

N° d'ordre :

**THESE**

présentée à

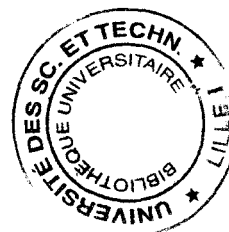
**L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE**

par

**Marc DEVOCELLE**



**SYNTHESE D'UNE MOLECULE CIBLE D'INTERET PHARMACEUTIQUE.  
CREATION DES MOTIFS CHIRAUX PAR HYDROGENATION ASYMETRIQUE  
DE CETONES ET D'ENAMIDES.**

Soutenu le 03 Avril 1997 devant la commission d'examen

<b>MM. A. MORTREUX</b>	Président
<b>B. CASTRO</b>	Rapporteur
<b>M. LEMAIRE</b>	Rapporteur
<b>P. DIXNEUF</b>	Examineur
<b>J.R. DORMOY</b>	Examineur
<b>J. BROCARD</b>	Examineur
<b>Mme F. AGBOSSOU</b>	Examineur



## Abréviations et symboles

*	indique la chiralité
acac	Acétylacétonyl
AMPP	Aminophosphine-phosphinite
BOC	Tertiobutyloxy-carbonyle
Cbz	Benzyloxy-carbonyle
COD	1,5-cyclooctadiène
Cp	Cyclopentyle
CPMP	Council for Proprietary Medicinal Products (Europe)
Cy	Cyclohexyle
d	doublet
dd	doublet dédoublé
DHP	Dihydropyranne
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
FAB	Fast Atom Bombardment
FDA	Food and Drug Administration (Etats-Unis)
m	multiplet
P* <sub>2</sub>	Diphosphine chélatante chirale
PPTS	Paratoluène Sulfonate de Pyridinium
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	singulet
t	triplet
TBDMS	Ether de diméthyl tertio-butylsilyle
THF	Tétrahydrofuranne
THP	Ether tétrahydropyrannyle

<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>CHAPITRE 1 - Rappels généraux</b>	3
1 - La chiralité et le vivant	3
2 - Médicaments chiraux et médicaments racémiques	3
3 - Méthodes d'obtention de composés organiques homochiraux	6
4 - Catalyse homogène organométallique	8
5 - Réduction asymétrique catalysée par des complexes organométalliques	9
5.1 - Diphosphines chirales	10
5.1.1 - Complexes du rhodium	10
5.1.1.1 - Synthèse des précurseurs catalytiques	10
5.1.1.2 - Principales applications	13
a) Hydrogénation asymétrique des oléfines	13
b) Hydrogénation asymétrique des cétones	16
c) Hydrogénation asymétrique des imines	17
5.1.2 - Complexes du ruthénium	18
5.1.2.1 - Synthèse des précurseurs catalytiques	18
5.1.2.2 - Principales applications	20
a) Hydrogénation asymétrique des oléfines	20
b) Hydrogénation asymétrique des cétones	22
5.1.3 - Complexes de l'iridium	24
5.1.3.1 - Synthèse des précurseurs catalytiques	25
5.1.3.2 - Principales applications	26
a) Hydrogénation asymétrique des imines	26
b) Hydrogénation asymétrique des cétones	27
5.2 - Diamines chirales	29
5.2.1 - Complexes du rhodium	29
5.2.2 - Complexes du ruthénium	30
5.3 - Ligands AMPP	32
5.3.1 - Généralités	32
5.3.2 - Synthèses	33
5.3.3 - Applications	33

<b>CHAPITRE 2 - Molécule cible SR 586111A</b>	<b>35</b>
1 - Composés agonistes des récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques	35
2 - Méthodes actuelles de préparation	38
3 - Analyse rétrosynthétique	39
<b>CHAPITRE 3 - Synthèses asymétriques récurrentes du SR 58611A</b>	<b>45</b>
1 - Introduction	45
2 - Voie monoinsaturée	45
2.1 - Réaction du 2-amino-1-phényl-éthanol avec la tétralone	45
2.2 - Synthèse de l' amino-alcool	46
2.2.1 - Protection de la fonction amine	46
2.2.2 - Protection de la fonction alcool	47
2.3 - Synthèse de l'énamide	50
2.4 - Déprotection de la fonction alcool	51
2.5 - Hydrogénation de l'énamide	52
3 - Conclusion	52
<b>CHAPITRE 4 - Synthèse convergente : hydrogénation de cétones fonctionnalisées</b>	<b>56</b>
1 - Voies d'accès au synthon chiral hydroxyle "gauche"	56
2 - Rappels bibliographiques	57
2.1 - Voies d'accès à l'époxyde du <i>m</i> -chlorostyrène	57
2.2 - Hydrogénation asymétrique des $\alpha$ -aminocétones	58
2.3 - Réduction de cétones halogénées	60
3 - Hydrogénation des dérivés chlorhydrates d'aminocétones	61
3.1 - Chlorhydrates d' $\alpha$ -aminocétones	61
3.1.1 - substrats étudiés	61
3.1.2 - Hydrogénation asymétrique des substrats <b>1</b> et <b>2</b>	62
a) Précurseurs catalytiques covalents du type $[\text{Rh}\{\text{AMPP}\}\text{X}]_2$	62
b) Précurseurs catalytiques ioniques	70
3.1.3 - Hydrogénation asymétrique des substrats <b>3</b> et <b>4</b>	73
3.1.4 Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 3-diméthylaminocétone	76
3.2 - Chlorhydrates de $\beta$ -aminocétones	80

4 - Hydrogénation de cétones halogénées	84
4.1 - Hydrogénation asymétrique de la 2-bromo-3'-chloroacétophénone	84
4.2 - Hydrogénation asymétrique de la 2-chloro-3'-chloroacétophénone	86
5 - Conclusion	90
<b>CHAPITRE 5 - Synthèse convergente : hydrogénation d'énamides</b>	91
1 - Voies d'accès au synthon chiral amine "droit"	91
2 - Rappels bibliographiques	91
2.1 - Voies d'accès à la 2-aminotétraline	91
2.2 - Hydrogénation asymétrique des énamides	92
3 - Hydrogénation asymétrique d'énamides issus de la 2-tétralone	96
3.1 - Synthèse des substrats	97
3.2 - Hydrogénation asymétrique	97
3.3 - Hydrogénation asymétrique des substrats <b>13, 14 et 15</b>	98
4 - Conclusion	102
<b>CONCLUSION</b>	103
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>	105
1 - Analyses, matériels et procédures d'hydrogénation	105
1.1 - Analyses	105
1.2 - Matériels	105
1.3 - Procédures d'hydrogénation	106
2 - Synthèses organiques et organométalliques	107
2.1 - Synthèses organiques	107
2.1.1 - Synthèse récurrente	107
2.1.2 - Synthèse convergente	114
2.1.2.1 - Chlorhydrates d'aminocétones	114
2.1.2.2 - Enamides	118
2.1.3 - Ligands phosphorés	120
2.2 - Synthèses organométalliques	121
3 - Traitement des produits d'hydrogénation	123
3.1 - Détermination de la conversion	123

3.1.1 - Chlorhydrates d'aminocétones	123
3.1.2 -Cétones $\alpha$ -halogénées	125
3.1.3 -Enamides	125
3.2 - Détermination des excès énantiomériques	127
3.3 - Synthèse des racémiques	129

## **ANNEXES**

## *Introduction*



La chiralité est une propriété qui peut être observée à toutes les échelles de grandeur. Elle est omniprésente dans notre vie quotidienne puisqu'elle affecte les objets statiques, mais influence aussi les processus biologiques et chimiques. L'homochiralité des molécules naturelles est une illustration particulièrement significative des manifestations de cette propriété.

La chiralité est spécialement étudiée en chimie et en biologie, puisque chaque énantiomère d'une molécule chirale, biologiquement active, peut posséder des propriétés physiologiques différentes. En chimie pharmaceutique, l'activité et la sélectivité sont les facteurs clés du développement d'un principe actif.

Le développement de médicaments dont le principe actif correspond à un seul énantiomère nécessite de disposer de méthodes efficaces pour la synthèse de molécules énantiomériquement pures. Depuis la découverte de la chiralité au siècle dernier, les chimistes ont étudié différentes approches permettant la préparation de composés optiquement actifs.

Parmi les nombreuses techniques mises au point, la catalyse asymétrique à l'aide de complexes organométalliques chiraux a montré une exceptionnelle utilité. Ainsi, les récents développements de l'hydrogénation asymétrique en phase homogène se distinguent par la possibilité qu'ils offrent de synthétiser efficacement de nombreuses molécules d'intérêt pharmaceutique.

C'est dans ce cadre que s'inscrivent nos travaux, consacrés à l'étude de voies de synthèse d'une molécule cible utilisant l'hydrogénation asymétrique pour la création des motifs chiraux.

Après avoir rappelé quelques exemples sélectionnés d'hydrogénation asymétrique, choisis parmi des résultats historiques ou les récents développements de cette chimie, nous présenterons la molécule cible et son analyse rétrosynthétique.

Une seconde partie sera consacrée à la présentation des résultats obtenus en développant deux voies de synthèse alternatives de la molécule cible.

Un premier chapitre permettra d'exposer une synthèse multistade de cette molécule.

Les deux chapitres qui suivent seront consacrés plus spécifiquement à la présentation des résultats d'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées puis d'énamides, dont les produits de réduction sont des précurseurs d'intermédiaires stratégiques de la molécule finale.

# Chapitre 1

## *Rappels généraux*

## 1 - La chiralité et le vivant

Le concept de chiralité a été établi il y a 150 ans par Pasteur<sup>1</sup>, sur des structures moléculaires identiques au niveau des enchaînements atomiques, mais non superposables. La condition nécessaire et suffisante pour avoir une chiralité est l'absence de symétrie de réflexion dans un miroir. Cette propriété de dissymétrie est à présent bien connue et étudiée dans de nombreux domaines de recherche tels l'astrophysique<sup>1</sup>, la physique nucléaire<sup>2</sup>, la chimie et la biologie<sup>3</sup>.

L'asymétrie est une caractéristique fondamentale de la vie. En effet, les substances chimiques chirales indispensables aux processus vitaux sont produites et utilisées par les organismes vivants sous une seule forme énantiomorphe<sup>3</sup>. Ainsi, l'action des messagers endogènes (protéines, hormones, neurotransmetteurs ou agents immunomodulateurs) repose sur la complémentarité chimique<sup>4</sup> de ces molécules chirales avec un récepteur de structure asymétrique (protéine, acide nucléique, anticorps). Cette discrimination chirale par les récepteurs biologiques intervient également dans la reconnaissance de messagers exogènes tels que les principes actifs de médicaments. Ainsi, les molécules dédoublables douées de propriétés pharmaceutiques peuvent présenter pour chacun de leurs énantiomères des activités physiologiques quantitativement mais aussi qualitativement différentes. De fait, d'un point de vue biologique, les énantiomères sont reconnus comme des entités différentes en dépit de leur similitude et un stéréoisomère inactif ou provoquant des effets secondaires est alors considéré comme une impureté<sup>5</sup>. Un médicament ne sera donc pas indifféremment développé sous forme racémique ou dédoublée.

## 2 - Médicaments énantiomériquement purs et médicaments racémiques

Suivant les cas, l'intérêt thérapeutique d'un principe actif chiral peut résider dans son utilisation sous forme d'un mélange racémique ou d'un énantiomère pur<sup>4</sup>. On peut distinguer sommairement quatre possibilités d'utilisation de ces substances. La première est représentée par les agents thérapeutiques dont les deux énantiomères ont des propriétés quantitativement différentes (ibuprofen, figure 1). Dans un cas limite, un énantiomère est actif de façon

---

<sup>1</sup> Jacques, J. *La molécule et son Double* ; Hachette, Paris, 1992.

<sup>2</sup> Janoschek, R. *Chirality-From Weak Bosons to the  $\alpha$ -Helix* ; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1991.

<sup>3</sup> Kagan, H. *Pour la Science*, 1992, 172, 42.

<sup>4</sup> Ariëns, E. J. *Medicinal Research Reviews*, 1986, 6, 451.

<sup>5</sup> Federsel, H. -J. *Endeavour*, 1994, 18, 164.

exclusive. L'importunité de la présence d'un "ballast isomérique" (antipode inactif) est actuellement le sujet de controverses <sup>6</sup>.

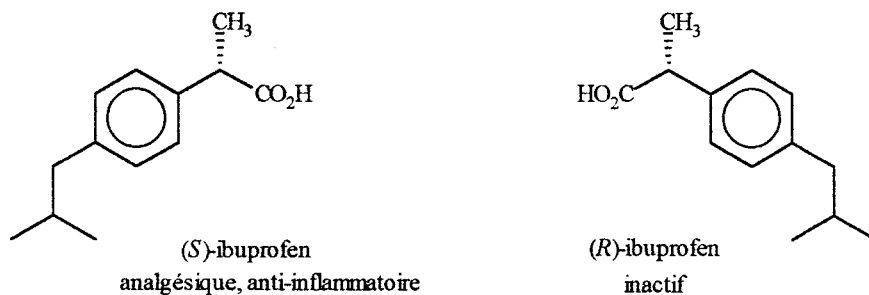


figure 1. Enantiomères de l'ibuprofen (Motrin<sup>®</sup>, Nuprin<sup>®</sup>, Advil<sup>®</sup>, Brufen<sup>®</sup>).

Dans une seconde éventualité, les deux énantiomères possèdent des activités pharmacologiques identiques, ou différentes mais synergiques. Dans ce cas, le racémique se montre supérieur à chaque énantiomère pris individuellement. Ainsi, pour l'antihypertenseur Nébivolol (Janssen Pharmaceutica) les deux énantiomères participent à la même activité pharmacologique selon des mécanismes différents ( $\beta$ -bloquant et vasodilatateur)<sup>6</sup>.

Un troisième cas de figure est celui où l'activité thérapeutique est concentrée dans un seul énantiomère ("eutomère"), le second antipode ("distomère") étant responsable d'effets secondaires (ketamine, figure 2)<sup>5</sup>.



figure 2. Enantiomères de la ketamine (Ketalar<sup>®</sup>).

Enfin, une quatrième classe de substances biologiquement actives contient les composés dont les deux énantiomères sont des principes actifs appartenant à des classes thérapeutiques différentes (Kétoprofen, figure 3)<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> Stinson, S.C. *Chemical & Engineering News*, 1992, september 28, 46.

<sup>7</sup> Stinson, S.C. *Chemical & Engineering News*, 1995, October 9, 44.

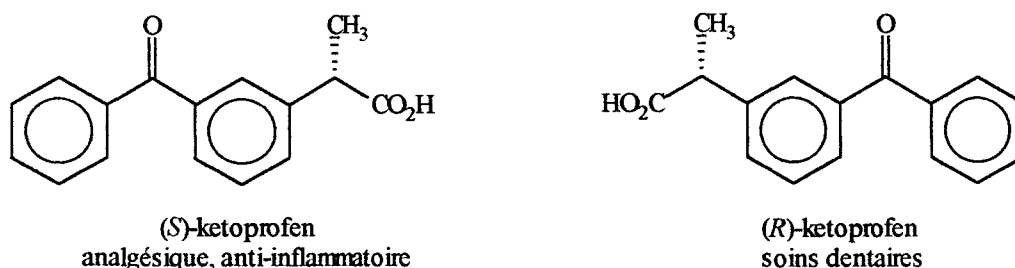


figure 3. Enantiomères du ketoprofen (Wyeth-Ayerst).

Pour ces deux derniers types de composés, le dédoublement s'impose et les activités respectives des deux énantiomères ainsi que leur métabolisme dans l'organisme devront être précisément connus. En effet, un composé optiquement actif peut se racémiser dans des conditions caractéristiques d'un milieu physiologique (bioinversion), comme c'est le cas par exemple pour la thalidomide<sup>5, 8</sup> (figure 4).

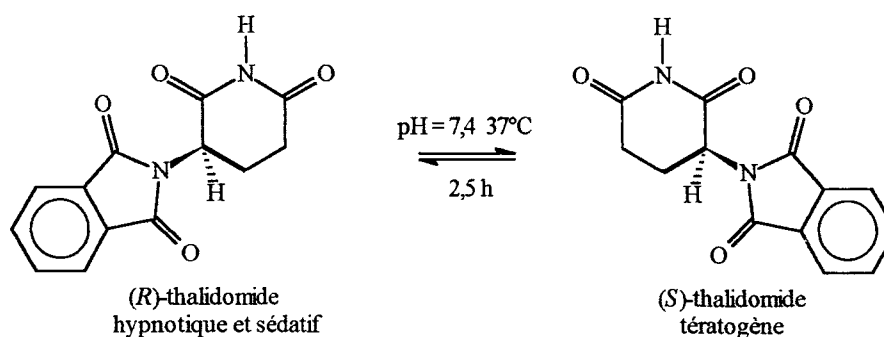


figure 4. Racémisation de la thalidomide.

Compte tenu des risques que représente l'administration d'un médicament contenant 50% d'un sous-produit potentiel, les autorités délivrant l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (FDA et CPMP) ont imposé aux compagnies pharmaceutiques de fournir des justifications de plus en plus sévères pour la commercialisation d'un racémate<sup>6, 9a</sup>. Face à cette situation, ces dernières ont majoritairement décidé de développer leurs spécialités sous forme d'énantiomères purs. De plus, la part des principes actifs obtenus par synthèse est en croissance<sup>9b</sup> (22% en 1991 contre 4% en 1982). Dans ce contexte, et compte tenu du fait qu'en 1994 plus de la moitié des médicaments disponibles sur le marché mondial possédaient au moins un centre chiral (39% sont énantiomériquement purs), la nécessité de disposer de

<sup>8</sup> Stinson, S.C. *Chemical & Engineering News*, 1994, September 19, 38.

<sup>9</sup> a) Cannarsa, M.J. *Chemistry & Industry*, 1996, May 20, 374.

b) Beck, G., *ChiraTech'96*, Novembre 96, Bruxelles.

méthodes de synthèse efficaces de molécules énantiomériquement pures s'est fortement ressentie<sup>10</sup>.

### 3 - Méthodes d'obtention de composés organiques homochiraux

Les différentes techniques peuvent être rassemblées en deux groupes selon que le centre chiral recherché existe déjà ou qu'il n'est encore que potentiel (centre prochiral) au sein d'un précurseur (figure 5).

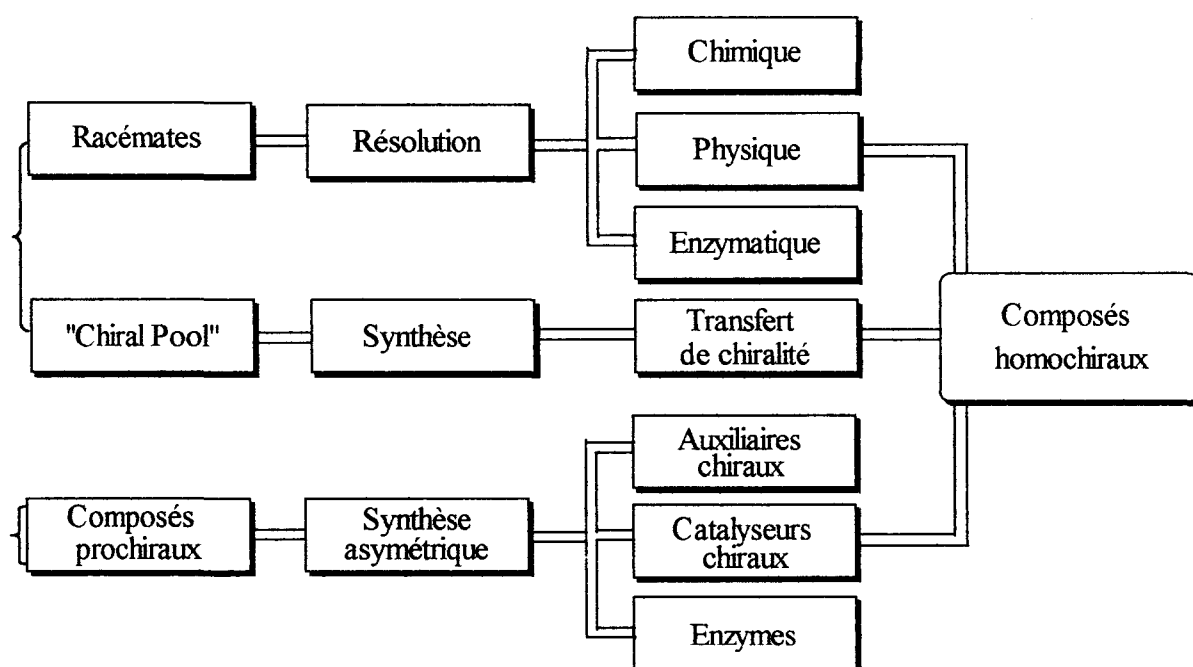


figure 5. Méthodes d'obtention de composés homochiraux.

Le premier groupe contient les méthodes de résolution des racémiques et de synthèse à partir de composés naturels homochiraux ("chiral pool"). Le dédoublement d'un racémate peut être obtenu en exploitant une variété de techniques, comprenant la cristallisation<sup>10</sup> (directe ou diastéréoisomérique), la chromatographie<sup>7</sup> et la résolution cinétique (enzymatique<sup>11</sup> ou chimique<sup>12</sup>). En 1995, 65 % des molécules synthétiques énantiomériquement pures utilisées à des fins thérapeutiques étaient obtenues par résolution<sup>7</sup> du principe actif ou d'un précurseur de

<sup>10</sup> Kotha, S. *Tetrahedron*, 1994, 50, 3639.

<sup>11</sup> Faber, K. ; Griengl, H. *Chirality-From Weak Bosons to the  $\alpha$ -Helix*, Janoschek, R., Ed. ; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1991 ; Chapitre 6.

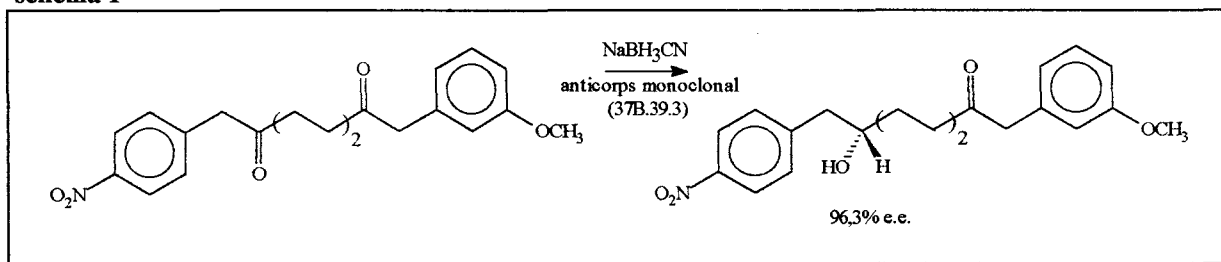
<sup>12</sup> Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 144.

celui-ci. Les transformations synthétiques de chirois d'origine naturelle utilisent des quantités stœchiométriques de sucres, d'acides aminés, d'alcaloïdes ou de terpènes principalement<sup>9a</sup>.

Le second groupe est représenté par les méthodes de synthèse asymétrique enzymatique ou chimique. Les réactions correspondantes permettent la conversion d'un substrat bidimensionnel prochiral en un produit tridimensionnel chiral. Deux possibilités existent pour les méthodes chimiques. La première consiste à introduire un auxiliaire chiral dans le substrat ou dans un des réactifs. La seconde fait intervenir un catalyseur chiral<sup>13</sup>. Cet auxiliaire ou le catalyseur créera une dissymétrie (information chirale) qui se répercutera sur l'énergie des états de transition diastéréoisomères correspondants<sup>14</sup>. Si les méthodes stœchiométriques (transfert de chiralité inter ou intramoléculaire respectivement) conduisent à une propagation de la chiralité, la catalyse asymétrique permet elle une véritable multiplication de la chiralité puisque l'inducteur d'asymétrie est utilisé en quantités catalytiques.

Parmi ces trois méthodes exploitant le phénomène d'induction asymétrique, la version catalytique (enzymatique ou chimique<sup>15</sup>) paraît la plus économique. De plus, des techniques très récentes, associant l'immunologie et le génie génétique, permettent la préparation de catalyseurs induisant des sélectivités particulièrement élevées : les anticorps, nommés abzymes<sup>3,5</sup> (schéma 1).

schéma 1



Enfin, la voie chimique qui utilise les catalyseurs chiraux organométalliques a connu un essor particulier. C'est cette méthode que nous avons exploitée et que nous détaillons dans le paragraphe suivant.

<sup>13</sup> Winterfeldt, E. *Chirality-From Weak Bosons to the  $\alpha$ -Helix*; Janoschek, R., Ed. ;Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1991 ; Chapitre 7.

<sup>14</sup> Seyden-Penne, J. *Synthèse et Catalyse Asymétriques* ; InterEditions/CNRS Editions, Paris, 1994 ; § G.1.

<sup>15</sup> Blaser, H.-U. *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, 2, 843.



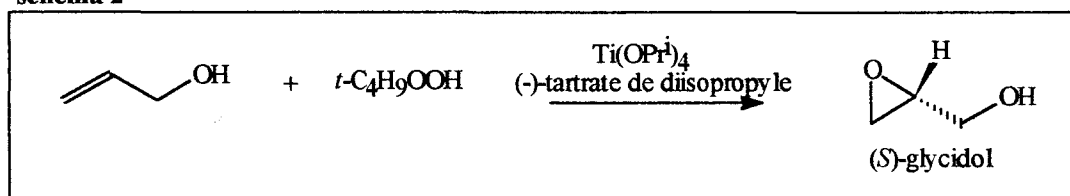
#### 4 - Catalyse homogène asymétrique organométallique

De nombreuses réactions qui présentent un intérêt synthétique important, comme les réactions d'oxydation, de réduction, d'isomérisation ou de formation de liaisons carbone-carbone peuvent être efficacement catalysées en milieu homogène par les complexes organométalliques des métaux de transition. Ces catalyseurs sont formés d'un centre métallique dont un ou plusieurs sites de coordination sont occupés par un auxiliaire organique chiral. Les sites vacants de l'espèce catalytique permettent eux la coordination et ainsi l'activation du substrat et du (ou des) réactif(s). La réaction catalytique s'effectue alors par une série d'étapes élémentaires dans la sphère de coordination du métal et son cours est influencé par les propriétés électroniques et stériques du ligand chiral.

Depuis 1968, la catalyse asymétrique utilisant des complexes organométalliques a connu un développement remarquable. Les importants travaux de recherche menés dans ce domaine ont abouti à la mise au point de multiples réactions permettant la synthèse de molécules de haute pureté énantiomérique<sup>16, 17</sup>. Ces réactions ont conduit et conduiront prochainement à de nombreuses applications industrielles (en 1993, neuf applications commerciales de la catalyse asymétrique utilisant des complexes organométalliques étaient recensées<sup>18</sup>). La plupart de ces procédés ont été licenciés à des compagnies développant des activités dans le secteur de la chimie fine et qui ont établi des liens avec l'industrie pharmaceutique<sup>7-9a</sup>. Cet essor d'une industrie "chiro-technologique", caractéristique de cette dernière décennie, est révélateur de l'enjeu économique que représente la préparation de composés énantiomériquement purs.

Par exemple, la société Sipsy SA (France) exploite la réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless<sup>19</sup> (schéma 2) et l'hydrogénation asymétrique catalysée par le réactif de Corey<sup>20</sup>.

schéma 2



<sup>16</sup> Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994.

<sup>17</sup> Ojima, I., Ed.; *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH Publishers, Inc.: New York, 1993.

<sup>18</sup> Nugent, W.A.; RajanBabu, T.V.; Burk, M.J. *Science*, 1993, 259, 479.

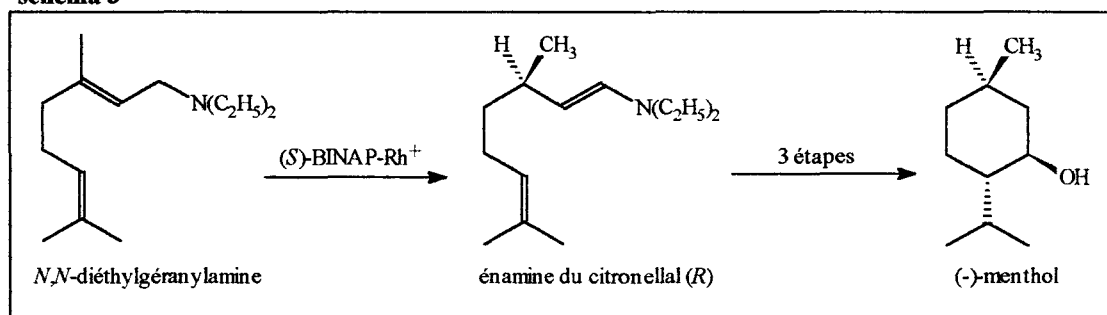
<sup>19</sup> Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5974.

<sup>20</sup> a) Wills, M.; Studley, J.R. *Chemistry & Industry*, 1994, July 18, 552.

b) Caille, J.C.; Bulliard, M.; Laboue, B. *Informations Chimie* 1995, 369, 133.

Les réactions d'époxydation asymétrique de Jacobsen et de dihydroxylation asymétrique de Sharpless sont quant à elles utilisées par la société Sepracor<sup>6</sup> (Etats-Unis). D'autre part, certains procédés sont également exploités par de grands groupes industriels tels que Sumitomo pour la cyclopropanation des oléfines<sup>21</sup> et Takasago pour l'isomérisation d'allylamines<sup>22</sup>. La synthèse du menthol (schéma 3), à partir de la *N,N*-diéthylgéranylamine est l'application industrielle la plus importante de la catalyse asymétrique (1000 tonnes / an).

schéma 3



Parmi les réactions relevant de la catalyse asymétrique, l'hydrogénation énantiosélective organométallique a connu un développement particulièrement remarquable. Ceci est certainement relié au fait que les applications potentielles de cette réaction sont très nombreuses, en particulier pour la synthèse de composés biologiquement actifs<sup>23</sup>. Ceci a conduit à la mise au point de multiples systèmes catalytiques pour l'hydrogénation asymétrique, mais aussi pour la réaction voisine qu'est le transfert d'hydrogène.

## 5 - Réduction asymétrique catalysée par des complexes organométalliques<sup>16, 17</sup>

Les quatre "ingrédients" indispensables à la réussite d'une réduction asymétrique sont une source d'hydrogène, un précurseur organométallique, un ligand chiral et un substrat prochiral. Suivant la source d'hydrogène choisie, on distingue les réactions d'hydrogénation, ou de transfert d'hydrogène asymétriques<sup>24</sup>. Ces dernières utilisent une source d'hydrogène

<sup>21</sup> Aratani, T. *Pure Appl. Chem.*, **1985**, *57*, 1837.

<sup>22</sup> Akutagawa, S. *Applied Catalysis A : General*, **1995**, *128*, 171.

<sup>23</sup> a) Roessler, F. *Chimia*, **1996**, *50*, 106.

b) Schmid, R. *Chimia*, **1996**, *50*, 110.

<sup>24</sup> Zassinovich, G. ; Mestroni, G. ; Gladiali, S. *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1051.

différente de l'hydrogène moléculaire, comme un alcool, l'acide formique ou un formiate d'ammonium.

La plupart des catalyseurs développés pour ces deux réactions sont des complexes des métaux de transition du groupe VIII, dont les principaux représentants sont le rhodium, le ruthénium et l'iridium. Les ligands essentiellement associés à ces métaux sont des molécules portant en général deux atomes électrodonneurs capables de se chélater sur le métal : les diphosphines<sup>25</sup> et les diamines<sup>26</sup>. Les substrats les plus couramment réduits sont les oléfines et les cétones fonctionnalisées ainsi que les imines.

Le développement de la réduction asymétrique est étroitement lié à la mise au point des ligands chiraux. C'est donc en fonction de la nature du ligand (phosphoré ou azoté) que nous avons choisi de présenter les résultats les plus significatifs de cette chimie. Ceux-ci seront ensuite répartis à l'intérieur de chaque division suivant le centre métallique auquel les ligands ont été associés. Les résultats relatifs à l'hydrogénation asymétrique des aminocétones et des énammides non fonctionnalisés (sans fonction carboxylique) seront présentés dans les chapitres 4 et 5 respectivement et n'apparaîtront pas ici.

### 5.1 - Diphosphines chirales

Les diphosphines chirales ont joué un rôle central dans le développement de l'hydrogénation asymétrique. Historiquement, le début de l'hydrogénation en phase homogène remonte à 1966 avec la découverte par Wilkinson et coll. d'un précurseur catalytique ( $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ) pour l'hydrogénation des oléfines simples<sup>27</sup>. En 1968, la substitution de la triphénylphosphine par une monophosphine chirale, telle que la méthyl-*n*-propylphénylphosphine, a permis à Horner et Knowles d'obtenir les premiers excès énantiomériques (3 à 15% d'ee) pour cette réaction<sup>28</sup>. Une avancée décisive est réalisée en 1971 avec la synthèse par Kagan et coll. d'une diphosphine optiquement active préparée à partir de l'acide tartique : la DIOP. Ce ligand chélatant, associé à des complexes du rhodium, est capable de générer une induction asymétrique élevée en hydrogénation asymétrique de précurseurs d'acides aminés<sup>29</sup> (schéma 4).

<sup>25</sup> Kagan, H.B. *C. R. Acad. Sci. Paris, Série Iib*, **1996**, 131.

<sup>26</sup> Togni, A. ; Venanzi, L.M. *Angew. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 506.

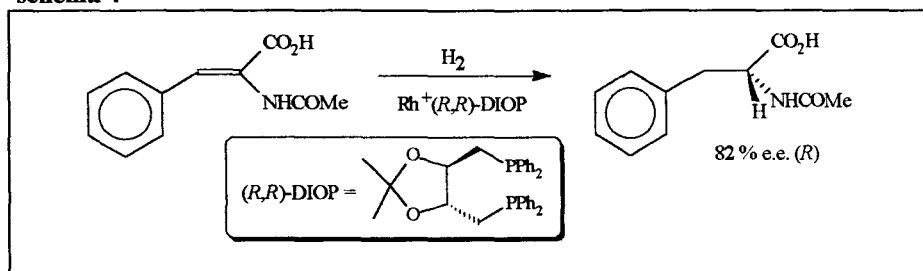
<sup>27</sup> Osborn, J.A. ; Jardine, F.H. ; Young, J.F. ; Wilkinson, J. *J. Chem. Soc. (A)*, **1966**, 1711.

<sup>28</sup> a) Horner, L. ; Siegel, H. ; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 942.

b) Knowles, W.S. ; Sabacky, M.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1445.

<sup>29</sup> Dumont, W. ; Poulin, J.C. ; Dang, T.-P. ; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8295.

schéma 4



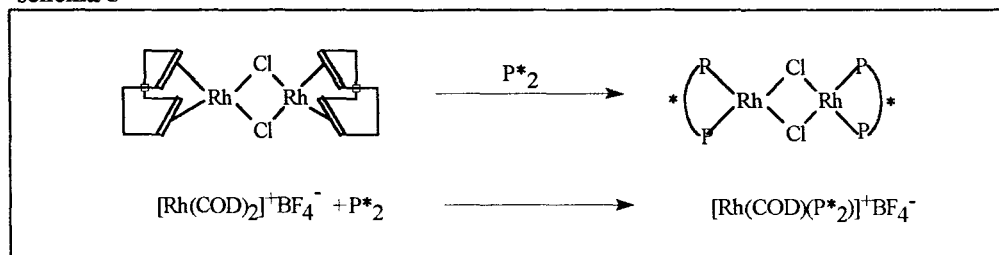
Depuis lors, un très grand nombre de diphosphines chirales a été synthétisé et appliqué en hydrogénation asymétrique de substrats insaturés. Ces ligands varient tant par la structure de la chaîne carbonée entre les deux atomes de phosphore que par les substituants portés par ces derniers, ainsi que par le type de chiralité (carbone ou phosphore asymétriques, chiralité métallocénique ou atropique). En 1993, on recensait environ 1000 diphosphines chirales<sup>18</sup>. Associées à des précurseurs du rhodium ou du ruthénium, et plus récemment de l'iridium, quelques unes d'entre elles ont permis de synthétiser des molécules de haute pureté énantiomérique. Les structures des diphosphines les plus fréquemment citées sont présentées dans la figure 6. Bien qu'un exemple de diphosphine AMPP (aminophosphine-phosphinite) soit donné comme exemple, la suite de cette présentation bibliographique ne les mentionnera pas. En effet, un chapitre leur est consacré spécifiquement.

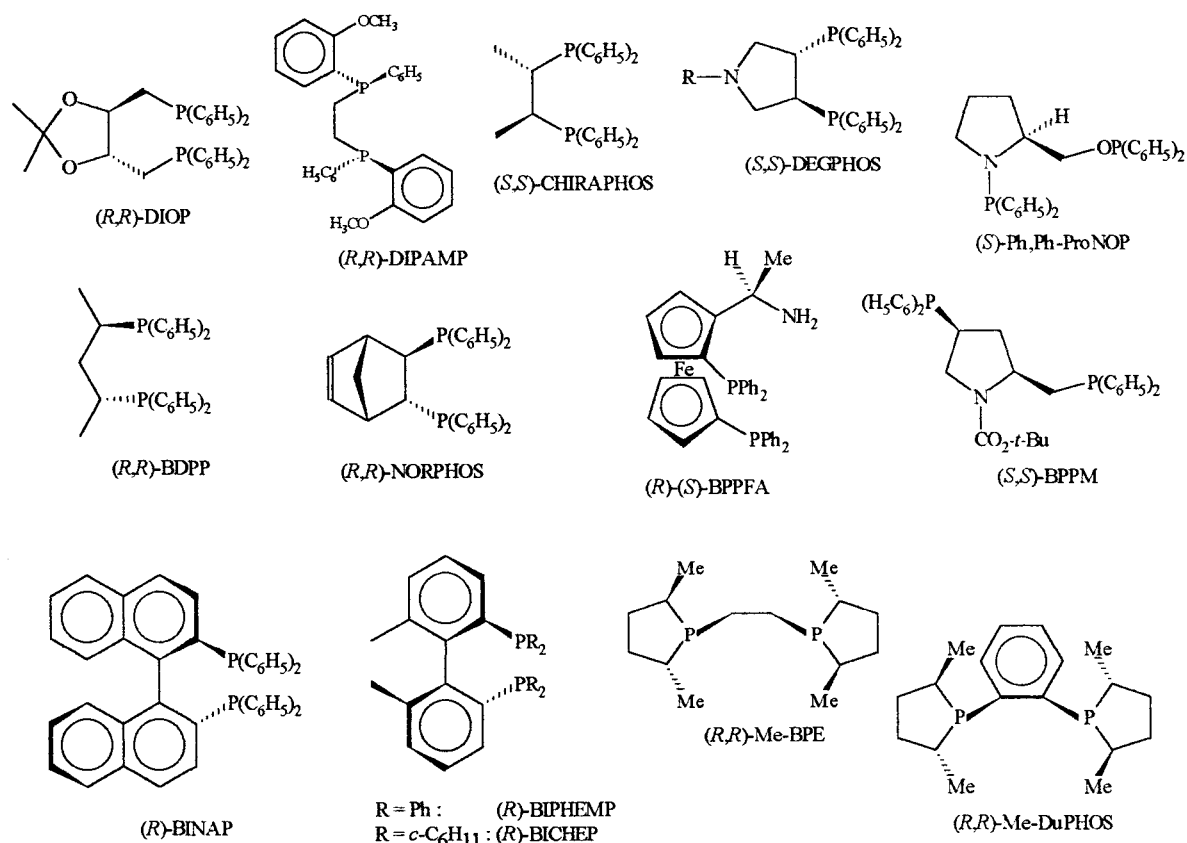
### 5.1.1 - Complexes du rhodium

#### 5.1.1.1 - Synthèse des précurseurs catalytiques

Les précurseurs catalytiques du rhodium chélatés par une diphosphine chirale sont soit synthétisés puis isolés, soit préparés directement *in situ*, par réaction d'un complexe covalent  $[\text{Rh}(\text{diène})\text{X}]_2$  (X est un ligand anionique : chlorure ou perfluorocarboxylate), ou cationique  $[\text{Rh}(\text{diène})_2]^+\text{Y}^-$  (Y<sup>-</sup> est un anion non coordonnant : tétrafluoroborate ou perchlorate), avec la diphosphine (schéma 5). La seconde méthode, *in situ*, est particulièrement attrayante puisqu'elle permet d'effectuer rapidement un "screening" de ligands<sup>23b</sup> et de s'affranchir d'une étape de synthèse avant la catalyse.

schéma 5



figure 6. Diphosphines chirales<sup>30</sup>

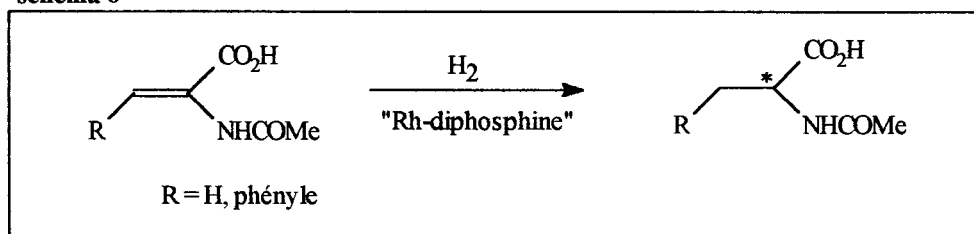
- <sup>30</sup> a) Kagan, H.B. ; Dang, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6429.  
 b) Vineyard, B.D. ; Knowles, W.S. ; Sabacky, M. ; Bachman, G.L. ; Weinkauff, D.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5946.  
 c) Fryzuk, M.D. ; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6262.  
 d) Nagel, U. ; Kinzel, E. ; Andrade, J. ; Prescher, G. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 3326.  
 e) McNeil, P.A. ; Roberts, N.K. ; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2280.  
 f) Brunner, H. ; Pieronczyk, W. ; Schönhammer, B. ; Sreng, B. ; Bernal, I. ; Korp, J. *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 1137.  
 g) Hayashi, T. ; Konishi, M. ; Fukushima, M. ; Mise, T. ; Kagotani, M. ; Tajika, M. ; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 180.  
 h) Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 8265.  
 i) Miyashita, A. ; Yasuda, A. ; Takaya, H. ; Toriumi, K. ; Ito, T. ; Souchi, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932.  
 j) Schmid, R. ; Cereghetti, M. ; Heiser, B. ; Schönholzer, P. ; Hansen, H.-J. *Hel. Chim. Acta.*, **1988**, *71*, 897.  
 k) Miyashita, A. ; Karino, H. ; Shimamura, J.-I. ; Chiba, T. ; Nagano, K. ; Nohira, H. ; Takaya, H. *Chem. Lett.*, **1989**, 1849.  
 l) Burk, M.J. ; Feaster, J.E. ; Nugent, W.A. ; Harlow, R.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10125.

## 5.1.1.2 - Principales applications

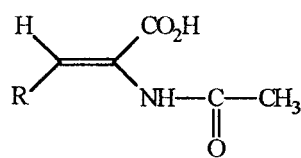
## a) Hydrogénation asymétrique des oléfines

Les résultats rapportés par Kagan pour l'hydrogénation asymétrique de précurseurs d' $\alpha$ -aminoacides sont devenus une référence : les équipes concevant une nouvelle diphosphine chirale éprouvent en général les capacités d'induction asymétrique de ce ligand en hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides à l'aide de complexes du rhodium. Les substrats sont des dérivés de l'acide acrylique ou cinnamique de configuration *Z*. Dans de nombreux cas des énantiosélectivités élevées ont été atteintes (schéma 6, Tableau 1).

schéma 6

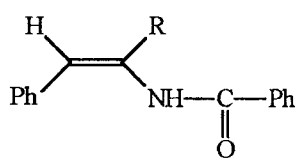
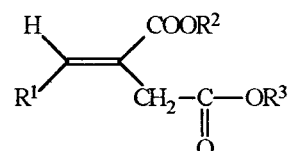


Les complexes Rh-diphosphines catalysent également l'hydrogénation asymétrique de précurseurs d' $\alpha$ -aminoamides ou nitriles, d'une part, de l'acide itaconique et de ses dérivés, d'autre part (Tableau 1). Ces substrats présentent une analogie structurale avec les déhydroaminoacides puisqu'ils possèdent une double liaison oléfinique substituée par une fonction carbonyle en  $\beta$ , un groupement électroattracteur et un atome d'hydrogène géminés (figure 7).



R = H, phényle

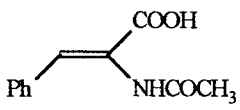
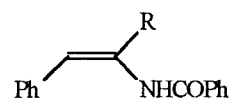
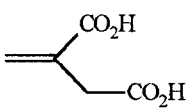
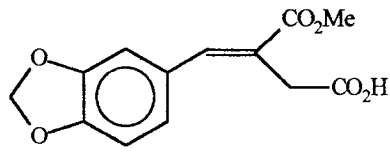
déhydroaminoacides

R = CONH<sub>2</sub>, CNprécurseurs d' $\alpha$ -aminoamides ou nitrilesR<sub>1</sub> = H, aryleR<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H, Me

acide itaconique et dérivés

figure 7. Substrats oléfiniques

**Tableau 1.** Hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales en présence de complexes Rh-diphosphines.

substrat	précurseur catalytique	ee (%) ( <i>config.</i> )	réf.
	( <i>R,R</i> )-DIPAMP-Rh <sup>+</sup>	96 ( <i>S</i> )	16
	( <i>S,S</i> )-CHIRAPHOS-Rh <sup>+</sup>	99 ( <i>R</i> )	
	( <i>S</i> )-BINAP-Rh <sup>+</sup>	100 ( <i>R</i> )	
	( <i>R</i> )-DEGPHOS-Rh <sup>+</sup>	99 ( <i>S</i> )	
	(R,R)-DIPAMP-Rh <sup>+</sup>	R = CONH <sub>2</sub>	17
		94 ( <i>S</i> )	
		R = CN	
	(2 <i>S,4S</i> )-BCPM-Rh <sup>+</sup>	92 ( <i>S</i> )	33
	( <i>R</i> )-BICHEP-Rh <sup>+</sup>	99 ( <i>R</i> )	34
	(4 <i>R,5R</i> )-MOD-DIOP-Rh <sup>N</sup>	94 ( <i>S</i> )	32

Pour l'hydrogénation asymétrique de l'acide itaconique et de ses dérivés, des ligands plus basiques que les bis(diaryl)phosphines ont été associés au rhodium. Ces ligands sont des diphosphines de première génération (BPPM, DIOP) modifiées soit en substituant les noyaux aromatiques par des groupements électrodonneurs<sup>32</sup> soit en remplaçant un groupe diarylphosphino par un groupe dialkylphosphino<sup>33</sup>.

Le mécanisme de l'hydrogénation des esters de l'acide *Z*- $\alpha$ -acétamidocinnamique a été élucidé par Halpern et Brown en utilisant des complexes cationiques du rhodium modifiés par la CHIRAPHOS ou la DIPAMP<sup>31</sup>.

Ces travaux ont mis en évidence certaines caractéristiques fondamentales de cette réaction :

- formation de deux complexes diastéréoisomères par chélation du substrat,
- l'énantiomère majoritaire est issu du complexe diastéréoisomère minoritaire,
- l'étape cinétiquement et stéréochimiquement déterminante est l'addition oxydante d'hydrogène sur le rhodium (formation de complexes dihydrures du rhodium),

<sup>31</sup> Référence 16, chapitre 2, page 21 et références citées

<sup>32</sup> a) Morimoto, T. ; Chiba, M. ; Achiwa, K. *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 735.

b) Yoshikawa, K. ; Inoguchi, K. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Heterocycles*, **1990**, 31, 1413.

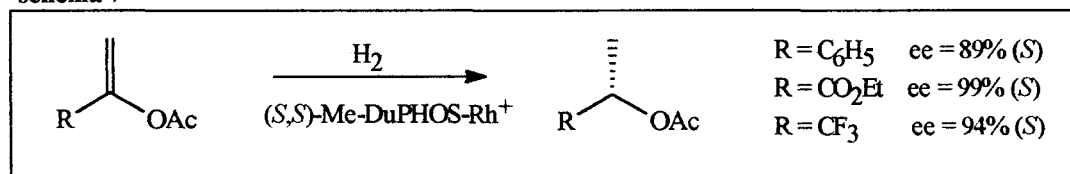
<sup>33</sup> Takahashi, H. ; Yamamoto, N. ; Takeda, H. ; Achiwa, K. *Chemistry Letters*, **1989**, 559.

<sup>34</sup> Chiba, T. ; Miyashita, A. ; Nohira, H. ; Takaya, H. *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 4745.

- les deux atomes d'hydrogène transférés sur la double liaison proviennent d'une même molécule d'hydrogène.

Récemment, le développement d'une nouvelle classe de diphosphines chirales par Burk a permis d'étendre de façon remarquable le champ d'application des catalyseurs du rhodium. Les ligands bis(phospholanes) BPE et DuPHOS<sup>301</sup>, riches en électrons, sont de remarquables inducteurs d'asymétrie pour l'hydrogénation asymétrique d'acétates d'énols<sup>34</sup> (schéma 7), d' $\alpha$ -acétamidoacrylates et d' $\alpha$ -acétamidoacrylates  $\beta$ -disubstitués<sup>35</sup>.

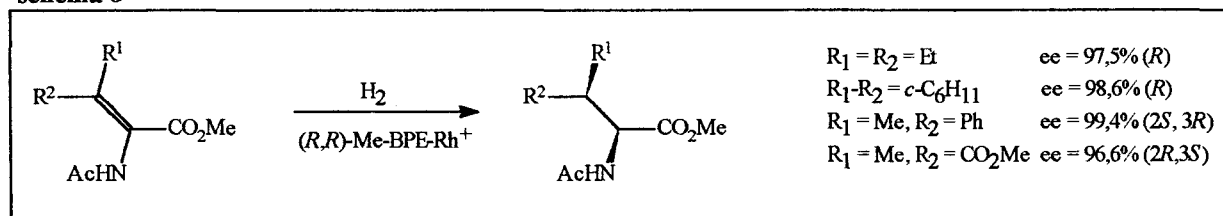
schéma 7



L'hydrogénation d'acides *Z*- ou *E*- $\alpha$ -acétamidoacryliques ou de leurs esters méthyliques en présence du précurseur catalytique Rh<sup>+</sup>-Pr-DuPHOS conduit aux produits saturés correspondants avec des excès énantiomériques supérieurs ou égaux à 98%. Une très large variété de dérivés aryl-, alkyl- et perfluoroalkyl-alanines a ainsi été synthétisée.

D'excellents résultats ont également été rapportés pour la réduction asymétrique d' $\alpha$ -acétamidoacrylates disubstitués en  $\beta$  par des groupements qui peuvent être identiques ou non. Dans le second cas, des diastéréoisomères *érythro* et *thréo* d'acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ -disubstitués sont obtenus avec des énantiosélectivités élevées (schéma 8). De plus, lorsque la réaction est réalisée dans du CO<sub>2</sub> supercritique, une augmentation des excès énantiomériques est fréquemment observée<sup>36</sup>.

schéma 8



<sup>34</sup> Burk, M.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8518.

