fle 20 000 570

50376
1999
395

N° d'ordre :

UNIVERSITÉ DES SC ET TECHN. LILLE
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Véronique BLANDIN
Ingénieur ENSCL

Hydrogénation asymétrique de dicétoesters

Soutenue le 14 octobre 1999 devant la commision d'examen :

A. MORTREUX	Président
A. BÖRNER	Rapporteur
G. BUONO	Rapporteur
M. SCALONE	Examinateur
J.-F. CARPENTIER	Examinateur

Remerciements

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, UPRESA CNRS 8010, de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, sous la direction de Monsieur André MORTREUX, Professeur à l'Université de Lille I. Je lui adresse toute ma reconnaissance pour avoir dirigé cette thèse ainsi que pour les précieux conseils qu'il m'a toujours apportés. Il me fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie très vivement Messieurs Armin BÖRNER, Chercheur à l'Institut für Organische Katalyseforschung de Rostock, et Gérard BUONO, Professeur à l'Université d'Aix-Marseille, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je suis très honorée de la présence de Monsieur Michelangelo SCALONE, Chef de groupe au sein du Process Research Department de la Division Pharmaceutique d'Hoffmann-La Roche, et lui suis très reconnaissante d'avoir bien voulu siéger à ce jury.

Ma gratitude est acquise à Monsieur Jean-François CARPENTIER, Chargé de Recherche au CNRS, qui a inspiré et dirigé cette thèse, suivant toujours de près le travail effectué au laboratoire, même depuis les Etats-Unis. Je lui adresse ici le témoignage de ma profonde estime pour ses compétences et son efficacité et je tiens particulièrement à le remercier pour sa disponibilité et sa patience.

Je suis très reconnaissante envers Madame Francine AGBOSSOU, responsable du thème Asymétrie au laboratoire, pour les nombreux conseils qu'elle m'a prodigués, et envers Monsieur Guy RICART pour avoir effectué les analyses GC/MS. Je remercie également toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide technique ainsi que l'ensemble du personnel de l'ENSCL pour leur dévouement et leur gentillesse.

Enfin, je souhaite remercier tous les membres du laboratoire, permanents et éphémères, pour leur soutien scientifique et moral pendant ces trois années. Ma pensée va tout particulièrement à mes camarades depuis le DEA et partenaires au badminton, Corinne PASQUIER et Olivier DELACROIX, ainsi qu'à mon équipière dans la Caliméro's Team, Kathelyne EVERAERE. Merci à tous.

Sommaire

Introduction 1

Chapitre I : Alcools chiraux fonctionnalisés 3
1. Pourquoi des molécules énantiomériquement pures ? 3
2. De l'intérêt des alcools chiraux fonctionnalisés 4
3. Synthèse d'alcools optiquement actifs 8
3.1. Formation d'une liaison carbone-carbone 8
3.2. Formation d'une liaison carbone-oxygène 9
3.3. Réduction asymétrique de cétones 10
4. Hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes organométalliques 16
4.1. Réduction par l'hydrogène moléculaire 16
4.1.1. Principaux systèmes catalytiques 16
4.1.1.1. Types de ligands 16
4.1.1.2. Nature et préparation des précurseurs catalytiques 21
4.1.2. Considérations générales - Mécanismes proposés 24
4.1.3. Monocétones fonctionnelles 27
4.1.3.1. Cétoesters et cétoamides 27
4.1.3.2. Aminocétones 34
4.1.3.3. Autres substrats chélatants 36
4.1.3.4. Cétones bifonctionnelles 38
4.1.3.5. Stéréodifférenciation multiple 39
4.1.4. Dicétones simples et fonctionnelles 42
4.1.4.1. Diones 42
4.1.4.2. Dicétoesters 44
4.1.5. Cétones insaturées non chélatantes et cétones simples 48
4.2. Réduction par transfert d'hydrogène 56

Chapitre II : Présentation du sujet 61

Chapitre III : Hydrogénation asymétrique d'α,γ-dicétoesters 65
1. Méthodologie analytique 65
1.1. Produits issus du 2,4-dioxovalérate d'éthyle (**A1a**) 65
1.2. Produits issus du 5,5-diméthyl-2,4-dioxohexanoate d'éthyle (**A1b**) 68
1.3. Produits issus du 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A1c**) 73
2. Résultats 75

2.1. Hydrogénation asymétrique du 2,4-dioxovalérate d'éthyle (**A1a**) 75
2.1.1. Catalyse au rhodium 75
2.1.2. Catalyse au ruthénium 80
2.2. Hydrogénation asymétrique du 5,5-diméthyl-2,4-dioxohexanoate d'éthyle (**A1b**) 82
2.3. Hydrogénation asymétrique du 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A1c**) 84
3. Discussion 87
4. Conclusions et perspectives 95

Chapitre IV : Hydrogénation asymétrique d'un β,δ-dicétoester 99
1. Méthodologie analytique 99
2. Résultats 107
2.1. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle **B1** en présence de complexes [Ru-diphosphines atropoisomériques] 107
2.2. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle **B1** en présence de complexes [Ru-AMPP] 116
2.3. Hydrogénation en deux étapes 124
2.3.1. Obtention du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi 124
2.3.2. Hydrogénation asymétrique du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi en énantiomère *R* 126
3. Discussion 130
4. Conclusions et perspectives 142

Conclusion générale 145

Partie expérimentale 147
1. Matériel et analyses 147
1.1. Rampe 147
1.2. Gaz 147
1.3. Solvants 147
1.4. Analyses 147
2. Substrats 148
2.1. α,γ-dicétoesters 148
2.2. β,δ-dicétoester 148
3. Obtention de racémiques : réduction par $NaBH_4$ 149
4. Précurseurs catalytiques 149
4.1. Précurseurs métalliques 149

