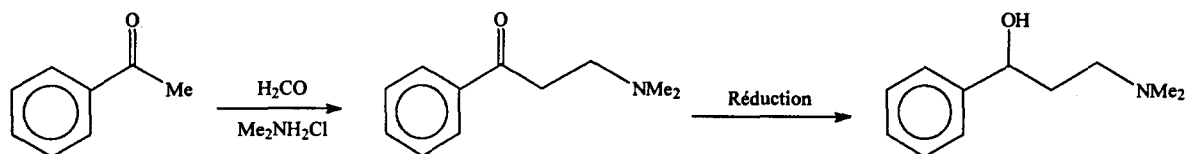
2-4°- Réaction de Mannich.

La réaction de Mannich⁷³, connue depuis 1922, permet d'obtenir des β aminocétones. Ces derniers, après réduction de la fonction cétonique en alcool, conduisent à des γ aminoalcools. Cette synthèse s'effectue sur les cétones énolisables en présence de formaldéhyde et d'une amine secondaire⁷⁴ (Schéma 47).

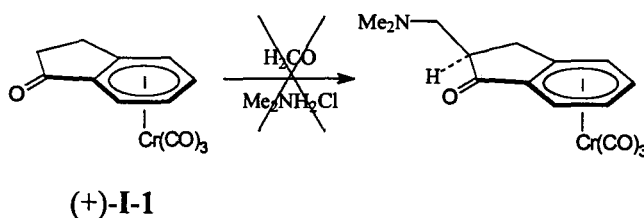
⁷³ Mannich ; Heiner Ber. 1922, 55, 359.

⁷⁴ Maxwell, C.E. Org. Synth. 1955, 3, 305.

Schéma 47 : La réaction de Mannich



Nous nous sommes donc orientés vers la synthèse d'un nouveau type de γ aminoalcools à partir des cétones (+)-I-1, (+)-II-1, et (+)-IV-1. Dans un premier temps, nous avons expérimenté cette méthode sur l'indan-1-one tricarbonylchrome racémique (\pm)-I-1 mais aucune réaction ne s'est produite et nous récupérons la cétone (\pm)-I-1 (Schéma 48).

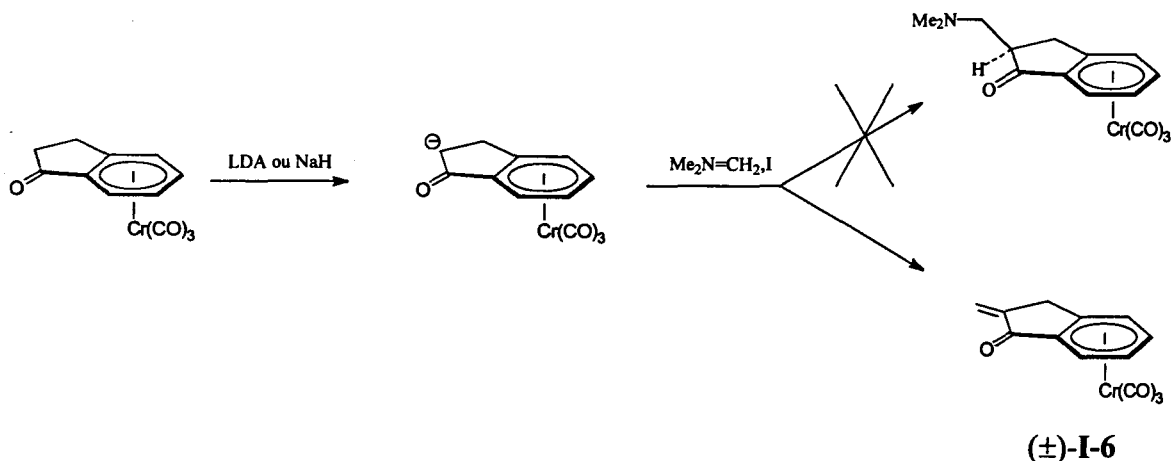
Schéma 48 : La réaction de Mannich appliquée à la cétone (\pm)-I-1.

Une autre stratégie, basée sur l'utilisation du sel d'Eschenmoser⁷⁵ $\text{CH}_2=\text{NMe}_2^+$, I⁻, a été tentée⁷⁶. Tout d'abord, nous avons synthétisé l' α -cétocarbanion de la cétone (\pm)-I-1 selon le protocole décrit par Jaouen et coll.¹³, puis nous avons introduit le sel de Eschenmoser. Après hydrolyse et purification, nous récupérons un solide rouge dont l'analyse R.M.N., nous a montré que sa structure était celle de l' α -méthylène-indanone tricarbonylchrome (\pm)-I-6. Le rendement de cette réaction est de 20 % (Schéma 49).

⁷⁵ Schreiber, J. ; Maag, H. ; Hashimoto, N. ; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1971, 10, 330.

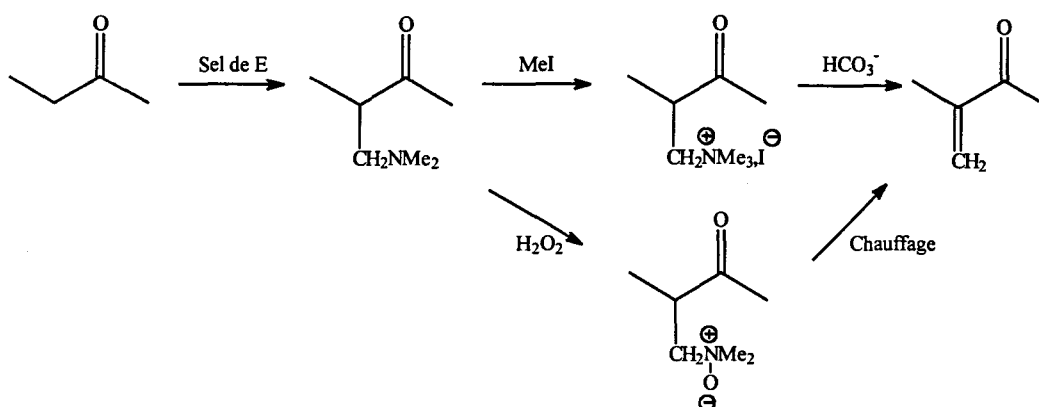
⁷⁶ Roberts, J.L. ; Borromeo, P.S. Poulter, C.D. *Tetrahedron Lett.* 1977, 18, 1621.

Schéma 49 : La réaction de Mannich à partir du sel de Eschenmoser.



Selon la littérature, la synthèse de l' α -méthylène-cétone en présence du sel de Eschenmoser impose la quaternisation par MeI^{76, 77} ou l'oxydation en un groupement nitroso⁷⁸ (NO) de l'azote de la céto-amine obtenue. Cette étape est suivie d'une élimination du groupement azoté en milieu basique et à chaud (Schéma 50).

Schéma 50

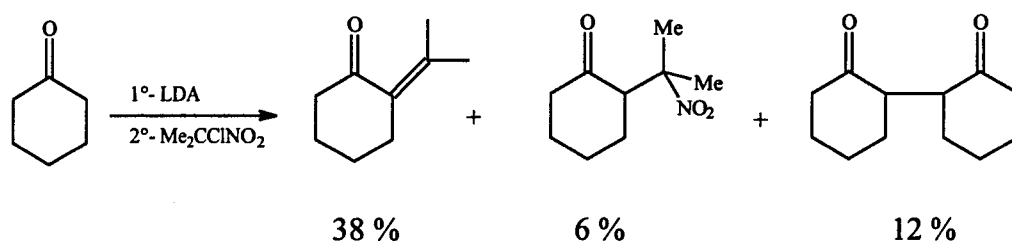


⁷⁷ Exemples d'applications de cette réaction : (a) Ganem, B. ; Ikota, N. ; Muralidharan, V.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6787. (b) Barlett, P.A. ; Maitra, U. ; Chouinard, P.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8068. (c) Munt, S.P. ; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1989**, 480.

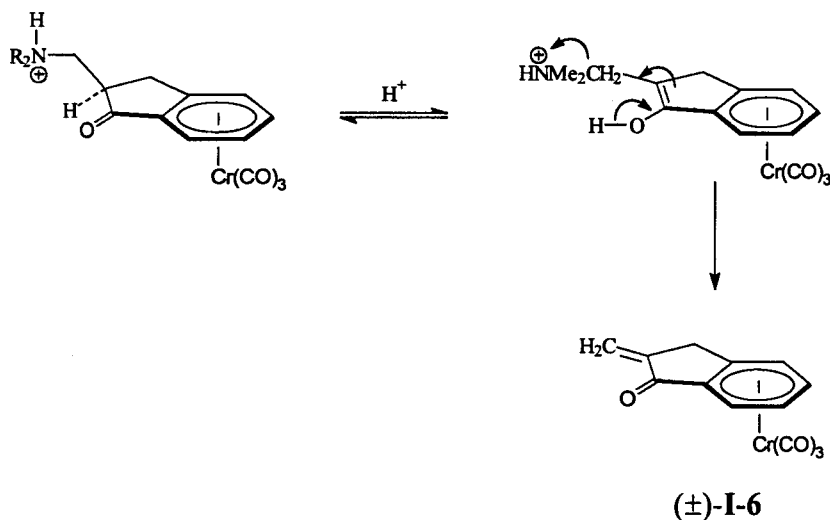
⁷⁸ Roberts, J.L. ; Borromeo, P.S. Poulter, C.D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1299.

Cependant, dans un autre type de réaction, Russell et coll. ont obtenu principalement le diméthylméthylène-cyclohexanone à partir de la cyclohexanone en présence du 2-chloro-2-nitropropane⁷⁹. (Schéma 51)

Schéma 51 : Synthèse de Russell



A partir de ces résultats, nous pouvons supposer la participation du greffon Cr(CO)₃ dans cette élimination. L'effet attracteur du tripode tricarbonylchrome favorise la formation de la forme énol des cétones complexées. Ici, le réarrangement de cet énol peut conduire à une élimination du groupement azoté lors de l'hydrolyse. Le mécanisme suivant peut donc être envisagé :



⁷⁹ (a) Russell, G.A. ; Jawdosiuk, M. ; Ros, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3378. (b) Russell, G.A. ; Mudryk, B. ; Jawdosiuk, M. ; Wrobel, Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1879.

3°- SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE δ AMINOALCOOLS.

3-1°- Synthèse des dérivés N,N-dialkyl-*o*-bromobenzylamine.

Le N,N-diméthyl-*o*-bromobenzylamine **Bz-1** est un composé commercial. Cependant les dérivés N,N-dialkyl-*o*-bromobenzylamine **Bz-2-3** peuvent être obtenus par alkylation du 2-bromobenzylamine en présence d'iodure d'alkyle (Et, nBu) en milieu basique (K_2CO_3) (Schéma 52). Les conditions de réaction et les rendements sont résumés dans le tableau 4.

Schéma 52 : N, N-dialkylation du 2-bromobenzylamine

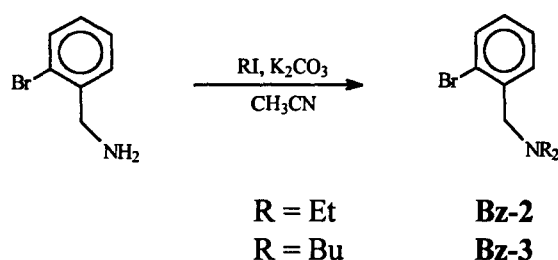


Tableau 4 : Dialkylation du 2-bromobenzylamine

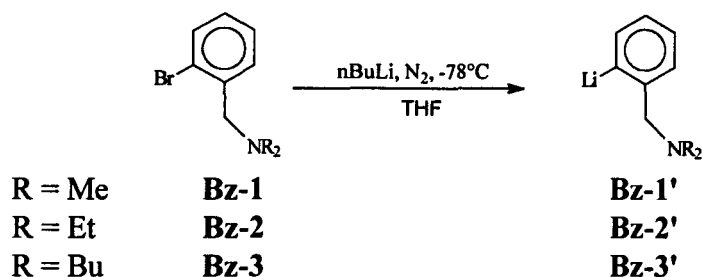
R	Température de réaction	Temps de Réaction (h)	Rendement (%)
Et	reflux	18	98
Bu	reflux	18	95

3-2°- Condensation des dérivés N,N-dialkyl-*o*-bromobenzylamine.

L'*ortho* lithiation des dérivés N,N-dialkyl-*o*-bromobenzylamine a fait l'objet de nombreuses études. Celles-ci ont montré que ces composés organolithiens possèdent une importante interaction intramoléculaire lithium-azote favorable à leurs stabilisations mais présentant l'inconvénient majeur de réduire leurs réactivités⁸⁰. La synthèse des (N,N-dialkylaminométhyl)-2-lithiobenzènes **Bz-1'-3'** est effectuée en suivant un protocole analogue à celui du 2-lithiopyridine (§ 1°) ; après vingt minutes, nous récupérons une solution rouge orangé⁸¹ (Schéma 53).

⁸⁰ Gschwend, H.W. ; Rodriguez, H.R. *Org. Reactions* 1976, 26, 1.

⁸¹ Jones, F.N. ; Vaulx, R.L. ; Hauser, C.R. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 3461.

Schéma 53 : Lithiation du N,N-dialkyl-*o*-bromobenzylamine.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé et condensé le 2-lithio-1-(N,N-diméthylaminométhyl)benzène **Bz-1'** sur les cétones (+)-**I-1**, (+)-**II-1** et (+)-**IV-1** : la condensation sur la cétone (+)-**II-1** a été infructueuse cependant les aminoalcools (+)-**I-7** et (+)-**IV-7** ont pu être isolés (Schéma 54) selon les rendements décrits dans le tableau 5.

Schéma 54: Condensation de la N,N-diméthylbenzylamine

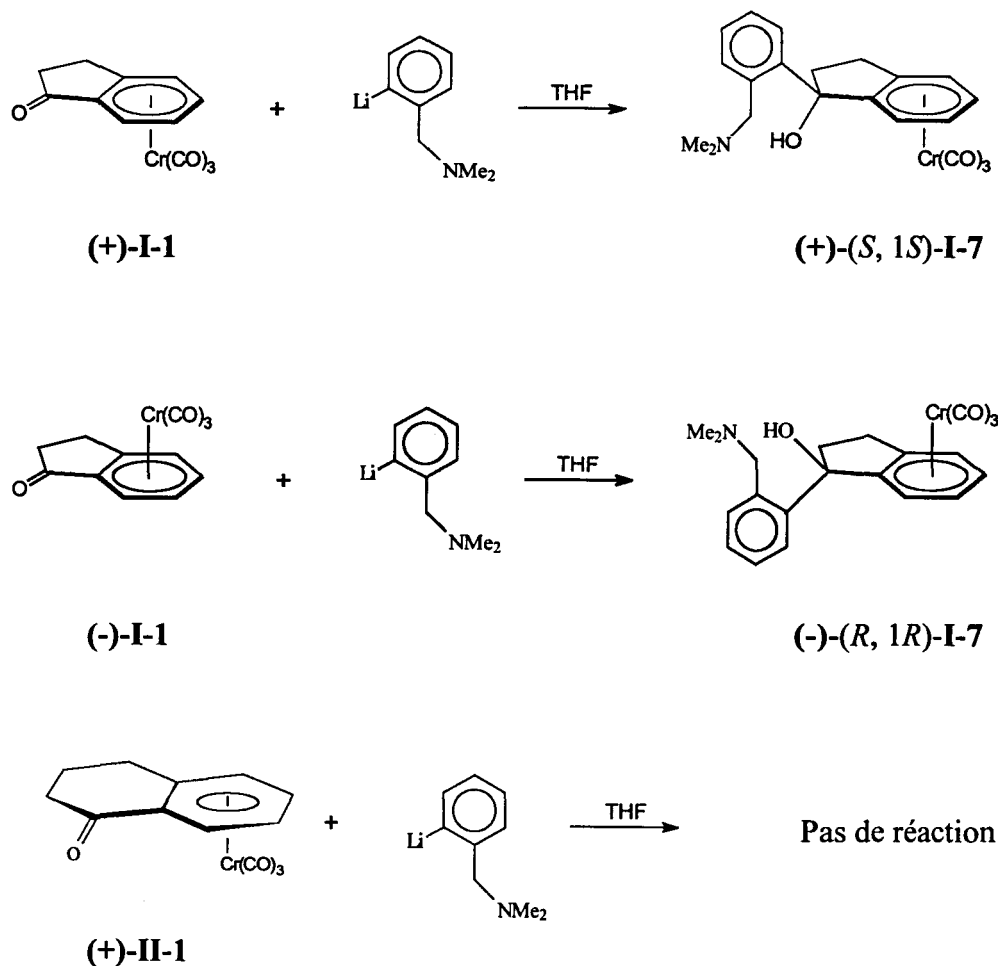


Schéma 54 bis : Condensation de la N,N-diméthylbenzylamine

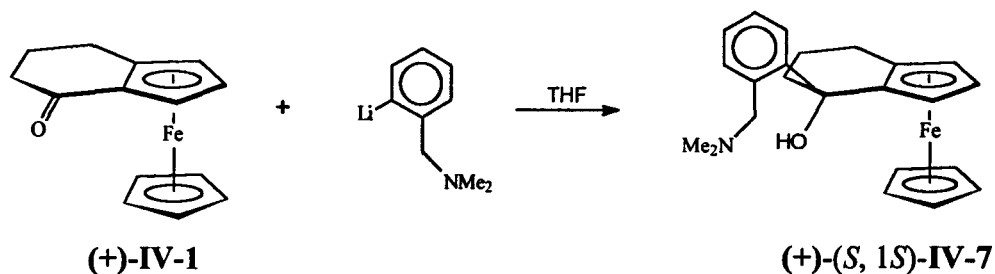
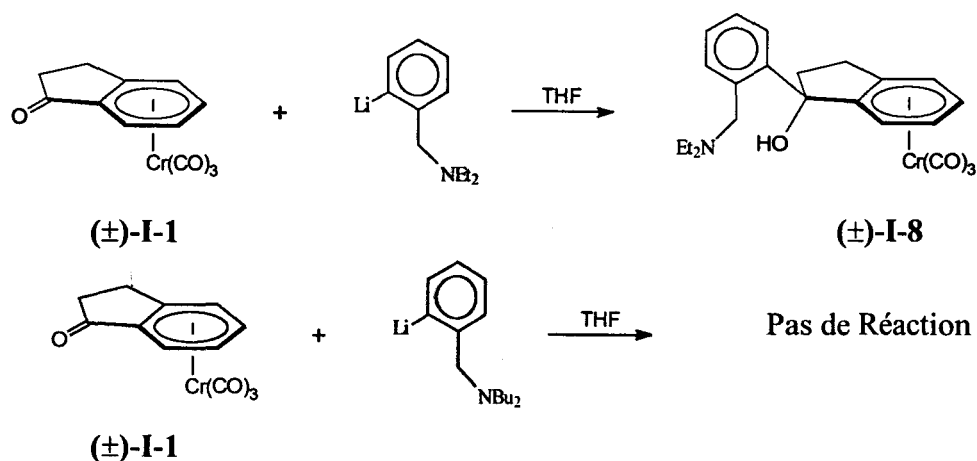


Tableau 5 : Condensation de la N,N-diméthylbenzylamine

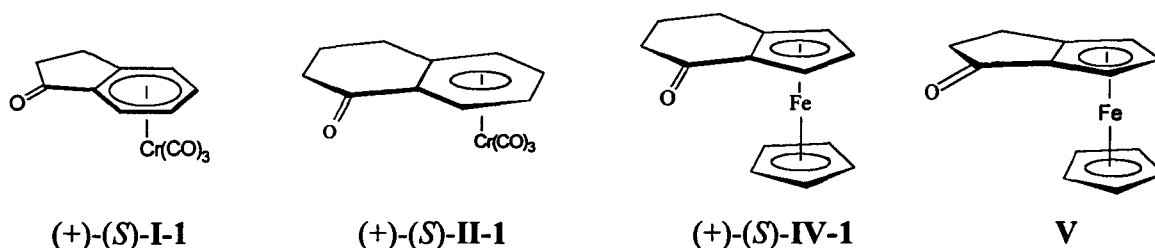
Cétone	Aminoalcool	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
(+)-I-1	(+)-(S, 1S)-I-7	15	40
(+)-II-1	-	15	0
(+)-IV-1	(+)-(S, 1S)-IV-7	15	55

Par la suite, nous avons condensé les organolithiens **Bz-2'** et **Bz-3'** sur la cétone (\pm)-**I-1**. La condensation du **Bz-2'** conduit à l'aminoalcool (\pm)-**I-8** avec un rendement faible (~15 %) alors que le lithien **Bs-3'** est inerte (Schéma 55). Ces réactions ont été effectuées sur l'indanone tricarbonylchrome racémique afin d'optimiser les conditions opératoires. Elles seront par la suite reproduites sur la cétone (+)-**I** optiquement pure.

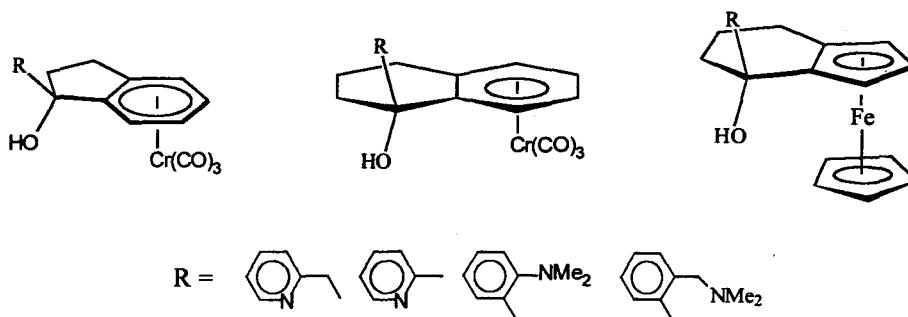
Schéma 55 : Condensation de la N,N-diéthylbenzylamine **Bz-1'**

CONCLUSION

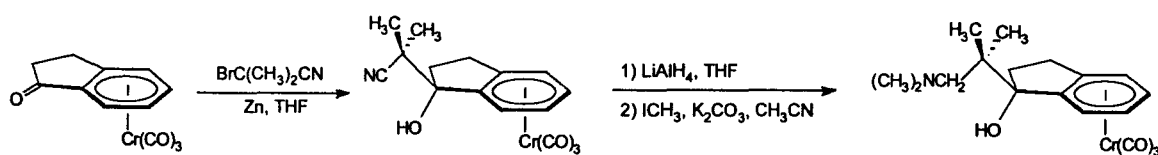
Dans ce chapitre, nous avons d'abord synthétisé l'indan-1-one tricarbonylchrome (+)-(*S*)-**I-1** et (-)-(*R*)-**I-1**, la tétral-1-one tricarbonylchrome (+)-(*S*)-**II-1**, et le 1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène (+)-(*S*)-**IV-1** optiquement purs. Malheureusement, nos tentatives d'obtention d'une cétone ferrocénique cyclique à cinq chaînons **V** (le 1, 2-(α -oxotriméthylène)ferrocène) ont été infructueuses :



Par la suite, les cétones (+)-(*S*)-**I-1**, (+)-(*S*)-**II-1**, et (+)-(*S*)-**IV-1** ont été utilisées dans la synthèse d'aminoalcools chiraux par condensation de groupements pyridinique, α -picolinique, anilinique et aminobenzyle :



Ces cétones furent également utilisées dans une réaction de Réformatsky en présence d'un halonitrile ou d'un haloester. Par cette stratégie nous avons pu obtenir un autre type d'aminoalcools, notamment à partir de l'indan-1-one tricarbonylchrome (+)-**I-1** :



Cette approche nous a permis également de mettre en évidence des réactions particulières et inattendues.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Coates, G.E. ; Green, M.L.H. ; Powell, P. ; Wade, K. *Les Bases de la Chimie des Composés Organométalliques*, Gautier-Villars, Paris, 1970.
2. Grignard, M.V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 1. (reproduction de l'article original)
3. Pauson, P.L ; Kealy, K. *Nature* **1951**, *168*, 1039.
4. Wilkinson, G. ; Rosenblum, H. ; Whiting, J. ; Woodward, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125.
5. Togni, A. ; Hayashi, T *Ferrocenes* ; VCH: Weinheim, Germany, 1995.
6. (a) Fischer ; Ofele *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2532. (b) Davies, S.G. *Organotransition Metal Chemistry: Application to Organic Synthesis* ; Pergamon Press, Oxford, 1982.
7. Terrier, F. ; Farrell, P.G. ; Lelievre, J. ; Top, S. ; Jaouen, G. *Organometallics* **1985**, *4*, 1291.
8. (a) Card, R.J. ; Trahanovsky, W.S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2556. (b) Card, R.J. ; Trahanovsky, W.S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2560.
9. (a) Jaouen, G. ; Top, S. ; McGlinchey, J. *Organomet. Chem.* **1980**, *195*, C5-C8. (b) Kerbert, R.C. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *254*, 131. (c) Ceccon, A. ; Gambaro, A ; Romanin, A.M. ; Venzo, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *254*, 199. (d) Ceccon, A. ; Gambaro, A ; Romanin, A.M. ; Venzo, A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *275*, 209. (e) Trahanovsky, W.S. ; Card, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2897. (f) Jaouen, G. ; Meyer, A. ; Simonneaux, G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1975**, *20*, 813. (g) Sénéchal-Tocquet, M.C. ; Sénéchal, D. ; Le Bihan, J.Y ; Gentric, D. Caro, B *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 121.
10. Semmelhack, M.F. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M. ; Fleming, I, Eds ; Pergamon Press : Orford, 1995, vol 12, 517..
11. Solladié-Cavallo, A. *Advanced in Metal-Organic Chemistry* ; JAI Press Inc., 1989, Vol 1, pg 99-133.
12. Dabard, R. ; Jaouen, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, *7-8*, 1639.
13. Jaouen, G. ; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4667.
- 14.(a) Revues sur les réductions énantiosélectivites de cétones : Wallbaum, S. ; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475. (b) Deloux, L. ; Srebnik, M. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 763.

- 15.(a) Jones, T.K. ; Mohan, J.J. ; Xavier, L.C. ; Blacklock, T.J. ; Mathre, D.J. ; Sohar, P. ; Jones, E.T.T. ; Reamer, R.A. ; Roberts, F.E ; Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 763. (b) Di Simone, B.S. ; Savoia, D. ; Tagliavini, E. ; Umani-Ronchi A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 301. (c) Masui, M. ; Shioiri, T. *Synlett* **1996**, *49*. (d) Demir, A.S. ; Mecitoglu, I. ; Tanyeli, C. ; Gülbeyaz, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3359.
16. (a) Schmalz, H.G. ; Millies, B. ; Bats, J.W. ; Dürner, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, *31*, 631. (b) Schmalz, H.G. ; Majdalani, A. ; Geller, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4777.
17. (a) Levine, S.G. ; Gopalakrishnan, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1239. (b) McKay, M.K. ; Siwek, M.J. ; Green, J.R. *Synthesis*, **1996**, 1203.
18. Albright, J.D. ; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416.
19. (a) Rinehart, K.L. ; Curby, R.J. ; Sokol, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3290. (b) Rinehart, K.L. ; Curby, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3420.
20. Thomson, J.B. *Tetrahedron Lett.* **1959**, 26.
21. (a) Solladié-Cavallo, A. ; Solladié, G. ; Tsamo, E. *Inorg. Syn.* **1985**, *23*, 85. (b) Solladié-Cavallo, A. ; Solladié, G. ; Tsamo, E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4189.
22. Mathivet, T. Mémoire de DEA, 1994.
23. Izumi, T. ; Tamura, F. ; Sasaki, K. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2784.
24. (a) Shirafuji, T. ; Odaira, A. ; Yamamoto, Y. ; Nozaki, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2884. (b) Eilbrach, P. ; Totzauer, W. *Chem Ber.* **1982**, *115*, 1669. (c) Bickert, P. ; Hildebrandt, B. ; Hafner, K. *Organometallics* **1984**, *3*, 653.
25. Rinehart, K.L. ; Curby, R.J. ; Gustafson, D.H. ; Harrison, K.G. ; Bozak, R.E. ; Bublitz, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3263.
26. Barakat, M. Z. ; Wahab, M. F. A. ; El-Sadr, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4685.
27. Schlögl, K. ; Walser, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *56*, 5885.
- 28.(a) Slocum, D.W. ; Rockett, B.W. ; Hauser, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1241. (b) Aratani, T. ; Gonda, T. ; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5453.
29. Tirouflet, J. ; Moise, C. *C. R. Acad. Sci. Serie C* **1966**, *262*, 1889.
30. Malfait, S. ; Péliniski, L. ; Maciejewski L. ; Brocard, J. *Synlett* **1997**, *7*, 830.
31. Deslongchamps, P. *Stereielectronic Effects in Organic Chemistry* ; Pergamon Press, Vol. 1; 1983.

32. (a) Moise, C. ; Monin, J.P. ; Tirouflet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, *5*, 2048. (b) Wally, H. Kratky, C. ; Weissensteiner, W. ; Widhalm, M. ; Schlögl, K. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 185. (c) Uemura, M. ; Isobe, K. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 767.
33. Triflan, ; Backsai, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *13*, 1.
34. (a) Jaouen, G. ; Dabard, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, *9-10*, 2009 (b) Caro, B. ; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *24*, 2061. (c) Meyer, A. ; Jaouen, G. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1974**, 787.
35. Tchoubar, B. *C. R. Acad. Sci.* **1937**, *205*, 34.
36. (a) Dauben, H.J. ; Ringold, H.J. ; Wade, R.H. ; Andreson Jr, A.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2359. (b) Wollenberg, R.H. ; Miller, S.J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *35*, 3219.
37. Friedrich *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 2, Patai, Wiley, New York, 1983, pg 1345
38. (a) Nagata, W. ; Yoshioka, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *18*, 1913. (b) Nagata, W. ; Yoshioka, M. ; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *94*, 4654. (c) Nagata, W. ; Yoshioka, M. ; Murakami, M. *Org. Synth.* **1972**, *52*, 96.
39. (a) Evans, D.A. Truesdale, L.K. Carroll, G.L. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1973**, 55. (b) revue sur Me_3SiCN : Groutas, W.C. ; Felker, D. *Synthesis* **1980**, 861.
40. (a) Evans, D.A. ; Hoffman, J.M. ; Truesdale, L.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5822. (b) Evans, D.A. ; Carroll, G.L. ; Truesdale, L.K. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 914.
41. Rasmussen, J.K. ; Heilmann, S.M. *Synthesis* **1978**, 219.
42. Sukata, K. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3820.
43. Amundsen, L.H. ; Nelson, L.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 242.
44. Solladié-Cavallo, A. ; Dreyfus, A.C. *Chem. Lett.* **1987**, 1583.
45. Solladié-Cavallo, A. ; Bencheqroun, M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *403*, 159.
46. Baldoli, C. ; Del Buttero, P. ; Licandro, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 7943.
47. Seebach, D. ; Corey, E.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231.
48. Stahl, I. *Synthesis* **1981**, 135.
49. (a) Emmert, B. ; Asendorf, E. *Ber.* **1939**, *72B*, 1188. (b) Emmert, B. ; Picot, E. *Ber.* **1941**, *74*, 714.
50. Lochte, H.L. ; Kruse, P.F. ; Wheeler, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4477.
51. Jones, R.G. ; Gilman, H. *Org. Synth.* **1951**, *6*, 339.
52. Clarke, A.J. ; McNamara, S. ; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *30*, 2373.

53. Malmberg, H. ; Nilsson, M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3981.
54. Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571.
55. Rieke, R.D. *Top. Curr. Chem.* **1975**, *59*, 1.
56. Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 974.
57. (a) Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203. (b) Makossa, M. ; Grela, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *50*, 9225.
58. (a) Picotin, G. ; Miginiac, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4796. (b) Palomo, C. ; Aizpurua, J.M. ; López, M.C. ; Aurrekoetxea, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2205.
59. Han, B.H. ; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5030.
60. Solladié-Cavallo, A. ; Farkhani, D. ; Fritz, S. Lazrak, T. ; Suffert, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4117.
61. Ruppert, J.F. ; White, J.D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 269.
62. Guetté, M. ; Capillon, J. ; Guetté, J.P. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3659.
63. Soai, K. ; Kawase, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781.
64. (a) Oppolzer, W. ; Radinov, R.N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777. (b) Mi, A. ; Wang, Z. ; Chen, Z. ; Jiang, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2641. (c) Andrés, J.M. ; Martin, Y. ; Pedrosa, R. ; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787. (d) Mi, A. ; Wang, Z. ; Zhang, J. ; Jiang, Y. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 1469.
65. Brocard, J. ; Pelinski, L. ; Lebibi, J. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *337*, C47.
66. Kaufmann, P. ; Frankel, M.B. ; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5794.
67. Khanna, J.M. ; Dixit, V.M. ; Anand, N. *Synthesis* **1975**, 607.
68. Walter, L.A. *Org. Synth.* **1955**, *3*, 753.
69. Lepey, A.R. ; Khan, W.A. ; Giumanini, A.B. ; Giumanini, A.G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2047.
70. (a) Slocum, D.W. ; Book, G. ; Jennings, C.A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *39*, 3443. (b) Hay, J.V. ; Harris, T.M. *Org. Synth.* **1973**, *53*, 56.
71. Lewis, H.L. ; Brown, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4664.
72. Beak, P. ; Siegel, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6803.
73. Mannich ; Heiner *Ber.* **1922**, *55*, 359.
74. Maxwell, C.E. *Org. Synth.* **1955**, *3*, 305.
75. Schreiber, J. ; Maag, H. ; Hashimoto, N. ; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 330.

76. Roberts, J.L. ; Borromeo, P.S. Poulter, C.D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1621.
77. Exemples d'applications de cette réaction : (a) Ganem, B. ; Ikota, N. ; Muralidharan, V.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6787. (b) Barlett, P.A. ; Maitra, U. ; Chouinard, P.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8068. (c) Munt, S.P. ; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1989**, 480.
78. Roberts, J.L. ; Borromeo, P.S. Poulter, C.D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1299.
79. (a) Russell, G.A. ; Jawdosiuk, M. ; Ros, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3378. (b) Russell, G.A. ; Mudryk, B. ; Jawdosiuk, M. ; Wrobel, Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1879.
80. Gschwend, H.W. ; Rodriguez, H.R. *Org. Reactions* **1976**, *26*, 1.
81. Jones, F.N. ; Vaulx, R.L. ; Hauser, C.R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3461.

CHAPITRE III

**APPLICATION CATALYTIQUE DE COMPLEXES AMINOALCOOLS
CHIRAUX OPTIQUEMENT PURS EN SERIE
 η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUE DANS LA
CONDENSATION DU DIETHYLZINC SUR LE BENZALDEHYDE**

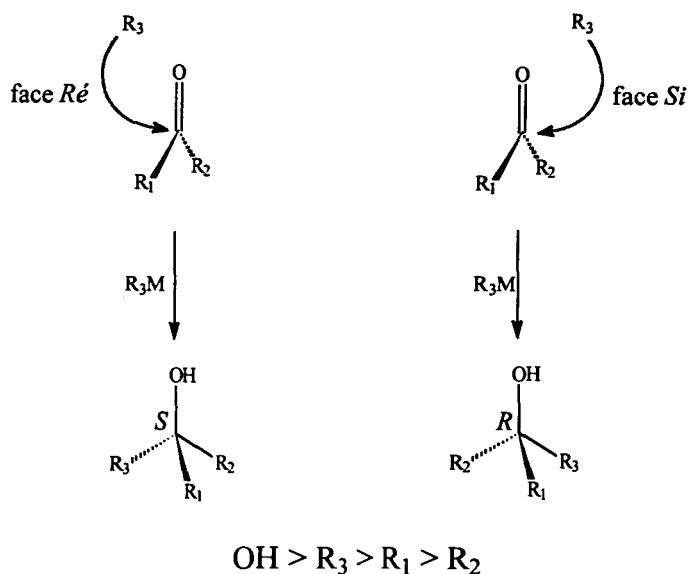


INTRODUCTION

En 1812, Vogel découvrit la première réaction catalysée en effectuant la combustion à basse température de l'hydrogène et de l'oxygène mais il fallut attendre 1835 pour que Berzelius impose le terme de *catalyse*. Depuis les applications de la catalyse se sont développées et sont présentes dans presque toutes les productions de masse telles que les essences et les huiles de voiture (cracking, reforming, hydrofining), les détergents (alcoylation), les caoutchoucs, ou les plastiques (polymérisation).

En 1849, Frankland¹ découvrit les premiers composés organozinciques R_2Zn , suivis cinquante ans plus tard par Grignard² avec les organomagnésiens $RMgX$, puis par Wittig³ avec les organolithiens RLi . Aujourd'hui, les composés organométalliques sont parmi les réactifs les plus utilisés en chimie organique.

L'addition de ces réactifs peut se faire, a priori, sur chacune des faces d'une fonction carbonyle $>C=O$ (faces *Re* et *Si*). Nous obtenons alors un mélange équimolaire (racémique) de chacun des produits issus de cette condensation. Ces molécules, non superposables à leur image dans un miroir, sont chirales :



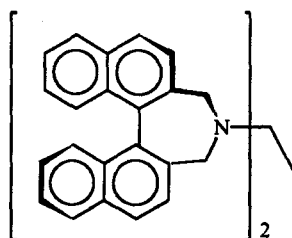
¹Franckland, E. *Ann. Chem. Pharm.* **1849**, *71*, 171.

²Grignard, M.V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 1. (reproduction de l'article original)

³Wittig, W ; Pockels, U. Droge, H. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903.

La chiralité est un phénomène majeur dans la Nature ; les molécules asymétriques jouent un rôle crucial en Science et en Technologie. L'objectif de la synthèse asymétrique est donc d'obtenir sélectivement une seule des deux molécules possibles. Ce type de synthèse se présente comme un nouveau challenge pour le chimiste, et la catalyse asymétrique se dévoile alors comme un outil fondamental.