<sup>35</sup> a) Burk, M.J. ; Gross, M.F. ; Harper, G.P. ; Kalberg, C.S. ; Lee, J.R. ; Martinez, J.P. *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 37.

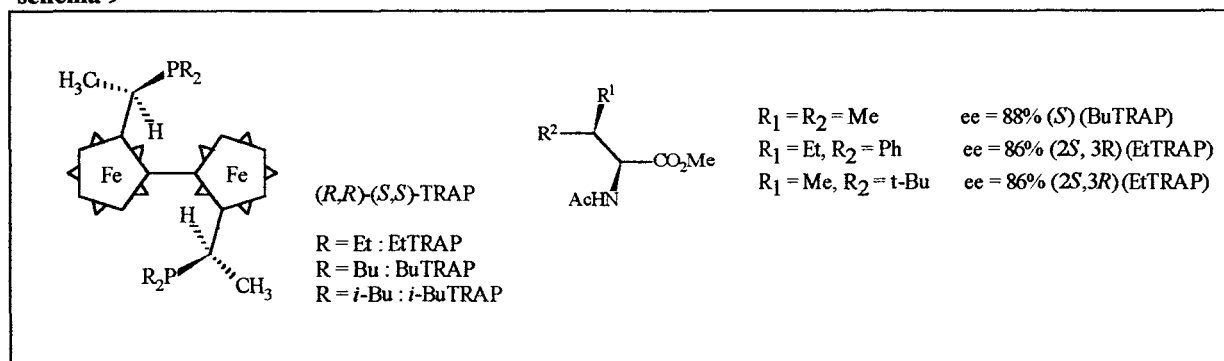
b) Burk, M.J. ; Gross, M.F. ; Martinez, J.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9375.

<sup>36</sup> Burk, M.J. ; Feng, S. ; Gross, M.F. ; Tumas, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8277.



Un complexe du rhodium modifié par une diphosphine chirale transchélatante (TRAP, schéma 9), a également été décrit comme un catalyseur efficace pour l'hydrogénation de ces substrats<sup>37</sup>.

schéma 9



### b) Hydrogénation asymétrique des cétones

Les alcools secondaires optiquement actifs porteurs de groupes fonctionnels sont des intermédiaires stratégiques pour la synthèse asymétrique de nombreuses molécules biologiquement actives. L'hydrogénation énantiosélective de cétones fonctionnalisées catalysée par des complexes organométalliques a donc connu un développement important. Si l'on omet les aminocétones qui seront présentées ultérieurement, les meilleurs résultats ont été rapportés, pour les complexes Rh-diphosphines, en hydrogénation asymétrique de cétoesters. Les diphosphines utilisées sont de basicité accrue par rapport aux bis(diaryl)phosphines et sont obtenues en remplaçant au moins un groupement diphenylphosphine par un groupement dicycloalkylphosphine<sup>38</sup>.

Des  $\alpha$ -hydroxyesters acycliques<sup>39</sup> et cycliques<sup>40</sup> ont été préparés par cette réaction avec des puretés énantiomériques élevées (schéma 10, Tableau 2). En revanche, l'obtention d'excès énantiomériques supérieurs à 70% en hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétoesters avec des catalyseurs du rhodium reste du domaine du cas particulier<sup>38</sup> (schéma 11, Tableau 2)

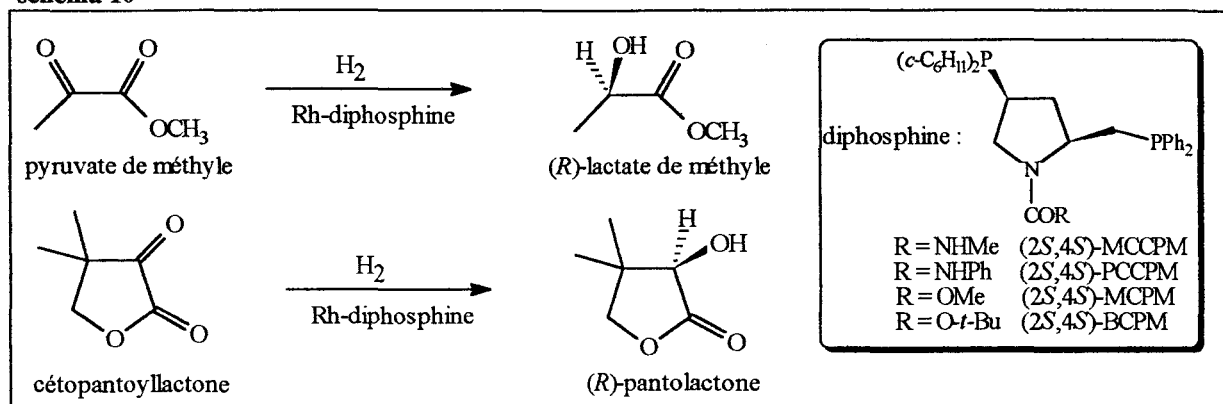
<sup>37</sup> Sawamura, M. ; Kuwano, R. ; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9602.

<sup>38</sup> Togni, A. ; Breutel, C. ; Schnyder, A. ; Spindler, F. ; Landert, H. ; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4062.

<sup>39</sup> Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Chem. Lett.*, **1987**, 855.

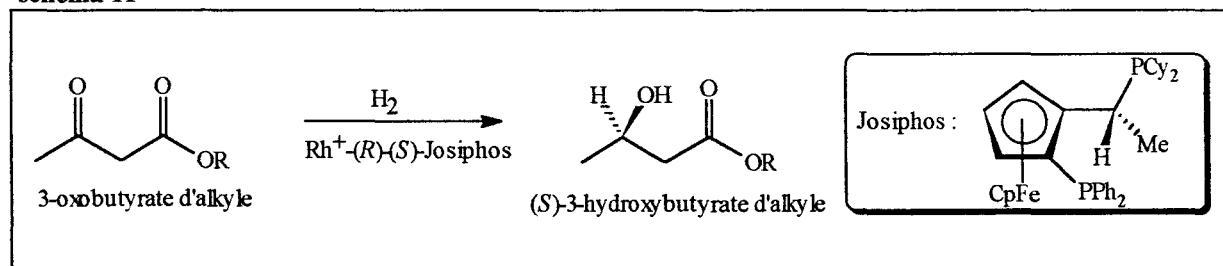
<sup>40</sup> Takahashi, H. ; Hattori, M. ; Chiba, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4477.

schéma 10

**Tableau 2.** Hydrogénation asymétrique de cétoesters en présence de complexes Rh-diphosphine.

substrat	diphosphine	ee (%) ( <i>config.</i> )	réf.
pyruvate de méthyle	(2S,4S)-MCCPM	87 (R)	39
	(2S,4S)-PCCPM	85 (R)	
	(2S,4S)-MCPM	84 (R)	
cétopantoyllactone	(2S,4S)-BCPM	92 (R)	40
3-oxobutyrate d'éthyle	(R)-(S)-Josiphos	97 (S)	38b
		84 (S)	
3-oxobutyrate de méthyle			

schéma 11

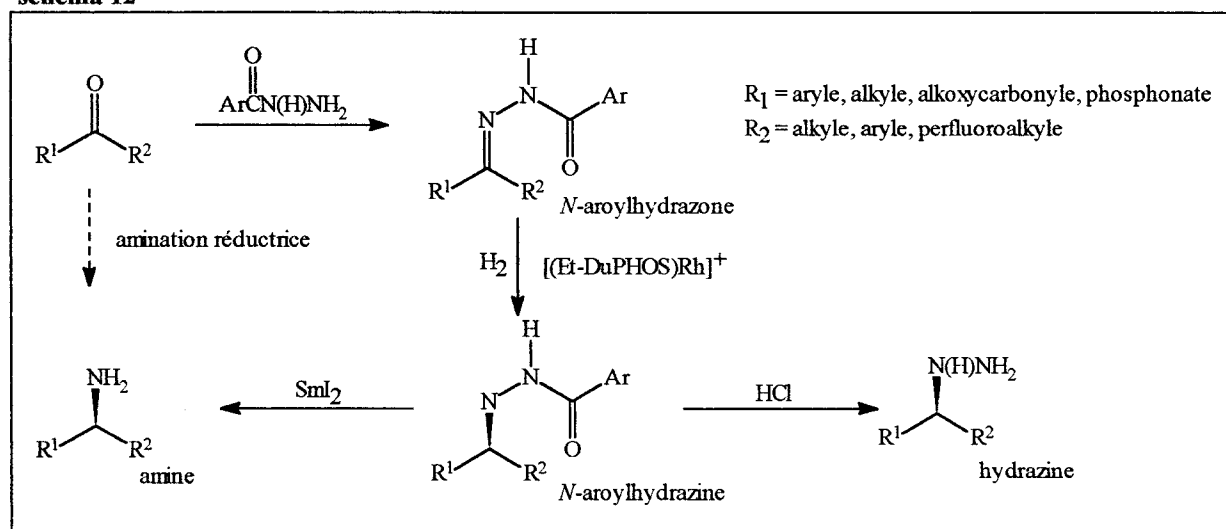


## c) Hydrogénation asymétrique des imines

Initialement rapportée pour quelques substrats spécifiques, l'hydrogénation asymétrique des imines connaît à présent un développement significatif. Si les complexes de l'iridium sont le plus souvent utilisés, des résultats remarquables ont néanmoins été obtenus par

Burk à l'aide de complexes du rhodium modifiés par des ligands bis(phospholanes)<sup>41</sup>. Ces complexes sont des catalyseurs particulièrement efficaces pour l'hydrogénation énantiosélective d'*N*-aroylhydrazones. Cette réaction est l'étape clé d'un procédé d'amination réductrice asymétrique, en trois étapes, permettant la conversion de cétones en amines ou hydrazines chirales (schéma 12).

schéma 12



Cette méthode a permis la synthèse de nombreuses amines de pureté énantiomérique supérieure ou égale à 90%.

### 5.1.2 - Complexes du ruthénium

#### 5.1.2.1 - Synthèse des précurseurs catalytiques

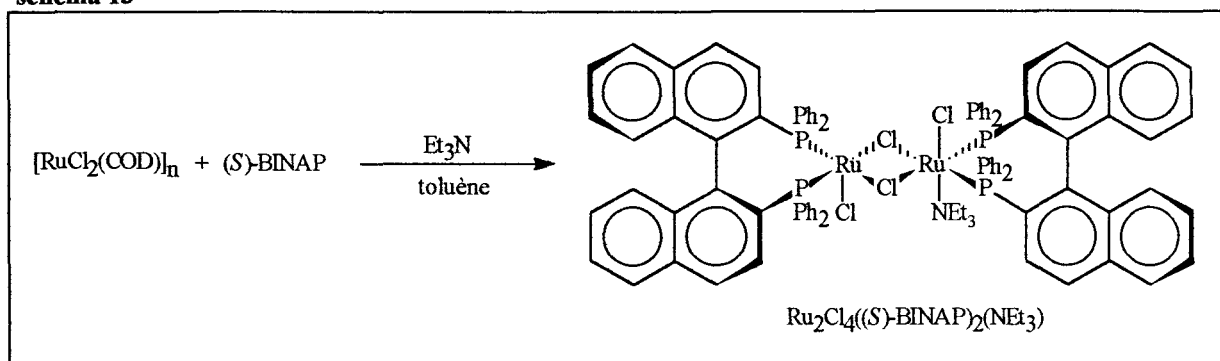
Le premier catalyseur chiral du ruthénium, Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>(DIOP)<sub>3</sub>, a été synthétisé en 1975 par James et coll.<sup>42</sup>, par réaction de RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> avec un excès de DIOP. Mais c'est associés à des ligands à chiralité atropique que les complexes du ruthénium ont révélés leur remarquable capacité à catalyser l'hydrogénation énantiosélective d'une grande variété de substrats oléfiniques et carbonylés. Le premier précurseur catalytique Ru-BINAP décrit par Saburi et coll. est un complexe binucléaire, obtenu à partir du polymère [RuCl<sub>2</sub>(COD)]<sub>n</sub> et de la BINAP en présence de triéthylamine<sup>43</sup> (schéma 13).

<sup>41</sup> Burk, M.J. ; Martinez, J.P. ; Feaster, J.E. ; Cosford, N. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4399.

<sup>42</sup> James, B.R. ; Wang, D.K.W. ; Voigt, R.F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 574.

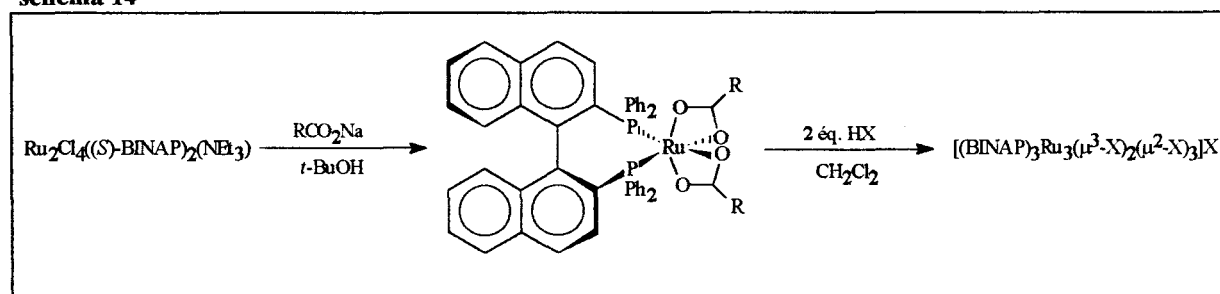
<sup>43</sup> Ikariya, T. ; Ishii, Y. ; Kawano, H. ; Arai, T. ; Saburi, M. ; Yoshikawa, S. ; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 922.

schéma 13



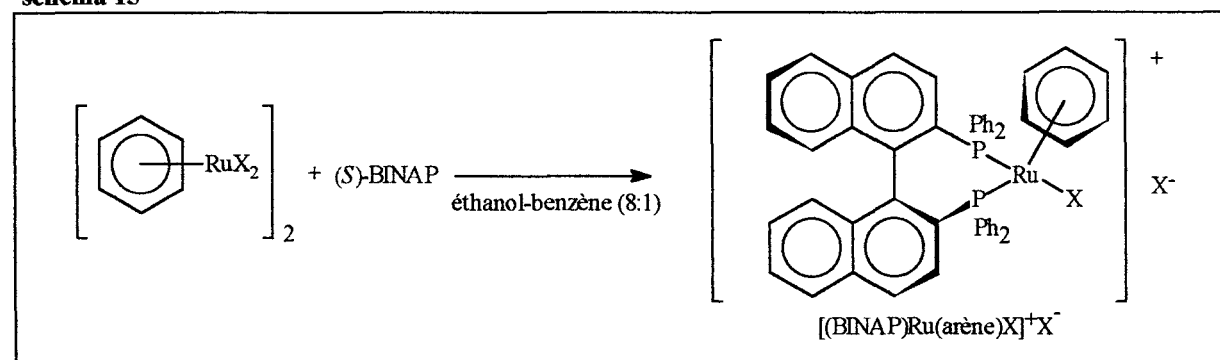
Des complexes mononucléaires dicarboxylates ont été synthétisés à partir du complexe précédent par traitement avec un carboxylate de sodium<sup>44</sup>. Ces complexes sont eux-mêmes des précurseurs d'espèces halogénées, de formule empirique  $[\text{RuX}_2(\text{BINAP})]$ , par addition de deux équivalents d'un acide minéral ( $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ )<sup>45</sup> (schéma 14).

schéma 14



D'autres complexes halogénés de nature cationique<sup>46</sup> ont été synthétisés par réaction de la BINAP avec des précurseurs  $[(\text{arène})\text{RuX}_2]_2$  (schéma 15).

schéma 15



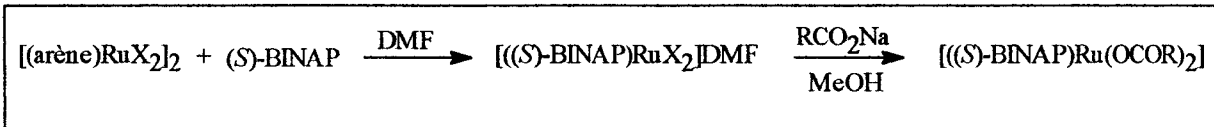
<sup>44</sup> Noyori, R. ; Ohta, M. ; Hsiao, Y. ; Kitamura, M. ; Ohta, T. ; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7117.

<sup>45</sup> Noyori, R. ; Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5856.

<sup>46</sup> Mashima, K. ; Kusano, K. ; Ohta, T. ; Noyori, R. ; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1208.

Ces précurseurs  $[(\text{arène})\text{RuX}_2]_2$  ont permis récemment la préparation de complexes halogénés, utilisés *in situ* en catalyse ou comme précurseurs pour la synthèse de complexes dicarboxylates<sup>47</sup> (schéma 16).

schéma 16



Une méthode de synthèse *in situ* de complexes dicarboxylates de ligands à chiralité atropique (BIPHEMP, MeO-BIPHEP, BINAP) a également été développée par Heiser<sup>48</sup> à partir de précurseurs  $\text{Ru}(\text{COD})(2\text{-méthylallyl})_2$ . Ces précurseurs ont aussi été utilisés par Genêt<sup>49</sup> pour synthétiser des complexes du ruthénium porteurs d'autres diphosphines chirales que la BINAP.

Les complexes du ruthénium modifiés par des diphosphines chirales ont été évalués en hydrogénation asymétrique d'oléfines et de cétones prochirales. Les résultats les plus significatifs sont présentés ci-après.

### 5.1.2.2 - Principales applications

#### a) Hydrogénation asymétrique des oléfines

Les complexes dicarboxylates Ru-BINAP catalysent l'hydrogénation asymétrique d'une large variété d'oléfines fonctionnalisées : les précurseurs d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -aminoacides, les mono- et di-acides carboxyliques  $\alpha,\beta$ - ou  $\beta,\gamma$ -insaturés, ou leurs esters, les alcools allyliques et homoallyliques, les 2-alkylidèncyclopentanones et les énamides sont réduits avec une excellente énantiosélectivité<sup>16, 17, 22</sup> (schéma 17)<sup>50</sup>.

<sup>47</sup> a) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4163.

b) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4053.

<sup>48</sup> Heiser, B. ; Broger, E.A. ; Cramer, Y. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, 2, 51.

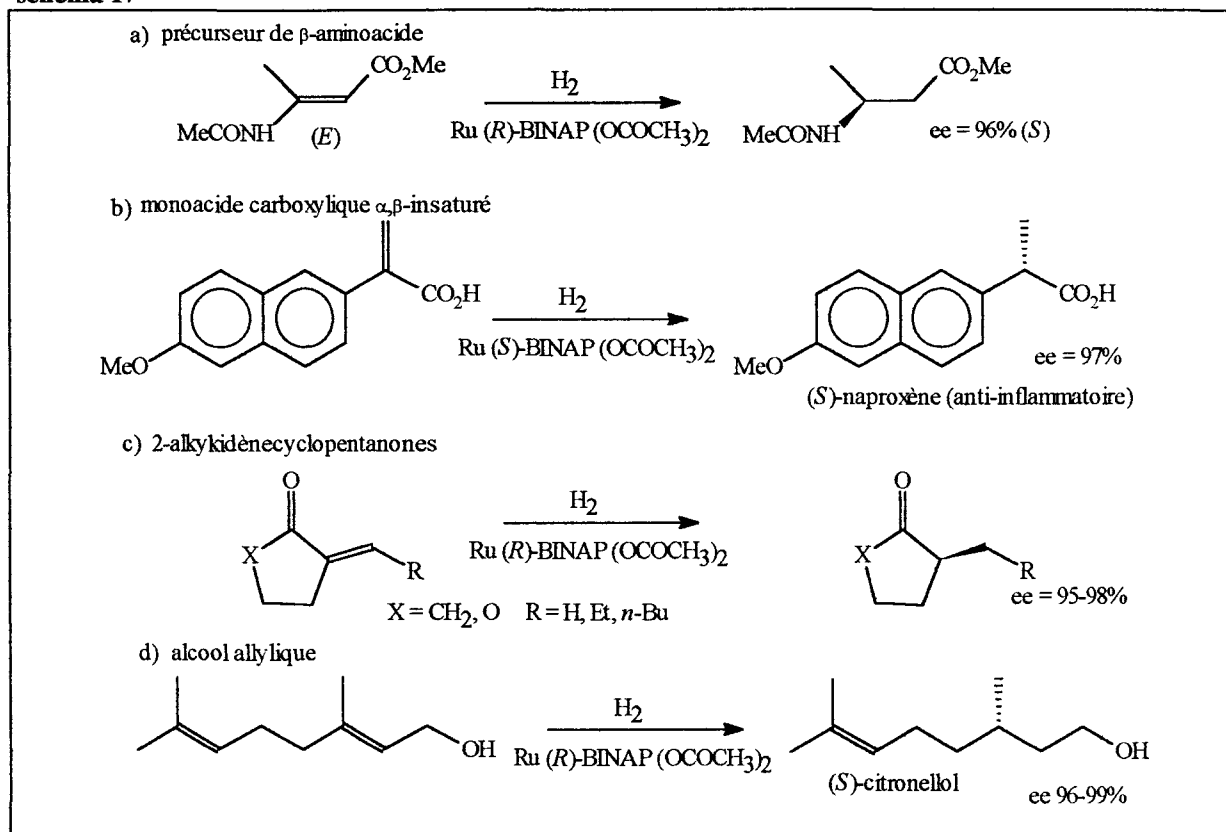
<sup>49</sup> Genêt, J.-P. ; Mallart, S. ; Pinel, C. ; Juge, S. ; Laffitte, J.A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, 2, 43.

<sup>50</sup> a) Lubell, W.D. ; Kitamura, M. ; Noyori, R. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, 2, 543.

b) Noyori, R. *Science*, **1990**, 248, 1194. Noyori, R. ; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 345.

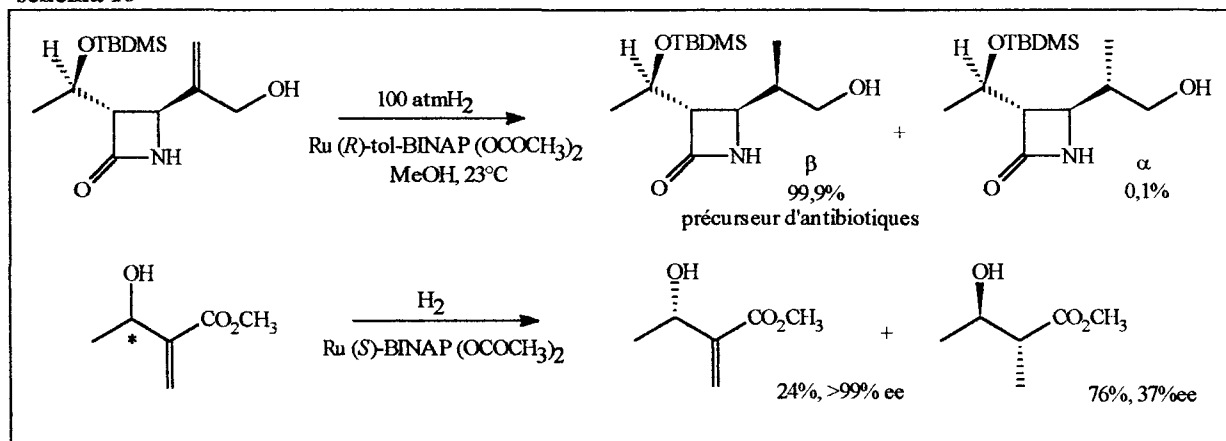
c) Ohta, T. ; Miyake, T. ; Seido, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3797.

schéma 17



Les complexes Ru(BINAP) diacétates ont également été appliqués à l'hydrogénation asymétrique d'un alcool allylique substitué par un fragment chiral<sup>51</sup> et à la résolution d'alcools secondaires allyliques chiraux<sup>52</sup> (schéma 18).

schéma 18



d) Takaya, H. ; Ohta, T. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Inoue, S. ; Kasahara, I. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1596, 4129.

<sup>51</sup> Kitamura, M. ; Nagai, K. ; Hsiao, Y. ; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 549.

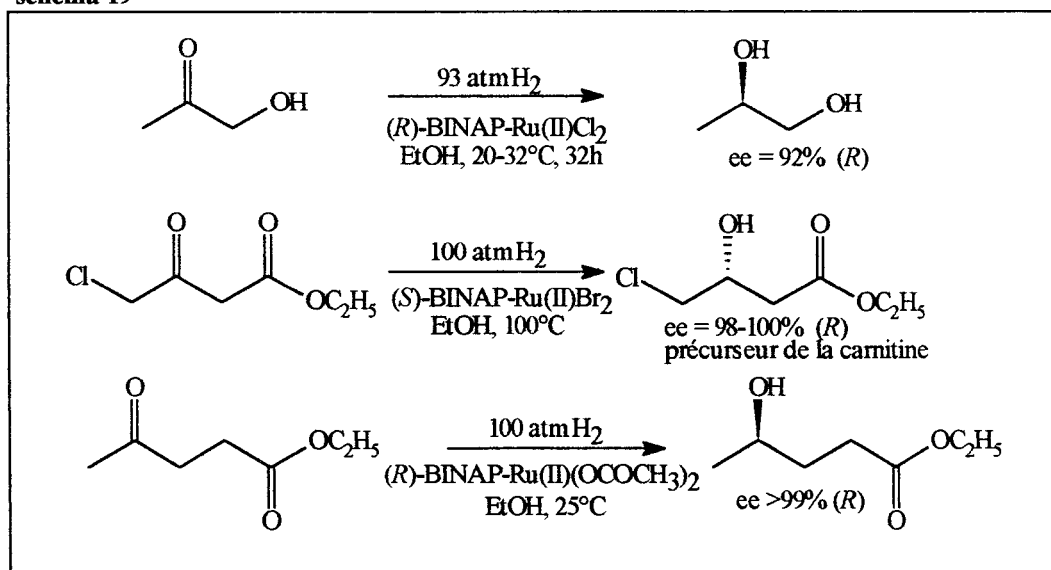
<sup>52</sup> Kitamura, M. ; Kasahara, I. ; Manabe, K. ; Noyori, R. ; Takaya, H. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 708.

Le mécanisme de l'hydrogénation asymétrique des monoacides insaturés par ces complexes du ruthénium a été étudié à l'aide de tests catalytiques sous atmosphère de deutérium ( $D_2$ ) ou d'hydrogène moléculaire, dans le méthanol deutéré ( $D_1$ ) ou non<sup>53</sup>. Les résultats obtenus ont montré qu'un seul des atomes d'hydrogène transférés sur le substrat (position  $\alpha$ ) provenait d'une molécule de  $H_2$ , le second atome d'hydrogène (addition *cis*) étant fourni par le solvant protique. Ce mécanisme, qui fait intervenir une espèce monohydrure, n'est cependant valable que pour les oléfines fonctionnalisées par un groupe acide, puisqu'une étude similaire réalisée à l'aide d'alcools allyliques a mis en évidence l'intervention d'une espèce dihydrure<sup>16</sup>.

### b) Hydrogénation asymétrique des cétones

Les hydrogénations de cétones activées, en présence de complexes Ru-BINAP, ont connu de très nombreuses applications. Les complexes halogénés  $[RuX_2(BINAP)]^{54}$  et  $[(BINAP)Ru(arène)X]X^{46}$  sont des précurseurs catalytiques particulièrement efficaces pour la réduction énantiosélective de cétones  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -fonctionnalisées par des groupements dialkylamino, hydroxyle, alcoxyle, silyloxy, ester, thioester, amide, cétone ou phosphonate<sup>55</sup> (schéma 19).

schéma 19



<sup>53</sup> Ohta, T. ; Takaya, H. ; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7189.

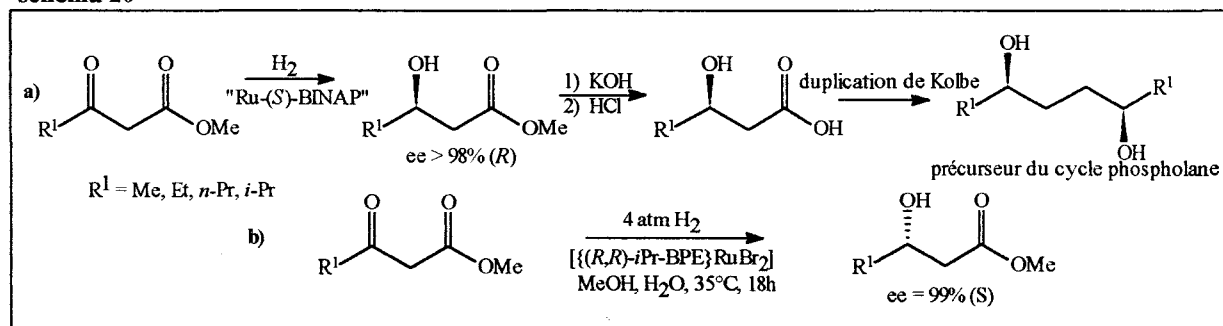
<sup>54</sup> Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Inoue, S. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Ohta, T. ; Takaya, H. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 629.

<sup>55</sup> Kitamura, M. ; Tokuhaga, M. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2931.

L'hydrogénation asymétrique des  $\beta$ -cétoesters, qui conduit par ailleurs aux meilleurs résultats, a reçu le plus important développement. Néanmoins, pour tous les substrats précédemment cités, les alcools secondaires sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques (90-99%). Quelles que soient la position ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) et la nature de l'hétéroatome (N, O, halogène) du groupement fonctionnel, la stéréochimie des produits de réduction est identique. Ces résultats suggèrent que le facteur clé de la stéréodifférenciation est la coordination simultanée sur le centre métallique de l'oxygène du carbonyle à réduire et de l'hétéroatome, pour former respectivement des cycles de chélation à 5, 6 ou 7 chaînons<sup>54</sup>. De plus, chaque alcool énantiomère est accessible avec une pureté énantiomérique équivalente selon la configuration de la BINAP utilisée.

La réduction de  $\beta$ -cétoesters avec des complexes "Ru-BINAP" a été exploitée par Burk pour préparer les  $\beta$ -hydroxyesters chiraux, qui sont des intermédiaires clés dans la synthèse des ligands bis(phospholanes) BPE et DuPHOS<sup>301</sup> (schéma 20a). Ces ligands sont ensuite utilisés en hydrogénation asymétrique et notamment pour synthétiser leurs propres précurseurs<sup>56</sup> (schéma 20b).

schéma 20



Les complexes halogénés Ru(BINAP) ont également été appliqués à l'hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétoesters chiraux<sup>57</sup> (schéma 21) ainsi qu'à la résolution cinétique dynamique de  $\beta$ -cétoesters<sup>58</sup> ou de  $\beta$ -cétophosphonates<sup>55</sup>  $\alpha$ -alkylés racémiques (schéma 22). Lors de ces hydrogénations on observe une double stéréodifférenciation (catalyseur et substrat).

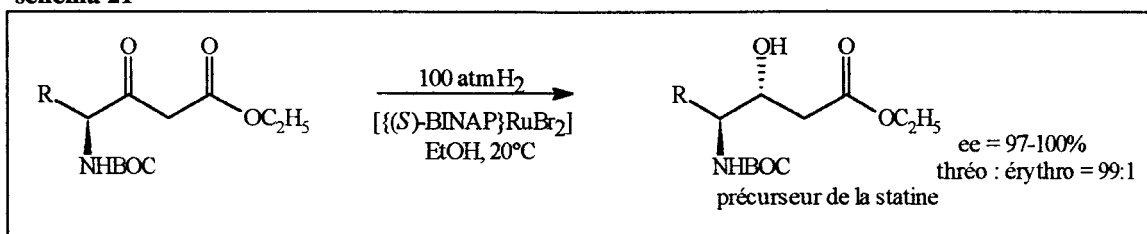
<sup>56</sup> Burk, M.J. *Symposium Sipsy*, (juin 1995, Paris) ; Burk, M.J. ; Gregory, T. ; Haper, P. ; Kalberg, C.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4423.

<sup>57</sup> Nishi, T. ; Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *32*, 4381.

<sup>58</sup> Noyori, R. ; Ikeda, T. ; Ohkuma, T. ; Widhem, M. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Sayo, N. ; Saito, N. ; Taketomi, T. ; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9134.

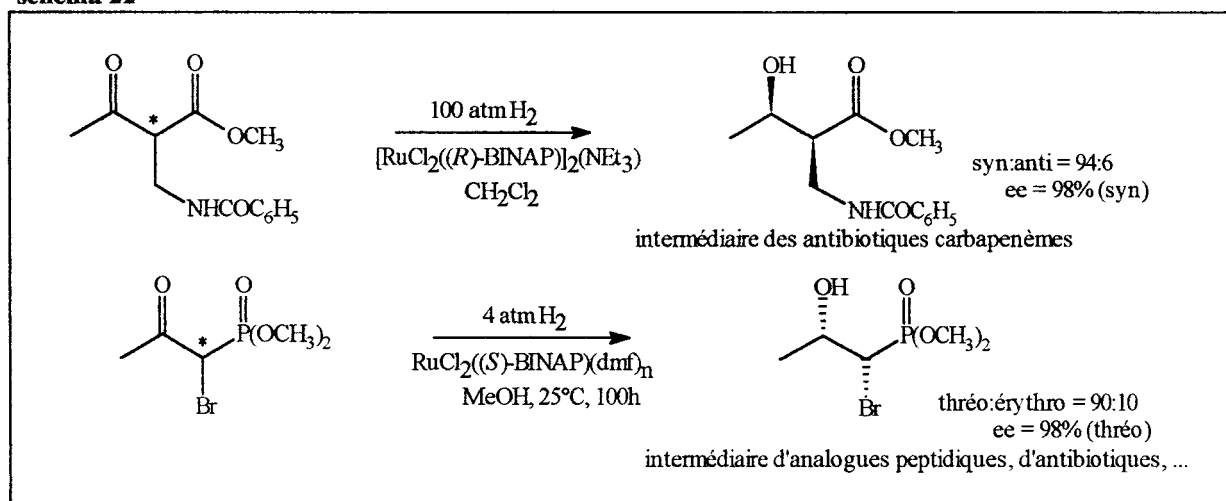


schéma 21



Cette méthode appliquée à l'hydrogénation d'un substrat racémique possédant un centre stéréogénique labile peut, sous certaines conditions<sup>12</sup>, conduire à la formation d'un seul alcool diastéréomère avec un excès énantiomérique élevé. Son application a permis la synthèse d'importants intermédiaires de composés biologiquement actifs<sup>59</sup>.

schéma 22



En résumé, les complexes du ruthénium associés à des ligands biphenyle (BIPHEMP, BICHEP) ou binaphtyles (BINAP) à chiralité atropique sont des inducteurs d'asymétrie particulièrement efficaces pour la réduction d'une large variété d'oléfines et de cétones prochirales. Leur utilisation a permis la synthèse de nombreuses molécules énantiomériquement pures qui sont des intermédiaires clés de principes actifs et a conduit à plusieurs applications industrielles<sup>59</sup>.

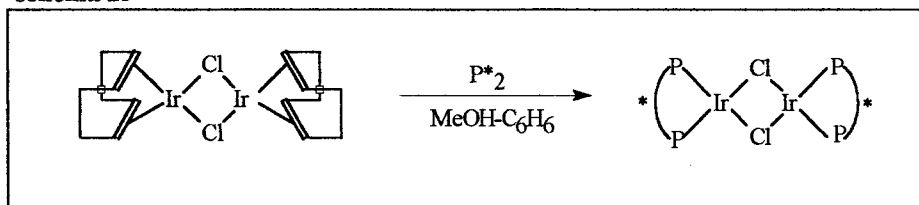
### 5.1.3 - Complexes de l'iridium

<sup>59</sup> Noyori, R. *Acta Chemica Scandinavica*, 1996, 50, 380.

## 5.1.3.1 - Synthèse des précurseurs catalytiques

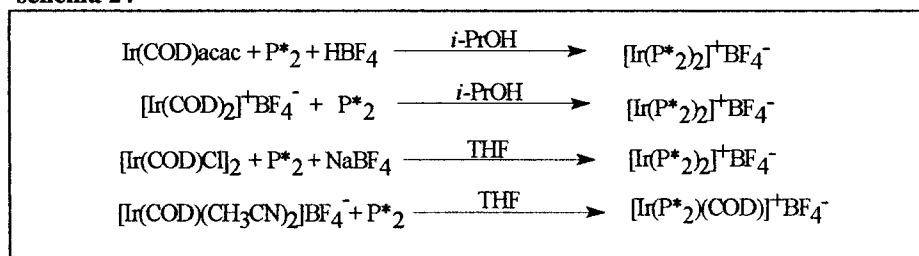
Dans la majorité des cas, les complexes de l'iridium sont synthétisés par analogie avec les complexes du rhodium. Ainsi les complexes sont préparés *in situ*, par réaction du précurseur  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  avec la diphosphine<sup>60</sup> (schéma 23).

schéma 23



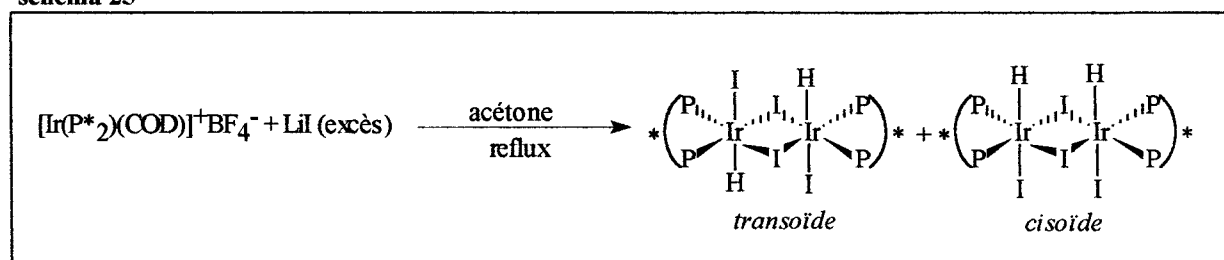
Les complexes cationiques sont préparés *in situ* à partir des précurseurs  $\text{Ir}(\text{COD})\text{acac}$  ou  $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4^{-}$ , ou synthétisés et isolés à partir des précurseurs  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ <sup>62</sup> ou  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4^{-}$ <sup>63</sup> (schéma 24).

schéma 24



Une synthèse de complexes de l'iridium(III) a été décrite par Osborn<sup>64</sup>. Ces complexes existent en solution sous forme de deux dimères qui sont des isomères géométriques (schéma 25).

schéma 25



<sup>60</sup> Spindler, F. ; Pugin, B. ; Blaser, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 558.

<sup>61</sup> Krause, H.W. ; Bhatnagar, A.K. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *302*, 265.

<sup>62</sup> Spogliarich, R. ; Farnetti, E. ; Kašpar, J. ; Graziani, M. ; Cesarotti, E. *J. Mol. Catal.*, **1989**, *50*, 19.

<sup>63</sup> Mashima, K. ; Akutagawa, T. ; Zhang, X. ; Takaya, H. ; Taketomi, T. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *428*, 213.

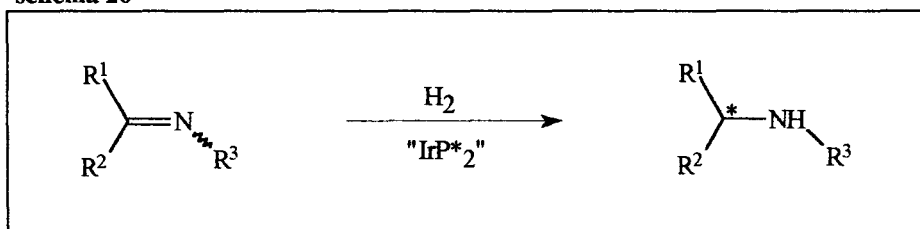
<sup>64</sup> Cheong Chan, Y. Ng ; Osborn, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9400.

## 5.1.3.2 - Principales applications

## a) Hydrogénation asymétrique des imines

Les complexes de l'iridium sont souvent préconisés en hydrogénation asymétrique d'imines (schéma 26). Ces précurseurs catalytiques sont généralement utilisés en présence d'un cocatalyseur tel qu'un iodure<sup>60, 65</sup> (iodure de tétrabutylammonium) ou plus récemment des imides<sup>66</sup> ou des amines protiques<sup>67</sup> (Tableau 3).

schéma 26

**Tableau 3.** Hydrogénation asymétrique d'imines catalysée par des complexes de l'iridium

substrat	précurseur catalytique	additif	conditions atmH <sub>2</sub> /°C/h	ee (%) ( <i>config.</i> )	réf.
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> + (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-MOD-DIOP	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> N <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	100/20/48	45,5 ( <i>S</i> )	65
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> + ( <i>S</i> )-TolBINAP	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	60/20/18	70 ( <i>R</i> )	67
	[Ir((-)-BDPP)HI <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	-	40/30/43	80 (+)	64
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> + ( <i>S,S</i> )-DIOP	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> N <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	20/18/21	66	60
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> + ( <i>R,R</i> )-MOD-DIOP	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> N <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	100/20/48	81,4 (+)	65
	[Ir((+)-DIOP)HI <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	-	100/20/40	63 ( <i>S</i> )	64
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> + ( <i>S,S</i> )-DIOP	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> N <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	20/18/21	52	60
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> + ( <i>S,S</i> )- BCPM	phtalimide	100/2~5/24	85~93 ( <i>S</i> )	66
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> + ( <i>S</i> )-TolBINAP	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	60/20/18	90 ( <i>R</i> )	67

<sup>65</sup> Morimoto, T. ; Nakajima, N. ; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1951.

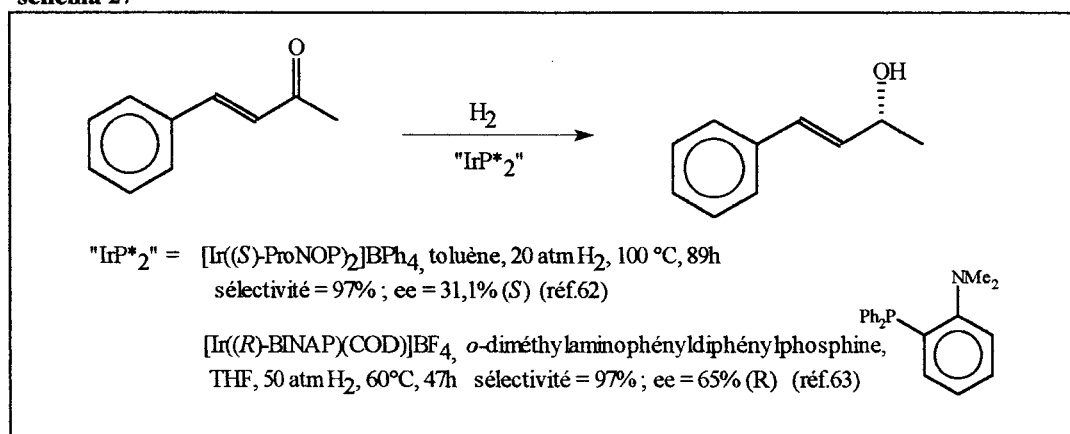
<sup>66</sup> Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, 6, 2661.

<sup>67</sup> Tani, K. ; Onouchi, J.-I. ; Yamagata, T. ; Kataoka, Y. *Chemistry Letters*, **1995**, 955.

## b) Hydrogénation asymétrique des cétones

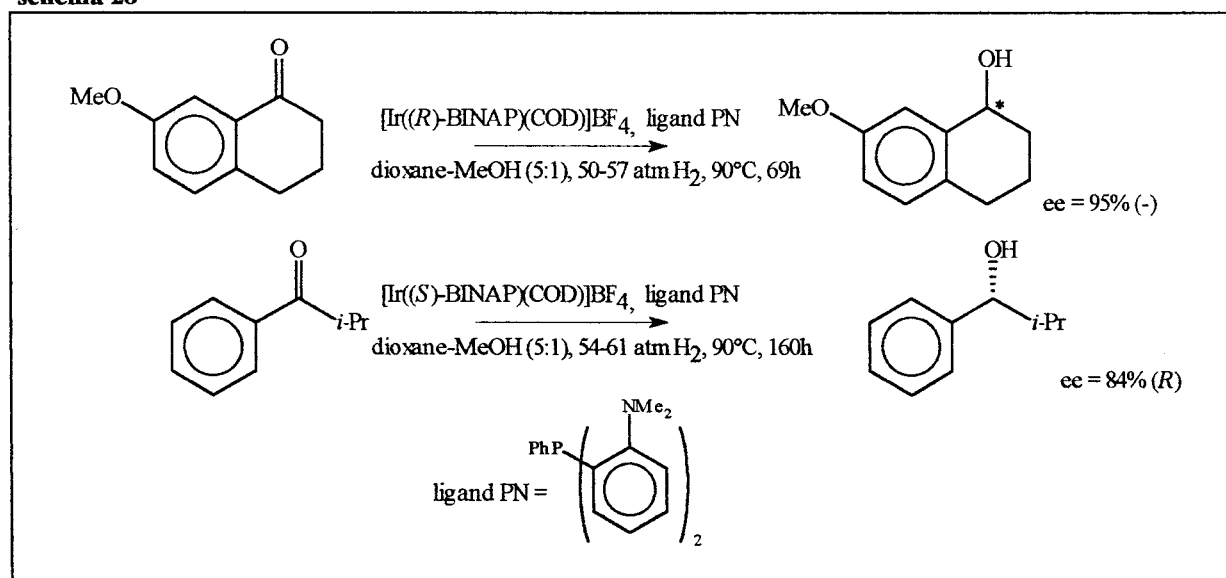
Les complexes de l'iridium sont également des catalyseurs d'hydrogénation asymétrique de dérivés carbonylés. Ils ont ainsi été utilisés pour l'hydrogénation chimiosélective et asymétrique de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées<sup>62,63</sup> (schéma 27).

schéma 27



Le système catalytique constitué du précurseur  $[\text{Ir}(\text{BINAP})(\text{COD})]\text{BF}_4$  et d'un ligand P,N (bis(*o*-*N,N*-diméthylamino)phényl)-phénylphosphine) a récemment permis la réduction énantiosélective de cétones simples cycliques<sup>68</sup> et acycliques<sup>69</sup> (schéma 28).

schéma 28

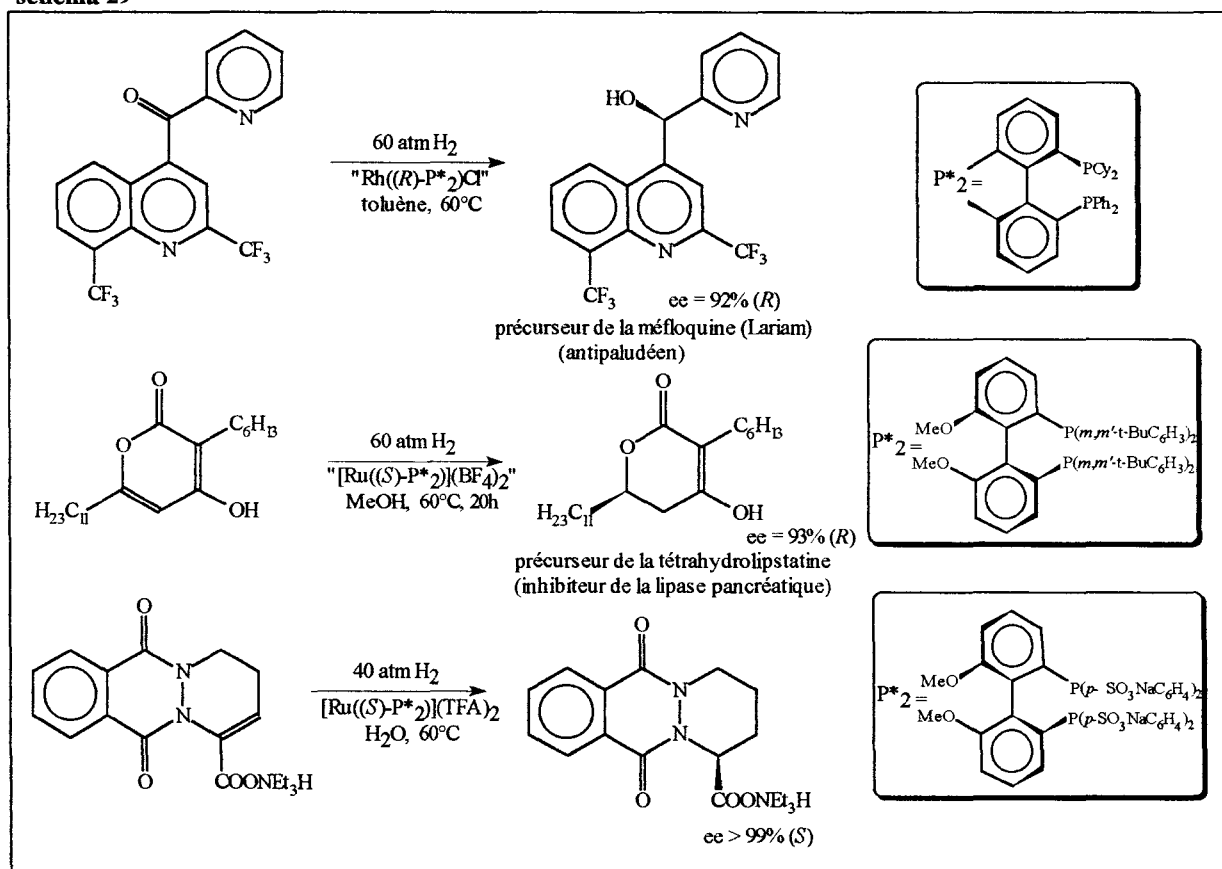


<sup>68</sup> Zhang, X. ; Taketomi, T. ; Yoshizumi, T. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Mashima, K. ; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3318.

<sup>69</sup> Zhang, X. ; Kumobayashi, H. ; Takaya, H. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1994**, *5*, 1179.

En conclusion, les diphosphines chirales sont d'excellents ligands des métaux nobles, générant ainsi des catalyseurs particulièrement efficaces pour l'hydrogénation asymétrique d'une vaste gamme de composés insaturés. Les récents progrès de cette chimie sont marqués par le développement de deux nouvelles familles de diphosphines<sup>70</sup> : les ligands bis(phospholanes) obtenus chez Du Pont de Nemours et les analogues diphenyles de la BINAP, préparés par la compagnie Hoffmann-La-Roche. De nouvelles méthodes de synthèse de ces derniers ligands ont récemment été mises au point, permettant la préparation d'une large variété de diphosphines (plus de 60) à squelette biphenyle dont les atomes de phosphore portent des substituants aryles,  $\alpha$ -furyle,  $\alpha$ -thiényle, cycloalkyles, phényles sulfonés. Un ligand "hybride", dérivé de la MeOBIPHEP et substitué par des cycles phospholane, a également été préparé<sup>71</sup>. Cette diversité des ligands disponibles a été mise à profit pour étudier l'hydrogénation asymétrique de nouveaux substrats non conventionnels (schéma 29).

schéma 29



<sup>70</sup> Albrecht, J. ; Nagel, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 407.

<sup>71</sup> Schmid, R. ; Broger, E.A. ; Cereghetti, M. ; Cramer, Y. ; Foricher, J. ; Lalonde, M. ; Müller, R.K. ; Scalone, M. ; Schoettel, G. ; Zutter, U. *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 131.