4.2. Ligands 151
4.2.1. Diphosphines chirales 151
4.2.2. Aminoalcools chiraux 153
4.3. Précurseurs catalytiques 153
4.3.1. Précurseurs catalytiques préformés 153
4.3.2. Précurseurs catalytiques formés *ex situ* 155
5. Procédures d'hydrogénation sous pression 157
5.1. Catalyse homogène 157
5.2. Catalyse hétérogène 157
6. Procédure de transfert d'hydrogène 157
7. Caractérisation des produits d'hydrogénation 158
7.1. Hydrogénation du 2,4-dioxovalérate d'éthyle (**A1a**) 158
7.1.1. 2-hydroxy-4-oxovalérate d'éthyle (**A2a**) 158
7.1.2. *anti*-3-hydroxy-5-méthyl-tétrahydrofuran-2-one (*anti*-**A4a**) 158
7.1.3. *syn*-3-hydroxy-5-méthyl-tétrahydrofuran-2-one (*syn*-**A4a**) 158
7.2. Hydrogénation du 5,5-diméthyl-2,4-dioxohexanoate d'éthyle (**A1b**) 159
7.2.1. 2-hydroxy-4-oxo-5,5-diméthylhexanoate d'éthyle (**A2b**) 159
7.2.2. *anti*-3-hydroxy-5-tertiobutyl-tétrahydrofuran-2-one (*anti*-**A4b**) 159
7.2.3. *syn*-3-hydroxy-5-tertiobutyl-tétrahydrofuran-2-one (*syn*-**A4b**) 159
7.3. Hydrogénation du 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A1c**) 160
7.3.1. 2-hydroxy-4-oxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A2c**) 160
7.3.2. 2,4-dihydroxy-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A3c**)
(mélange *syn*-**A3c** + *anti*-**A3c**) 160
7.3.3. *anti*-3-hydroxy-5-(2-thiényl)-tétrahydrofuran-2-one (*anti*-**A4c**) 160
7.3.4. *syn*-3-hydroxy-5-(2-thiényl)-tétrahydrofuran-2-one (*syn*-**A4c**) 161
7.3.5. 2-hydroxy-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A7c**) 161
7.4. Hydrogénation du 3,5-dixohexanoate de méthyle (**B1**) 161
7.4.1. Produits d'hydrogénation 161
7.4.1.1. 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle (**B2**) 161
7.4.1.2. 5-oxohexanoate de méthyle (**B7**) 162
7.4.1.3. *anti*-3,5-dihydroxyhexanoate de méthyle (*anti*-**B3**) 162
7.4.1.4. *syn*-3,5-dihydroxyhexanoate de méthyle (*syn*-**B3**) 162
7.4.1.5. *anti*-4-hydroxy-6-méthyl-tétrahydropyran-2-one
(*anti*-**B4**) 162
7.4.1.6. *syn*-4-hydroxy-6-méthyl-tétrahydropyran-2-one
(*syn*-**B4**) 163
7.4.1.7. 5,6-dihydro-6-méthylpyran-2-one (**B5**) 163
7.4.1.8. 6-méthyl-tétrahydropyran-2-one (**B6**) 163
7.4.2. Formation des acétals **B9** 163

7.4.2.1. *anti*-6-méthoxycarbonylméthyl-2,2,4-triméthyl-1,3-dioxolane (*anti*-**B9**) 163
7.4.2.2. *syn*-6-méthoxycarbonylméthyl-2,2,4-triméthyl-1,3-dioxolane (*syn*-**B9**) 164
7.4.3. Formation de la lactone déshydratée **B5** 164

Références bibliographiques 165

Annexe 171

Abréviations

AMM	autorisation de mise sur le marché
AMPP	amino(do)phosphine-phosphinite
APTS	acide paratoluènesulfonique
ARN	acide ribonucléique
Bn	benzyle
COD	cyclooctadiène
Cp	cyclopentyle
CPG	chromatographie en phase gaz
Cy	cyclohexyle
d	doublet
dd	doublet dédoublé
de	excès diastéréoisomérique
DMF	*N,N*-diméthylformamide
ee	excès énantiomérique
FDA	Food and Drug Administration
GC/MS	CPG couplée à un spectromètre de masse
HMG-CoA	3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
m	multiplet
MPV	Meerwein-Ponndorf-Verley
MSHR	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
MTPA	acide α-méthoxy-α-(trifluorométhyl)phénylacétique
ppm	partie par million
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
S	substrat
s	singulet
t	triplet
TBDMS	éther de diméthyltertiobutylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofuranne

Introduction

"Celui qui n'éclate pas de rire, lorsqu'il se penche pour regarder ses pieds nus, celui-là n'a soit aucun sens de l'humour, soit aucun sens de la symétrie", constatait Descartes au XVII^{ème} siècle.

Nos pieds, tout comme nos mains, sont en effet symétriques, images l'un de l'autre dans un miroir. Mais nos deux pieds, ou nos deux mains, ne sont pas superposables : ce sont des objets "chiraux" — du grec *kheir* : main. La main droite est dite "énantiomère" de la main gauche — du grec *enantios* : contraire.

Cette propriété de chiralité se retrouve partout dans la nature, à l'échelle macroscopique (enroulement dextre ou sénestre des coquilles d'escargot) comme à l'échelle moléculaire (carbone présentant quatre substituants différents, dit "carbone asymétrique").

La chiralité intervient dans la reconnaissance moléculaire. Elle intéresse donc particulièrement les secteurs de la chimie mettant en jeu des molécules biologiquement actives : agrochimie, arômes et parfums et surtout pharmacie. Savoir séparer ou préparer chaque énantiomère d'un principe actif afin d'en étudier les propriétés vis-à-vis d'une cible biologique est un aspect fondamental de la recherche de nouveaux produits.

Parmi les méthodes développées dans cette optique, la catalyse asymétrique à l'aide de complexes organométalliques chiraux s'est révélée particulièrement efficace. L'hydrogénation asymétrique en phase homogène de doubles liaisons est ainsi un procédé élégant pour synthétiser de nombreuses molécules optiquement actives présentant une activité biologique.

Dans ce contexte, nous avons étudié l'hydrogénation asymétrique de dicétoesters, ouvrant une voie d'accès à des hydroxycétoesters, dihydroxyesters et hydroxylactones optiquements actifs.