L'une des premières synthèses asymétriques fut effectuée par Betti et Luchi⁴ en 1940. Ils condensèrent de l'iodure de méthylmagnésium sur du benzaldéhyde en présence de N, N-diméthylbornylamine. Après hydrolyse, le phényléthanol obtenu présentait un pouvoir rotatoire de 0,3°. Mais deux ans plus tard, Tarbell et Paulson⁵, incapables de reproduire cette synthèse, impliquèrent plutôt une impureté optiquement active pour expliquer le pouvoir rotatoire décrit par Betti et Luchi. Malgré ces divergences, un nouveau concept venait de naître : l'utilisation d'agents chélatants chiraux pouvait permettre d'additionner énantiosélectivement des composés organométalliques sur des aldéhydes. Depuis, de nombreux chercheurs⁶ utilisèrent ensuite toutes sortes de molécules chirales comme catalyseurs chiraux. Les excès énantiomériques sont restés modestes jusqu'en 1981 où Mazleylat et Cram⁷ ont réalisé pour la première fois une condensation organométallique avec un excès énantiomérique de 95 %.



Catalyseur de Mazleylat et Cram

Dans le chapitre précédent, nous avons synthétisé des amino alcools tricarbonylchrome et ferrocéniques chiraux avec de hautes puretés optiques (98 % au minimum). Nous nous sommes donc orientés vers l'utilisation de ces molécules comme catalyseurs asymétriques.

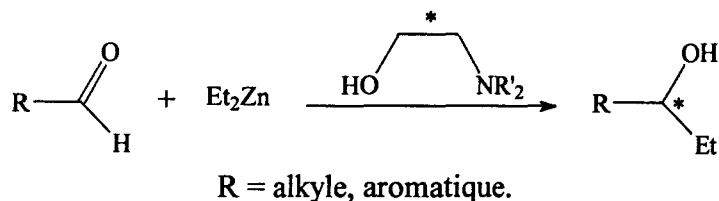
⁴Betti, M. ; Luchi, E. *Chem. Abs.* **1940**, *34*, 2354.

⁵Tarbell, D.S. ; Paulson, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2842.

⁶Seebach, D.H. ; Bastoni, B. ; Ehrig, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1969**, *8*, 982.

⁷Mazleylat, J.P. ; Cram, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585.

La condensation du diéthylzinc sur les aldéhydes a été très utilisée depuis ces dix dernières années et de nombreux catalyseurs ont été testés sur cette réaction. Cette réaction bien connue nous est donc apparue intéressante afin de mieux appréhender le potentiel catalytique de nos aminoalcools :



1°- GENERALITES SUR LA CONDENSATION DU DIETHYLZINC SUR LES ALDEHYDES⁸

1-1°- Structure et Propriétés du diéthylzinc.

Les dérivés dialkylzinc tels que le diéthylzinc peuvent être obtenus selon diverses méthodes mais il n'existe pas de procédure générale de synthèse⁹. Jusqu'aux chaînes alkyles moyennes ($R \leq \text{Bu}$) l'insertion directe du zinc par des dérivés iodés est possible¹⁰. De même, des méthodes par transmétallation de dérivés organométalliques du lithium¹¹, du magnésium¹², de l'aluminium¹³, du bore¹⁴, et du mercure¹⁵ en présence de sels de zinc sont aussi applicables. Dans l'ensemble, ces techniques restent délicates à mettre en oeuvre. En effet, les dérivés dialkylzincs sont sensibles à l'air, à l'humidité et sont très toxiques.

Lorsque le diéthylzinc est mélangé à une solution de benzaldéhyde à température ambiante, nous pouvons observer une coloration jaune liée à la formation d'un complexe réversible donneur-accepteur entre les deux espèces¹⁶. Malgré cela, aucune autre réaction ne se produit. La raison de cette situation est liée à la structure des dérivés dialkylzincs.

⁸(a) Noyori, R. ; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 49. (b) Soai, K. ; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.

⁹Rozema, M.J. ; Sidduri, A. ; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956.

¹⁰(a) Franckland, E. *Liebig Ann. Chem.* **1855**, *95*, 28. (b) Noller, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 595.

¹¹(a) Wittig, G. ; Meyer, F.J. ; Lange, G. *Liebig Ann. Chem.* **1951**, *571*, 167. (b) Wittig, G. ; Lehmann, G. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 875. (c) Köbrich, G. ; Merkle, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1782.

¹²(a) Kusama, F. ; Koive, D. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1951**, *72*, 871. (b) Abraham, M.H. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4130.

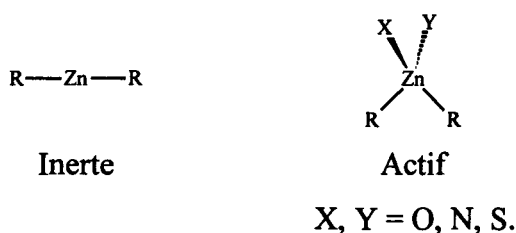
¹³(a) Gray, A.P. ; Callear, A.B. ; Edgecombe, F.H.C. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1502. (b) Eisch, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3605.

¹⁴(a) Thiele, K.H. ; Engelhardt, G. ; Köhler, J. ; Armstedt, M.J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 385. (b) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449.

¹⁵Franckland, E. ; Dappa, D.F. *J. Chem. Soc.* **1864**, *17*, 30.

¹⁶Nolles, J.G. ; Van der Hark *J. Organomet. Chem.* **1965**, *3*, 1965.

Ces composés sont linéaires (hybridation sp) ; leurs moments dipolaires Zn-R s'annulent et les rendent inertes⁸. Cependant, ils sont capables de se chélater sur des groupements donneurs d'électrons tels que des diamines et des aminoalcools. Dans ce cas, l'atome de zinc prend une conformation tétraédrique⁸, les moments dipolaires ne s'annulent plus ; la molécule devient réactive :



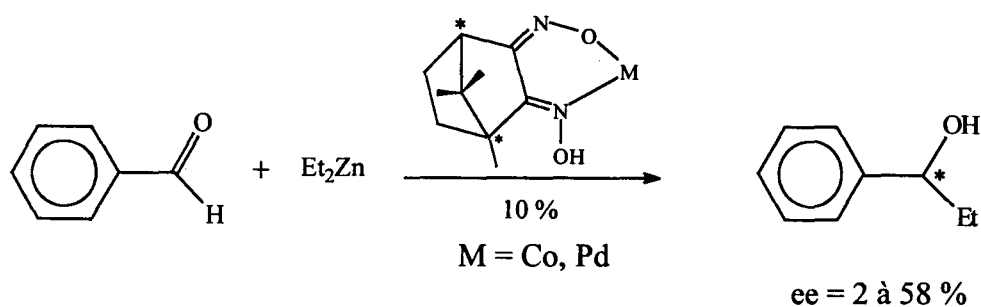
1-2°- Revue des catalyseurs utilisés.

La littérature est riche d'exemples de molécules testés dans cette application⁸. Nous verrons ici les exemples les plus marquants et les plus significatifs.

A - Les aminoalcools.

↳ Les dérivés du camphre :

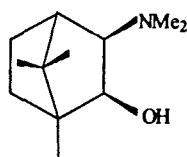
En 1983, Oguni et coll.¹⁷ ont tenté la première condensation asymétrique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde en présence d'un catalyseur à base de camphre et de cobalt ou de palladium. Les excès énantiomériques obtenus étaient de 2 à 58 %.



Trois ans plus tard, Noyori et coll.¹⁸ en utilisant le (-)-3-exo-(diméthylamino)isoborneol ou DAIB ont obtenu, le 1-phénylpropan-1-ol avec un ee de 99 %.

¹⁷Oguni, N. ; Omi, T. ; Yamamoto, Y. ; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1983**, 841.

¹⁸(a) Kitamura, M. ; Suga, S. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. (b) Kitamura, M. ; Suga, S. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.



DAIB

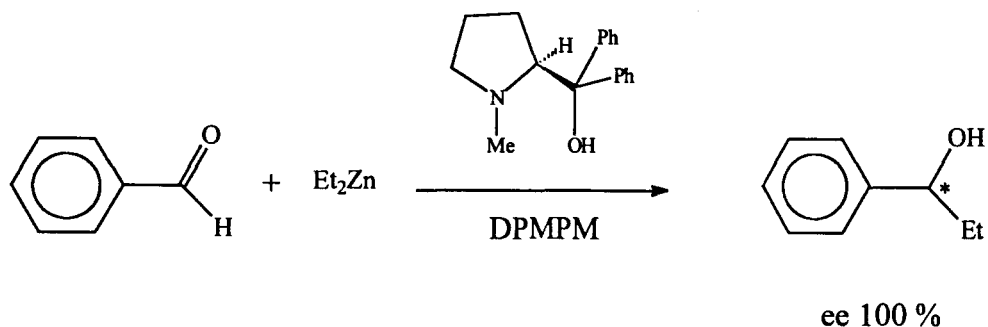
↳ Les dérivés issus des α -amino acides naturels :

Les aminoalcools obtenus par réduction des aminoacides naturels ont été parmi les premières molécules testées mais les résultats ont été moyens¹⁹ (tableau 1) :

Tableau 1

Catalyseur	rendement (%)	ee (%)
(<i>S</i>)-alaninol	97	26,4
(<i>S</i>)-valinol	95	46,7
(<i>S</i>)-leucinol	96	48,8
(<i>S</i>)-phénylalaninol	98	39,2
(<i>S</i>)-prolinol	100	28,3

Cependant, Soai et coll.²⁰ ont amélioré considérablement l'énantiosélectivité du prolinol en encombrant la fonction alcool par deux groupements phényles et en alkylant l'amine. Grâce au (+)-(*S*)-diphényl-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)méthanol ou DPMPM, ils ont synthétisé le 1-phénylpropan-1-ol avec un ee de 100 % et un rendement de 100 %.



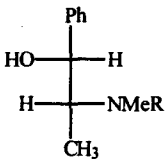
¹⁹Oguni, N. ; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823.

²⁰(a) Soai, K. ; Ookawa, A. ; Kaba, T. ; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7111. (b) Soai, K. ; Ookawa, A. ; Ogawa, K. ; Kaba, T. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1987**, 467.

↳ Les dérivés issus de l'éphédrine et de la noréphédrine :

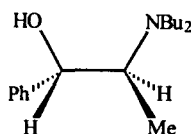
Les dérivés issus de l'éphédrine et de la noréphédrine ont également été très étudiés comme catalyseur asymétrique. Les premiers essais ont été effectués par Chaloner et coll.²¹ en 1987 en présence de N-alkyl éphédrine. Les résultats obtenus ont été résumés dans le tableau 2.

Tableau 2

	ee (%)	Configuration
R = Méthyle	64	R
R = Ethyle	77	R
R = propyle	73	R
R = isopropyle	80	R

Ces travaux ont été complétés par Soai et coll.²² qui ont utilisé des dérivés N, N dialkylnoréphédrines. Signalons, notamment, le N, N-dibutylnoréphédrine (DBNE) qui leur permet d'obtenir le 1-phénylpropan-1-ol avec un ee de 90 % (Schéma 1).

Schéma 1 : le N, N dibutylnoréphédrine (DBNE)



²¹Chaloner, P.A. ; Perera, S.A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3013.

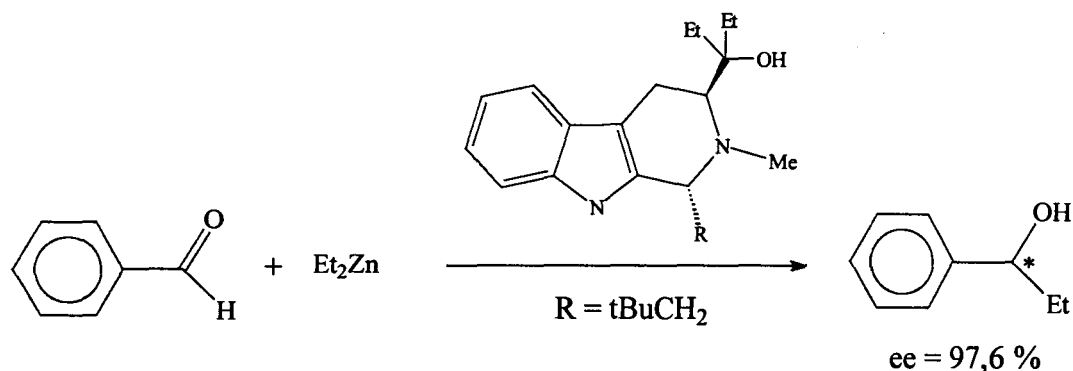
²²(a) Soai, K. ; Yokoyama, S ; Ebihara, K. ; Hayasaka, T. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1987**, 1690. (b) Soai, K. ; Yokoyama, S. ; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4264.

↳ Les dérivés alkaloïdes et les sucres :

La nature offre un large choix de molécules optiquement pures. En 1987, Wynberg et coll.²³ ont utilisé des dérivés alkaloïdes telles que la quinine, la cinchonidine, la dihydroquinine, et la dihydrocinchonidine comme catalyseur. Les ee du 1-phénylpropan-1-ol obtenus ont été moyens (46 à 68 %).

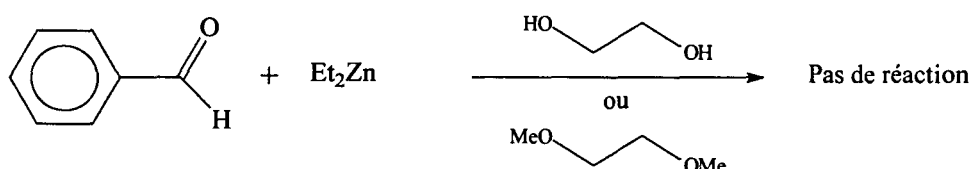
Par la suite, Masaki et coll.²⁴ puis Cho et coll.²⁵ ont testé des aminoalcools synthétisés à partir de sucres (D-mannitol, D-xylose respectivement). Ici, les ee ont été de mauvais à excellents (1 à 96 %). Par ailleurs, Fornasier et coll.²⁶ ont testé la β -cyclodextrine mais là les résultats furent moyens (ee 10 à 49 %).

Plus récemment, une équipe chinoise²⁷ étudie de nouveaux aminoalcools issus d'un alkaloïde, l'*Abrine*, tiré des racines d'une plante (*Abrus precatorius*) très répandue dans la province du Yunnan en Chine. Les résultats sont très prometteurs, ils ont obtenu le 1-phénylpropan-1-ol avec un ee de 97,6 % :



B - Les diols.

Depuis les travaux de Noyori et coll.⁸, nous savons que le glycol et le diétherglycol ne permettent pas de catalyser la condensation du diéthylzinc sur les aldéhydes.



²³Smaardijk, Ab.A. ; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135.

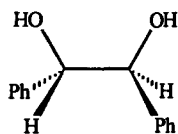
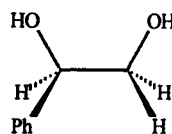
²⁴Masaki, Y. ; Oda, H. ; Kazuta, K. ; Usui, A. ; Itoh, A. ; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5089.

²⁵Cho, B.T. ; Kim, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2901.

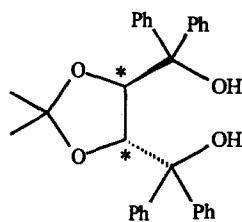
²⁶Bonetto, L. ; Fornasier, R. ; Tonellato, U. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 63.

²⁷(a) Dai, W.M. ; Zhu, H.J. ; Hao, X.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1857. (b) Dai, W.M. ; Zhu, H.J. ; Hao, X.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1245. (c) Dai, W.M. ; Zhu, H.J. ; Hao, X.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 5971.

Cependant, Salvadori et coll.²⁸ ont montré l'efficacité du (1*S*, 2*S*)-1, 2-diphényléthan-1, 2-diol comme catalyseur et ont obtenu le 1-phénylpropan-1-ol avec un ee de 77 % . En revanche, le (*R*)-1-phényléthan-1, 2-diol ne conduit aucune induction asymétrique :

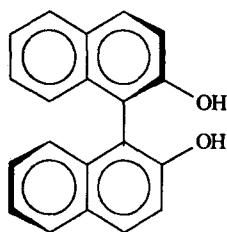
(1*S*, 2*S*)-1, 2-diphényléthan-1, 2-diol(*R*)-1-phényléthan-1,2-diol

Deux ans plus tard, Seebach et coll.²⁹ ont développé de nouveaux catalyseurs diols à partir d'acide (*R*, *R*) tartrique. Parmi les diols testés, le α , α , α' , α' -tétraphényl-1, 3-dioxolane-4, 5-diméthanol ou TADDOLS a donné les meilleurs résultats en présence de Ti(OiPr)₄, l'excès énantiomérique du 1-phénylpropan-1-ol obtenu a été de 99 %.



TADDOLS

Le binaphtol, catalyseur très performant en hydrogénation asymétrique³⁰, a aussi été testé dans cette réaction, mais aucun excès énantiomérique n'a été obtenu³¹.



binaphtol

²⁸Rosini, C. ; Franzini, L. ; Pini, D. ; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, 1, 587.

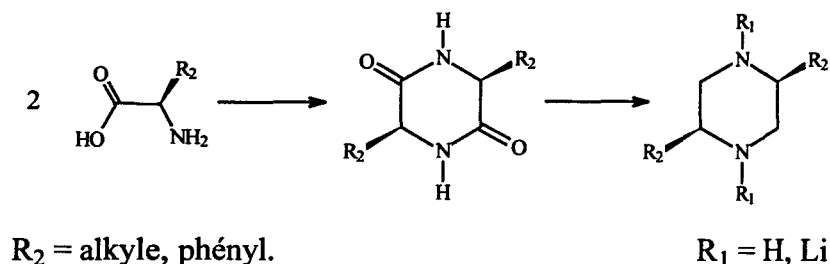
²⁹(a) Seebach, D. ; Plattner, D.A. ; Beck, A.K. ; Wang, Y.M. ; Hunziker, D. *Helv. Chim. Acta.* 1992, 75, 2171. (b) Von dem Bussche Hünnefeld, J.L. ; Seebach, D. *Tetrahedron* 1992, 48, 5719.

³⁰(a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* ; Wiley : New York, 1994. (b) Gawley, R.E. ; Aube, J. *Principle of Asymmetric Synthesis* ; Pergamon ; Oxford, 1996, Vol 14.

³¹Prasad, K.R.K. ; Joshi, N.N. *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7, 1957.

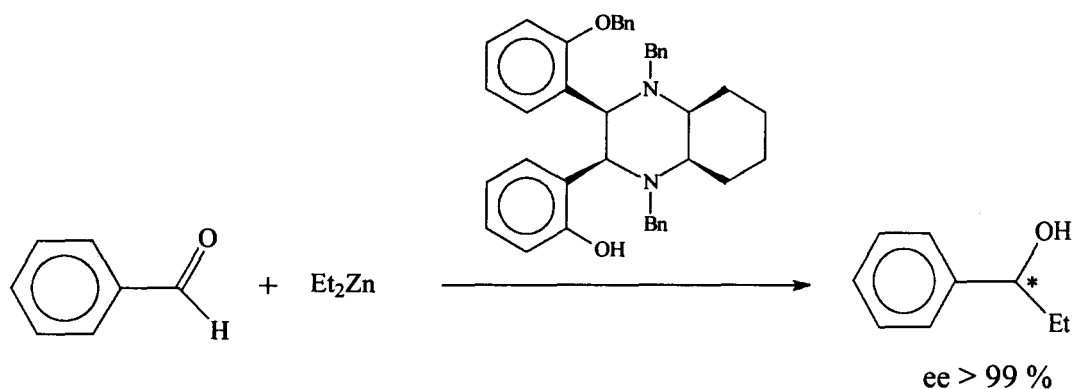
C - Les diamines.

Les dérivés chiraux de la pipérazine disubstitués en 2, 5 sont des cycles diaminés pouvant être obtenus par réduction de la 2, 5-dicétonepipérazine issue d'acides aminés³² :



Soai et coll.³³ ont appliqué les sels de dilithium de ces diamines dans la synthèse énantiosélective du 1-phénylpropan-1-ol. Les meilleurs excès énantiomériques ont été de 90 à 92 %.

Ces travaux ont été ensuite complétés par Shono et coll.³⁴. Ceux-ci ont synthétisé par une méthode électrochimique des pipérazines chirales et grâce à cette méthode, ils ont pu obtenir de nouvelles diamines chirales optiquement pures et possédant une très haute énantiosélectivité. Ainsi en catalyse, ils ont pu obtenir le 1-phénylpropan-1-ol avec un ee supérieur à 99 % :

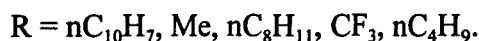
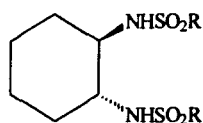


³²(a) Ueda, T. ; Saito, M. ; Kato, T. ; Izumiza, N. *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1983, 56, 568. (b) Soai, K. ; Hayashi, H. ; Hasegawa, H. *Heterocycles* 1986, 24, 1987.

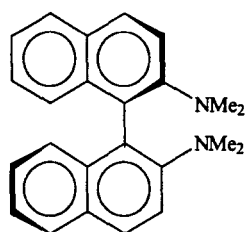
³³(a) Soai, K. ; Niwa, S. ; Yamada, Y. ; Inoue, H. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4841. (b) Niwa, S. ; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1991, 2717.

³⁴Shono, T. ; Kise, N. ; Shirakawa, E. ; Matsumoto, H. ; Okazaki, E. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3063.

En 1989, Yoshioka et coll.³⁵ ont proposé l'utilisation de dérivés à base du 1, 2-disulfonamidecyclohexane en présence de complexe de titane ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$). Ces catalyseurs ont aussi donné d'excellents résultats, avec des excès énantiomériques de 61 à 99 %. Ces catalyseurs font encore actuellement l'objet de nombreuses études et d'applications³⁶ :

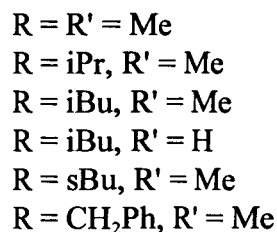
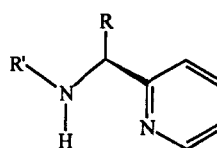
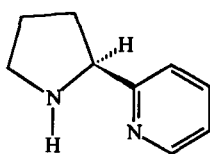


Salvadori et coll.³⁷ ont testé le N, N, N', N'-tétraméthyl-2, 2'-diamino-1, 1'-binaphtalène. Mais les résultats furent moyens (ee 64 %) :



N, N, N', N' tétraméthyl-2, 2'-diamino-1, 1'-binaphtalène

Falorni et coll.³⁸ ont synthétisé et testé un autre type de diamine. Ces catalyseurs possèdent un atome d'azote saturé sp^3 et un second sp^2 aromatique (pyridine). Grâce à ces molécules, ils ont obtenu des ee de 41 à 100 % :



³⁵(a) Yoshioka, M. ; Kawakita, T. ; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1657. (b) Takahashi, H. ; Kawakita, T. ; Yoshioka, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7095.

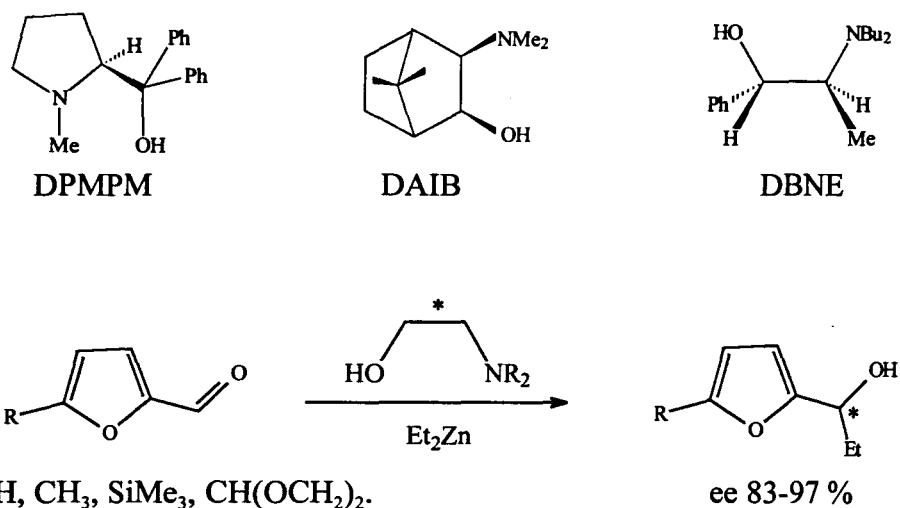
³⁶(a) Takahashi, H. ; Kawakita, T. ; Ohno, M. ; Yoshioka, M. ; Komayashi, S. *Tetrahedron* 1992, 48, 5691. Rozema, M. ; Eisenberg, C. ; Lütjens, H. ; Ostwald, R. ; Belyk, K. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3115. (c) Schwink, L. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9007.

³⁷Rosini, C. ; Franzini, L. ; Iuliano, A. ; Pini, D. ; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 363.

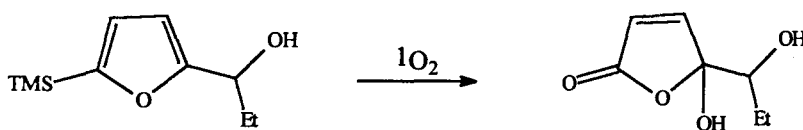
³⁸(a) Chelucci, G. ; Conti, S. ; Falorni, M. ; Giacomelli, G. *Tetrahedron* 1991, 47, 8251. (b) Conti, S., Falorni, M. ; Giacomelli, G. ; Soccolini, F. *Tetrahedron* 1992, 48, 8993.

D - Applications.

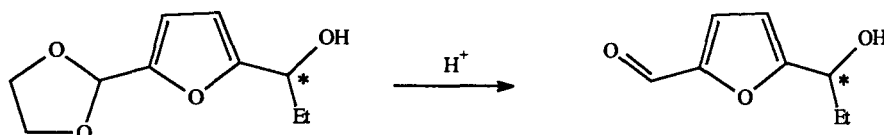
L'étude de la condensation énantiosélective du diéthylzinc sur les aldéhydes a été étendue dans de nombreuses applications. Ainsi, Feringa et coll.³⁹ en utilisant des catalyseurs tels que le DPMPM²⁰, le DAIB¹⁸, et le DBNE²² ont synthétisé des dérivés 2-furylcarbinols substitués avec une grande pureté optique (83 à 97 %) :



Ces composés permettent d'obtenir, notamment, des buténolides chiraux (R = -SiMe₃) via une étape d'oxydation :



ou des furanaldéhydes homochiraux :



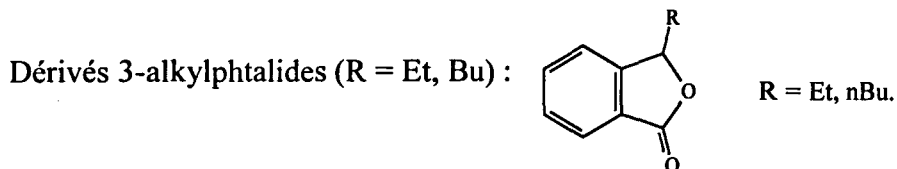
Les dérivés 3-alkylphtalides optiquement actifs sont des substances présentes dans des huiles naturelles essentielles⁴⁰ et les alcaloïdes⁴¹. Soai et coll.⁴² ont donc utilisé le DBNE dans la synthèse de ces dérivés.

³⁹Van Oeveren, A. ; Menge, W. ; Feringa, B.L. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6427.

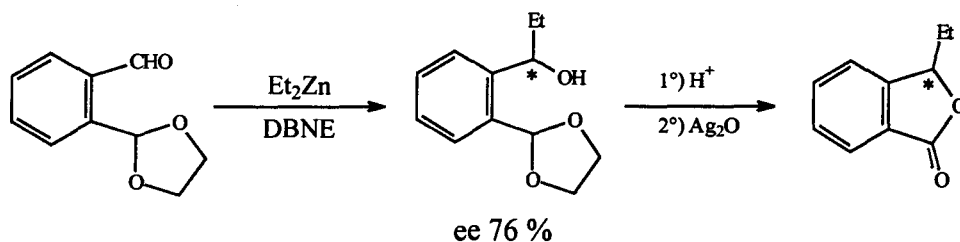
⁴⁰Barton, D.H.R. ; De Vries, J.X. *J. Chem. Soc.* 1963, 1916.

⁴¹Elander, M. ; Leander, K. ; Lunin, B. *Acta Chem. Scand.* 1969, 23, 2177.

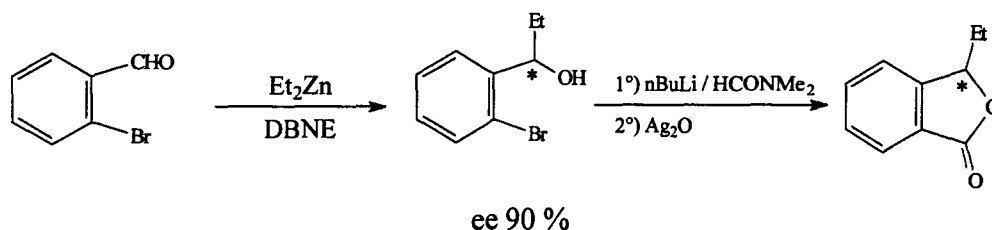
⁴²Soai, K. ; Hori, Hiroshi, H. ; Kawahara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 253.



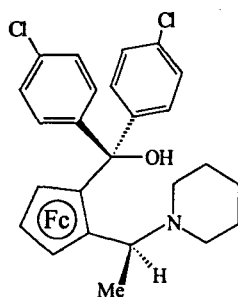
Ces chercheurs ont proposé deux stratégies de synthèse, l'une à partir de monoéthylèneacétale de phthalaldéhyde, le ee est alors de 76 % :



l'autre méthode consiste à faire réagir le diéthylzinc sur du 2-bromobenzaldéhyde en présence de DBNE. Cette étape conduit au produit de condensation avec un ee de 90 % :



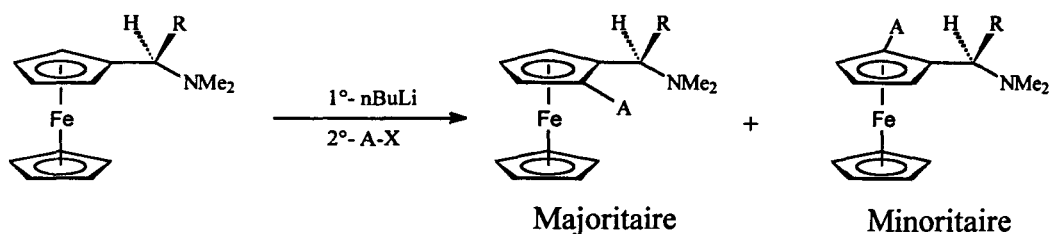
Par la suite, Watanabe et coll.⁴³ ont développé une troisième stratégie à partir du 1, 2-diformylbenzène et ont obtenu le même produit final avec une énantiosélectivité de ee 98 %. Pour cette synthèse ils ont utilisé un catalyseur ferrocénique chiral, le (S, R)-1-[2-[bis(p-chlorophényl)hydroxyméthyl]-ferrocényl]-1-pipéridinoéthane, représenté si dessous,



(Fc = ferrocène)

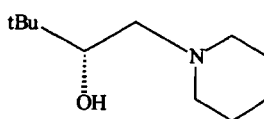
⁴³Watanabe, M. ; Hashimoto, N. ; Araki, S. ; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 742.

Depuis ces dix dernières années, les dérivés ferrocéniques chiraux ont subi un développement important en catalyse asymétrique⁴⁴. Ces complexes sont généralement obtenus à partir de N, N-diméthyl-1-ferrocénylalkylamine optiquement pure via une lithiation énantiosélective en position 2 et 2' ⁴⁵.

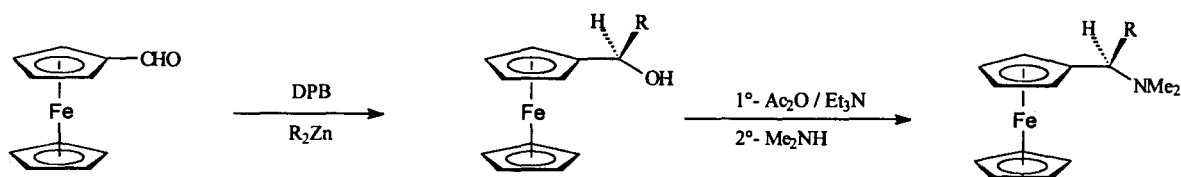


R = alkyle
 A = CHO, Phosphines, ...
 X = groupement partant

Hayashi et coll.⁴⁶ se sont donc intéressés à la condensation du diméthylzinc et du diéthylzinc sur le ferrocèncarboxaldéhyde. Grâce au (*R*)-3, 3-diméthyl-1-piperidino-butan-2-ol (DPB) comme catalyseur asymétrique, ils ont obtenu le (*R*)-1-ferrocénylméthanol avec un ee de 99 % et le (*R*)-1-ferrocényléthanol avec un ee de 96 %. Cet alcool est ensuite converti en amine tertiaire par la méthode de Ugi⁴⁷ (acétylation - amination) sans inversion de la configuration.



(*R*)-3, 3-diméthyle-1-piperidino-2-butanol ou DPB



R = Me ee 99 %
 R = Et ee 96 %

⁴⁴Togni, A.; Hayashi, T *Ferrocenes*; VCH: Weinheim, Germany, 1995.

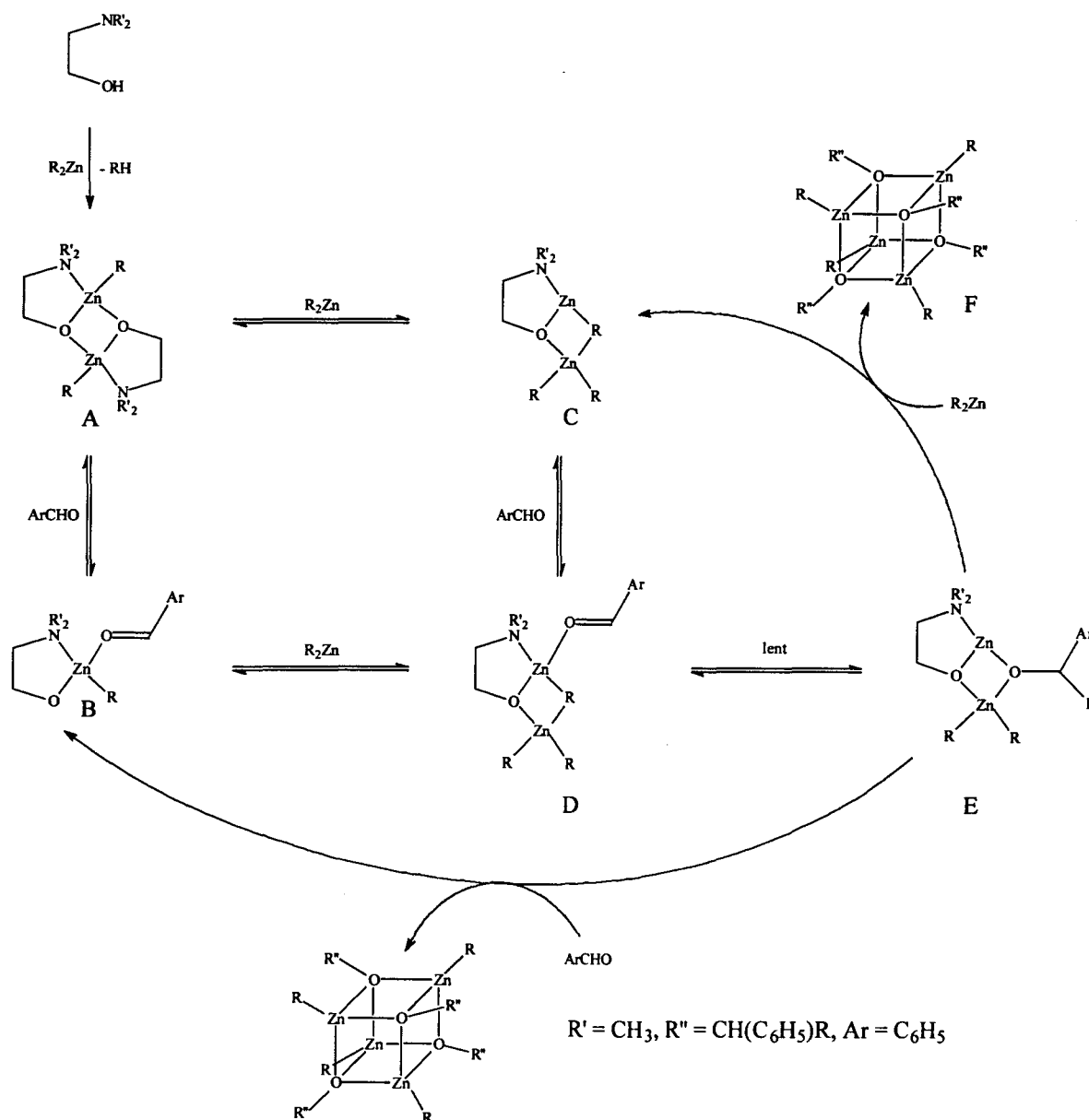
⁴⁵Slocum, D.W.; Rockett, B.W.; Hauser, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1241.

⁴⁶Matsumoto, Y.; Ohno, A.; Lu, S.; Hayashi, T.; Oguni, N.; Hayashi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1763.