## 5.2 - Diamines chirales

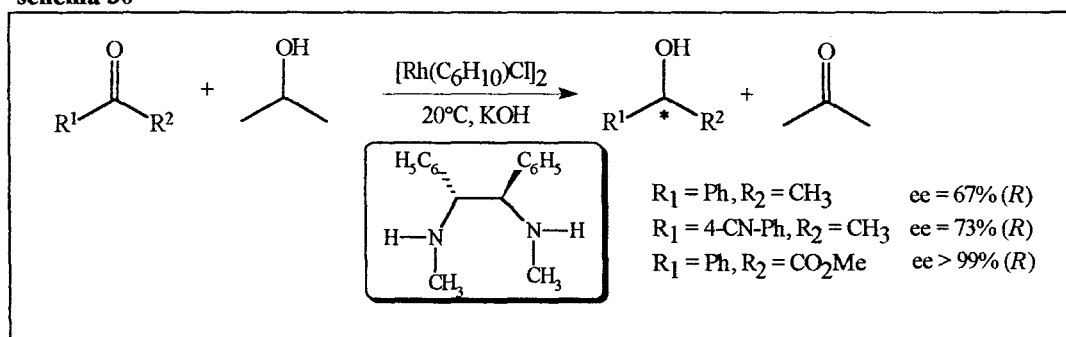
Les succès remportés en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du rhodium ou du ruthénium, associés à des diphosphines chirales, expliquent vraisemblablement le développement tardif des diamines chirales en catalyse homogène<sup>26</sup>. Les ligands azotés se sont cependant imposés récemment en réduction asymétrique par transfert d'hydrogène<sup>24</sup>. Les réactions de transfert d'hydrogène asymétrique ont été répertoriées dans une revue en 1992<sup>24</sup>. Nous présenterons donc dans le paragraphe suivant quelques résultats sélectionnés qui ont fait l'objet de publications parues après cette date.

### 5.2.1 - Complexes du rhodium

Les réactions de transfert d'hydrogène requièrent, pour obtenir des systèmes catalytiques actifs et reproductibles, une préactivation du catalyseur (qu'il soit préformé ou synthétisé *in situ*) en l'absence du substrat. Les catalyseurs du rhodium, générés *in situ*, sont préparés en additionnant la diamine chirale à un précurseur covalent  $[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}]_2$  dans l'isopropanol. Une base forte, telle que KOH, est aussi ajoutée (promoteur).

Les substrats les plus fréquemment réduits par cette méthode sont des cétones simples aromatiques (non fonctionnalisées)<sup>24</sup>. Néanmoins, l'acétophénone et ses dérivés ainsi que des  $\alpha$ -cétoesters (pyruvate de méthyle et phénylglyoxylate de méthyle) ont récemment été réduits à l'aide de diamines chirales de symétrie  $C_2$ <sup>72</sup>. Les meilleurs résultats, en terme d'activité catalytique et d'énantiosélectivité, ont été obtenus avec un ligand 1,2-diphényléthylène-diamine portant des groupements amine secondaire<sup>73</sup> (*N*-méthyle) (schéma 30).

schéma 30



Ces résultats suggèrent que des énantiosélectivités élevées sont atteintes lorsque l'atome d'azote porte deux substituants différents, devenant ainsi un centre chiral lorsqu'il est

<sup>72</sup> Gamez, P. ; Fache, F. ; Mangeney, P. ; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6897.

<sup>73</sup> Gamez, P. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, *6*, 705.

coordiné sur le rhodium. L'augmentation de l'activité catalytique a été interprétée par l'accroissement de la basicité de cette diamine et, dans le cas où la cétone porte un groupement adjacent accepteur de liaison hydrogène, par la possibilité qu'a le substrat de se coordiner sur le métal, d'une part, et sur l'azote du ligand par l'intermédiaire d'une liaison hydrogène d'autre part. Par ailleurs, les fonctions amine du ligand chiral ont été mises à profit pour immobiliser le système catalytique sur un support acide (silice)<sup>74</sup> ou pour l'hétérogénéiser en utilisant un ligand polyamide ou polyuréé<sup>75</sup>. Dans les deux cas, une augmentation de la vitesse de réaction et de l'énantiosélectivité a été observée.

### 5.2.2 - Complexes du ruthénium

Récemment, la réduction asymétrique par transfert d'hydrogène, catalysée par des complexes du ruthénium associés à des ligands diamines, a été étudiée par Noyori<sup>76</sup>. Le premier système catalytique décrit a été préparé en mélangeant le complexe  $[(S,S)\text{-BINAP}]\text{RuCl}_2(\text{DMF})_n$ , une diamine chirale (figure 8) et la potasse dans l'isopropanol<sup>76a</sup>.

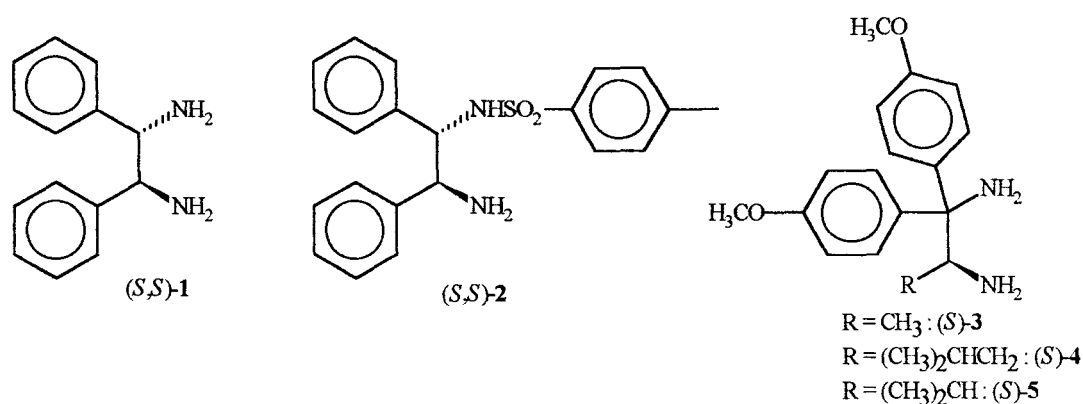


figure 8. Diamines chirales.

Par la suite, le catalyseur a été préparé *in situ* par réaction du complexe  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-mésitylène})]_2$  avec la diamine, au reflux de l'isopropanol<sup>76b</sup>.

Ces systèmes catalytiques ont été évalués en réduction asymétrique de cétones aromatiques<sup>76a, b, d</sup>, d'aldéhydes et de cétones insaturées<sup>76c</sup> (schéma 31). L'isopropanol<sup>76a-c</sup> ou le formiate de triéthylammonium<sup>76d</sup> ont été employés comme source d'hydrogène.

<sup>74</sup> Gamez, P. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, 131, 600.

<sup>75</sup> Gamez, P. ; Dunjic, B. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1417.

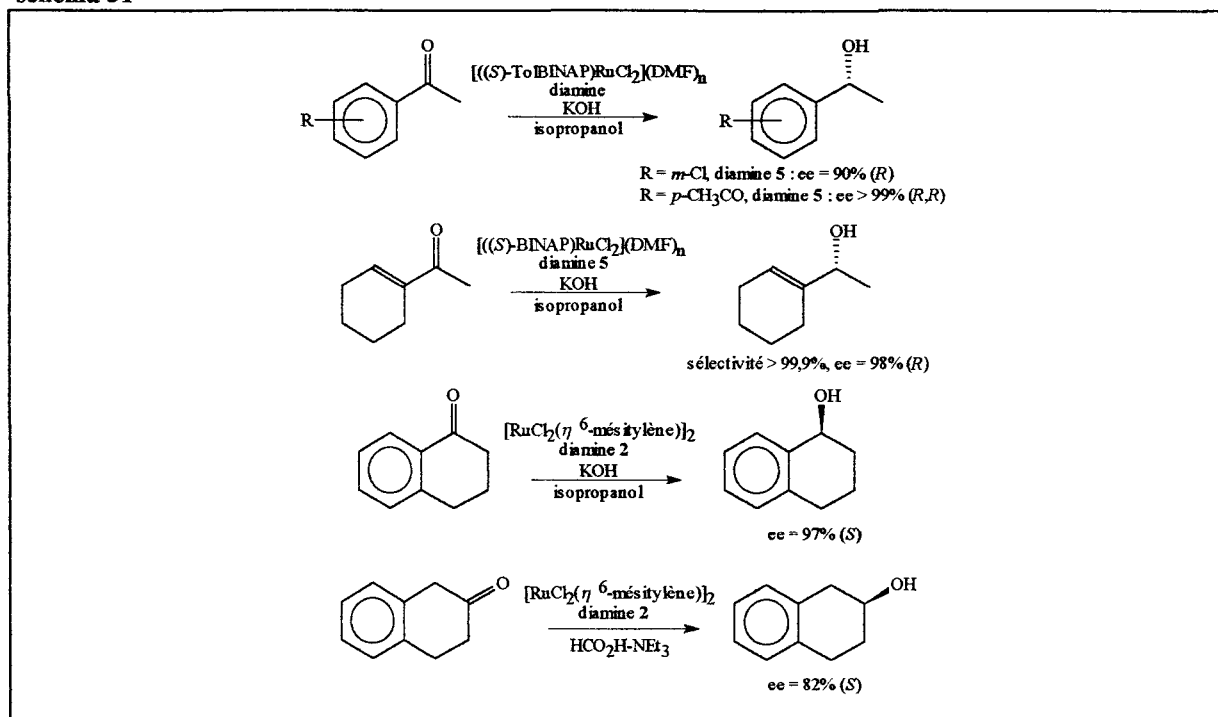
<sup>76</sup> a) Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Hashiguchi, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2675.

b) Hashiguchi, S. ; Fujii, A. ; Takehara, J. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7562.

c) Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 10417.

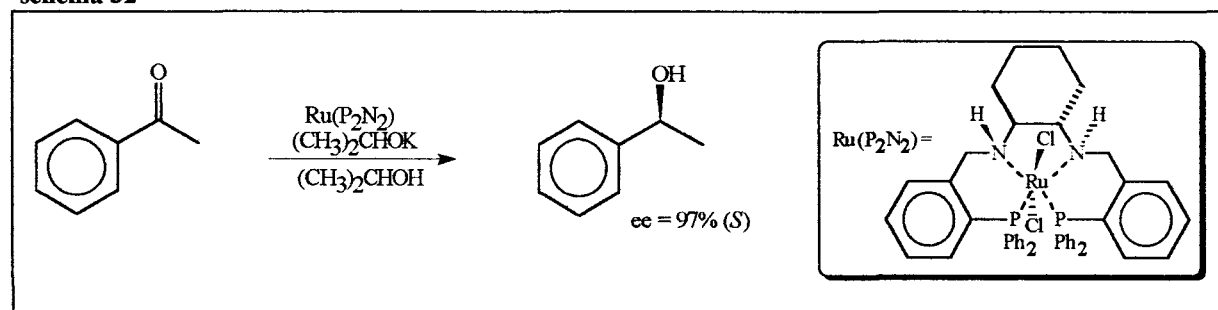
d) Fujii, A. ; Hashiguchi, S. ; Uematsu, N. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2521.

schéma 31



Enfin, à la jonction des deux familles de ligands chiraux diamines et diphosphines, la synthèse d'un ligand tétradentate diphosphine/diamine a été rapportée par Noyori<sup>77</sup>. Un complexe du ruthénium associé à ce ligand est décrit comme un catalyseur efficace pour la réduction asymétrique par transfert d'hydrogène de l'acétophénone et de ses dérivés (schéma 32).

schéma 32



Nous venons de présenter des résultats sélectionnés, acquis récemment en réduction asymétrique à l'aide des ligands diphosphines et diamines. Dans le paragraphe suivant, nous présentons une classe de diphosphines chirales originales synthétisées et utilisées au laboratoire depuis 1978.

<sup>77</sup> Gao, J.-X. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *Organometallics*, **1996**, *15*, 1087.



### 5.3 - Ligands AMPP

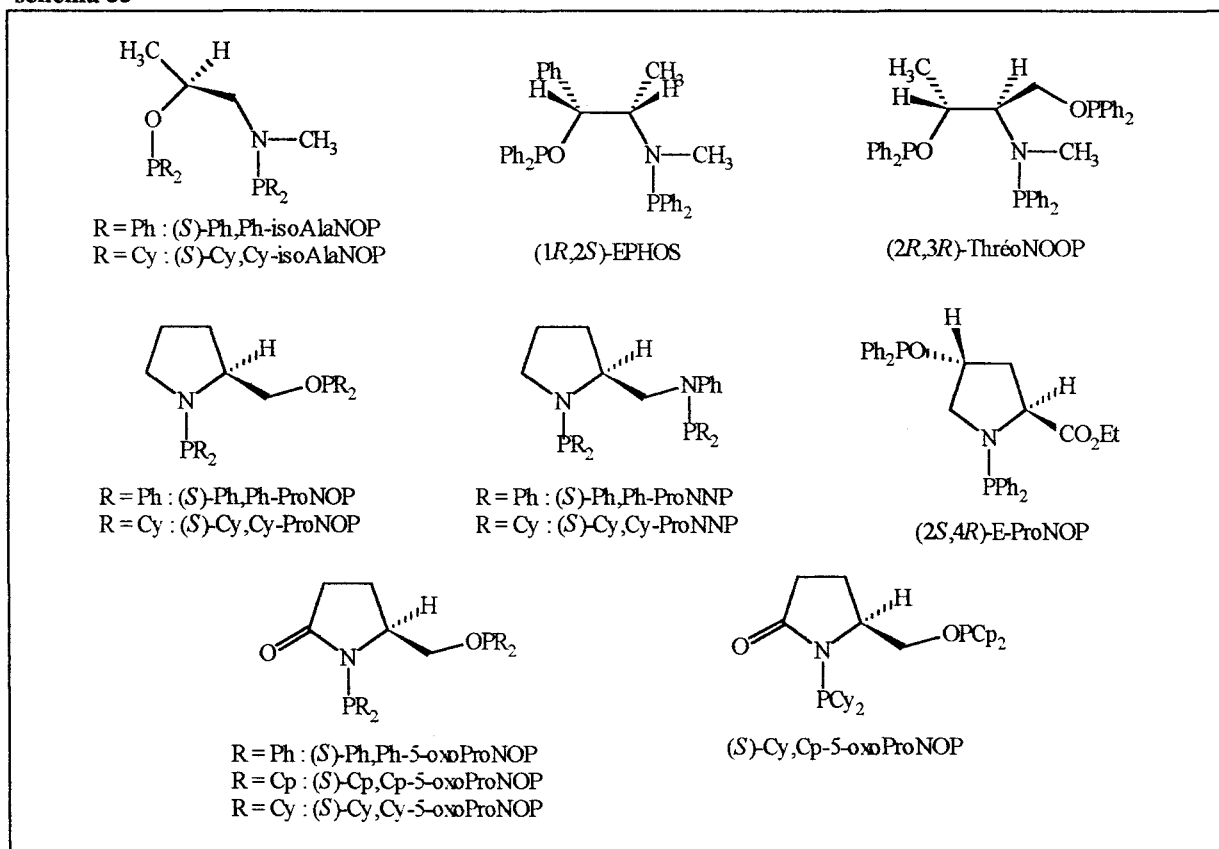
#### 5.3.1 - Généralités

La recherche de nouveaux ligands chiraux accessibles en peu d'étapes, peu onéreux et variés, a conduit le laboratoire, en collaboration avec le laboratoire du Pr. Peiffer à Marseille, à étudier la possibilité de préparer des diphosphines à partir d'aminoalcools et d'acides naturels. Les travaux entrepris dans ce domaine ont abouti à la synthèse et à l'application en catalyse de nombreux ligands bidentates, les aminophosphine-phosphinites (AMPP).

L'originalité des AMPP réside d'une part dans la présence d'hétéroatomes en  $\alpha$  des groupements phosphine et d'autre part dans l'absence d'axe de symétrie  $C_2$ . La diversité de ces ligands<sup>78</sup> (schéma 33) est liée :

- à la possibilité de synthétiser des monodentates (aminophosphinites), des bidentates (bisaminophosphines, amino- et amidophosphine-phosphinites) ou des tridentates (aminophosphine-bisphosphinites et bisaminophosphine-phosphinites)
- à la variété des structures des aminoalcools de départ (linéaires ou cycliques) et des substituants des atomes de phosphore (phényle, cyclopentyle, cyclohexyle).

schéma 33



<sup>78</sup> Mortreux, A. ; Petit, F. ; Buono, G. ; Peiffer, G. *Bull. Soc. Chim. France*, 1987, 631.

### 5.3.2 - Synthèses

Les ligands aryl-AMPP sont préparés en une seule étape par action à température ambiante de chlorodiphénylphosphine (2 équivalents) sur un aminoalcool, dans un solvant anhydre (éther, THF, toluène) et en présence d'un excès de triéthylamine qui permet de neutraliser l'acide formé<sup>78</sup>. Les ligands cycloalkyl-AMPP sont obtenus selon le même protocole, mais une activation thermique est généralement nécessaire, en particulier pour la phosphinylation des fonctions amides (amidophosphine-phosphinites), en raison de l'encombrement stérique et la basicité accrue des chlorodicycloalkylphosphines (schéma 34).

Les ligands mixtes alkyl,aryl-AMPP ou alkyl,alkyl'-AMPP<sup>79</sup> sont eux préparés en deux étapes. La première étape correspond à la synthèse d'un aminophosphinite, obtenu par réaction entre un aminoalcool et un équivalent d'un agent phosphoré, en présence de triéthylamine. Cette réaction passe par un intermédiaire aminophosphine (espèce cinétique) qui évolue vers l'aminophosphinite (espèce thermodynamique) par échanges intra ou intermoléculaires. Lors de la seconde étape, l'aminophosphinite réagit avec un second précurseur phosphoré en présence de triéthylamine.

La synthèse des bisaminophosphines s'effectue également selon le même principe synthétique, mais requiert l'utilisation d'une base forte (butyl lithium) pour obtenir la phosphinylation de la fonction amine exocyclique<sup>80</sup>.

### 5.3.3 - Applications

Les AMPP obtenus ont été évalués dans diverses réactions catalytiques telles l'hydrogénation d'oléfines et de cétones<sup>78-81</sup>, l'hydroformylation d'oléfines<sup>78, 82</sup>,

<sup>79</sup> Hatat, C. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Petit, F. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4139.

<sup>80</sup> Roucoux, A. ; Suisse, I. ; Devocelle, M. ; Carpentier, J.-F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, *7*, 379.

<sup>81</sup> a) Petit, M. ; Mortreux, A. ; Petit, F. *Nouveau Journal de Chimie*, **1983**, *7*, 593.

b) Hatat, C. ; Karim, A. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Petit, F. *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 141.

c) Roucoux, A. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. ; Petit, F. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1993**, *4*, 2279.

d) Hapiot, F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1993**, *5*, 515.

e) Hapiot, F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, *6*, 11.

f) Agbossou, F. ; Carpentier, J.-F. ; Hatat, C. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Betz, P. ; Goddard, R. ; Krüger, C. *Organometallics*, **1995**, *14*, 2480.

g) Roucoux, A. ; Thieffry, L. ; Carpentier, J.-F. ; Devocelle, M. ; Méliet, C. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. Welch A.J. *Organometallics* **1996**, *15*, 2440.

<sup>82</sup> a) Mutez, S. ; Mortreux, A. ; Petit, F. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1911.

b) Pottier, Y. ; Mortreux, A. ; Petit, F. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *370*, 333.

c) Naili, S. ; Carpentier, J.-F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. ; Nowogrocki, G. ; Wignacourt, J.-P. *Organometallics*, **1995**, *14*, 401.

l'hydrosilylation de cétones<sup>78</sup> et d'imines<sup>83</sup>, le couplage carbone-carbone, l'hydrovinylation, la dimérisation linéaire et la cyclodimérisation de diènes conjugués<sup>84</sup>. Des résultats spectaculaires ont notamment été atteints en hydrogénation asymétrique d'oléfines et de cétones prochirales<sup>81</sup> (schéma 35).

schéma 34

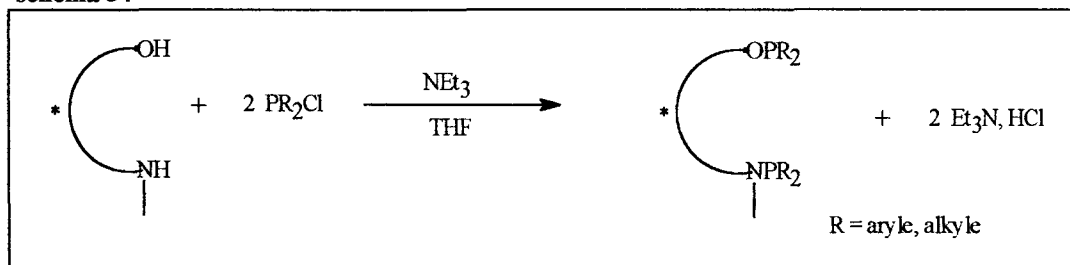
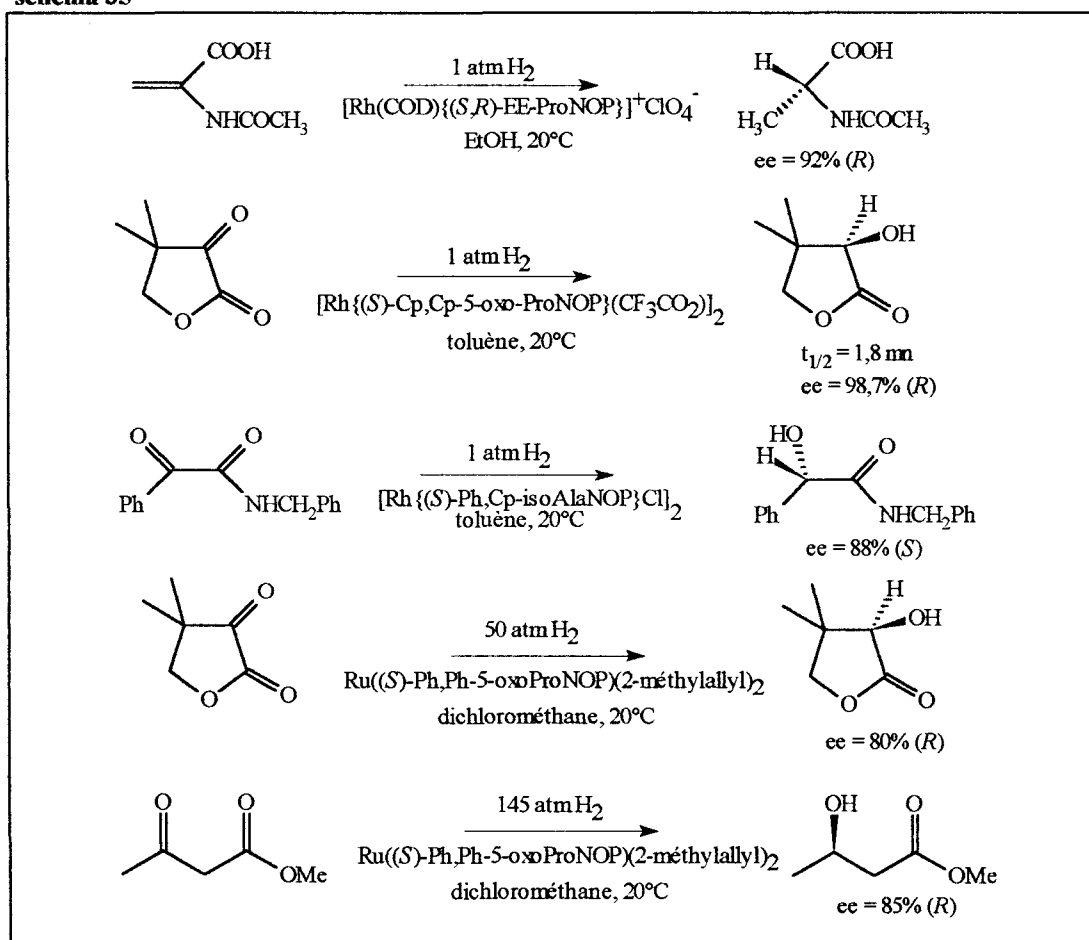


schéma 35



<sup>83</sup> Thèse Nicolas Kokel, Université Lille I, 1988.

<sup>84</sup> a) Denis, P. ; Jean, A. ; Croisy, J.-F. ; Mortreux, A. ; Petit, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1292.

b) El Amrani, M.A. ; Mortreux, A. ; Petit, F. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6515.

c) Suisse, I. ; Bricout, H. ; Mortreux, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 413.

En conclusion, les ligands AMPP sont de bons agents inducteurs d'asymétrie dans diverses réactions catalytiques. Associés à des complexes du rhodium ou du ruthénium, ils constituent des catalyseurs efficaces pour l'hydrogénation énantiosélective de divers substrats insaturés. Ces résultats nous ont amenés à évaluer les AMPP pour la synthèse de précurseurs chiraux d'une molécule cible ayant un intérêt pharmaceutique.

Le chapitre qui suit est consacré à la présentation de cette molécule cible et de son analyse rétrosynthétique. L'activité thérapeutique de ce principe actif et de ses analogues actuellement à l'étude est décrite en introduction.

## Chapitre 2

*Molécule cible SR 58611A*

## 1 - Composés agonistes des récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques

Les récepteurs  $\beta$  de l'organisme, ou récepteurs adrénérgiques (stimulés par l'adrénaline et la noradrénaline), ont été différenciés en  $\beta_1$  et  $\beta_2$  en 1967. Les récepteurs  $\beta_1$  sont localisés au niveau cardiaque et leur stimulation entraîne une tachycardie. La stimulation des récepteurs  $\beta_2$ , présents dans les bronches, se traduit quant à elle par une bronchodilatation. Les principes actifs sélectifs de ces derniers récepteurs, tel le salbutamol, sont ainsi utilisés dans le traitement de l'asthme. A l'inverse, les substances antagonistes des récepteurs  $\beta$ , ou  $\beta$ -bloquants, tel le propranolol, interviennent dans le traitement de l'hypertension. Tous ces composés sont des  $\alpha$ -aminoalcools contenant un alcool secondaire chiral (figure 1).

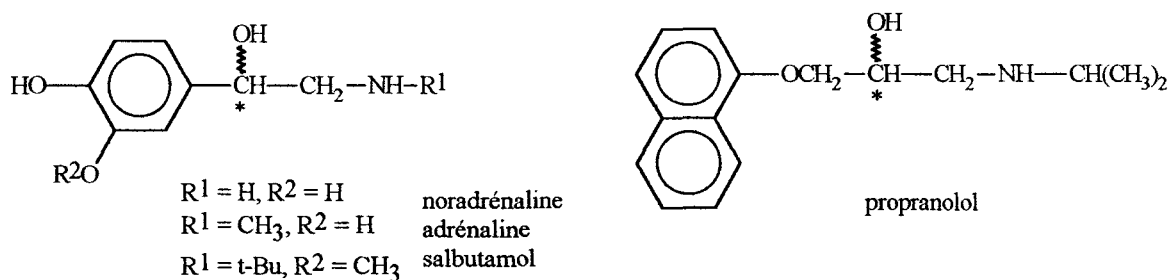


figure 1 - Agonistes et antagoniste des récepteurs  $\beta$ .

Plus récemment, l'existence de récepteurs  $\beta$  atypiques (non- $\beta_1$ , non- $\beta_2$ ) a été mise en évidence. Ces récepteurs, appelés  $\beta_3$ -adrénorécepteurs, sont présents dans différents tissus et organes, tels que le tissu adipeux, l'intestin, le cœur et le système nerveux central. Les molécules agonistes de ces récepteurs sont de fait des principes actifs potentiels pour traiter la dépression, le diabète non insulino-dépendant, ou l'obésité. Ces composés doivent cependant être spécifiques des récepteurs  $\beta$  atypiques pour ne pas présenter d'effets indésirables cardiovasculaires ou  $\beta_2$ -mimétiques. En 1984, les laboratoires Beecham ont rapporté<sup>85</sup> que des dérivés phényléthanolamines comportant deux atomes de carbone asymétriques possédaient des activités hypoglycémiantes et antiobésité, par stimulation sélective des récepteurs  $\beta_3$  (figure 2).

<sup>85</sup> a) Arch, J.R.S. ; Ainsworth, A.T. ; Cawthorne, M.A. ; Piercy, V. ; Sennitt, M.V. ; Thofy, V.E. ; Wilson, C. ; Wilson, S. *Nature*, **1984**, 309, 163.

b) Wilson, C. ; Wilson, S. ; Piercy, V. ; Sennitt, M.V. ; Arch, J.R.S. *Eur. J. Pharmacol.*, **1984**, 100, 309.

c) Beecham group PLC : Eur. Pat. 164700 (1985) ; Eur. Pat. 170121 (1986) ; Eur. Pat. 262785 (1988).

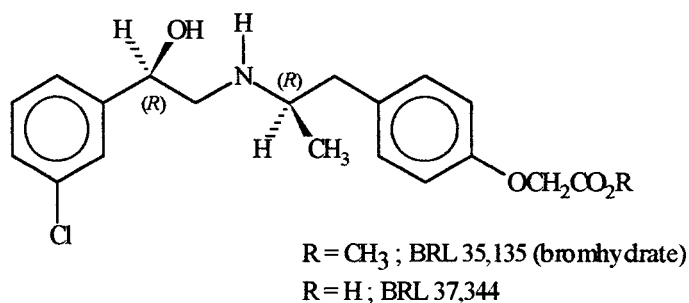


figure 2 - Structure du BRL 35,135 et du BRL 37,344.

Ces composés se comportent cependant comme des agonistes partiels sur les récepteurs  $\beta$  typiques et entraînent l'apparition d'effets secondaires. Plusieurs molécules analogues ont été développées au niveau de la pharmacie mondiale. Ces composés, diastéréoisomériques, ont en commun un motif phényléthanolamine. La substitution *m*éto-chloro du cycle aromatique et la configuration (*R*) du carbone benzylique se sont révélées essentielles pour l'activité  $\beta$ -adrénergique. Les modifications sur le fragment substituant l'atome d'azote ont été apportées afin d'augmenter la sélectivité pour les récepteurs  $\beta_3$ . Les laboratoires Hoffman-La-Roche ont développé une molécule dont la fonction amine, tertiaire, porte deux substituants phényléthanol (figure 3). Ce composé, comportant de fait deux motifs chiraux identiques, est préparé à partir de l'époxyde du *m*-chlorostyrène<sup>86</sup>. La synthèse de cet intermédiaire fait appel à l'hydrogénation asymétrique d' $\alpha$ -cétoester ou d' $\alpha$ -aminocétone, catalysée par des complexes organométalliques homogènes (schéma 3, chapitre 3).

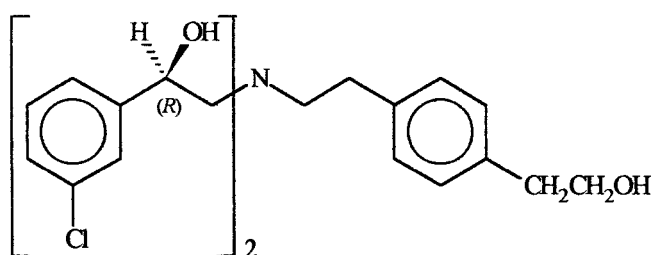


figure 3 - Structure du RO 40-2148.

Un composé phényléthanolamine contenant un cycle benzodioxole a par ailleurs été évalué par les laboratoires American Cyanamid<sup>87</sup> (figure 4). La méthode de préparation fait appel aux deux synthons chiraux que sont l'époxyde du *m*-chlorostyrène et la 3,4-diméthoxy-

<sup>86</sup> Hoffman-La-Roche & Co A.G. : Eur. Pat. 198412 (1986) ; Eur. Pat. 386603 (1990).

<sup>87</sup> Bloom, J.D. ; Dutia, M.D. ; Johnson, B.D. ; Wissner, A. ; Burns, M.G. ; Largis, E.E. ; Dolan, J.A. ; Claus, T.H. *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 3081.

amphétamine, obtenue à partir de la L-DOPA. La synthèse de l'époxyde fait intervenir la réduction asymétrique d'une cétone  $\alpha$ -halogénée, catalysée par une oxazaborolidine (schéma 6a, chapitre 3).

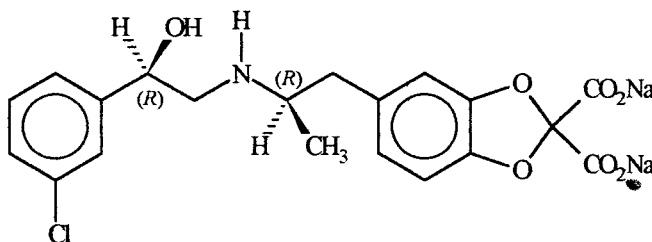


figure 4 - Structure du CL 316243.

Les laboratoires Sanofi ont pour leur part développé des dérivés phényléthanolaminotétralines (PEATs). De nombreux analogues PEAT ont été synthétisés sous forme de diastéréoisomères purs, en faisant varier les configurations des carbones C-2 benzylique ou C-2' du motif tétraline, ainsi que les substituants des noyaux aromatiques. Leur évaluation<sup>88</sup> a révélé que l'activité et la sélectivité les plus élevées sont obtenues pour le stéréoisomère (2*R*, 2'*S*), portant des substituants chlore en *mé*ta (noyau benzénique) et alkoxy en 7 (noyau tétrahydronaphtalénique), nommé SR 58611A (figure 5).

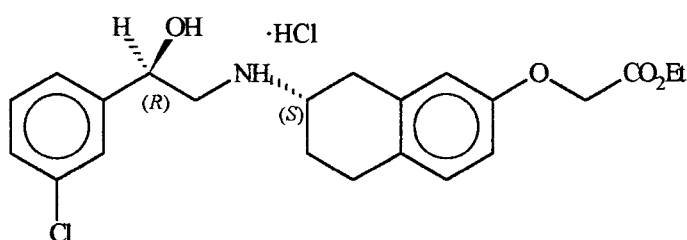


figure 5 - Structure du SR 58611A.

Des études ultérieures ont mis en évidence que le remplacement du substituant alkoxy (OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et) par un groupement alkyle isostérique ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et) permet d'augmenter la sélectivité du principe actif<sup>89</sup>. Le composé SR 59062A, correspondant au stéréoisomère (2*R*, 2'*R*), est ainsi quatre fois plus actif et sélectif que le SR 58611A.

<sup>88</sup> Cecchi, R. ; Croci, T. ; Boigegrain, R. ; Boveri, S. ; Baroni, M. ; Boccardi, G. ; Guimbard, J.P. ; Guzzi, U. *Eur. J. Med. Chem.*, **1994**, *29*, 259.

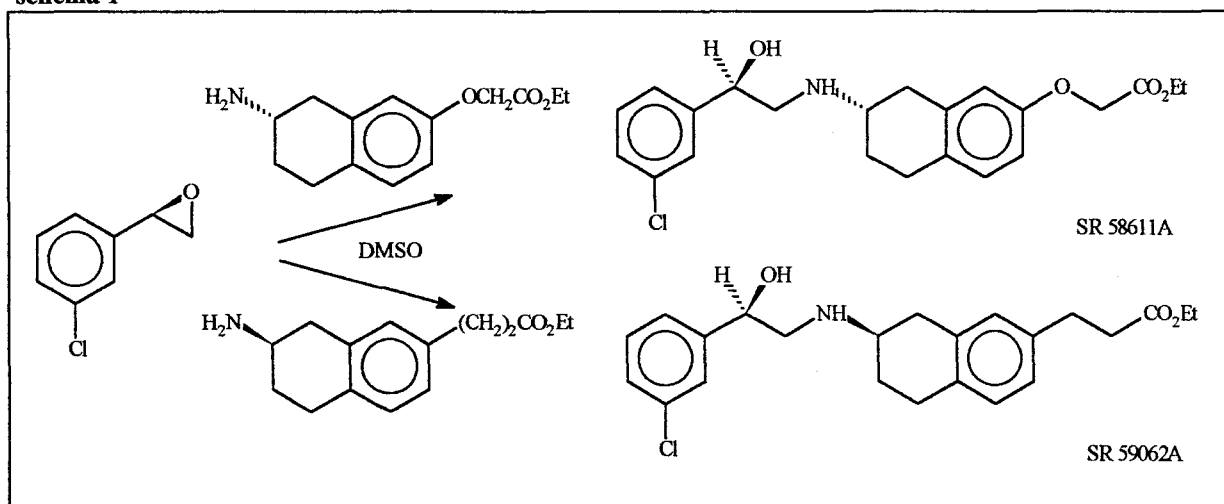
<sup>89</sup> Badone, D. ; Guzzi, U. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1994**, *4*, 1921.



## 2 - Méthodes actuelles de préparation du SR 58611A

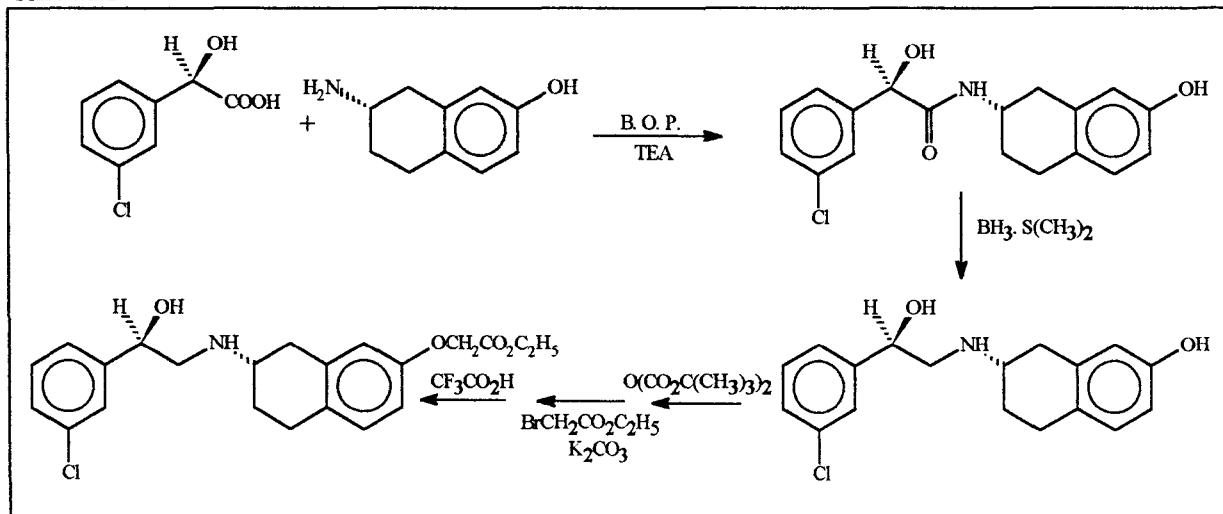
Les composés SR 58611A et SR 59062A ont été synthétisés par alkylation de la 2-amino-tétraline, convenablement substituée en 7 et énantiomériquement pure, avec l'époxyde du *m*-chlorostyrène de configuration (*R*) (schéma 1). Les synthons amines sont préparés à partir de la 2-amino-7-méthoxytétraline, énantiomériquement pure, obtenue par résolution à l'aide de l'acide mandélique ou par synthèse asymétrique<sup>88</sup> à partir de l'anisole et de l'anhydride *N*-(trifluoroacétyl) aspartique de configuration (*S*).

schéma 1



Dans le cas du SR 58611A, une seconde méthode de préparation a été développée, par réaction de la 2-amino-7-hydroxytétraline avec l'acide 3-chloromandélique. La réduction de l'amide obtenu, puis l'alkylation de la fonction phénolique conduit au composé final (schéma 2).

schéma 2



### 3 - Analyse rétrosynthétique

La recherche de voies de synthèse utilisant l'hydrogénation asymétrique pour la création des motifs chiraux du SR 58611A, nous a conduits à étudier de nouvelles voies d'accès à cette molécule cible. L'analyse rétrosynthétique proposée (schéma 3a) débute par l'ajout d'un groupement auxiliaire sur la molécule finale. La seconde transformation antithétique fait passer d'un amide à son équivalent énamide, correspondant dans le sens synthétique à la seconde étape clé d'hydrogénation asymétrique. Cet énamide peut s'obtenir par formylation d'un intermédiaire énamine, résultant de la condensation entre un  $\beta$ -aminoéther et la 2-tétralone. Le dérivé alkoxylé est issu d'un aménagement fonctionnel, correspondant à la protection de la fonction hydroxyle d'un  $\beta$ -aminoalcool. Celui-ci est à son tour accessible par hydrogénation énantiosélective d'un substrat  $\alpha$ -aminocétone, soit la première étape clé de cette synthèse. Cette voie aminocétone constitue une synthèse multistade de type récurrente, ou linéaire, de la molécule cible. Une variante de cette voie d'accès a également été proposée (schéma 3b) ; cette dernière implique la synthèse initiale d'un substrat comportant les fonctions cétone et énamide prochirales. On accéderait alors au produit final par la réduction simultanée ou consécutive de ces deux doubles liaisons.

L'essentiel de nos travaux a été consacré à la synthèse récurrente présentée dans le schéma 3a. Une synthèse linéaire est réalisée en transformant étape par étape un produit intermédiaire unique. Dans le cas du SR 58611A, les deux matières premières utilisées sont le chlorhydrate de 2-amino-3'-chloroacétophénone et la 7-méthoxy-2-tétralone.

schéma 3a

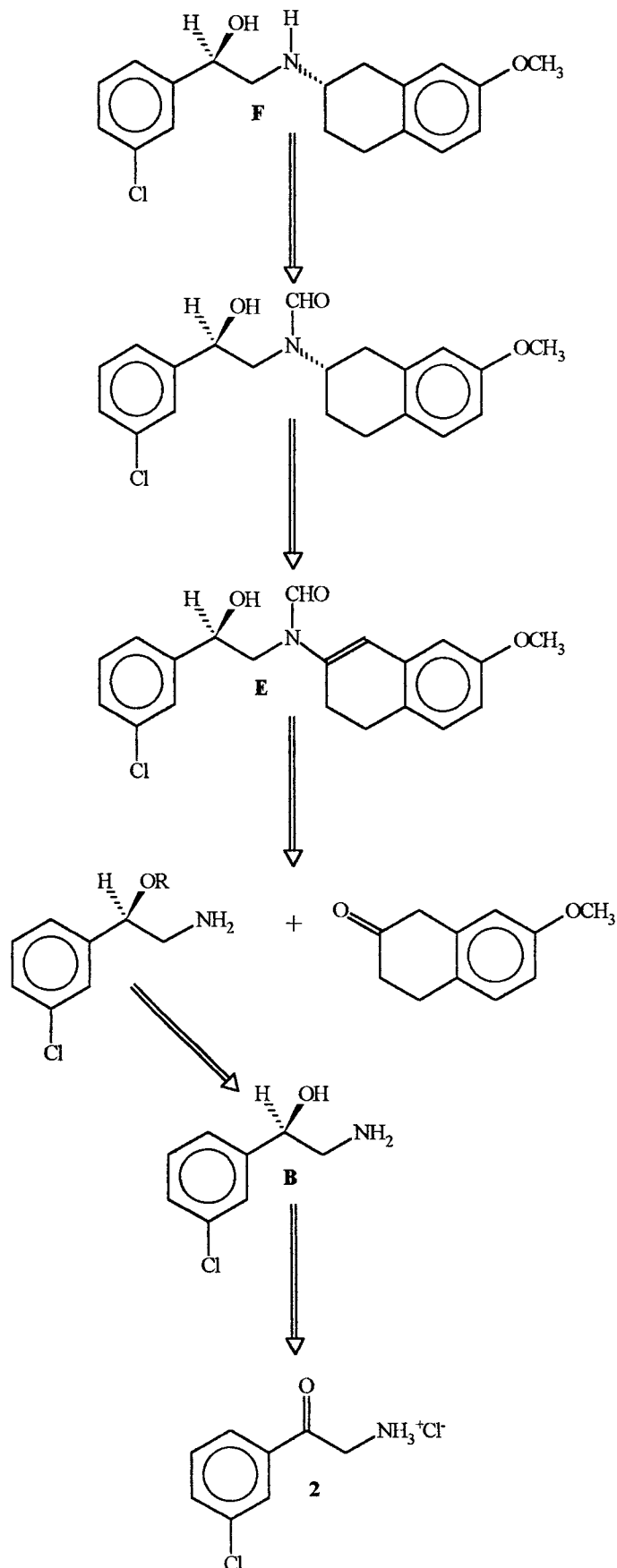
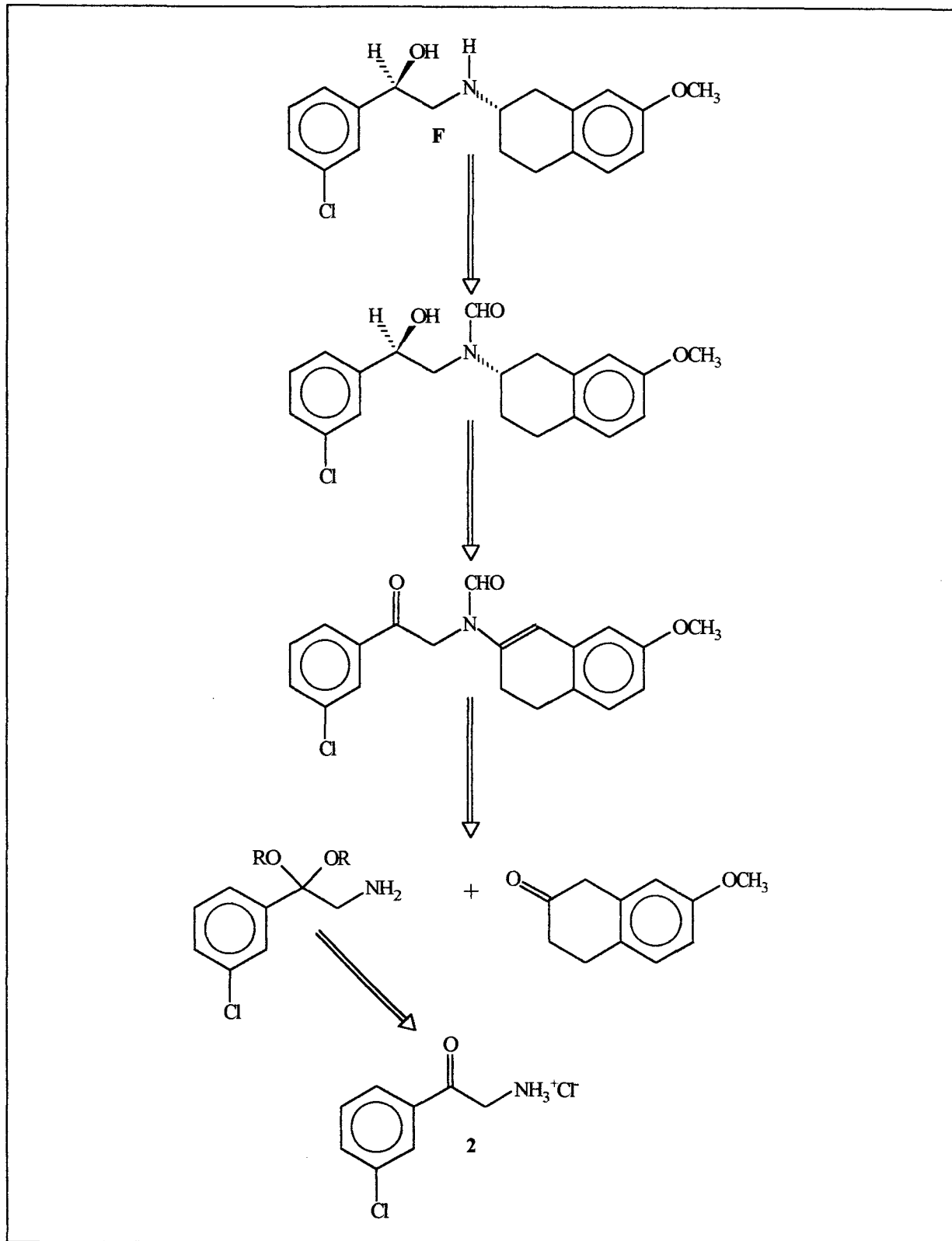
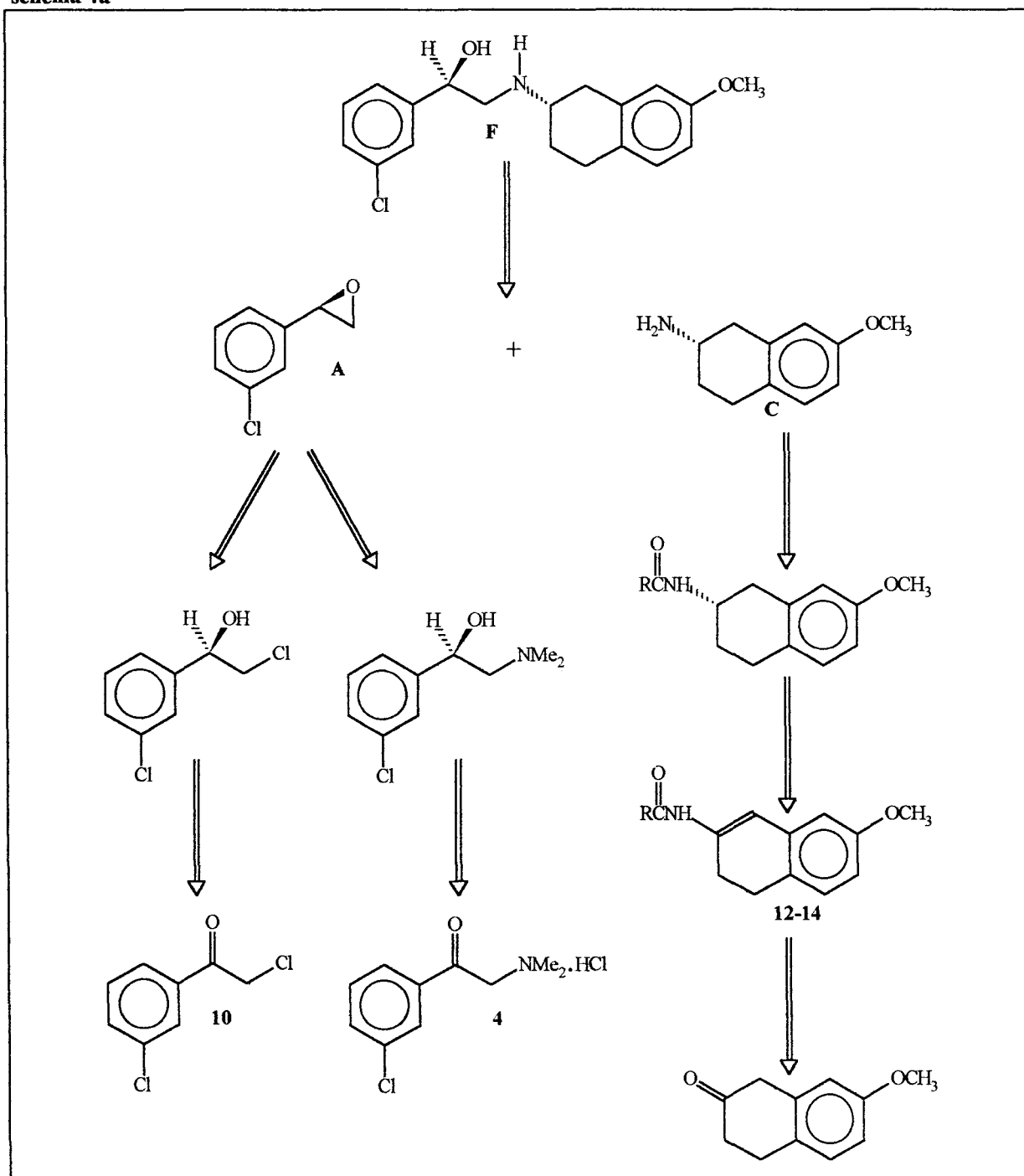


schéma 3b



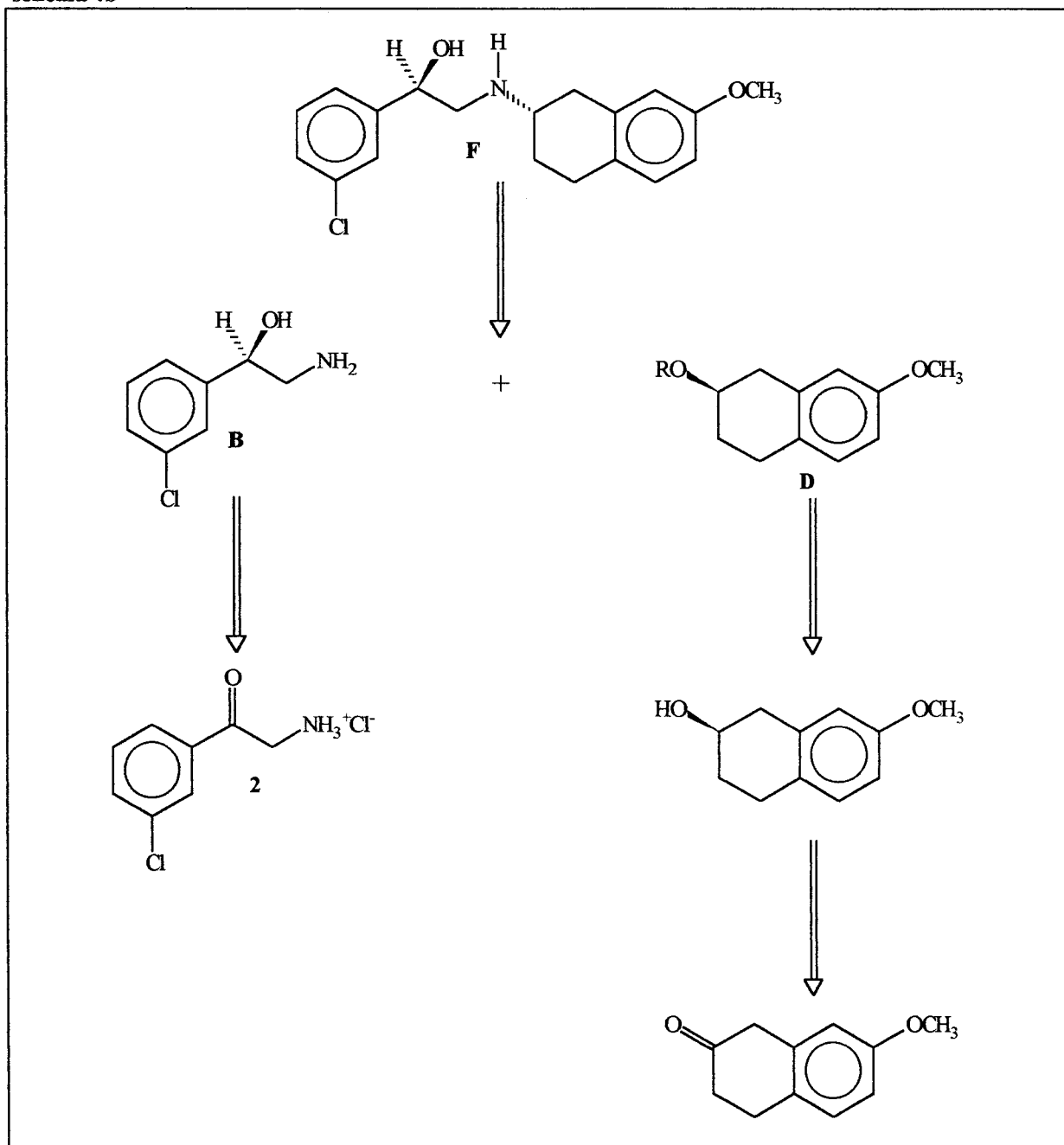
Une méthode alternative économique est une synthèse convergente. Celle-ci fragmente la molécule cible en plusieurs synthons qui peuvent alors être produits indépendamment. Dans le cas du SR 58611A, la molécule finale résulte classiquement de l'addition d'un synthon donneur ( $d^0$ ) 2-amino-7-méthoxytétraline **C** et d'un synthon accepteur ( $a^2$ ), l'époxyde du *m*-chlorostyrène **A**. Nous avons donc recherché de nouvelles voies d'accès à ces fragments chiraux utilisant l'hydrogénation asymétrique homogène de composés insaturés fonctionnalisés (schéma 4a).

schéma 4a



D'autre part, en inversant la polarité des synthons, on peut envisager l'utilisation d'un synthon donneur ( $d^0$ ) 3'-chloro-2-amino-1-phényléthanol **B** et d'un synthon accepteur ( $a^1$ )<sup>90</sup> **D**, dérivé du 7-méthoxy-2-tétralol. Le couplage final de ces fragments devrait alors s'effectuer selon une réaction  $SN_2$  (schéma 4b).

schéma 4b



<sup>90</sup> Laszlo, P. *Logique de la Synthèse Organique* ; Ellipses, Paris, 1993.