Dans une première partie, après avoir rappelé l'importance des alcools chiraux fonctionnalisés, nous présenterons les méthodes traditionnellement utilisées pour les préparer, en insistant sur les résultats acquis en hydrogénation asymétrique de cétones. Nous introduirons ensuite les substrats sur lesquels portent nos travaux.

Ces travaux, développés en deux chapitres — hydrogénation asymétrique d'α,γ-dicétoesters et hydrogénation asymétrique d'un β,δ-dicétoester —, seront exposés dans la seconde partie de ce mémoire.

Chapitre I

Alcools chiraux fonctionnalisés

1. Pourquoi des molécules énantiomériquement pures ?

Dans le domaine de la pharmacie, la part des médicaments commercialisés sous forme énantiomériquement pure (ee* ≥ 98%) ne cesse d'augmenter depuis dix ans. En 1997, les ventes mondiales de ces molécules étaient en croissance de 21% par rapport à l'année précédente, atteignant 90 milliards de $,[1] valeur bien supérieure aux 60 milliards de $ qu'une projection estimait en 1995.[2] Un tel essor des médicaments énantiopurs s'explique aisément.

Une molécule biologiquement active intéragit avec un ou plusieurs sites spécifiques d'un organisme vivant, enclenchant ainsi des processus qui conduisent à la réponse biologique. La complémentarité structurale entre le récepteur biologique et la molécule est la clé de ce mécanisme.

Or généralement, les biomolécules sont présentes sous forme énantiomériquement pure : ainsi, les acides aminés des protéines sont tous de configuration *L*, les sucres des nucléotides de l'ARN, de configuration *D*.[3]

Cette homochiralité laisse attendre des intéractions différentes entre les biomolécules et chaque stéréoisomère d'un produit de synthèse. Prenons l'exemple de la Cérivastatine développée par Bayer. Cet inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase permet de réguler la biosynthèse du cholestérol. Quatre stéréoisomères de la Cérivastatine sont possibles mais le (3*R*,5*S*) est 550 fois plus actif que son énantiomère (3*S*,5*R*) et 550 à 3700 fois plus actif que les diastéréoisomères (3*R*,5*R*) et (3*S*,5*S*).[4] L'adéquation stéréoisomérique entre le principe actif et le biorécepteur est donc un facteur capital dans l'efficacité d'un médicament.

D'une manière générale, l'utilisation d'un principe actif sous forme énantiomériquement pure et non plus sous forme racémique présente de nombreux avantages.[5] En dehors d'une réduction économiquement appréciable de la dose totale administrée, la maîtrise des effets du médicament s'en trouve améliorée et les risques d'un mélange mi-bénéfique, mi-néfaste sont exclus.

Pour ces dernières raisons, le développement de médicaments énantiopurs est quasiment imposé par les autorités de tutelle (Food and Drug Administration – FDA – aux USA et Council for Proprietary Medicinal Products en Europe). De fait, les stéréoisomères non actifs ou provoquant des effets secondaires sont

---

* excès énantiomérique : ee = $|R - S| / (R + S)$.

1 Stinson, S.C., *Chem. & Eng. News*, **1998**, sept. 21, 83.

2 Stinson, S.C., *Chem. & Eng. News*, **1995**, oct 9, 44.

3 Brack, A., Hors-série *Pour la science*, **1998**, *juillet*, 36.

4 Angerbauer, R., *3rd International Conference on the Scale-up of Chemical Processes*, Jersey, September 21-24, **1998**.

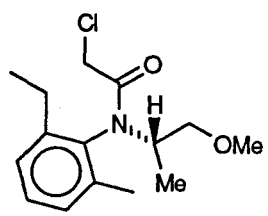
5 Juaristi, E., *Anales de Quimica Int. Ed.*, **1997**, *93*, 135.

considérés comme des impuretés et les compagnies pharmaceutiques doivent fournir des justifications de plus en plus sévères pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament racémique. La FDA envisagerait même de retirer du marché des médicaments commercialisés sous forme racémique pour leur substituer des produits énantiopurs plus sûrs.[6]

Considérant ces différents points, il n'est pas étonnant de voir qu'actuellement environ 80% des médicaments entrant en phase de développement sont chiraux, et sous forme d'un unique énantiomère.[6]

Le même type de raisonnement peut être mené pour les molécules utilisées en agrochimie, en parfumerie, ou en tant qu'additifs alimentaires. Un exemple très représentatif est celui du (*S*)-metolachlor, herbicide produit par Novartis via l'hydrogénation asymétrique d'une imine, à raison de 10000 tonnes par an (figure 1).[7]

figure 1



(*S*)-metolachlor
(2 diastéréoisomères)

2. De l'intérêt des alcools chiraux fonctionnalisés

La synthèse d'un composé organique consiste en l'élaboration de la chaîne hydrocarbonée et en la mise en place des groupements fonctionnels souhaités, en respectant une certaine stéréochimie. Partant de molécules à quelques carbones, la croissance de la chaîne se fait par l'intermédiaire de réactions au niveau des groupements fonctionnels. Lors de ces réactions, on peut introduire la chiralité ou, si elle est déjà présente, conserver ou inverser la configuration du carbone asymétrique.

---

6 Richards, A. ; McCague, R., *Chemistry & Industry*, 1997, *June* 2, 422.
7 Blaser, H.-U. ; Spindler, F., *Topics in Catalysis*, 1997, *4*, 275.

Si les alcools chiraux et leurs dérivés entrent souvent dans la synthèse de molécules cibles, c'est grâce à plusieurs facteurs :

- la présence d'un groupement fonctionnel supplémentaire permet de poursuivre la synthèse,
- ils introduisent un carbone asymétrique dans la molécule,
- la fonction alcool peut être requise dans le composé final, mais également peut être transformée facilement en un autre groupement fonctionnel (amine, thiol...), tout en maîtrisant la stéréochimie de cette étape.