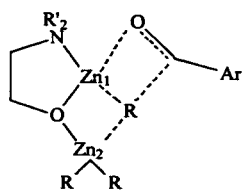
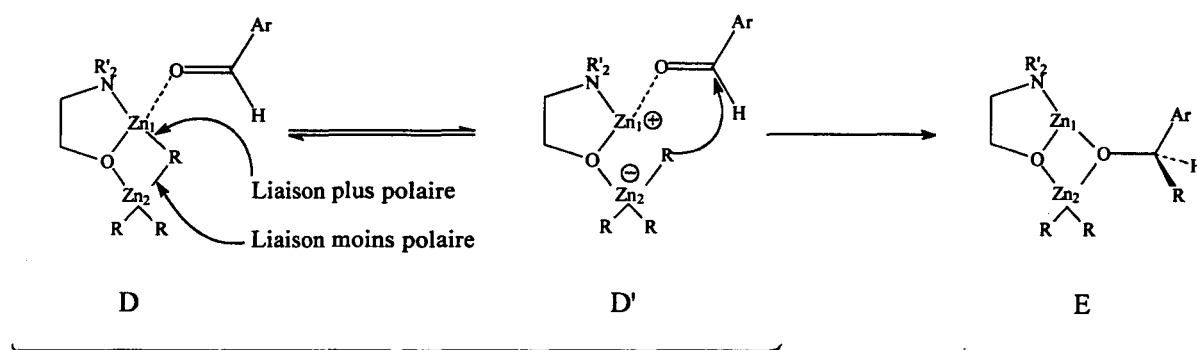
⁴⁷Gokel, G.W.; Marquarding, D.; Ugi, I.K. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3052.

1-3°- Mécanisme réactionnel et origine de l'induction asymétrique.↳ Le mécanisme réactionnel :

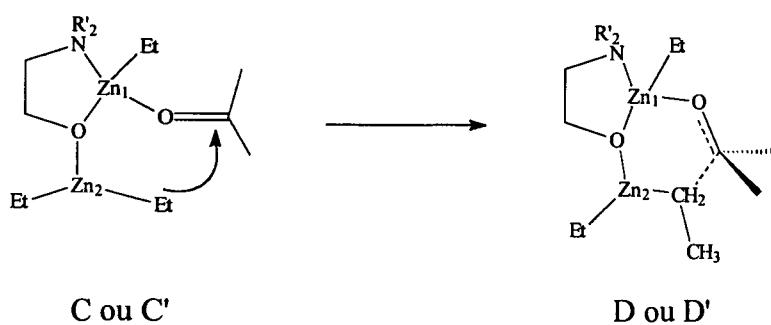
Sur la base d'études R.M.N, rayons X, et par spectroscopie de masse, Noyori et coll.¹⁸ ont proposé le premier mécanisme de la condensation du diéthylzinc sur le benzaldéhyde en présence d'un aminoalcool. Ce cycle catalytique compliqué impose de nombreuses étapes. Celui-ci peut néanmoins se résumer brièvement par le cycle suivant mais nous reviendrons par la suite en détail sur quelques étapes majeures (Schéma 2).

Schéma 2 : Mécanisme proposé par Noyori¹⁸

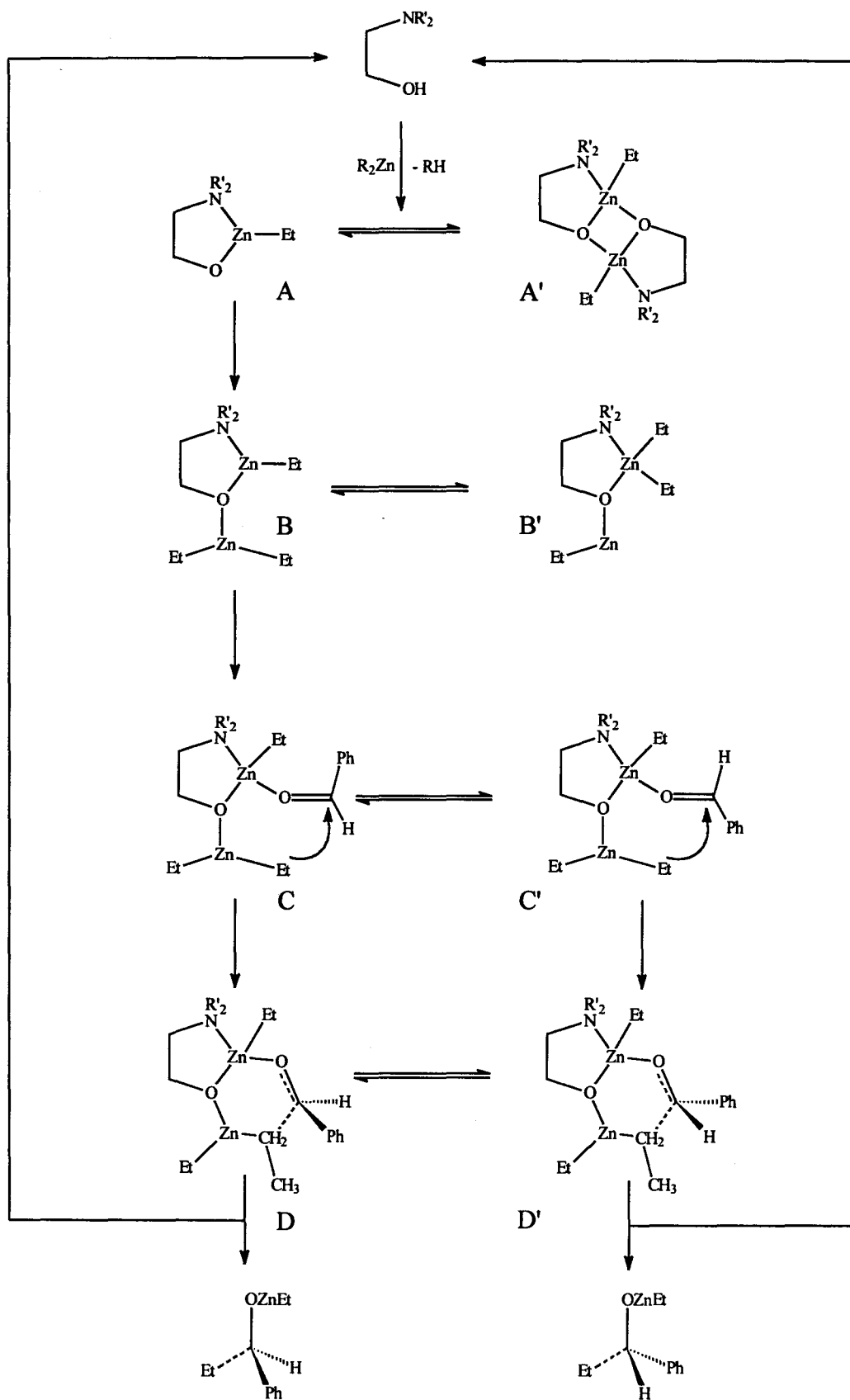
L'étape de condensation du groupement alkyle se situe au niveau de l'intermédiaire réactionnel D vers E. Selon ces chercheurs, la liaison Zn_1-R est plus polarisée que la liaison Zn_2-R d'où une condensation favorisée du groupement alkyle R porté par Zn_1 :



Cependant, Oppolzer et coll.⁴⁸ ont proposé un autre mécanisme (voir page 114, Schéma 3). La différence majeure avec le modèle de Noyori est l'étape de condensation du groupement éthyle sur l'aldéhyde. En effet, on peut constater que l'éthyle, qui se condense sur le C=O dans les étapes C et C' puis D et D', est porté par l'atome de zinc Zn_2 :

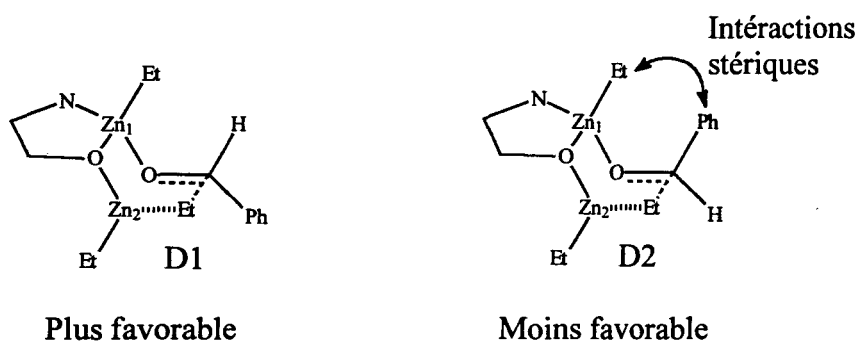


⁴⁸Oppolzer, W. ; Radinov, R.N. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5645.

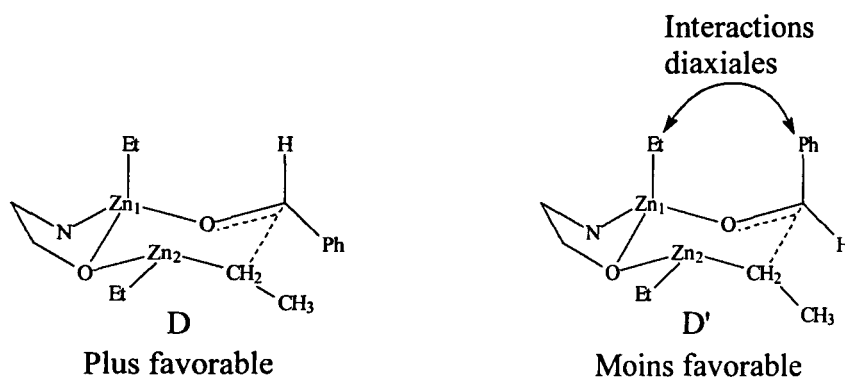
Schéma 3 : Mécanisme proposé par Oppolzer^{48, 8b}

↳ Origine de l'induction asymétrique :

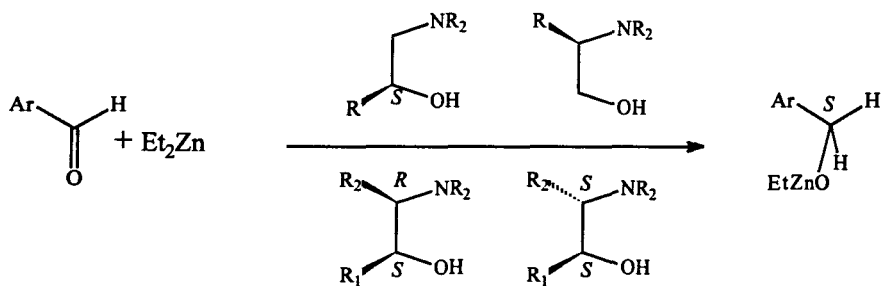
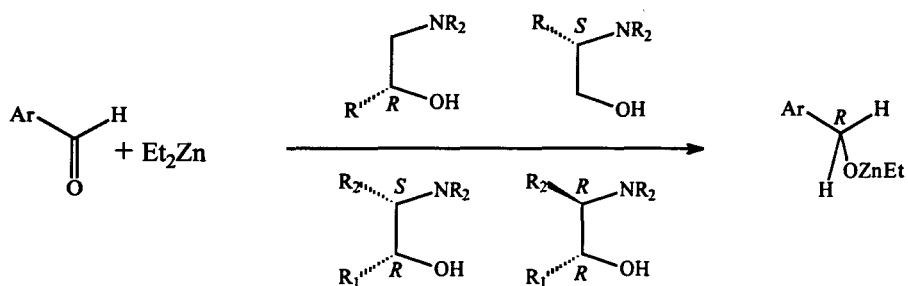
Pour ces deux modèles, l'induction asymétrique est d'origine stérique. Cette interaction entre les groupements éthyles portés par l'atome de zinc Zn_1 et l'aromatique contrôle la chiralité du 1-phénylpropan-1-ol. Dans le modèle de Noyori, la représentation tridimensionnelle de l'étape D peut se diviser en deux cas : D1 et D2. Nous pouvons constater aisément que la conformation D1 est plus favorable :



De même pour le modèle de Oppolzer⁴⁸, les proportions des états de transitions C et C' (ou D et D') sont dépendantes des interactions stériques entre le noyau aromatique et l'éthyle de Zn_1 :

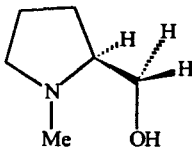
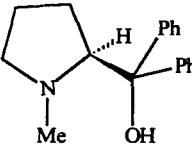
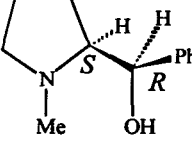
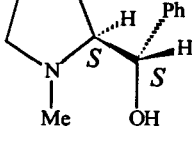
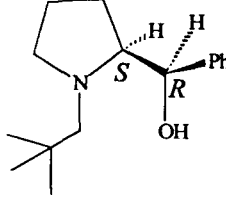


Malheureusement, ces modèles ne prennent pas en compte l'influence de la chiralité du catalyseur. Selon Noyori¹⁸, l'induction asymétrique est liée à la configuration du carbone en α de la fonction alcool ; la chiralité du carbone en α de l'azote améliore l'énantiosélectivité:

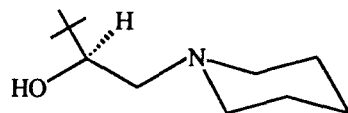


Cependant, Soai et coll.^{20a} ont aussi étudié les relations étroites qui existent entre la structure du catalyseur et sa sélectivité. Selon eux aucune règle ne peut prédire la configuration de l'alcool obtenu. Pour certains catalyseurs, comme les dérivés de la proline, la chiralité du carbone voisin du groupement aminé impose la configuration du 1-phénylpropan-1-ol, tandis que sur d'autres catalyseurs, c'est la chiralité du carbone portant la fonction alcool qui oriente l'énantioselectivité (Tableau 3).

Tableau 3

Catalyseur	ee	Configuration
	0 %	-
	97 %	S
	72 %	R
	31 %	S
	100 %	S

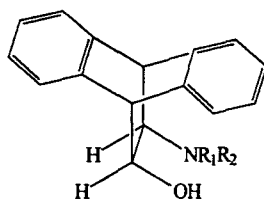
Depuis, d'autres exceptions aux règles de Noyori ont été décrites dans la littérature. Ainsi, Oguni et coll.⁴⁹ ont observé une inversion de la configuration du 1-phénylpropan-1-ol en modifiant la pureté optique du catalyseur représenté ci-dessous :



Ils ont obtenu les résultats suivants,

ee catalyseur (%)	rendement (%)	ee du 1-phénylpropan-1-ol (%)	configuration du 1-phénylpropan-1-ol
59,8 %	95	92	R
77,1 %	95	94	S

De même, Kunieda et coll.⁵⁰ ont montré le rôle majeur des substituants sur l'énantioselectivité dans le cas des dicyclo [2.2.2] β amino alcools suivants,



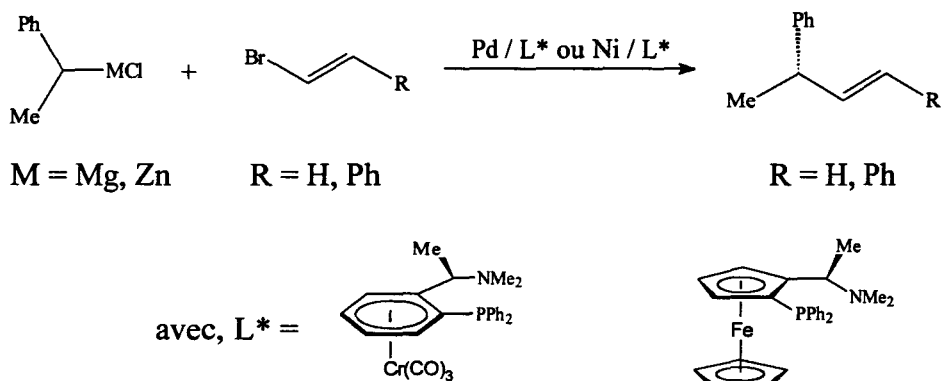
Catalyseur	rendement (%)	ee (%)	configuration
$R_1 = R_2 = \text{Me}$	91	96	S
$R_1 = \text{SO}_2\text{CF}_3$ $R_2 = \text{H}$	80	98	R

⁴⁹Oguni, N, Matsuda, Y. ; Kanedo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877.

⁵⁰Kimura, K. ; Sugiyama, E. ; Ishizuka, T. ; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3147.

2°- APPLICATION CATALYTIQUE DE COMPLEXES AMINOALCOOLS CHIRAUX OPTIQUEMENT PURS EN SERIE η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUE.

La littérature a décrit quelques exemples d'application de complexes organométalliques arènetricarbonylchrome⁵¹ et ferrocéniques⁵² comme catalyseurs asymétriques. Citons par exemple, les travaux de Hayashi et coll. qui ont effectué des réactions de couplage en présence d'aminoalkylphosphines ferrocéniques⁵². Cette étude a été complétée par Uemura et coll. qui, en utilisant, des catalyseurs homologues en série arènetricarbonylchrome ont montré un effet bénéfique de groupement organométallique $\text{Cr}(\text{CO})_3$ sur l'énantiosélectivité⁵¹ :



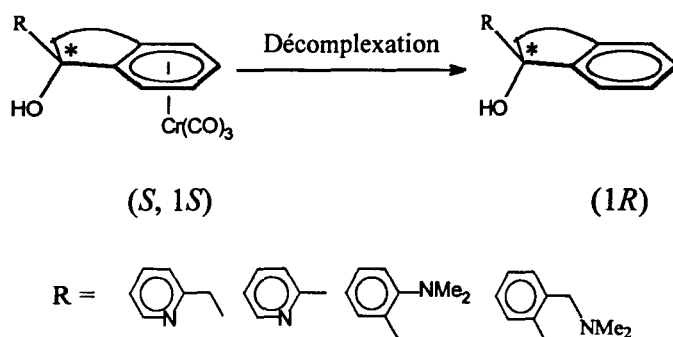
Les complexes arènetricarbonylchrome et ferrocéniques ont aussi été utilisés dans la condensation du diéthylzinc sur les aldéhydes. Ces travaux seront détaillés dans la suite de ce chapitre.

Dans un premier temps, nous donnerons les résultats obtenus pour chacun des différents aminoalcools tricarbonylchrome (ainsi que leur ligand libre) et ferrocéniques. Les tableaux seront analysés dans une seconde partie.

⁵¹ Uemura, M. ; Miyake, R. ; Nishimura, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 213.

⁵² Hayashi, T. ; Konishi, M. ; Fukushima, M. ; Mise, T. ; Kagotani, M. ; Tajika, M. ; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 180.

Signalons par ailleurs que la dénomination de la configuration du carbone portant la fonction hydroxyle est, selon les règles Cahn-Ingold-Prélog, inversée entre le ligand libre et son complexe mais la chiralité de ce carbone reste inchangée :



2-1°- Résultats.

L'implication de deux molécules de diéthylzinc par cycle catalytique a été pressentie depuis les premiers travaux sur cette réaction. En effet, dès 1990, Chaloner et coll.⁵³ ont montré l'influence majeure des proportions relatives du diéthylzinc et du benzaldéhyde sur l'énantiosélectivité de la réaction. Ils ont montré que les proportions optimales étaient de 4 équivalents de diéthylzinc pour 1 équivalent d'aldéhyde (Tableau 4). Pour l'ensemble de nos tests catalytiques, nous avons respecté ces proportions.

Tableau 4 : Réaction du diéthylzinc sur le benzaldéhyde en présence de N-isopropyl-éphédrine

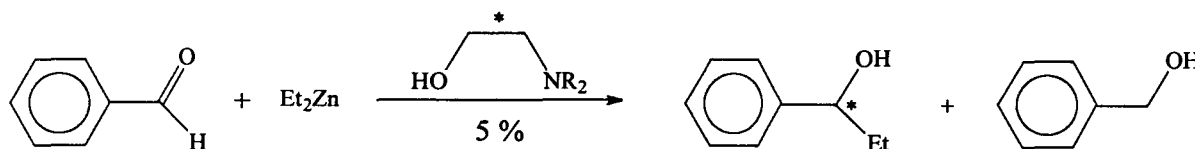
Et ₂ Zn / PhCHO	rendement (%)	ee (%)	configuration
1,1	70	79,6	R
2,0	98	80	R
2,5	98,3	88	R
3,0	98,3	89	R
<u>4,0</u>	99,8	<u>94,6</u>	R
4,5	99,7	93,7	R

⁵³ Chaloner, P.A. ; Langadjanou, E. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5185.

Sur l'ensemble des tests catalytiques, la procédure suivie a été la suivante : le catalyseur (0,055 mmole ou 0,1 mmol) est dissout sous azote dans 1,5 ml de toluène sec. L'aldéhyde (1,1 mmol) est ensuite injecté suivi du diéthylzinc (4,4 mmol). Le milieu est laissé à température ambiante sous agitation. La réaction est suivie par chromatographie en phase vapeur (C.P.V). Après hydrolyse et purification, l'excès énantiomérique de l'alcool obtenu est ensuite déterminé par C.P.V chirale ou par la mesure du pouvoir rotatoire spécifique.

Le choix du solvant est très important dans la condensation du diéthylzinc. Selon la littérature^{8a}, les solvants non polaires tels que le toluène, l'hexane et de l'éther ont donné les meilleurs résultats. Dans le cas de nos complexes, seul le toluène permettait une solubilité suffisante.

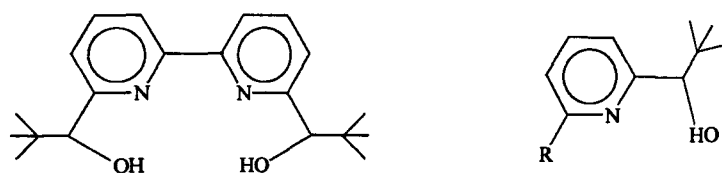
Cette réaction présente également la formation d'un produit secondaire : l'alcool benzylique. Les proportions de chacune des espèces obtenues peuvent être déterminées à partir de la R.M.N ¹H du brut de réaction.



Enfin, les ligands libres des complexes tricarbonylchrome ont été obtenus par photolyse en solution diluée d'éther. Après filtration sur célite du dépôt verdâtre d'oxyde de chrome, le ligand libre est testé après contrôle de sa pureté et de sa structure par R.M.N.

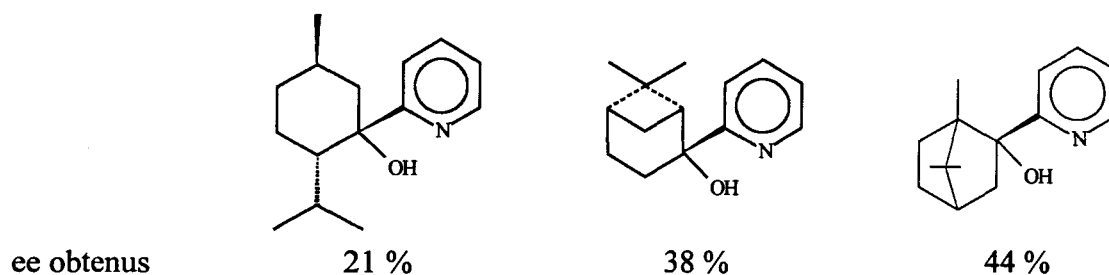
↳ Application des complexes (+)-(S, 1S)-I-2, (+)-(S, 1S)-II-2, (+)-(S, 1S)-IV-2.

La littérature a décrit quelques exemples de molécules 2-(1-hydroxylalkyl)pyridine utilisées dans la condensation du diéthylzinc⁵⁴ et on peut considérer les travaux de Bolm et coll.⁵⁵ comme pionnier dans ce domaine. Ces chercheurs ont synthétisé, utilisé et étudié de nombreux β -aminoalcools à base de pyridine, les ee obtenus ont été de 5 à 95 % :

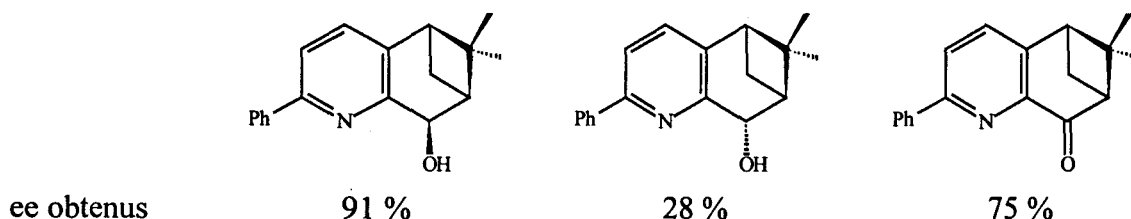


R = -H, -Br, -Ph, MeO-C₆H₄, -Naph, -Py, -C≡CH.

Par la suite, Chelucci et coll.⁵⁶ ont condensé l'anion 2-lithiumpyridine sur des cétones actives telles que la menthone, et la nopinone sur le camphre. Les aminoalcools obtenus ont cependant donné des résultats médiocres en catalyse asymétrique (ee 21 %, 38 %, 44 % respectivement) :



Enfin, en 1995, Zelewky et coll.⁵⁷ ont complété ces travaux en synthétisant de nouveaux catalyseurs de type 5,6,7,8-tétrahydro-6,6-diméthyl-5,7-menthano-2-phényl-quinolinol et 5,6,7,8-tétrahydro-6,6-diméthyl-5,7-menthano-2-phényl-quinolinone à partir de (-)- α -pinène. Les ee obtenus en utilisant ces molécules ont été de 28 à 91 % :



⁵⁴ (a) Falorni, M. ; Giacomelli, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 339. (b) Ishizaki, M. ; Fujita, K. ; Shimamoto, M. ; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 411.

⁵⁵ (a) Bolm, C. ; Zehner, M. ; Bur, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 205. (b) Bolm, C. ; Schlingloff, G. ; Harms, K. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1191.

⁵⁶ Chelucci, G. ; Soccolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1235.

⁵⁷ Collomb, P. ; Von Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2903.

La littérature ne décrit pas la synthèse et les applications catalytiques des complexes (+)-(S,1S)-I-2, (+)-(S,1S)-II-2, (+)-(S,1S)-IV-2. Les résultats obtenus ont été les suivants :

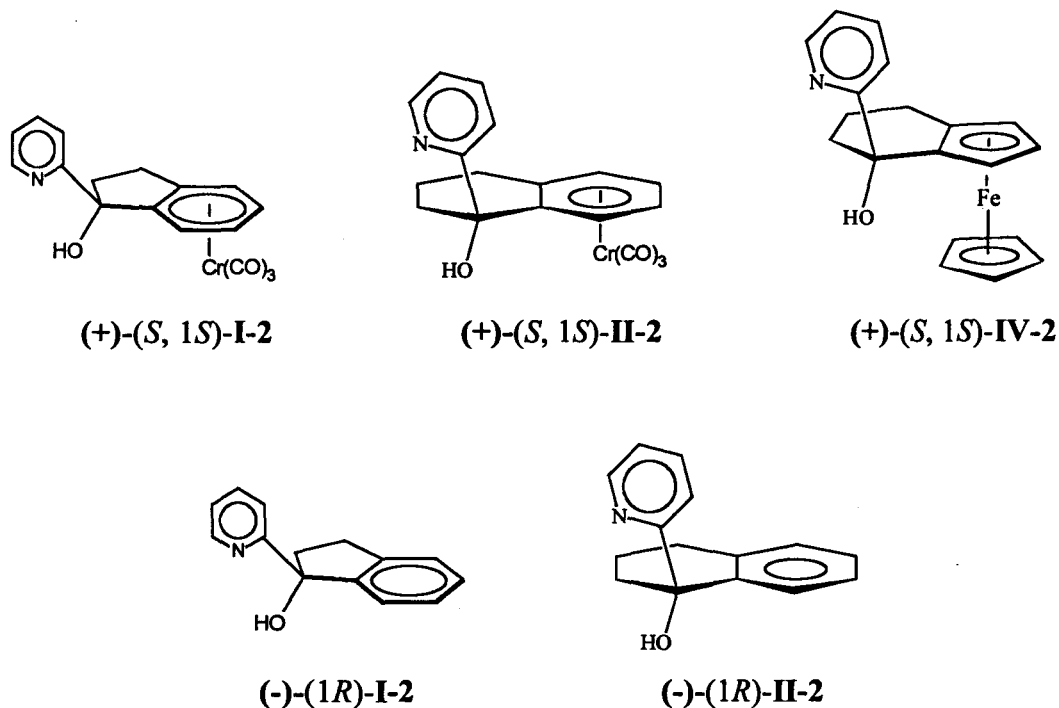
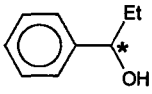
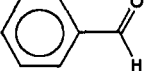
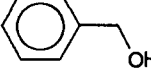
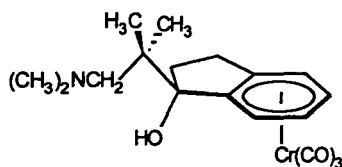


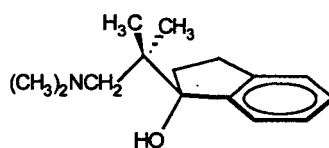
Tableau 5 : Application des complexes (+)-(S,1S)-I-2, (+)-(S,1S)-II-2, (+)-(S,1S)-IV-2 et de leur ligand libre à 20°C

Catalyseur	ee (%) configuration	temps de réaction (h)	 (%)	 (%)	 (%)
(+)-(S,1S)-I-2	47 R	90	92	0	8
(-)-(1R)-I-2	9 R	90	68	28	90
LIGAND LIBRE					
(+)-(S,1S)-II-2	14 R	18	70	14	16
(-)-(1R)-II-2	14 R	18	73	1	26
LIGAND LIBRE					
(+)-(S,1S)-IV-2	15 R	18	95	0	5

↳ Application du complexe (+)-(S, 1S)-I-3b et de son ligand libre.

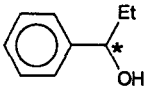
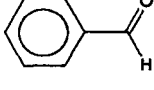
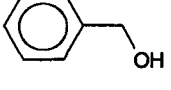


(+)-(S, 1S)-I-3b



(-)-(1R)-I-3b

Tableau 6 : Application du complexe (+)-(S, 1S)-I-3b
et de son ligand libre

température	ee (%) configuration	temps de réaction (h)	 (%)	 (%)	 (%)
(S,1S)-I-3b 20°C	52 R	15	96	0	4
0°C	57 R	25	95	2	3
-15°C	58 R	65	96	3	1
(-)-(1R)-I-3b 0°C	0	25	74	24	2
LIGAND LIBRE					

↳ Application des complexes (+)-(S,1S)-I-4, (+)-(S,1S)-II-4, (+)-(S,1S)-IV-4 et de leur ligand libre.

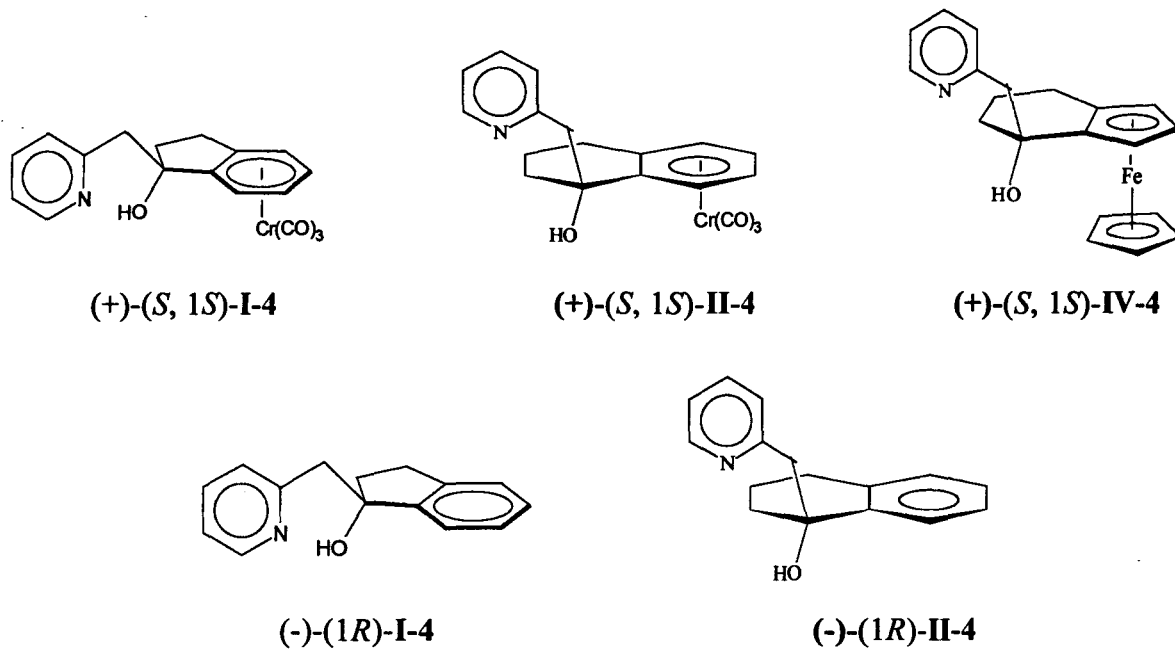
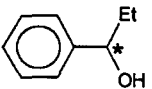
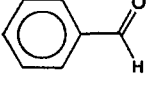
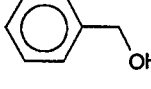


Tableau 7 : Application des complexes (+)-(S,1S)-I-4, (+)-(S,1S)-II-4, (+)-(S,1S)-IV-4 et de leur ligand libre à 20°C

Catalyseur	ee (%) configuration	temps de réaction (h)	 (%)	 (%)	 (%)
------------	-------------------------	-----------------------	--	---	--

(+)-(S,1S)-I-4	70 R	18	97	1	2
(-)-(1R)-I-4	10 R	18	97	0	3
LIGAND LIBRE					

(+)-(S,1S)-II-4	22 R	18	77	6	17
(-)-(1R)-II-4	5 R	18	83	9	8
LIGAND LIBRE					

(+)-(S,1S)-IV-4	35 R	18	83	1	16
-----------------	------	----	----	---	----

↳ Application des complexes (+)-(*S,1S*)-I-5, (+)-(*S,1S*)-II-5, (+)-(*S,1S*)-IV-5 et de leur ligand libre.

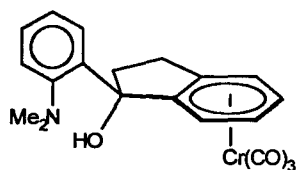
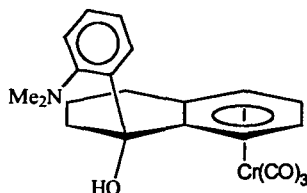
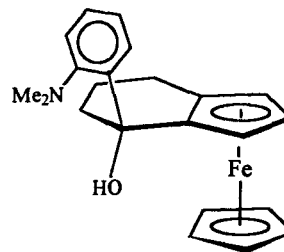
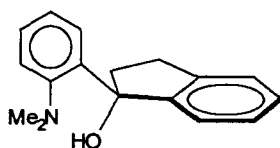
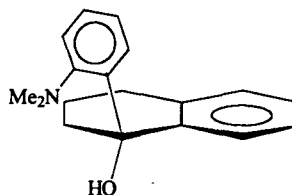
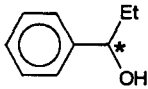
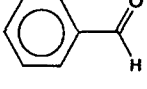
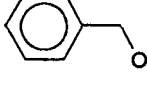
(+)-(*S,1S*)-I-5(+)-(*S,1S*)-II-5(+)-(*S,1S*)-IV-5(-)-(*1R*)-I-5(-)-(*1R*)-II-5

Tableau 8 : Application des complexes (+)-(*S,1S*)-I-5, (+)-(*S,1S*)-II-5, (+)-(*S,1S*)-IV-5 et de leur ligand libre à 20°C

Catalyseur	ee (%) configuration	temps de réaction (h)	 (%)	 (%)	 (%)
------------	-------------------------	-----------------------	--	---	--

(+)-(<i>S,1S</i>)-I-5	42 S	18	92	3	5
(-)-(<i>1R</i>)-I-5	19 S	18	77	2	21
LIGAND LIBRE					

(+)-(<i>S,1S</i>)-II-5	4 S	18	74	5	21
(-)-(<i>1R</i>)-II-5	4 S	18	76	5	19
LIGAND LIBRE					

(+)-(<i>S,1S</i>)-IV-5	15 S	18	76	5	19
--------------------------	------	----	----	---	----

↳ Application des complexes (+)-(*S*,1*S*)-I-7, (-)-(*R*,1*R*)-I-7, et (+)-(*S*,1*S*)-IV-7 et de leur ligand libre.

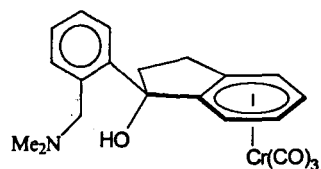
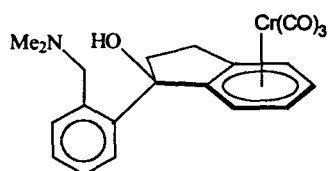
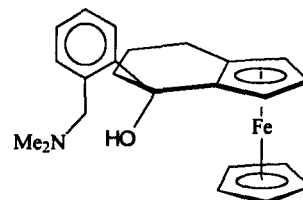
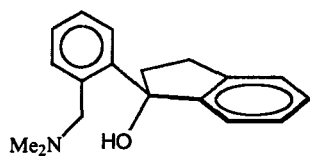
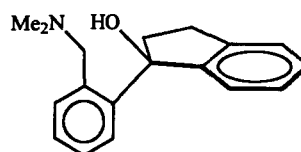
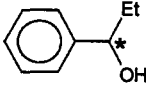
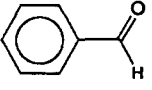
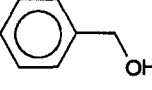
(+)-(*S*, 1*S*)-I-7(-)-(*R*, 1*R*)-I-7(+)-(*S*, 1*S*)-IV-7(+)-(*1R*)-I-7(-)-(*1S*)-I-7

Tableau 9 : Application des complexes (+)-(*S*,1*S*)-I-7, (-)-(*R*,1*R*)-II-7, (+)-(*S*,1*S*)-IV-7 et de leur ligand libre à 20°C

Catalyseur	ee (%) configuration	temps de réaction (h)	 (%)	 (%)	 (%)
------------	-------------------------	-----------------------	--	---	--

(+)-(<i>S</i> , 1 <i>S</i>)-I-7	62 R	18	77	1	22
(+)-(<i>1R</i>)-I-7	87 R	18	95	1	5
LIGAND LIBRE					

(-)-(<i>R</i> , 1 <i>R</i>)-I-7	59 S	18	81	14	5
(-)-(<i>1S</i>)-I-7*	90 S	18	97	0	3
LIGAND LIBRE					

(+)-(<i>S</i> , 1 <i>S</i>)-IV-7	31 R	18	76	0	24
------------------------------------	------	----	----	---	----

(*) : 10 % de catalyseur au lieu de 5 % .