Les chapitres qui suivent rassemblent les résultats de nos travaux de recherche, consacrés au développement de voies de synthèse du SR 58611A, utilisant l'hydrogénation asymétrique pour la création des motifs chiraux. Afin d'élargir le champ d'application des AMPP, les réactions d'hydrogénation ont été étudiées, pour la majeure partie, à l'aide de complexes du rhodium ou du ruthénium associés à ces ligands.

Après avoir présenté les synthèses organiques développées dans le cadre d'une synthèse linéaire afin de créer les groupements fonctionnels et les insaturations requises (chapitre 3), nous exposerons les résultats des réactions d'hydrogénation asymétrique de substrats (cétones fonctionnalisées, chapitre 4 ; énamides, chapitre 5) destinés plus spécifiquement à la synthèse convergente de la molécule cible.

## Chapitre 3

### *Synthèses asymétriques récurrentes du SR 58611A*



## 1 - Introduction

Nous avons vu précédemment qu'une synthèse asymétrique récurrente de la molécule cible pouvait être proposée (schéma 3a, chapitre 2). Une seconde synthèse linéaire, plus ambitieuse parce qu'utilisant une double hydrogénation asymétrique, a également été envisagée (schéma 3b, chapitre 2). Dans ce chapitre, nous présentons l'étude des étapes successives de la première de ces deux voies d'accès, que l'on pourrait qualifier de monoinsaturée. Cette synthèse a été développée en utilisant un produit de départ modèle, disponible commercialement, le 2-amino-1-phényl-éthanol, racémique. Après optimisation des différentes étapes, les réactions correspondantes peuvent alors être transposées à la préparation de la molécule cible, à partir de l'intermédiaire **B** énantiomériquement pur.

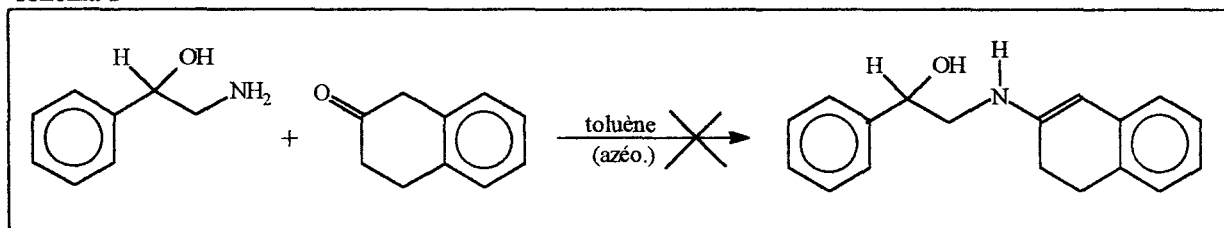
## 2 - Voie monoinsaturée

Un schéma général des étapes de cette synthèse est présenté en annexe.

### 2.1 - Réaction du 2-amino-1-phényl-éthanol avec la tétralone

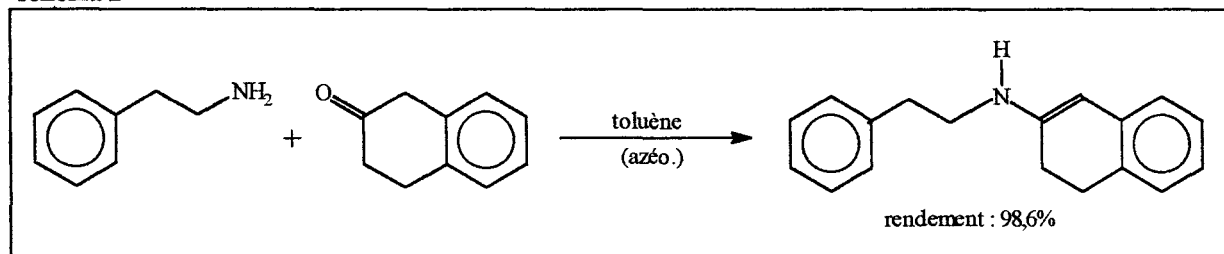
La réaction conduite selon une procédure azéotropique n'est pas sélective et fournit un mélange complexe de produits (schéma 1).

schéma 1



Leur formation est liée à la réactivité du groupement hydroxyle puisqu'une réaction identique utilisant la phénéthylamine fournit spécifiquement l'énamine (schéma 2).

schéma 2



Un aménagement fonctionnel est donc nécessaire préalablement à cette étape, afin de masquer le site réactionnel alcoolique. Ce dernier moins réactif que le groupement amine primaire, vis-à-vis des électrophiles, ne peut être protégé sélectivement qu'après blocage de la fonction azotée.

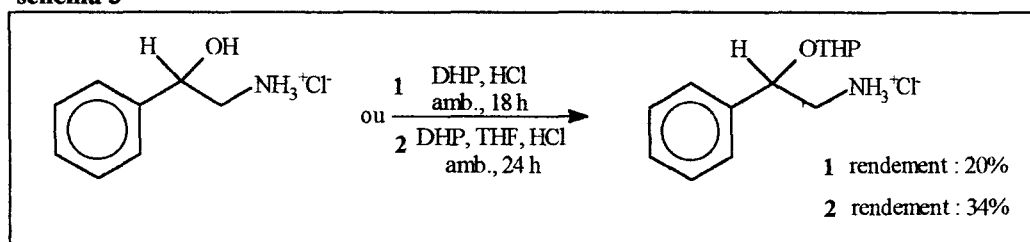
Nous avons ainsi réalisé plusieurs protections et régénérations successives afin de mettre au point la synthèse d'un amino-alcool portant la protection adéquate sur la fonction hydroxyle.

## 2.2 - Synthèse de l'amino-alcool protégé

### 2.2.1 - Protection de la fonction amine

La solution la plus immédiate pour introduire un groupement protecteur sur la fonction hydroxyle en un minimum d'étapes est de conserver le groupement amine bloqué sous forme chlorhydrate. La transformation de l'alcool en acétal par réaction avec le dihydropyranne, sans solvant et en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, est cependant réalisée avec un rendement médiocre (schéma 3). Dans les conditions opératoires utilisées, la conversion du produit de départ est limitée par l'insolubilité du sel dans l'éther d'énol.

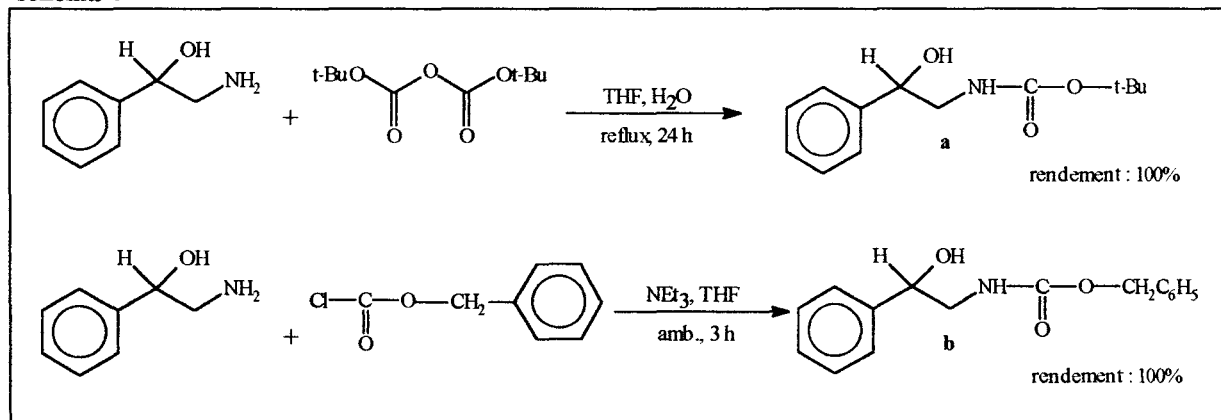
schéma 3



L'utilisation d'un solvant organique inerte vis-à-vis du dihydropyranne, comme le tétrahydrofurane, ne suffit pas à homogénéiser le milieu réactionnel et ne permet pas d'améliorer de façon significative la synthèse (schéma 3). Les faibles rendements obtenus ne permettent pas d'envisager de transposer cette réaction à la transformation d'un composé énantiomériquement pur. En conséquence, la protection du groupement hydroxyle ne peut être effectuée qu'après un blocage adéquat de la fonction amine.

Cette opération peut se faire au moyen de dérivés uréthanes. Deux groupes carbamates communément utilisés, le *N*-tertiobutyloxycarbonyl et le *N*-benzyloxycarbonyl<sup>91</sup> ont ainsi été choisis. Les dérivés correspondants ont été préparés quantitativement selon des procédures standards (schéma 4).

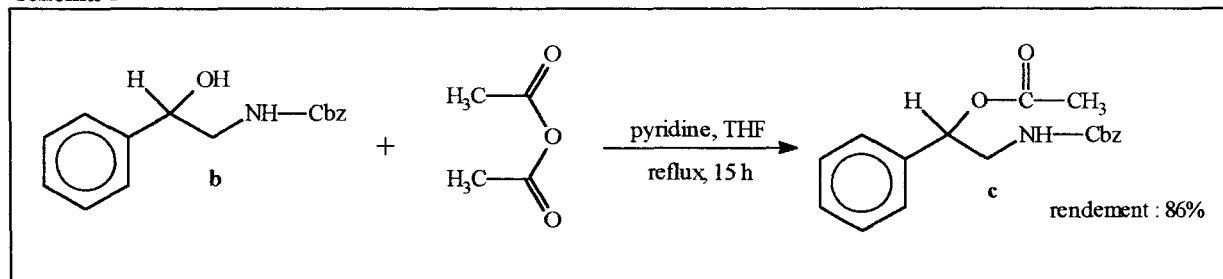
schéma 4



### 2.2.2 - Protection de la fonction alcool

La protection de la fonction alcool a été originellement effectuée sous forme d'un acétate. Son mode de clivage ultérieur peut être mis à profit en fin de synthèse de la molécule cible (*vide infra*). La transformation de l'alcool est réalisée par traitement à l'anhydride acétique<sup>50a</sup> (schéma 5).

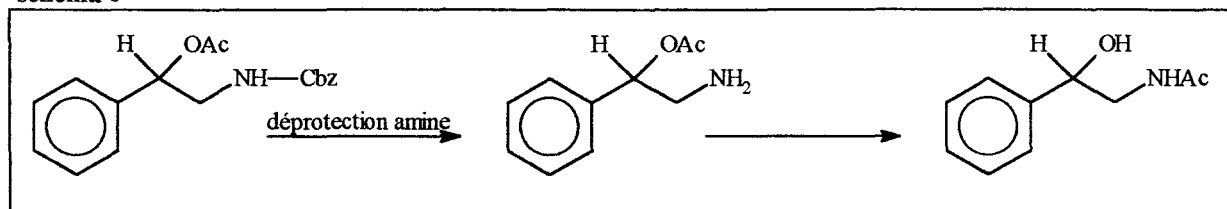
schéma 5



Ce groupement est cependant instable après régénération de la fonction amine puisqu'il subit une réaction de transacétylation (schéma 6).

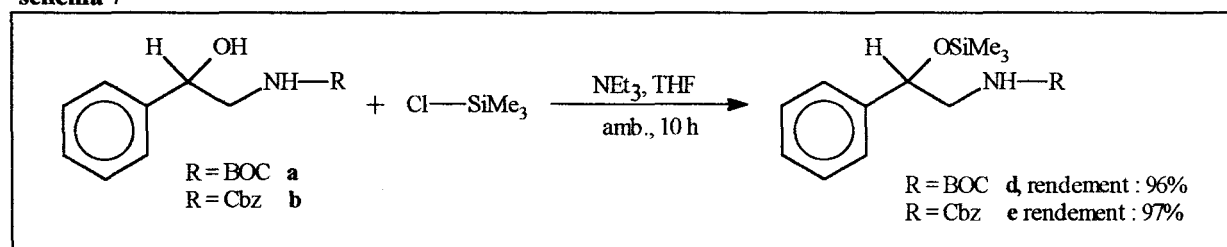
<sup>91</sup> a) Tarbell, D.S. ; Yamamoto, Y. ; Pope, B.M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1972**, 69, 730.  
b) March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 3<sup>e</sup> Ed., John Wiley & Sons, **1985**, p370.

schéma 6



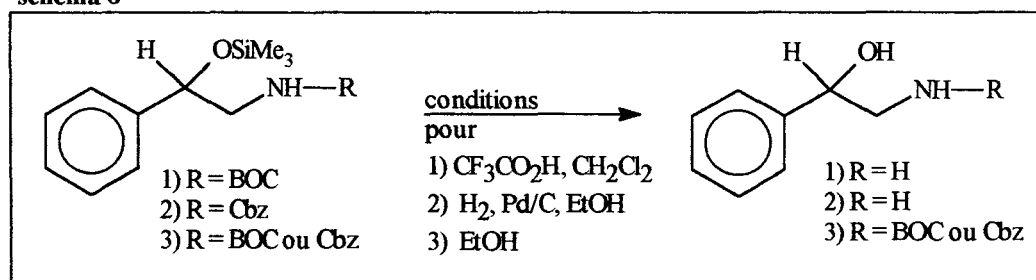
Nous avons donc choisi d'étudier la protection de la fonction alcool au moyen d'éthers de trialkylsilyle ou de tétrahydropyrannyle. Dans le premier cas, l'idée la plus simple est d'utiliser un éther de triméthylsilyle. Ce dérivé, formé quantitativement à partir du chlorure correspondant (schéma 7), est cependant là aussi peu stable.

schéma 7



En effet, l'éther silylé est clivé lors de la régénération de la fonction amine, par traitement acide pour d ou hydrogénolyse pour e. La présence d'un hétéroatome en  $\beta$  peut favoriser un clivage réductif intramoléculaire<sup>92</sup> ; par ailleurs, ces dérivés sont sujets à une solvolyses dans l'éthanol (schéma 8).

schéma 8

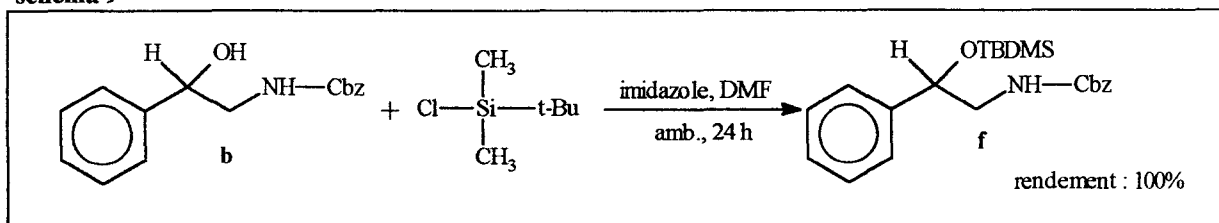


Il est donc nécessaire d'avoir recours à des groupements moins fragiles : les éthers de diméthyltertiobutylsilyle, environ 10<sup>4</sup> fois plus stables<sup>90, 93</sup>. Ces dérivés ont été formés à partir du chlorure correspondant (schéma 9).

<sup>92</sup> Collins, A.N. ; Sheldrake, G.N. ; Crosby, J. *Chirality in Industry* : John Wiley & Sons, Chichester, 1992, p292.

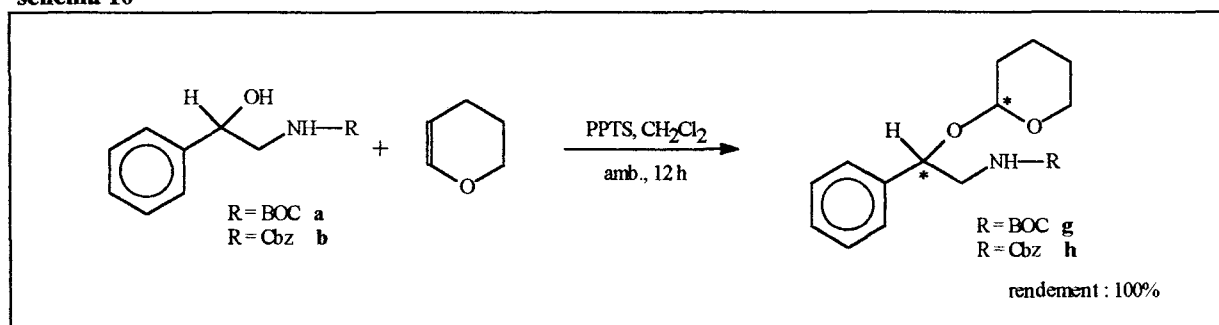
<sup>93</sup> Corey, E.J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 6190.

schéma 9



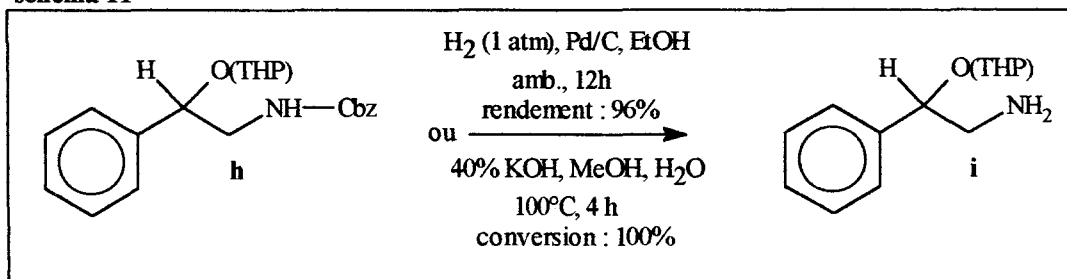
Une autre méthode de protection du groupement hydroxyle développée est sa conversion en un système acétal. Les éthers tétrahydropyrannyle des dérivés **a** et **b** sont obtenus de manière quantitative par réaction avec l'éther d'énol correspondant, en présence d'une quantité catalytique de paratoluène sulfonate de pyridinium<sup>94</sup> (schéma 10).

schéma 10



Le groupement acétal peut être hydrolysé ultérieurement par un traitement à l'acide dilué dans des conditions relativement douces. Le clivage du groupement tertibutyloxycarbonyl est réalisé par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (température ambiante, 10 minutes). Malheureusement, une déprotection partielle de la fonction alcool est observée. En revanche, ce groupement THP est stable en milieu basique<sup>95</sup> ou dans les conditions d'hydrogénation catalytique<sup>96</sup> utilisées pour le clivage du groupement benzyloxycarbonyl (schéma 11).

schéma 11



<sup>94</sup> Miyashita, N. ; Yoshikoshi, A. ; Grieco, P.A. *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 3772.

<sup>95</sup> Angle, S.R. ; Arnaiz, D. U. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 515.

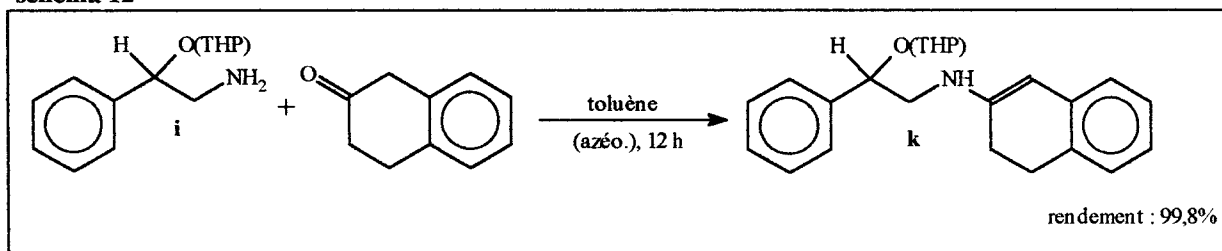
<sup>96</sup> Bergmann, M. ; Zervas, L. *Ber.*, 1932, 65, 1192.

L'hydrogénolyse du groupement Cbz s'effectue en présence de Pd/C sous pression atmosphérique d'hydrogène. Nous avons également testé une autre source d'hydrogène (donneurs d'hydrogène<sup>97</sup>) pour cette réduction, mais aucune transformation n'est alors observée. L'amino-alcool **i**, ainsi protégé, a été utilisé pour explorer les différentes étapes destinées à la synthèse de la molécule cible. L'éther de tétrahydropyrannyle reste inerte à l'action des divers réactifs requis et la régénération finale de l'alcool est aisée. Néanmoins, la présence d'un groupement THP sur l'alcool conduit à la formation de diastéréoisomères, ce qui représente un inconvénient du point de vue analytique. En effet, les spectres de RMN de tous les composés construits à partir de cet intermédiaire sont d'interprétation délicate.

### 2.3 - Synthèse de l'énamide

La conversion de la 2-tétralone en l'énamine **k** est réalisée par condensation avec le  $\beta$ -aminocétal **i** (schéma 12). La réaction, conduite à son terme par élimination azéotropique de l'eau, est quantitative.

schéma 12



L'acylation du composé **k** conduit à un substrat d'hydrogénation du type énamide, stable et potentiellement chélatant. La déprotection d'un groupement formyle est de plus particulièrement aisée<sup>133</sup>. De fait, la synthèse de dérivés formamides a été étudiée par réaction des énamines précédentes avec l'anhydride mixte acétique formique, préalablement synthétisé<sup>98</sup>. Dans le cas de l'énamine provenant d'une réaction entre la phényléthylamine et la tétralone, la formylation<sup>99</sup> est sélective, puisqu'elle ne produit pas de dérivé *N*-acétylé, mais non quantitative (schéma 13).

<sup>97</sup> a) Jackson; A.E. ; Johnstone, A.W. *Synthesis*, 1976, 685.

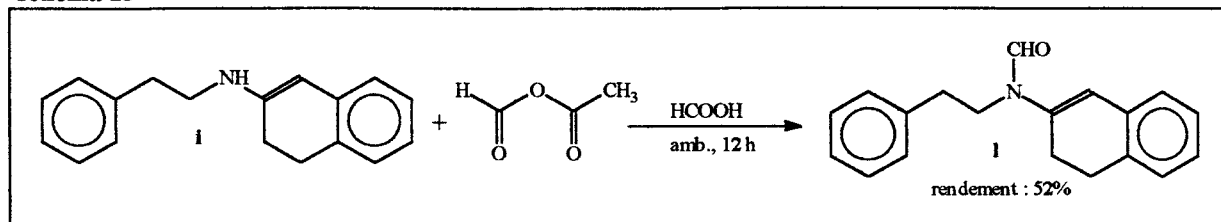
b) Anantharamaiah, G.M. ; Sivanandaiah, K.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1977, 490.

c) Felix, A.M. ; Heimer, E.P. ; Lambros, T.J. ; Tzougraki, C. ; Mcienhofer, J. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4194.

<sup>98</sup> Krimen, L.I. *Organic Syntheses*, 50, 1.

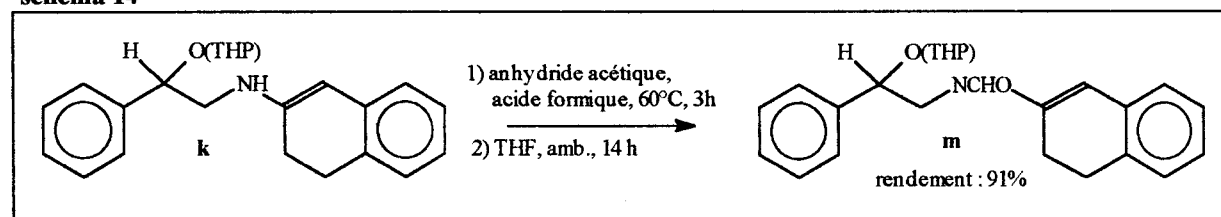
<sup>99</sup> Muramatsu, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1965, 38, 244.

schéma 13



Dans ces mêmes conditions, la formylation de l'énamine **k** ne s'effectue pas : seules les hydrolyses partielles de l'énamine et de l'acétal sont observées. Il est vraisemblable que l'eau présente dans l'acide formique, utilisé comme solvant, soit responsable des hydrolyses observées. Une autre limitation de cette méthode provient de la synthèse et du stockage délicats de l'anhydride mixte. Une solution est la synthèse *in situ* de ce réactif de formylation, par addition d'acide formique à l'anhydride acétique, suivi par la mise en contact avec le substrat<sup>100</sup>. Cette procédure a été appliquée avec succès à la synthèse du dérivé *N*-formylé de l'énamine **k** (schéma 14).

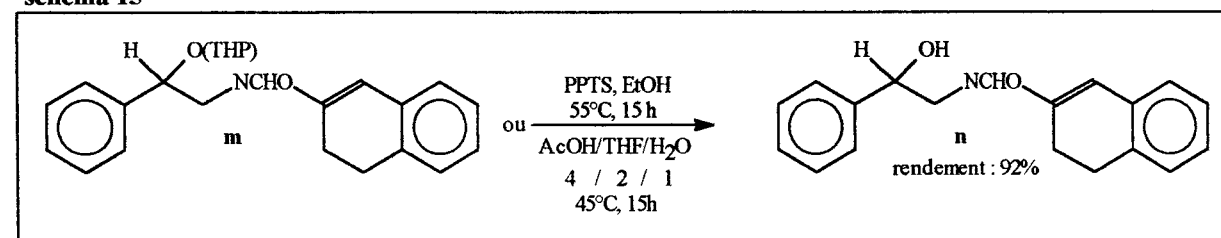
schéma 14



#### 2.4 - Déprotection de la fonction alcool

Nous avons choisi de réaliser la déprotection du groupement hydroxyle antérieurement à l'hydrogénation asymétrique de l'énamide, afin de s'affranchir de la chiralité de l'éther THP et d'éliminer ainsi la possibilité d'une double stéréodifférenciation. La régénération de la fonction alcool s'effectue par un traitement à l'acide dilué<sup>101</sup>, mais l'éther peut être également hydrolysé dans l'éthanol en présence de traces d'un composé protique<sup>94</sup> (schéma 15).

schéma 15



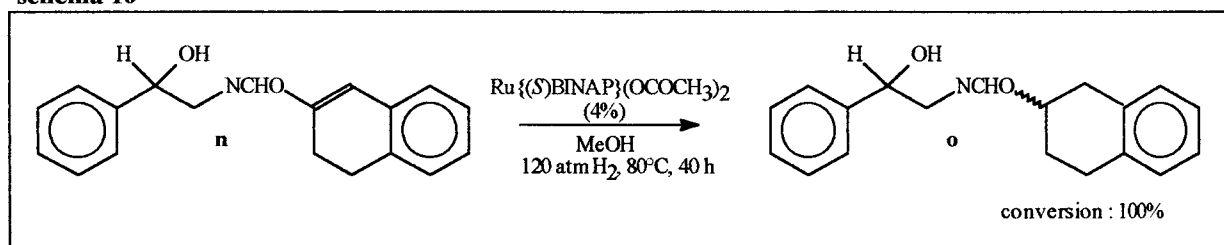
<sup>100</sup> Arribas, E. ; Vega, S. J. *Heterocyclic. Chem.*, **1984**, *21*, 161.

<sup>101</sup> Bernady, K.F. ; Floyd, M.B. ; Poletto, J.F. ; Weiss, M.J. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1445.

### 2.5 - Hydrogénation asymétrique de l'énamide *n*

L'hydrogénation asymétrique a été réalisée en présence du complexe  $\text{Ru}\{(S)\text{BINAP}\}(\text{OCOCH}_3)_2$ , sous des conditions de réaction relativement sévères afin d'assurer la réduction complète du substrat. La pression, la température et le temps de réaction choisis ne correspondent donc pas à des valeurs optimisées (schéma 16).

schéma 16



Le substrat est alors totalement converti en produit de réduction correspondant *o* et un excès diastéréoisomérique de 12% a été mesuré par RMN.

Nous n'avons pas poursuivi notre étude pour la détermination des excès énantiomériques des deux diastéréoisomères. De même, la synthèse de la molécule cible en suivant cette stratégie a été suspendue à ce stade pour des raisons de viabilité industrielle.

### 3 - Conclusion

A l'aide d'un composé modèle, le 2-amino-1-phényléthanol, racémique et non substitué sur le noyau aromatique, nous avons pu montrer la viabilité de la voie de synthèse du SR 58611A initialement proposée. Cette voie d'accès requiert cependant, à partir de la 3'-chloro-acétophénone, 12 étapes successives. Elle présente donc de nombreux inconvénients dans un cadre industriel : rendement global faible, temps de fabrication élevé, problèmes de stockage et utilisation d'équipements spécifiques<sup>102</sup>. De plus, le produit de départ est encore onéreux. Par conséquent, cette synthèse multistade récurrente n'a été que partiellement développée à partir du chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-1-phényléthanol, énantiomériquement pur à 98%, avant d'être abandonnée au profit d'une voie de synthèse convergente.

Pour les mêmes raisons, bien que quelques tests préliminaires aient été réalisés, la seconde voie de synthèse récurrente (8 étapes à partir de la 3'-chloro acétophénone) n'a pas été développée.

<sup>102</sup> Cannic, G. *Informations Chimie*, **1994**, 361, 114.



## Chapitre 4

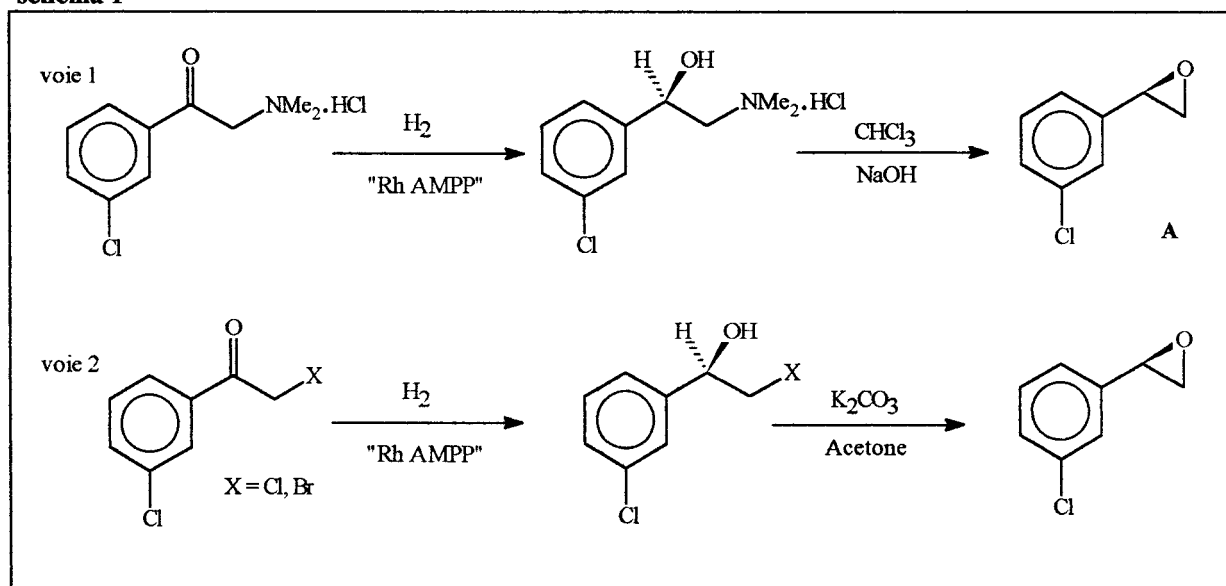
*Synthèse convergente : hydrogénation de cétones  
fonctionnalisées*

## 1 - Voies d'accès au synthon hydroxyle chiral "gauche"

Une synthèse convergente du SR 58611A implique une condensation en dernière étape de deux synthons énantiomériquement purs possédant chacun un des deux centres chiraux de la molécule cible. Pour cette dernière, il est possible d'envisager deux synthèses convergentes ne mettant pas en jeu les mêmes fragments chiraux lors du couplage final (schémas 4a et 4b, chapitre 2). Ainsi, les deux chirones "gauches" que sont l'époxyde du *m*-chlorostyrène **A** et le chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-1-phényléthanol **B** contiennent la configuration absolue recherchée au niveau du carbinol.

Nous avons choisi de réaliser la synthèse de ces deux intermédiaires clés en faisant appel à une hydrogénation asymétrique de dérivés  $\alpha$ -fonctionnalisés de l'acétophénone, catalysée par des complexes "rhodium-AMPP". L'époxyde **A** peut être obtenu selon deux voies différentes : la première implique l'hydrogénation énantiosélective d'un chlorhydrate d' $\alpha$ -aminocétone (amine tertiaire), suivie d'une étape de synthèse de l'époxyde selon la méthode de Castedo<sup>103</sup> ; la seconde utilise une cétone aromatique  $\alpha$ -halogénée conduisant après réduction asymétrique puis cyclisation en milieu basique à l'époxystyrène correspondant (schéma 1).

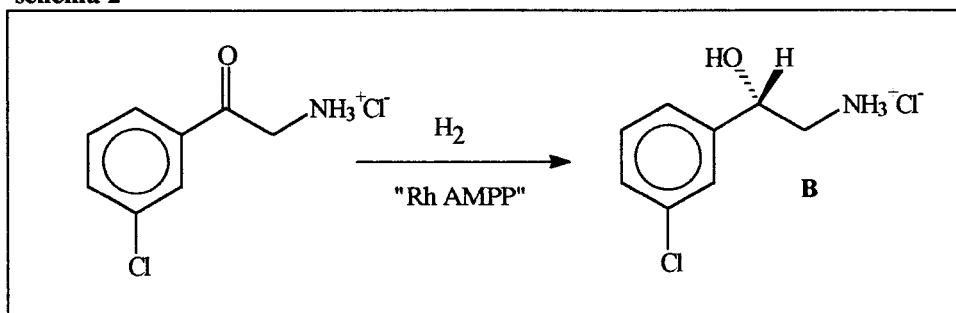
schéma 1



Le chlorhydrate de l'aminoalcool **B** est issu directement de la réduction énantiosélective d'un dérivé de la phénacylamine (schéma 2).

<sup>103</sup> Castedo, L. ; Castro, J.L. ; Riguera, R. *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 1205.

schéma 2



Afin de situer brièvement notre étude dans le contexte général des synthèses de chiron de ce type, nous avons rassemblé dans les paragraphes suivants des résultats sélectionnés d'accès aux époxystyrènes d'une part, d'hydrogénation asymétrique d'aminocétone et d'halogénocétone qui sont des précurseurs d'époxydes du styrène, d'autre part.

## 2 - Rappels bibliographiques

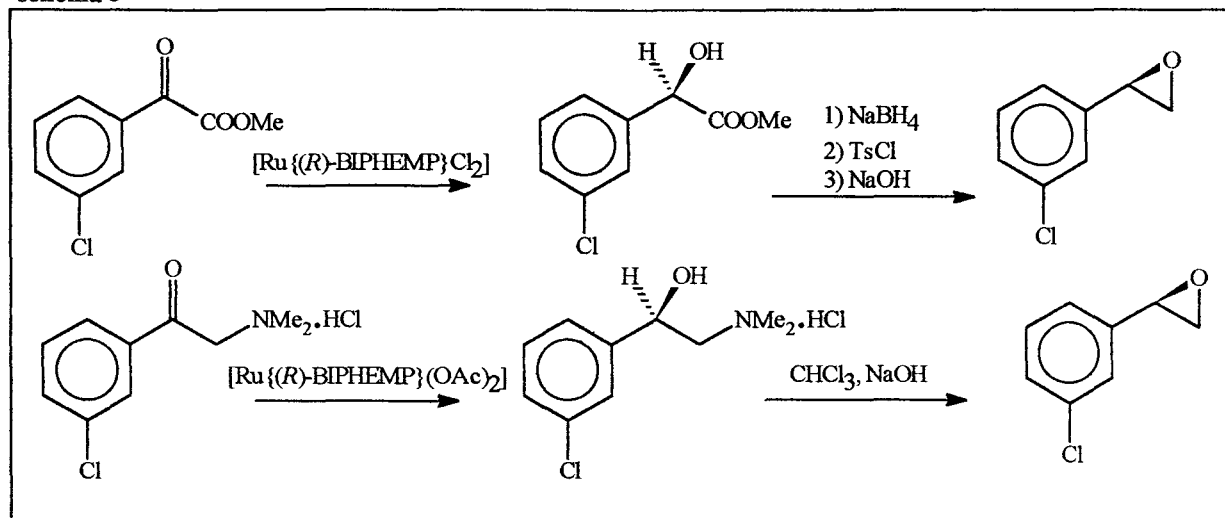
### 2.1 - Voies d'accès à l'époxyde du *m*-chlorostyrène

De façon générale, les époxydes du styrène optiquement purs interviennent dans la synthèse d'intermédiaires exploités par la pharmacie, l'agrochimie, la chimie des parfums et des arômes. Leurs synthèses utilisent souvent une dihydroxylation asymétrique selon la réaction de Sharpless.

L'époxyde du *m*-chlorostyrène, quant à lui, était à l'origine produit selon une synthèse multistade à faible rendement<sup>104</sup> qui faisait intervenir un dédoublement de l'acide *m*-chloromandélique. Le procédé a fait place aujourd'hui à une approche par bioconversion d'une part (Kaneka, Japon), par dihydroxylation asymétrique d'autre part (Sepracor, Etats-Unis), ou encore par réduction asymétrique catalysée par une oxazaborolidine (Sipsy, France). Récemment, la recherche de nouvelles voies de synthèse a conduit la société Hoffmann-La-Roche à retenir l'hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes ruthénium(II)-(BIPHEMP) comme stratégie d'accès à cet intermédiaire<sup>104</sup>. Deux substrats, dont les produits de réduction peuvent être convertis en époxyde, ont été utilisés (schéma 3). D'une part, un  $\alpha$ -cétoester est réduit en présence d'un précurseur halogéné pour conduire à l'hydroxyester d'une pureté énantiomérique de 93% ; ce dernier est transformé en époxyde en trois étapes. D'autre part, l'hydrogénation d'une  $\alpha$ -amino cétone catalysée par un précurseur dicarboxylate produit un aminoalcool (97% ee), qui est converti en époxyde selon la méthode de Castedo.

<sup>104</sup> Schmid, R. ; Broger, E.A. *Chiral Europe '94*, (Septembre 94, Nice).

schéma 3



## 2.2 - Hydrogénation asymétrique des $\alpha$ -aminocétones

Les  $\alpha$ -aminoalcools optiquement actifs sont des intermédiaires stratégiques pour la synthèse asymétrique de nombreux agents thérapeutiques pour lesquels les deux énantiomères présentent parfois une différence marquée d'activité biologique. L'hydrogénation énantiosélective d' $\alpha$ -aminocétones prochirales, sous forme chlorhydrate ou amine libre dans le cas d'amines tertiaires, constitue une approche particulièrement attractive. Cependant, peu de catalyseurs efficaces ont été décrits pour la réduction de ces substrats.

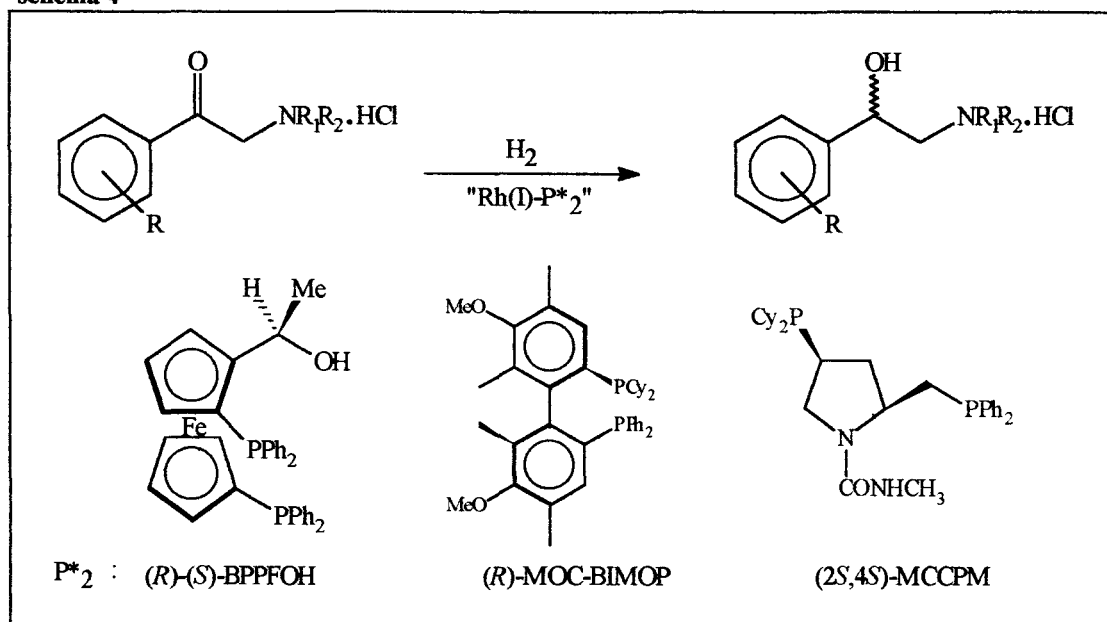
Les systèmes catalytiques qui ont été développés pour l'hydrogénation des  $\alpha$ -aminoacétophénonnes sous forme chlorhydrate sont des complexes du rhodium (I). La réaction, réalisée dans le méthanol en présence de triéthylamine (5 à 350 équivalents par rapport au métal), nécessite une activation thermique (typiquement 50°C), une pression d'hydrogène relativement élevée (en moyenne 20 à 50 atm) et des temps de réaction supérieurs ou égaux à 20 heures, pour des rapports substrat/catalyseur variant de 100 à 100 000. Des précurseurs catalytiques de nature cationique modifiés par le ligand ferrocenyl BPPFOH<sup>105</sup> ou la MOC-BIMOP<sup>106</sup> à chiralité atropique ont été utilisés, ainsi que des précurseurs neutres modifiés par une diphosphine dérivée de l'hydroxyproline, la MCCPM (schéma 4).

<sup>105</sup> a) Hayashi, T. ; Mise, T. ; Kumada, M. *Tetrahedron Letters* **1976**, 4351.

b) Hayashi, T. ; Katsumura, M. ; Konishi, M. ; Kumada, M. *Tetrahedron Letters* **1979**, 425.

<sup>106</sup> Yoshikawa, K. ; Yamamoto, N. ; Murata, M. ; Awano, K. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 13.

schéma 4



L'étude de ce dernier ligand, portant deux groupements phosphines différents, a conduit Achiwa à la notion de "contrôle respectif"<sup>107</sup> pour ce qui est de la participation des deux sites phosphines dans l'hydrogénation asymétrique. Le complexe neutre du rhodium, préparé *in situ* par réaction de la diphosphine avec le complexe de Cramer, est un précurseur catalytique efficace pour des rapports molaires Rh/substrat compris entre 0,01 et 0,001 %. Des énantiosélectivités élevées (85-97% d'ee) sont atteintes lors de la réduction de nombreux dérivés chlorhydrate d' $\alpha$ -aminocétone quelque soit le substituant de l'atome d'azote (amines primaires, secondaires ou tertiaires)<sup>108</sup> ainsi que le groupement adjacent au carbonyle prochiral (aliphatique, aromatique, éther aromatique,  $\alpha$ -cétoster)<sup>109</sup>. Le catalyseur MCCPM-Rh(I) a ensuite été appliqué avec succès à la réduction d'homologues supérieurs tels que les chlorhydrates de  $\beta$ - et  $\gamma$ -aminocétone<sup>110</sup>, représentant ainsi un système catalytique organométallique particulièrement efficace pour l'hydrogénation de ces substrats. La réaction est réalisée dans le méthanol en présence de triéthylamine, à l'exception des dérivés  $\beta$ -aminocétone réduits sans addition de base.

<sup>107</sup> Inoguchi, K. ; Sakuraba, S. ; Achiwa, K. *Synlett* **1992**, 169.

<sup>108</sup> a) Takeda, H. ; Tachinami, T. ; Aburatani, M. ; Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 363.

b) Takeda, H. ; Tachinami, T. ; Aburatani, M. ; Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 367.

<sup>109</sup> a) Takahashi, H. ; Sakuraba, S. ; Takeda, H. ; Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5876.

b) Takeda, H. ; Hosokawa, S. ; Aburatani, M. ; Achiwa, K. *Synlett*, **1991**, 193.

<sup>110</sup> a) Sakuraba, S. ; Achiwa, K. *Synlett* **1991**, 689.

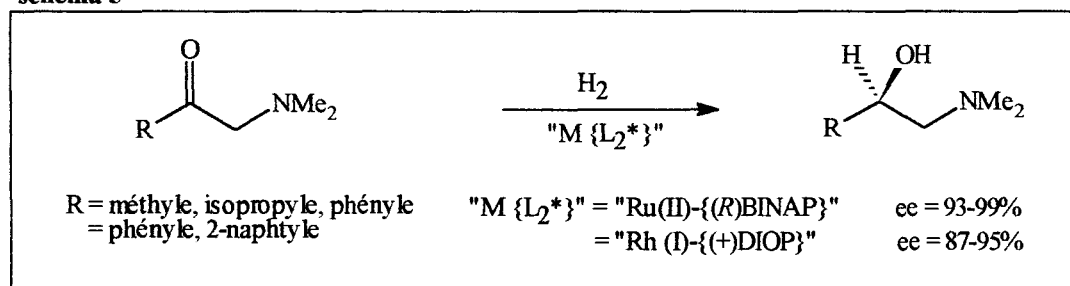
b) Sakuraba, S. ; Nakajima, N. ; Achiwa, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, 4, 1457.

c) Sakuraba, S. ; Nakajima, N. ; Achiwa, K. *Synlett* **1992**, 829.