L'exemple de la synthèse de l'Indolizidine 223 AB, alcaloïde présentant une activité neuromusculaire prononcée,[8] résume bien les intérêts combinés des alcools chiraux fonctionnalisés (schémas 1-3).

schéma 1 : synthèse de l'intermédiaire A

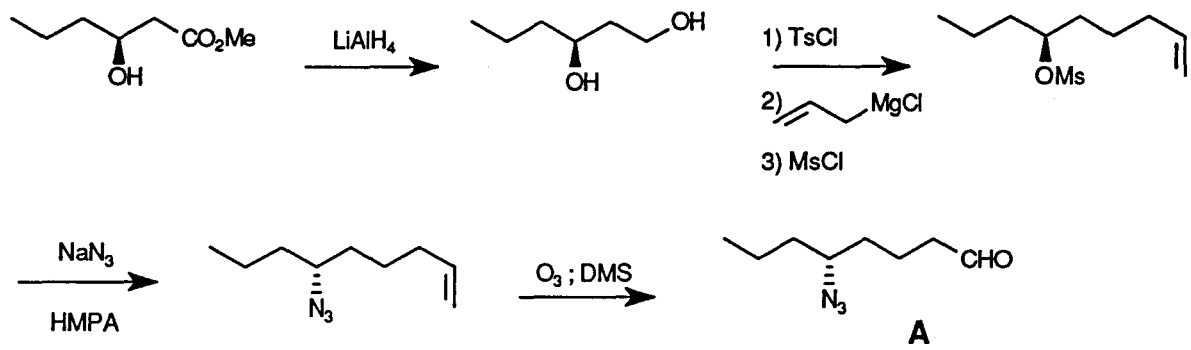
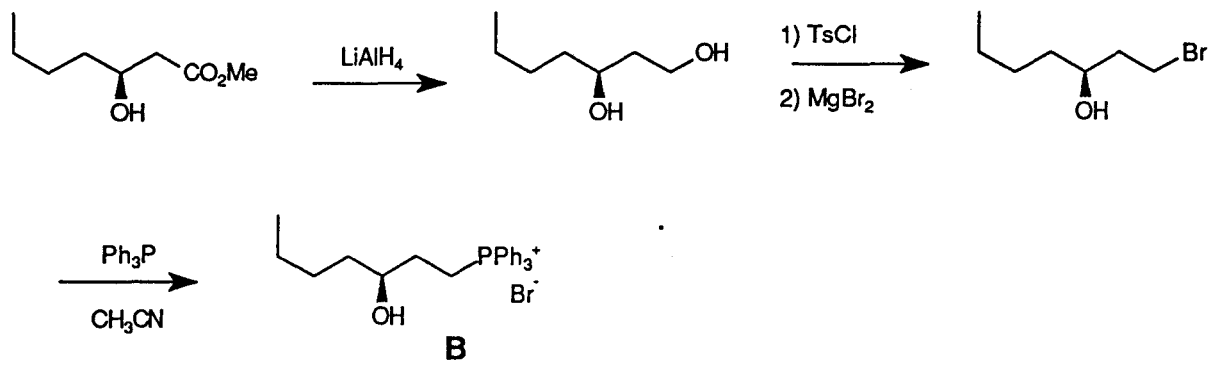
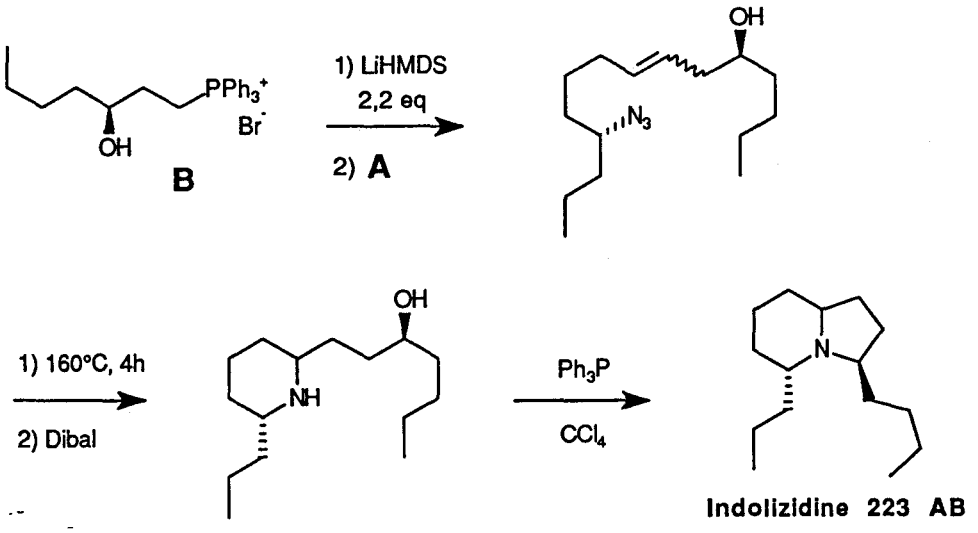