Devant la très bonne énantiosélectivité des ligands libres des complexes (+)-(S, 1S)-I-7 et (-)-(R, 1R)-I-7, nous avons tenté d'optimiser les conditions de réactions afin d'améliorer les excès énantiomériques obtenus. Pour cela, la température, les proportions de catalyseur et l'ordre d'addition des réactifs ont été modulés. Par suite, le ligand libre (+)-(1R)-I-7 a été utilisé sur d'autres types d'aldéhydes. Les résultats, après 18 heures de réaction, sont résumés dans le tableau 10.

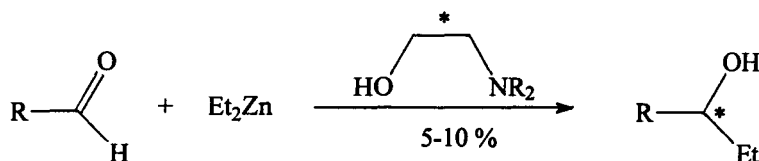


Tableau 10

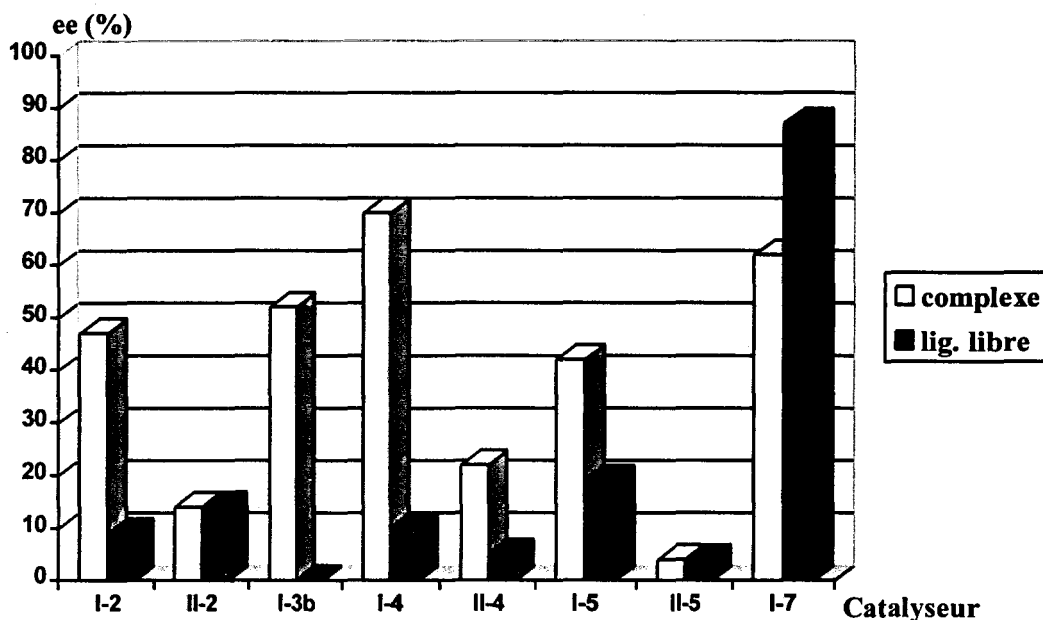
R	Catalyseur (proportion)	température (°C)	rendement (%)	ee (%)	configuration
C ₆ H ₅ -	(+)-(S, 1S)-7 (5%)	20	77	62	R
"	(+)-(S, 1S)-7 (5%)	0	75	58	R
"	(-)-(R, 1R)-7 (5%)	20	81	59	S
"	(+)-(1R)-7 (5%)	20	95	87	R
"	(+)-(1R)-7 (5%)	0	99	88	R
"	(+)-(1R)-7 (10%)	20	95	90	R
"	(-)-(1S)-7 (10%)	20	97	90	S
pCl-C ₆ H ₅ -	(+)-(1R)-7 (10%)	20	95	87	R
pMeO-C ₆ H ₅ -	(+)-(1R)-7 (10%)	20	97	63	R
nC ₆ H ₁₃ -	(+)-(1R)-7 (10%)	20	99	74	S

2-2°- Discussion :a- Effet de la complexation.

Les complexes (+)-(*S*, 1*S*)-I-2, (+)-(*S*, 1*S*)-I-3b, (+)-(*S*, 1*S*)-I-4, (+)-(*S*, 1*S*)-II-4, (+)-(*S*, 1*S*)-I-5 donnent généralement de meilleurs résultats et présentent une énantiosélectivité supérieure à leur ligands libres (diagramme 1). Cependant, cet effet est absent pour les complexes (+)-(*S*, 1*S*)-II-2, et (+)-(*S*, 1*S*)-II-5. Pour les complexes benzyliques (+)-(*S*, 1*S*)-I-7 et (-)-(*R*, 1*R*)-I-7, le phénomène inverse se produit, la forme non complexée donne une énantiosélectivité supérieure.

Ces résultats montrent, dans un grand nombre de cas, un effet bénéfique de la complexation sur l'induction asymétrique.

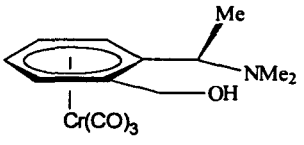
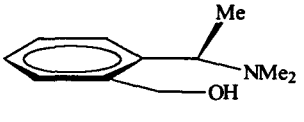
Diagramme 1 : Effet de la complexation sur l'énantiosélectivité



Uemura et coll.^{58, 51a} ont observé un effet positif similaire en utilisant des complexes tricarbonylchrome disubstitués. Ils ont obtenu un excès de 93 % en utilisant la forme complexée mais uniquement 24 % avec le ligand libre (Tableau 11).

⁵⁸ (a) Uemura, M. ; Miyake, R. ; Shiro, M. ; Hayashi, Y *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 4569. (b) Uemura, M. ; Miyake, R. ; Nakayama, K. ; Shiro, M. ; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1238.

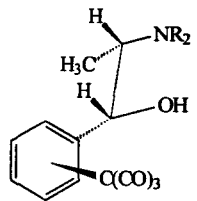
Tableau 11 : Effet de la complexation sur l'énantiosélectivité avec les catalyseurs de Uemura

Catalyseur	ee
	93 %
	24 %

Par la suite, Jones et coll.⁵⁹ ont remarqué le même effet en complexant des dérivés N, N-dialkylnorephédrines. De nouveau, le greffon tricarbonylchrome produit une amélioration sur l'énantiosélectivité. Cependant, dans ce cas, le pouvoir inductif de la norephédrine est déjà important²², et l'apport du tripode Cr(CO)₃ reste modeste (Tableau 12).

Dans notre cas, les ee obtenus avec les ligands libres sont médiocres, ce qui rend particulièrement appréciable l'effet positif de la complexation.

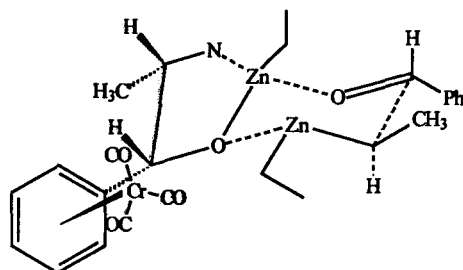
Tableau 12 : Effet de la complexation de la N, N norephédrine sur l'énantiosélectivité

	Catalyseur	ee (%)	Configuration
R = Methyl	complexe	67	R
	lig. libre	64	R
R = -(CH ₂) ₅ -	complexe	96	R
	lig. libre	90	R
R = Butyle	complexe	99	R
	lig. libre	94	R

⁵⁹ Heaton, S.B. ; Jones, G.B. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1693.

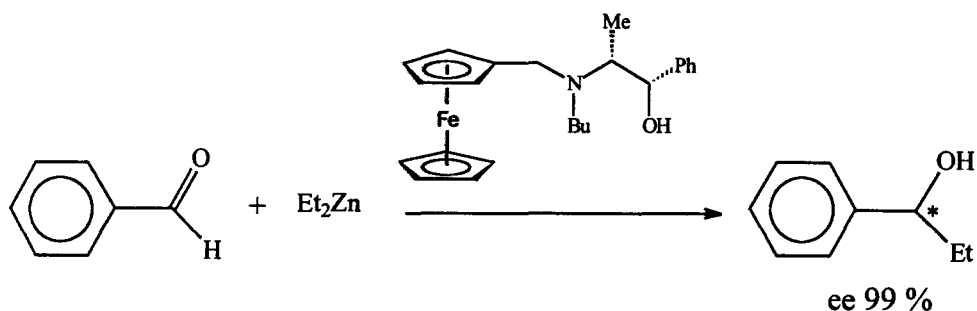
Jones et coll.⁶⁰ ont proposé que l'état de transition, lors de la condensation de l'éthyle sur l'aldéhyde, est stabilisé par une interaction dipôle-dipôle entre le greffon chromé et le zinc. Grâce à cette stabilité supérieure, la réaction serait plus énantiosélective (Schéma 4).

Schéma 4 : Stabilisation Cr(CO)₃-Zn selon Jones

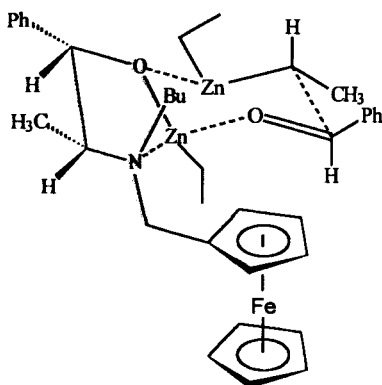


Enfin, un effet comparable a été décrit par Butsugan et coll.⁶¹ Ils ont eu les premiers l'idée de remplacer un substituant butyle de la N, N-dibutylnoréphédrine par un groupement ferrocénique : cette opération leur a permis d'améliorer l'énantiosélectivité de la N, N-dibutylnoréphédrine⁵⁹ de 90 à 99 %. (Schéma 5).

Schéma 5



De nouveau, il existe un effet bénéfique du groupement organométallique sur l'énantiosélectivité par stabilisation de l'état de transition chaise :



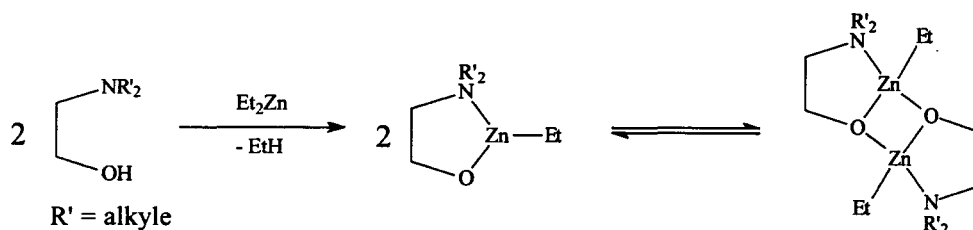
⁶⁰ Jones, G.B. ; Heaton, S.B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 261.

⁶¹ Watanabe, M ; Araki, S ; Butsugan, Y ; Uemura, M *Chem. Express* **1990**, 5, 661.

De même, nous pouvons supposer un effet comparable du greffon métallique pour les complexes (+)-(S, 1S)-I-2, (+)-(S, 1S)-I-3b, (+)-(S, 1S)-I-4, (+)-(S, 1S)-II-4, (+)-(S, 1S)-I-5.

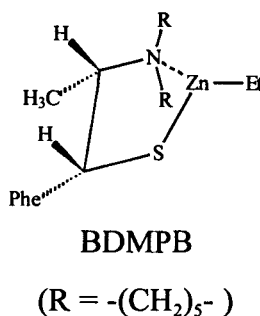
Depuis les travaux de Nakamura et coll.⁶² qui ont étudié la structure des complexes du zinc avec la TMEDA, nous savons que le zinc prend une structure tétraédrique de type sp^3 proche du carbone. Cette stéréochimie sera utilisée dans nos modèles.

Nous avons vu dans les cycles catalytiques décrits précédemment (§ 1-2°) que la première étape était une chélation du diéthylzinc sur l'aminoalcool avec une élimination d'éthane. L'intermédiaire obtenu a pu être caractérisé par R.M.N., spectroscopie de masse, et rayons X pour de nombreux aminoalcools^{8a, 55b, 63} :



Récemment, ces intermédiaires ont été utilisés comme acide de Lewis chiral pour de nouvelles applications en catalyse asymétrique. Ainsi, Kang et coll. ont utilisé des complexes thiazazincolidines comme le BDMPB (obtenu à partir de thionorephédrine) pour réduire énantiosélectivement des N-phénylimides⁶⁴ (ee 70 à 99 %) et des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolines⁶⁵ (ee 24 à 86 %) en présence de BH_3 -THF (Schema 6).

Schema 6



⁶² Yasuda, H. ; Ohnuma, Y. ; Nakamura, A. ; Kai, Y. *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 1101.

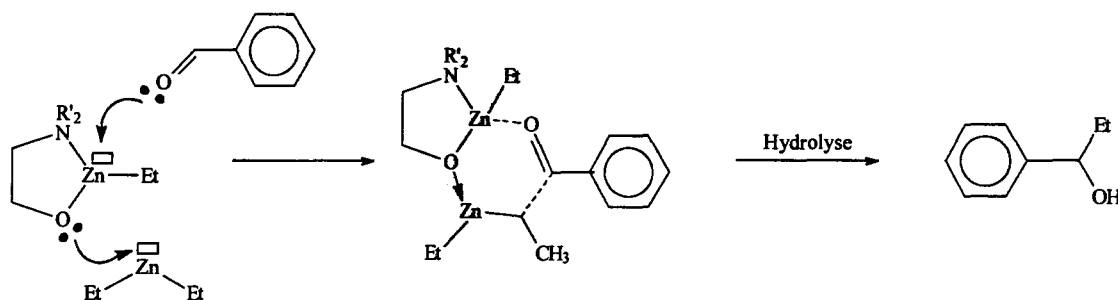
⁶³ Kitamura, M. ; Suga, S. ; Niwa, M. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4835.

⁶⁴ Kang, J. ; Lee, J.W. ; Kim, J.I. ; Pyun, C. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4265.

⁶⁵ Kang, J. ; Kim, J.B. ; Cho, K.K.H. ; Cho, B.T. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 657.

Le cycle catalytique d'Oppolzer est le plus répandu et s'adapte à de nombreux catalyseurs décrits dans la littérature. Ce modèle sera donc utilisé pour expliquer nos résultats. Après la première étape de chélation du Et_2Zn sur l'aminoalcool, la condensation de l'éthyle sur le benzaldéhyde passe par la complexation de l'oxygène du benzaldéhyde sur l'atome de zinc (acide de Lewis) et d'une seconde molécule de diéthylzinc (par une liaison dative avec un des doublets d'électrons libres de la fonction alcool du catalyseur). Lorsque la stéréochimie est favorable, l'éthyle de la seconde molécule de Et_2Zn se condense sur le benzaldéhyde via un état de transition cyclique à 6 chaînons. Le 1-phénylpropan-1-ol est obtenu après hydrolyse (Schéma 7).

Schéma 7

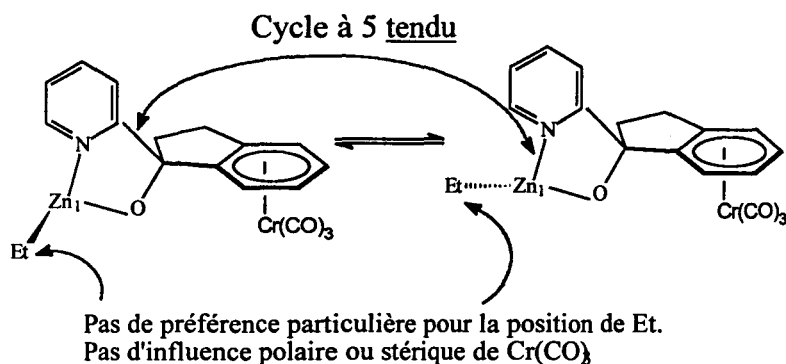


Nous avons tenté de construire les états de transition du cycle catalytique pour chacun de ces complexes à partir de modèles moléculaires (type Dreiding). Les schémas présentés dans ce mémoire ne sont donc que des propositions construites à partir de modèles déjà évoqués dans la littérature⁸.

↳ Les états de transitions du complexe (+)-(S, 1S)-I-2 :

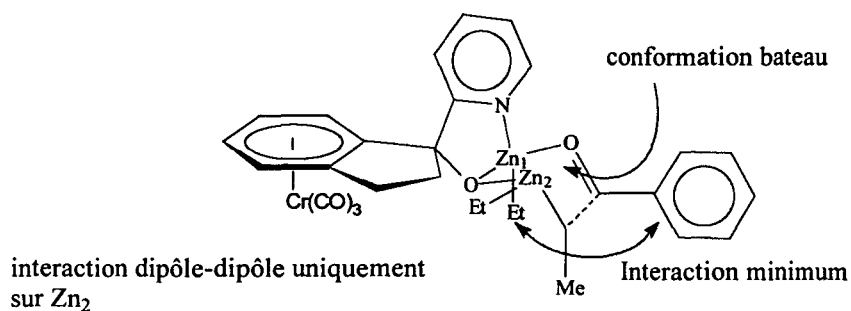
Dans un premier temps, nous avons étudié le catalyseur (+)-(S, 1S)-I-2 (Tableau 5). La chélation du diéthylzinc sur ce complexe conduit à la formation d'un cycle à 5 chaînons. Ce cycle, très tendu, est relativement difficile à refermer. Cette rigidité peut expliquer les temps de réaction importants. Cet état intermédiaire ne confère pas une position particulière de l'éthyle. En effet, aucune interaction stérique ne semble influencer son orientation (Schéma 8)

Schéma 8 : Chélation du diéthylzinc sur le complexe (+)-(S, 1S)-I-2



Pour l'étape suivante de condensation de l'éthyle sur l'aldéhyde, il existe plusieurs états intermédiaires possibles. Tout d'abord, nous constatons rapidement que la formation d'un cycle à 6 chaînons de conformation bateau est préférable ici ; la conformation chaise étant impossible. Dans ce cas, nous pouvons définir un état intermédiaire possédant un minimum d'interactions stériques (Schéma 9). Cette étape de transition est en accord avec les résultats expérimentaux et conduit au (*R*)-1-phénylpropan-1-ol. On peut remarquer également que les distances entre le chrome et les atomes de zinc sont telles que seul un atome de zinc Zn₂ peut être stabilisé par une interaction dipôle-dipôle avec le tripode Cr(CO)₃.

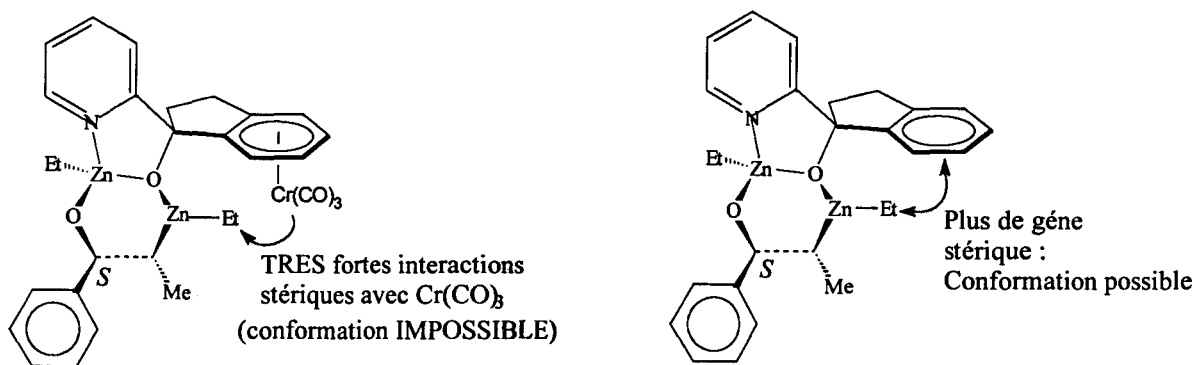
Schéma 9



Néanmoins, d'autres possibilités existent mais elles présentent de fortes gênes stériques entre le phényle du benzaldéhyde et la pyridine, ou entre les groupements éthyliques du diéthylzinc et le squelette indanique. Cette dernière interaction est renforcée par la présence du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$.

Enfin, si nous inversons la conformation de la chaise, c'est le (*S*)-1-phénylpropan-1-ol qui est obtenu. Dans ce cas, la forme complexée présente une forte gêne stérique entre l'éthyle de Et_2Zn et le greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$. Cependant, cette interaction n'existe plus sur le ligand libre. La forme *S* du 1-phénylpropan-1-ol devient possible (Schéma 10). En conclusion, et d'après les modèles moléculaires, la complexation peut jouer un rôle électronique en stabilisant le complexe intermédiaire et un rôle stérique en défavorisant certains intermédiaires.

Schéma 10

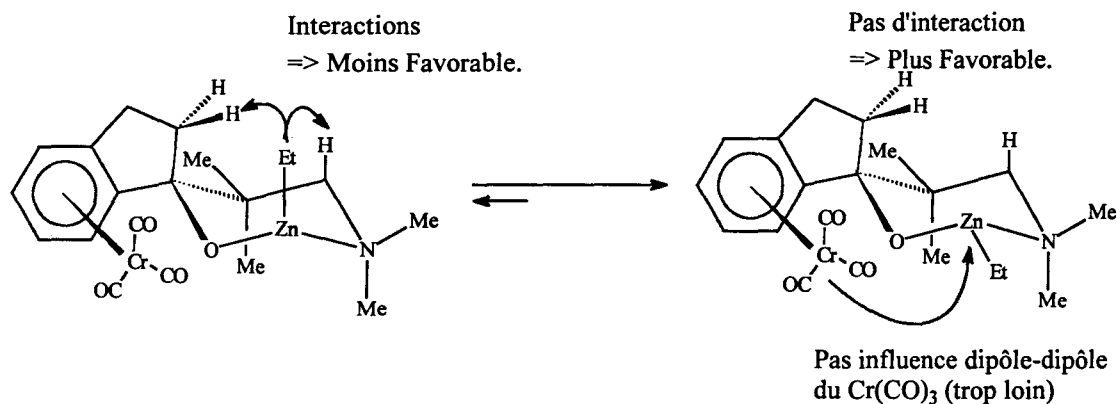


↳ Les états de transitions du complexe (+)-(S, 1S)-I-3b :

L'utilisation de γ aminoalcools⁶⁶ chiraux comme catalyseur dans la condensation du diéthylzinc est rare (Tableau 6). Cependant, afin de nous approcher au mieux de la réalité, nous nous sommes inspirés des travaux de Oppolzer et Radinov⁴⁸ pour construire nos états intermédiaires à partir de modèles moléculaires.

La première étape de chélation du diéthylzinc conduit à la formation d'un intermédiaire cyclique à 6 chaînons de conformation bateau. La position de l'éthyle est préférentiellement en équatoriale (moins d'interactions stériques). Le greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ est apparemment trop loin pour permettre une interaction avec le zinc (Schéma 11).

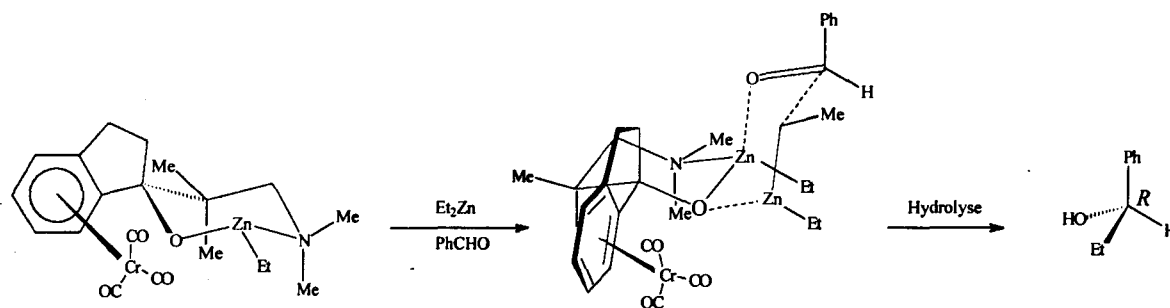
Schéma 11



Par la suite, la chélation d'une seconde molécule de diéthylzinc et du benzaldéhyde conduit à un état de transition avec un second cycle à 6 chaînons et de conformation bateau. Cette structure comparable à la décaline cis apparaît comme la plus stable et conduit à la formation du (*R*)-1-phénylpropan-1-ol. De plus, la disposition du tripode tricarbonylchrome est favorable pour stabiliser cette construction (Schéma 12).

⁶⁶ (a) Cho, B.T. ; Kim, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4115. (b) Cicchi, S. ; Crea, S. ; Goti, A. ; Brandi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 293.

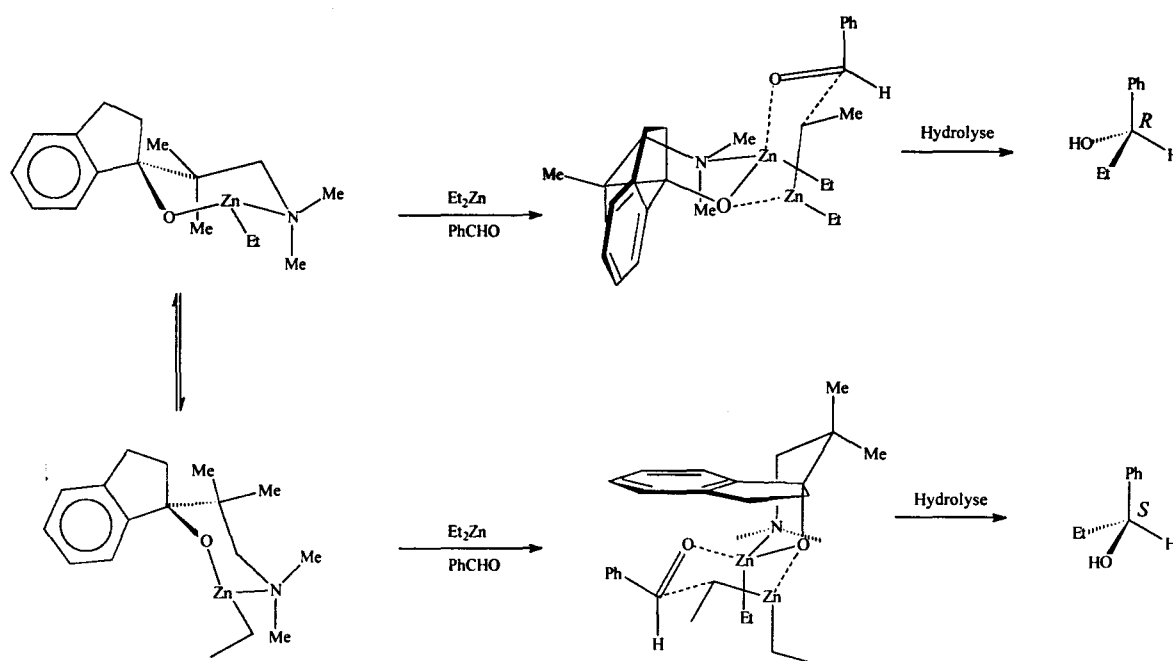
Schéma 12



Par ailleurs, si nous faisons le cycle catalytique à partir du ligand libre, la première étape de condensation du diéthylzinc est identique à la forme complexée. Cependant, lors de la formation du second cycle (la condensation de l'éthyle sur le benzaldéhyde), deux stéréochimies sont alors possibles via une inversion de la conformation du premier cycle. Avec le ligand libre, il n'existe plus de gêne stérique interdisant la formation du second cycle hexanique sous l'indane. Cette seconde possibilité conduit alors au (*S*)-1-phénylpropan-1-ol. Il apparaît donc que les deux possibilités peuvent coexister et conduisent à un mélange racémique de 1-phénylpropan-1-ol (Schéma 13).

En conclusion, Le greffon arénetricarbonylchrome joue ici un rôle majeur sur l'énantiosélectivité en stabilisant les complexes de transitions et en limitant la formation d'intermédiaires réactionnels par gêne stérique.

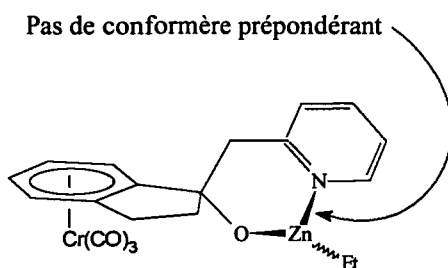
Schéma 13



↳ Les états de transitions du complexe (+)-(S, 1S)-I-4 :

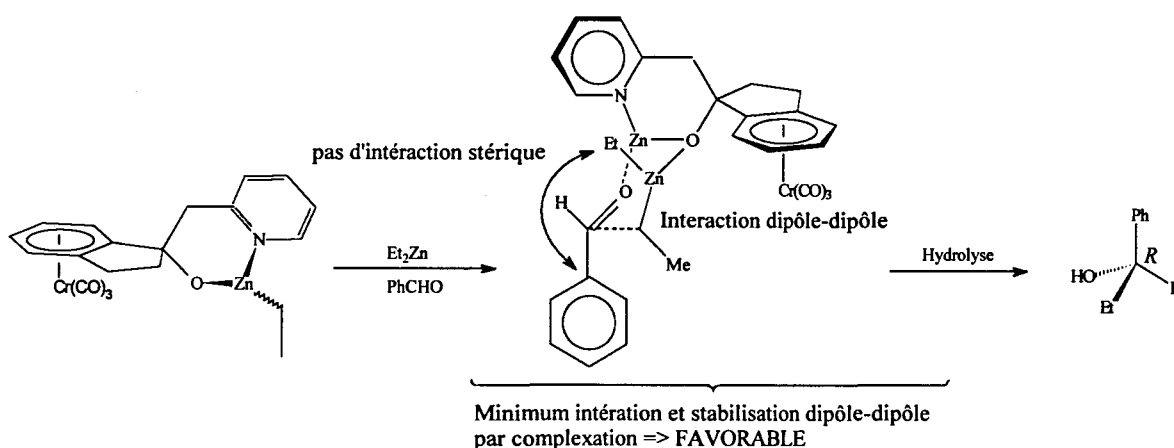
Pour cette étude (Tableau 7), nous nous sommes également inspirés du modèle de Oppolzer et Radinov⁴⁸. Comme pour le complexe (+)-(S, 1S)-I-2, la première étape ne subit pas de contrainte stérique particulière, cependant le groupement pyridine, plus rigide impose la formation d'un cycle hexanique à mi chemin entre les conformations chaise et bateau. Par ailleurs, ce complexe ne présente pas une stéréochimie favorable pour une stabilisation par le tripode arènetricarbonylchrome (Schéma 14).

Schéma 14



Après chélation du benzaldéhyde et du diéthylzinc, l'état de transition ne peut se présenter que d'une seule façon : la formation d'un cycle à 6 chaînons de conformation chaise. Le phényle est ainsi en position équatoriale, ce qui permet de réduire au minimum les interactions stériques avec l'éthyle porté par le zinc. Le chrome peut stabiliser cette structure. Après hydrolyse, nous obtenons alors le (*R*)-1-phénylpropan-1-ol (Schéma 15).

Schéma 15



Si nous inversons la conformation du cycle hexanique, nous obtenons alors l'alcool (*S*)-1-phénylpropan-1-ol. Cependant, il existe de nombreuses interactions stériques dans l'état de transition préliminaire, notamment entre le chrome et l'un des atomes de zinc. cette gêne stérique limite fortement la formation de ce conformère.

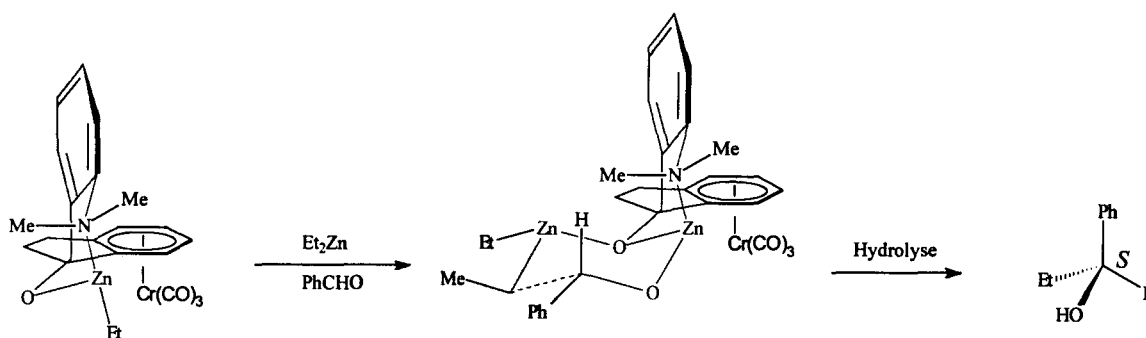
En revanche, avec le ligand libre, les deux conformations sont possibles, la forme *R* du 1-phénylpropan-1-ol est moins favorisée et l'énantioselectivité est alors inférieure (Schéma 16). Pour le complexe (+)-(*S*, 1*S*)-I-4, le greffon Cr(CO)₃ joue un rôle électronique et stérique.

↳ Les états de transitions du complexe (+)-(*S*, 1*S*)-I-5 :

Le complexe (+)-(*S*,1*S*)-I-5 montre également un effet positif de la complexation sur l'énantiosélectivité (Tableau 8). Cependant, nous pouvons également remarquer une inversion de la configuration du 1-phénylpropan-1-ol obtenu bien que le catalyseur ait conservé la même chiralité. Cette inversion est également observée avec d'autres catalyseurs portant un substituant aniline, tels que les complexes (+)-(*S*, 1*S*)-II-5 et (+)-(*S*, 1*S*)-IV-5.

A partir des modèles moléculaires, nous avons pu constater que le phényle du benzaldéhyde ne pouvait se positionner qu'en équatoriale afin de minimiser les interactions stériques avec le groupement benzénique de l'aniline. Cette situation conduit alors, après hydrolyse, au (*S*)-1-phénylpropan-1-ol (Schéma 16). Le groupement Cr(CO)₃ permet ici de stabiliser par effet électronique l'état de transition.

Schéma 16

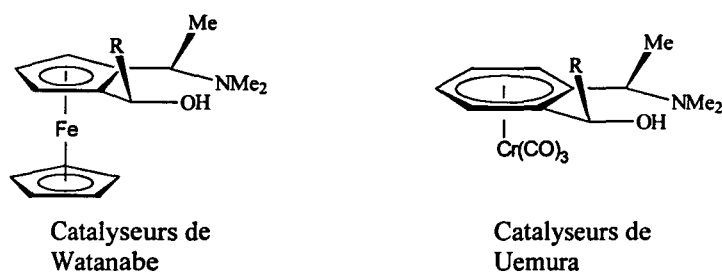


↳ Les états de transition des complexes (+)-(*S*, 1*S*) et (-)-(*R*, 1*R*)-I-7 :

Les résultats obtenus avec les complexes (+)-(*S*, 1*S*)-I-7 et (-)-(*R*, 1*R*)-I-7 comme catalyseurs montrent un effet négatif de la complexation sur l'énantiosélectivité (Tableau 9 et 10). En effet, les ee obtenus avec le ligand libre sont de 87 à 90 %, tandis que la forme complexée conduit au 1-phénylpropan-1-ol avec un ee de 59 à 62 %.

Watanabe et coll.⁶⁷ puis Uemura et coll.⁵⁸ ont travaillé sur des catalyseurs ayant une fonction amine tertiaire en position benzylique d'un cycle aromatique complexé. Pour Watanabe et coll. ces catalyseurs étaient ferrocéniques, tandis que Uemura et coll. ont étudié leurs homologues arènetricarbonylchrome (Schéma 17).

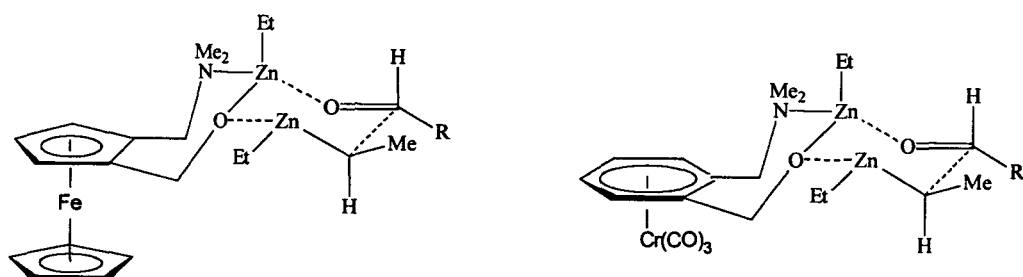
Schéma 17



R = alkyle, aromatique

Ces chercheurs ont proposé des états de transitions analogues lors de la condensation du diéthylzinc sur les aldéhydes. Ces structures se composent de deux cycles : un premier de sept chaîons correspondant à la chélation du diéthylzinc sur l'aminoalcool et, le second de 6 chaîons correspondant à la condensation de l'éthyle d'une seconde molécule de diéthylzinc sur l'aldéhyde. Cette construction bicyclique prend la conformation la plus stable c'est-à-dire chaise-chaise (Schéma 18).