L'hydrogénation énantiosélective de cétones fonctionnalisées en  $\alpha$  par un groupement amine tertiaire libre a été effectuée en présence de complexes ruthénium (II)-BINAP. Les précurseurs catalytiques sont les complexes mononucléaires, neutres<sup>54</sup> comme par exemple  $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\{\text{BINAP}\}$ , ou cationiques<sup>46</sup> tels que  $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-cymene})\{\text{BINAP}\}]^+\text{I}^-$ . Les dialkylaminocétones peuvent comporter un résidu alkyle ou phényle. Elles sont réduites dans des solvants alcooliques sous forte pression d'hydrogène (100 atm) et à température ambiante (schéma 5).

Un complexe du rhodium formé *in situ* à partir de  $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$  et de la DIOP a également été décrit comme catalyseur pour la réduction asymétrique de substrats  $\alpha$ -(N,N-dialkylamino)-cétones, dérivés de l'acétophénone ou de l'acétonaphtone<sup>111</sup> (schéma 5).

schéma 5



### 2.3 - Réduction des cétones halogénées

Les cétones  $\alpha$ -halogénées aromatiques, par leurs propriétés électroniques et stériques, constituent d'excellents substrats pour les réductions asymétriques catalysées par des oxazaborolidines<sup>20</sup>. L'utilisation conjointe d'oxazaborolidine en tant que catalyseur chiral et de diborane comme agent réducteur a permis à Corey de synthétiser avec succès des alcools benzyliques chlorés en  $\alpha$  ou  $\beta$  avec une pureté optique excellente<sup>112</sup> (97% d'ee). Récemment, la mise en oeuvre du réactif de Corey a permis la préparation de l'halohydrine précurseur de l'époxyde du *m*-chlorostyrène A avec une énantiosélectivité de 85%<sup>113</sup> (schéma 6a).

En revanche, les exemples d'exploitation de l'hydrogénation asymétrique restent limités pour la réduction de ce type de substrat. Les seuls précurseurs catalytiques organométalliques décrits sont des complexes ruthénium(II)-BINAP mononucléaires du type  $\text{RuX}_2\{\text{BINAP}\}$ <sup>54</sup> ou

<sup>111</sup> Toros, S. ; Kollar, L. ; Heil, B. ; Marko, L. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, C17.

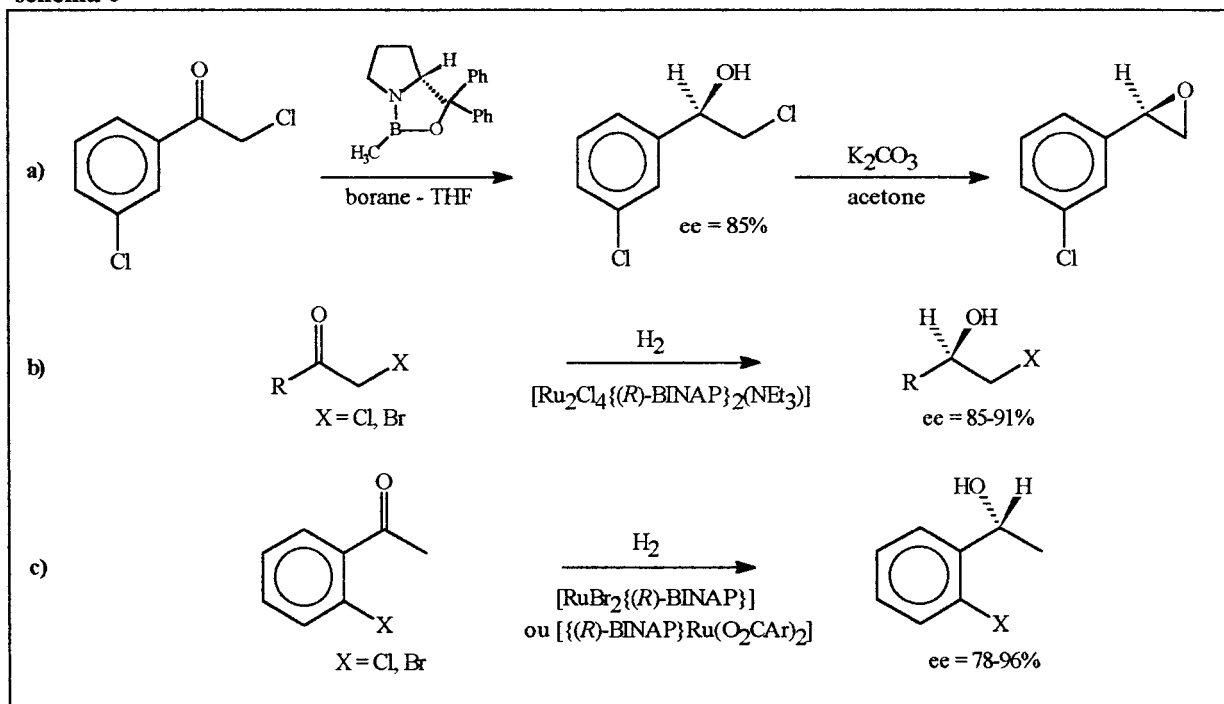
<sup>112</sup> a) Corey, E.J. ; Link, J.O. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 601.

b) Corey, E.J. ; Reichard, G.A. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 5207.

<sup>113</sup> Bloom, J.D. ; Dutia, M.D. ; Johnson, B.D. ; Wissner, A. ; Burns, M.G. ; Largis, E.E. ; Dolan, J.A. ; Claus, T.H. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3081.

$\text{Ru}(\text{OCOR})_2\{\text{BINAP}\}^{114}$  ou encore le complexe dimérique  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{NEt}_3)^{115}$ . Ces complexes sont efficaces plus particulièrement pour l'hydrogénation énantiosélective de deux types d'halogénocétone: les  $\alpha$ -chloro ou  $\alpha$ -bromocétone aliphatiques ou benzyliques (schéma 6b) et la 2'-chloro ou 2'-bromoacétophénone (schéma 6c).

schéma 6



### 3 - Hydrogénation des chlorhydrates d'aminocétone

Dans le cadre de cette étude, nous avons réalisé à la fois la réduction de substrats modèles et de précurseurs *m*-chlorés, ainsi qu'une évaluation des meilleurs catalyseurs afin d'étendre leur application à l'hydrogénation d'autres substrats aminocétone.

#### 3.1 - Chlorhydrates d' $\alpha$ -aminocétone

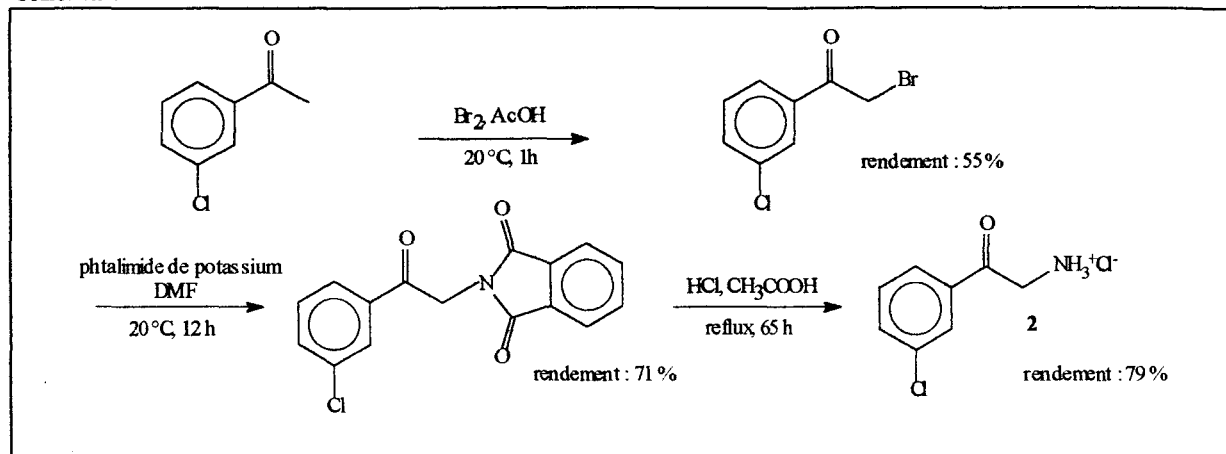
##### 3.1.1 - Substrats étudiés

Le chlorhydrate de 2-aminoacétophénone **1** est d'origine commerciale. Le chlorhydrate de 2-amino 3'-chloroacétophénone **2** est préparé selon une procédure en trois étapes impliquant la bromation de la 3'-chloroacétophénone suivie de la synthèse de Gabriel (schéma 7).

<sup>114</sup> Doucet, H. ; Le Gendre, P. ; Bruneau, C. ; Dixneuf, P.H. ; Souvie, J.C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 7, 525.

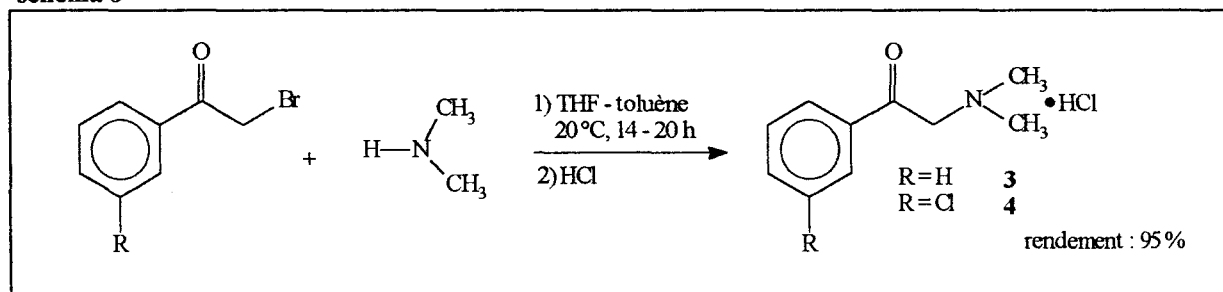
<sup>115</sup> (binap, t-binap ou Tol-binap) : Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R. ; Takaya, H. (Takasago International Corporation), Eur. Pat. 0295890B1.

schéma 7



Les dérivés de l'acétophénone **3** et **4** fonctionnalisés par une amine tertiaire sont préparés par alkylation de la diméthylamine avec la 2-bromoacétophénone ou la 2-bromo 3'-chloroacétophénone, respectivement. Ces produits sont obtenus sous forme de chlorhydrate en présence d'acide chlorhydrique (schéma 8).

schéma 8

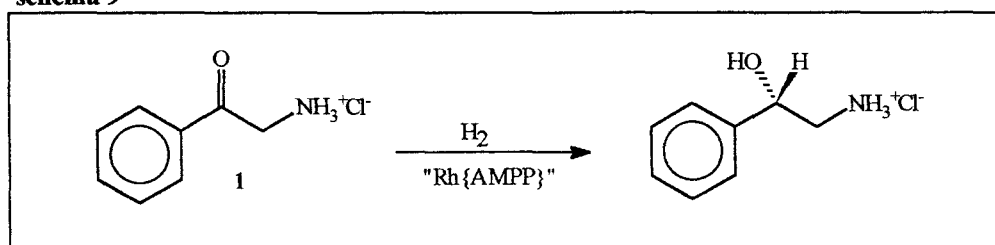


### 3.1.2 - Hydrogénation asymétrique des substrats **1** et **2**

#### a) Précurseurs catalytiques covalents du type $[\text{Rh}\{\text{AMPP}\}\text{X}]_2$ , ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{CF}_3\text{COO}$ )

L'hydrogénation du substrat **1**, aisément accessible puisque commercial, a été choisie comme réaction modèle afin d'effectuer une étude préliminaire rapide de la capacité de différenciation énantiofaciale des complexes rhodium(I)-AMPP lors de la réduction de cétones fonctionnalisées par un groupement amine (schéma 9)

schéma 9





Des résultats préliminaires nous ont conduits à retenir la (*S*)-Cp,Cp-5-oxoProNOP et la (*S*)-Cy,Cy-5-oxoProNOP comme ligands de choix parmi les AMPP disponibles. Ces coordinats sont par ailleurs capables de générer une induction asymétrique élevée en hydrogénation asymétrique d' $\alpha$ -cétoamides<sup>81c</sup>. Les conditions opératoires appliquées sont identiques à celles décrites par Achiwa<sup>106</sup> pour la réduction du substrat **1**. Comme exemple, une hydrogénation a été réalisée dans le méthanol (substrat 0,5 mol.l<sup>-1</sup>) sous 50 atm d'hydrogène, à 50 °C en présence de triéthylamine (NEt<sub>3</sub>/Rh = 5) à l'aide du précurseur catalytique [Rh{(S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP}Cl]<sub>2</sub>. Après vingt heures de réaction, une conversion totale est obtenue ainsi qu'une énantiosélectivité de 66% en l'énantiomère (*S*).

Néanmoins, dans les conditions de catalyse de type Achiwa, nous avons constaté une non reproductibilité des tests d'hydrogénation et observé que ce problème n'existait pas lorsque la catalyse est conduite en son absence.

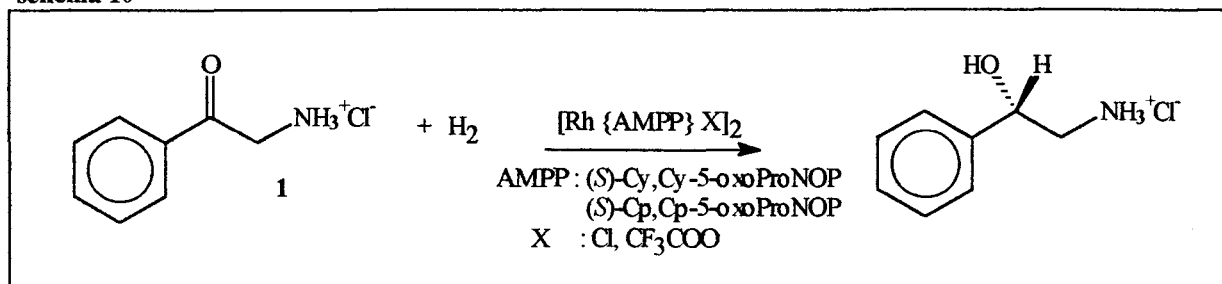
Par conséquent, le Tableau 1 rassemble les résultats des réactions d'hydrogénation effectuées sans addition de base (schéma 10).

**Tableau 1.** Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 2-aminoacétophénone **1**.<sup>a</sup>

entrée	diphosphine	ligand achiral	conv.(%)/ temps(mn)	temps <sup>b</sup> (h)	conversion <sup>c,e</sup> (%)	ee (%) <sup>d</sup> ( <i>config.</i> )
1	( <i>S</i> )-Cp,Cp-5-oxoProNOP	Cl	50 / 120	20	100	83 ( <i>S</i> )
2	( <i>S</i> )-Cp,Cp-5-oxoProNOP	CF <sub>3</sub> COO	50 / 90	4,5	100	83 ( <i>S</i> )
3	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	Cl	50 / 120	16	100	93 ( <i>S</i> )
4	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	CF <sub>3</sub> COO	nd <sup>f</sup>	12,5	100	93 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>Réactions réalisées en utilisant 2 mmol de substrat, 0,1 M dans le méthanol, sous 50 atm d'hydrogène à température ambiante. Substrat / Rh : 200 / 1. <sup>b</sup>Temps de réaction non optimisés. <sup>c</sup>Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup>Déterminé par analyse HPLC des dérivés *N*-benzoylés. <sup>e</sup>Rendement isolé : 78-85%. <sup>f</sup>Non déterminé.

schéma 10

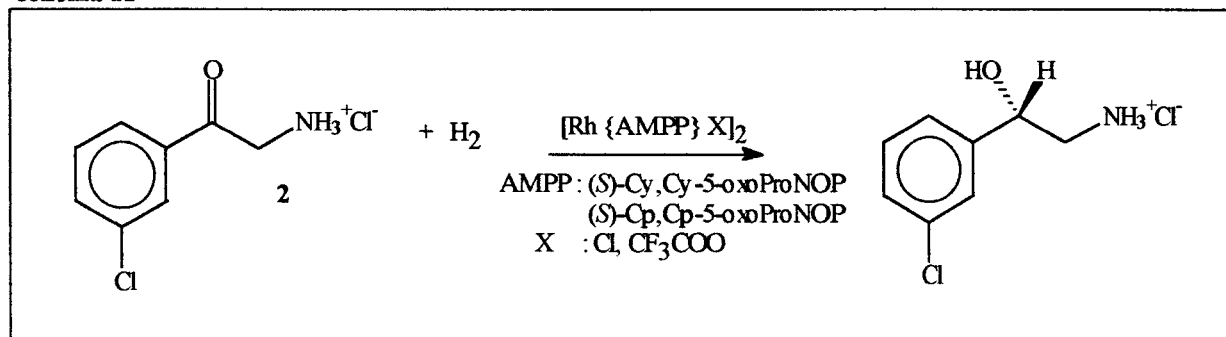


Ces résultats mettent en évidence une nette supériorité du ligand Cy,Cy-5-oxoProNOP en terme d'induction asymétrique par rapport à son analogue Cp,Cp-5-oxoProNOP (entrées 3 vs 1, 4 vs 2). En revanche, quelque soit la diphosphine utilisée, l'activité des espèces catalytiques issues des précurseurs chlorés est identique (entrées 1 et 3). Par ailleurs, l'énantiosélectivité observée est indépendante de la nature du ligand achiral présent au sein des précurseurs (entrées 1 et 2 ou 3 et 4). Ceci suggère que le ligand achiral est absent de la sphère de coordination du rhodium au moins durant l'étape énantiodéterminante du cycle catalytique. Enfin, l'emploi d'un précurseur trifluoroacétate permet d'obtenir une activité catalytique plus élevée que dans le cas d'un précurseur chloré (entrées 2 vs 1).

Enfin, les performances catalytiques des complexes de la Cy,Cy-5-oxoProNOP sont identiques en terme d'énantiosélectivité, mais supérieures en terme d'activité, à celles obtenues par Achiwa<sup>106</sup> à l'aide d'un complexe cationique du rhodium modifié par la diphosphine MOC-BIMOP qui représente à notre connaissance le système catalytique organométallique le plus efficace décrit pour ce substrat. De fait, ces ligands représentent d'excellents candidats pour la réduction énantiosélective des substrats destinés plus spécifiquement à la synthèse de la molécule cible SR 58611A.

Ces précurseurs ont ainsi été évalués pour l'hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 2-amino 3'-chloro acétophénone **2**, qui représente un accès direct au synthon **B** (schéma 11). Le Tableau 2 présente les résultats relatifs aux tests d'hydrogénation de **2**.

schéma 11

**Tableau 2.** Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 2-amino-3'-chloroacétophénone 2.<sup>a</sup>

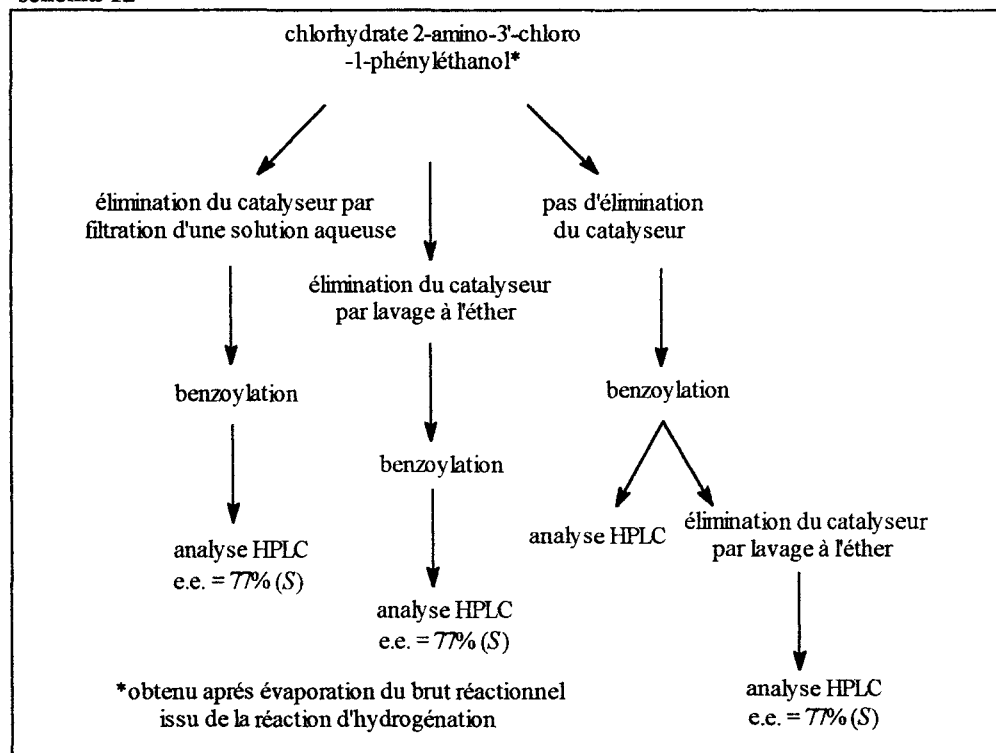
entrée	précurseur catalytique	conditions	conversion <sup>b</sup>	ee <sup>c</sup> (%)
		atm H <sub>2</sub> / °C / h	(%)	(config.)
5	[Rh ((S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP) Cl] <sub>2</sub> <sup>d</sup>	50 / 50 / 40	100	86 (S)
6	[Rh ((S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP) Cl] <sub>2</sub>	60 / 30 / 42	95	68 (S)
7	[Rh ((S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP) Cl] <sub>2</sub>	60 / amb. <sup>e</sup> / 16	72	74 (S)
8	[Rh ((S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP) CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	50 / amb. / 48	97	91 (S)
9	[Rh ((S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP) CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	14 / 50 / 22	100	66 (S)
10	[Rh ((S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP) CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	13 / amb. / 24	100	62 (S)
11	[Rh ((S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP) CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	50 / amb. / 63	100	77 (S)
12	Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP) (2-méthylallyl) <sub>2</sub>	50 / 50 / 40	100	4 (R)

<sup>a</sup>Réactions réalisées dans le méthanol ; Substrat / Rh ou Ru / triéthylamine : 100 / 1 / 5. <sup>b</sup>Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup>Déterminé par analyse HPLC des dérivés *N*-benzoylés. <sup>d</sup>S / Rh / NEt<sub>3</sub> : 80 / 1 / 7,5. <sup>e</sup>Température ambiante.

Comme mentionné précédemment, nous avons été confrontés au problème de non reproductibilité de certains tests catalytiques réalisés en présence de triéthylamine (entrées 8 vs 11). Nous avons vérifié que la variation de l'excès énantiomérique n'est pas liée au traitement du milieu réactionnel. En effet, la détermination de l'excès énantiomérique de l'aminoalcool est réalisée par analyse HPLC du dérivé *N*-benzoylé, nécessitant ainsi un traitement du mélange

réactionnel en fin de test. Ce traitement peut être à l'origine d'un enrichissement ou d'une racémisation partielle du produit de réduction. Cette hypothèse a été vérifiée à l'aide de divers essais représentés dans le schéma 12.

schéma 12



Les résultats consignés dans ce schéma permettent de constater que, pour un même lot d'aminoalcool (entrée 11), quelque soit la séquence choisie pour l'obtention du dérivé *N*-benzoylé, l'excès énantiomérique mesuré reste inchangé. Par conséquent, la variation d'excès énantiomérique est liée au système catalytique.

Pour ce dernier, plusieurs commentaires permettent de rendre compte de la complexité du milieu. Il est raisonnable de considérer que la présence de triéthylamine facilite la libération du substrat sous sa forme amine libre, ce qui permet sa chélation par coordination à la fois de l'atome d'oxygène et d'azote. Cette chélation<sup>105b, 106, 107, 116</sup> du substrat conduirait à des complexes intermédiaires de structure plus rigide, favorisant la différenciation énantiofaciale du groupe prochiral<sup>117</sup>. Il est aussi fortement envisagé que même en l'absence de  $\text{NEt}_3$ , l'équilibre

<sup>116</sup> Sakuraba, S. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 597.

<sup>117</sup> a) Kagan, H.B. ; Dang, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.

b) Achiwa, K. ; Chaloner, P.A. ; Parker, D. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 218, 249.

c) Descotes, G. ; Lafont, D. ; Sinou, D. ; Brown, J.M. ; Chaloner, P.A. ; Parker, D. *New J. Chem.* **1981**, 5, 167.

$\text{RNR}'_2 \cdot \text{HCl} \rightleftharpoons \text{RNR}'_2 + \text{HCl}$  fait en sorte qu'une quantité suffisante d'amine se trouve sous forme base libre pour réaliser un cycle catalytique dans un mode chélatant. De fait, l'addition d'une base serait inutile. Par ailleurs, la triéthylamine peut aussi réagir directement avec le complexe organométallique et conduire à la formation d'une entité catalytique différente<sup>118, 119</sup>.

Malgré cette complexité, il apparaît qu'une espèce catalytique particulièrement énantiosélective peut être obtenue à partir de précurseurs rhodiés modifiés par la Cy,Cy-5-oxoProNOP (entrée 8). Par ailleurs, bien qu'actif, le complexe du ruthénium testé, performant pour la réduction énantiosélective d' $\alpha$ -cétoesters<sup>81e, 120</sup>, n'induit pratiquement aucune asymétrie au cours de l'hydrogénation du substrat **2** (entrée 12).

La répétition des tests catalytiques sans addition de triéthylamine a permis d'améliorer fortement la reproductibilité et l'énantiosélectivité. Le Tableau 3 regroupe les résultats des tests d'hydrogénation de **2** réalisés dans ces nouvelles conditions.

**Tableau 3.** Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 2-amino-3'-chloroacétophénone **2**.<sup>a</sup>

entrée	diphosphine	ligand	temps <sup>b</sup> (h)	conversion <sup>c</sup> (%)	rendement isolé (%)	ee <sup>d</sup> (%) ( <i>config.</i> )
		achiral				
13	( <i>S</i> )-Cp,Cp-5-oxoProNOP	Cl	4,5	100	74	93 ( <i>S</i> )
14	( <i>S</i> )-Cp,Cp-5-oxoProNOP	CF <sub>3</sub> COO	27	100	72	94 ( <i>S</i> )
15	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	Cl	48	100	nd	94 ( <i>S</i> )
16	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	CF <sub>3</sub> COO	21,5	100	72	94 ( <i>S</i> )
17	( <i>S</i> )-Cy,Cp-5-oxoProNOP	CF <sub>3</sub> COO	20	100	76	94 ( <i>S</i> )

<sup>a,d</sup> Conditions et notes : voir Tableau 1.

<sup>118</sup> a) Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 8265.

b) Achiwa, K. *Chemistry Letters*, **1977**, 777.

<sup>119</sup> a) Heil, B. ; Toros, S. ; Bakos, J. ; Marko, L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *175*, 229.

b) Toros, S. ; Kollar, L. ; Heil, B. ; Marko, L. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *253*, 375

c) Toros, S. ; Heil, B. ; Kollar, L. ; Marko, L. *Acta. Chim. Hung.* **1985**, *119*, 135.

<sup>120</sup> Thèse Frédéric Hapiot, Université Lille I, **1994**.

Les résultats confirment que l'énantiosélectivité obtenue est plus élevée lorsque le milieu réactionnel ne contient pas de triéthylamine (entrée 8 vs 16). De plus, l'asymétrie induite par les ligands Cp,Cp-, Cy,Cp- ou Cy,Cy-5-oxoProNOP est identique (entrées 14, 16, 17). Enfin, les précurseurs chlorés ou trifluoroacétates conduisent aux mêmes excès énantiomériques (entrées 13 vs 14, 15 vs 16). Le contrôle stéréochimique exercé par les complexes rhodium-AMPP est identique quel que soit le précurseur, indiquant que la sélectivité n'est pas contrôlée par la nature du ligand achiral comme précédemment, et qu'elle n'est de plus pas influencée par le type de substituant cycloalkyle des groupements phosphines.

Ces systèmes catalytiques permettent l'accès à des aminoalcools dont la pureté énantiomérique présente un intérêt synthétique, l'énantiosélectivité étant en outre sensiblement meilleure pour le substrat **2** substitué par l'atome de chlore sur le cycle aromatique.

Afin d'optimiser les conditions de la catalyse, nous avons envisagé d'étudier l'influence de la température et de la pression d'hydrogène sur la réaction. L'étude de ces paramètres a été effectuée à l'aide des complexes contenant le ligand (*S*)-Cy,Cy-5-oxoProNOP, d'accès plus aisé en raison de la commercialisation du précurseur nécessaire à sa synthèse (dicyclohexylchlorophosphine). De plus, comme les précurseurs trifluoroacétates conduisent aux activités catalytiques les plus élevées (entrées 2 vs 1), cette optimisation a été réalisée à l'aide du complexe  $[\text{Rh}\{(\textit{S})\text{-Cy,Cy-5-oxoProNOP}\}(\text{CF}_3\text{COO})]_2$  (Tableau 4).

L'influence de la température sur le contrôle stéréochimique de la réaction est identique à ce qui est observé habituellement pour l'hydrogénation asymétrique en phase homogène : une diminution de la température correspond à une augmentation de la sélectivité. Dans le cas présent, la variation reste faible ( $\Delta ee = 4\%$ ) et il est intéressant de remarquer qu'une énantiosélectivité élevée est maintenue jusqu'à 80 °C (95% ee, entrée 18). Ce point présente un intérêt synthétique, en particulier pour l'applicabilité du procédé à l'échelle industrielle. En effet, cette cinétique peut être maintenue, en compensant à la fois l'utilisation de rapports catalytiques élevés et des pressions d'hydrogène plus basses, par une activation thermique. Par ailleurs, on observe qu'une conversion totale est atteinte même à -20°C, en 67 heures (temps non optimisé, entrée 22).

**Tableau 4.** Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 2-amino-3'-chloroacétophénone 2.<sup>a</sup>

entrée	précurseur catalytique	P (atmH <sub>2</sub> )	T (°C)	temps <sup>b</sup> (h)	conv. <sup>c</sup> (%)	rdt <sup>e</sup> (%)	ee <sup>d</sup> (%) ( <i>config.</i> )
18	[Rh{(S)Cy,Cy5oxoProNOP} CF <sub>3</sub> COO] <sub>2</sub>	50	80	2,5	100	nd	95 (S)
19	“	50	50	18	100	72	94,5 (S)
20	“	50	amb. <sup>f</sup>	20	100	76	94 (S)
21	“	50	0	48	100	91	97,5 (S)
22	“	50	- 20	67	100	70	98 (S)
23	“	100	amb.	22	92	70	95,5 (S)
24	“	10	amb.	96	100	82	96,5 (S)
25	“	2 - 3	amb.	45	100	79	95 (S)
26	[Rh{(S)-Cy,Cy- isoAlaNOP}Cl] <sub>2</sub>	50	amb.	20	100	nd	68 (R)

<sup>a</sup>Substrat : 1,5 ou 2 mmol, 0,1 mol.l<sup>-1</sup> dans le méthanol ; catalyseur : 0,5 mol % . <sup>b-d</sup>Notes : voir Tableau 1.

<sup>e</sup>Rendement isolé ; la différence entre rendement isolé et conversion ne reflète que le rendement du protocole de traitement du brut réactionnel (élimination du catalyseur), la formation de sous-produits n'étant pas détectée en RMN <sup>1</sup>H. <sup>f</sup>Température ambiante.

Enfin, cette méthode de multiplication chirale a été comparée à celle impliquant un complexe rhodié covalent du type trifluoroacétate modifié par un ligand peralkylé à isomérisie atropique : la (S)-Cy-4-MeO-BIPHEP ; une conversion de 50% et une énantiosélectivité de 40% (S) sont observées lorsque la réaction est réalisée sous 50 atm d'hydrogène à température ambiante pendant 4 heures. Ainsi, le catalyseur formé à partir de ce coordinat<sup>104</sup> conduit à des performances, en terme d'énantiosélectivité, nettement inférieures à celles obtenues à l'aide du complexe correspondant contenant la Cy,Cy-5-oxoProNOP (entrée 20).

A ce stade de notre étude, nous avons abouti à la mise au point d'un système catalytique qui permet la réduction asymétrique du substrat d'intérêt pharmacologique **2** dans des conditions douces avec une excellente énantiosélectivité (95% ee, 2-3 atm H<sub>2</sub>, 20°C).

L'utilisation d'un solvant polaire (alcool) est primordiale pour dissoudre le substrat sous sa forme chlorhydrate. Une influence importante du solvant sur la formation de l'espèce catalytique peut cependant être suspectée. En effet, la caractéristique la plus remarquable des réactions d'hydrogénation des substrats **1** et **2** est l'absence d'effet du ligand achiral sur la sélectivité du catalyseur<sup>104, 121</sup>. En revanche, dans les cas où cela a été étudié, les précurseurs trifluoroacétylés conduisent systématiquement aux systèmes catalytiques les plus actifs.

Ces résultats peuvent suggérer la formation d'une espèce catalytique active cationique<sup>122</sup>, obtenue indifféremment à partir du précurseur chloré ou trifluoroacétate. La différence d'activité néanmoins observée entre ces complexes peut être interprétée dans ce cas par un équilibre de dissociation  $[Rh(P^*_2)X] \rightleftharpoons [Rh(P^*_2)]^+ X^-$  plus favorisé vers l'espèce rhodiée ionique dans le cas du précurseur trifluoroacétate.

Sur la base de cette hypothèse, des complexes cationiques du rhodium ont été utilisés pour la suite de notre étude.

#### b) Précurseurs catalytiques ioniques.

Les tests d'hydrogénation asymétrique du substrat **2** ont été réalisés à l'aide du précurseur  $[Rh\{(S)\text{-Cy,Cy-5-oxoProNOP}\}(1,5\text{-COD})]^+ BF_4^-$ . Les résultats les plus significatifs sont rassemblés dans le Tableau 5.

<sup>121</sup> a) Broger, E.A. ; Crameri, Y., Eur. Pat. 158875, US Pat. 4652657 to Hoffmann-La-Roche (1985) ; *Chem. Abstr.*, **1987**, 106, 67506v.

b) Broger, E.A. ; Crameri, Y., Eur. Pat. 218970 (1987), US Pat. 5142063 to Hoffmann-La-Roche (1990) ; *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 7394t.

c) Roucoux, A. ; Devocelle, M. ; Carpentier, J.F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Synlett*, **1995**, 358.

<sup>122</sup> a) Haines, L.M. *Inorg. Chem.*, **1970**, 9, 1517.

b) Schrock, R.R. ; Osborn, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2143.

c) Schrock, R.R. ; Osborn, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 4450.

d) Krause, H.-W. ; Foken, H. ; Pracejus, H. *New J. Chem.* **1989**, 13, 615.

e) Yamagishi, T. ; Ikeda, S. ; Egawa, T. ; Yamaguchi, M. ; Hida, M. ; *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1990**, 29, 558.



**Tableau 5.** Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 2-amino-3'-chloroacétophénone **2**.<sup>a</sup>

entrée	S / Rh	pression (atm H <sub>2</sub> )	temps de réaction	conversion <sup>c</sup> (%)	ee <sup>d</sup> (%) ( <i>config.</i> )
27	200	50	18 mn	91	95 ( <i>S</i> )
28	200	50	65 mn	100	95 ( <i>S</i> )
29	10 000 <sup>b</sup>	60	92 h	solution : 89 solide : 98,6	solution : 93 ( <i>S</i> ) solide : 100 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>Conditions : voir Tableau 1. <sup>b</sup>Substrat : 29 mmol, 0,6 mol.l<sup>-1</sup> dans l'éthanol. <sup>c, d</sup>Notes : voir Tableau 1.

Le contrôle stéréochimique exercé par les catalyseurs obtenus à partir de complexes covalents ou cationiques du rhodium modifiés par la Cy<sub>2</sub>Cy-5-oxoProNOP est identique (95% d'excès énantiomérique), confirmant que la même espèce catalytique active est probablement générée à partir d'un précurseur neutre ou ionique. De plus, seule cette entité semble participer au cycle catalytique car la coexistence d'espèces covalentes et ioniques actives devrait entraîner une dualité de mécanisme pour lesquels l'asymétrie induite est différente. Enfin, une étude cinétique de la réduction du chlorhydrate de 2-aminoacétophénone **1** (Tableau 6) a permis de montrer que l'activité du catalyseur issu d'un précurseur cationique est nettement supérieure à celle obtenue à partir d'un complexe covalent (entrées 1, 2, 3 vs 31). Ce résultat apporte un argument supplémentaire en faveur d'une entité active de type ionique, la concentration maximale en espèce active étant atteinte avec l'élimination de l'équilibre de dissociation  $[\text{Rh}(\text{P}^*_2)\text{X}] \rightleftharpoons [\text{Rh}(\text{P}^*_2)]^+\text{X}^-$ .

L'excès énantiomérique (92%) du produit de réduction de **1**, obtenu à l'aide de précurseurs cationiques ou covalents, est de même identique.

**Tableau 6.** Hydrogénation du chlorhydrate de 2-aminoacétophénone **1**.<sup>a</sup>

entrée	30	31	32	33
temps de réaction (h)	0,15	1,65	4	5,8
conversion (%)	21	58	78	92

<sup>a</sup>Conditions : voir Tableau 1 ; précurseur catalytique :  $[\text{Rh}((S)\text{Cy}_2\text{Cy5oxoProNOP})(\text{COD})]^+\text{BF}_4^-$ .

La comparaison des ces résultats avec ceux acquis pour l'hydrogénation de l'amino-cétone **2** met en évidence un effet remarquable de l'atome de chlore substituant le noyau aromatique. En effet, on observe une augmentation sensible de l'induction asymétrique (92% ee pour **1** contre 95% ee pour **2**) et un gain conséquent de l'activité catalytique (92% conversion en 5,8 heures pour **1** contre 91% conversion en 18 minutes pour **2**). Une influence

favorable (sur l'activité et la sélectivité du catalyseur) d'un halogène placé sur le cycle benzénique de l'acétophénone a déjà été rapportée<sup>54, 114</sup>. Néanmoins, ce contrôle ne s'exerce que pour un substituant placé en position *ortho* et est relié à une interaction de l'halogène avec le centre métallique, permettant la chélation du substrat. Dans le cas présent, l'activation de la réduction pour un dérivé *m*-substitué doit plus certainement son origine à une augmentation de la polarisation de la fonction carbonyle, favorisant le pouvoir coordinant de la cétone et l'attaque de l'hydrure sur le carbone ainsi plus électrophile<sup>123</sup>.

Le ligand Cy,Cy-5-oxoProNOP associé à un précurseur cationique du rhodium conduit à une activité catalytique (TOF = 0,16 s<sup>-1</sup>) et à une énantiosélectivité (95% ee) particulièrement attrayantes pour une application industrielle de ce procédé. Le potentiel du système catalytique vis-à-vis d'un développement à l'échelle industrielle doit cependant être évalué, en particulier en étudiant l'influence de l'augmentation du rapport substrat/catalyseur sur l'induction asymétrique. Ainsi, la réduction du substrat **2**, à l'aide du précurseur cationique, a été étudiée pour un rapport catalytique de 10000. A l'issue de la réaction, un brut d'hydrogénation biphasique constitué d'une solution et d'un solide cristallisé est obtenu (entrée 29). 91% du substrat est converti et les proportions produit en solution/produit cristallisé sont de 88/12. L'analyse de ces phases a permis de montrer que l'énantiomère (*S*) cristallise sous forme énantiomériquement pure dans les conditions de réaction.

L'examen de ces résultats met en évidence que les performances catalytiques en terme d'énantiosélectivité sont maintenues pour des rapports substrat/métal élevés. Une augmentation de l'activité par élévation de température semble par contre souhaitable afin de diminuer le temps de réaction. Enfin, un enrichissement en l'énantiomère majoritaire est possible par cristallisation dans l'éthanol.

L'utilisation d'un milieu aqueux est susceptible d'apporter une solution aux contraintes technologiques (problèmes de rejets) et de coût liées à l'emploi de solvants organiques d'un point de vue industriel. Le chlorhydrate de 2-amino-3'-chloroacétophénone est parfaitement soluble dans l'eau, le précurseur catalytique étant quant à lui dissous dans les solvants polaires. Une étude de la faisabilité de la réaction de réduction asymétrique du substrat **2** en milieu aqueux a donc été réalisée. Les tests catalytiques sont exécutés dans les mêmes conditions que précédemment (50 atm d'hydrogène, température ambiante, catalyseur 0,5 mol%) à l'aide d'un

<sup>123</sup> a) Fujitsu, H. ; Matsumura, E. ; Takehita, K. ; Mochida, I. ; *J. C. S., Perkin Trans I*, **1981**, 2650.

b) Tani, K. ; Tanigawa, E. ; Tatsuno, V. ; Otsuka, S. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 279, 87.

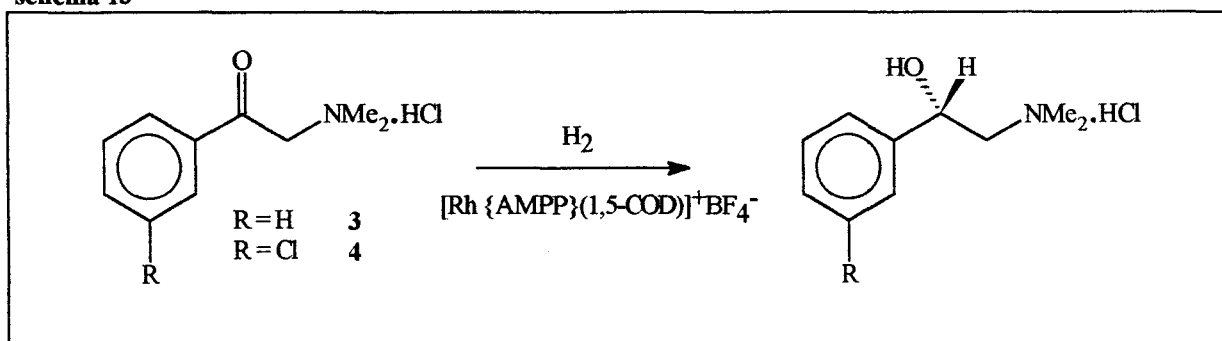
précurseur catalytique cationique modifié par l'analogue aminophosphine-phosphinite de la Cy,Cy-5-oxoProNOP :  $[\text{Rh}\{(S)\text{-Cy,Cy-ProNOP}\}(1,5\text{-COD})]^+\text{BF}_4^-$ . L'emploi d'un mélange méthanol/eau 50/50 conduit après 22 heures de réaction à une conversion de 25% et un excès énantiomérique de 68%. Si le système catalytique reste actif dans ces conditions, l'eau semble cependant limiter l'activité du catalyseur. L'addition d'un surfactant, le dodécylsulfate de sodium (SDS, 3 équivalents par rapport au métal) n'améliore pas de façon significative les performances du catalyseur (21% de conversion en 18 heures). Enfin, la réduction réalisée dans l'eau comme seul solvant en présence de surfactant (15 équivalents par rapport au rhodium) aboutit à une conversion nulle après 20 heures. Ainsi, l'utilisation d'eau comme cosolvant ou solvant de la réaction conduit à une limitation voire une inhibition de l'activité catalytique.

En résumé, la réduction du chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-acétophénone **2** à l'aide du précurseur  $[\text{Rh}\{\text{Cy,Cy-5-oxoProNOP}\}(\text{COD})]^+\text{BF}_4^-$ , en milieu organique et dans des conditions douces, représente une méthode de multiplication chirale particulièrement efficace, applicable à la synthèse du synthon **B**.

### 3.1.3 - Hydrogénation asymétrique des substrats **3** et **4**

L'hydrogénation énantiosélective de dérivés  $\alpha$ -dialkylamino-cétones est l'étape clé de création du centre chiral d'une synthèse asymétrique potentielle du synthon **A** (schéma 2). Les résultats précédents nous ont tout naturellement conduits à évaluer le système catalytique Rh-amidophosphine-phosphinite en réduction des dérivés diméthylamino correspondants (schéma 13). Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 7.

schéma 13



**Tableau 7.** Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 2-(*N,N*-diméthylamino)-acétophénone **3** et du chlorhydrate de 2-(*N,N*-diméthylamino)-3'-chloroacétophénone **4**.<sup>a</sup>

entrée	substrat	diphosphine	P (atmH <sub>2</sub> )	conv. (%) / temps <sup>b</sup> (h)	conv. <sup>c</sup> (%)	rdt <sup>d</sup> (%)	ee <sup>e</sup> (%) ( <i>config.</i> )
34	<b>3</b>	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	50	93 / 2	24	100	65 96 ( <i>S</i> )
35	<b>4</b>	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	50	98 / 2	25	100	83 96 ( <i>S</i> )
36	<b>4</b>	( <i>R</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	50	nd	18	100	nd 96 ( <i>R</i> )
37	<b>4</b>	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	1	72 / 4	19	72	nd 96 ( <i>S</i> )
38	<b>4</b>	( <i>S</i> )-Cp,Cp-5-oxoProNOP	50	nd	17	100	nd 96 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>Réactions réalisées en utilisant 1,5 - 2 mmol de substrat, 0,1M dans le méthanol, à température ambiante. Substrat / Rh : 200 / 1 ; précurseur catalytique : [Rh ((*S*)Cy,Cy5oxoProNOP)(COD)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>. <sup>b</sup>, <sup>c</sup>Notes : voir Tableau 1. <sup>d</sup>Rendement isolé. <sup>e</sup>Déterminé par analyse HPLC de l'aminoalcool après déprotection de la fonction amine.

Le Tableau 8 rassemble les activités catalytiques obtenues à l'aide du précurseur [Rh{(S)Cy,Cy5oxoProNOP}(COD)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

**Tableau 8.** Activités catalytiques pour l'hydrogénation de chlorhydrates d' $\alpha$ -aminoacétophénone.<sup>a</sup>

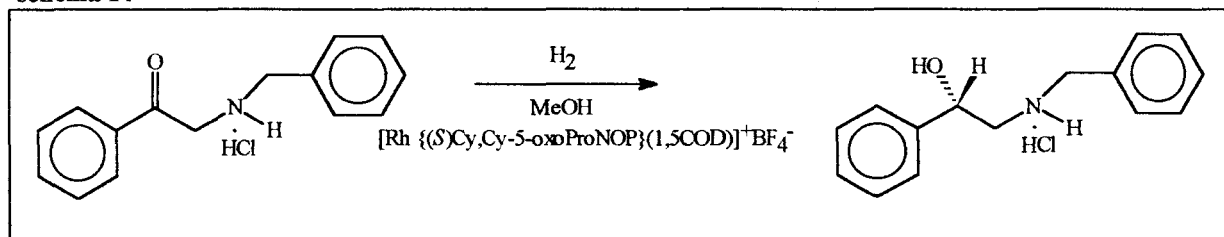
entrée	substrat	conversion (%) / temps (h)	turnover (h <sup>-1</sup> )
31	<b>1</b>	92 / 5,8	31,9
27	<b>2</b>	91 / 0,3	573,3
34	<b>3</b>	93 / 2	93,5
35	<b>4</b>	98 / 2	98,6
39	chlorhydrate de <i>N</i> -benzyl-2-aminoacétophénone	74 / 2	74,0

<sup>a</sup>Précurseur catalytique : [Rh ((*S*)Cy,Cy5oxoProNOP)(COD)]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>. Conditions : substrat 1-2 mmol, 0,1mol.l<sup>-1</sup> dans le méthanol ; catalyseur : 0,5 mol% ; 20°C, 50 atm H<sub>2</sub>.

L'activité catalytique lors de l'hydrogénation du dérivé diméthylaminocétone **4** est environ 6 fois plus faible que celle obtenue au cours de la réduction du dérivé aminocétone

correspondant **2** (entrées 27 vs 35). L'influence défavorable de l'encombrement stérique au voisinage de l'atome d'azote sur la vitesse de réaction est également observée lors de la réduction asymétrique du chlorhydrate de *N*-benzyl-2-aminoacétophénone (schéma 14), puisque 2 heures sont nécessaires à l'obtention d'une conversion de 74% (l'excès énantiomérique du produit de réduction n'a pas été déterminé).

schéma 14



Les résultats acquis sur les substrats non chlorés **1** et **3** sont cependant légèrement en faveur du sel d'ammonium substitué (activité catalytique 3 fois supérieure, entrées 31 vs 34).

La conversion obtenue pour le substrat **4** est légèrement plus élevée que celle mesurée dans le même temps pour le substrat **3**, dépourvu de substituant sur le noyau aromatique (entrées 34 vs 35). Ainsi, une activation de la réduction pour les dérivés *m*-chloro substitués est à nouveau observée, mais cette influence de l'halogène est nettement moins marquée que dans le cas des dérivés fonctionnalisés par une amine primaire **1** et **2** (activité catalytique 18 fois supérieure pour la réduction de **2** par rapport à **1** vs activité catalytique 1,05 fois supérieure pour la réduction de **4** par rapport à **3**).

Lorsque la réaction est réalisée sous pression atmosphérique d'hydrogène, 72% du substrat **4** est réduit en quatre heures (entrée 37) ; cette valeur représente cependant la conversion maximale atteinte dans ce cas (un test effectué sans prélèvements pendant 24 heures conduit également à une conversion de 72%). Dans ces conditions, la formation d'acétal diméthylque, par réaction du dérivé carbonyle avec le solvant, consomme le substrat et limite le rendement en produit hydrogéné.

L'énantiosélectivité n'est pas influencée par la variation de la pression d'hydrogène, ainsi une activation de la réaction par augmentation de la pression peut permettre une diminution importante de la durée de réaction.

Par comparaison, l'activité catalytique obtenue lors de l'hydrogénation du substrat **4** (50 atm d'hydrogène, à température ambiante) à l'aide du complexe  $[\text{Rh}\{(S)\text{-Cy,Cy-isoAlaNOP}\}\text{Cl}]_2$  est moins élevée puisqu'une conversion de 77% est mesurée après 14 heures de réaction (contre 98% de conversion en 2 heures pour le précurseur cationique associé à la  $\text{Cy,Cy-5-oxoProNOP}$ ).

Une induction asymétrique légèrement plus élevée est atteinte pour la réduction des dérivés  $\alpha$ -dialkylaminoacétophénone par rapport aux dérivés  $\alpha$ -aminoacétophénone (96% pour **3** contre 92% pour **1**, 96% pour **4** contre 95% pour **2**). Les excès énantiomériques obtenus sont comparables aux meilleurs résultats rapportés dans la littérature<sup>104, 108a, 54</sup>. Par ailleurs, pour le substrat *m*-chloro substitué, l'énantiosélectivité n'est influencée ni par le type de groupe cycloalkyle substituant les atomes de phosphore du ligand (entrées 35 vs 38), ni par la présence de l'halogène sur le cycle aromatique du substrat (entrées 34 vs 35).

Un enrichissement en l'énantiomère majoritaire par cristallisation a été rapporté<sup>104</sup>. Ainsi, l'efficacité du système catalytique " $\text{Rh}^-$ - $\text{Cy,Cy-5-oxoProNOP}$ " pour la réduction asymétrique du chlorhydrate de 2-(*N,N*-diméthylamino)-3'-chloro-acétophénone **4** permet de disposer d'une synthèse quantitative (chimiosélectivité\* 100%, énantiosélectivité 96%) d'un intermédiaire énantiomériquement pur, après recristallisation, du synthon époxyde A.

Les résultats acquis lors de la réduction des dérivés aminoalkyl-aryl-cétones à l'aide de précurseurs du rhodium associés à des ligands amidophosphine-phosphinites, nous ont conduits à étendre, voire à généraliser l'application de ces catalyseurs à l'hydrogénation asymétrique d'une  $\alpha$ -amino-dialkyl-cétone et d'une  $\beta$ -aminocétone.