schéma 2 : synthèse de l'intermédiaire B



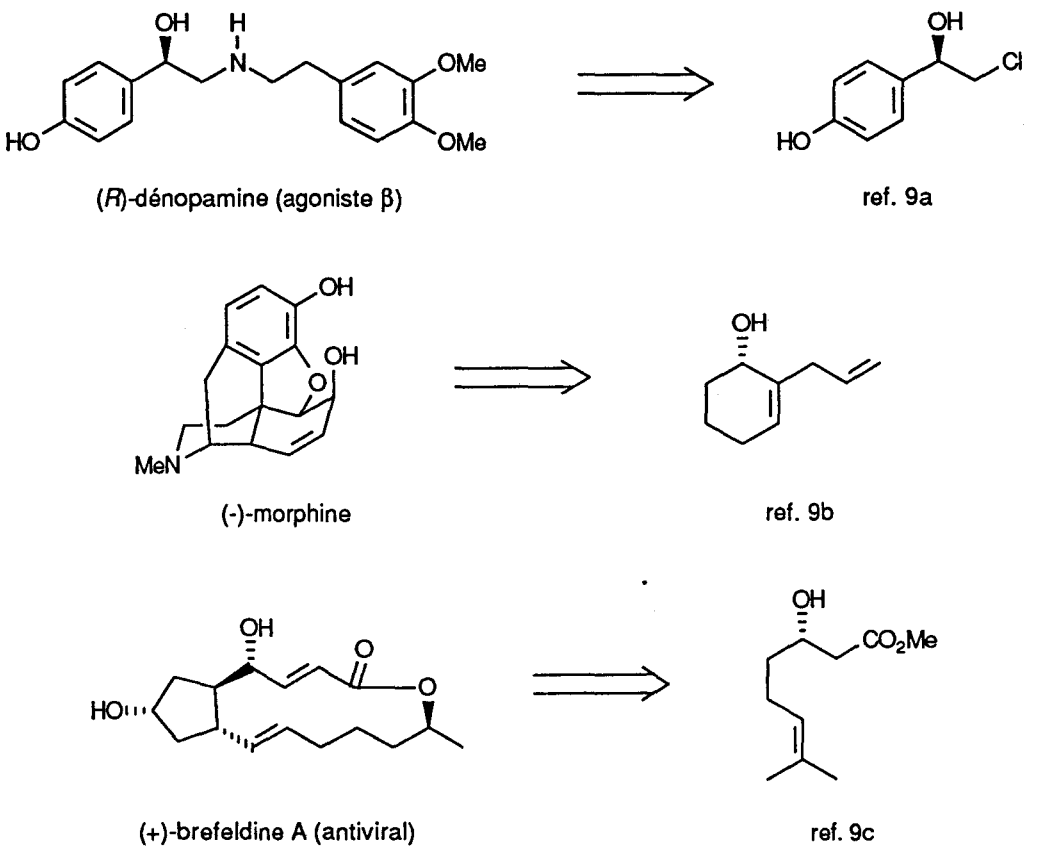
8 Taber, D.F. ; Deker, P.B. ; Silverberg, L.J., *J. Org. Chem.*, 1992, *57*, 5990.

schéma 3 : synthèse de l'indolizidine 223 AB



Le schéma 4 présente quelques exemples de composés obtenus par l'intermédiaire d'alcools chiraux fonctionnalisés.[9]

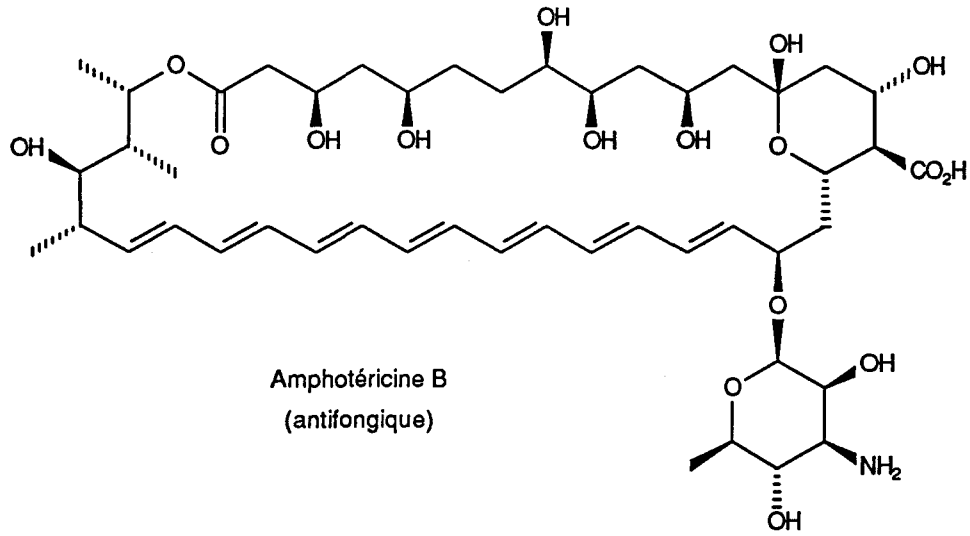
schéma 4



9 a) Corey, E.J. ; Link, J.O., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 442.
b) Hong, C.Y. ; Kado, N. ; Overman, L.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11028.
c) Taber, D.F. ; Silverberg, L.J. ; Robinson, E.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6639.

D'une manière générale, de nombreuses molécules biologiquement actives possèdent une fonction alcool, voire des segments polyols. C'est le cas par exemple pour les antibiotiques de type polyène macrolide (figure 2).[10]

figure 2

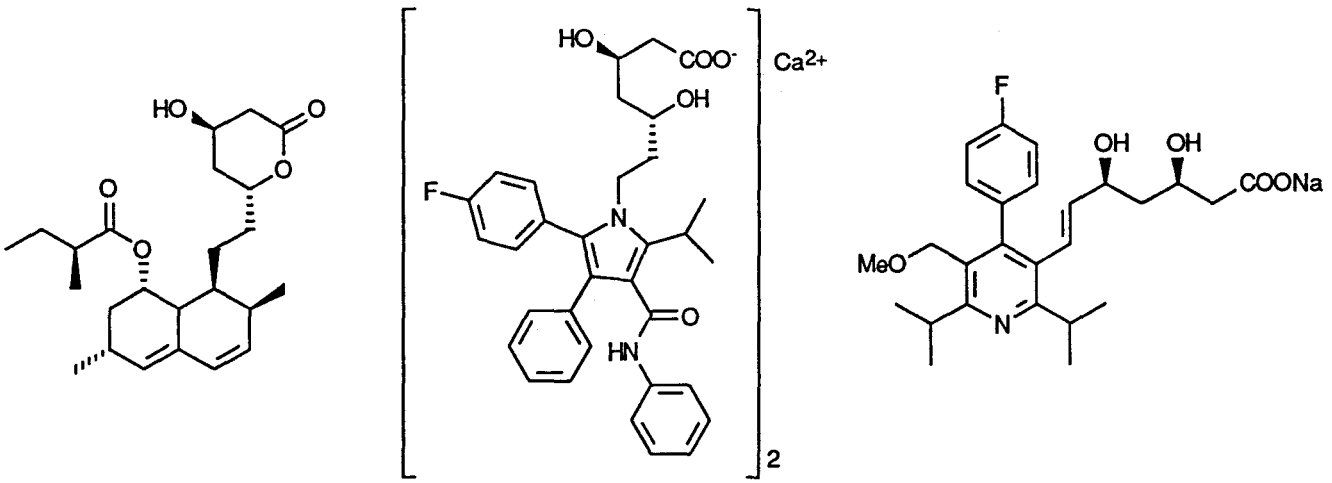


Amphotéricine B
(antifongique)