Schéma 18

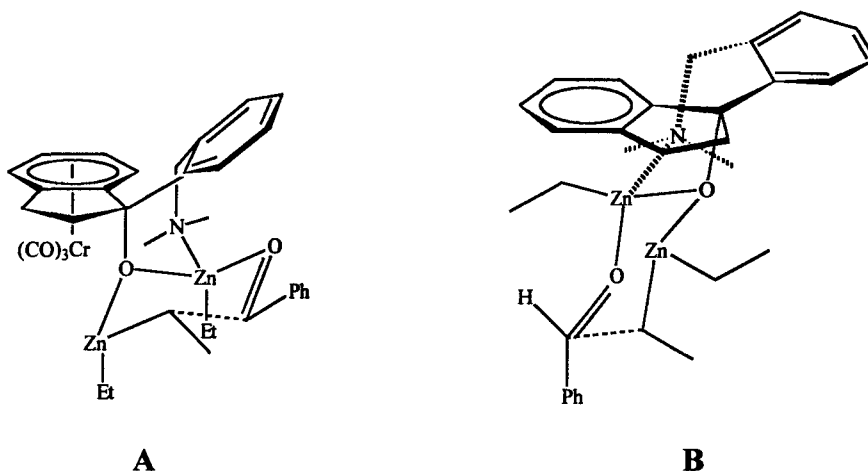


A partir de ces travaux précurseurs, nous avons tenté d'expliquer les résultats surprenants des complexes (+)-(S, 1S)-I-7 et (-)-(R, 1R)-I-7. Avec ceux-ci, nous ne pouvons pas obtenir les états de transitions de conformation chaise-chaise décrits précédemment. En effet, la présence du tripode Cr(CO)₃ empêche la formation de cette structure (gène stérique).

⁶⁷ Watanabe, M. ; Araki, S. ; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2218.

Dans notre cas, l'état de transition prend une conformation bateau-chaise **A** plus flexible. Nous obtenons alors une énantiosélectivité moyenne. En revanche, avec le ligand libre, la conformation bateau-bateau **B** est possible et les ee sont excellents (Schéma 19).

Schéma 19



conformations : bateau-chaise

chaise-chaise

Par ailleurs, nous avons étudié si la conformation du 1-phénylpropan-1-ol était dépendante de la chiralité du catalyseur. Nous avons donc comparé la configuration du 1-phénylpropan-1-ol en utilisant les énantiomères des complexes I-7 ainsi que de leurs ligands libres. Pour chacun des énantiomères, nous observons des résultats comparables (rendement et ee) et une inversion de la configuration du 1-phénylpropan-1-ol avec la chiralité du catalyseur (Tableau 13). Dans notre cas, la chiralité du 1-phénylpropan-1-ol est liée à la stéréochimie du catalyseur.

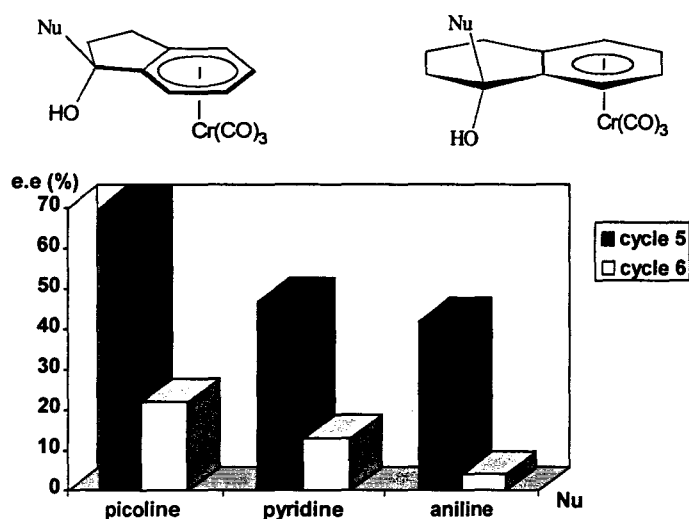
Tableau 13 : Relation entre la chiralité du 1-phénylpropan-1-ol et celle du catalyseur I-7

Catalyseur (ratio)	Rendement (%)	ee (%)	Configuration
(+)-(S, 1S)-I-7 (5 %)	77	62	R
(-)-(R, 1R)-I-7 (5 %)	81	59	S
(+)-(1R)-I-7 (10 %)	95	90	R
(-)-(1S)-I-7 (10 %)	97	90	S

b- Influence de la taille du cycle et de la nature du métal :↳ Influence de la taille du cycle :

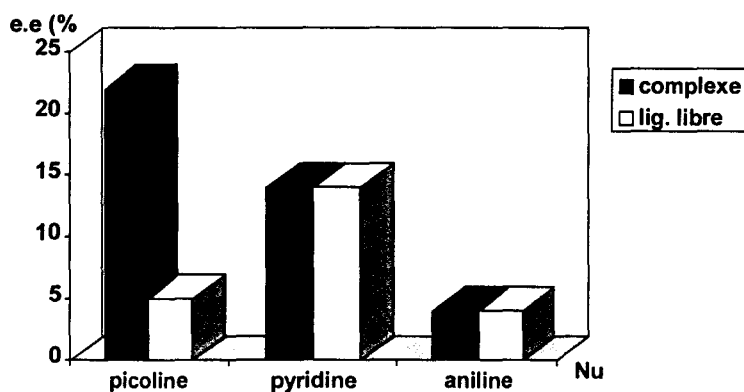
Si nous comparons les résultats obtenus à partir des catalyseurs chromés ayant des substituants azotés identiques, nous pouvons constater une meilleure efficacité des complexes cycliques à cinq chaînons (Diagramme 2).

Diagramme 2 : Influence de la taille du cycle sur l'énantiosélectivité



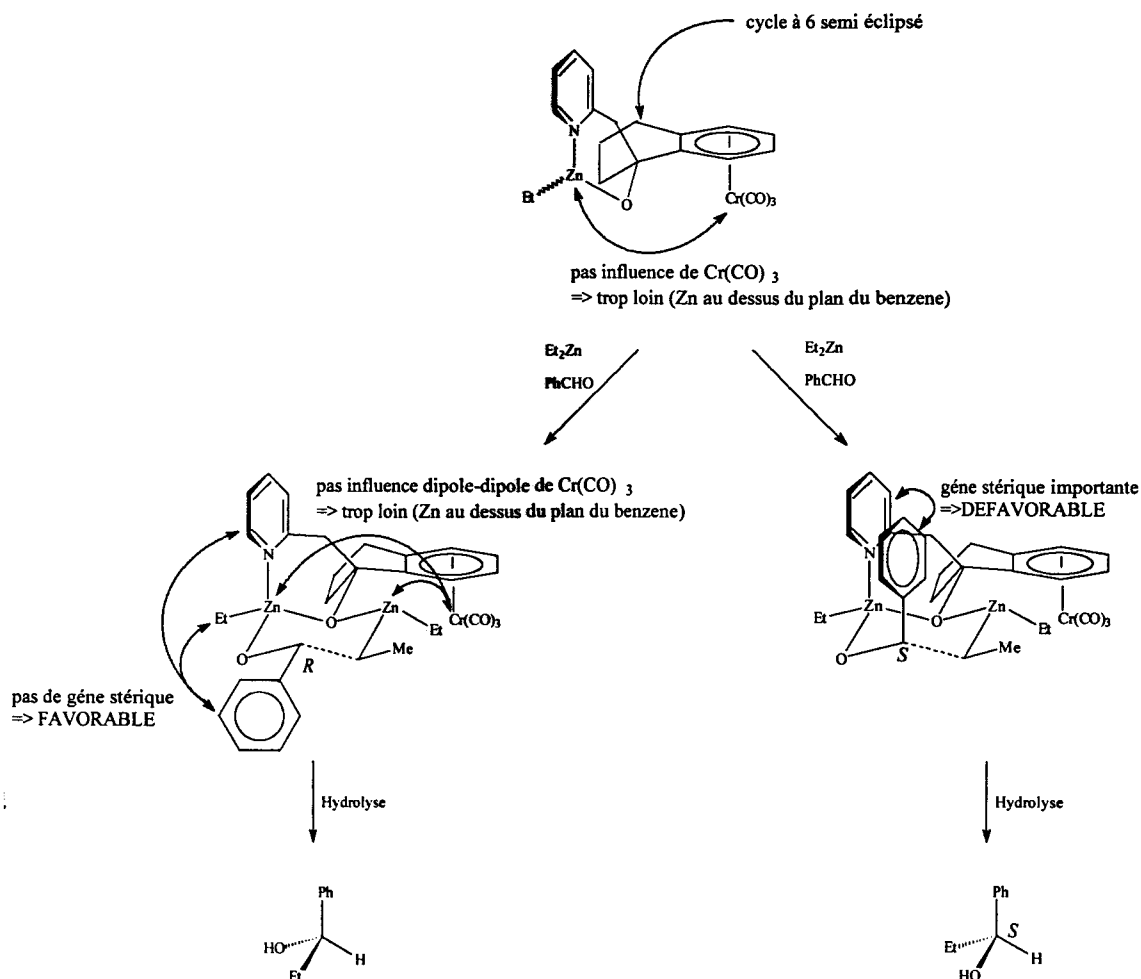
D'autre part, les résultats montrent que les complexes dérivés de la tétra-1-ol (+)-(S, 1S)-II-2 et (+)-(S, 1S)-II-5 ne bénéficient pas de l'effet positif de la complexation sur l'énantiosélectivité. Seul, le catalyseur (+)-(S, 1S)-II-4 bénéficie d'une légère amélioration de sa sélectivité (Diagramme 3).

Diagramme 3 : Enantiosélectivités obtenues à partir des catalyseurs de type tétra-1-ol



Pour expliquer ces observations, nous pouvons supposer que la flexibilité supérieure du cyclohexane du tétralol éloigne le complexe de transition du greffon chromé. Il ne profite pas de son effet stabilisateur. Seules les interactions stériques demeurent mais elles sont insuffisantes et les excès énantiomériques obtenus sont alors faibles et comparables à la forme libre. Dans le cas du complexe (+)-(*S*, 1*S*)-II-4, un léger effet d'amplification est observé pour la forme complexée du catalyseur. Ce cas est plus difficile à interpréter car les modèles moléculaires ne permettent pas d'appréhender totalement l'influence du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$. Néanmoins, ces derniers montrent que le complexe de transition conduisant à la condensation du diéthylzinc ne subit pas l'influence du tripode chromé. En effet, le premier atome de zinc est trop éloigné. Quant au second, il est au dessus du plan benzénique du tétralol (Schéma 20). Le phényl du benzaldéhyde se positionne préférentiellement en équatorial afin de minimiser les interactions stériques avec la pyridine, la forme *R* du 1-phénylpropan-1-ol est alors obtenue. On peut supposer que ces effets stériques soient renforcés par la présence du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$.

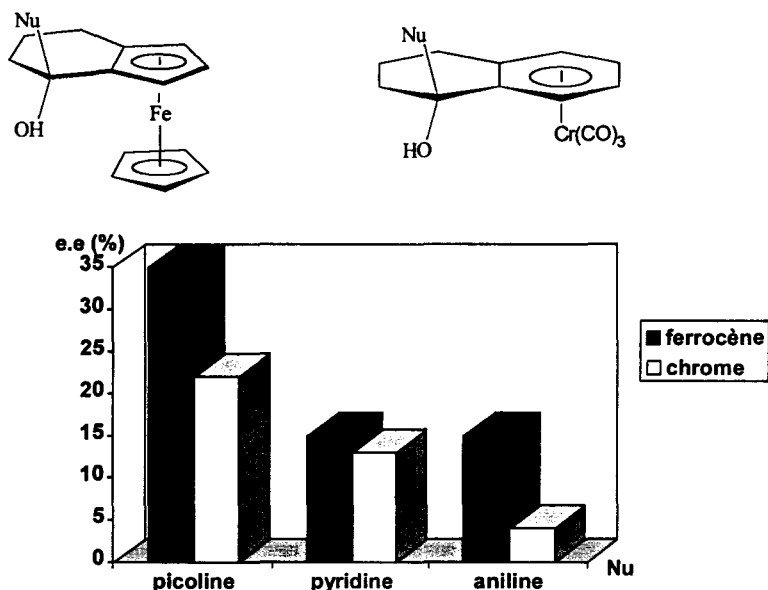
Schéma 20



↳ Influence de la nature du métal :

A partir des complexes arènetricarbonylchrome (+)-(*S*, 1*S*)-II-2, (+)-(*S*, 1*S*)-II-4, (+)-(*S*, 1*S*)-II-5 et ferrocéniques (+)-(*S*, 1*S*)-IV-2, (+)-(*S*, 1*S*)-IV-4, (+)-(*S*, 1*S*)-IV-5, nous avons comparé l'influence de la nature du complexe organométallique. Ces divers résultats ont été résumés dans le diagramme 4.

Diagramme 4 : Influence de la nature du groupement organométallique



Bien que les excès énantiomériques obtenus avec les catalyseurs ferrocéniques soient faibles (ee 15 à 35 %), ils sont toujours supérieurs aux complexes amino-tétral-1-ol tricarbonylchrome. Ceci est valable quelle que soit la nature du substituant azoté. Pour les catalyseurs possédant des substituants picoline et aniline ((+)-(*S*, 1*S*)-II-4, (+)-(*S*, 1*S*)-IV-4 et (+)-(*S*, 1*S*)-II-5, (+)-(*S*, 1*S*)-II-5), une amélioration notable est obtenue en remplaçant le groupement benzène tricarbonylchrome par le ferrocène. Nous ne pouvons savoir si ce fait est lié à l'encombrement stérique supérieur du ferrocène et/ou à ses propriétés électroniques différentes.

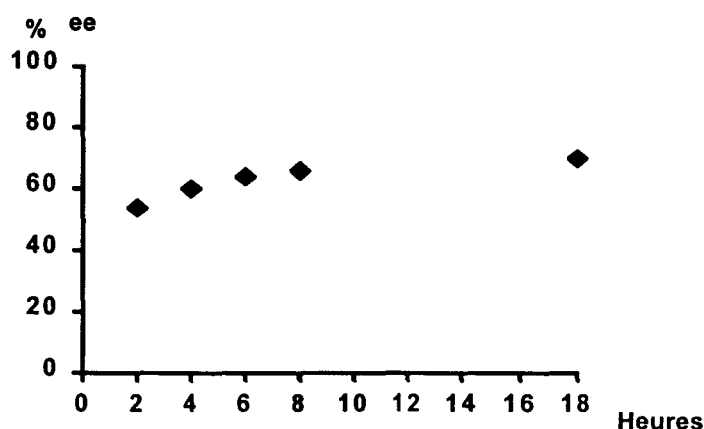
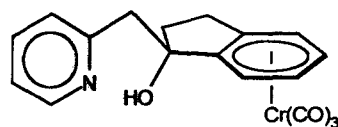
Enfin, avec les complexes pyridino-alcools tels que les complexes (+)-(*S*, 1*S*)-II-2, son ligand libre (-)-(1*R*)-II-2 et le ferrocène (+)-(*S*, 1*S*)-IV-2, les résultats sont identiques (ee 14-15 %). Il est donc clair que ce type de catalyseurs ne subit pas l'influence du groupement organométallique dans le cas d'un cycle à six.

↳ Evolution de l'excès énantiomérique avec le temps :

Nous avons suivi la pureté optique du 1-phénylpropan-1-ol avec le temps en présence de 5 % du catalyseur (+)-(S, 1S)-I-4. Une étude similaire a été auparavant effectuée par Bolm et coll.⁶⁸ sur la condensation de dérivés dialkylzinc sur des chalcones. Dans cette réaction, ils ont utilisé des β -aminoalcools pyridiniques en présence d'un complexe de nickel ($\text{Ni}(\text{acac})_2$). Ces chercheurs ont suivi l'évolution du ee avec le temps et leurs résultats ont montré une diminution de l'excès énantiomérique.

Nos résultats sont résumés dans le graphique 1. Nous constatons que l'excès énantiomérique évolue lentement de 54 % (après 2 heures) vers une asymptote à 70 % (après 18 heures). Nous pouvons supposer que cette progression peut être liée au temps nécessaire au catalyseur pour chélater la première molécule de diéthylzinc et de prendre sa conformation optimale. Cette hypothèse devrait pouvoir être vérifiée en suivant l'évolution de la structure du catalyseur par R.M.N. Malheureusement, les premiers essais n'ont pas été concluants.

Graphique 1 : Evolution du ee avec le temps pour l'éthylation du benzaldéhyde en présence du catalyseur (+)-(S, 1S)-I-4

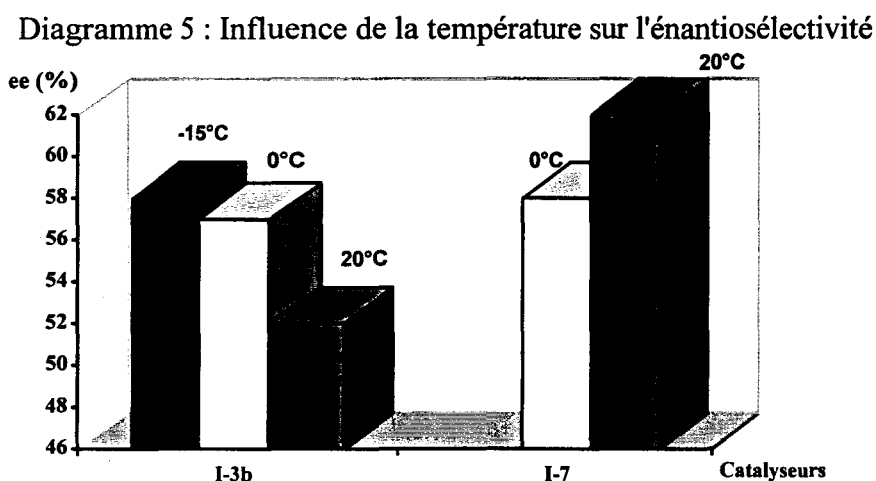


⁶⁸ Bolm, C. ; Ewald, M. ; Felder, M. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205.

c- Influence de la température :

Depuis les travaux de Buono et coll.⁶⁹, en 1987, l'influence de la température sur l'énantiosélectivité dans la condensation du diéthylzinc est connue. Ces chercheurs ont observé des effets contradictoires de la température selon le catalyseur utilisé. En effet, avec des dérivés du prolinol ou de la quinine, le ee diminue avec la température mais l'inverse se produit avec la N-méthyl-éphédrine. Depuis, de nombreuses équipes⁸ ont optimisé l'efficacité de leurs catalyseurs avec la température.

Lorsque nous testons les catalyseurs (+)-(S, 1S)-I-3b à différentes températures, nous pouvons constater une légère amélioration de l'énantiosélectivité lorsque la température baisse. Cependant, avec les catalyseurs (+)-(S, 1S)-I-7, la baisse de la température réduit légèrement la pureté optique du 1-phénylpropan-1-ol. Quoiqu'il en soit, ces deux cas montrent que la température est un facteur peu influent. Ces résultats sont résumés dans le diagramme 5.

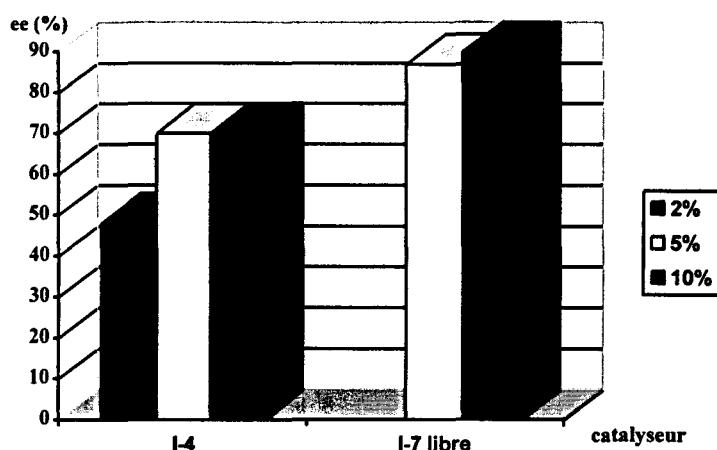


d - Influence des proportions de catalyseur :

A partir des complexes (+)-(S, 1S)-I-4 et (+)-(S, 1S)-I-7, nous avons étudié l'influence de la quantité de catalyseur sur la pureté optique du 1-phénylpropan-1-ol. Les résultats sont résumés dans le diagramme 6. Avec le catalyseur (+)-(S, 1S)-I-4, nous pouvons constater que ce paramètre est plutôt significatif pour des quantités faibles (2 %) mais dès 5 %, nous avons atteint un excès énantiomérique optimal (70 %). Celui-ci est identique avec 10 % de catalyseur. Quant au catalyseur (+)-(1R)-I-7, l'augmentation de 5 à 10 % ne montre qu'une amélioration faible (ee de 87 à 90 %).

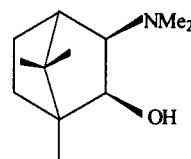
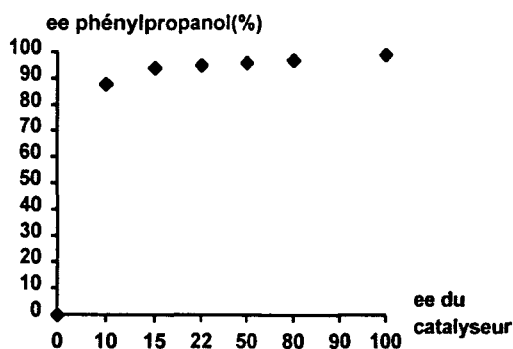
⁶⁹ Muchow, G. ; Vannoorenberghe, Y. ; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6163.

Diagramme 6 : Influence de la quantité de catalyseur sur l'énantiosélectivité

e- Effet d'amplification de l'induction asymétrique :

Noyori et coll.¹⁸ ont montré que dans la condensation du diéthylzinc sur le benzaldéhyde, l'excès énantiomérique du 1-phénylpropan-1-ol n'était pas lié à la pureté optique du catalyseur. A partir de DAIB, ils ont pu constater qu'en utilisant ce catalyseur avec un excès énantiomérique de seulement 35 %, le 1-phénylpropan-1-ol était obtenu avec un ee de 92 % (Graphique 2). Ce phénomène⁷⁰ a été appelé : "effet d'amplification de l'induction asymétrique". Signalons enfin que Bolm et coll.⁵⁵ ont remarqué un effet identique avec des catalyseurs pyridiniques.

Graphique 2 : Evolution du ee du 1-phénylpropan-1-ol en fonction du ee du catalyseur (DAIB)

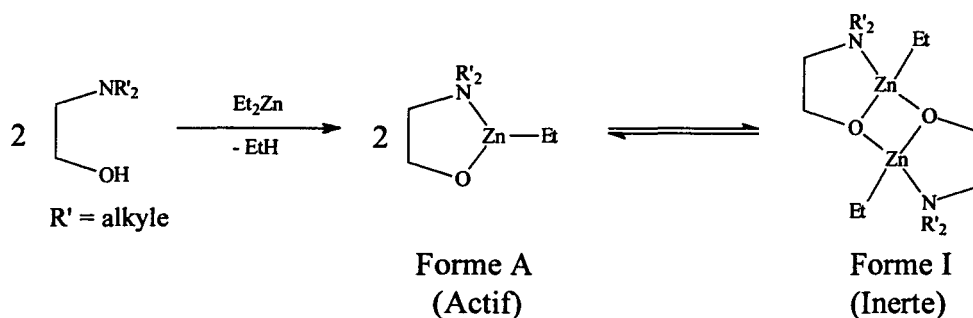


DAIB

⁷⁰ Travaux précurseurs sur l'effet d'amplification de l'induction asymétrique : (a) Puchot, C. ; Samuel, O. ; Duñach, E. ; Zhao, S. ; Agani, C. ; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353. (b) Guillaneux, D. ; Zhao, S.H. ; Samuel, O. ; Rainford, D. ; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430. (c) Terada, M. ; Mikami, K. ; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1990**, 1623. (d) Hayashi, M. ; Matsuda, T. ; Oguni, N. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1990**, 1364.

Pour ces chercheurs,^{18, 68} l' "effet d'amplification de l'induction asymétrique" peut s'expliquer comme suit. Nous avons vu que le cycle catalytique débute par la condensation du diéthylzinc sur l'aminoalcool avec une élimination d'éthane. L'espèce alors formée (forme A) est un acide de Lewis chiral qui est la véritable espèce réactive. Cependant, celle-ci peut se dimériser (forme I) et former une structure inerte (Schéma 21).

Schéma 21



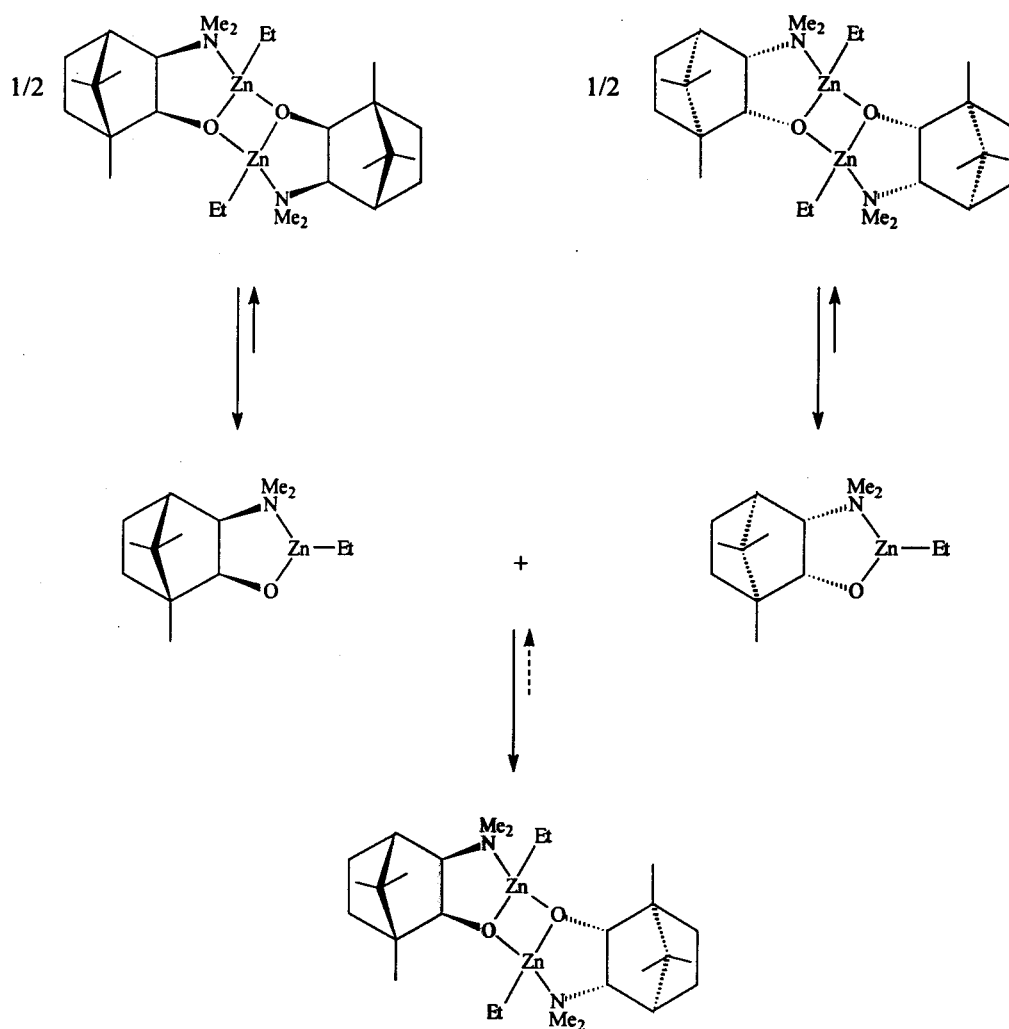
Avec un catalyseur de faible pureté optique, la forme I peut se construire à partir de mêmes structures énantiomères A ou à partir de deux formes A antipodes optiques. Dans le premier cas (même énantiomères), Noyori et coll.¹⁸ ont montré qu'une gêne stérique importante existait dans ce dimère. Instable, il tend alors à revenir rapidement à sa forme monomère active. Dans le second cas (antipodes optiques), le dimère racémique (inerte) n'a pas ces interactions stériques ; plus stable, il se monomériser plus lentement. Cette différence de cinétique favorise l'activité catalytique de l'énantiomère majoritaire. A partir d'un seuil favorable (ici, ee 35 %), l'induction asymétrique est optimale (voir page 149, Schéma 22).

Ce phénomène n'est pas constant pour l'ensemble des catalyseurs utilisés dans la condensation du diéthylzinc. Pour certains, l'excès énantiomérique du 1-phénylpropan-1-ol suit linéairement la pureté optique du catalyseur⁷¹.

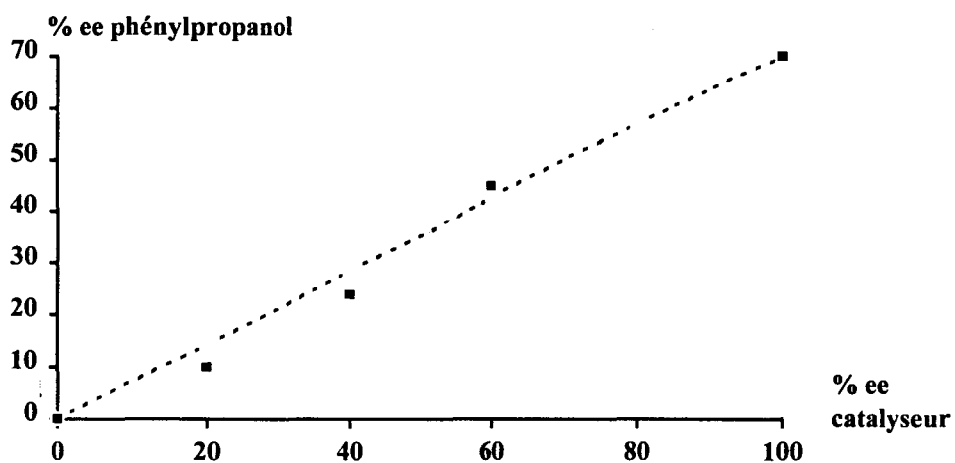
Nous avons testé le complexe (+)-(S, 1S)-I-4 avec des puretés optiques différentes. Les résultats sont résumés dans le graphique 3 (voir pg 148). Avec ce complexe, il n'y a pas d'effet d'amplification de l'induction asymétrique, le ee du 1-phénylpropan-1-ol suit le ee du catalyseur selon une droite.

⁷¹ Dosa, P.I. ; Ruble, J.C. ; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 444.

Schéma 22



Graphique 3 : Evolution du ee du 1-phénylpropan-1-ol avec le ee du catalyseur (+)-I-4



CONCLUSION

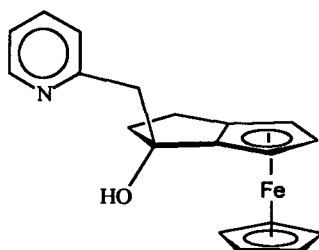
Les divers tests catalytiques effectués à partir des aminoalcools présentés dans le chapitre II ont montré une grande diversité de résultats. Selon le type de catalyseur, les groupements organométalliques ont tantôt un effet positif sur l'induction asymétrique, tantôt aucun effet voire même un effet négatif.

A partir de ces travaux, nous avons pu dégager les grandes lignes sur la relation structure - activité catalytique de nos complexes :

- Les complexes ferrocéniques ont montré un potentiel supérieur.
- La présence d'un cycle à cinq chaînons est préférable.
- Sur les complexes, le substituant le plus performant est la picoline.

Grâce à ces paramètres, nous pouvons définir un catalyseur optimal regroupant chacun de ces points (Schéma 23). Malheureusement, la cétone ferrocénique à cinq chaînons n'a pas pu être synthétisée mais des travaux sont actuellement en cours au laboratoire afin d'obtenir ce complexe.

Schéma 23 : Structure du catalyseur "idéal"



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Franckland, E. *Ann. Chem. Pharm.* **1849**, *71*, 171.
2. Grignard, M.V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 1. (reproduction de l'article original)
3. Wittig, W ; Pockels, U. Droge, H. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903.
4. Betti, M. ; Luchi, E. *Chem. Abs.* **1940**, *34*, 2354.
5. Tarbell, D.S. ; Paulson, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2842.
6. Seebach, D.H. ; Bastoni, B. ; Ehrig, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1969**, *8*, 982.
7. Mazaleyrat, J.P. ; Cram, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585.
8. (a) Noyori, R. ; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 49. (b) Soai, K. ; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
9. Rozema, M.J. ; Sidduri, A. ; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956.
10. (a) Franckland, E. *Liebig Ann. Chem.* **1855**, *95*, 28. (b) Noller, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 595.
11. (a) Wittig, G. ; Meyer, F.J. ; Lange, G. *Liebig Ann. Chem.* **1951**, *571*, 167. (b) Wittig, G. ; Lehmann, G. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 875. (c) Köbrich, G. ; Merkle, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1782.
12. (a) Kusama, F ; Koive, D. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1951**, *72*, 871. (b) Abraham, M.H. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4130.
13. (a) Gray, A.P. ; Callear, A.B. ; Edgecombe, F.H.C. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1502. (b) Eisch, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3605.
14. (a) Thiele, K.H. ; Engelhardt, G. ; Köhler, J ; Arnstedt, M.J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 385. (b) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449.
15. Franckland, E. ; Dappa, D.F. *J. Chem. Soc.* **1864**, *17*, 30.
16. Nolles, J.G. ; Van der Hark *J. Organomet. Chem.* **1965**, *3*, 1965.
17. Oguni, N. ; Omi, T. ; Yamamoto, Y. ; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1983**, 841.
18. (a) Kitamura, M. ; Suga, S. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. (b) Kitamura, M. ; Suga, S. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.
19. Oguni, N. ; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.
20. (a) Soai, K. ; Ookawa, A. ; Kaba, T. ; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111. (b) Soai, K. ; Ookawa, A. ; Ogawa, K ; Kaba, T. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1987**, 467.

21. Chaloner, P.A. ; Perera, S.A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3013.
22. (a) Soai, K. ; Yokoyama, S ; Ebihara, K. ; Hayasaka, T. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1987**, 1690. (b) Soai, K. ; Yokoyama, S. ; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264.
23. Smaardijk, Ab.A. ; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135.
24. Masaki, Y. ; Oda, H. ; Kazuta, K. ; Usui, A. ; Itoh, A. ; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5089.
25. Cho, B.T. ; Kim, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2901.
26. Bonetto, L. ; Fornasier, R. ; Tonellato, U. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 63.
27. (a) Dai, W.M. ; Zhu, H.J. ; Hao, X.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1857. (b) Dai, W.M. ; Zhu, H.J. ; Hao, X.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1245. (c) Dai, W.M. ; Zhu, H.J. ; Hao, X.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 5971.
28. Rosini, C. ; Franzini, L. ; Pini, D. ; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 587.
29. (a) Seebach, D. ; Plattner, D.A. ; Beck, A.K. ; Wang, Y.M. ; Hunziker, D. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2171. (b) Von dem Bussche Hünnefeld, J.L. ; Seebach, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719.
30. (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* ; Wiley : New York, **1994**. (b) Gawley, R.E. ; Aube, J. *Principle of Asymmetric Synthesis* ; Pergamon ; Oxford, **1996**, Vol 14.
31. Prasad, K.R.K. ; Joshi, N.N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1957.
32. (a) Ueda, T. ; Saito, M. ; Kato, T. ; Izumiza, N. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 568. (b) Soai, K. ; Hayashi, H. ; Hasegawa, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1987.
33. (a) Soai, K. ; Niwa, S. ; Yamada, Y. ; Inoue, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4841. (b) Niwa, S. ; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2717.
34. Shono, T. ; Kise, N. ; Shirakawa, E. ; Matsumoto, H. ; Okazaki, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3063.
35. (a) Yoshioka, M. ; Kawakita, T. ; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657. (b) Takahashi, H. ; Kawakita, T. ; Yoshioka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095.
36. (a) Takahashi, H. ; Kawakita, T. ; Ohno, M. ; Yoshioka, M. ; Komayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691. Rozema, M. ; Eisenberg, C. ; Lütjens, H. ; Ostwald, R. ; Belyk, K. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115. (c) Schwink, L. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9007.

37. Rosini, C. ; Franzini, L. ; Iuliano, A. ; Pini, D. ; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 363.
38. (a) Chelucci, G. ; Conti, S. ; Falorni, M. ; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251. (b) Conti, S., Falorni, M. ; Giacomelli, G. ; Soccolini, F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8993.
39. Van Oeveren, A. ; Menge, W. ; Feringa, B.L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6427.
40. Barton, D.H.R. ; De Vries, J.X. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1916.
41. Elander, M. ; Leander, K. ; Lunin, B. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 2177.
42. Soai, K. ; Hori, Hiroshi, H. ; Kawahara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 253.
43. Watanabe, M. ; Hashimoto, N. ; Araki, S. ; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 742.
44. Togni, A.; Hayashi, T *Ferrocenes* ; VCH : Weinheim, Germany, 1995.
45. Slocum, D.W. ; Rockett, B.W. ; Hauser, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1241.
46. Matsumoto, Y. ; Ohno, A. ; Lu, S. ; Hayashi, T. ; Oguni, N. ; Hayashi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1763.
47. Gokel, G.W. ; Marquarding, D. ; Ugi, I.K. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3052.
48. Oppolzer, W. ; Radinov, R.N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645.
49. Oguni, N, Matsuda, Y. ; Kanedo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877.
50. Kimura, K. ; Sugiyama, E. ; Ishizuka, T. ; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3147.
51. Uemura, M. ; Miyake, R. ; Nishimura, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 213.
52. Hayashi, T. ; Konishi, M. ; Fukushima, M. ; Mise, T. ; Kagotani, M. ; Tajika, M. ; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 180.
53. Chaloner, P.A. ; Langadrianou, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5185.
54. (a) Falorni, M. ; Giacomelli, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 339. (b) Ishizaki, M. ; Fujita, K. ; Shimamoto, M. ; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 411.
55. (a) Bolm, C. ; Zehner, M. ; Bur, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 205. (b) Bolm, C. ; Schlingloff, G. ; Harms, K. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1191.
56. Chelucci, G. ; Soccolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1235.
57. Collomb, P. ; Von Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2903.
58. (a) Uemura, M. ; Miyake, R. ; Shiro, M. ; Hayashi, Y *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4569. (b) Uemura, M. ; Miyake, R. ; Nakayama, K. ; Shiro, M. ; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1238.
59. Heaton, S.B. ; Jones, G.B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1693.
60. Jones, G.B. ; Heaton, S.B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 261.