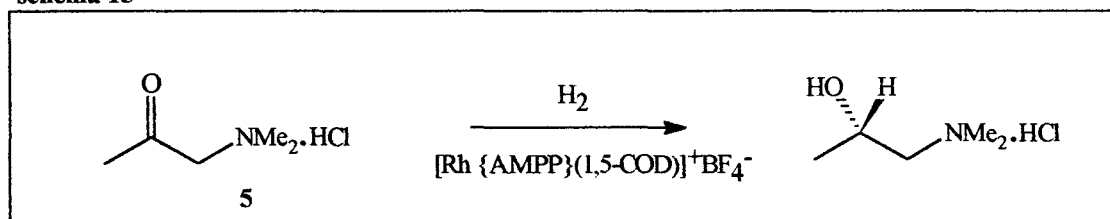
### 3.1.4 - Hydrogénation asymétrique d'une $\alpha$ -amino-dialkyl-cétone : chlorhydrate de la *N,N*-diméthylaminoacétone

Nous avons voulu vérifier dans cette étude si la présence d'un cycle aromatique adjacent au carbonyle prochiral était nécessaire pour permettre une différenciation énantiofaciale élevée. Nous avons ainsi choisi une cétone aliphatique dont les substituants sont peu différenciés en terme d'encombrement stérique, le chlorhydrate de *N,N*-diméthylaminoacétone **5**. Ce composé est disponible commercialement sous forme amine libre et est donc aisément préparé par précipitation dans l'éther en présence d'acide chlorhydrique.

\* Déterminée par RMN <sup>1</sup>H.

Les systèmes catalytiques utilisés pour la réduction asymétrique de ce substrat (schéma 15) sont les complexes cationiques rhodium-amidophosphine-phosphinite précédents. Dans le cadre d'une étude comparative, un précurseur cationique associé à l'analogue aminophosphine-phosphinite de la Cy,Cy-5-oxoProNOP, la Cy,Cy-ProNOP, a également été employé.

schéma 15

**Tableau 9.** Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de *N,N*-diméthylaminoacétone **5**.<sup>a</sup>

entrée	diphosphine	T (°C)	conv.(%)/ temps (h)	temps <sup>b</sup> (h)	conversion <sup>c</sup> (%)	ee <sup>d</sup> (%) ( <i>config.</i> )
40	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	amb.	75 / 2,3	23	100	97 ( <i>S</i> )
41	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	50	nd	6	100	91 ( <i>S</i> )
42	( <i>S</i> )-Cp,Cp-5-oxoProNOP	amb.	63 / 2,3	16,5	100	97 ( <i>S</i> )
43	( <i>S</i> )-Cy,Cy-ProNOP	amb.	52 / 22	112	100	72 ( <i>S</i> )
44	( <i>S</i> )-Cy,Cy-ProNOP	50	nd	20	100	65 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>Réactions réalisées en utilisant 1 - 1,5 mmol de substrat, 0,1 M dans le méthanol, sous 50 atm d'hydrogène. Substrat / Rh : 200 / 1. <sup>b</sup>, <sup>c</sup>Notes : voir Tableau 1. <sup>d</sup>Déterminé par polarimétrie à partir de la rotation maximale de l'énantiomère pur (*R*)-(-)-chlorhydrate de 1-diméthylamino-2-propanol [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -44,5 (*c* 1, MeOH).

Les résultats présentés dans le Tableau 9 montrent que les complexes rhodium(I)-(alkyl-oxoProNOP) sont des catalyseurs efficaces pour la réduction asymétrique du substrat **5**. En effet, les excès énantiomériques mesurés sont particulièrement élevés et supérieurs à notre connaissance aux meilleurs résultats rapportés dans la littérature pour le substrat sous forme chlorhydrate<sup>109a</sup>.

Les précurseurs de ces deux ligands induisent à nouveau la même asymétrie (*S*) ; néanmoins une différence de l'activité catalytique en faveur du complexe de la Cy,Cy-5-

oxoProNOP est observée (entrées 40 vs 42). Une activation thermique influence défavorablement l'énantiosélectivité de la réaction (entrée 42) ; cependant une vitesse satisfaisante est obtenue dès 20°C (entrée 40).

Le complexe de la Cy,Cy-ProNOP génère une entité catalytique dont l'activité et l'énantiosélectivité sont nettement inférieures à celles de l'espèce issue du précurseur amidophosphine-phosphinite correspondant (entrées 43 vs 40).

La supériorité des ligands oxo-5-ProNOP par rapport à leurs analogues ProNOP en terme d'induction asymétrique a déjà été observée lors de la réduction d'un  $\alpha$ -cétoester et d'un  $\alpha$ -cétoamide à l'aide de complexes covalents du rhodium<sup>81c</sup> ou du ruthénium<sup>81c</sup>. Cette augmentation de la sélectivité peut être reliée à la présence d'un carbone  $sp^2$  plan au sein du cycle lactame du ligand amidophosphine-phosphinite. Cette fonction amide augmente la rigidité de la structure bicyclique obtenue par chélation du ligand sur le métal et peut ainsi favoriser l'adoption d'une conformation stable préférentielle du métallocycle.

L'augmentation de l'activité catalytique lors de l'hydrogénation asymétrique des cétones est obtenue par un renforcement de la densité électronique du centre métallique. Ainsi, une augmentation de la vitesse de réaction est liée directement à un accroissement du pouvoir électrodonneur du groupe phosphoré responsable de l'activité du catalyseur<sup>107</sup>.

Par ailleurs, les résultats précédemment acquis au laboratoire au cours de l'étude de ligands amino(amido)phosphine-phosphinites mixtes ont permis de mettre en évidence le contrôle de l'activité catalytique (et de l'énantiosélectivité) par le groupe amino(amido)phosphine lorsque ces ligands sont associés au rhodium pour l'hydrogénation asymétrique de cétones activées<sup>81f, g</sup>.

La densité électronique d'un atome de phosphore substitué par un groupe amido est inférieure à celle d'un atome de phosphore portant une fonction amine en raison du pouvoir attracteur de la fonction carbonyle. Par conséquent, on s'attendrait à avoir les catalyseurs les plus actifs à partir des précurseurs modifiés par les ligands aminophosphine-phosphinite ; en effet, les résultats acquis lors de la réduction de la dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione et du *N*-benzylbenzoylformamide par des complexes covalents du rhodium<sup>81c</sup> ont permis de vérifier cette hypothèse. Cependant, l'influence favorable d'une basicité accrue du ligand sur la cinétique de réaction n'est pas observée lors de l'hydrogénation du substrat **5**, puisque l'entité catalytique la plus active est issue du précurseur rhodium-Cy,Cy-5-oxoProNOP (entrées 40 vs 43).



En hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées, l'élément clé de la discrimination énantiofaciale du groupe prochiral est la coordination simultanée du carbonyle et d'un hétéroatome voisin. Ainsi, la formation d'un cycle de chélation à cinq chaînons faisant intervenir les atomes d'oxygène et d'azote du substrat a été proposée par Achiwa comme étant à l'origine de la stéréodifférenciation observée lors de la réduction des dérivés chlorhydrates d' $\alpha$ -aminocétones en présence de triéthylamine<sup>106,116</sup>.

Les réactions catalytiques précédentes sont effectuées sans introduction de base dans le milieu réactionnel. Ainsi, la coordination d'une fonction amine libre ne peut s'opérer qu'après une réaction de dissociation du chlorhydrate. A ce stade de notre étude, nous avons cherché à obtenir des résultats expérimentaux permettant de corroborer cette hypothèse.

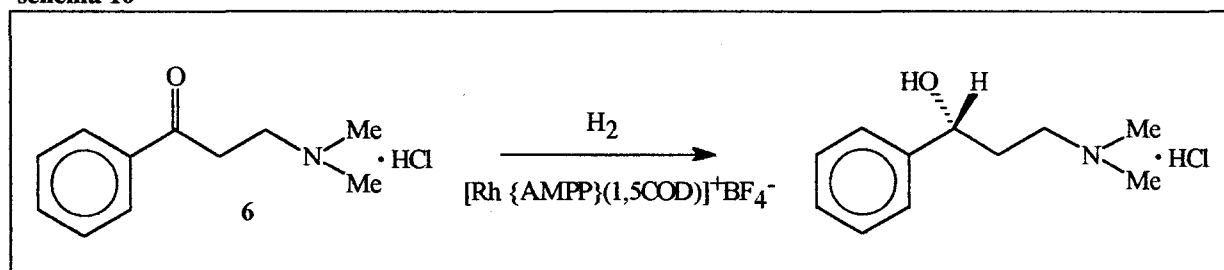
Nous avons d'abord vérifié si des énantiosélectivités similaires étaient atteintes lors de la réduction asymétrique de substrats aminocétones dont la fonction amine est libre. Cette étude peut être accomplie en utilisant une aminocétone possédant un groupement amine tertiaire, non protoné, ou sous forme chlorhydrate en introduisant une base dans la solution catalytique. La première méthode a été appliquée au substrat **5** sous forme amine libre ; la seconde technique a été mise en pratique pour la réduction d'un dérivé  $\beta$ -aminocétone et sera présentée dans la partie relative au substrat **6**. La réaction d'hydrogénation de la *N,N*-diméthylaminoacétone est réalisée dans des conditions identiques à celles de l'entrée 41. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel obtenu après 18 heures de réaction n'a pu être interprété ; les signaux enregistrés ne sont caractéristiques ni du substrat ni du produit de réduction. L'étude relative à la *N,N*-diméthylaminoacétophénone n'a également pu aboutir en raison de l'instabilité du substrat sous sa forme amine libre.

En résumé, les études précédentes nous ont permis de montrer que le ligand Cy,Cy-5-oxoProNOP, associé à un précurseur cationique du rhodium, est un inducteur d'asymétrie particulièrement efficace pour la réduction asymétrique des chlorhydrates d' $\alpha$ -aminocétones. Les activités et énantiosélectivités obtenues pour les substrats étudiés placent ce complexe parmi les meilleurs systèmes catalytiques d'hydrogénation asymétrique d' $\alpha$ -aminocétones. Son application pour la réduction asymétrique de substrats d'importance pharmacologique présente ainsi un intérêt synthétique important.

### 3.2 - Hydrogénation asymétrique d'une $\beta$ -aminocétone : chlorhydrate de la 3-diméthylaminopropiophénone

Au cours de l'étude qui suit, nous nous sommes intéressés au second groupement adjacent du carbonyle prochiral, le substituant alkylamino. Nous avons ainsi étudié l'effet de l'allongement du bras amine sur la sélectivité de ces catalyseurs. Le substrat  $\beta$ -aminocétone choisi est le chlorhydrate de 3-diméthylaminopropiophénone **6**, d'origine commerciale (schéma 16).

schéma 16



Les complexes covalents et cationiques rhodium-amidophosphine-phosphinites ont été évalués pour la réduction asymétrique de ce substrat. De plus, pour les précurseurs cationiques, une étude comparative a de nouveau été effectuée avec la Cy,Cy-ProNOP et étendue à un ligand diamine analogue, la Cy,Cy-ProNNP. Les performances des complexes du rhodium de ce dernier coordinaat sont similaires à celles de leurs équivalents aminophosphine-phosphinites, avec inversion de la configuration de l'énantiomère majoritaire du produit de réduction issu d'un  $\alpha$ -cétoester ou d'un  $\alpha$ -cétoamide<sup>124</sup>. Le Tableau 10 rassemble les résultats des tests catalytiques relatifs à l'hydrogénation du substrat **6**.

<sup>124</sup> Thèse Alain Roucoux, Université Lille I, 1992.

**Tableau 10.** Hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de 3-diméthylaminopropiophénone 6.<sup>a</sup>

entrée	diphosphine	précurseur (ligand achiral)	T (°C)	temps (h)	conv. <sup>b</sup> (%)	sélectivité <sup>c</sup> (%)	ee <sup>d</sup> (%) ( <i>config.</i> )
45	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	cationique	amb.	45 <sup>e</sup>	95	95	93 ( <i>R</i> )
46	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	cationique	50	22	100	88	89 ( <i>R</i> )
47	-		50	22	71	0	-
48	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	covalent (Cl)	50	17	100	89,5	88 ( <i>R</i> )
49	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	covalent (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> )	50	19	100	89,5	88 ( <i>R</i> )
50	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	cationique <sup>f</sup>	50	18,5	95,5	19	87 ( <i>R</i> )
51	( <i>S</i> )-Cy,Cy-5-oxoProNOP	covalent <sup>g</sup> (Cl)	50	22	95,5	18	86 ( <i>R</i> )
52	( <i>S</i> )-Cp,Cp-5-oxoProNOP	cationique	amb.	26	87	95,5	85 ( <i>R</i> )
53	( <i>S</i> )-Cy,Cy-ProNOP	cationique	amb.	44 <sup>h</sup>	59	64	77 ( <i>R</i> )
54	( <i>S</i> )-Cy,Cy-ProNOP	cationique	50	16	77	nd	62 ( <i>R</i> )
55	( <i>S</i> )-Cy,Cy-ProNNP	cationique	50	21,5	89	23	6 ( <i>S</i> )

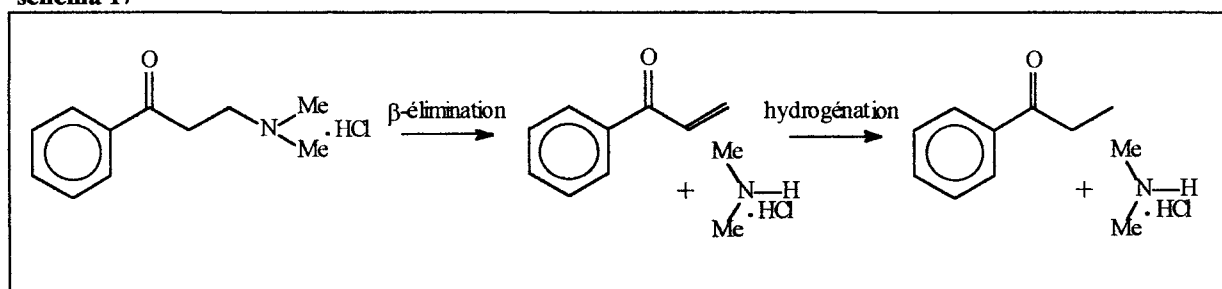
<sup>a</sup>Réactions réalisées en utilisant 1 - 2 mmol de substrat, 0,1 M dans le méthanol, sous 50 atm d'hydrogène. Substrat / Rh : 200 / 1. <sup>b</sup>Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup>% hydrogénation, déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup>Déterminé par analyse HPLC de l'aminoalcool après déprotection de la fonction amine. <sup>e</sup>60/78/95% de conversion en 13,5/26/45 h respectivement. <sup>f</sup>addition de triéthylamine, NEt<sub>3</sub> / Rh = 5. <sup>g</sup>addition de triéthylamine, NEt<sub>3</sub> / Rh = 7. <sup>h</sup>37% de conversion en 22 h.

Les résultats obtenus attestent que la capacité de différenciation énantiofaciale des complexes rhodium-amidophosphine-phosphinites est maintenue pour l'hydrogénation de dérivés β-aminocétones (entrée 45). Les meilleures performances en terme d'induction asymétrique sont de nouveau observées en faveur du ligand Cy,Cy-5-oxoProNOP (entrées 46

vs 52). Cependant, l'excès énantiomérique mesuré met en évidence que le dérivé  $\beta$ -aminocétone est réduit avec une énantiosélectivité plus faible (93% ee) que le dérivé  $\alpha$ -aminocétone correspondant (96% ee). Néanmoins, on peut constater que l'éloignement de l'atome d'azote, par rapport au carbonyle prochiral, a peu d'influence sur l'énantiosélectivité de la réaction. En revanche, le substrat  $\beta$ -aminocétone est réduit avec une activité catalytique 22 fois inférieure à celle acquise lors de l'hydrogénation de son homologue inférieur (93,5 h<sup>-1</sup> pour **3**, contre 4,2 h<sup>-1</sup> pour **6**). Ainsi une activation thermique est nécessaire pour obtenir une conversion plus rapide et totale du substrat, sans entraîner par ailleurs une perte trop importante de pureté énantiomérique (entrée 46).

Un fait important à noter est la présence d'une réaction de  $\beta$ -élimination en compétition avec la réaction d'hydrogénation (schéma 17). Les sous-produits formés sont la phénylvinylcétone, qui est par la suite réduite en propiophénone, et le chlorhydrate de diméthylamine (ces deux derniers composés ont été caractérisés lors de l'analyse par RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel ; la présence de 1-phényl-propanol n'est pas détectée). Cette réaction compétitive est favorisée par une augmentation de la température ou par l'introduction d'une base dans le milieu réactionnel (entrées 46, 50), mais n'est pas catalysée par le précurseur métallique puisqu'un test réalisé sans catalyseur conduit à 71% de  $\beta$ -élimination (entrée 47).

schéma 17



L'équivalence de l'énantiosélectivité des complexes covalents et cationiques est de nouveau observée (entrées 48, 49 vs 46). Ces résultats ne sont donc pas caractéristiques de la réduction d'un substrat particulier et corroborent l'hypothèse selon laquelle une entité catalytique identique est générée en milieu polaire à partir de précurseurs neutres ou ioniques.

Par ailleurs, nous avons étudié l'effet de la présence d'une base dans le milieu réactionnel, qui en participant à la libération de l'amine accroît sa concentration et facilite sa chélation. Les excès énantiomériques mesurés montrent que l'asymétrie induite par les

complexes covalents ou cationiques n'est pas influencée par l'addition de triéthylamine (entrées 46 vs 50, 48 vs 51). Ainsi, on peut supposer raisonnablement, qu'en présence ou en l'absence d'agent déprotonant, la chélation du substrat s'effectue et que la faible quantité d'amine libre en équilibre avec le sel est suffisante pour la réaction d'hydrogénation asymétrique. Cependant, la réaction d'échange entre le substrat et la triéthylamine reste incertaine en raison de la participation évidente de cette dernière dans la réaction de  $\beta$ -élimination.

En revanche, la synthèse d'une entité catalytique identique en présence ou en l'absence de base met en évidence qu'une addition de triéthylamine dans la solution catalytique induit une réaction secondaire lorsque le substrat est fonctionnalisé par un groupement amine primaire.

La comparaison des résultats obtenus à partir de la Cy,Cy-5-oxoProNOP et la Cy,Cy-ProNOP confirme la supériorité, en terme d'énantiosélectivité (93 vs 77% d'ee) et d'activité (8,9 vs 2,7 h<sup>-1</sup>), du catalyseur formé à partir du ligand amidophosphine-phosphinite (entrées 45 vs 53, 46 vs 54), déjà observée lors de la réduction du substrat  $\alpha$ -aminocétone **5**. Néanmoins, l'énantiosélectivité du complexe Rh- Cy,Cy-ProNOP est peu influencée par la présence d'un groupe méthylène supplémentaire entre le carbonyle prochiral et la fonction amine (72 vs 77 % d'ee) (entrées 43 vs 53).

En revanche, l'association du précurseur cationique du rhodium au ligand diamminophosphine analogue conduit à un catalyseur inefficace, en terme d'énantiosélectivité, pour la réduction asymétrique d'un substrat aminocétone. En dépit du fait que l'aminoalcool obtenu est pratiquement racémique, une inversion de la configuration de l'énantiomère majoritaire est observée (entrée 55).

En résumé, le complexe Rh-Cy,Cy-5-oxoProNOP est un inducteur d'asymétrie efficace pour la réduction asymétrique de dérivés chlorhydrates de  $\beta$ -aminocétones. Cette hydrogénation peut être appliquée à la synthèse d'intermédiaires  $\alpha$ -aminoalcools d'agents thérapeutiques<sup>125</sup> comme l'étape clé de création du centre chiral. L'intérêt de cette méthode de préparation peut cependant être limité par la réaction compétitive de  $\beta$ -élimination.

Les études précédentes ont mis en évidence l'efficacité d'un précurseur cationique du rhodium associé au ligand Cy,Cy-5-oxoProNOP comme catalyseur pour l'hydrogénation

<sup>125</sup> a) Murphy, D.L. ; Mueller, E.A. ; Garrick, N.A. ; Aulakh, C.S. *J. Clin. Psychiatry*, **1986**, 47, 9.

b) Wong, D.T. ; Bymaster, F.P. *Biochem. Pharmacol.*, **1976**, 25, 1979.

c) Wong, D.T. ; Threlkeld, P.G. ; Best, K.L. ; Bymaster, F.P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1982**, 222, 61.

énantiosélective d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -aminocétones. Le synthon  $\alpha$ -aminoalcool **B** et un intermédiaire du synthon époxyde **A** peuvent ainsi être préparés par cette réaction avec une pureté énantiomérique élevée.

Compte tenu de ces résultats, et en particulier du fait que les  $\beta$ -aminocétones ont aussi été hydrogénées sélectivement, nous nous sommes orientés vers l'hydrogénation asymétrique de précurseurs halogénés, celle-ci pouvant ouvrir des perspectives intéressantes pour la synthèse de la molécule cible SR 58611A par le biais de la synthèse de l'époxyde.

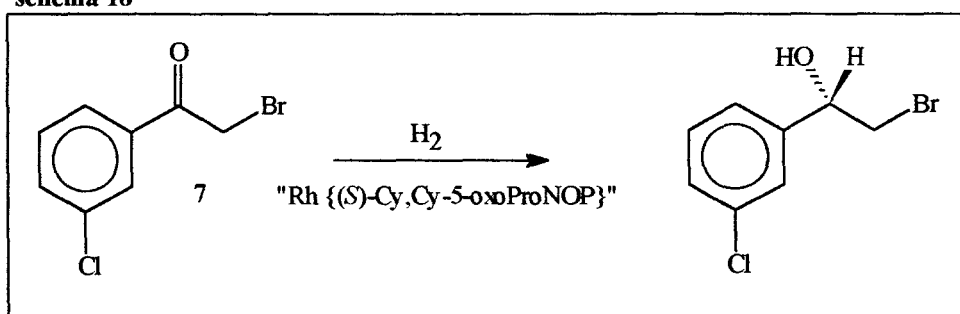
#### 4 - Hydrogénation de cétones $\alpha$ -halogénées

Les halohydrines sont des intermédiaires clés dans la préparation des époxydes par synthèse de Williamson intramoléculaire<sup>126</sup>. L'importance et l'efficacité de cette méthode de synthèse nous ont incités à étudier la réduction asymétrique de cétones aromatiques  $\alpha$ -halogénées, qui sont des précurseurs potentiels d'époxydes chiraux du styrène. De plus, ces substrats sont également les précurseurs des chlorhydrates d' $\alpha$ -aminocétones, rendant cette stratégie d'accès plus directe.

##### 4.1 - Hydrogénation asymétrique de la 2-bromo 3'-chloroacétophénone

La 2-bromo 3'-chloroacétophénone **7** (schéma 18) a été choisie en raison de la réactivité élevée des bromohydrines dans la réaction de cyclisation en milieu basique. Les résultats sont présentés dans le Tableau 11.

schéma 18



<sup>126</sup> Berti, G *Top. Stereochem.* 1973, 7, 93-251, pp. 187-209.

**Tableau 11.** Hydrogénation asymétrique de la 2-bromo 3'-chloroacétophénone 7.<sup>a</sup>

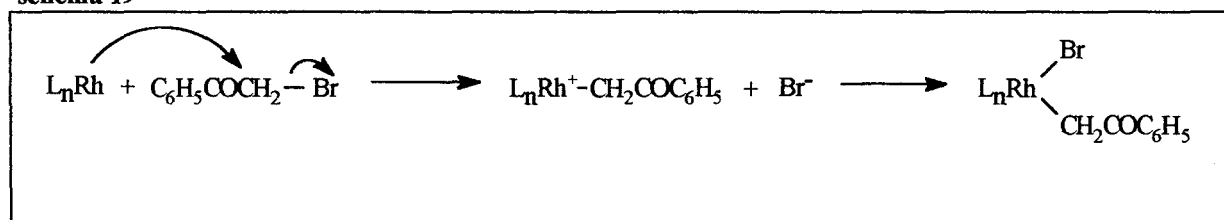
entrée	précurseur (ligand achiral)	solvant	T (°C)	temps (h)	conv. <sup>b</sup> (%)	réduction <sup>b</sup> C=O (%)	réduction <sup>b</sup> C-Br (%)	formation <sup>b</sup> acétal (%)
56	cationique	méthanol	amb.	28	64,5	0	86,8	13,2
57	covalent (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> )	toluène	amb.	17	12,5	64	36	-
58	covalent (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> )	toluène	50	17	14	71,4	28,6	-
59	covalent (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> )	toluène	80	25	53	15,1	84,9	-
60	covalent (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> )	méthanol	50	19,5	48,5	7	76,9	16,1

<sup>a</sup>Réactions réalisées en utilisant 1 - 2 mmol de substrat, 0,1 M dans le méthanol ou le toluène, sous 50 atm d'hydrogène. Substrat / Rh : 100 / 1. <sup>b</sup>Déterminée par RMN <sup>1</sup>H.

Lorsque la réaction est réalisée à l'aide du précurseur cationique, dans les conditions opératoires définies précédemment, aucune hydrogénation de la double liaison carbone-oxygène n'est détectée (entrée 56). En revanche, une réaction de réduction de la liaison carbone-halogène, faisant intervenir le catalyseur, et une réaction d'acétalisation, qui consomme le substrat, sont observées.

L'addition oxydante du bromure de phénacyle sur le rhodium, selon un mécanisme de substitution S<sub>N</sub>2 (schéma 19), est certainement favorisée par le caractère nucléofuge du groupe sortant dans le cas du dérivé bromé, d'une part, et la nucléophilie du métal due à la présence d'un ligand donneur, d'autre part. Cette réaction peut également être accélérée dans le solvant polaire.

schéma 19



L'hydrogénation des cétones, catalysée par des complexes du rhodium, requiert l'utilisation de diphosphines de basicité accrue par rapport aux bis-(diaryl)phosphines. Nous

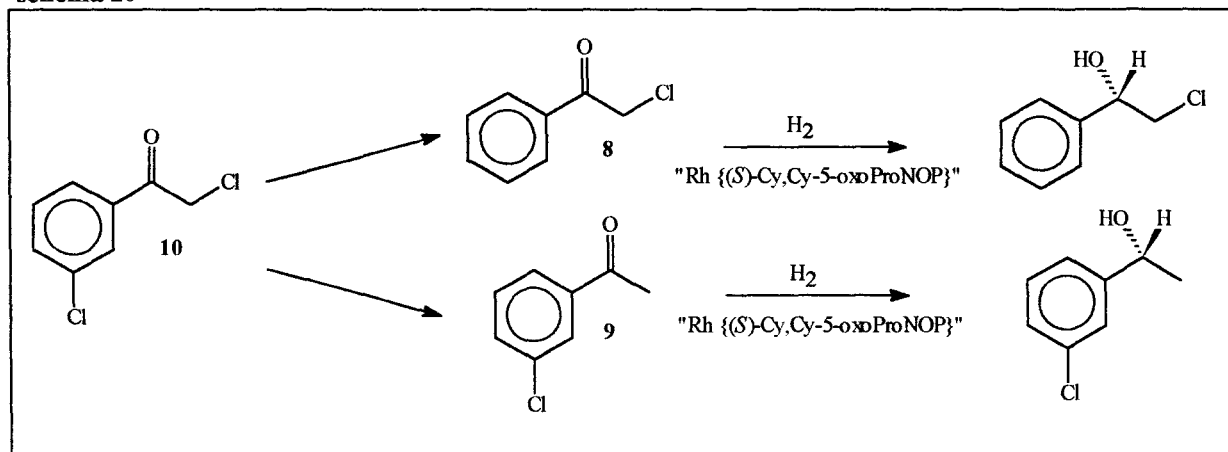
avons donc choisi pour cette étude de conserver le ligand Cy,Cy-5-oxoProNOP et de l'associer à des précurseurs covalents du rhodium, solubles dans des solvants non polaires. Dans ces conditions, une faible activité catalytique pour la réduction de la fonction carbonyle est observée (entrée 57), cette réaction s'accompagnant cependant d'une hydrogénolyse de la liaison C-Br. Une activation thermique influe peu sur la catalyse (entrée 58), et favorise aux températures plus élevées (80°C) l'addition oxydante du substrat sur le rhodium (entrée 59). Lorsque la solution catalytique est préparée à partir d'un solvant polaire, les résultats obtenus mettent en évidence que la réaction d'hydrogénolyse de la liaison carbone-halogène entre en compétition avec la réaction d'hydrogénation (entrée 60).

Cette étude a permis de montrer la capacité des complexes du rhodium associés à la Cy,Cy-5-oxoProNOP à catalyser la réduction de cétones  $\alpha$ -halogénées. Cette aptitude ne peut cependant être exploitée que si l'on parvient à inhiber la réaction compétitive de substitution nucléophile. Celle-ci étant favorisée par le pouvoir donneur de la phosphine, il devenait donc nécessaire de réduire la réactivité du substrat vis à vis des nucléophiles : l'utilisation d'analogues chlorés du substrat bromé 7 devrait répondre à ce critère.

#### 4.2 - Hydrogénation asymétrique de la 2-chloro 3'-chloroacétophénone

Lors de l'hydrogénation énantiosélective de ce dérivé de l'acétophénone chaque noyau chlore est susceptible d'influencer l'activité et l'énantiosélectivité du catalyseur. Nous avons donc choisi préalablement à l'examen de cette réaction, de dissocier ce substrat en deux précurseurs modèles (schéma 20). L'étude de la réduction asymétrique de l'acétophénone substituée sur la chaîne aliphatique **8**, ou sur le cycle aromatique **9** est résumée dans le Tableau 12. Ces deux derniers composés sont d'origine commerciale, la 2-chloro 3'-chloroacétophénone a été fournie par Sanofi.

schéma 20





**Tableau 12.** Hydrogénation asymétrique de la 2-chloroacétophénone **8** et de la 3'-chloroacétophénone **9**.<sup>a</sup>

entrée	subs	précurseur catalytique	solvant	T (°C)	t (h)	conv. <sup>b</sup> (%)	réduction C=O <sup>b</sup> (%)	réduction C-Cl <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%) ( <i>config.</i> )
61	<b>8</b>	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	toluène	50	43	100	99,8	0,2	52 (S)
62	<b>8</b>	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} Cl] <sub>2</sub>	toluène	50	42	100	100	0 <sup>d</sup>	45 (S)
63	<b>8</b>	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} Cl] <sub>2</sub>	toluène	amb.	54	100	100	0 <sup>d</sup>	58 (S)
64	<b>8</b>	[Rh(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP(COD)] <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	méthanol	50	22,5	79 <sup>e</sup>	76	11,4	55 (S)
65	<b>8</b>	[Rh(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP(COD)] <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	méthanol	amb.	48	42 <sup>f</sup>	19	3,6	58 <sup>h</sup> (S)
66	<b>8</b>	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} Cl] <sub>2</sub>	méthanol	amb.	48	66 <sup>g</sup>	1,5	9,1	-
67	<b>8</b>	[Rh(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP(COD)] <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	toluène	amb.	44	97,5	100	0 <sup>d</sup>	13,5 (S)
68	<b>8</b>	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} Cl] <sub>2</sub>	méthanol 5% H <sub>2</sub> O	amb.	42	15,5	83,5	16,5	61 (S)
69	<b>8</b>	[Rh{(S)Cp,Cp-5-oxo ProNOP} CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	toluène	amb.	37	68	98,5	1,5	37 (S)
70	<b>9</b>	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	toluène	50	39	10	100	0 <sup>d</sup>	-
71	<b>9</b>	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	toluène	80	46	38	100	0 <sup>d</sup>	26 <sup>i</sup> (R)

<sup>a-b</sup> Conditions et notes : voir Tableau 11. <sup>c</sup> Déterminé par analyse HPLC. <sup>d</sup> Acétophénone non détectée en RMN <sup>1</sup>H. <sup>e</sup> Acétal : 12,6%. <sup>f</sup> Acétal : 77,4%. <sup>g</sup> Acétal : 89,4%. <sup>h</sup> Valeur approximative en raison de l'insuffisance de la conversion en produit hydrogéné. <sup>i</sup> Déterminé par analyse HPLC, valeur approximative en raison de la médiocrité de la résolution des énantiomères par cette méthode.

Lorsque l'acétophénone est substituée par un atome de chlore en  $\alpha$ , la réduction du groupe carbonyle est quantitative à température ambiante. En effet, l'hydrogénation du substrat **8**, catalysée par des précurseurs covalents ou cationiques du rhodium, conduit en milieu apolaire à une chlorohydrine comme produit unique ou majoritaire (entrées 61, 62, 67).

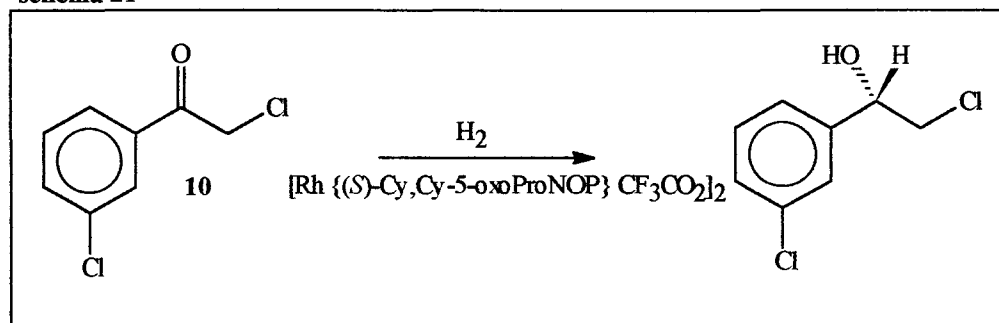
En revanche, l'activité catalytique du complexe covalent est très faible pour la réduction du substrat **9** (entrées 70, 71), indiquant que la présence d'un groupement fonctionnel, halogène ou chlorhydrate d'amine, adjacent au carbonyle prochiral est essentielle pour l'hydrogénation de la double liaison carbone-oxygène.

Les inductions asymétriques obtenues à l'aide des complexes Rh-amidophosphine-phosphinites sont nettement plus élevées pour la réduction énantiosélective d'une aminocétone comparativement à une chlorocétone de structure analogue (58% d'ee pour **8** contre 92% d'ee pour **1**), mettant en évidence le rôle déterminant du groupement amine dans la stéréodifférenciation. L'énantiosélectivité est par ailleurs influencée par la température (entrées 62 vs 63), le type de ligand achiral présent au sein des complexes covalents (entrées 61 vs 62) et la nature du précurseur catalytique (entrées 63 vs 67). L'excès énantiomérique le plus élevé est obtenu lorsque le ligand Cy,Cy-5-oxoProNOP est associé à un précurseur cationique et que la réaction est réalisée dans le méthanol à température ambiante (entrée 65). Cependant, dans ces conditions, la réaction d'hydrogénation est fortement limitée par la formation d'un acétal diméthylque. Cette réaction compétitive peut être supprimée par l'emploi d'un solvant non réactif ou par l'addition d'eau dans le méthanol.

Les complexes cationiques du rhodium sont solubles dans le toluène et l'augmentation de l'activité et de l'énantiosélectivité d'un complexe cationique en solution benzénique a par ailleurs été rapportée<sup>130, 133</sup>. Cependant dans le cas présent, la dissolution du précurseur cationique dans un solvant non polaire entraîne la formation d'une espèce active peu sélective (entrée 67). D'autre part, la présence d'eau dans le milieu réactionnel inhibe l'addition du méthanol au groupement carbonyle, mais limite également l'activité catalytique (entrée 68). Les résultats obtenus mettent en évidence que la réaction d'hydrogénation asymétrique de la cétone chlorée à l'aide d'un complexe cationique est insuffisamment chimiosélective pour être exploitée.

A l'issue de cette étude, il apparaît que le complexe covalent trifluoroacétylé de la Cy,Cy-5-oxoProNOP, mis en oeuvre dans le toluène, représente le meilleur candidat pour la réduction énantiosélective du substrat **10** (schéma 21). Les résultats sont présentés dans le Tableau 13.

schéma 21

**Tableau 13.** Hydrogénation asymétrique de la 2-chloro 3'-chloroacétophénone **10**.<sup>a</sup>

entrée	précurseur catalytique	T (°C)	temps (h)	conversion <sup>b</sup> (%)	réduction <sup>b</sup> C=O (%)	réduction <sup>b</sup> C-Cl (%)	ee <sup>c</sup> (%) ( <i>config.</i> )
72	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	50	70	100	100	0 <sup>d</sup>	68 <sup>e</sup> ( <i>S</i> )
73	[Rh{(S)Cy,Cy-5-oxo ProNOP} CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	amb.	24	98	100	0 <sup>d</sup>	67 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>réactions réalisées en utilisant 1 mmol de substrat, 0,1 M dans le toluène, sous 50 atm d'hydrogène. Substrat / Rh : 100 / 1. <sup>b</sup>Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup>Déterminé par analyse HPLC. <sup>d</sup>Acétophénone, 2-chloroacétophénone et 3'-chloroacétophénone non détectées en RMN <sup>1</sup>H. <sup>e</sup>Déterminé par analyse HPLC et par analyse RMN <sup>1</sup>H et <sup>19</sup>F de l'ester de Mosher.

Les excès énantiomériques mesurés montrent que la capacité d'induction asymétrique du complexe covalent de la Cy,Cy-5-oxoProNOP est plus élevée pour la réduction énantiosélective du substrat **10** chloré à la fois sur la chaîne aliphatique et le cycle aromatique, comparativement au substrat **8** monosubstitué en  $\alpha$  (entrées 72 vs 60). D'autre part, aucune dépendance de la température pour l'énantiosélectivité n'est observée (entrées 73 vs 72), ce qui met en évidence le comportement particulier du substrat doublement substitué et l'effet déterminant sur l'induction asymétrique de l'atome de chlore placé sur le cycle benzénique.

Enfin, les énantiosélectivités obtenues pour l'hydrogénation du substrat **10** sont inférieures à celles acquises pour la 2-diméthylamino 3'-chloroacétophénone **4**, privilégiant ainsi la voie aminocétone pour l'accès à l'époxyde chiral **A**.

## 5 - Conclusion

Les études présentées dans ce chapitre ont permis de montrer l'efficacité d'un complexe cationique du rhodium associé au ligand (*S*)-Cy,Cy-5-oxoProNOP comme catalyseur de l'hydrogénation asymétrique d'une variété de chlorhydrates d'aminocétones. Des intermédiaires d'agents thérapeutiques ont été préparés par cette réaction avec une pureté énantiomérique élevée. Cette méthode de multiplication chirale peut en particulier être appliquée à la fois à la synthèse du synthon  $\alpha$ -aminoalcool **B** et d'un intermédiaire du synthon époxyde **A**.

Si l'on considère la stéréochimie des produits de réduction (aminoalcools et halohydrines), tous les énantiomères majoritaires, obtenus à l'aide du précurseur cationique "Rh-(*S*)-Cy,Cy-5-oxoProNOP", ont la même configuration. Les alcools issus de la réduction des substrats **2** et **4**, destinés à la synthèse de la molécule cible, possèdent une configuration (*S*). La préparation des intermédiaires clés du SR 58611A (alcool (*R*)) devra donc faire appel à un ligand (*R*)-Cy,Cy-5-oxoProNOP. Dans cette optique, nous avons vérifié que l'énantiomère (*R*) du chlorhydrate de 2-diméthylamino-3'-chloro-1-phényl-éthanol était obtenu avec un excès énantiomérique identique lors de l'hydrogénation du substrat **4** en présence du précurseur  $[\text{Rh}\{(R)\text{-Cy,Cy-5-oxoProNOP}\}(1,5\text{-COD})]^+\text{BF}_4^-$  (entrée 36, les chromatogrammes sont donnés en annexe).

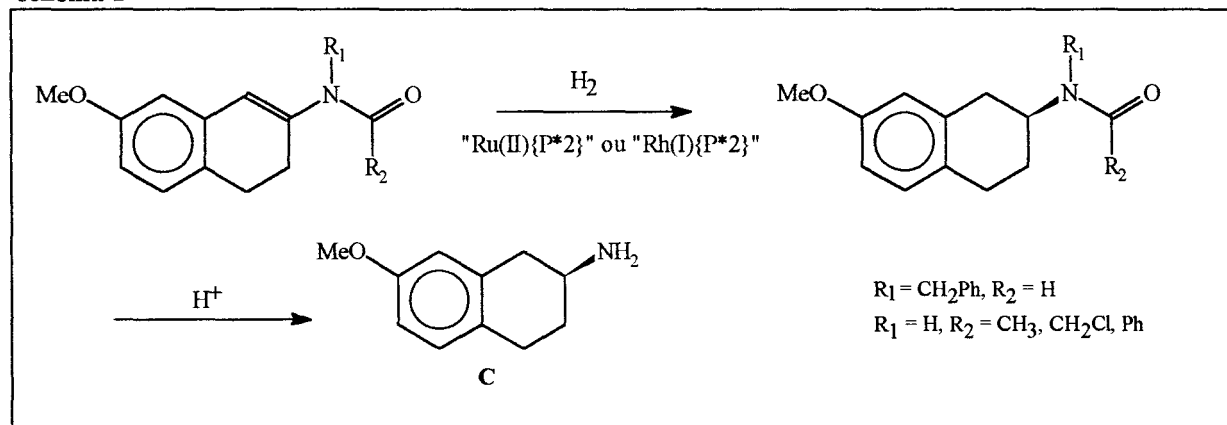
## Chapitre 5

*Synthèse convergente : hydrogénation d'énamides*

## 1 - Voies d'accès au synthon chiral amine "droit"

Une des deux synthèses convergentes envisagées pour l'obtention du SR 58611A se propose la préparation de deux synthons chiraux, l'époxyde A et l'amine C. Cette dernière, la (*S*)-7-méthoxy-2-aminotétraline, peut être obtenue par hydrogénation asymétrique de dérivés énamides issus de la 7-méthoxy-2-tétralone, suivie d'une hydrolyse du groupement amide (schéma 1).

schéma 1



Avant de présenter le détail de nos recherches, nous rappellerons succinctement les méthodes de synthèse asymétrique de dérivés 2-aminotétraline et quelques résultats sélectionnés d'hydrogénation asymétrique d'énamides.

## 2 - Rappels bibliographiques

### 2.1 - Voies d'accès à la 2-aminotétraline

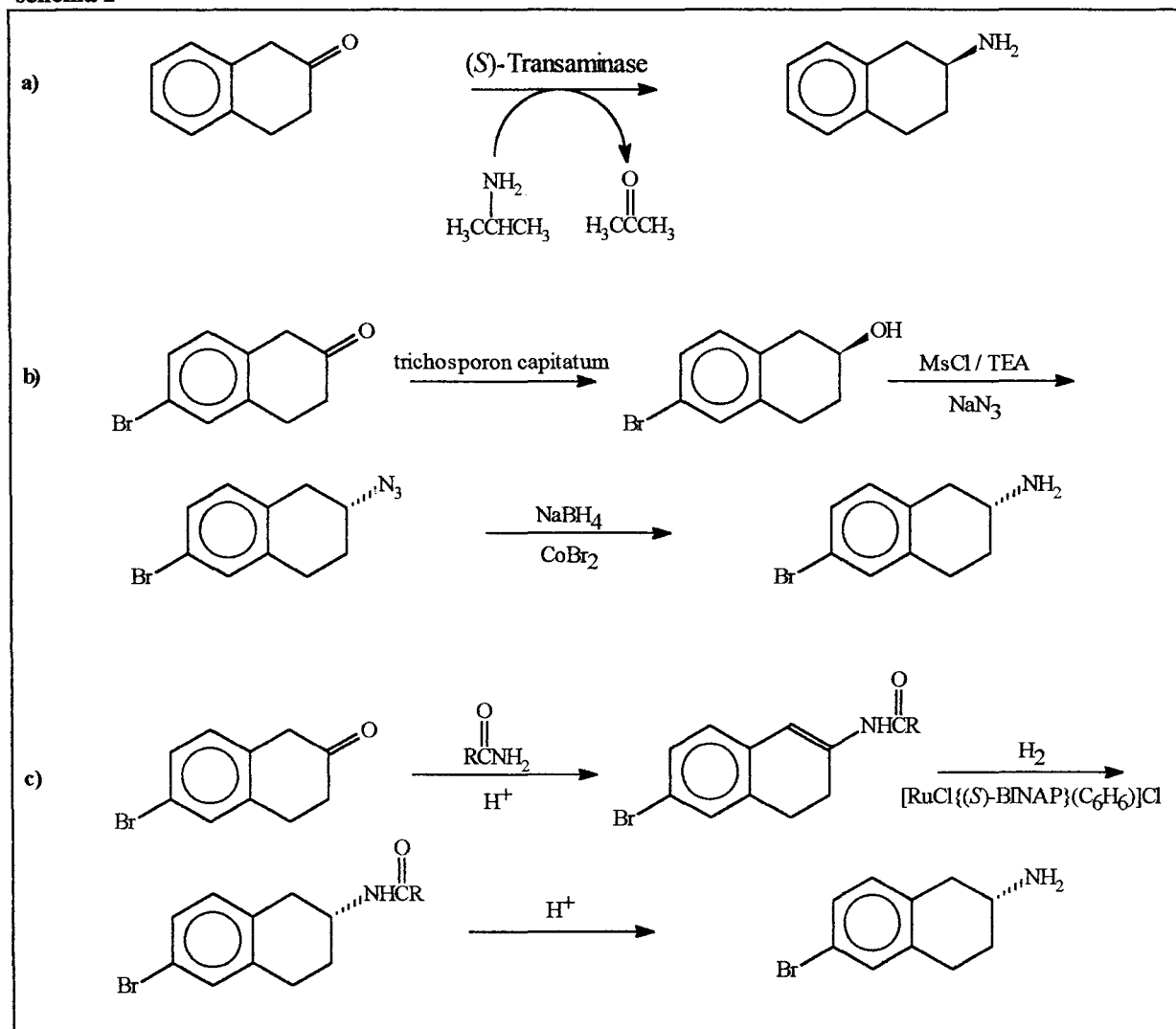
Plusieurs molécules dotées de propriétés thérapeutiques contiennent le squelette de base de la 2-aminotétraline énantiomériquement pure. Leurs intermédiaires sont actuellement commercialisés par la société Celgene (Etats-Unis) spécialisée par ailleurs dans la transamination enzymatique énantiosélective. Ainsi, les (*R*)- ou (*S*)-aminotransférases, isolées de micro-organismes, catalysent énantiosélectivement le transfert d'un groupe amine de l'isopropylamine à la 2-tétralone<sup>7</sup> (schéma 2a).

La recherche de voies de synthèse de la 6-bromo-2-aminotétraline a conduit récemment la société Merck à étudier de nouvelles voies d'accès à ces intermédiaires<sup>127</sup>. Deux voies sont décrites à partir de la 6-bromo-2-tétralone. D'une part, une réduction asymétrique enzymatique

<sup>127</sup> Tschaen, D.M. ; Abramson, L. ; Cai, D. ; Desmond, R. ; Dolling, U.-H. ; Frey, L. ; Karady, S. ; Shi, Y.-J. ; Verhoeven, R. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4324.

de ce substrat produit le (*S*)-6-bromo-2-tétralol qui est ensuite transformé en (*R*)-aminotétraline en deux étapes (schéma 2b). D'autre part, l'hydrogénation énantiosélective de dérivés énamides, catalysée par des précurseurs cationiques du rhodium ou du ruthénium, conduit à des amides chiraux, qui sont ensuite hydrolysés en amine (schéma 2c).

schéma 2



## 2.2 - Hydrogénation asymétrique des énamides

Les amines optiquement actives manifestent fréquemment des propriétés physiologiques intéressantes. En particulier, l'activité thérapeutique présentée par un grand nombre d'alcaloïdes est à la base du développement de nombreux médicaments appartenant à diverses classes thérapeutiques<sup>128</sup>. Devant l'importance de ces substances, des méthodes de préparation stéréosélectives d'amines chirales, en particulier par des synthèses asymétriques

<sup>128</sup> Perrin, R. ; Scharff, J.P. *Chimie Industrielle* ; Masson, Paris, 1993, p742.

catalytiques, ont été recherchées. Les réductions énantiosélectives d'imines ou d'énamides prochiraux ont été utilisées pour atteindre cet objectif. Pour ces derniers, les études ont abouti à la mise au point de systèmes catalytiques efficaces pour la réduction asymétrique de deux types d'énamides particuliers : les énamides acycliques substitués en  $\alpha$  par un noyau aromatique (schéma 3) et les énamides dérivés de la dihydro-3,4-isoquinoléine, possédant une double liaison carbone-carbone exocyclique (schéma 4).

La première hydrogénation énantiosélective de substrats énamides non fonctionnalisés a par ailleurs été rapportée par Kagan en présence de complexes rhodium (I)-DIOP<sup>129</sup> (schéma 3a). L'utilisation d'un précurseur cationique en solution benzénique a finalement permis l'obtention d'énantiosélectivités élevées (82-92% d'ee) lors de la réduction d' $\alpha$ -phénylénamides acycliques<sup>130</sup>. Par la suite, l'hydrogénation asymétrique de substrats analogues, dérivés du *N*-phenyl-*N*-(phenylvinyl)acétamide, a été étudiée par Achiwa avec des précurseurs cationiques du rhodium associés à la DIOP ou à ses dérivés substitués sur les groupements diarylphosphine<sup>131</sup>. Les meilleures énantiosélectivités (71-77% d'ee) sont atteintes à l'aide du ligand MOD-DIOP, portant des substituants *p*-méthoxy et *m,m'*-diméthyle (schéma 3b). Récemment, des complexes cationiques du rhodium associés aux ligands Me-BPE ou Me-DuPHOS (schéma 3c) ont été décrits par Burk<sup>132</sup> comme des précurseurs catalytiques particulièrement efficaces pour la réduction énantiosélective d'un grand nombre d'*N*-acétyl  $\alpha$ -arylénamides (ee >90%). De plus, dans le cas de substrats  $\beta$ -substitués, ces précurseurs permettent la réduction d'un mélange d'énamides de configurations *Z* et *E* avec une énantiosélectivité élevée (95-98,5% d'ee).

<sup>129</sup> Kagan, H.B. ; Langlois, N. ; Dang T.-P. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 353.