Beaucoup plus simplement, des composés présentant une unité *syn*-1,3-diol font l'objet d'un nombre considérable d'études,[11] de par l'intérêt commercial qu'ils représentent. En effet, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont des médicaments hypocholestérolémiants en plein essor.[1] Leurs ventes, qui représentaient 8,4 milliards de dollars en 1997, devraient croître de 16% par an pour atteindre 17,6 milliards de dollars en 2002. Or, si plusieurs structures sont efficaces, elles possèdent toutes un motif commun, élément fondamental dans l'activité du médicament : un fragment *syn*-3,5-dihydroxycarboxylique ou son correspondant *anti*-β-hydroxy-δ-lactone (figure 3).

10 Schneider, C. , *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1375.
11 a) Rosen, T. ; Heathcock, C.H., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4909.
b) Yadav, V.K. ; Kapoor, K.K., *Indian J. Chem. Sec B*, **1996**, *35*, 1125.

figure 3



Lovastatine Atorvastatine Cérivastatine

Face à l'importance des molécules possédant une fonction alcool (souvent secondaire) portée par un carbone asymétrique, diverses méthodes d'obtention de ces composés ont été développées. Nous évoquerons dans les paragraphes suivants les principales méthodes de synthèse asymétrique, mais il est bien entendu possible de passer par la résolution d'un racémique ou de partir d'un composé naturel énantiopur.

3. Synthèse d'alcools optiquement actifs

Les différentes synthèses asymétriques aboutissant à un alcool optiquement actif, fonctionnalisé ou non, font intervenir la création de liaisons C—C, C—O, ou C—H et O—H.[12]

3.1. Formation d'une liaison carbone-carbone

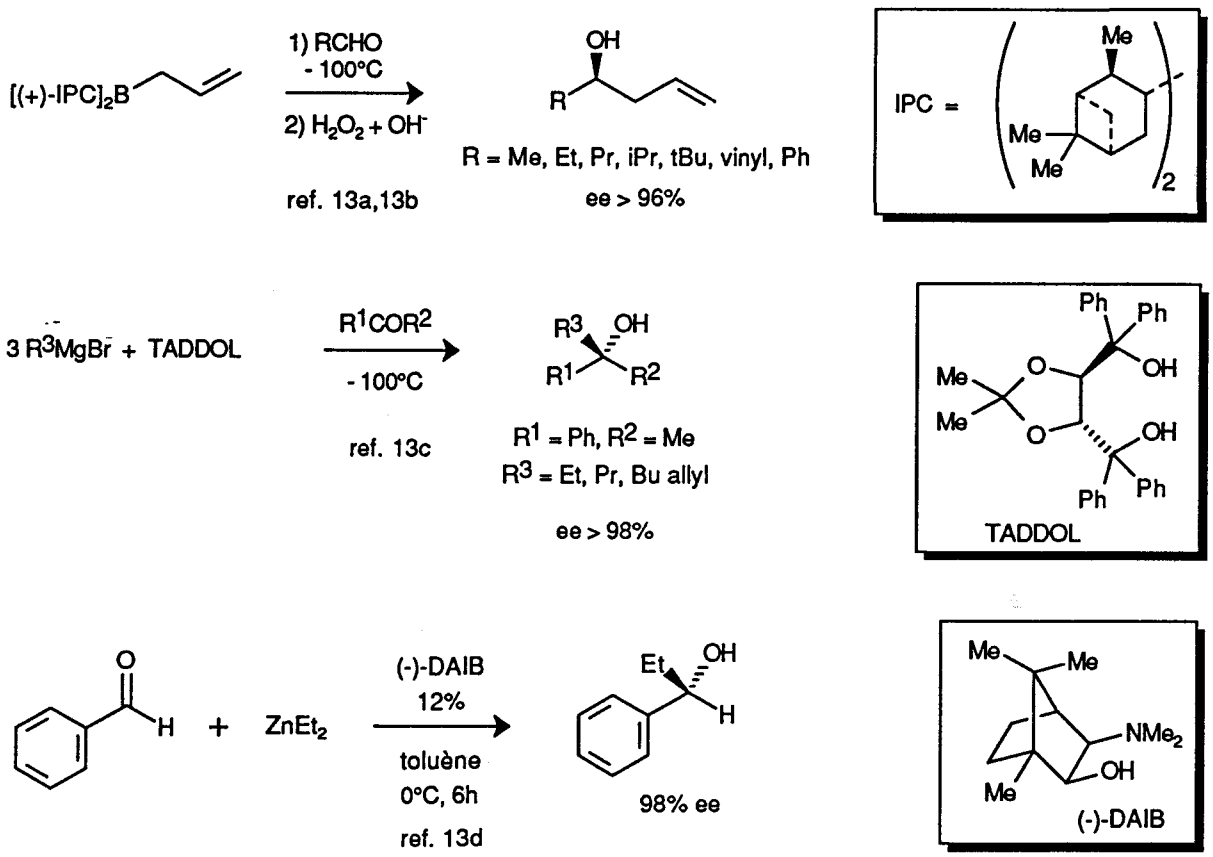
L'addition d'un nucléophile sur une double liaison C=O conduit à la formation d'un alcool. On retrouve dans ce cadre les additions d'organomagnésiens, d'organozinciques..., et les réactions de type aldol, qui permettent la synthèse de composés β-hydroxycarbonylés.

---

12 a) Noyori, R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley : New York, 1994.
b) Nógrádi, M., *Stereoselective Synthesis*, VCH : Weinheim ; NewYork, 1995.
c) Ojima, I., Ed., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH : New York, 1993.