61. Watanabe, M ; Araki, S ; Butsugan, Y ; Uemura, M *Chem. Express* **1990**, *5*, 661.
62. Yasuda, H. ; Ohnuma, Y. ; Nakamura, A. ; Kai, Y. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1101.
63. Kitamura, M. ; Suga, S. ; Niwa, M. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4835.
64. Kang, J. ; Lee, J.W. ; Kim, J.I. ; Pyun, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4265.
65. Kang, J. ; Kim, J.B. ; Cho, K.K.H. ; Cho, B.T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 657.
66. (a) Cho, B.T. ; Kim, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4115. (b) Cicchi, S. ; Crea, S. ; Goti, A. ; Brandi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 293.
67. Watanabe, M. ; Araki, S. ; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2218.
68. Bolm, C. ; Ewald, M. ; Felder, M. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205.
69. Muchow, G. ; Vannoorenberghe, Y. ; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6163.
70. Travaux précuseurs sur l'effet d'amplification de l'induction asymétrique : (a) Puchot, C. ; Samuel, O. ; Duñach, E. ; Zhao, S. ; Agani, C. ; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353. (b) Guillaneux, D. ; Zhao, S.H. ; Samuel, O. ; Rainford, D. ; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430. (c) Terada, M. ; Mikami, K. ; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1990**, 1623. (d) Hayashi, M. ; Matsuda, T. ; Oguni, N. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1990**, 1364.
71. Dosa, P.I. ; Ruble, J.C. ; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'obtention de molécules chirales de hautes puretés optiques peut se faire selon diverses méthodes. Parmi celles-ci, nous pouvons citer le dédoublement enzymatique, la synthèse asymétrique et la catalyse asymétrique. Ces trois techniques ont été étudiées respectivement dans les trois chapitres de ce mémoire. Chacune de ces méthodes nous ont permis d'étudier l'implication de la complexation par un groupement organométallique sur une molécule organique.

Dans le chapitre I, nous avons étudié le dédoublement enzymatique avec de la CCL d'alcools cycliques complexés en série arènetricarbonylchrome. Les meilleurs résultats ($ee \sim 100\%$) ont été obtenus lorsque la fonction alcool était en position benzylique et que le greffon $Cr(CO)_3$ était en position syn par rapport à cette fonction. Cette étude nous a donc permis de mettre en évidence le rôle majeur d'un groupement métallique et/ou de la stéréochimie planaire dans la sélectivité de la CCL.

Dans le second chapitre, nous avons dans un premier temps synthétisé des cétones arènetricarbonylchrome et ferrocéniques optiquement purs à partir de leur alcool secondaire. Ces cétones nous ont ensuite permis de condenser divers substituants azotés afin d'obtenir des aminoalcools chiraux. Ces synthèses nous ont amenés également à montrer quelques réactions particulières et fortement liées à la présence du complexe métallique.

Enfin dans le dernier chapitre, nous avons utilisé les aminoalcools obtenus précédemment comme catalyseurs asymétriques dans la condensation du diéthylzinc sur les aldéhydes. Les résultats obtenus nous ont montré que la complexation par un greffon $Cr(CO)_3$ ou la présence d'un groupement ferrocénique permettaient d'améliorer notablement la sélectivité du catalyseur. Par ailleurs, dans certains cas, la présence du groupement métallique réduit le pouvoir inductif du catalyseur. Il est apparu également que la nature du complexe organométallique et la structure du squelette du catalyseur étaient importantes.

PARTIE EXPERIMENTALE

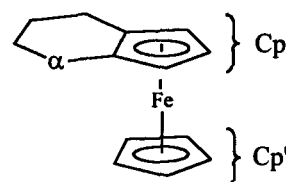
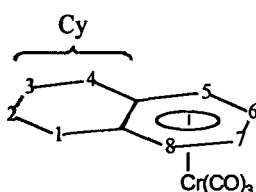
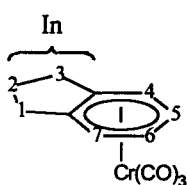
INDICATIONS GÉNÉRALES

Nous adopterons la convention de stéréochimie suivante pour les complexes arénetricarbonylchrome et ferrocéniques : la première configuration donnée correspond à la chiralité métallocénique et la seconde correspond au carbone asymétrique

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 MHz. La valeur des déplacements chimiques est donnée en ppm par rapport au TMS. Les abréviations s,d,t,q et m se réfèrent à des signaux sous forme singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet (non analysable ou non résolu).

Pour définir les protons des structures de base, les conventions d'appellation et de numérotation suivantes ont été adoptées :

- C_6H_4 = Cycle benzénique complexé.
 Ph = Cycle benzénique NON complexé (substituant).
 Py = groupement pyridine.
 Cp = Cycle cyclopentadiényle ferrocénique.
 In = Cyclopentane du squelette indane.
 Cy = Cyclohexane du squelette 1,2,3,4 tétrahydronaphtalène.



Les spectres de masse ont été réalisés sur RIBER 10-10 ou Concept II H-H (Kustos Analytical, FAB). Par convention, nous résumerons le ligand libre produit lors des fragmentations par M^* . ($M^* = M^+ - Cr(CO)_3$)

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Les pouvoirs rotatoires α_D ont été mesurés grâce à un polarimètre PERKIN-ELMER 241, en utilisant la lampe onde continue à la raie D du sodium (589 nm). Les concentrations sont données en g/ 100 cm³.

Les excès énantiomériques sont déterminés par CPV chirale type FS CYCLODEX β -I/P (30 m x 0.24), par HPLC chirale CHIRALCEL OD (250 x 4.6 mm) ou par R.M.N ¹H en présence d'alcool de Pirckle ((-)-(R)-2,2,2-(9-anthryl)-trifluoroéthanol).

Les solvants tel que le tétrahydrofurane (THF), l'hexane et le toluène sont distillés extratemporanément sur sodium en présence de benzophénone. Le dichlorométhane est séché sur tamis moléculaire 4Å pendant 24 heures avant utilisation. L'ensemble des réactions est effectué en atmosphère neutre d'azote sec (utilisation d'une rampe à vide et d'azote type U séché par passage sur un tamis moléculaire 4Å).

La verrerie de laboratoire : Les tubes de Schlenk et les ballons de réaction sont séchés à l'étuve 70-80°C. Les rodages sont graissés avec de la graisse à vide et dégraissés après chaque utilisation à l'heptane.

CHAPITRE I

ETUDE ET RESOLUTION D'ALCOOLS SECONDAIRES CYCLIQUES
COMPLEXES EN SERIE η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME
PAR LA *CANDIDA CYLINDRACEA* LIPASE

PARTIE EXPERIMENTALE

COMPLEXATION DES ALCOOLS AROMATIQUES

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant à air et sous atmosphère sous N₂, 10 mmol de composé aromatique et 2,64 g d'hexacarbonylchrome Cr(CO)₆ (12 mmol), en solution dans 8 ml de THF et 15 ml de dibutyléther (Bu₂O) distillés sur sodium, sont portés à 110-120°C pendant 48 à 72 heures. Après refroidissement, l'hexacarbonylchrome non transformé, est séparé par filtration sur célite 545 et les solvants sont évaporés sous vide. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice.

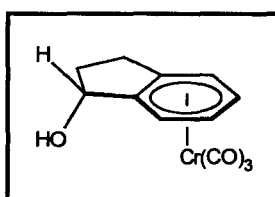
Syn et Anti indan-1-ol-tricarbonylchrome (±)Is - (±)Ia

Après complexation de 1,34 g indan-1-ol racémique (10 mmol) avec 2,44 g (12 mmol) de Cr(CO)₆, le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice : éluant 80 % éther de pétrole / 20 % éther éthylique.

Rendement global = 42 %.

Solide jaune.

M = 270.



(±)-Is

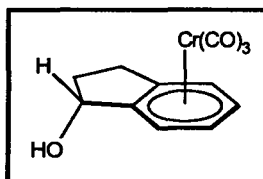
syn indan-1-ol-tricarbonylchrome

m = 918 mg ; Rendement = 34 %.

Solide jaune.

R.M.N ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,7 C_6H_4 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,45 C_6H_4 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,25 C_6H_4 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,15 C_6H_4 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,05 CHOH (t, $J = 6,2$ Hz, 1H) ; 2,7 In (m, 2H) ; 2,5 In (m, 1H) ; 1,75 In (m, 1H).



(\pm)-Ia

anti indan-1-ol-tricarbonylchrome

$m = 216$ mg ; Rendement = 8 %.

Solide jaune.

R.M.N ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

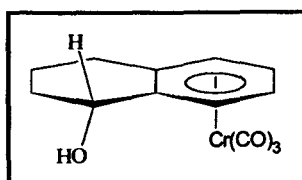
δ 5,65 C_6H_4 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,4 C_6H_4 (m, 1H+1H) ; 5,2 C_6H_4 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H) ; 5,0 CHOH (t, $J = 6,3$ Hz, 1H) ; 3,1 Cy (m, 1H) ; 2,5 Cy (m, 1H) ; 2,35 Cy (m, 1H) ; 2,0 Cy (m, 1H).

Syn et Anti tétral-1-ol-tricarbonylchrome IIa - IIa

Complexation de 1,48 g tétral-1-ol racémique (10 mmol) avec 2,44 g (12 mmol) de $\text{Cr}(\text{CO})_3$, le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice : éluant 80 % éther de pétrole / 20 % éther éthylique.

Rendement global = 38 %.

$M = 284$.

**(±)-IIs**

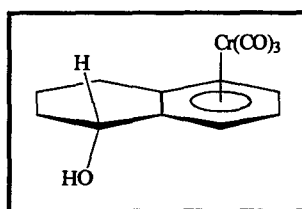
syn tétral-1-ol-tricarboylchrome

m = 970 mg ; Rendement = 34 %.

Solide jaune.

R.M.N ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,8 H_8 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H) ; 5,5 H_7 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H) ; 5,1 H_8 et H_8 (m, 2H) ; 2,7-2,5
Cy (m, 2H) ; 2,2-1,9 Cy (m, 2H) ; 1,7-1,5 Cy (m, 2H).

**(±)-IIa**

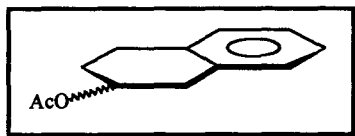
anti tétral-1-ol-tricarboylchrome

m = 110 mg ; Rendement = 4 %.

Solide jaune.

R.M.N ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,7 C_6H_4 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H) ; 5,3 C_6H_4 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H) ; 5,2 C_6H_4 (m, 1H) ; 5,1
 C_6H_4 (m, 1H) ; 4,5 CHOH (m, 1H) ; 2,7-2,5 Cy (m, 2H) ; 2,1-1,9 Cy (m, 2H) ; 1,7-1,6
Cy (m, 2H).

Tétral-2-ol tricarboxylchrome (±)-III_s et (±)-III_aa- Estérification du tétral-2-ol en acétate de tétral-2-yl

(±)-acétate de tétral-2-yl

Dans un ballons de 100 ml, dissoudre 4,3 mmol de tétral-2-ol et 41 mmol d'anhydride acétique dans 15 ml de triéthylamine (TEA). Laisser sous agitation à 90°C pendant 1h30. Laisser refroidir et ajouter 2-3 ml d'eau distillée (réaction très exothermique). A nouveau laisser refroidir et ajouter 10 ml d'une solution 1N de NaOH. Extraire au diéthyle éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃. Sécher sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant sous vide, le brut est purifié sur colonne de gel de silice (éluant 90-10 éther de pétrole - éther éthylique. Le rendement est de 95 %.

M = 148

R.M.N ¹H : (CDCl₃ + D₂O)

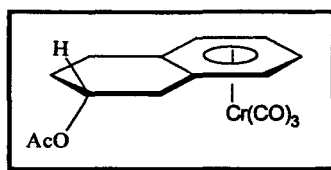
δ 7,25 - 7,05 C₆H₄ (m, 4H) ; 5,19 H₂ (m, 1H) ; 3,11 H_{1cis} (dd, J = 16,6 Hz et 5,1 hz, 1H) ; 2,97 - 2,81 H_{1trans} et H₄ (m, 3H) ; 2,05 CH₃ (s, 3H) ; 2,04 - 1,91 H₃ (m, 2H).

b- Complexation de l'acétate de tétral-2-yl

Le mode opératoire de la complexation est identique à celui de la complexation de l'indan-1-ol et le tétral-1-ol.

Rendement global de la complexation : 41 %.

Purification du brut et séparation des diastéréoisomères sur colonne de gel de silice avec pour éluant : éther éthylique/éther de pétrole 50/50.



Syn (acétate de tétral-2-yl) tricarbonylchrome

Rendement : 11 %

Solide jaune.

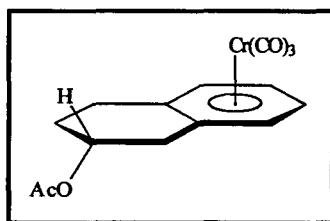
M = 326.

R.M.N ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,32 - 5,23 C_6H_4 (m, 4H) ; 5,10 H_2 (m, 1H) ; 2,98 $\text{H}_{1\text{syn}}$ (dd, $J = 17,0$ Hz et 5,2 Hz, 1H) ; 2,88 - 2,78 H_4 (m, 2H) ; 2,72 $\text{H}_{1\text{anti}}$ (dd, $J = 17,0$ Hz et 6,5 Hz, 1H) ; 2,17 CH_3 (s, 3H) ; 2,05-1,90 H_3 (m, 2H).

S.M : (m/z)

326 (M^+ , 11) ; 270 ($\text{M}^+ - 2\text{CO}$, 1) ; 242 ($\text{M}^+ - 3\text{CO}$, 16) ; 240 (26) ; 180 (5) ; 130 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, 100) ; 105 (22) ; 91 (10) ; 52 (Cr^+ , 38).



Anti (acétate de tétral-2-yl) tricarbonylchrome

Rendement : 30 %

Solide jaune.

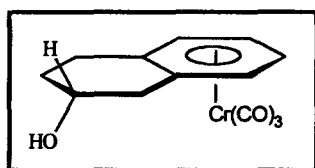
R.M.N ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,33 - 5,18 C_6H_4 et H_2 (m, 5H) ; 5,10 (m, 1H) ; 2,99 $\text{H}_{1\text{syn}}$ (dd, $J = 17,6$ Hz et 4,9 Hz, 1H) ; 2,86 - 2,78 $\text{H}_{4\text{syn}}$ (m, 1H) ; 2,74 $\text{H}_{1\text{anti}}$ (dd, $J = 17,6$ Hz et 3,7 Hz, 1H) ; 2,60 $\text{H}_{4\text{anti}}$ (td, $J = 16,7$ Hz et 5,2 Hz, 1H) ; 2,06 CH_3 (s, 3H) ; 2,04-1,89 H_3 (m, 2H).

c- Saponification du syn et trans (acétate de tétral-2-yl) tricarbonylchrome

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un ballon de 50 ml, agiter à température ambiante 1 équivalent d'ester avec 10 équivalent de NaOH en solution 1N et de 20 ml de MeOH pendant 15 minutes. Extraire à l'éther. Sécher sur NaSO₄, puis évaporer les solvants et recristalliser dans l'hexane.

(±)-III_s

(±)-Syn (tétral-2-ol) tricarbonylchrome

Le rendement est de 92 %.

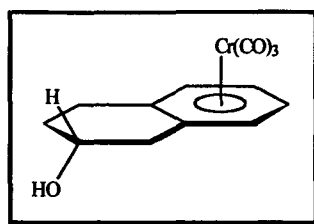
M = 284

R.M.N ¹H : (CDCl₃ + D₂O)

δ 5,31 - 5,24 C₆H₄ (m, 4H) ; 4,0 H₂ (m, 1H) ; 2,96 H_{1_{syn}} (dd, J = 16,5 Hz et 5,8 Hz, 1H)
2,78 - 2,73 H₄ (m, 2H) ; 2,69 H_{1_{anti}} (dd, J = 16,5 Hz et 8,4 Hz, 1H) ; 2,03 H_{3_{syn}} (m,
1H) ; 1,84 H_{3_{anti}} (m, 1H).

S.M : (m/z)

284 (M⁺, 23) ; 228 (M⁺-2CO, 1) ; 200(M⁺-3CO, 43) ; 196 (25) ; 180 (18)
148 (M⁺-Cr(CO)₃, 23) ; 130 (M⁺-H₂O, 100) ; 115 (33) ; 140 (58) ; 91 (23) ; 78 (22)
77 (20) ; 69 (12) ; 52 (Cr⁺, 71).



(±)-IIIa

(±)-Anti (tétral-2-ol) tricarbonylchrome

Le rendement est de 92 %.

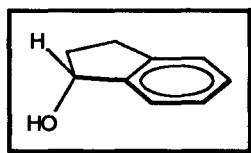
R.M.N ^1H : (CDCl_3 + D_2O)

δ 5,27 C_6H_4 (m, 4H) ; 4,2 H_2 (m, 1H) ; 2,96-2,86 $\text{H}_{1\text{syn}}$ et $\text{H}_{4\text{syn}}$ (m, 2H) ; 2,70 - 2,60

$\text{H}_{1\text{anti}}$ et $\text{H}_{4\text{anti}}$ (m, 2H) ; 2,0 $\text{H}_{3\text{syn}}$ (m, 1H) ; 1,8 $\text{H}_{3\text{anti}}$ (m, 1H).

Résolution enzymatique des alcools par la CCL

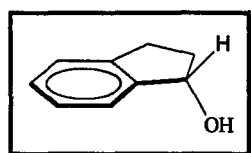
Dans un erlen, dissoudre 0,7 mmol d'alcool racémique dans 8 ml de tertbutylméthyléther. Ajouter 480 mg de CCL (Sigma Type VII, 943 unit/mg) et 3 mmol d'acétate de vinyle. Le mélange est agité pendant 18 heures à 45°C (utiliser un barreau aimanté de longueur telle que le rapport longueur du barreau aimanté/diamètre de l'eren ~ 2,3). Le brut de réaction est purifié sur célite 545 et le solvant est évaporé sous vide. L'ester et l'alcool résiduel sont séparés sur colonne de gel de silice. L'alcool résolu est récupéré par saponification dans une solution 1N de KOH (45' à reflux). Les ee sont déterminés par l'alcool de Pirkle, par HPLC chirale ou à partir du pouvoir rotatoire spécifique selon l'alcool.

Indan-1-ol

(-)-(1R)-I

Rendement = 38 %

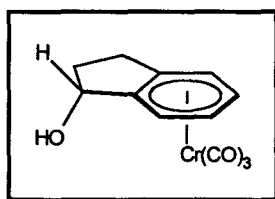
ee = 30 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = -9,5^\circ$ (c= 1,0 , CHCl₃)¹

(-)-(1S)-I

Rendement = 62 %

ee = 12 %

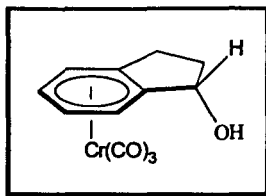
Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = +4^\circ$ (c= 1,0 CHCl₃)¹Syn (indan-1-ol) tricarbonylchrome

(+)-(S, 1R)-Is

Rendement = 26 %

ee = > 99 %

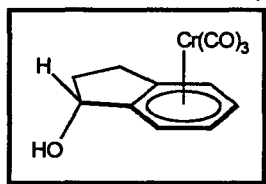
Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = +61^\circ$ (c= 1,0 , CHCl₃)²¹Deloux, L. ; Srebnik, M. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 763.²Jaouen, G. ; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4667.



(-)-(R, 1S)-Ib

Rendement = 60 %

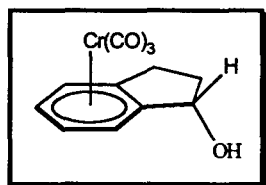
ee = 17 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = -60^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃)²Anti (indan-1-ol) tricarbonylchrome

(-)-(R, 1R)-Ia

Rendement = 45 %

ee = 27 %

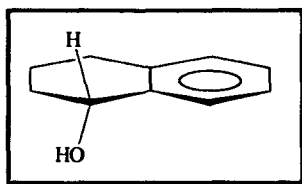
Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -22$ (c = 1,75, CHCl₃)³

(+)-(S, 1S)-Ia

Rendement = 40 %

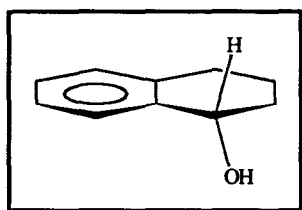
ee = 20 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +17$ (c = 1,85, CHCl₃)³³Top, S. ; Meyer, A. ; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 37, 3537.

Tétral-1-ol(-)-(1*R*)-II

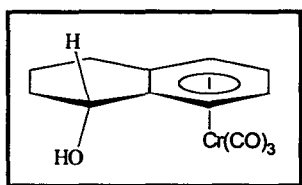
Rendement = 42 %

ee = 31 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = -10^\circ$ (c = 1,2, CHCl₃)¹(+)-(1*S*)-II

Rendement = 58 %

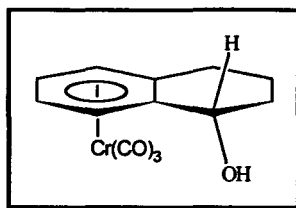
ee = 8 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = -2,6^\circ$ (c = 1,2, CHCl₃)¹Syn (tétral-1-ol) tricarbonylchrome(-)-(S, 1*R*)-IIs

Rendement = 26 %.

ee = >99 %.

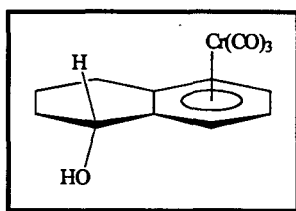
Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c = 1,45, CHCl₃)²



(+)-(R, 1S)-IIs

Rendement = 73 %

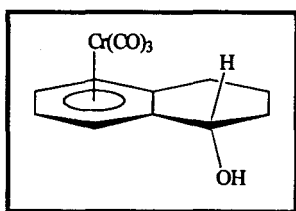
ee = 22 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = + 20^\circ$ (c = 1,45, CHCl₃)²Anti (tétral-1-ol) tricarbonylchrome

(-)-(R, 1R)-IIa

Rendement = 36 %

ee = 29 %

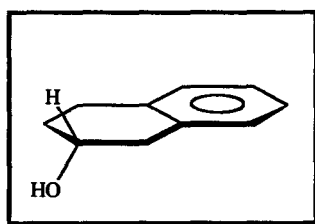
Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = - 36^\circ$ (c = 1,23, CHCl₃)³

(+)-(S, 1S)-IIa

Rendement = 60 %

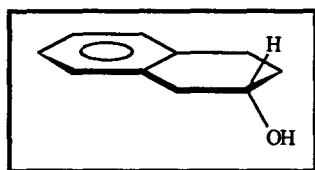
ee = 18 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = + 22^\circ$ (c = 0,95, CHCl₃)³

Tétral-2-ol**(+)-(2R)-III**

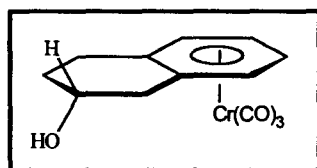
Rendement = 45 %

ee = 14 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = + 10^\circ$ (c= 1,6 , EtOH)³**(-)-(2S)-III**

Rendement = 49 %

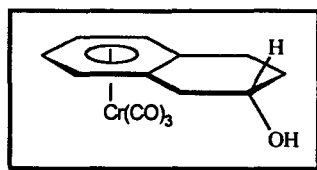
ee = 3 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = - 2^\circ$ (c= 1,6 , EtOH)⁴Syn (tétral-2-ol) tricarbonylchrome**(+)-(S, 2R)-III_s**

Rendement = 34 %

ee = 20 %

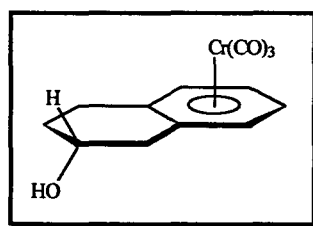
Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = + 21^\circ$ (c = 0,30, CHCl₃)⁴⁴Arakawa, H. ; Torimoto, N. ; Masui, Y. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 728, 152.



(-)-(R, 2S)-IIIa

Rendement = 63 %

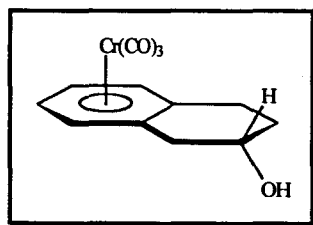
ee = 5 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$ (c = 0,30, CHCl₃)⁴Anti (tétral-2-ol) tricarbonylchrome

(+)-(R, 2R)-IIIa

Rendement = 25 %

ee = 14 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = +25^\circ$ (c = 0,39, CHCl₃)⁴

(-)-(S, 2S)-IIIa

Rendement = 75 %

ee = 3 %

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃)⁴

CHAPITRE II

SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE COMPLEXES AMINOALCOOLS
CYCLIQUES η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET FERROCENIQUES

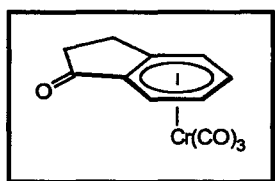
PARTIE EXPERIMENTALE

OXYDATION DES ALCOOLS ARENETRICARBONYLCHROME
--

(+)-Is, (-)-Ia et (-)-IIs.

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un ballon de 100 ml, dissoudre 1 mmol d'alcool complexé dans 10 ml d'anhydride acétique et 10 ml de DMSO. Laisser sous agitation à température ambiante. La solution initialement jaune se colore en orange foncé. Hydrolyser la solution avec 10 ml d'eau distillée et extraire à l'éther éthylique. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ puis à l'eau distillée. Sécher sur Na₂SO₄. Evaporer sous vide. On récupère un solide orange. Recristalliser celui-ci à -15°C dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole.

**(+)-(S)-I-1****(+)-(S)-indan-1-one tricarboxylchromium**

Alcool oxydé : (+)-(S, 1R)-Is

Temps de réaction : 6 heures.

Le rendement après recristallisation est de 90%.

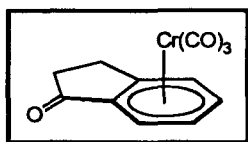
M = 268

F = 142 - 144°C

I.R. (pastille KBr) : 1720 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1980 cm⁻¹, 1890 cm⁻¹R.M.N. ¹H : (CDCl₃ + D₂O)

δ 6,0 C₆H₄ (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,7 C₆H₄ (t, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,4 C₆H₄ (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,2 C₆H₄ (t, J = 6,4 Hz, 1H) ; 3,1 H₂ (m, 2H) ; 2,7 H₃ (m, 2H).

Pouvoir rotatoire : [α]_D²² = + 304° (c = 1,165, CHCl₃)²

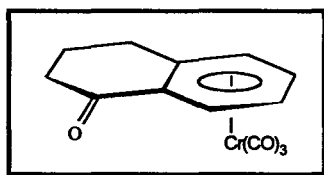


(-)-(R)-I-1

(-)-(R)-indan-1-one tricarbonylchrome

Alcool oxydé : (-)-(R, 1R)-Ia

même caractéristiques physico-chimiques que (+)-(S)-I-1.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -303$ ($c = 1,165$, CHCl_3)²

(+)-(S)-II-1

(+)-(S)-tétral-1-one tricarbonylchrome

Alcool oxydé : (-)-(S, 1R)-IIIs

Temps de réaction : 18 heures.

Le rendement après recristallisation est de 90 %.

Solide orange foncé

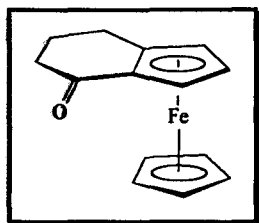
M = 282

F = 118 - 120 °C

I.R. (pastille KBr) : 1670 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 1970 cm^{-1} , 1880 cm^{-1} R.M.N. ¹H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

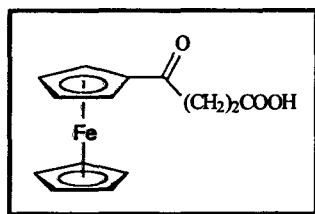
δ 6,2 C_6H_4 (d, J = 6,7 Hz, 1H) ; 5,6 C_6H_4 (t, J = 6,7 Hz, 1H) ; 5,3 C_6H_4 (t, J = 6,7 Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (d, J = 6,7 Hz, 1H) ; 3,0 $\text{H}_{2\text{syn}}$ (m, 1H) ; 2,7 H_3 (m, 2H) ; 2,4 $\text{H}_{2\text{anti}}$ (m, 1H) ; 2,2 H_4 (m, 2H).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = + 869^\circ$ ($c = 0,99$, CHCl_3)²

SYNTHÈSE DU 1, 2-(α -OXOTETRAMETHYLENE)FERROCÈNE (+)-IV-1

(+)-IV-1

⇒ Synthèse de l'acide 4-ferrocényl-4-oxobutanoïque IV-a



IV-a

l'acide 4-ferrocényl-4-oxobutanoïque

Dans un ballon bicol de 250 ml, peser 7,51 g de chlorure d'aluminium, ajouter 60 ml de dichlorométhane, sous agitation vive et sous azote, ajouter goutte à goutte pendant une heure une solution de 7,44 g de ferrocène (0,04 mole) et 2 g d'anhydride succinique dans 50 ml de dichlorométhane. La coloration initialement jaune devient violette. Laisser sous agitation pendant trois heures et introduire 80 g de glace dans le réacteur. Diluer le milieu avec 50 ml d'eau distillée et transvaser dans une ampoule à décanter et extraire la phase aqueuse avec de dichlorométhane. Laver la phase organique avec une solution de K_2CO_3 à 20 %, cette phase aqueuse est acidifiée par une solution de HCl 6N (pH 2). Extraire de nouveau avec du dichlorométhane, sécher sur Na_2SO_4 puis évaporer sous vide.

On récupère 6.8 g d'un solide orange. Le rendement est de 79 %.

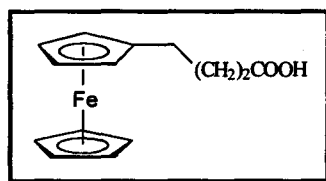
M = 286

F = 165°C

R.M.N. 1H : ($CDCl_3$ + D_2O)

δ 4,8 Cp (t, J = 1,9 Hz, 2H) ; 4,5 Cp (t, J = 1,9 Hz, 2H) ; 4,2 Cp' (s, 5H) ; 3,10

COCH₂ (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,75 CH₂CO₂H (t, J = 6,5 Hz, 2H).

S.M. : (m/z)286 (M^+ , 100) ; 121 (CpFe, 27) ; 73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, 99) ; 65 (Cp, 12) ; 56 (Fe, 17) \Rightarrow Synthèse de l'acide 4-ferrocénylbutanoïque **IV-a****IV-b**

l'acide 4-ferrocénylbutanoïque

1ère étape : Préparation de l'amalgame

Dans un ballon de 250 ml, peser 2.20 g de chlorure mercurique (HgCl_2) et 25 g de zinc en poudre. Laisser sous agitation et ajouter 3 ml d'acide chlorhydrique à 36 % puis 30 ml d'eau distillée. Laisser sous agitation pendant cinq minutes puis décanter et éliminer le surnageant. Ajouter de nouveau 18 ml d'acide chlorhydrique à 36 % et 30 ml d'eau, l'amalgame est prêt.

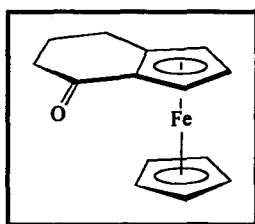
2nd étape : Synthèse de l'acide 4-ferrocénylbutanoïque **IV-b**

Ajouter une solution de 2,0 g du complexe **IV-a** dans 60 ml de toluène dans le ballon contenant l'amalgame Zn-Hg. Chauffer à reflux pendant 3h30 durant lesquels 2 ml d'acide chlorhydrique à 36 % est ajouté toutes les quinze minutes. Laisser le milieu revenir à température ambiante et filter l'amalgame sur büchner puis laver le filtrat avec 20 ml d'eau distillée et 20 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées avec de l'eau distillée. Le complexe **IV-b** est extrait avec une solution de K_2CO_3 à 20 %. Réacidifier la phase aqueuse avec 50 ml d'acide chlorhydrique 6 N. Extraire le produit à l'éther, sécher sur Na_2SO_4 et évaporer les solvant sous vide.

On récupère 1,64 g d'un solide jaune. Le rendement est de 79 %.

M = 272

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 4,1 Cp' (s, 5H) ; 4,05 Cp (s, 4H) ; 2,4 CH_2COOH (t, J = 7,3 Hz, 2H)2,4 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 1,85 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (q, J = 7,5 Hz, 2H).

S.M. : (m/z)272 (M^+ , 100) ; 121 (CpFe, 33) ; 65 (Cp, 6) ; 56 (Fe^+ , 15).⇒ Synthèse du 1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène (\pm)-IV-1

(+)-IV-1

1, 2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène

Dans un ballon monocol de 50 ml, dissoudre 1,0 g (3,68 mmol) du complexe IV-b dans 15 ml de dichlorométhane anhydre, mettre sous agitation. Introduire 6,2 ml (4,41 mmol) d'anhydride trifluoroacétique. La solution se colore en rouge foncé. Après 1h30, laver avec de l'eau distillée puis d'une solution de K_2CO_3 à 20 % et de nouveau à l'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée sous vide. On récupère 0,75 g d'un solide rouge de (\pm)-IV-1. Le rendement est de 81 %.

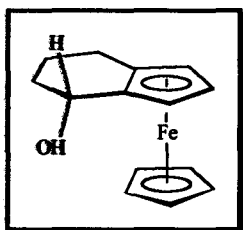
M = 254

F = 84°C

I.R. (pastille KBr) : 1660 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$).R.M.N. 1H : ($CDCl_3 + D_2O$)

δ 4,8 Cp (m, 1H) ; 4,5 Cp (d, $J = 2,6$ Hz, 2H) ; 4,2 Cp' (s, 5H) ; 2,65 H_2 (m, 2H) ;
2,5- 2,1 H_3 et H_4 (m, 4H).

S.M. : (m/z)254 (M^+ , 100) ; 226 (M-CO, 10) ; 121 (CpFe, 15) ; 56 (Fe^+ , 15).

RESOLUTION DU 1, 2-(α -OXOTETRAMETHYLENE)FERROCENERéduction du complexe (\pm)-IV-1(\pm)-IV-c1, 2-(α -hydroxytétraméthylène)ferrocène

Dissoudre 0,75 g (3 mmol) de complexe (\pm)-IV-1 dans 50 ml de méthanol puis sous agitation, ajouter lentement 1,2 g de NaBH_4 . Après 1 heure, ajouter 20 ml d'eau distillée, extraire à l'éther, sécher sur Na_2SO_4 puis évaporer les solvants sous vide. On récupère 0,75 g d'alcool (\pm)-IV-c.

$M = 256$

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 4,3- 4,1 Cp + Cp' + CHOD (m, 9H) ; 2,50-1,54 Cy (m, 6H).

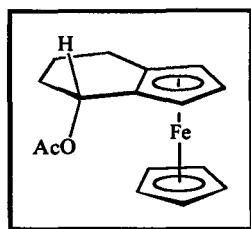
Résolution de l'alcool (\pm)-IV-c

Le mode opératoire suivi est identique au mode opératoire général de la résolution par la CCL des complexes tricarbonylchrome **I**s et **II**s (voir partie expérimentale du Chapitre I).

Réactifs utilisés :

- 560 mg d'alcool **IV-c** (2,8 mmol).
- 1,3 ml d'acétate de vinyle.
- 2,2 g de lipase CCL.
- 35 ml de terbutylméthyléther.

On récupère alors 520 mg d'alcool résiduel (-)-IV-c (rendement 73 %, ee = 18 %) et 225 mg d'ester (+)-IV-c-OAc. (rendement 27 %, ee = 98 %)

**(+)-IV-c-OAc**1, 2-(α -acétoxytétraméthylène)ferrocèneR.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,5 Cp (t, $J = 6$ Hz, 1H) ; 4,15 Cp' (s, 5H) ; 4,05-4,10 Cp (m, 3H) ; 2,8-1,2 Cy (m, 6H) ; 2,1 CH_3 (s, 3H).

Hydrolyse de l'ester (+)-IV-c-OAc en l'alcool (+)-(S, 1R)-IV-c

Dissoudre l'ester IV-c-OAc dans une solution de NaOH 0,1 M, de méthanol et d'eau (30 ml). Après 1 heure à 70°C, extraire le mélange à l'éther, sécher sur Na_2SO_4 et évaporer les solvants sous vide. On récupère une huile jaune orangée. Le rendement est quantitatif et la pureté optique (ee 98 %) de l'alcool (+)-(R, 1S)-IV-c est contrôlée par HPLC chirale et par R.M.N. ^1H en présence de sel de Pirckle.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +42^\circ$ ($c = 0,66$, EtOH) (litt.⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +43^\circ$)

Oxydation de alcool (+)-(S, 1R)-IV-c en cétone (+)-(1S)-IV-1

Dissoudre l'alcool (+)-(S, 1R)-IV-c (130 mg) dans 20 ml de CH_2Cl_2 . Sous agitation, ajouter 500 mg de MnO_2 . Après 2h à température ambiante, la solution est filtrée sur célite 545 et le solvant est évaporé sous vide. La cétone est purifiée sur une colonne de gel de silice.

$M = 254$

$F = 78-80^\circ\text{C}$

ee = 98 % (déterminé à partir du pouvoir rotatoire spécifique)

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +569^\circ$ ($c = 0,05$, EtOH) (litt.⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +580^\circ$)

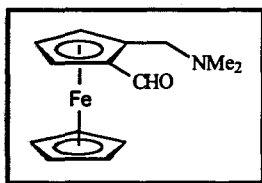
⁵ Falk, H. ; Schoegl, K. *Monatsch. Chem.* **1965**, *96*, 1081.

⁶ Schaeagl, K. ; Fried, M. ; Falk, H. *Monatsch. Chem.* **1964**, *95*, 576.