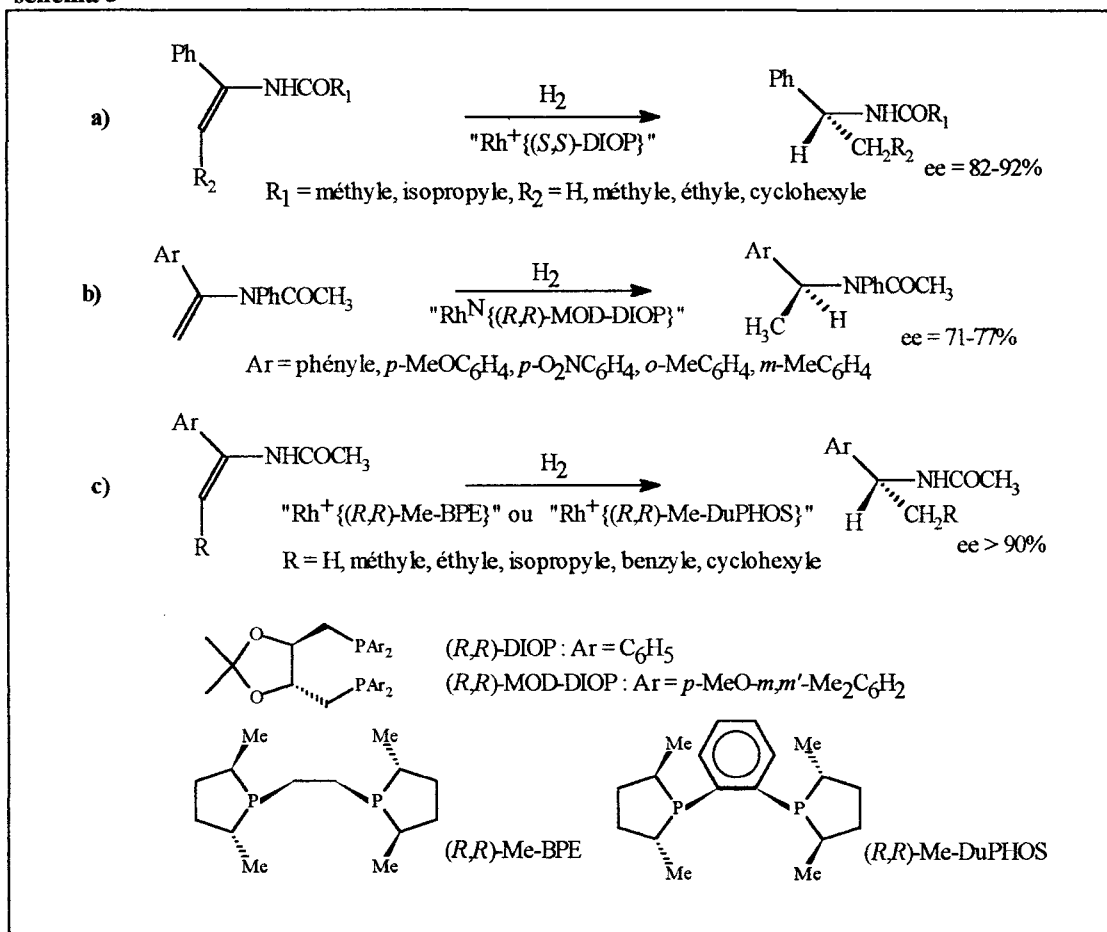
<sup>130</sup> Sinou, D. ; Kagan, H.B. *J. Organomet. Chem.*, **1976**, *114*, 325.

<sup>131</sup> Morimoto, T. ; Nakajima, N. ; Achiwa, K. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, *6*, 23.

<sup>132</sup> Burk, M.J. ; Ming Wang, Y. ; Lee, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142.



schéma 3



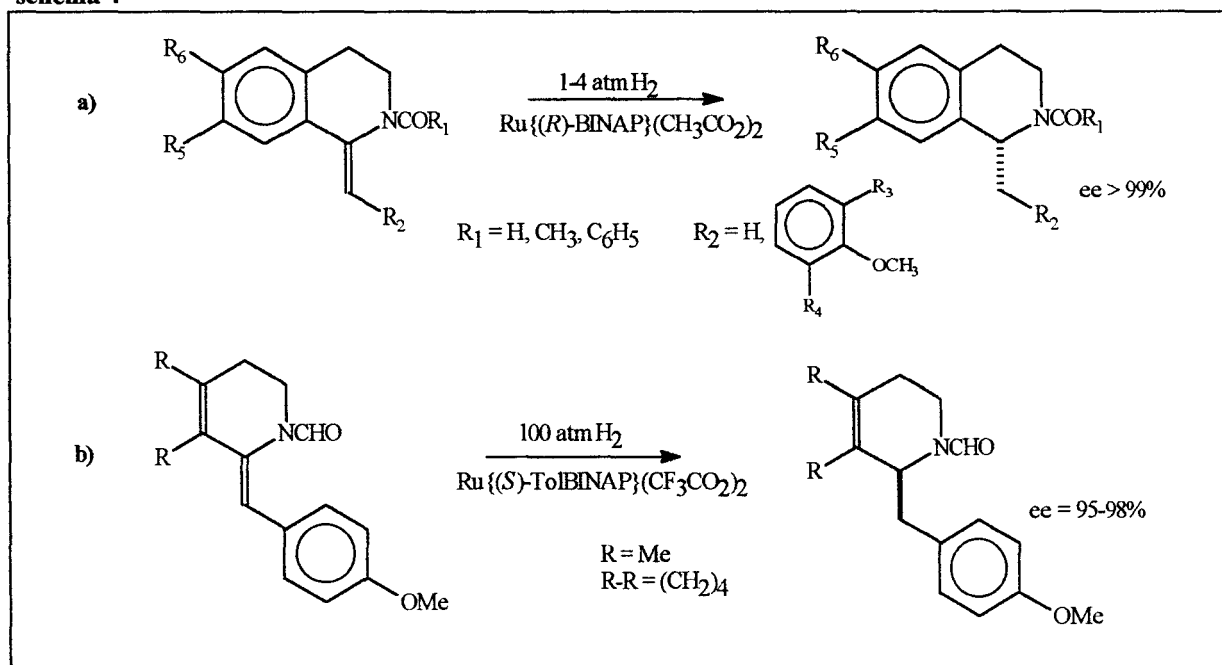
Les résultats les plus remarquables, en ce qui concerne l'hydrogénation asymétrique d'énamides, ont été obtenus pour la réduction de 2-acyl-1-alkylidène-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine en présence de complexes ruthénium(II)-BINAP<sup>133</sup>. Les précurseurs mononucléaires neutres  $\text{Ru}\{\text{BINAP}\}(\text{OCOCH}_3)_2$  catalysent efficacement l'hydrogénation énantiosélective de dérivés 1-benzylidène et 1-méthylène (schéma 4a) en solution alcoolique (méthanol-dichlorométhane 5:1) dans des conditions douces (25-30°C, 1 à 4 atm d'hydrogène) et conduisent quantitativement aux produits de réduction avec des excès énantiomériques proches de 100%. Cette réaction requiert l'utilisation de substrats de configuration *Z*, les isomères *E* étant pratiquement inertes dans les conditions d'hydrogénation précédentes. Les complexes cationiques  $\text{Rh}(\text{I})\text{-BINAP}$  sont comparativement moins performants en terme d'applicabilité (seuls les substrats *N*-acétylés sont réduits dans ces conditions) et d'énantiosélectivité ( $ee < 77\%$ ) et l'induction asymétrique est inverse de celle qui est observée avec les catalyseurs  $\text{Ru-BINAP}$ , pour un ligand de même configuration. La synthèse

<sup>133</sup> Kitamura, M. ; Hsiao, Y. ; Ohta, M. ; Tsukamoto, M. ; Ohta, T. ; Takaya, H. ; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 297.

d'intermédiaires de morphinanes et de benzomorphanes a aussi été réalisée avec succès à l'aide de précurseurs  $\text{Ru}\{\text{Tol-BINAP}\}(\text{OCOCF}_3)_2$ , sous forte pression d'hydrogène (100 atm), (95-98% d'ee, schéma 4b).

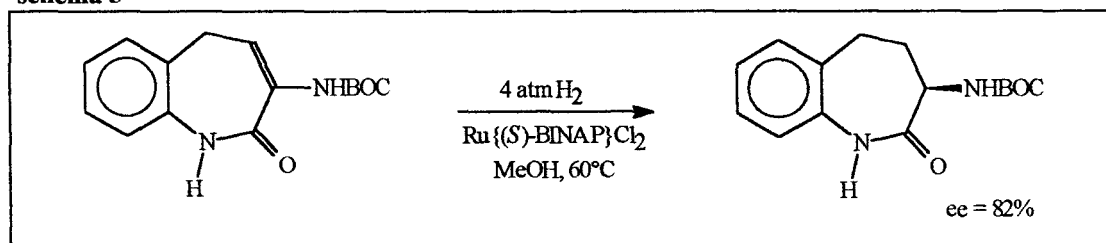
Par la suite, une méthode de synthèse *in situ* de complexes halogénés ou bistrifluoroacétates a été décrite par Heiser<sup>48</sup> *et al.* Les précurseurs correspondants de la BIPHEMP conduisent à des énantiosélectivités similaires et des activités catalytiques supérieures à celles obtenues en présence des précurseurs Ru-Tol-BINAP lors de la réduction asymétrique de ces derniers substrats.

schéma 4



L'utilisation d'un complexe halogéné Ru-BINAP pour l'hydrogénation énantiosélective d'un énamide endocyclique de configuration *E* a également été rapportée par Eng et Armstrong<sup>134</sup> (schéma 5).

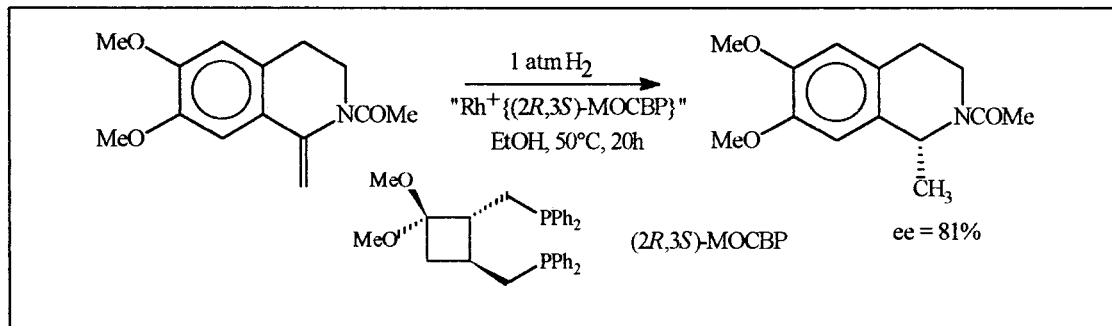
schéma 5



<sup>134</sup> Armstrong, J.D. ; Eng, K. ; Keller, J.L. ; Purick, R.M. ; Hartner, F.W. ; Choi, Jr., W. Choi, Askin, D. ; Volante, R.P. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 20, 3239.

Récemment, un complexe cationique du rhodium modifié par un ligand MOCBP, contenant un squelette cyclobutane, a également été décrit comme catalyseur pour la réduction asymétrique de la *N*-acétyl-1-méthylène-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine<sup>135</sup> (schéma 6).

schéma 6



### 3 - Hydrogénation asymétrique d'énamides issus de la 2-tétralone

Dans le cadre de cette étude, nous avons réalisé la réduction d'un substrat modèle destiné soit à une synthèse récurrente soit à une synthèse convergente du SR 58611A, ainsi que de précurseurs potentiels du synthon amine C. La préparation d'un intermédiaire de ce synthon a ainsi été réalisée avec une excellente pureté énantiomérique. Ces travaux sont confidentiels et ne seront donc pas présentés dans ce manuscrit.

<sup>135</sup> Morimoto, T. ; Nakajima, N. ; Achiwa, K. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, 6, 75.

*Conclusion*

La chiralité moléculaire influence profondément le développement des principes actifs pharmaceutiques. La commercialisation de médicaments dont l'agent thérapeutique correspond à un seul énantiomère est conditionnée par l'existence de méthodes de synthèse asymétrique performantes. Parmi les différentes techniques aujourd'hui disponibles, la catalyse asymétrique est particulièrement attrayante, tant par ses avantages économiques que par son efficacité. Son utilité est illustrée par l'étude présentée dans ce mémoire.

Un ligand amidophosphine-phosphinite, associé à un complexe du rhodium, constitue un remarquable inducteur d'asymétrie lors de l'hydrogénation de chlorhydrates d' $\alpha$ - et  $\beta$ -aminocétones. Les alcools secondaires obtenus sont des intermédiaires de nombreux agents thérapeutiques. L'application de ce système catalytique à l'hydrogénation asymétrique de chlorhydrates de  $\gamma$ -aminocétones est actuellement étudiée.

Les voies d'accès à une même molécule cible peuvent être multiples. Le cadre industriel dans lequel elles s'appliquent doit cependant être pris en compte puisqu'il détermine leur viabilité. Dans ce contexte, une approche convergente est préférable.

Dans le cas du SR 58611 A, deux synthèses convergentes ont été étudiées. La première de ces voies d'accès correspond à la méthode actuelle de préparation de cette molécule. Les réactions développées au cours de nos travaux permettent la synthèse des intermédiaires auxquels cette méthode fait appel.

Seule une étude préliminaire de la seconde voie de synthèse convergente a été réalisée. L'aminoalcool **B** est un intermédiaire emprunté à la synthèse récurrente précédente (schéma 3a, chapitre 2). D'après la littérature, le synthon **D** pourrait quant à lui être obtenu par réduction asymétrique de la 7-méthoxy-2-tétralone. A ce sujet, si certaines techniques se sont montrées inefficaces, en terme d'énantiosélectivité, pour la réduction de ce substrat (réduction

catalysée par une oxazaborolidine<sup>127</sup>), d'autres en revanche (hydrogénation catalytique homogène à l'aide de complexes de l'iridium<sup>68</sup>, transfert d'hydrogénation en présence de complexes du ruthénium<sup>76d</sup>) semblent prometteuses. Les conditions de la réaction  $S_N2$  (choix du groupement partant) restent à établir.

*Partie expérimentale*

## 1 - ANALYSES, MATÉRIELS et PROCÉDURES D'HYDROGENATION

## 1.1 - Analyses

Les spectres RMN ont été obtenus à partir d'un appareil Brücker AC300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) et RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) réalisés à 25°C sont référencés par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutérié (référence interne) (*i.e.*  $\text{CDCl}_3$  : RMN  $^1\text{H}$  7,2 ppm ; RMN  $^{13}\text{C}$  77,0 ppm). Les spectres RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121 MHz) sont référencés par rapport à  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (référence externe) (85% dans  $\text{D}_2\text{O}$ ,) dans divers solvants deutériés. Certains spectres du phosphore ont été réalisés à champ magnétique bloqué dans des solvants non deutériés. Dans ce cas, les valeurs de déplacement chimique sont légèrement différentes des valeurs absolues ( $\Delta\delta < 5$  ppm).

Les analyses IR ont été effectuées à l'aide d'un appareil Nicolet 510 FTIR.

Les analyses HPLC ont été réalisées par utilisation d'un chromatographe Shimadzu SCL 6A couplé à un intégrateur Shimadzu C-R3A et équipé d'une colonne chirale Chiralcel OD

Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil Finnigan MAT 311 A (70 eV) ou Concept II H-H (Kratos Analytical Ltd) (FAB).

Les microanalyses ont été réalisées par les Laboratoires Wolff (Clichy, France).

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 141.

## 1.2 - Matériels

*Gaz*

L'azote U et l'hydrogène I (Air Liquide) alimentent les installations expérimentales (rampe mixte vide-azote et montage d'hydrogénation à pression atmosphérique) après passage sur tamis moléculaire 3 Å. L'hydrogène U (Air Liquide) est utilisé pour pressuriser les autoclaves.

*Solvants*

Le méthanol et l'éthanol anhydres sont obtenus par distillation magnésienne sous courant d'azote et conservés en tube de Schlenk.

Le *t*-butanol est distillé sur  $\text{CaH}_2$  sous atmosphère d'azote et stocké en tube de Schlenk.



L'éther, le THF et le toluène sont préalablement séchés sur  $\text{CaCl}_2$ , dépéroxydés par passage sur alumine basique ICN super I, puis distillés respectivement sur amalgame sodium-potassium (1Na/4K), potassium et sodium, en présence de benzophénone.

Le dichlorométhane est distillé sur  $\text{CaH}_2$  sous atmosphère d'azote et stocké en tube de Schlenk.

La triéthylamine, séchée 48 heures sur pastille de soude, est ensuite distillée sous courant d'azote en présence d'isocyanate de phényle (2% en masse /  $\text{NEt}_3$ ).

Tous les solvants utilisés pour les synthèses organométalliques et les réactions d'hydrogénation sont préalablement dégazés par des cycles répétés de congélation-décongélation sous vide.

### 1.3 - Procédures d'hydrogénation

#### *Réaction d'hydrogénation sous pression*

Les tests catalytiques ont été effectués dans des autoclaves de 60 et 135 ml (Autoclave Ingeneers) garnis intérieurement d'un godet en verre contenant un barreau aimanté.

Le substrat est introduit dans l'autoclave et le réacteur est alors dégazé et placé sous atmosphère d'azote. La solution catalytique est préparée en tube de Schlenk avant d'être transférée sur le substrat. La solution réactionnelle est à nouveau purgée et placée sous hydrogène. Lorsque la réaction est réalisée à température supérieure à l'ambiante, une circulation d'eau chaude dans la double enveloppe de l'autoclave permet de stabiliser le milieu réactionnel à la température désirée. La réaction est alors déclenchée par mise en route de l'agitation magnétique.

*remarque* : le chlorhydrate de *N,N*-diméthylaminocétone **5** particulièrement hygroscopique a été pesé en tube de Schlenk sous azote puis introduit en solution avec le catalyseur dans l'autoclave.

#### *Réaction d'hydrogénation sous pression atmosphérique*

La procédure est identique à la précédente, mais le réacteur utilisé est une cellule d'hydrogénation se composant d'un erlenmeyer, muni d'un col fermé par un raccord de type "quickfit", et reliée à l'aide d'un robinet à trois voies à une ligne vide-azote ou à une burette à gaz remplie d'hydrogène.

## 2 - SYNTHÈSES ORGANIQUES et ORGANOMETALLIQUES

## 2.1 - Synthèses organiques

## 2.1.1 - Synthèse récurrente \*

(1) *N-tertiobutyloxycarbonyl-2-amino-1-phényl-éthanol (a)* : Dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau aimanté, on place 2,01g (14,5mmol) de 2-amino-1-phényl-éthanol et 3,19g (14,5 mmol) de ditertiobutyldicarbonate, puis on ajoute 40ml de THF et 20ml d'eau. Le mélange homogène est agité à température ambiante pendant 36h. La solution est concentrée sous pression réduite. La phase aqueuse résultante est saturée en NaCl et le produit organique est extrait au chloroforme. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée sous vide. L'addition d'hexane à l'huile résiduelle provoque la cristallisation du produit de réaction (3,47g, 100%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,5 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3,26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 4,81 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, CH), 4,96 (s large, 1H, NH), 7,25-7,36 (m, 5H, H arom.).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 28,36 (s, CH<sub>3</sub>), 48,33 (s, CH<sub>2</sub>), 73,89 (s, C), 125,89-128,48 (5s, C arom.), 141,90 (s, C *ipso*), 157,14 (s, C=O).

MS (IE) m/z(%) 107 (100) [M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>NHBOC]

(2) *N-benzyloxycarbonyl-2-amino-1-phényl-éthanol (b)* : le benzylchloroformate (10,62g, 62,3mmol) et la triéthylamine anhydre (6,30g, 62,3mmol) sont pesés séparément dans deux tubes de Schlenk, sous azote. On ajoute dans chaque tube 10 ml de THF anhydre. Dans un ballon de 100ml muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant à eau et placé sous courant d'azote, on introduit 8,54g (62,3mmol) de 2-amino-1-phényl-éthanol ainsi que 20ml de THF anhydre. La solution de triéthylamine précédente est transférée dans le ballon par canule. Cette solution étant refroidie et agitée, on lui ajoute goutte à goutte la solution de chloroformate préparée précédemment. Un précipité blanc de chlorhydrate de triéthylamine apparaît instantanément. Le mélange est agité 5 minutes à 0°C, puis pendant 3 heures à température ambiante. Le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration et rincé par 2x25ml de THF. Après évaporation du solvant, le produit de la réaction, obtenu sous forme d'un solide blanc, est lavé par 20 ml d'eau (16,85g, 100%). Une cristallisation est effectuée dans un mélange heptane-chloroforme.

\* le carbone 1 du THP est le carbone tertiaire, le carbone 2 le carbone en α ; les hydrogènes et carbones de la tétralone sont notés H', C'.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.91 (s large, 1 H, OH), 3.29 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.54 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.82 (dd,  $^3\text{J} = 3.5$  Hz,  $^3\text{J} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.09 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.22 (s large, 1H, NH), 7.29-7.35 (m, 10H, Harom.).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 48.51 (s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 66.97 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 73.61 (s,  $\text{CHOH}$ ), 125,87-128,58 (6s, Carom.), 136,34 (s, C *ipso*), 141,21 (s, C=O).

IR (KBr)  $\nu$  = 3388, 3060, 2882, 1702 (C=O), 1552, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (FAB)  $m/z$  (%) 272 (100) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 254 (51) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ].

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (271,32) calculé : C 70,82, H 6,31, N 5,16

trouvé : C 70,20, H 6,19, N 4,76.

(3) *N-benzyloxycarbonyl-2-amino-3'-chloro-1-phényl-éthanol* : mode opératoire identique à celui décrit en (2). Rendement : 83%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 3,05 (s large, 1 H, OH), 3.20 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.44 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.73 (dd,  $^3\text{J} = 4,6$  Hz,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.03 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.13 (s large, 1H, NH), 7.14-7.32 (m, 9H, Harom.).

(4) *N-benzyloxycarbonyl-1-acétyloxy-2-amino-1-phényl-éthanol* (c) : une solution comportant le composé b (5g, 18,4ml), la pyridine (2,33g, 29,4ml) et l'anhydride acétique (9,5ml, 0,1mol) dans le THF (18ml) est portée à reflux sous agitation pendant 15h. Après retour à température ambiante, la solution est traitée par un mélange de 30ml d'eau saturée en  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2x25ml d'eau saturée en  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et 15ml de saumure, séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporée. Le produit de la réaction est obtenu sous forme d'huile (4,96g, 86%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.06 (s, 1 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.43 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.53 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5,16 (s large, 1H, NH), 5,84 (dd,  $^3\text{J} = 3.5$  Hz,  $^3\text{J} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 7.25-7.39 (m, 10H, Harom.).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 21,10 (s,  $\text{CH}_3$ ), 45,90 (s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 66.87 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 74,40 (s,  $\text{CHOH}$ ), 126,44-128,68 (5s, Carom.), 136,50 (s, C *ipso*), 137,66 (s, C *ipso*), 156,31 (s, C=O), 170,05 (s, C=O).

(5) *N-tertiobutyloxycarbonyl-2-amino-1-phényl-éthanol TMS éther* (d) : le chlorotriméthylsilane (1,87g, 17,2mmol) et la triéthylamine anhydre (1,0831g, 10,7mmol) sont pesés séparément dans deux tubes de Schlenk, sous azote. Dans un ballon de 50ml muni d'un

barreau aimanté, d'un réfrigérant à eau et placé sous courant d'azote, on introduit 2,54g (10,7mmol) du composé **a** ainsi que 10ml de THF anhydre. La triéthylamine pesée auparavant est mise en solution dans le THF (5 ml) puis transférée dans le ballon. Cette solution étant refroidie et agitée, on lui ajoute goutte à goutte une solution du chlorotriméthylsilane pesé précédemment dans le THF (10 ml). Un précipité blanc de chlorhydrate de triéthylamine apparaît instantanément. Le mélange est agité 5 minutes à 0°C, puis pendant 10 heures à température ambiante. Le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration et rincé par 2x5ml de THF. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Par séchage prolongé sous vide de la pompe à palette, le produit de la réaction est obtenu sous forme d'huile jaunâtre (3,16g, 96%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,03$  (s, 9H,  $\text{SiCH}_3$ ), 1,41 (s, 9 H,  $\text{CCH}_3$ ), 3.03 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.36 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.75 (dd,  $^3\text{J} = 4,9$  Hz,  $^3\text{J} = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,98 (s large, 1H, NH), 7.17-7.31 (m, 5H, Harom.).

MS (IE) m/z (%) 180 (90) [ $\text{M}^+$ - $\text{CH}_2\text{NHBOC}$ ].

(6) *N*-benzyloxycarbonyl-2-amino-1-phényl-éthanol TMS éther (e) : mode opératoire identique à celui décrit en (5). Rendement : 97%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,08$  (s, 9H,  $\text{SiCH}_3$ ), 3.22 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.53 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.84 (dd,  $^3\text{J} = 3.7$  Hz,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.26 (s large, 1H, NH), 7.25-7.38 (m, 10H, Harom.).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,05$  (s,  $\text{CH}_3$ ), 49,25 (s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 66.71 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 73.50 (s,  $\text{CHOH}$ ), 125,98-128,57 (12s, Carom.), 136,66 (s, C *ipso*), 142,03 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).

MS (FAB) m/z (%) 237 (100) [ $\text{M}^+$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ], 180 (96) [ $\text{M}^+$ - $\text{CH}_2\text{NHCbz}$ ].

(7) *N*-benzyloxycarbonyl-2-amino-1-phényl-éthanol TBDMS éther (f) : Dans un ballon de 100ml équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et placé sous azote, on introduit le chlorure de TBDMS (3,38 g, 22 mmol). Dans un tube de Schlenk, on introduit le composé **b** (5g, 18 mmol), l'imidazole (3,18 g, 37 mmol) et 9 ml de DMF. La solution est dégazée puis transférée dans le ballon. Le mélange résultant est agité à température ambiante pendant 17 h. Le DMF est alors évaporé et le résidu est dissout dans 20 ml de chloroforme. Cette solution est lavée avec 15 ml d'eau. La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) puis concentrée. Une huile jaunâtre est alors obtenue (6,46 g, 91%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = -0,10$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0,03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,90 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  t-Bu) 3.06 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.47 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,80 (dd,  $^3\text{J} = 3.9$  Hz,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.06 (s large, 1H, NH), 5.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.32-7.34 (m, 10H, Harom.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$  (385,56)      calculé : C 68,52, H 8,10, N 3,63

trouvé : C 68,68, H 7,33, N 3,36.

(8) *1-phényl-éthanol THP éther* (substrat modèle) : Le PPTS a été préparé selon une méthode décrite<sup>94</sup>. Une solution de 1-phényl-éthanol (2,72, 22mmol) et de dihydropyranne (2,81g, 33,4mmol) dans le dichlorométhane anhydre (28ml) contenant le PPTS (560mg, 2,2mmol) est agitée à température ambiante pendant 12h. La solution est diluée en additionnant 20 ml de dichlorométhane, puis lavée avec une saumure à demi saturée. La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) puis évaporée. Le produit de la réaction est obtenu quantitativement sous forme d'huile (4,59g, 100%)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,44$ -1,90 (m, 9H, 2-H, 3-H,4-H et  $\text{CH}_3$ , 2 dia.), 3,41 (m, 5-H, 1dia.), 3,50 (m, 5-H, 1dia.), 3,70 (m, 5-H, 1dia), 3,96 (m, 5-H, 1dia), 4,41 (t,  $^3\text{J} = 3,9\text{Hz}$ , 1-H, 1dia.), 4,87 (m, HCOR, 2 dia. et 1-H, 1dia.), 7.22-7.43 (m, 5H, Harom.).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 19,28$  et 19,81 (2s, C-3), 22,01 et 24,39 (2s,  $\text{CH}_3$ ), 25,56 (s, C-4), 30,84 et 30,9 (2s, C-2), 61,9 et 62,64 (2s, C-5), 73,04 et 73,16 (2s, COR), 95,99 et 96,17 (2s, C-1), 125,99 et 126,42 (2s, *Cortho*), 126,97 et 127,40 (2s, *Cpara*), 128,19 et 128,41 (2s, *Cméta*), 143,67 et 144,54 (2s, *Cipso*).

MS (IE) m/z (%) 105 (100) [ $\text{M}^+$ -OTHP].

(9) *N-tertiobutyloxycarbonyl-2-amino-1-phényl-éthanol THP éther* (g) : mode opératoire identique à celui décrit en (8). Rendement : 100%.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 19,26$  et 19,54 (2s, C-3), 25,29 et 25,38 (2s, C-4), 28,35 (s,  $\text{CH}_3$ ), 30,53 et 30,62 (2s, C-2), 45,91 et 47,00 (2s,  $\text{CH}_2$ ), 62,2 et 62,46 (2s, C-5), 70,50 et 71,5 (2s, C), 76,53 et 77,17 (2s, COR), 95,85 et 98,46 (2s, C-1), 126,44 et 126,85 (2s, *Cortho*), 127,43 et 127,89 (2s, *Cpara*), 128,24 et 128,44 (2s, *Cméta*), 139,47 et 140,69 (2s, *Cipso*), 156,25 (s, C=O).

(10) *N-benzyloxycarbonyl-2-amino-1-phényl-éthanol THP éther* (h) : mode opératoire identique à celui décrit en (8). Rendement : 100%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1,45-1,87 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H), 3,26-3,61 (m, 5-H, 1 dia. et  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,8-3,98 (m, 5-H, 1 dia.), 4,46 (m, 1-H, 1dia.), 4,78 et 4,85 (m, HCOR, 2 dia. et 1-H, 1dia.), 5,11 (d,  $^4\text{J} = 5,54\text{Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,43 (~t, 1H, NH), 7.24-7.41 (m, 10H, Harom.).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 19,33 et 19,75 (2s, C-3), 25,31 et 25,37 (2s, C-4), 30,56 et 30,70 (2s, C-2), 46,32 et 47,45 (2s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 62,34 et 62,77 (2s, C-5), 66,62 et 66,68 (2s,  $\text{OCH}_2$ ), 76,80 et 77,23 (2s, COR), 96,15 et 98,51 (2s, C-1), 126,49-128,57 (10s, aromatiques), 136,87 (s, *Cipso* Cbz), 139,27 et 140,49 (2s, *Cipso* phényl-éthanol), 156,44 (s, C=O).

MS (IE) m/z (%) 105 (26) [ $\text{M}^-$ - $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ].

(11) *2-amino-1-phényl-éthanol THP éther (i)* : Dans une cellule d'hydrogénation on introduit le composé **h** (7,51g, 21,1mmol), 30 ml d'éthanol absolu et 100mg de Pd/C. La solution est dégazée puis placée sous azote. La cellule est alors raccordée à un montage d'hydrogénation à pression atmosphérique et la solution est agitée vigoureusement pendant 12h à température ambiante. A l'issue de la réaction, la solution est filtrée sur fritté n°4 et le catalyseur est rincé par 10ml d'éthanol et 10ml d'eau. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Par séchage prolongé sous vide de la pompe à palette, le produit de la réaction est obtenu sous forme d'huile (4,48g, 96%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1,36-1,77 (m, 8H, 2-H, 3-H, 4-H,  $\text{NH}_2$ ), 2,76 (m, 2H, 5-H), 3,07 3,35 et 3,78 (multiplets,  $\text{CH}_2$ ), 4,36 (m, HCOR, 1dia.), 4,51 (t,  $^3\text{J} = 5,5\text{Hz}$ , 1-H, 1 dia.), 4,63 (td,  $^3\text{J} = 4,6\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,4\text{Hz}$ , 1-H, 1dia.), 4,80 (m, HCOR, 1 dia.), 7.15-7.29 (m, 5H, Harom.).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 19,21 et 19,73 (2s, C-3), 25,29 et 25,37 (2s, C-4), 30,59 et 30,72 (2s, C-2), 47,67 et 48,95 (2s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 62,04 et 62,70 (2s, C-5), 79,07 et 80,23 (2s, COR), 95,85 et 98,44 (2s, C-1), 126,46-126,87 (2s, *Cortho*), 127,20 et 127,68 (2s, *Cpara*), 128,27 et 128,37 (2s, *Cméta*), 140,12 et 141,26 (s, *Cipso*).

(12) *N-3,4-dihydronaphtyl-N-phénéthyl-amine (j)* : La réaction est réalisée dans un ballon équipé d'un séparateur de Dean-Stark. La 2-tétralone (6,09g, 41,7mmol) et la phénéthylamine (5,07g, 41,8mmol) sont placés dans 50ml de toluène et le mélange est porté à reflux pendant une nuit. Le produit de la réaction est alors simplement obtenu par évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif et séchage prolongé sous vide de la pompe à palette (10,2g, 98,6%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,37$  (t,  $^3\text{J} = 7,9\text{Hz}$ , 2H, 3'-H), 2,98 (t,  $^3\text{J} = 7,9\text{Hz}$ , 2H, 4'-H), 3,05 (t,  $^3\text{J} = 7\text{Hz}$ , 2H, Hbz), 3,39 (s large, 1H NH), 3,50 (t,  $^3\text{J} = 7\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5,51 (s, 1H, 1'-H), 7,06-7,53 (m, 9H, aromatiques).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 28,74$  (s, C-4'), 29,33 (s, C-3'), 35,09 (s, Cbz), 44,52 (s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 93,02 (s, C-2'), 122,67 (s, *Cpara*), 123,68 (s, C-7'), 126,67 (s, C-8'), 126,84 (s, C-6'), 127,07 (s, C-5'), 128,84 (s, *Cortho*), 128,97 (s, *Cméta*), 131,25 (s, C-1'), 137,75 (s, C-9'), 139,53 (s, C-10'), 146,21 (s, *Cipso*).

(13) *N-3,4-dihydronaphtyl-2-amino-1-phényl-éthanol THP éther* (k) : mode opératoire identique à celui décrit en (12). Rendement : 99,8%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,49$ -1,87 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H), 2,30 (m, 2H, 3'-H), 2,82 (m, 2H, 4'-H), 3,34 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,56 (m, 5-H, 1 dia.), 3,98 (m, 5-H, 1 dia.), 4,47 (m, 1-H, 1 dia.), 4,90 (m, 1-H, 1 dia. et HCOR, 1 dia.), 4,99 (m, HCOR, 1 dia.), 5,27 et 5,31 (2s, 1H, 1'-H), 6,58-7,45 (m, 9H, aromatiques).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 19,47$  et 20,22 (2s, C-3), 25,31 et 25,38 (2s, C-4), 25,53 (s, C-4'), 29,21 (s, C-3'), 30,65 et 30,90 (2s, C-2), 48,81 et 49,87 (2s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 62,59 et 63,45 (2s, C-5), 76,26 et 76,30 (2s, COR), 93,10 et 93,29 (2s, C-2'), 97,01 et 98,79 (2s, C-1), 122,41 et 128,59 (12s, aromatiques), 131,34 (s, C-1'), 137,36 et 137,58 (2s, C-9'), 140,0 et 141,34 (2s, *Cipso*), 145,8 et 146,24 (2s, C-10').

(14) *N-3,4-dihydronaphtyl-N-formyl-N-phénéthyl-amine* (I) : L'anhydride mixte acétique formique a été préparé selon une méthode décrite<sup>98</sup>. Dans un ballon de 50ml équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant à eau et placé sous azote, on introduit le composé j (1,92g, 7,7mmol) ainsi que 10ml d'acide formique. Ce mélange étant refroidi et agité, on lui ajoute goutte à goutte l'anhydride acétique formique. Le mélange est agité pendant 40 mn à 0°C, puis 80 mn à température ambiante. Les solvants sont alors évaporés et on obtient une huile brunâtre (rendement : 52% (RMN  $^1\text{H}$ )). L'énamide est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane (1:2)).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,46$  (td,  $^3\text{J} = 7,4\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 0,7\text{Hz}$ , 2H, 3'-H), 3,86 (m, 4H, 4'-H et Hbz), 3,87 (t,  $^3\text{J} = 7,7\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6,14 (s, 1H, 1'-H), 6,45-7,31 (m, 9H, aromatiques), 8,44 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 25,55$  (s, C-4'), 28,15 (s, C-3'), 34,04 (s, Cbz), 43,62 (s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 118,10 (s, C-2'), 126,29 (s, *Cpara*), 126,62 (s, C-7'), 126,88 (s, C-8'), 127,22 (s, C-6'),

127,27 (s, C-5'), 128,58 (s, *Cortho*), 128,82 (s, *Cméta*), 128,90 (s, C-1'), 133,23 (s, *Cipso*), 138,29 (s, C-9'), 138,42 (s, C-10'), 160,85 (s, C=O).

MS (IE) m/z (%) 277 (100) [M<sup>+</sup>].

(15) *N-3,4-dihydronaphtyl-N-formyl-2-amino-1-phényl-éthanol THP éther (m)* : mode opératoire identique à celui décrit en (28). Rendement : 91%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,39-1,85 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H), 2,55 (m, 2H, 3'-H), 2,92 (m, 2H, 4'-H), 3,45 (m, 5-H, 1 dia), 3,36 (m, 5-H, 1 dia. et 2H, CH<sub>2</sub>N), 4,44 (m, 1-H, 1dia.), 5,04 (m, 1-H, 1 dia. et HCOR, 1dia.), 5,19 (m, HCOR, 1 dia.), 6,18 (2s, 1H, 1'-H), 6,99-7,43 (m, 9H, aromatiques), 8,45 et 8,48 (2s, 1H, CHO).

(16) *N-3,4-dihydronaphtyl-N-formyl-2-amino-1-phényl-éthanol (n)* : Dans un ballon de 25ml équipé d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant à eau , on introduit le composé **m** (408mg, 1,1mmol) ainsi que 10ml d'un mélange acétique-THF-eau (4:2:1). La solution est maintenue sous agitation à 45°C, pendant 16h. Les solvants sont ensuite évaporés et l'huile résiduelle est dissoute dans 15ml chloroforme. La phase organique est extraite par 3x5ml d'eau, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrée. Une chromatographie sur colonne de silice du résidu huileux permet d'isoler le produit de la réaction sous forme d'une huile brune (292mg, 92%) (CCM, éluant AcOEt/Heptane, R<sub>f</sub> = 0,35).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,39 (t, <sup>3</sup>J = 8Hz, 2H, 3'-H), 2,88 (t, <sup>3</sup>J = 8Hz, 2H, 4'-H), 3,73 (dd, <sup>1</sup>J = 14,2Hz, <sup>3</sup>J = 3,8Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3,91 (dd, <sup>1</sup>J = 14,2Hz, <sup>3</sup>J = 8,2Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4,97 (dd, <sup>3</sup>J = 3,8Hz, <sup>3</sup>J = 8,2Hz, 1H, CHOH), 6,12 (s, 1H, 1'-H), 6,99-7,41 (m, 9H, aromatiques), 8,36 (s, 1H, CHO).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 25,5 (s, C-4'), 28,15 (s, C-3'), 50,86 (s, CH<sub>2</sub>N), 72,46 (s, COR), 119,07 (s, C-2'), 126,08 (s, *Cpara*), 126,41 (s, C-7'), 126,82 (s, C-8'), 127,26 (s, C-6'), 127,32 (s, C-5'), 127,89 (s, *Cortho*), 128,48 (s, *Cméta*), 133,13 (s, C-1'), 133,33 (s, *Cipso*), 138,73 (s, C-9'), 141,85 (s, C-10'), 162,50 (s, C=O).

(17) *N-1,2,3,4-tétrahydronaphtyl-N-formyl-2-amino-1-phényl-éthanol (o)* : Réaction réalisée en utilisant 0,34 mmol de substrat **n**, 0,017 M dans le méthanol, sous 120 atm d'hydrogène, à 80°C, pendant 40 heures. Précurseur catalytique : Ru{(S)-BINAP}(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; substrat/Ru = 25. A l'issue de la catalyse, la solution est évaporée et l'huile résiduelle est dissoute dans un mélange acétate d'éthyle/heptane. Une filtration sur silice permet d'isoler le



produit de la réaction qui est alors analysé. Conversion : 100% (RMN  $^1\text{H}$ ) ; excès diastéréoisomérique = 12% (RMN  $^1\text{H}$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1,95 (m, 2H, 3'-H), 2,85 (m, 4H, 1'-H et 4'-H), 3,47 (m, 1H, 1'-H), 3,69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,9 (dd,  $^3\text{J} = 2,2\text{Hz}$ ,  $^3\text{J} = 5,9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHOH}$ ), 6,98-7,40 (m, 9H, aromatiques), 8,29 et 8,30 (2s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 28,7 et 28,8 (2s, C-4'), 28,84 et 29,11 (2s, C-1'), 35,06 et 32,25 (2s, C-3'), 51,79 et 51,88 (2s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 56,34 (s, C-2'), 74,49 et 74,69 (2s, COThp), 125,81 et 125,86 (2s, C-7'), 126,18 (s, Cpara), 126,45 et 126,53 (2s, C-8'), 127,79 et 127,83 (2s, C-6'), 128,38 et 128,52 (2s, C-5'), 128,76 (s, Cortho), 129,09 (s, Cmeta), 133,78 (s, C-9'), 134,67 et 134,79 (2s, C-10'), 142,25 (s, Cipso), 164,96 et 165,08 (s, C=O).

## 2.1.2 - Synthèse convergente\*

### 2.1.2.1 - Chlorhydrates d'aminocétones

(18) 2-bromo-3'-chloro-acétophénone (p) : Mode opératoire interne à Sanofi.

Rendement : 55%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4,41 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,43 (m,  $^3\text{J} = 7,9\text{ Hz}$ , 1H, 5'-H), 7,56 (m,  $^3\text{J} = 7,9\text{ Hz}$ , 1H, 4'-H), 7,84 (m,  $^3\text{J} = 7,7\text{ Hz}$ , 1H, 6'-H), 7,94 (m,  $^4\text{J} = 1,8\text{ Hz}$ , 1H, 2'-H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 30,60 (s, C-2), 127,04 (s, C-6'), 128,94 (s, C-2'), 130,20 (s, C-5'), 133,91 (s, C-4'), 135,21 (s, C-3'), 135,40 (s, C-1').

IR (KBr)  $\nu$  = 3006, 2952, 1704 (C=O), 1589, 1423  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (IE) m/z (%) 232 (7) [ $\text{M}^+$ ], 139 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Br}$ ].

(19) 2-phthalimido-acétophénone <sup>127</sup> (q) : La 2-chloro-acétophénone d'origine commerciale est recristallisée dans le méthanol. Le phthalimide de potassium (5,01g, 27mmol) est ajouté à une solution de 2-chloroacétophénone (3,76g, 24,3mmol) dans 20ml de DMF. La réaction est exothermique. L'agitation du mélange hétérogène orangé est maintenue pendant 20 h. On additionne alors 100 ml de chloroforme, puis 100 ml d'eau. Le produit est extrait de la phase aqueuse en lavant avec 2x25 ml de chloroforme. La phase organique résultante est lavée par 50 ml d'une solution aqueuse de soude 0,2 N, puis par 40 ml d'eau, séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )

\* les H' et C' désignent les hydrogènes et les carbones du cycle aromatique de l'acétophénone.

<sup>127</sup> a) Gibson, M.S. ; Bradshaw, R.W. *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1968**, 7, 919.

b) Sheehan, J. ; Bolhofer, W.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2786.

et enfin concentrée sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le résidu cristallin est rincé à l'éther jusqu'à l'obtention d'un solide blanc (6,45 g, 71%).

\* les H'' et C'' désignent les hydrogènes et les carbones du cycle aromatique du phthalimide.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5,12$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,51 (m,  $^3\text{J} = 7,8\text{Hz}$ ,  $^3\text{J} = 7,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1,4\text{Hz}$ , 2H, 3'-H), 7,62 (m,  $^3\text{J} = 7,8\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1,4\text{Hz}$ , 1H, 4'-H), 7,74 (m,  $\text{J} = 5,4\text{Hz}$ ,  $\text{J} = 3\text{Hz}$ , 2H, 3''-H), 7,88 (m,  $\text{J} = 5,4\text{Hz}$ ,  $\text{J} = 3\text{Hz}$ , 2H, 2''-H), 8,00 (dd,  $^3\text{J} = 7,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1,4\text{Hz}$ , 2H, 2'-H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 44,21$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 123,57 (s, C-2''), 128,15 (s, C-3'), 128,91 (s, C-2'), 132,22 (s, C-1''), 134,07 (s, C-4'), 134,15 (s, C-3''), 134,38 (s, C-1'), 167,92 (s, C=O phthalimide), 190,97 (s, C=O).

(20) *chlorhydrate 2-amino-acétophénone*<sup>128</sup> (1) : Dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant ascendant dont le sommet est relié à la hotte, on introduit le composé **q** (3,89 g, 14,7 mmol), 25 ml d'acide acétique glacial et 25 ml d'acide chlorhydrique (37% en poids). Le mélange est porté à reflux jusqu'à obtention d'une solution homogène orangée (64 h). La précipitation de l'acide phthalique est obtenue lors du retour à température ambiante de la solution. Le précipité est éliminé par filtration et rincé par 10 ml d'eau. Les solvants sont évaporés et le résidu solide est traité par 8 ml d'eau. La solution aqueuse est filtrée et le filtrat est concentré, laissant une poudre blanche (2,02 g, 80%). Une cristallisation et une recristallisation sont effectuées dans l'éthanol absolu. Le solide blanc isolé est rincé par un minimum d'éthanol absolu froid (conservé à  $-40^\circ\text{C}$ ) (1,31 g, 65%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 4,67$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,56 (m, 2H, H *mé debate*), 7,72 (td,  $^3\text{J} = 7,4\text{ Hz}$ , 1H, H *para*), 7,96 (dd,  $^3\text{J} = 7,9\text{ Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1,4\text{ Hz}$ , 2H, H *ortho*).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 46,43$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 129,47 (s, C-*mé debate*), 130,40 (s, C-*ortho*), 134,28 (s, C-*ipso*), 136,54 (s, C-*para*), 195,20 (s, C=O).

IR (KBr)  $\nu = 2916, 2625, 1700$  (C=O), 1508, 1241  $\text{cm}^{-1}$

MS (FAB)  $m/z$  (%) 136 (100) [ $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ], 105 (8) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{NH}_3^+ \text{Cl}^-$ ].

(21) *2-phthalimido-3-chloro-acétophénone* (r) : mode opératoire identique à celui décrit en (19). Rendement : 74%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5,08$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,45 (m,  $^3\text{J} = 7,8\text{Hz}$ , 1H, 5'-H), 7,59 (m,  $^3\text{J} = 7,8\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 0,9\text{ Hz}$ , 1H, 4'-H), 7,75 (dd,  $\text{J} = 5,4\text{Hz}$ ,  $\text{J} = 3\text{Hz}$ , 2H, 3''-H), 7,87 (m,  $\text{J} = 5,4\text{Hz}$ ,  $\text{J} = 3\text{Hz}$ , 2H, 2''-H et 1H, 6'-H), 7,96 (m, 1H, 2'-H).

<sup>128</sup> Fraser, M.M. ; Raphael, R.A. *J. Chem. Soc. (London)*, **1952**, 226.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 44,18$  (s,  $\text{CH}_2$ ),  $123,62$  (s, C-2''),  $126,21$  (s, C-6'),  $128,26$  (s, C-2'),  $130,28$  (s, C-5'),  $132,13$  (s, C-1''),  $134,00$  (s, C-4'),  $134,23$  (s, C-3''),  $135,29$  (s, C-3'),  $135,85$  (s, C-1'),  $167,77$  (s, C=O phtalimide),  $189,97$  (s, C=O).

IR (KBr)  $\nu = 1425, 1775, 1756$  (C=O phtalimide),  $1705$  (C=O),  $1398 \text{ cm}^{-1}$ .

MS (IE)  $m/z$  (%)  $299$  (7) [ $\text{M}^+$ ],  $139$  (100) [ $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$ ],  $160$  (70) [ $\text{M}^+ - m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CO}$ ],  $111$  (20) [ $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4^+$ ].

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$  (299,72) calculé : C 64,12, H 3,36, N 4,67

trouvé : C 64,21, H 3,40, N 4,69.

(22) *chlorhydrate 2-amino-3'-chloro-acétophénone* (2) : mode opératoire identique à celui décrit en (20). Rendement : 79%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 4,67$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $7,53$  (m,  $^3\text{J} = 7,9 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$ , 1H, 5'-H),  $7,71$  (m,  $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$ , 1H, 4'-H),  $7,89$  (m,  $^3\text{J} = 7,9 \text{ Hz}$ , 1H, 6'-H),  $7,98$  (m,  $^4\text{J} = 1,15 \text{ Hz}$ , 1H, 2'-H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 46,53$  (s, C-2),  $127,87$  (s, C-6'),  $129,21$  (s, C-2'),  $131,91$  (s, C-5'),  $135,84$  (s, C-3'),  $135,95$  (s, C-1'),  $136,12$  (s, C-4').

IR (KBr)  $\nu = 3010, 1706$  (C=O),  $1574, 1240, 787 \text{ cm}^{-1}$

MS (IE)  $m/z$  (%)  $169$  (40) [ $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ],  $139$  (80) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ ],  $111$  (100) [ $\text{M}^+ - \text{COCH}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ ]

$\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$  (206,06) calculé : C 46,62, H 4,40, N 6,79.

trouvé : C 46,57, H 4,68, N 6,66.

(23) *chlorhydrate 2-diméthylamino-acétophénone* <sup>129</sup> (3) : La 2-chloro-acétophénone d'origine commerciale est recristallisée dans le méthanol. La 2-chloro-acétophénone (1,85 g, 12 mmol) pesée en tube de Schlenk, sous azote, est dissoute dans 10 ml de THF anhydre. Dans un second tube de Schlenk on introduit successivement, sous courant d'azote, 10 ml de toluène anhydre et 15 ml de diméthylamine (2,0 M en solution dans le THF, 30 mmol). Les deux solutions sont refroidies sous agitation à 0°C. On transfère goutte à goutte la solution de 2-chloroacétophénone dans la solution de diméthylamine par l'intermédiaire d'une canule. Le mélange est agité quelques minutes à 0°C, puis à température ambiante pendant 20 h. Le précipité de bromhydrate de triéthylamine formé est éliminé par filtration (945,6 mg, soit une conversion de 97%) et rincé par 10 ml de THF anhydre. Le filtrat étant refroidi et agité, on lui ajoute goutte à goutte 18 ml d'une solution d'acide chlorhydrique anhydre (1,0 M en solution

<sup>129</sup> Chapman, N.B., Clarke, K. ; Harvey, D.J. *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 1202.

dans l'éther). Le précipité blanc formé est filtré et rincé par 10 ml d'éther anhydre (2,28 g, 95%). Une recristallisation est effectuée dans 8 ml d'éthanol anhydre sous atmosphère d'azote (2,21 g, 95%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = .3,01$  (s,  $^4\text{J} = 1,6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,92 (s,  $^4\text{J} = 1,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,54 (m,  $^3\text{J} = 7$  Hz, 2H, H méta), 7,71 (m,  $^3\text{J} = 7,7$  Hz, 1H, H para), 7,91 (m,  $^4\text{J} = 1,5$  Hz, 2H, H ortho).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 45,48$  (s,  $\text{CH}_3$ ), 64,05 (s,  $\text{CH}_2$ ), 129,55 (s, C-méta), 130,51 (s, C-ortho), 134,20 (s, C-*ipso*), 136,80 (s, C-*para*), 193,75 (s, C=O).

MS (FAB) m/z (%) 164 (100) [ $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ], 105 (9) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ ].

(24) *chlorhydrate 2-diméthylamino-3'-chloro-acétophénone* (4) : mode opératoire identique à celui décrit en (23). Rendement : 93%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = .3,04$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,93 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,52 (m,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz,  $^3\text{J} = 7,9$  Hz, 1H, 5'-H), 7,71 (d,  $^3\text{J} = 7,9$  Hz, 1H, 4'-H), 7,85 (d,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz, 1H, 6'-H), 7,94 (s, 1H, 2'-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$  (234,11)      calculé : C 51,30, H 5,59

trouvé : C 51,09, H 5,71.