La stéréosélectivité de la réaction peut être induite de plusieurs manières : soit l'un des deux réactifs présente déjà un centre chiral (addition diastéréosélective), soit l'asymétrie est induite par un additif chiral, éventuellement en quantité catalytique. Le schéma 5 en donne quelques exemples.[13]

schéma 5



3.2. Formation d'une liaison carbone-oxygène

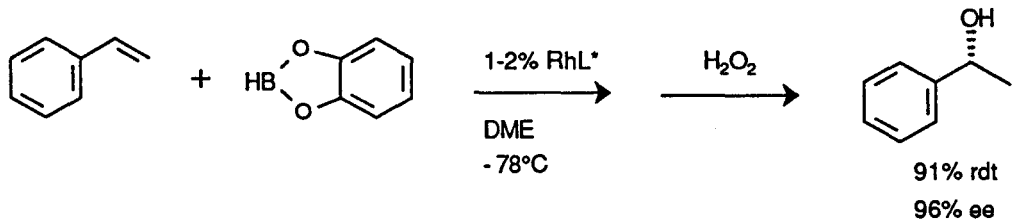
L'hydroboration d'une oléfine, suivie d'une oxydation, conduit à un alcool secondaire. Elle peut être menée avec un réactif chiral (par exemple, diisopinocampheylborane : $[IPC]_2BH$), ou en présence d'un catalyseur chiral à base de rhodium (schéma 6).[14]

---

13 a) Racherla, U.S. ; Brown, H.C., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 401.
b) Brown, H.C. ; Randad, R.S. ; Bhat, K.S. ; Zaïdlewicz, M. ; Racherla, U.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2389.
c) Weber, B. ; Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 228.
d) Noyori, R. ; Suga, S. ; Kawai, K. ; Okada, S. ; Kitamura, M; ; Ogumi, N. ; Hayashi, M. ; Kaneko, T. ; Matsuda, Y., *J. Organomet, Chem.*, **1990**, *382*, 19.

14 a) Hayashi, T. ; Matsumoto, Y. ; Ito, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3426.
b) Sato, M. ; Miyama, N. ; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 231.
c) Zhang, J. ; Lou, B. Guo, G. ; Dai, L., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1670.

schéma 6



RhL* = 1/2 $[Rh(COD)_2][BF_4]$ + (*R*)-BINAP

Par ailleurs, l'époxydation asymétrique d'une oléfine suivie de l'ouverture du cycle par un nucléophile ou d'une carbométhoxylation régiosélective,[15] ou encore la dihydroxylation asymétrique sont d'autres voies d'accès à des alcools chiraux et des diols 1,2-*syn*. Ces réactions sous leur forme catalytique ont fait l'objet de nombreuses études par les groupes de Sharpless et Jacobsen.[12c]

Si toutes les voies présentées jusqu'ici peuvent conduire à des résultats intéressants, elles ne constituent pas pour autant une méthode générale pour l'obtention d'alcools secondaires chiraux. Le schéma le plus simple pour cela reste la réduction asymétrique d'une fonction cétone. Cette technique est de plus tout à fait compatible avec les synthèses de molécules-cibles, qui font souvent appel à des synthons de haut degré d'oxydation,[16] et permet de créer le centre chiral dans les derniers stades de la synthèse, évitant les problèmes de racémisation ultérieurs.

3.3. *Réduction asymétrique de cétones*[17]

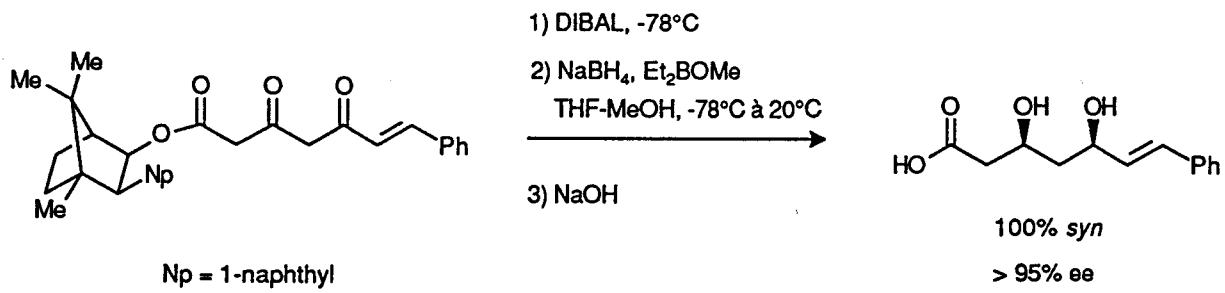
Lors de la réduction, l'inducteur chiral est présent soit en quantité stoechiométrique, soit en quantité catalytique.

Une des premières possibilités envisagées fut de greffer temporairement un auxiliaire chiral sur le composé à réduire. Cette méthode peu pratique tombe en désuétude mais est parfois encore utilisée, comme dans l'exemple du schéma 7.[18]

---

15 Hinterding, K. ; Jacobsen, E.N., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2164.
16 Schmid, R. ; Broger, E.A., *Abstract of Chiral Europe 94*, Nice, **1994**.
17 a) Itsuno, S., *Organic Reactions*, **1998**, *52*, chap. 2.
b) Caille, J.C. ; Bulliard, M. ; Laboue, B., *Informations Chimie*, **1995**, *369*, 133.
18 Bhaskar Reddy, G. ; Minami, T. ; Hanamoto, T. ; Hiyama, T., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5752.

schéma 7



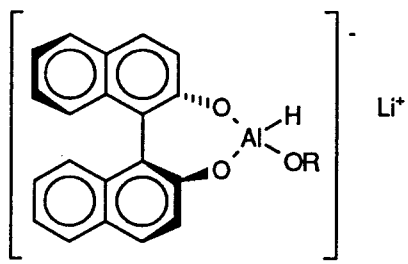
Np = 1-naphthyl

100% *syn*

> 95% ee

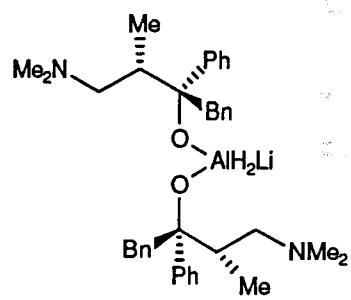
Par ailleurs, la modification d'un agent réducteur conventionnel par 1 équivalent ou plus d'un ligand chiral optiquement pur a fait l'objet de nombreuses études, conduisant à une grande variété de modifieurs chiraux. Parmi les réactifs les plus classiques, nous citerons les dérivés de $LiAlH_4$ (LAH) tels que le BINAL-H (LAH + 1 équiv. 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl + 1 équiv. ROH) et le réactif de Yamagushi-Mosher (LAH + 2 équiv. d'alcool de Darvon) et les organoboranes chiraux tels que l'Alpine-Borane® (B-(3-pinanyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonane) et le DIP-Cl® (B-chlorodiisopinocampheylborane) (figure 4).