SYNTHESE DES DERIVES 1-ACYL-2-FORMYLFERROCENES

ORTHO CONDENSATION D'UN GROUPEMENT FORMYLMODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un tube de Schlenk sous N_2 , dissoudre 14,7 mmol (3,58 g) d'aminoferrocène dans 10 ml d'éther éthylique sec. Injecter 7,4 ml de nButyllithium (2,5 M dans l'hexane) et laisser sous agitation pendant 15 heures à température ambiante. Introduire alors, 1,5 ml de diméthylformamide DMF (19,4 mmol). Après 5 heures à température ambiante, hydrolyser avec 10 ml d'eau distillée puis ajouter 10 ml d'une solution 1N de soude. Extraire à l'éther, sécher sur Na_2SO_4 et évaporer les solvants sous vide. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluant Et_2O/Et_3N : 9/1).



VI-e

1-formyl-2-(N,N diméthylaminométhyl)-ferrocène

Le rendement est de 69 % (2.75 g d'une huile rouge.).

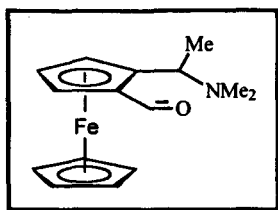
M = 271

R.M.N. 1H : ($CDCl_3$ + D_2O)

δ 10,1 CHO (s, 1H) ; 4,8 Cp (m, 1H) ; 4,6 Cp (m, 1H) ; 4,5 Cp (m, 1H) ; 4,2 Cp' (s, 5H) ; 3,8 $CHNMe_2$ (d, J = 13 Hz, 1H) ; 3,3 $CHNMe_2$ (d, J = 13 Hz, 1H) ; 2,2 $N(CH_3)_2$ (s, 6H).

S.M. : (m/z)

271 (M^+ , 100) ; 256 (M-Me, 75) ; 242 (M-NMe, 45) ; 227 (M-NMe₂, 50) ; 199 (228-CHO, 50) ; 121 (FeCp, 48) ; 56 (Fe, 62).



VI-g

1-formyl-2-[1-(N,N-diméthylaminoéthyl)]ferrocène

Réactifs utilisés : 230 mg de 2-ferrocényl-N,N-diméthyléthylamine ⁴.

Le rendement est de 55 % .

M = 285

R.M.N. ¹H : (CDCl₃ + D₂O)

δ 10,1 CHO (s, 1H) ; 4,8 Cp (m, 1H) ; 4,6 Cp (m, 1H) ; 4,5 Cp (m, 1H)

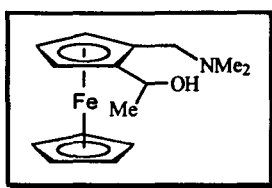
4,2 Cp' (s, 5H) ; 4,1 CHMe (q, J = 6,8 Hz, 1H) ; 2,1 NMe₂ (s, 6H) ; 1,5 CH₃

(d, J = 6,8 Hz, 3H).

SYNTHESE DES AMINO ALCOOLS VI-f, VI-i-k

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un ballon de 100 ml sous N₂, dissoudre 2,75 g d'aldéhyde ferrocénique VI-e (10 mmol) dans 40 ml d'ether sec. Injecter 10 mmol de lithien ou d'organomagnésien. La réaction est instantanée (sauf pour le phényllithium : porter à reflux une nuit). Après 15 minutes, hydrolyser avec 10 ml d'eau distillée et extraire à l'éther éthylique. Sécher sur Na₂SO₄ puis évaporer les solvants sous vide. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluant Et₂O/TEA : 9/1). Dans l'ensemble des cas décrits, nous obtenons des huiles orange foncé.



VI-f

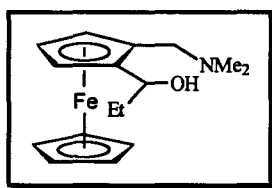
1-(1-hydroxyéthyl)-2-(N,N diméthylaminométhyl)ferrocène

Le rendement est quantitatif. Le mélange obtenu est composé de 2 diastéréoisomères qui ne seront pas séparés. Les proportions ont été déterminées par R.M.N (67 % - 23 %).

M = 287

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 4,95 et 4,5 CHMeOH (q, J = 6,5 Hz, 1H) ; 4,2 Cp (m, 1H) ; 4,15 Cp (s, 2H) ; 4,1 et 4,0 Cp' (s, 5H) ; 2,75 CHNMe₂ (d, J = 12,45 Hz, 1H) ; 2,2 et 2,15 NMe₂ (s, 6H) ; 2,15 CHNMe₂ (d, J = 12,45 Hz, 1H) ; 1,5 et 1,6 Me (d, J = 6,5 Hz, 3H).



VI-i

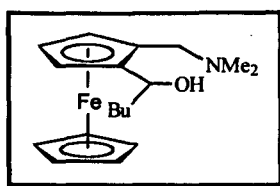
1-(1-hydroxypropyl)-2-(N,N diméthylaminométhyl)ferrocène

Le rendement est quantitatif. Le mélange obtenu est composé de 2 diastéréoisomères qui ne seront pas séparés. Les proportions ont été déterminées par R.M.N (50 % - 50 %).

M = 301

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 4,7 CHMeOH (d, J = 3,4 Hz, 1H) ; 4,2 Cp (m, 1H) ; 4,1 Cp + Cp' (m, 7H) ; 3,9 CHNMe₂ (d, J = 12,4 Hz, 1H) ; 2,75 CHNMe₂ (d, J = 12,4 Hz, 1H) ; 2,2 NCH₃ (s, 6H) ; 2,0-1,65 CH₂CH₃ (m, 2H) ; 1,2 CH₃ (t, J = 7,4 Hz, 3H).



VI-j

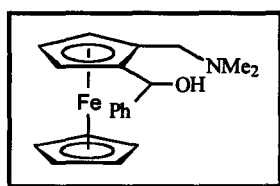
1-(1-hydroxypentyl)-2-(N,N diméthylaminométhyl)ferrocène

Le rendement est quantitatif. Le mélange obtenu est composé de 2 diastéréoisomères qui ne seront pas séparés. Les proportions ont été déterminées par R.M.N (60 % - 40 %).

M = 329

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 4,65 et 4,3 CH_2N (m, 2H) ; 4,2 - 4,15 Cp (m, 2H) ; 4,05 Cp' (s, 5H) ; 3,9 Cp (m, 1H)
2,75 CHBu (m, 1H) ; 2,1 NMe_2 (s, 6H) ; 1,9-1,8 $\text{CH}_2_{\text{Butyl}}$ (m, 2H) ; 1,7-1,6 $\text{CH}_2_{\text{Butyl}}$
(m, 2H) ; 1,6-1,4 $\text{CH}_2_{\text{Butyl}}$ (m, 2H) ; 1,0 CH_3 (t, J = 7,2 Hz, 3H)



VI-k

1-(1-hydroxybenzyl)-2-(N,N diméthylaminométhyl)ferrocène

Le rendement est de 63 %. Les proportions des diastéréoisomères n'ont pas été déterminées.

M = 301

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

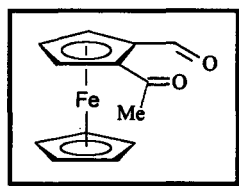
δ 7,55 Ph (d, J = 7,4 Hz, 2H) ; 7,4-7,3 Ph (m, 3H) ; 5,9 CHPh (s, 1H) ; 4,15 Cp (m, 1H)
4,1 Cp' (s, 5H) ; 4,0 CHNMe_2 (m, 1H) ; 3,9 Cp (m, 1H) ; 3,4 Cp (m, 1H) ; 2,7
 CHNMe_2 (d, J = 12,6 Hz, 1H) ; 2,2 NMe_2 (s, 6H).

OXYDATION DES COMPLEXES VI-e, VI-f, VI-g, et VI-i-k

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un

ballon de 100 ml sous N₂, dissoudre 3 mmol d'aminoferrocène dans 50 ml de toluène. Introduire 1g de MnO₂ (12 mmol). Porter à reflux pendant 45 minutes. Filtrer sur célite 545 puis évaporer le solvant sous vide. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluant Et₂O/éther de pétrole : 7/3).

**VI-c**

1-acétyl-2-formylferrocène

Solide rouge. Le rendement est de 86 %.

F = 112°C

R.M.N. ¹H : (CDCl₃ + D₂O)

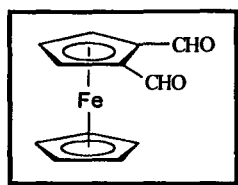
δ 10,6 CHO (s, 1H) ; 5,25 Cp (s, 1H) ; 5,0 Cp (s, 1H) ; 4,8 Cp (s, 1H) ; 4,3 Cp' (s, 5H)
2,5 CH₃ (s, 3H).

S.M. : (m/z)

256 (M⁺, 100), 228 (M-CO, 26), 213 (228-Me, 23), 121 (FeCp, 68), 56 (Fe, 61)

Micro analyse : C₁₃H₁₂O₂Fe : calculé C, 60,97; H, 4,72.

trouvé C, 61,23; H, 4,82.



VI-h

1, 2 diformylferrocène

Solide rouge. Le rendement est de 90 %.

$M = 242$

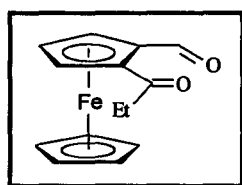
$F = 116^{\circ}\text{C}$

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 10,4 CHO (s, 2H) ; 5,2 Cp (s, 2H) ; 4,9 Cp (s, 1H) ; 4,3 Cp' (s, 5H).

S.M. : (m/z)

242 (M^+ , 35) ; 225 (20) ; 186 ($M-2\text{CO}$, 32) ; 155 (10) ; 137 (50) ; 102 (100).



VI-I

1-(1-oxopropanyl)-2-formylferrocène

huile orangée. Le rendement est de 49 %.

$M = 270$.

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 10,7 CHO (s, 1H) ; 5,2 Cp (s, 1H) ; 5,0 Cp (s, 1H) ; 4,8 Cp (s, 1H) ; 4,3 Cp' (s, 5H) ;
3,0-2,6 CH_2 (m, 2H) ; 1,2 CH_3 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

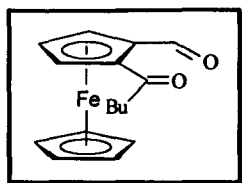
S.M. : (m/z)

270 (M^+ , 50) ; 213 ($M-\text{EtCO}$, 25) ; 185 (25) ; 150 (50) ; 121 (FeCp , 100) ; 65 (81) ;

56 (Fe , 21).

Micro analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FeO}_2$: calculé C, 62,25 ; H, 5,22.

trouvé C, 62,32 ; H, 5,17.



VI-m

1-(1-oxopentanyl)-2-formylferrocène

Huile rouge. Le rendement est de 63 %.

M = 298

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

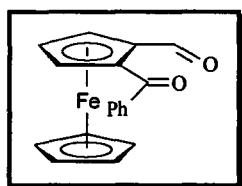
δ 10,7 CHO (s, 1H) ; 5,25 Cp (s, 1H) ; 5,0 Cp (s, 1H) ; 4,85 Cp (s, 1H) ; 4,3 Cp' (s, 5H) ; 2,8 CH_2CO (m, 2H) ; 1,7 $\text{CH}_2_{\text{butyl}}$ (m, 2H) ; 1,4 $\text{CH}_2_{\text{butyl}}$ (m, 2H) ; 1,0 CH_3 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 3H).

S.M. : (m/z)

298 (M^+ , 100) ; 270 (M-CO, 27) ; 243 (32) ; 228 (243-Me, 48) ; 121 (FeCp, 87) ; 56 (Fe, 50).

Micro analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FeO}_2$: calculé C, 64,45 ; H, 6,08.

trouvé C, 64,33 ; H, 5,98.



VI-n

1-(1-oxobenzyl)-2-formylferrocène

Huile marron. Le rendement est de 58 %.

M = 318.

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 10,7 CHO (s, 1H) ; 7,9-7,6 Ph (m, 5H) ; 5,3 Cp (s, 1H) ; 5,0 Cp (s, 1H) ; 4,85 Cp (s, 1H) ; 4,3 Cp' (s, 5H).

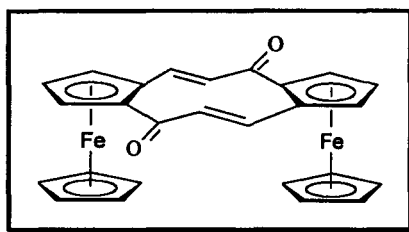
S.M. : (m/z)

318 (M^+ , 100) ; 290 (M-CO, 77) ; 121 (FeCp, 25) ; 105 (26) ; 77 (Ph, 28) ; 56 (Fe, 68).

Micro analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FeO}_2$: calculé C, 67,95 ; H, 4,44.

trouvé C, 68,05 ; H, 4,54.

DIMERISATION DU 1-ACÉTYL-2-FORMYL-FERROCÈNE



VI-c-1

1, 2-bis-(2-ferrocénylacryloyl)-ferrocène

Dans une ballon de 250 ml sous N_2 et surmonté d'un réfrigérant à eau, porter à reflux une suspension de 114 mg de NaH à 95 % dans 75 ml de toluène sec. Sous agitation vive, injecter très lentement (3 heures) une solution diluée de 100 mg complexe VI-c dans 20 ml de toluène. Lorsque l'addition est terminée, laisser à reflux pendant 20 minutes puis ramener à température ambiante. Hydrolyser et extraire à l'éther éthylique. Sécher sur Na_2SO_4 , et évaporer les solvants sous vide. Le brut de réaction est purifié sur un colonne de gel de silice (éluant 40/60 éther éthylique/éther de pétrole).

On récupère 79 mg d'une huile rouge. Le rendement est de 42 %.

$M = 476$.

R.M.N. 1H : ($CDCl_3 + D_2O$)

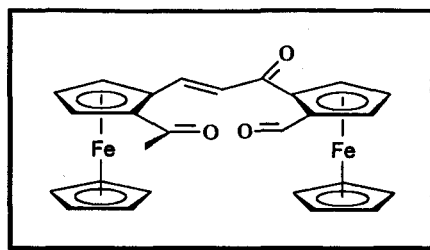
δ 7,3 CH=CCO (d, $J = 16$ Hz, 2H) ; 6,8 C=CHCO (d, $J = 16$ Hz, 2H) ; 5,5 Cp (m, 4H)
5,2 Cp (m, 2H) ; 4,2 Cp' (s, 10H).

S.M. : (m/z)

476 (M^+ , 100) ; 448 (M-CO, 32) ; 383 (448-Cp, 22) ; 356 (25) ; 205 (20) ; 121
(FeCp, 45) ; 56 (Fe, 96).

Micro analyse : $C_{26}H_{20}Fe_2O_2$: calculé C, 65,59 ; H, 4,23.

trouvé C, 63,72 ; H, 4,25.



VI-c-2

2-[3-(2-acétylferrocényl)acryloyl]-1-formylferrocène

Dans un ballon de 100 ml sous N_2 , porter à reflux une solution de 100 mg de complexe VI-c (0,39 mmol) dans 50 ml d'éthanol en présence de 600 mg de soude (15 mmol). Après 3 heures, ramener à température ambiante et extraire avec du dichlorométhane. Sécher sur $NaSO_4$ et évaporer sous vide les solvants. Le brut de réaction est purifié sur une colonne de gel de silice. On récupère alors 42 mg d'un solide rouge de complexe VI-c-2 et 77 mg de complexe initial. Le rendement est de 22 %.

M = 494.

R.M.N. 1H : ($CDCl_3$ + D_2O)

δ 10,8 CHO (s, 1H), 8,4 CH=CCO (d, J = 15,9 Hz, 1H) ; 7,0 C=CHCO (d, J = 15,9 Hz, 1H) ; 5,3 Cp (m, 1H) ; 5,2 Cp (m, 1H) ; 5,0 Cp (m, 2H) ; 4,9 Cp (m, 1H) ; 4,7 Cp (m, 1H) ; 4,4 Cp' (s, 5H) ; 4,25 Cp' (s, 5H) ; 2,5 CH_3 (s, 3H).

S.M. (F.A.B) : (m/z)

495 (M^+).Micro analyse : $C_{26}H_{22}Fe_2O_3$: calculé C, 63,20 ; H, 4,49.

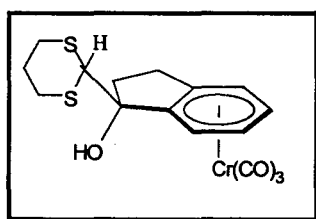
trouvé C, 63,26 ; H, 4,51.

REMARQUE : Pour l'ensemble des réactions qui vont suivre, les conditions de réaction ont été optimisées auparavant sur les cétones complexées racémiques. Cependant certains dérivés n'ayant pas été utilisés comme catalyseur, leur synthèse n'a pas été étendue aux cétones optiquement actives.

TENTATIVES DE SYNTHÈSES DE β -AMINOALCOOLS

MODE OPERATOIRE GENERAL DE LA CONDENSATION DU DITHIANE

Dans un tube de Schlenk sous N_2 à $-20^\circ C$, introduire dans 10 ml de THF sec et 2 mmol de 1,3-dithiane (240 mg) ou de 2-méthyl-1, 3-dithiane (240 μ l) suivi de 670 μ l nBuLi (2.5M dans l'hexane, 1,67 mmol). Laisser sous agitation pendant 15 minutes. La solution de lithium-dithiane est transférée lentement dans une solution de 100 mg de cétone complexée I-1 dans 5 ml de THF sec à $-78^\circ C$. Le milieu se décolore rapidement en jaune. Après 1h30, hydrolyser avec 10 ml d'une solution saturée de NH_4Cl et de méthanol. Extraire avec du diéthyléther et sécher sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés sous vide. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : 30 % Et_2O , 70 % éther de pétrole).



(±)-I-1a

{1-[2-(1, 3-dithiane)-indan-1-ol] tricarboxylchrome

On récupère 115 mg d'un solide jaune. Le rendement après purification est de 80 %.

M = 388

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

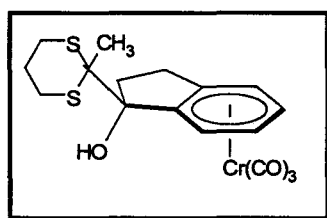
δ 5,9 C_6H_4 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,5 C_6H_4 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,2 C_6H_4 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 4,2 HCS_2 (s, 1H) ; 3,1-2,7 $\text{CH}_2\text{S}+\text{In}$ (m, 4H+4H) ; 2,1-2,0 CH_2 (m, 2H).

S.M. : (m/z)

388 (M^+ , 25) ; 332 ($\text{M}-2\text{CO}$, 25) ; 315 ($\text{M}-3\text{CO}$, 54) ; 258 ($304-(\text{H}_2=\text{S})$, 32) ; 244 ($258-\text{C}_2\text{H}_4$, 37) ; 212 ($258-(\text{H}_2\text{C}=\text{S})$, 70) ; 133 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{S}_2^+$, 90) ; 52 (Cr^+ , 100).

Micro analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{CrO}_4\text{S}_2$: calculé C, 49,48 ; H, 4,15.

trouvé C, 49,66 ; H, 4,29.



(+)-(S, 1S)-I-1b

(+)-(S, 1S)-{1-[2-(2-méthyl-1,3-dithiane)]-indan-1-ol} tricarbonylchrome

On récupère 68 mg d'un solide jaune. Le rendement après purification est de 46 %.

$M = 402$

$F = 134 - 136$ °C

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 6,3 C_6H_4 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,5 C_6H_4 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H) ; 5,2 C_6H_4 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H) ; 3,3-3,2 CH_2S (m, 2H) ; 3,1-2,7 $\text{CH}_2\text{S}-\text{In}$ (m, 2H+4H) ; 2,1-1,9 (m, 2H+2H) ; 1,5 CH_3 (s, 3H).

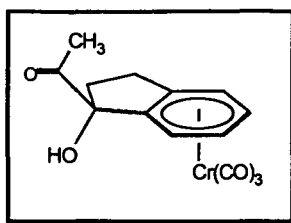
S.M. : (m/z)

402 (M^+ , 9) ; 346 ($\text{M}-2\text{CO}$, 30) ; 318 ($\text{M}-3\text{CO}$, 34) ; 300 ($\text{M}-3\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$, 15) ; 272 ($300-\text{C}_2\text{H}_4$, 25) ; 266 ($\text{M}^+-\text{Cr}(\text{CO})_3$, 10) ; 133 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{S}_2^+$, 100) ; 52 (Cr^+ , 38).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +134^\circ$ ($c = 0,376$, Et_2O)

Micro analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{CrO}_4\text{S}_2$: calculé C, 50,74 ; H, 4,51.

trouvé C, 51,66 ; H, 4,69.



(+)-(S, 1S)-I-1d

(+)-(S, 1S)-(1-acétyl-indan-1-ol) tricarboxylchromium

Dans un ballon de 50 ml, introduire 100 mg de dithiane complexé **I-1b** (0,25 mmol) et 180 mg de tétrafluoroborate de triméthylxonium (1,2 mmol). Dissoudre dans 10 ml de CH_2Cl_2 . Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes et ajouter 10 gouttes d'eau distillée. Laisser sous agitation pendant 30 minutes à température ambiante. ajouter 10 ml d'eau distillée et extraire au CH_2Cl_2 . Laver la phase organique avec de l'eau distillée puis sécher sur Na_2SO_4 , évaporer les solvants sous vide. Le brut est purifié sur colonne de gel de silice (20 % puis 50 % d'ether éthylique/d'ether de pétrole).

On récupère 60 mg d'un solide jaune. Le rendement est de 80 %

M = 312

F = 140 - 142 °C

I.R. (pastille KBr) : 3400 (ν_{HO}) ; 1700 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1870 cm^{-1} , 1950 cm^{-1} ($\nu_{\text{Cr(CO)}_3}$)

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,5 C_6H_4 (m, 2H) ; 5,3 C_6H_4 (d, J = 6,2 Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (d, J = 6,2 Hz, 1H) ; 3,0 In (m, 2H) ; 2,4 In (m, 2H) ; 2,2 CH_3 (s, 3H).

S.M. : (m/z)

312 (M^+ , 56) ; 256 (M-2CO, 15) ; 228 (M-3CO, 75) ; 210 (M-3CO- H_2O , 100) ; 167 (210-COCH₃, 58) ; 52 (Cr^+ , 73).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +151^\circ$ (c = 0,272, Et_2O)

Micro analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{CrO}_5$: calculé C, 53,85 ; H, 3,87.

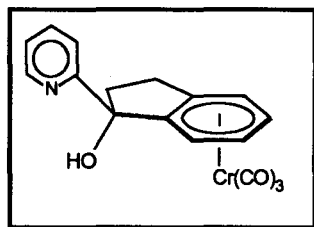
trouvé C, 53,15 ; H, 3,89.

CONDENSATION DE LA PYRIDINE

Synthèse des complexes (+)-(S,1S)-I-2, (+)-(S,1S)-II-2 et (+)-(S,1S)-IV-2.

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un tube de Schlenk sous atmosphère N₂, introduire 5 ml de THF sec et 150 µl de nBuli (2,5 M dans l'hexane, 0,37 mmol). A -78°C, injecter 40 µl de 2-bromopyridine (0,42 mmol). Laisser sous agitation pendant 20 minutes. La couleur est alors orangée. Transférer le 2-lithium-pyridine dans une solution 0,37 mmol de cétone complexée dans 10 ml de THF sec. Laisser sous agitation pendant 3 heures en laissant la température remontée jusqu'à température ambiante. La coloration initialement orange est jaune foncé en fin de réaction. Hydrolyser avec 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Ajouter 20 ml d'eau distillée. extraire à l'éther éthylique les traces de cétone initiale dans la phase aqueuse. Neutraliser celle-ci puis extraire de nouveau à l'éther et sécher sur Na₂SO₄. Evaporer les solvants sous vide.



(+)-(S, 1S)-I-2

(+)-(S, 1S)-[1-(2-pyridinyl)-indan-1-ol] tricarbonylchrome

On récupère 91 mg d'un solide jaune. Le rendement de la réaction est de 71%.

M = 347

F = 116 °C

R.M.N. ¹H : (CDCl₃)

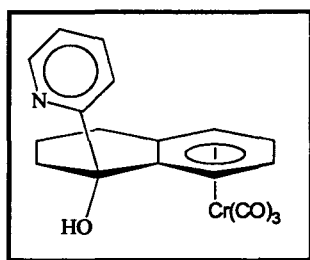
δ 8,5 Py (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,7 Py (t, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,2 Py (t, J = 5,0 Hz, 2H) ;
5,5 C₆H₄ (d, J = 6,1 Hz, 1H) ; 5,4 C₆H₄ (t, J = 6,1 Hz, 1H) ; 5,3 C₆H₄ (d, J = 6,1 Hz,
1H) ; 5,1 C₆H₄ (t, J = 6,1 Hz, 1H) ; 3,0 In (m, 2H) ; 2,5 In (m, 2H).

S.M. : (m/z)

347 (M⁺, 54), 291 (M-2CO, 79), 263 (M-3CO, 33), 245 (M-3CO-H₂O, 40),
52 (Cr⁺, 100).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +20,7^\circ$ ($c = 3,35$, CHCl_3)

Micro analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{CrNO}_4$: calculé C, 58,79 ; H, 3,77 ; N, 4,03,
trouvé C, 58,90 ; H, 3,90 ; N, 3,97.



(+)-(S, 1S)-II-2

(+)-(S, 1S)-[1-(2-pyridin-yl)-tétral-1-ol] tricarbonylchrome II-2

On récupère 90 mg d'une huile jaune, Le rendement de la réaction est de 71 %.

M = 361

R.M.N ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

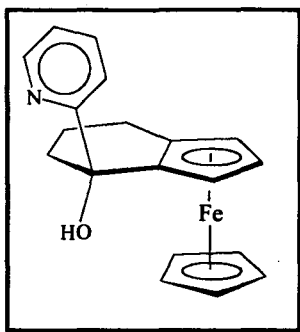
δ 8,5 Py (m, 1H) ; 7,7 Py (t, $J = 7,7$ Hz, 1H) ; 7,2 Py (m, 2H) ; 5,5 C_6H_4 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 5,4 C_6H_4 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H) , 2,8 Cy (m, 2H) ; 2,1 Cy (m, 4H).

S.M : (m/z)

361 (M^+ , 50), 305 (M-CO, 45), 227 (M-3CO, 85), 257 (100), 206 (55), 106 (20), 93 (50), 78 (25), 52 (Cr, 57),

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +184^\circ$ ($c = 0,456$, Et_2O)

Micro analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{CrNO}_4$: calculé C, 59,83 ; H, 4,19 ; N, 3,88.
trouvé C, 59,27 ; H, 4,12 ; N, 3,66.

(+)-(*S*, 1*S*)- IV-2(+)-(*S*, 1*S*)-1, 2-(α -hydroxy- α -(2-pyridinyl)-tétraméthylène ferrocène

On récupère 72 mg d'un solide jaune-orangé, Le rendement est de 55 %,

M = 333

F = 120°C

R.M.N ^1H : (CDCl_3 , D_2O)

δ 8,5 Py (d, J = 4,8 Hz, 1H) ; 7,5 Py (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; 7,2 Py (d, J = 7,8 Hz, 1H) ;
 7,1 Py (m, 1H) ; 4,25 Cp' (s, 5H) ; 4,2 Cp (s, 1H) ; 4,0 Cp (m, 1H) ; 3,8 Cp (m, 1H) ;
 2,7 Cy (m, 1H) ; 2,4 Cy (m, 1H) ; 2,1 Cy (m, 2H) ; 1,9 Cy (m, 1H) ; 1,6 Cy (m, 1H).

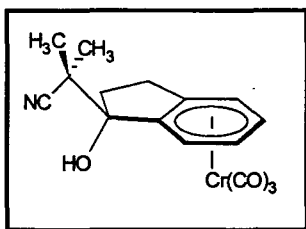
S.M : (m/z)333 (M^+ , 100), 315 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$, 8), 268 (42), 194 (25), 121 (FeCp , 20), 56 (Fe , 25).Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +302^\circ$ ($c = 0,344$, Et_2O)Micro analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FeNO}$: calculé C, 68,49 ; H, 5,75 ; N, 4,20.

trouvé C, 67,94 ; H, 5,74 ; N, 3,95.

SYNTHESES A PARTIR DE LA REACTION DE REFORMATSKY

MODE OPERATOIRE GENERALE

Dans un ballon de 50 ml et sous atmosphère N_2 , porter à reflux une solution de 405 mg de complexe (+)-(*S*)-**I-1** (1,51 mmol) dans 40 ml de THF sec avec 614 mg de zinc en poudre (9 mmol) et 30 mg de $HgCl_2$. Injecter alors 0,8 ml d'isobutyrobromonitrile (8,4 mmol). Après 1h30, la réaction est hydrolysée avec 15 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Extraire à l'éther éthylique, sécher sur Na_2SO_4 puis évaporer les solvants. Purifier sur colonne de gel de silice avec un mélange éluant de 30% d'éther éthylique/70% d'éther de pétrole.

(+)-(*S*, 1*S*)-**I-3a**

(+)-(*S*, 1*S*) 2-[1-(1-hydroxyindanyl)]-2-méthyl-propionitrile tricarbonylchromium

On récupère 350 mg d'un solide jaune. Le rendement de la réaction est de 69 %.

$M = 337$

$F = 134 - 136^\circ C$

I.R. (pastille KBr) : 3480 (ν_{OH}) ; 2240 cm^{-1} (ν_{CN}) ; 1970 cm^{-1} , 1890 cm^{-1} (ν_{CO})

R.M.N. 1H : ($CDCl_3 + D_2O$)

δ 6,0 C_6H_4 (d, $J = 6$ Hz, 1H) ; 5,6 C_6H_4 (t, $J = 6$ Hz, 1H) ; 5,3 C_6H_4 (d, $J = 6$ Hz, 1H) ;
5,1 C_6H_4 (t, $J = 6$ Hz, 1H) ; 2,8-2,7 In (m, 2H) ; 2,6 In (m, 1H) ; 2,1 In (m, 1H) ; 1,5
 CH_3 (s, 3H) ; 1,45 CH_3 (s, 3H).

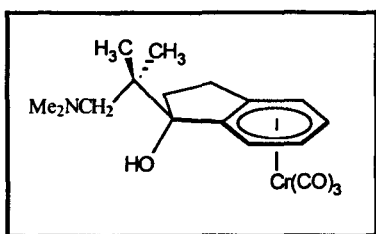
S.M. : (m/z)

337 (M^+ , 50) ; 320 (M-OH, 20), 281 (M-2CO, 20), 253 (M-3CO, 100), 184 (M-3CO-
C(CH_3) $_2$ CN, 55).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ ($c = 0.37$, $CHCl_3$).

Micro analyse : $C_{16}H_{15}CrNO_4$: calculé C, 56,98 ; H, 4,48.

trouvé C, 56,47 ; H, 4,61.



(+)-(S, 1S)-I-3b

(+)-(S, 1S)-{1-[2-(N,N,2,2-tétraméthyléthylamine)]-indan-1-ol} tricarbonylchromium

1ère étape : Réduction de la fonction nitrile en amine.

Dans un ballon de 50 ml, introduire 260 mg (0,77 mmol) du nitrile complexé I-3a en solution dans 30 ml de THF sec et 100 mg LiAlH₄ (2,6 mmol). Laisser sous agitation pendant 1 heure à température ambiante sous atmosphère N₂. La réaction est suivie sur chromatographie couche mince. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec 10 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. Extraire avec de l'éther éthylique, sécher sur Na₂SO₄ et évaporer les solvants. On récupère une poudre jaune verdâtre. Le brut de réaction sera utilisé sans aucune autre forme de purification. Le rendement de la réduction est quantitatif. La réduction du groupement nitrile est confirmée par I.R. avec la disparition du pic à 2240 cm⁻¹.

2nd étape : Diméthylation de l'amine.

Dans un ballon de 50 ml, dissoudre 260 mg (0,77 mmol) du complexe aminé brut dans 20 ml d'acétonitrile avec 1,1g (8 mmol) de K₂CO₃ et 0,5 ml (8 mmol) de CH₃I. Laisser sous agitation pendant 15 heures à température ambiante et sous atmosphère N₂. Ajouter alors 10 ml d'une solution saturée de NaHCO₃. Extraire à l'éther éthylique, sécher sur Na₂SO₄ avant d'évaporer les solvants sous vide. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluant 20% éther/80% éther de pétrole). On récupère 80 mg d'un solide jaune de complexe aminé disubstitué (+)-(S, 1S)-I-3b.

Le rendement de la réaction, après purification, est de 30 %.

M = 369

F = 166 - 168 °C

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,7 C_6H_4 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H) ; 5,4 C_6H_4 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H) ; 5,2 C_6H_4 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H) ; 2,8-2,6 In (m, 2H) ; 2,4-2,1 $\text{CH}_2\text{NMe}_2 + \text{In}$ (m, 4H) ; 2,3 NMe_2 (s, 6H) ; 1,2 CMe (s, 3H) ; 0,6 CMe (s, 3H).

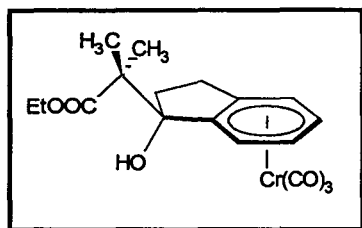
S.M. : (m/z)

369 (M^+ , 10), 313 ($\text{M}-2\text{CO}$, 27), 285 ($\text{M}-3\text{CO}$, 30), 267 ($\text{M}-(3\text{CO}+\text{H}_2\text{O})$, 25), 227 ($\text{M}-(3\text{CO}+\text{CH}_2=\text{NH}_2)$, 50), 52 (Cr, 75).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3)

Micro analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{CrNO}_4$: calculé C, 58,54 ; H, 6,23 ; N, 3,79.

trouvé C, 58,89; H, 6,21 ; N, 3,87.



(+)-(S, 1S)-I-3c

(+)-(S, 1S)-2-[1-(1-hydroxyindanyl)]-2-méthyl-propanoate d'éthyle tricarbonylchromium

Le mode opératoire utilisé est le même que celui de la synthèse du complexe I-3b avec

- 200 mg de cétone I-1 (0,74 mmol)
- 970 μl de 2-bromo-2-méthyl-propanoate d'éthyle (6,4 mmol)
- 241 mg de zing en poudre (7,4 mmol)
- 68 mg de chlorure de mercure.

dans 40 ml de THF sec.

Le milieu réactionnel est hydrolysé à 20°C avec 10 ml d'eau distillée. Extraire à l'éther éthylique puis évaporer sous vide les solvants. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice avec 30 % d'éther-70 % d'éther de pétrole comme éluant. On récupère une huile jaune qui cristallise dans le pentane.

On obtient 180 mg d'un solide jaune. Le rendement est de 63 %.

$M = 384$

$F = 85^\circ\text{C}$

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 5,7 C_6H_4 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,4 C_6H_4 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H) ; 5,2 C_6H_4 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H) ; 4,2 CH_2CH_3 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H) ; 2,7 In (m, 2H) ; 2,4 In (m, 2H) ; 1,1 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (2s, 6H) ; 1,2 CH_2CH_3 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

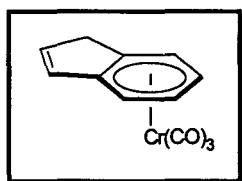
S.M. : (m/z)

384 (M^+ , 20) ; 328 ($\text{M}-2\text{CO}$, 12) ; 300 ($\text{M}-3\text{CO}$, 100) ; 282 ($\text{M}-3\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$, 25) ; 52 (Cr^+ , 100).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +83,5^\circ$ ($c = 3,4$, CHCl_3)

Micro analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{CrO}_6$: calculé C, 56,25 ; H, 5,24.

trouvé C, 56,08 ; H, 5,14.



(+)-I-3d

(+)-Indène tricarbonylchrome

Le mode opératoire utilisé est le même que celui de la synthèse du complexe **I-3c** à partir de la cétone (+)-**I-1** mais l'hydrolyse est effectuée à chaud (sortir le réacteur du bain d'huile et introduire aussitôt 5 ml de HCl 1N).

On récupère, après purification sur une colonne de gel de silice, une poudre jaune. Le rendement est de 65 %.

$M = 252$.

$F = 98-100^\circ\text{C}$.

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

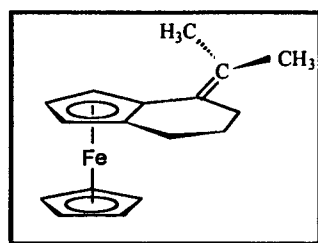
δ 6,55 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (s, 2H) ; 5,85 C_6H_4 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 5,8 C_6H_4 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 5,2-5,3 C_6H_4 (m, 2H) ; 3,5 CH_2 (s, 2H).

S.M. : (m/z)

252 (M^+ , 47) ; 196 ($\text{M}-2\text{CO}$, 24) ; 168 ($\text{M}-3\text{CO}$, 87) ; 115 ($\text{M}-\text{Cr}(\text{CO})_3$, 20) ; 52 (Cr^+ , 100).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1317^\circ$ ($c = 0,334$, CHCl_3)

Remarque : La chiralité exacte de ce complexe n'a pour le moment pas encore été déterminée.

**(+)-IV-3b****(+)- α -isopropylidène[4] (1,2)-ferrocénophane**

Le mode opératoire utilisé est le même que celui de la synthèse du complexe I-3c à partir de 242 mg de cétone ferrocénique (\pm)-IV-1 (0,95 mmol). Hydrolyser et extraire avec de l'éther éthylique. On récupère, après purification sur une colonne de gel de silice (Et₂O/éther de pétrole : 1/9), 150 mg d'une huile orangée à partir de l'isobutyrobromonitrile et 73 mg à partir du 2-bromo-2-méthyl-propanoate d'éthyle. Les rendements sont respectivement de 56 % et de 27 %.

M = 280

R.M.N. ¹H : (CDCl₃ + D₂O)

δ 4,4 Cp (m, 1H) ; 4,1 Cp (m, 1H) ; 4,05 Cp (m, 1H) ; 4,0 Cp' (m, 5H) ; 2,7-2,6 Cy (m, 2H) ; 2,4-2,3 Cy (m, 1H) ; 2,0 CH₃ (s, 3H) ; 1,9 Cy (m, 3H) ; 1,8 CH₃ (s, 3H).