(25) *chlorhydrate de N-benzyl-2-amino-acétophénone* (s) : mode opératoire identique à celui décrit en (23). Rendement : 69%. Recristallisation dans l'éthanol.

\* les hydrogènes et carbones de l'acétophénone sont notés H' et C'

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = .4,36$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$  bz), 4,76 (s, 2H,  $\text{CH}_2'$ ), 7,44 et 7,58 (m, 7H, H aromatiques), 7,72 (m, 1H, H' para), 7,93 (m,  $^3\text{J} = 8,5$  Hz, 2H, H' ortho).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 52,28$  (s,  $\text{CH}_2$  bz), 53,01 (s,  $\text{CH}_2'$ ), 129,50 (s, C-*para*), 130,45 et 130,69 (2s, C-*méta* et *méta'*), 131,24 (s, C-*ortho'*), 131,39 (s, C-*ortho*), 131,57 (s, C-*ipso'*), 134,25 (s, C-*ipso*), 136,71 (s, C-*para'*), 194,49 (s, C=O).

(26) *chlorhydrate de diméthylaminoacétone* (5) : A une solution de diméthylaminoacétone (2,52 g, 25 mmol) dans l'éther anhydre (26 ml), on ajoute, goutte à goutte et à 0 °C, 26 ml d'une solution d'acide chlorhydrique anhydre (1,0 M en solution dans l'éther). Le mélange est agité 30 mn à température ambiante. Le précipité blanc est isolé par filtration, rincé par 20 ml d'éther et séché sous vide de la pompe à palette. Le produit de la réaction est purifié par cristallisation dans un mélange isopropanol/hexane (1,97g, 58%, après recristallisation).

Ce composé est particulièrement hygroscopique et doit être manipulé à l'abri de l'air.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 2,25$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,90 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 4,32 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

*Chlorhydrate de 3-diméthylaminopropiophénone (6)* : D'origine commerciale (Aldrich), il est recristallisé dans l'éthanol avant utilisation.

### 2.1.2.2 Enamides

(27) *N-2-(3,4-dihydronaphtyl)-benzylamine (11)* : mode opératoire identique à celui décrit en (12).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,18$  (t,  $^3\text{J} = 7,9\text{Hz}$ , 2H, 3'-H), 2,73 (t,  $^3\text{J} = 7,9\text{Hz}$ , 2H, 4'-H), 3,39 (s large, 1H NH), 4,13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5,22 (s, 1H, 1'-H), 6,77-7,26 (m, 9H, aromatiques).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 28,35$  (s, C-4'), 28,78 (s, C-3'), 47,57 (s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 92,96 (s, C-2'), 122,36 (s, *Cpara*), 123,39 (s, C-7'), 126,44 (s, C-8'), 126,69 (s, C-6'), 127,12 (s, C-5'), 127,58 (s, *Cortho*), 128,43 (s, *Cméta*), 130,87 (s, C-1'), 137,26 (s, C-9'), 138,71 (s, C-10'), 145,93 (s, *Cipso*).

(28) *N-2-(3,4-dihydronaphtyl)-N-formyl-benzylamine (12)* : Dans un ballon de 100ml muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant à eau placé sous courant d'azote et à 0 °C, on introduit 10 ml d'anhydride acétique. On additionne goutte à goutte 5 ml d'acide formique. Ce mélange est ensuite agité pendant 3 h à 60°C puis refroidi à 0°C. Une solution du composé 11 (8,28 g, 35 mmol) dans 10 ml de THF anhydre est transférée goutte à goutte par l'intermédiaire d'une canule. La solution orangée résultante est agitée à température ambiante pendant 14 h. Après évaporation des solvants on obtient un solide verdâtre que l'on dissout dans du chloroforme (20 ml). Cette solution est lavée avec 10 ml d'eau. La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) puis concentrée. Le solide brunâtre ainsi obtenu (8,43 g, 91%) est cristallisé dans un mélange chloroforme-heptane (5,64 g, 67%). Un énamide pur est obtenu (solide blanc cristallisé) par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane (1:2)).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,49$  (t,  $^3\text{J} = 8,2$  Hz, 2H, 3'-H), 2,87 (t,  $^3\text{J} = 8,2$  Hz, 2H, 4'-H), 4,85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,12 (s, 1H, 1'-H), 6,97-7,28 (m, 9H, aromatiques), 8,62 (s, 1H, CHO).

MS (FAB)  $m/z$  (%) 263 (77) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$ ].

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$  (263,32) calculé : C 82,09, H 6,51, N 5,32

trouvé : C 81,37, H 6,21, N 5,02.

(29) *N-2-(3,4-dihydro-7-méthoxy-naphtyl)-benzamide (13)* : La réaction est réalisée dans un ballon équipé d'un séparateur de Dean-Stark. On introduit successivement le benzamide (10,90g, 90 mmol), la 7-méthoxy-tétralone (6,34g, 36 mmol), 5 g d'Amberlyst-15 et 150 ml de toluène. Le mélange est porté à reflux pendant 20 h. La solution est filtrée à chaud et la résine est rincée par 2x40ml de toluène. Les fractions de toluène sont rassemblées et maintenues à 60°C puis lavées rapidement par 100 ml d'une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1%), puis 80 ml d'eau. Après séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la solution est concentrée à l'évaporateur rotatif et le produit de la réaction cristallise à froid. On complète la cristallisation en conservant le ballon à 0°C pendant une heure. Le produit est alors isolé par filtration et rincé par du toluène refroidi à 0°C, puis par de l'heptane. Une solution du solide obtenu dans le dichlorométhane est filtrée sur une courte colonne de silice. Après évaporation, la poudre jaune vif résultante est cristallisée dans le toluène. Rendement : 80%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,54 (t, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 2H, 3'-H), 2,87 (t, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 4'-H), 3,78 (s, 3H, OMe), 4,98 (m, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 2,5, 2H, H-6' et H-8'), 6,99 (d, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 1H, H-5'), 7,25 (s, 1H, H-1'), 7,50 (m, 3H, H *mé*ta et *para*), 7,80 (dd, <sup>3</sup>J = 8,0Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz, 2H, H-*ortho*).

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (279,32) calculé : C 77,39, H 6,13, N 5,01

trouvé : C 77,34, H 6,05, N 5,10.

(30) *N-2-(3,4-dihydro-naphtyl)-chloroacétamide (14)* : mode opératoire identique à celui décrit en (29). Rendement (produit recristallisé) : 46%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,50 (t, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 2H, 3'-H), 2,91 (t, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 4'-H), 4,11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7,04-7,13 (m, 5H, aromatiques et 1'-H), 7,64 (s large, 1H, NH).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO (221,67) calculé : C 65,01, H 5,45, N 6,32

trouvé : C 65,00, H 5,45, N 6,50.

(31) *N-2-(3,4-dihydro-naphtyl)-acétamide (15)* : mode opératoire identique à celui décrit en (29). Rendement (produit recristallisé) : 56%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,43 (t, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 2H, 3'-H), 2,87 (t, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 4'-H), 6,77 (s large, 1H, NH), 7,01-7,14 (m, 4H, aromatiques et 1'-H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 24,74 (s, CH<sub>3</sub>), 27,56 (s, C-4'), 27,93 (s, C-3'), 111,32 (s, C-2'), 125,76 (s, C-7'), 126,08 (s, C-8'), 126,68 (s, C-6'), 126,97 (s, C-5'), 132,62 (s, C-1'), 134,66 (s, C-9'), 134,92 (s, C-10'), 168,49 (s, C=O).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO (187,23) calculé : C 76,97, H 6,99  
trouvé : C 75,41, H 6,64.

### 2.1.3 - Ligands phosphorés

La chlorodicyclohexylphosphine est d'origine commerciale (Strem). Les ligands aminophosphine-phosphinites (*S*)-Cy,Cp-5-oxoProNOP, (*S*)-Cy,Cy-isoAlaNOP et (1*R*,2*S*)-EPHOS et le précurseur phosphoré chlorodicyclopentylphosphine étaient disponibles au laboratoire. Les coordinats (*S*)-Cy,Cy-ProNOP, (2*S*,4*R*)-E-ProNOP ont été synthétisés selon les méthodes décrites. Les ligands (*S*)-Cp,Cp-ProNNP, (*S*)-Cy,Cy-ProNNP ont été préparés selon la méthode décrite, mais traités comme en (32). Les ligands phosphorés sont caractérisés par RMN du <sup>31</sup>P.

(*S*)-Cy,Cy-ProNOP  $\delta = 55,7$  (NPCy<sub>2</sub>), 148,04 (OPCy<sub>2</sub>).

(*S*)-Cp,Cp-ProNNP  $\delta = 55,9$  (N(Ph)PCp<sub>2</sub>), 83,6 (NPCp<sub>2</sub> pyrrolidine).

(*S*)-Cy,Cy-ProNNP  $\delta = 52,1$  (N(Ph)PCy<sub>2</sub>), 82,7 (NPCy<sub>2</sub> pyrrolidine).

(2*S*,4*R*)-E-ProNOP  $\delta = 46,3$  (NPh<sub>2</sub>), 108,3 (OPPh<sub>2</sub>).

(32) (*S*)-Cy,Cy-5-oxoProNOP : La chlorodicyclohexylphosphine et la (*S*)-5-(hydroxyméthyl)-2-pyrrolidinone (Fluka) sont pesées séparément dans deux tubes de Schlenk, sous azote. Le montage utilisé pour la synthèse est un ballon de 100 ml équipé d'une arrivée latérale d'azote et d'un réfrigérant dont le sommet est raccordé à la rampe à vide-azote. Le ballon et le réfrigérant sont solidaires afin d'éviter l'utilisation de graisse de silicone. Une solution de la chlorodicyclohexylphosphine pesée précédemment (4,82 g, 21 mmol) dans 15 ml de THF anhydre est transférée sous azote sur une solution agitée et refroidie de l'amido-alcool (0,95 g, 8 mmol) dans 25 ml de THF et 20 ml de triéthylamine anhydre. Un précipité blanc de chlorure d'ammonium apparaît immédiatement. Le mélange est agité 30 mn à 0°C, puis est porté à reflux (72 h). L'avancement de la réaction est suivi par le prélèvement périodique d'échantillons analysés en RMN <sup>31</sup>P. En fin de réaction, on laisse alors décanter le mélange pendant plusieurs heures et on effectue une filtration inverse par canule. La solution résiduelle est filtrée sur une courte colonne d'alumine basique activée de grade 1, conservée à 80°C avant emploi. Après évaporation des solvants et séchage sous vide, la Cy,Cy-5-oxoProNOP est obtenue sous forme d'un solide blanc. Si nécessaire, une purification (élimination des oxydes)

est réalisée en filtrant à nouveau une solution étherée de ce solide sur alumine basique (2,83 g, 67%).

*Note* : la durée et le rendement de la réaction sont optimisés pour des solutions concentrées (0,12-0,15 M /amido-alcool).

RMN  $^{31}\text{P}$ .  $\delta = 59,97$  (NPCy<sub>2</sub>), 151,33 (OPCy<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 1,0$ -2,0 (m, 42H), 2,0-2,2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 2,2-2,35 (m, 1H, CHHCO), 2,4 (m, 1H, CH Cy), 2,4-2,55 (m, 1H, CHHCO), 2,6-2,75 (m, 1H), 2,6 (m, 1H, CH Cy), 3,5 (m, 1H, NCH), 3,65 (m, 1H, OCHH), 3,75-3,85 (m, 1H OCHH).

$^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 23,3$ -32,0 (m, CH<sub>2</sub>), 33,7 (d, CH Cy, J(CP) = 11,6 Hz), 34,9 (d, CH Cy, J(CP) = 14,6 Hz), 38,0 (d, CH Cy, J(CP) = 16,5 Hz), 38,1 (d, CH Cy, J(Cp) = 17,1Hz), 63,8 (dd, NCH, J(CP) = 9,2 et 22,6 Hz), 73,3 (dd, OCH<sub>2</sub>, J(CP) = 6 et 18 Hz), 180,0 (d, CO, J(CP) = 10 Hz).

MS (IE) m/z (%) 507 (0,1) [M<sup>+</sup>], 424 (75) [M<sup>+</sup> - Cy], 328 (50), 245 (20), 55 (100).

C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>2</sub>P<sub>2</sub> (507,6) calculé : C 68,60, H 10,12, N 2,76

trouvé : C 68,04, H 9,91, N 2,41.

(33) (*S*)-Cp,Cp-5-oxoProNOP : mode opératoire identique à celui décrit en (32).

RMN  $^{31}\text{P}$ .  $\delta = 60,9$  (NPCp<sub>2</sub>), 146,5 (OPCp<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 1,2$ -2,0 (m, 34H), 2,0-2,1 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 2,2-2,3 (m, 1H, CHHCO), 2,4-2,55 (m, 1H, CHHCO) 2,8-2,95 (m, 1H, CH Cp), 2,95-3,1 (m, 1H, CH Cp), 3,6-3,7 (m, 2H, OCHH + NCH), 3,8-3,9 (m, 1H OCHH).

$^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 23,3$ -31,5 (m, CH<sub>2</sub>), 35,5 (d, CH Cp, J(CP) = 9,2 Hz), 36,0 (d, CH Cp, J(CP) = 11,4 Hz), 40,6 (d, CH Cp, J(CP) = 12,8 Hz), 40,8 (d, CH Cp, J(Cp) = 13,7Hz), 63,3 (dd, NCH, J(CP) = 9 et 20 Hz), 72,1 (dd, OCH<sub>2</sub>, J(CP) = 6 et 16 Hz), 180,0 (d, CO, J(CP) = 8,6 Hz).

MS (IE) m/z (%) 382 (100) [M<sup>+</sup> - Cp], 282 (5) [M<sup>+</sup> - PCp<sub>2</sub>].

## 2.2 - Synthèses organométalliques

Le complexe [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> était disponible au laboratoire, ou commercialement (Aldrich). Les complexes [Rh(COD)CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, et [Rh(COD)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> ont été préparés selon les méthodes décrites. Lorsque les précurseurs catalytiques sont préparés à partir d'un complexe



$[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$  d'origine commerciale, les complexes obtenus sont d'une pureté insuffisante pour être utilisés en catalyse (présence d'AgCl). Les complexes  $[\text{Ru}\{(S)\text{-BINAP}\}(\text{OCOCH}_3)_2]^{130}$  et  $[\text{Ru}\{(S)\text{-MeO-BIPHEP}\}\text{Br}_2]^{131}$  ont été préparés selon la méthode décrite. Les complexes  $[\text{Ru}\{(S)\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP}\}(2\text{-méthylallyl})_2]$ ,  $[\text{Ru}\{(S)\text{-BINAP}\}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ ,  $[\text{Ru}\{(S)\text{-Ph,Ph-ProNOP}\}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ ,  $[\text{Rh}\{(1R,2S)\text{-EPHOS}\}(\text{COD})]^+\text{BF}_4^-$ ,  $[\text{Rh}\{(S)\text{-Ph,Ph-ProNOP}\}(\text{COD})]^+\text{BF}_4^-$  et  $[\text{Ir}\{(S)\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP}\}\text{Cl}]_2$  étaient disponibles au laboratoire.

(34)  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$  : Le précurseur rhodié et le sel d'argent sont pesés dans des tubes de Schlenk séparés, sous azote et à l'abri de la lumière. Une solution d'AgBF<sub>4</sub> (175 mg, 0,8 mmol) dans 5 ml de chloroforme anhydre est transférée sur une solution (5 ml de chloroforme) du complexe  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (221,6 mg, 0,4 mmol). Un précipité blanc d'AgCl apparaît instantanément. Le mélange est agité une minute, puis on laisse décanter pendant 15 mn. Le surnageant jaune pâle est alors transféré par filtration inverse dans un Schlenk contenant 161 mg (1,5 mmol) de COD en solution dans le dichlorométhane (15 ml). La solution, rouge foncé, est agitée pendant 30 mn, à l'abri de la lumière puis concentrée jusqu'à un volume d'environ 10 ml. On ajoute alors de l'éther jusqu'à apparition d'une poudre blanche. On laisse décanter pendant plusieurs heures, et le précipité est éliminé par filtration inverse. On renouvelle cette dernière opération si l'addition d'éther entraîne encore la formation d'un précipité blanc. La solution est finalement évaporée et le complexe est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

(35) *Précurseurs catalytiques covalents du rhodium : exemple du dimère*  $[\text{Rh}\{(S)\text{-Cy,Cy-5-oxoProNOP}\}\text{CF}_3\text{CO}_2]_2$  : Un équivalent du complexe  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{CF}_3\text{CO}_2]_2$  (52,8 mg, 81  $\mu\text{mol}$ ) et 2,2 équivalents de (S)-Cy,Cy-5-oxoProNOP (90,9 mg, 0,17 mmol) sont mélangés sous azote dans 16 ml de toluène. La solution rouge orangée résultante est agitée pendant 30 mn puis évaporée. Par séchage prolongé sous vide, on obtient quantitativement une poudre orangée qui est analysée par RMN <sup>31</sup>P. Lorsqu'une purification du complexe est nécessaire, celui-ci est précipité dans l'éthanol. Pour chaque nouveau lot de précurseur catalytique ainsi

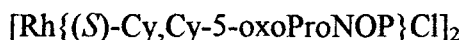
<sup>130</sup> a) Ikariya, T. ; Ishii, Y. ; Kawano, H. ; Saburi, M. ; Yoshikawa, S. ; Uchida, Y. ; Kumobayashi, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1574.

b) Ohta, T. ; Takaya, H. ; Noyori, R. *Inorganic Chemistry*, **1988**, 27, 567.

<sup>131</sup> Genêt, J.P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Mallart, S. ; Pfister, X. ; Caño De Andrade, M.C. ; Laffitte, J.A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1994**, 5, 665.

formé, on vérifie que l'énantiosélectivité atteinte pour l'hydrogénation d'un substrat de référence est reproductible.

RMN  $^{31}\text{P}$ . $\delta$  = 123,9 ( $\text{P}_\text{N}$ ), 162,9 ( $\text{P}_\text{O}$ ) ;  $^1\text{J}(\text{P}_\text{N}, \text{Rh}) = 229 \text{ Hz}$  ;  $^1\text{J}(\text{P}_\text{O}, \text{Rh}) = 207 \text{ Hz}$  ;  $^2\text{J}(\text{P}, \text{P}) = 38 \text{ Hz}$ .



RMN  $^{31}\text{P}$ . $\delta$  = 123,8 ( $\text{P}_\text{N}$ ), 162,7 ( $\text{P}_\text{O}$ ) ;  $^1\text{J}(\text{P}_\text{N}, \text{Rh}) = 228 \text{ Hz}$  ;  $^1\text{J}(\text{P}_\text{O}, \text{Rh}) = 203 \text{ Hz}$  ;  $^2\text{J}(\text{P}, \text{P}) = 35 \text{ Hz}$ .

(36) *Précurseurs catalytiques cationiques du rhodium : exemple du précurseur*  $[\text{Rh}\{(R)\text{-Cy,Cy-5-oxoProNOP}\}(\text{COD})]^+\text{BF}_4^-$  : Un équivalent du complexe  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$  (45,3 mg, 0,11 mmol) et 1,1 équivalents de (R)-Cy,Cy-5-oxoProNOP (62,3 mg, 0,12 mmol) sont mélangés sous azote dans 10 ml de dichlorométhane. Le mélange vire immédiatement au rouge orangé. La solution est agitée pendant 30 mn, puis évaporée. Une poudre orangée est obtenue quantitativement par séchage prolongé sous vide. Chaque nouveau lot de ce précurseur catalytique est testé comme en (35).

RMN  $^{31}\text{P}$ . $\delta$  = 93,9 ( $\text{P}_\text{N}$ ), 151,5 ( $\text{P}_\text{O}$ ) ;  $^1\text{J}(\text{P}_\text{N}, \text{Rh}) = 157 \text{ Hz}$  ;  $^1\text{J}(\text{P}_\text{O}, \text{Rh}) = 161 \text{ Hz}$ .

### 3 - TRAITEMENT DES PRODUITS D'HYDROGENATION

#### 3.1 - Détermination de la conversion

##### 3.1.1 - Chlorhydrates d'aminocétones

Après dépressurisation de l'autoclave, la solution catalytique est évaporée et le produit de la réaction est extrait en traitant le solide obtenu par 10 ml d'eau. On élimine le catalyseur insoluble par filtration et on ajoute de l'éthanol au filtrat pour faciliter l'évaporation de l'eau. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un solide blanc utilisé pour les analyses.

##### (37) *Chlorhydrate de 2-amino-1-phényl-éthanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 3,19$  (dd, 1H,  $^2\text{J} = 13 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} = 8,7 \text{ Hz}$ , CHH), 3,29 (dd, 1H,  $^2\text{J} = 13 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} = 4 \text{ Hz}$ , CHH), 4,98 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8,7\text{Hz}$ ,  $^3\text{J} = 4 \text{ Hz}$ , CH), 7,39-7,48 (m, 5H, H arom.).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 45,81$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 69,06 (s, CH), 125,93 (s, C *ortho*), 127,69 (s, C *para*), 128,36 (s, C *méta*), 142,07 (s, C *ipso*).

IR (KBr)  $\nu = 3357$  (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1591, 1051, 702.

ee = 83% (S) :  $[\alpha]_D = + 43$  (c 1,0, H<sub>2</sub>O)

ee = 93% (S) :  $[\alpha]_D = + 228$  (c 5,0, H<sub>2</sub>O)

(38) Chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-1-phényl-éthanol

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O) :  $\delta = 3,18$  (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13 Hz, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, CHH), 3,30 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13 Hz, <sup>3</sup>J = 3,8 Hz, CHH), 4,99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, <sup>3</sup>J = 3,8 Hz, CH), 7,32-7,47 (m, 4H, H arom.).

<sup>13</sup>C RMN (D<sub>2</sub>O) :  $\delta = 46,42$  (s, CH<sub>2</sub>), 70,30 (s, CH), 125,59 (s, C-6'), 127,22 et 129,90 (2s, C-2' et C-4'), 131,7 (s, C-5'), 135,38 (s, C-3'), 142,93 (s, C-1').

MS (IE) m/z (%) 171 (8) [M<sup>+</sup> - HCl], 77 (100).

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub> Cl<sub>2</sub>NO (208,09)      calculé : C 46,17, H 5,32, N 6,73

trouvé : C 45,59, H 5,23, N 6,55.

ee = 100% (S) :  $[\alpha]_D = + 47$  (c 1,0, H<sub>2</sub>O)

(39) Chlorhydrate de 2-diméthylamino-1-phényl-éthanol

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O) :  $\delta = 2,92$  (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,26 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13,2 Hz, <sup>3</sup>J = 3,8 Hz, CHH), 3,35 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13,2 Hz, <sup>3</sup>J = 10,4 Hz, CHH), 5,08 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 10,4 Hz, <sup>3</sup>J = 3,8 Hz, CH), 7,36-7,42 (m, 5H, H arom.).

<sup>13</sup>C RMN (D<sub>2</sub>O) :  $\delta = 53,17$  (s, CH<sub>3</sub>), 69,97 (s, CH<sub>2</sub>), 71,88 (s, CH), 125,82 (s, C ortho), 128,19 (s, C para), 128,60 (s, C méta), 142,15 (s, C ipso).

ee = 96,5% (S) :  $[\alpha]_D = + 73$  (c 1,3, H<sub>2</sub>O)

(40) Chlorhydrate de 2-diméthylamino-3'-chloro-1-phényl-éthanol

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O) :  $\delta = 2,97$  (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,36 (m, 2H, <sup>3</sup>J = 9,2 Hz, <sup>3</sup>J = 4,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,13 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9,2 Hz, <sup>3</sup>J = 4,9 Hz, CH), 7,31-7,46 (m, 4H, H arom.).

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub> Cl<sub>2</sub>NO (236,13)      calculé : C 50,86, H 6,40, N 5,93

trouvé : C 50,56, H 6,14, N 5,96.

ee = 96% (S) :  $[\alpha]_D = + 98$  (c 1,8, H<sub>2</sub>O)

(41) Chlorhydrate de 2-benzylamino-1-phényl-éthanol

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O) :  $\delta = 3,25$  (m, 2H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,28 (s, 2H, CH<sub>2</sub> Bz), 5,00 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz, CH), 7,35-7,46 (m, 5H, H arom.).

*(42) Chlorhydrate de 3-diméthylamino-2-propanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 1,18$  (d,  $^3\text{J} = 6,2$  Hz, 2H,  $\text{CCH}_3$ ), 2,86 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,09 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,13 (m, 1H,  $^3\text{J} = 8,1$  Hz,  $^3\text{J} = 5,1$  Hz, CH), 7,35-7,46 (m, 5H, H arom.).

ee = 97% (S) :  $[\alpha]_{\text{D}} = +43$  (c 1,0, MeOH)

*(43) Chlorhydrate de 3-diméthylamino-1-phényl-1-propanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta = 2,09$  (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,78 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,06 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CHH}$ ), 3,18 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CHH}$ ), 4,76 (m,  $^3\text{J} = 7,2$  Hz,  $^3\text{J} = 4,5$  Hz, CH), 7,29-7,41 (m, 5H, H arom.).

3.1.2 -Cétones  $\alpha$ -halogénées

Après dépressurisation de l'autoclave, la solution catalytique est évaporée et le produit de la réaction est obtenu sous forme d'huile orangée. Une solution dans l'acétate d'éthyle de ce résidu est filtrée sur une courte colonne de silice, afin d'éliminer le catalyseur (CCM, éluant AcOEt, Rf = 0,9 pour le 2-chloro-3'-chloro-1-phényléthanol).

*(44) 2-chloro-3'-chloro-1-phényléthanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3,12$  (s, 1H, OH), 3,57 (dd,  $^2\text{J} = 11,3$  Hz,  $^3\text{J} = 8,4$  Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 3,68 (dd,  $^2\text{J} = 11,3$  Hz,  $^3\text{J} = 3,6$  Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 4,83 (dd,  $^3\text{J} = 8,4$  Hz,  $^3\text{J} = 3,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 7,19-7,36 (m, 4H, H arom.).

*(45) 2-chloro-1-phényléthanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3,14$  (s, 1H, OH), 3,63 (dd,  $^2\text{J} = 11,2$  Hz,  $^3\text{J} = 8,4$  Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 3,71 (dd,  $^2\text{J} = 11,2$  Hz,  $^3\text{J} = 3,7$  Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 4,86 (dd,  $^3\text{J} = 8,4$  Hz,  $^3\text{J} = 3,7$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 7,19-7,42 (m, 5H, H arom.).

## 3.1.3 -Enamides

Après dépressurisation de l'autoclave, la solution catalytique est évaporée.

-substrat **12** : une chromatographie sur colonne de silice du brut d'hydrogénation (éluant heptane-acétate d'éthyle (2:1)) permet d'éliminer le catalyseur et de séparer le produit de réduction du substrat, dans le cas d'une conversion incomplète.

-substrats 13-15 : le résidu solide obtenu après évaporation est utilisé directement pour les analyses. Une chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane-acétate d'éthyle (1:1)) permet d'éliminer le catalyseur, si nécessaire.

(46) *N*-2-(1,2,3,4-tétrahydronaphtyl)-formyl-benzylamine

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,93$  (m, 2H, 3'-H), 2,88 (m, 4H, 1'-H et 4'-H), 3,76 (m, 1H, 2'-H), 4,46 et 4,64 (s et m, 2H, H Bz), 6,9-7,3 (2m, 9H, Harom.), 8,34 et 8,43 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 27,36$  et 29,07 (2s, C-4'), 29,16 et 29,28 (2s, C-1'), 32,72 et 35,58 (2s, C-3'), 44,91 et 49,20 (2s,  $\text{CH}_2$  Bz), 50,58 et 55,06 (2s, C-2'), 125,5 et 129,5 (s, C arom.), 134,18 et 134,90 (2s, C-9'), 134,92 et 135,31 (2s, C-10'), 137,94 et 137,98 (2s, *Cipso*), 162,61 et 163,68 (s, C=O).

MS (FAB)  $m/z$  (%) 266 (100) [ $\text{MH}^+$ ].

(47) *N*-2-(1,2,3,4-tétrahydro-7-méthoxy-naphtyl)- benzamide

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,86$  et 2,08 (m, 2H, 3'-H), 2,69-2,86 (m, 3H, 1'-H (1H) et 4'-H (2H)), 3,12-3,20 (dd,  $^3\text{J} = 4,9$  Hz,  $^2\text{J} = 16,2$  Hz, 1H, 1'-H), 3,75 (s, 3H, OMe), 4,45 (m, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 6,40 (d,  $^3\text{J} = 7,5$  Hz, 1H, NH), 6,59, 6,72, 7,01, 7,35-7,46, 7,74 (m, 8H, Harom.).

ee = 94,5% (*S*) :  $[\alpha]_{\text{D}} = -6$  (c 1,0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(48) *N*-2-(1,2,3,4-tétrahydronaphtyl)-chloroacétamide

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,76$  et 2,08 (m, 2H, 3'-H), 2,75-2,91 (m, 3H, 1'-H (1H) et 4'-H (2H)), 3,10 (dd,  $^3\text{J} = 4,9$  Hz,  $^2\text{J} = 16,2$  Hz, 1H, 1'-H), 4,04 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4,29 (m, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 6,58 (s large, 1H, NH), 7,03-7,20 (m, 4H, Harom.).

(49) *N*-2-(1,2,3,4-tétrahydronaphtyl)-acétamide

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,74$ -1,81 (m, 1H, 3'-H), 1,83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,99-2,06 (m, 1H, 3'-H), 2,59-2,67 (m,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz,  $^2\text{J} = 16,2$  Hz, 1H, 1'-H), 2,84-3,07 (m, 2H, 4'-H), 3,07-3,14 (m,  $^3\text{J} = 5,06$  Hz,  $^2\text{J} = 16,2$  Hz, 1H, 1'-H), 4,28 (s, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5,40 (s large, 1H, NH), 7,03-7,25 (m, 4H, Harom.).

## 3.2 - Détermination des excès énantiomériques

(50) *Chlorhydrates d'amines primaires (substrats 1 et 2) : synthèse des dérivés N-benzoylés* : le chlorure de benzoyle (22,6 mg, 0,16 mmol) et la triéthylamine anhydre (40,6 mg, 0,4 mmol) sont pesés séparément dans deux tubes de Schlenk, sous azote. On additionne alors dans chaque tube 5 ml de THF anhydre. Dans un ballon de 50 ml muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant à eau et placé sous courant d'azote, on introduit 33,4 mg (0,16 mmol) de chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-1-phényl-éthanol. La solution de triéthylamine précédente est transférée dans le ballon. Cette solution étant refroidie à 0°C et agitée, on lui ajoute goutte à goutte la solution du chlorure de benzoyle préparée précédemment. Un précipité blanc de chlorhydrate de triéthylamine apparaît rapidement. Le mélange est agité 5 minutes à 0°C, puis pendant 1 heure à température ambiante. Le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration et rincé par 2x5ml de THF. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le solide blanc obtenu est rincé par 6ml d'eau puis par 5 ml d'heptane. Par séchage prolongé sous vide de la pompe à palette, le produit de la réaction est obtenu sous forme de poudre blanche (34,5 mg, 78%) qui est utilisée pour l'analyse HPLC (solutions d'isopropanol, 0,45 mmol.l<sup>-1</sup>).

*N-benzoyl-2-amino-1-phényl-éthanol*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3,47-3,56 (m, 1H, CHH), 3,88-3,96 (m, 1H, CHH), 4,96 (dd, <sup>3</sup>J = 7,85 Hz, <sup>3</sup>J = 3,1 Hz, 1H, CHOH), 7,25-7,50 (m, 8H, H arom.), 7,74 (dd, J = 8 Hz, J = 0,95 Hz, 2H, H arom.).

<sup>13</sup>C RMN (DMSO d<sub>6</sub>) : δ = 47,33 (s, CH<sub>2</sub>), 71,03 (s, CHOH), 125,98 (s, C-2'), 127 (s, C-méta), 127,13 (s, C-4'), 128,08 (s, C-ortho), 128,31 (s, C-3'), 131,27 (s, C-para), 134,7 (s, C-ipso), 143,66 (s, C-1'), 166,8 (s, C=O).

MS (IE) m/z (%) 242 (1,2) [M<sup>+</sup>].

IR (KBr) ν = 3405, 3304, 1617 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (241,29) calculé : C 73,76, H 5,85

trouvé : C 74,66, H 6,26.

HPLC élution : hexane/isopropanol : 90/10 ; 0,2 ml/min

tr(R) = 84 mn      tr(S) = 93 mn

*N-benzoyl-2-amino-3'-chloro-1-phényl-éthanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3,39-3,48$  (m, 1H,  $\text{CHH}$ ), 3,80-3,87 (m, 1H,  $\text{CHH}$ ), 4,88 (dd,  $3J = 7,85$  Hz,  $3J = 3,1$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 7,19-7,23 (m, 3H, H arom.), 7,34-7,49 (m, 3H, H arom.), 7,68-7,71 (dd,  $J = 7,1$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 2H, H arom.), 8,07-8,10 (dd,  $J = 7,1$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 1H, H arom.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$  (275,74)      calculé : C 64,99, H 4,12  
trouvé : C 65,33, H 5,11.

HPLC      élution : hexane/isopropanol ; 90/10 ; 0,6 ml/min  
tr(R) = 23 mn      tr(S) = 28 mn

(51) *Chlorhydrates d'amines tertiaires (substrats 3, 4 et 6)* : ces aminoalcools sont analysés sous leur forme base libre (déprotonation de la fonction amine par la triéthylamine en solution dans le THF, ou par la soude en solution aqueuse (0,5 N)). Les analyses sont réalisées sur des solutions de ces composés dans l'isopropanol ( $10 \text{ mmol.l}^{-1}$ ).

*2-diméthylamino-1-phényl-éthanol*

HPLC      élution : hexane/isopropanol : 95/5 ; 0,4 ml/min  
tr(R) = 18 mn      tr(S) = 19 mn

*2-diméthylamino-3'-chloro-1-phényl-éthanol*

HPLC      élution : hexane/isopropanol : 95/5 ; 0,4 ml/min  
tr(R) = 14 mn      tr(S) = 16 mn

(52) *Alcools  $\alpha$ -halogénés : 2-chloro-1-phényl-éthanol et 2-chloro-3'-chloro-1-phényl-éthanol*

HPLC      élution : hexane/isopropanol : 98/2 ; 1 ml/min  
tr(R) = 24 mn      tr(S) = 26 mn

(53) *Amides :*

*N-2-(1,2,3,4-tétrahydro-7-méthoxy-naphtyl)- benzamide* : solutions dans l'isopropanol ( $1,5 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) HPLC      élution : hexane/isopropanol : 80/20 ; 0,3 ml/min  
tr(R) = 46 mn      tr(S) = 50 mn

*N*-2-(1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl)- chloroacétamide : solutions dans l'isopropanol

HPLC élution : hexane/isopropanol : 95/5 ; 0,4 ml/min

tr(*R*) = 48 mn      tr(*S*) = 56 mn

### 3.3 - Synthèse des racémiques

(54) *Aminoalcools* : Exemple du (*R,S*)-2-diméthylamino-3'-chloro-1-phényl-éthanol.

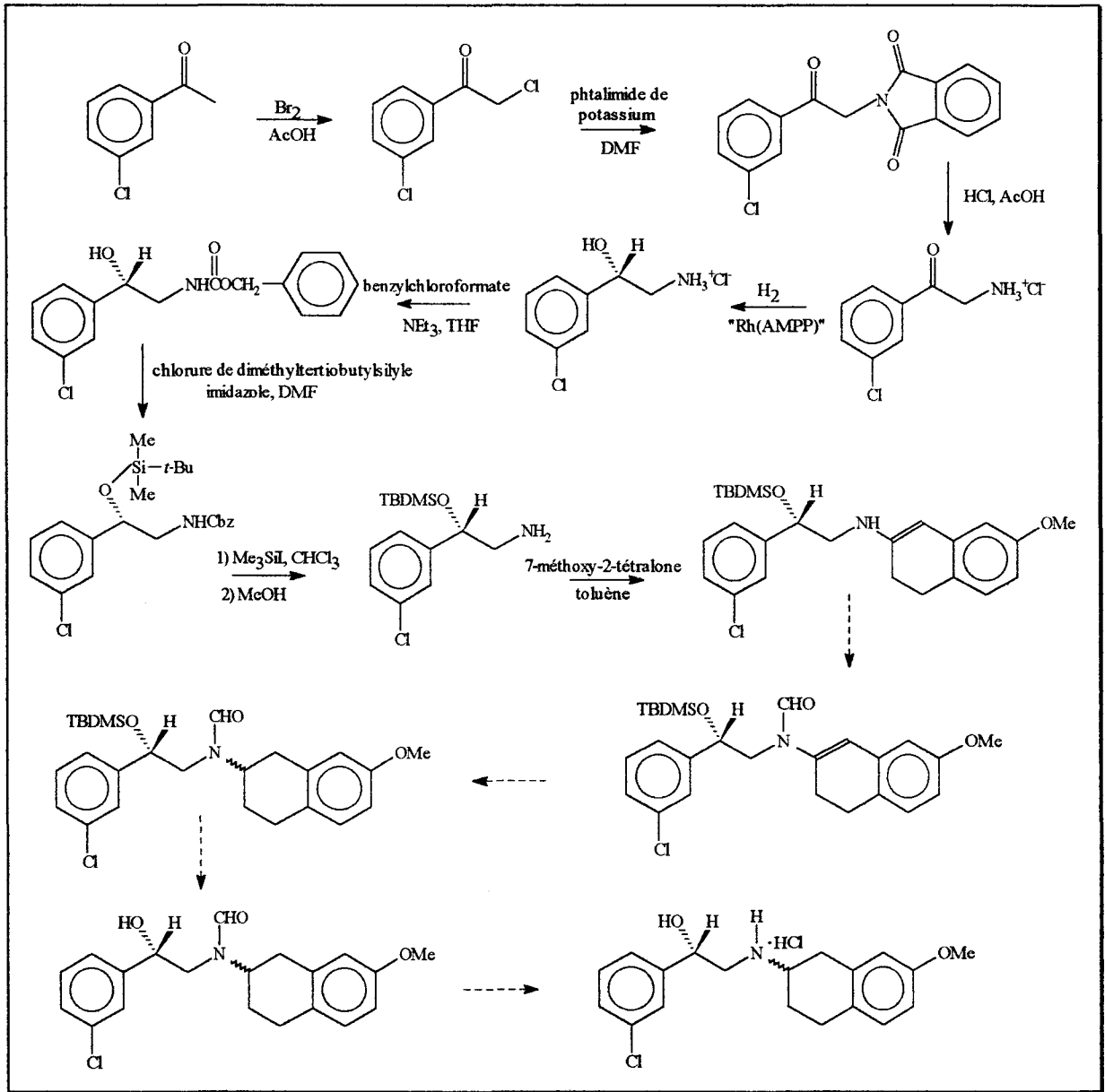
Dans un tube de Schlenk, on introduit le chlorhydrate d' aminoalcool (400 mg, 1,7 mmol) et 11 ml d'éthanol absolu. La solution est agitée sous azote jusqu'à dissolution du chlorhydrate. Dans un ballon de 50 ml, muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant à eau et placé sous courant d'azote, on introduit 195 mg (5,1 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. La solution de chlorhydrate d' aminoalcool précédemment préparée est transférée, goutte à goutte dans le ballon refroidi à 0 °C. Le mélange résultant est agité 10 mn à 0°C, puis 2 h à température ambiante. Le mélange est alors filtré et on additionne au filtrat, refroidi sous agitation, 6 ml d'acide chlorhydrique en solution dans l'éther (1,0 M). Les solvants sont évaporés et le solide blanc résultant est ajouté à une solution de triéthylamine (510 mg, 5 mmol) dans le THF (20 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 40 mn. Le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration et on évapore le filtrat à l'évaporateur rotatif. Le solide blanc obtenu est dissout dans 20 ml d'éther. La phase organique résultante est lavée par 10 ml d'eau, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), puis concentrée. Par séchage prolongé sous vide de la pompe à palette, le produit de la réaction est obtenu sous forme de poudre blanche (300 mg, 88%).

(55) *Amides* : les énamides **13**, **14**, et **15** ont été réduits de façon racémique par hydrogénation catalytique. Les catalyseurs utilisés sont le Pd/C pour les substrats **13** et **15**, le Rh/C pour le substrat **14**. La procédure utilisée est celle décrite en (11).

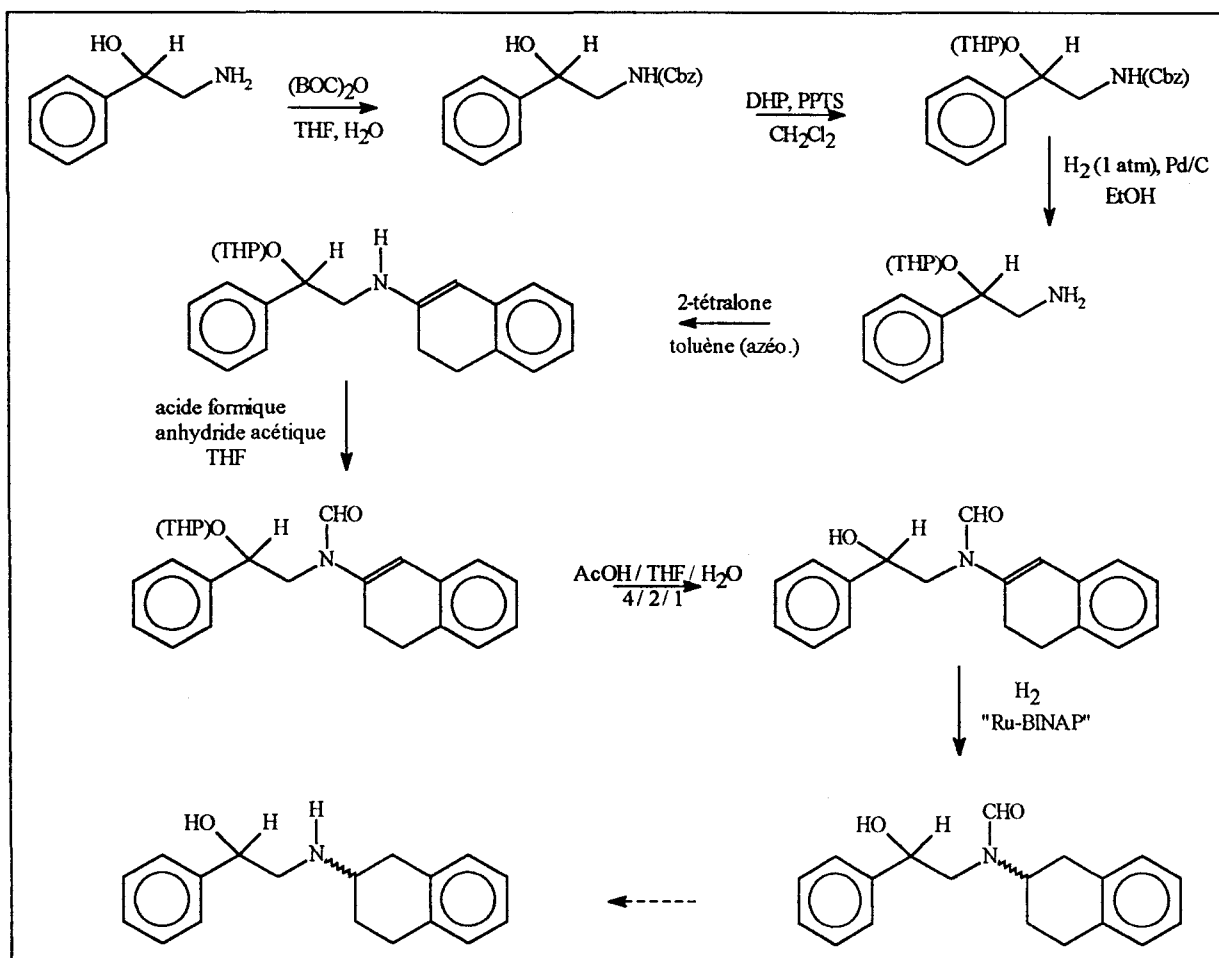


*Annexes*

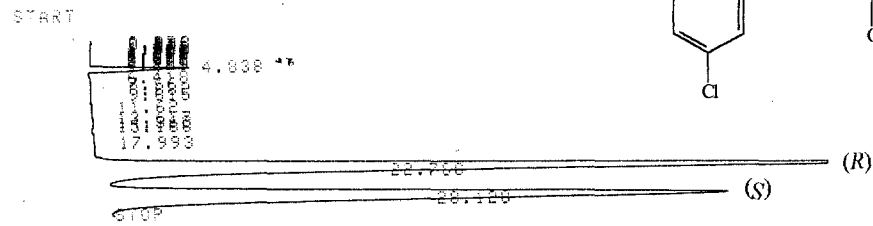
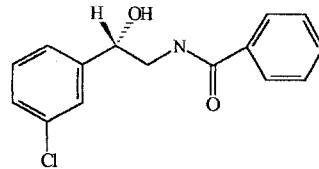
ANNEXE - Synthèse récurrente à partir de la 3'-chloro-acétophénone



ANNEXE - Synthèse récurrente à partir du 2-amino-1-phényl-éthanol

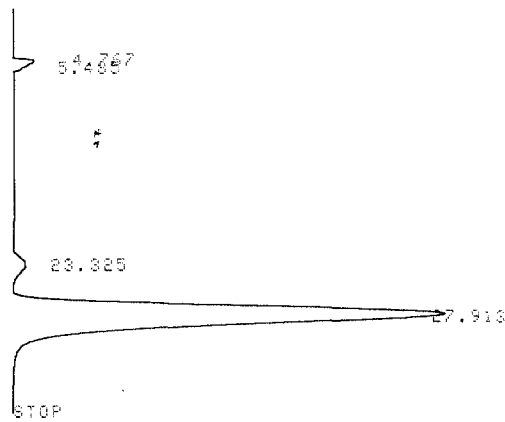


WIDTH 7 SLOPE 40.8979  
 DRIFT 6 MIN.AREA 000000  
 T.DBL 2.5 STOP.TS 35  
 ATTN 4 SPECI -  
 METHOD# 41 FORMAT 0  
 SPL.MT 100 IS.MT -



Racémique

CHROMATOPAC C-R3A FILE 0  
 SAMPLE NO 0 METHOD 41  
 REPORT NO 801  
 START

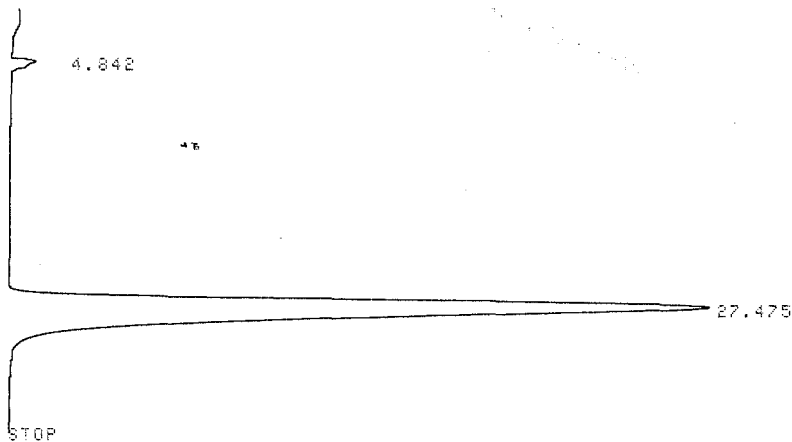


CHROMATOGRAM 1 MEMORIZED

CHROMATOPAC C-R3A FILE 0  
 SAMPLE NO 0 METHOD 41  
 REPORT NO 1024

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	4.767	37481			1.5933	
2	23.325	60863			2.5961	
3	27.913	2246133	V		95.8086	ee = 95%
TOTAL		2344397			100	

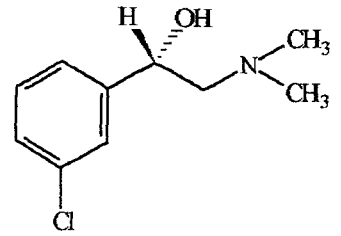
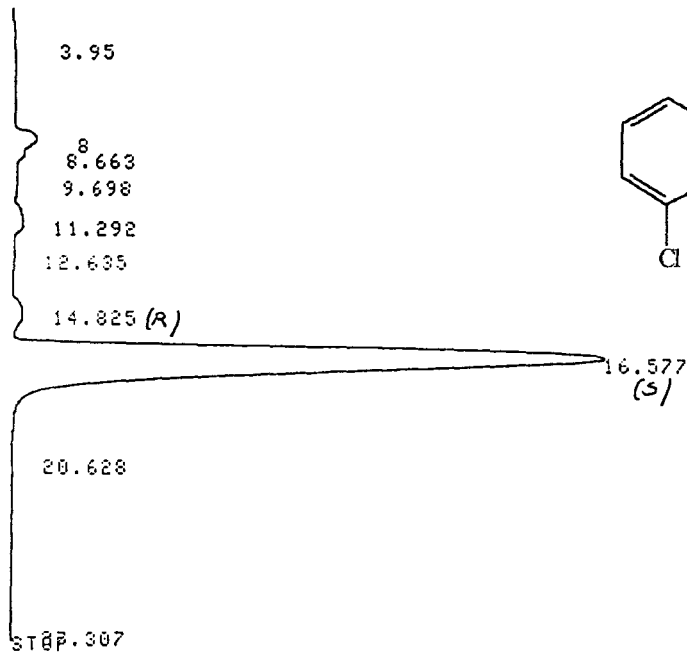
START



CHROMATOGRAM 1 MEMORIZED

CHROMATOPAC C-R3A FILE 0  
 SAMPLE NO 0 METHOD 41  
 REPORT NO 1103

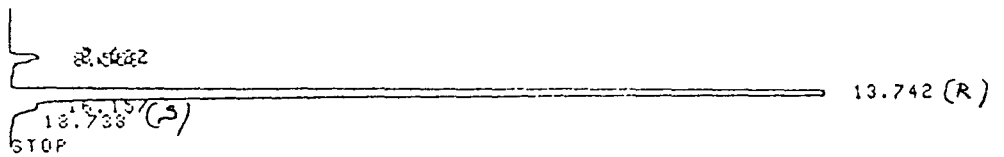
PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	4.842	50111			1.4118	
2	27.475	3499290			98.5882	ee = 100%
TOTAL		3549401			100	



CHROMATOPAC C-R3A FILE 0  
 SAMPLE NO 0 METHOD 41  
 REPORT NO 1206

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	8	155239			2.4935	
2	11.292	107889	V		1.7329	
3	14.825	107999			1.7347	
4	16.577	5854645	SV		94.0388	
TOTAL					6225772	100

A. SAVE  
 START



CHROMATOGRAM 1 MEMORIZED

CHROMATOPAC C-R3A FILE 0  
 SAMPLE NO 0 METHOD 41  
 REPORT NO 1753

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	7.6	45595			0.5811	
2	7.882	41138	V		0.5863	
3	8.087	42554	V		0.5237	
4	8.553	42668	V		0.5351	
5	13.742	7918303	S		97.4476	
6	16.157	35448	T		0.4362	
TOTAL					8125766	100