S.M. (F.A.B) : (*m/z*)

280 (M⁺, 100) ; 237 (M-43, 28) ; 121 (CpFe, 28).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +1072^\circ$ (c = 1,484, Et₂O) à partir de la cétone (+)-IV-1.

Micro analyse : C₁₇H₂₀Fe : calculé C, 72,87 ; H, 7,19.

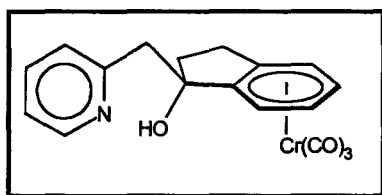
trouvé C, 72,83 ; H, 7,12.

CONDENSATION DE L' α -PICOLINE

Synthèse des complexes (+)-(S,1S)-I-4, (+)-(S,1S)-II-4 et (+)-(S,1S)-IV-4,

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un tube de schlenk sous N_2 , introduire 5 ml de THF sec et injecter 45 μ l (0,45 mmol) d' α -picoline (séché sur tamis moléculaire 3A) puis, sous agitation vive, 240 μ l (0,43 mmol) de phényl lithium (1,8 M dans du cyclohexane) ; Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1h30 ; la solution se colore en rouge. Transférer la solution d' α -picoline lithium dans une solution de 0,37 mmol de cétone complexée dissout dans 10 ml de THF sec. Laisser sous agitation à température ambiante. La solution est de couleur sombre, Pour les complexes (+)-(S, 1S)-I-4 et (+)-(S, 1S)-II-4, hydrolyser avec 10 ml d'eau distillée puis extraire selon le même protocole décrit dans la condensation de la pyridine. Quant au complexe ferrocénique (+)-(S, 1S)-IV-4, hydrolyser avec une solution saturée de $NaHCO_3$; Pour l'ensemble des aminoalcools I-4, II-4 et IV-4, le brut de réaction est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant éther éthylique-éther de pétrole 70-30).



(+)-(S, 1S)-I-4

(+)-(S, 1S)-[1-(2-picolyl)indan-1-ol] tricarbonylchrome

Temps de réaction : 15 heures.

On récupère 35 mg d'une huile jaune ; Le rendement est de 26 %

M = 361

R.M.N. 1H : ($CHCl_3$ + D_2O)

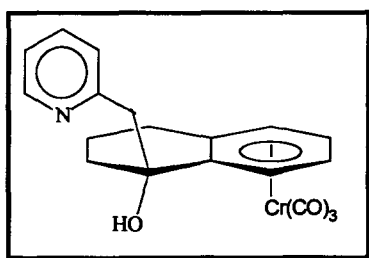
δ 8,5 Py (m, 1H) ; 7,6 Py (m, 1H) ; 7,2 Py (m, 1H) ; 7,0 Py (m, 1H) ; 5,3 C_6H_4 (t, J = 5,8 Hz, 1H) ; 5,2 C_6H_4 (d, J = 6,3 Hz, 1H) ; 5,1 C_6H_4 (d, J = 6,3 Hz, 1H) ; 5,0 C_6H_4 (t, J = 5,8 Hz, 1H) ; 3,1 CHPy (d, J = 14 Hz, 1H) ; 2,9 CHPy (d, J = 14 Hz, 1H) ; 2,7 In (m, 2H) ; 2,1 In (m, 2H).

S.M. : (*m/z*)

361 (M^+ , 31) ; 333 (M-CO, 17) ; 305 (M-2CO, 17) ; 277 (M-3CO, 75) ; 275 (100) ;
259 (M-3CO-H₂O, 39) ; 133 (M^+ -PyCH₂, 50) ; 147 (M^+ -Py, 25) ; 52 (Cr⁺, 62).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +177^\circ$ (*c* = 2,05, Et₂O)Micro analyse : C₁₈H₁₅CrNO₄ : calculé C, 59,84 ; H, 4,18 ; N, 3,88.

trouvé C, 60,03 ; H, 4,22 ; N, 3,92.

**(+)-(S, 1S)-II-4****(+)-(S, 1S)-[1-(2-picolyl)tétral-1-ol]tricarbonylchrome II-4**

Temps de réaction : 1h30.

On récupère 90 mg d'une huile jaune. Le rendement est de 68 %.

M = 375

R.M.N. ¹H : (CHCl₃ + D₂O)

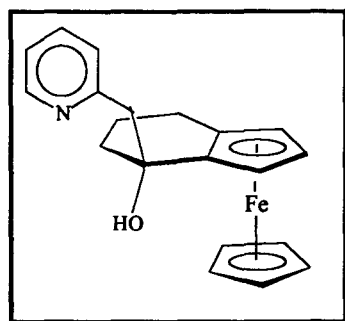
δ 8,5 Py (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 7,6 Py (t, J = 4,0 Hz, 1H) ; 7,2 Py (t, J = 4,0 Hz, 1H) ;
7,0 Py (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 5,8 C₆H₄ (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 5,4 C₆H₄ (d, J = 6,0 Hz, 1H)
5,1 C₆H₄ (m, 2H) ; 3,1 CH₂Py (s, 2H) ; 2,7 Cy (m, 2H) ; 1,8 Cy (m, 4H).

S.M. : (*m/z*)

375 (M^+ , 25) ; 347 (M-CO, 5) ; 319 (M-2CO, 30) ; 291 (M-3CO, 22) ; 271 (33) ;
93 (PyCH₂⁺, 100) ; 52 (Cr⁺, 18).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (*c* = 0,524, Et₂O)Micro analyse : C₁₉H₁₇CrNO₄ : calculé C, 60,80 ; H, 4,57 ; N, 3,73.

trouvé C, 60,89 ; H, 4,32 ; N, 3,82.



(+)-(S, 1S)- IV-4

(+)-(S, 1S)-1, 2-(α -(2-picolyl)- α -hydroxytétraméthylène ferrocène

Temps de réaction : 4 heures

On récupère 87 mg d'une huile jaune. Le rendement après purification est de 64 %.

M = 347

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

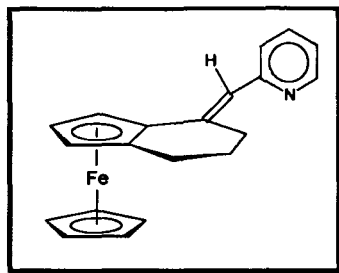
δ 8,5 Py (dd, $J = 7,6$ Hz et $1,8$ Hz, 1H) ; 7,6 Py (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) ; 7,1-7,2 Py (m, 2H)
 4,2 Cp' (s, 5H) ; 4,1 Cp (s, 1H) ; 4,0 Cp (s, 1H) ; 3,9 Cp (s, 1H) ; 3,1 CH_2Py (d, $J = 13,9$ Hz, 1H) ; 3,0 CH_2Py (d, $J = 13,9$ Hz, 1H) ; 2,6 Cy (m, 1H) ; 2,2 Cy (m, 1H) ; 1,9
 Cy (m, 2H) ; 1,6 Cy (m, 2H).

S.M. : (m/z)

347 (M^+ , 100) ; 282 (M-Cp, 6) ; 262 (100) ; 254 (M-Py CH_2 , 80) ; 208 (15) ; 121
 (CpFe, 30) ; 56 (Fe, 25).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +148^\circ$ ($c = 0,87$, Et_2O)Micro analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$: calculé C, 69,14 ; H, 6,10 ; N, 4,03.

trouvé C, 69,41 ; H, 6,30 ; N, 4,02.



(±)-IV-4b

Dans une ampoule à décanter de 125 ml, mélanger une solution de 200 mg de complexe IV-4 (0,61 mmol) dans 50 ml d'éther et 10 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique. Après agitation, récupérer la phase aqueuse (coloration rapide en rouge sang). Après 3 reprises, réunir les phase aqueuses. Neutraliser l'acide par addition de K_2CO_3 . Extraire à l'éther puis sécher sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés sous vide. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice (Et_2O /Ether de pétrole : 20/80). On récupère 161 mg d'une huile rouge. Le rendement est de 80 %.

$M = 329$

R.M.N. 1H : ($CDCl_3 + D_2O$)

δ 8,5 Py (s, 1H) ; 7,6 Py (t, $J = 5$ Hz, 1H) ; 7,2 Py (s, 1H) ; 7,0 Py (m, 1H) ; 6,7 CH=C (s, 1H) ; 4,6 Cp (s, 1H) ; 4,3 Cp (s, 1H) ; 4,2 Cp (s, 1H) ; 4,1 Cp' (s, 5H) ; 3,4 Cy (m, 1H) ; 2,6 - 2,3 Cy (m, 3H) ; 2,1-1,9 Cy (m, 2H).

S.M. : (m/z)

329 (M^+ , 100) ; 262 (45) ; 208 (45) ; 121 (FeCp, 25) ; 56 (Fe, 25).

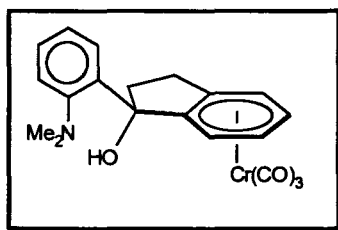
Micro analyse : $C_{20}H_{19}FeN$: calculé C, 72,97 ; H, 5,82 ; N, 4,25.

trouvé C, 73,01 ; H, 5,85 ; N, 4,12.

CONDENSATION DE LA N,N DIMETHYLANILINE

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un tube de Schlenk sous N₂, introduire 5 ml d'hexane sec et 70 µl de TMEDA puis 320 µl de nBuLi à 2,5 M (0,8 mmol) dans l'hexane. Après 15 minutes, injecter 120 µl de N, N-dimethylaniline (0,9 mmol). Laisser sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le lithien est alors transféré lentement à une solution de 0,74 mmol de cétone complexée dans 20 ml de THF sec. Après 15 heures ou 24 heures, le milieu est hydrolysé avec 10 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. Ajouter de l'eau distillée et extraire la cétone restante avec de l'éther éthylique. Neutraliser la phase aqueuse et amener le pH à 12. Extraire à nouveau à l'éther éthylique. Cette seconde phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Les solvants sont évaporés sous vide.



(+)-(S,1S)-I-5

(+)-(S,1S)-{1-(*o*-N,N-diméthylamino)phényl]indan-1-ol} tricarbonylchrome

Temps de réaction : 24 heures.

On récupère 60 mg d'une huile jaune. Le rendement est de 40 %.

M = 389

R.M.N. ¹H : (CHCl₃ + D₂O)

δ 6,7 Ph_{aniline} (m, 2H) ; 7,1 Ph_{aniline} (m, 2H) ; 5,6 C₆H₄ (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,4 C₆H₄ (t, J = 6,2 Hz, 1H) ; 5,2 C₆H₄ (d, J = 6,2 Hz, 1H) ; 5,1 C₆H₄ (t, J = 6,2 Hz, 1H) ; 2,8 N(CH₃)₂ (s, 6H) ; 2,2 - 2,6 In (m, 4H).

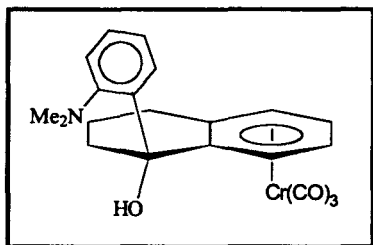
S.M. : (m/z)

389 (M⁺, 10) ; 333 (M-2CO, 25) ; 305 (M-3CO, 45) ; 253 (M-Cr(CO)₃, 25) ; 235 (M⁺-H₂O, 100) ; 220 (M⁺-CH₃, 100) ; 205 (M⁺-2CH₃, 25) ; 120 (C₆H₄NH₂⁺, 30) ; 52 (Cr⁺, 30).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = + 80^\circ$ (c = 1,4, Et₂O)

Micro analyse : C₂₀H₁₉CrNO₄ : calculé C, 61,69 ; H, 4,92 ; N, 3,60.

trouvé C, 60,60 ; H, 4,98 ; N, 3,60.



(+)-(S, 1S)-II-5

(+)-(S,1S)-{1-(*o*-N,N-diméthylamino)phényl]tétral-1-ol} tricarbonylchrome

Temps de réaction : 15 heures.

On recupère 43 mg d'une huile jaune. Le rendement est de 15 %.

M = 403

R.M.N. ¹H : (CHCl₃)

δ 7,1 Ph_{aniline} (m, 2H) ; 6,7 Ph_{aniline} (m, 2H) ; 5,6 C₆H₄ (d, J = 6,6 Hz, 1H) ; 5,4 C₆H₄ (t, J = 6,6 Hz, 1H) ; 5,2 C₆H₄ (d, J = 6,6 Hz, 1H) ; 5,1 C₆H₄ (t, J = 6,6 ppm, 1H) ; 2,0 - 2,4 Cy (m, 6H) ; 2,7 N(CH₃)₂ (s, 6H).

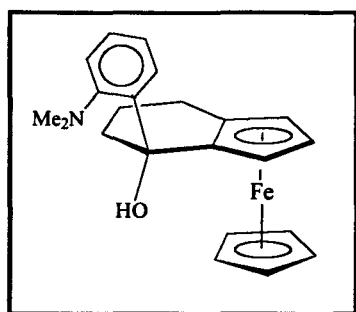
S.M. (F.A.B): (m/z)

403 (52).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = + 142^\circ$ (c = 0,324, Et₂O)

Micro analyse : C₂₁H₂₁CrNO₄ : calculé C, 62,53 ; H, 5,25 ; N, 3,47.

trouvé C, 63,12 ; H, 5,63 ; N, 3,48.



(+)-(S, 1S)-IV-5

(+)-(S, 1S)-1, 2-[α -(*o*-N,N-diméthylamino)phényl]- α -hydroxytétraméthylène ferrocène

Temps de réaction : 24 heures.

On récupère 101 mg d'une huile jaune-orangé. Le rendement est de 37 %.

M = 375

R.M.N. ^1H : (CHCl_3)

7,4 Py (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,2 Py (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,9 Py (d, J = 8,0 Hz, 1H) ;
6,6 Py (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 4,3 Cp' (s, 5H) ; 4,3 Cp (s, 1H) ; 4,0 Cp (s, 1H) ; 3,9 Cp
(s, 1H) ; 2,7 N(CH₃)₂ (s, 6H) ; 2,5-2,3 Cy (m, 2H) ; 2,3 Cy (m, 1H) ; 2,0 Cy (m, 2H)
1,8 Cy (m, 1H).

S.M. (F.A.B) : (*m/z*)

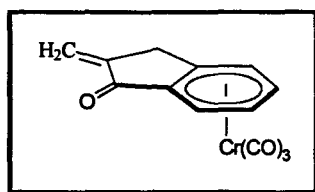
375 (M⁺, 100) ; 358 (M-17, 20).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ (c = 0,44, Et₂O)

Micro analyse : C₂₂H₂₅FeNO : calculé C, 70,41 ; H, 6,71 ; N, 3,73.

trouvé C, 70,34 ; H, 6,98 ; N, 3,78.

SYNTHESES A PARTIR DE LA REACTION DE MANNICH



(±)-I-6

(±)-2-méthylène-indan-1-one tricarbylchrome

Dans un tube de Schlenk sous N_2 , dissoudre 100 mg de cétone I-1 (0,37 mmol) dans 10 ml de THF sec. Injecter 20 μ l de di-isopropylaminolithium (LDA) en solution 2M dans THF-heptane. Laisser sous agitation pendant 45 minutes à température ambiante.

Dans un second tube de Schlenk sous N_2 , dissoudre 84 mg du sel de Eschenmoser $Me_2N=CH_2, I$ (0,45 mmol) dans 5 ml de THF sec. Refroidir les deux tubes à $-78^\circ C$ et transférer le sel de Eschenmoser dans la solution de cétone. Laisser sous agitation et laisser la température remontée jusqu'à température ambiante pendant 4 heures. Hydrolyser avec 5 ml d'eau distillée puis 10 ml d'une solution de HCl 1N. Extraire à l'éther, laver deux fois la phase organique avec une solution de HCl 1N. Réunir les phases aqueuses et laver avec de l'eau distillée. Neutraliser par K_2CO_3 et extraire à l'éther. Sécher sur Na_2SO_4 , évaporer sous vide : on récupère une huile rouge qui cristallise dans le pentane. On obtient 21 mg d'un solide rouge.

M = 280

I.R. (pastille KBr) : 1700 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) ; 1980 cm^{-1} , 1880 cm^{-1} ($\nu_{Cr(CO)_3}$), 1640 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$)R.M.N. 1H : ($CDCl_3 + D_2O$)

δ 6,3 CH=C (s, 1H) ; 6,1 C_6H_4 (d, J = 6,3 Hz, 1H) ; 5,7 C_6H_4 (t, J = 6,3 Hz, 1H) ; 5,6 CH=C (s, 1H) ; 5,4 C_6H_4 (d, J = 6,3 Hz, 1H) ; 5,2 C_6H_4 (t, J = 6,3 Hz, 1H) ; 3,7 - 3,5 CH_2 (d, J = 10,1 Hz, 2H).

S.M. : (m/z)

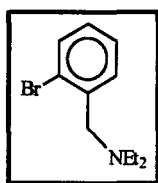
280 (M^+ , 37) ; 224 (M-2CO, 12) ; 196 (M-3CO, 95) ; 52 (Cr^+ , 100).Micro analyse : $C_{13}H_8CrO_4$: calculé C, 55,73 ; H, 2,88.

trouvé C, 55,70 ; H, 2,92.

N, N DIAKYLATION DU CHLORURE DE PARA-BROMOBENZYLAMMONIUM

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un ballon de 100 ml, dissoudre 500 mg (2,25 mmol) de chlorure d'orthobromobenzylammonium dans 50 ml d'acétonitrile avec 3,4 g (25 mmol) de K_2CO_3 et 1,25 mmol de bromure ou d'iodure d'alkyle. Laisser sous agitation pendant 18 heures à reflux pour le bromure d'éthyle (840 μ l) et l'iodure de butyle (1,28 ml). Ajouter alors 10 ml d'une solution saturée de $NaHCO_3$. Extraire à l'éther éthylique, sécher sur Na_2SO_4 avant d'évaporer les solvants sous vide. Le brut de réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluant Et_2O /éther de pétrole 10/90).

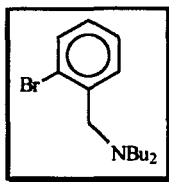
**Bz-2**N, N diéthyl-*o*-bromobenzylamine

On récupère 533 mg d'une huile incolore. Le rendement est de 98 %.

M = 242

R.M.N. 1H : ($CHCl_3$)

δ 7,6-7,5 Ph (m, 2H) ; 7,28 Ph (m, 1H), 7,1 Ph (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,6 CH_2N (s, 2H),
2,5 CH_2CH_3 (q, J = 7,1 Hz, 4H) ; 1,1 CH_2CH_3 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

**Bz-3**N, N dibutyl-*o*-bromobenzylamine

On récupère 636 mg d'une huile incolore. Le rendement est de 95 %.

M = 298

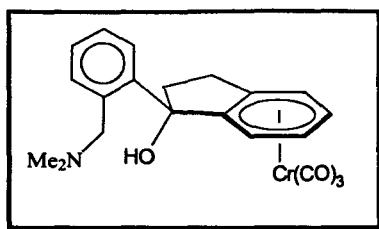
R.M.N. ^1H : (CHCl_3)

δ 7,6 Ph (d, $J = 7,7$ Hz, 1H) ; 7,5 Ph (d, $J = 7,7$ Hz, 1H) ; 7,3 Ph (m, 1H), 7,1 Ph (d, $J = 7,7$ Hz, 1H) ; 3,6 ppm CH_2 (s, 2H) ; 2,4 CH_2Ph (m, 4H) ; 1,4 CH_2 (m, 4H) ; 1,3 CH_2 (m, 4H) ; 0,85 CH_3 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

CONDENSATION DE LA N,N DIMETHYLBENZYLAMINE

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un tube de Schlenk sous atmosphère N_2 , introduire 5 ml de THF sec et 330 μl de nBuli (2,5 M dans l'hexane, 0,82 mmol). A -78°C , injecter 140 μl de N, N diméthyl-*o*-bromobenzylamine (0,84 mmol). Laisser sous agitation pendant 20 minutes. La couleur est alors rouge clair. Transférer le 2-lithium-N,N-diméthylbenzylamine dans une solution de 200 mg de cétone complexée (0,74 mmol) dans 15 ml de THF sec. Laisser sous agitation pendant 15 heures en laissant la température remontée jusqu'à température ambiante. Hydrolyser avec 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Ajouter 20 ml d'eau distillée et extraire à l'éther éthylique la cétone résiduelle. Neutraliser la phase aqueuse. Extraire à l'éther et sécher sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés sous vide.



(+)-(S, 1S)-I-7

(+)-(S, 1S)-{1-[o-(N,N diméthylaminométhyl)phényl]indan-1-ol} tricarbonylchrome

On récupère 120 mg d'un solide jaune. Le rendement de la réaction est de 40 %.

M = 403

F = 158 - 160°C

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

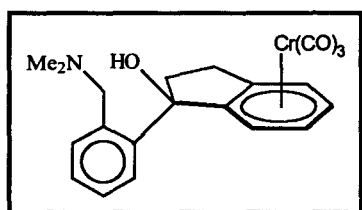
δ 7,2-7,0 $\text{Ph}_{\text{benzyle}}$ (m, 3H) ; 6,6 $\text{Ph}_{\text{benzyle}}$ (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 5,7 C_6H_4 (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,4 C_6H_4 (t, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,25 C_6H_4 (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,2 C_6H_4 (t, J = 6,4 Hz, 1H) ; 4,25 CHN (d, J = 12,3 Hz, 1H) ; 3,1 CHN (d, J = 12,3 Hz, 1H) ; 2,7-2,2 In (m, 4H) ; 2,25 NMe_2 (s, 6H).

S.M. : (m/z)

403 (M^+ , 32) ; 375 (M-CO, 20) ; 347 (M-2CO, 20) ; 319 (M-3CO, 22) ; 299 (100) ; 299 (100) ; 256 (25) ; 221 (39) ; 205 (100) ; 52 (73).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +244^\circ$ (c = 0.422, CHCl_3)Micro analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{CrNO}_4$: calculé C, 62,52 ; H, 5,25 ; N, 3,47.

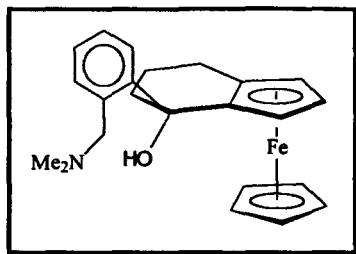
trouvé C, 62,49 ; H, 5,23 ; N, 3,42.



(-)-(R, 1R)-I-7

(-)-(R, 1R)-{1-[o-(N,N diméthylaminométhyl)phényl]indan-1-ol} tricarbonylchrome

Le complexe (-)-(R,1R)-I-7 est obtenu à partir du (-)-(1R)-indan-1-one-tricarbonylchrome. Les spectres R.M.N. et S.M. sont identiques au complexe énantiomère (-)-(S, 1S)-I-7. Le pouvoir rotatoire est de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -243^\circ$ (c = 0,202, CHCl_3).



(+)-(S, 1S)-IV-7

(+)-(S, 1S)-1, 2- α -[o-(N,N diméthylaminométhyl)phényl]- α -hydroxytétraméthylène
ferrocène

On récupère 160 mg d'une huile jaune-orangé. Le rendement de la réaction est de 55 %.

M = 389

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 7,1-6,9 Ph (m, 3H) ; 6,7 Ph (m, 1H) ; 4,22 Cp' (s, 5H) ; 4,20-4,15 Cp et CHN (m, 2H) ; 4,0 Cp (m, 1H) ; 3,9 Cp (m, 1H) ; 3,0 CHN (d, J = 12,5 Hz, 1H) ; 2,7 Cy (m, 1H) 2,4-2,3 Cy (m, 1H) ; 2,2-2,1 Cy (m, 3H) ; 2,2 NMe₂ (s, 6H) ; 1,9 Cy (m, 1H).

S.M. (F.A.B) : (m/z)

389 (M^+ , 45) ; 370 (29) ; 347 (M-2CO, 20) ; 325 (13) ; 227 (15).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +170^\circ$ (c = 1,234, Et₂O)

Micro analyse : C₂₃H₂₇FeNO : calculé C, 70,96 ; H, 6,99 ; N, 3,60.

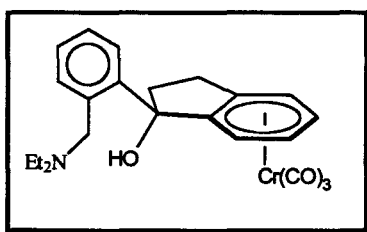
trouvé C, 70,86 ; H, 7,01 ; N, 3,52.

CONDENSATION DE N, N-
DIALKYL BENZYLAMINE

MODE OPERATOIRE GENERAL

Mode opératoire : idem que pour le complexe **I-7** avec,

- 100 mg (0,37 mmol) de cétone racémique **I-1**.
- 0,84 mmol de bromoamine **Bz-2** (243 mg) ou **Bz-3** (250 mg).
- 330 μ l de nBuLi en solution 2.5 M (0,82 mmol).


 (±)-**I-8**

(±)-{1-[o-(N, N-diéthylaminométhyl)phényl]indan-1-ol} tricarbonylchrome

On récupère 24 mg d'une huile jaune. Le rendement de la réaction est de 15 %.

M = 431

R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 7,2-7,0 $\text{Ph}_{\text{benzyle}}$ (m, 3H) ; 6,6 $\text{Ph}_{\text{benzyle}}$ (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; 5,7 C_6H_4 (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,4 C_6H_4 (t, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,3 C_6H_4 (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; 5,25 C_6H_4 (t, J = 6,4 Hz, 1H) ; 4,3 CHN (d, J = 13,7 Hz, 1H) ; 3,4 CHN (d, J = 13,7 Hz, 1H) ; 2,8-2,4 In+ CH_2CH_3 (m, 8H) ; 1,1 CH_3 (s, 6H).

S.M. (F.A.B) : (m/z)

431 (M^+ , 52).

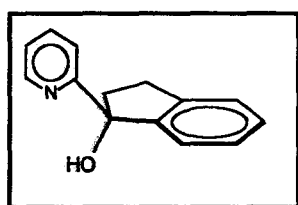
Micro analyse : $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{CrNO}_4$: calculé C, 64,03 ; H, 5,84 ; N, 3,25.

trouvé C, 64,16 ; H, 5,95 ; N, 3,27.

SYNTHÈSE DES LIGANDS LIBRES

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un erlenmeyer de 100 ml, dissoudre 1 mmol de complexe aminoalcool tricarbonylchrome dans 75 ml d'éther éthylique et placer celui-ci au soleil sur le bord d'une fenêtre. Rapidement la solution de coloration jaune s'assombrit et prend une couleur verdâtre. Après 24 heures, la solution est filtrée sur célite 545. Si le filtrat n'est pas parfaitement incolore, placer de nouveau 24 heures la solution à la lumière. La solution est évaporée sous vide, on récupère une huile très légèrement colorée en jaune. Le rendement est sensiblement quantitatif.



(-)-(1R)-I-2

(-)-(1R)-1-(2-pyridinyl)-indan-1-ol

M = 211

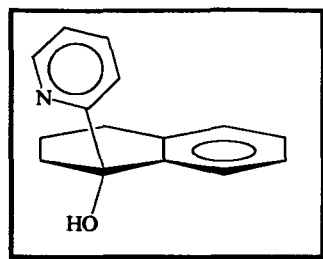
R.M.N. ^1H : ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 8,6 Py (m, 1H) ; 7,6 Py (m, 1H) ; 7,2 Ph (m, 4H) ; 7,2 Py (m, 2H) ; 3,2 In (m, 1H) ;
3,0 In (m, 1H) ; 2,5 In (m, 2H).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 0,35, CHCl_3)

Micro analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$: calculé C, 79,62 ; N, 6,63.

trouvé C, 80,53 ; N, 6,01.



(-)-(1R)-II-2

(-)-(1R)-1-(2-pyridinyl)-tétral-1-ol

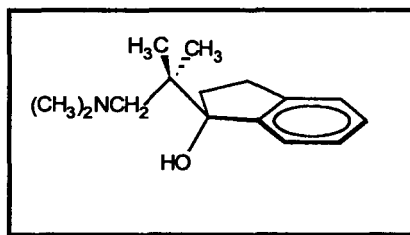
M = 239

R.M.N ¹H : (CDCl₃ + D₂O)

δ 8,5 Py (m, 1H) ; 7,6 Py (t, J = 7,4 Hz, 1H) ; 7,2-7,05 Ph (m, 4H) ; 7,0 Py (d, J = 7,4Hz, 1H) ; 6,9 Py (d, J = 7,4Hz, 1H) ; 2,9 Cy (m, 2H) ; 2,1 Cy (m, 3H) ; 2,1 Cy (m, 3H).

Pouvoir rotatoire : [α]_D = - 14° (c = 0,46, Et₂O)Micro analyse : C₁₅H₁₅NO : calculé C, 80,00 ; N, 6,22.

trouvé C, 80,19 ; N, 6,34.



(-)-(1R)-I-3b

(-)-(1R)-1-[2-(N,N,2,2-tétraméthyléthylamine)]-indan-1-ol

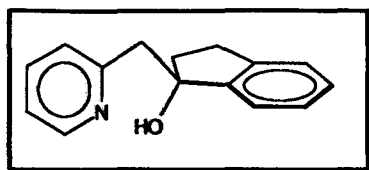
M = 233

R.M.N. ¹H : (CHCl₃ + D₂O)

δ 7,3-6,9 Ph (m, 4H) ; 2,8-2,6 In (m, 2H) ; 2,35 NMe₂ (s, 6H) ; 2,5-2,3 In (m, 2H) ; 2,3 CH₂N (m, 2H) ; 1,2 CMe (s, 3H) ; 0,6 CMe (s, 3H).

Pouvoir rotatoire : [α]_D²⁰ = -38° (c = 0,84, CHCl₃)Micro analyse : C₁₅H₂₃NO : calculé C, 77,21 ; H, 9,93 ; N, 6,00.

trouvé C, 77,56 ; H, 10,01 ; N, 5,56.



(-)-(1R)-I-4

(-)-(1R)-1-(2-picolyl)indan-1-ol

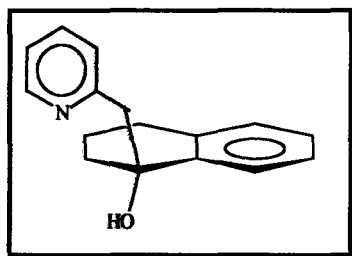
M = 225

R.M.N. ^1H : (CHCl₃ + D₂O)

δ 8,6 Py (m, 1H) ; 7,6 Py (m, 1H) ; 7,2 - 6,9 Py + Ph (m, 6H) ; 3,1 CH₂ (dd, J = 31 Hz et J = 14 Hz, 2H) ; 3,0 H₂ (m, 1H) ; 2,7 H₂ (m, 1H) ; 2,1 H₃ (m, 2H).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ (c = 0,55, Et₂O)Micro analyse : C₁₅H₁₅NO : calculé C, 79,97 ; H, 6,71 ; N, 6,22.

trouvé C, 80,01 ; H, 6,65 ; N, 6,22.



(-)-(1R)-II-4

(-)-(1R)-1-(2-picolyl)tétral-1-ol

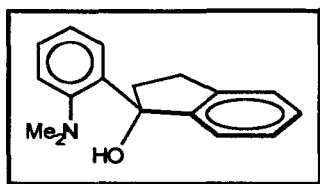
M = 239

R.M.N. ^1H : (CHCl₃ + D₂O)

δ 8,5 Py (m, 1H) ; 7,6 Py (m, 2H) ; 7,2-6,9 Py + Ph (m, 5H) ; 3,4 CH₂Py (d, J = 14,5 Hz, 1H) ; 3,1 CH₂Py (d, J = 14,5 Hz, 1H) ; 2,7 Cy (m, 2H) ; 1,9-1,7 Cy (m, 4H).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (c = 0,524, Et₂O)Micro analyse : C₁₆H₁₇NO : calculé C, 80,33 ; N, 5,85.

trouvé C, 80,69 ; N, 6,00.



(-)-(1R)-I-5

(-)-(1R)-[1-(*o*-N,N diméthylamino)phényl]indan-1-ol

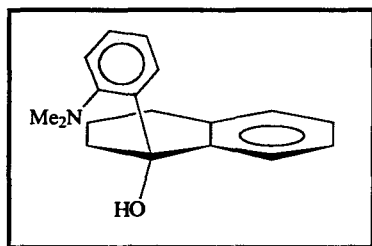
M = 253

R.M.N. ^1H : ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

δ 7,4 Ph (m, 1H) ; 7,3-7,1 Ph_{aniline} + Ph_{indane} (m, 5H) ; 7,0 Ph (m, 1H) ; 6,6 Ph (m, 1H) ;
2,7 N(CH₃)₂ (s, 6H) ; 3,2 In (m, 1H) ; 2,9 In (m, 1H) ; 2,6 In (m, 1H) ; 2,4 In (m, 1H).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18^\circ$ (c = 0,4, Et₂O)Micro analyse : C₁₇H₁₉NO : calculé C, 80,63 ; N, 5,53.

trouvé C, 80,41 ; N, 5,18.



(-)-(1R)-II-5

(-)-(1R)-[1-(*o*-N,N-diméthylamino)phényl]tétral-1-ol

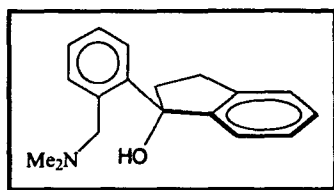
M = 267

R.M.N. ^1H : (CHCl_3)

δ 7,5 Ph (d, J = 8 Hz, 1H) ; 7,3-7,0 Ph_{aniline} + Ph_{indane} (m, 6H) ; 6,6 Ph (d, J = 8 Hz, 1H)
2,9-2,6 Cy (m, 2H) ; 2,7 N(CH₃)₂ (s, 6H) ; 2,6-2,5 Cy (m, 2H) ; 1,9 - 1,6 Cy (m, 2H)

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}} = -82^\circ$ (c = 0,324, Et₂O)Micro analyse : C₁₈H₂₁NO : calculé C, 80,89 ; N, 5,24.

trouvé C, 80,00 ; N, 5,88.

**(+)-(1R)-I-7****(+)-(1R)-[1-[*o*-(N,N diméthylaminométhyl)phényl]indan-1-ol**

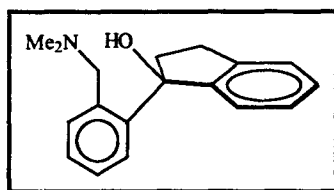
M = 267.

¹H NMR (CDCl₃ + D₂O)

δ 7,6-7,0 Ph_{benzyle} (m, 8H) ; 4,2 CHN (d, J = 12,3 Hz, 1H) ; 3,25 CHN (d, J = 12,3 Hz, 1H) ; 3,0 In (m, 1H) ; 2,7 In (m, 1H) ; 2,2 In (m, 2H) ; 2,3 N(CH₃)₂ (s, 6H).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +119^\circ$ (c = 0,202, CHCl₃).Micro analyse : C₁₈H₂₁NO : calculé C, 80,86 ; H, 7,92 ; N, 5,24.

trouvé C, 80,58 ; H, 7,90 ; N, 5,23.

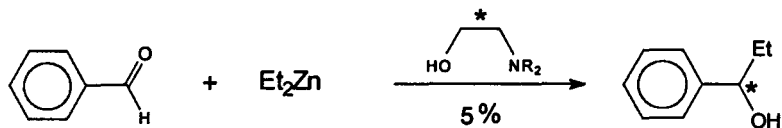
**(+)-(1S)-I-7****(+)-(1S)-1-[*o*-(N,N diméthylaminométhyl)phényl]-indan-1-ol** $[\alpha]_D^{20} = -119^\circ$ (c = 0,200, CHCl₃)

CHAPITRE III

**APPLICATION CATALYTIQUE DE COMPLEXES AMINOALCOOLS CHIRAUX
OPTIQUEMENT PURS EN SERIE η^6 -ARENETRICARBONYLCHROME ET
FERROCENIQUE DANS LA CONDENSATION DU DIETHYLZINC SUR LE
BENZALDEHYDE**

PARTIE EXPERIMENTALE

PROTOCOLE GENERAL DES TESTS CATALYTIQUES
--



Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte d'azote, dissoudre 0,055 mmol de catalyseur sous N_2 dans 1,5 ml de toluène. Ramener le système à la température de réaction souhaitée et introduire 110 μ l de benzaldéhyde (1,1 mmol) puis 4 ml de diéthylzinc (4,4 mmol) en solution dans le toluène (1,1M). Laisser sous agitation sous N_2 . L'évolution de la réaction est suivie par C.P.V. (115°C, 1,3 b). Hydrolyser le milieu avec 10 ml de HCl 1N, extraire au diéthyléther et sécher sur $NaSO_4$. Evaporer les solvants sous vide. Purifier le brut de réaction sur colonne de gel de silice (10 puis 20 % éther diéthylique avec de l'éther de pétrole).

Les excès énantiomériques de 1-phényl propanol est déterminé par C.P.V chirale (115°C, 0,9 b).

Les proportions de 1-phényl propanol (4,6 ppm, 1H), d'alcool benzylique (4,7 ppm, 2H), et de benzaldéhyde (10,0 ppm, 1H) sont déterminées à partir de la R.M.N 1H du brut de réaction ($CHCl_3 + D_2O$).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Deloux, L. ; Srebnik, M. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 763.
2. Jaouen, G. ; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4667.
3. Top, S. ; Meyer, A. ; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *37*, 3537.
4. Arakawa, H. ; Torimoto, N. ; Masui, Y. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *728*, 152.
5. Falk, H. ; Schoegl, K. *Monatsch. Chem.* **1965**, *96*, 1081.
6. Schaegl, K. ; Fried, M. ; Falk, H. *Monatsch. Chem.* **1964**, *95*, 576.