figure 4

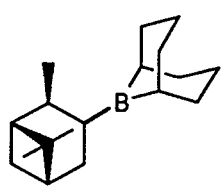


R = Me, Et

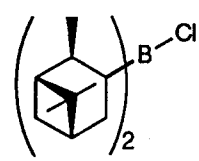
(*S*)-BINAL-H



réactif de Yamagushi-Mosher



Alpine-Borane®



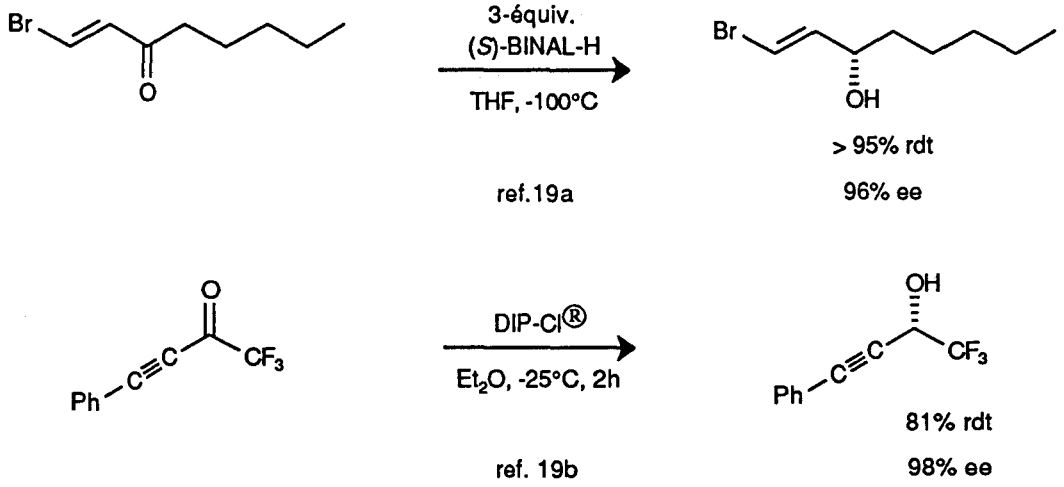
DIP-Cl®

Ces réactifs permettent d'atteindre de bons niveaux d'excès énantiomériques (schéma 8) mais ils nécessitent souvent l'emploi de températures très basses et surtout, sont utilisés en quantité au minimum stoechiométrique.[19]

---

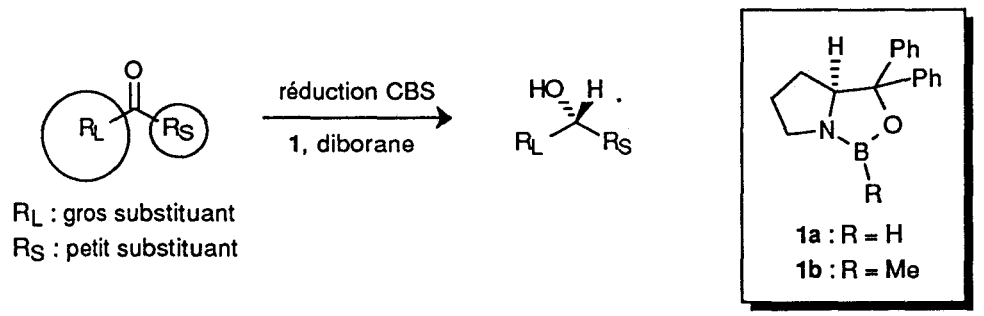
19 a) Noyori, R. ; Tomino, I. ; Nishizawa, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5843.

schéma 8



Des approches catalytiques de la réduction asymétrique des cétones, potentiellement beaucoup plus intéressantes, sont possibles. L'une des plus connues, développée principalement par Corey,[20] est la mise en oeuvre conjointe de diborane et d'oxazaborolidines qui jouent le rôle de catalyseur (réduction CBS). Les oxazaborolidines les plus employées sont dérivées de la proline (figure 5). Le composé **1a** peut être préparé *in situ* en mélangeant le (*R*)- ou (*S*)-diphénylprolinol et du BH_3 complexé. Le dérivé méthylé **1b** est plus stable et plus énantiosélectif. Cette catalyse par les oxazaborolidines présente l'avantage d'être bien comprise au niveau mécanistique, ce qui permet de prédire le comportement d'un substrat. En effet, la discrimination énantiofaciale se fait principalement sur des critères de dissymétrie stérique des substituants de la cétone (figure 5). Autre atout, le diphénylprolinol est recyclable.

figure 5

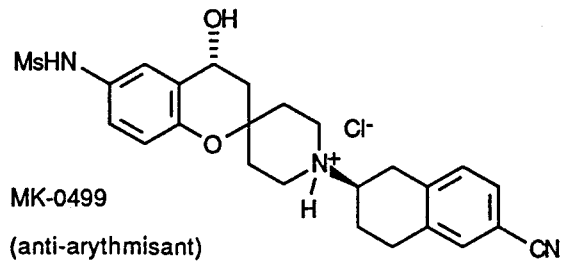


b) Ramachandran, P.V. ; Teodorovic, A.V. ; Gong, B. ; Brown, H.C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1075.

20 Corey, E.J. ; Helal, C.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1986.

Cette technique est souvent utilisée, au niveau du laboratoire comme sur le plan industriel. Ainsi, les figures 6a et 6b présentent trois exemples de médicaments en développement chez Merck qui sont obtenus avec une étape de réduction catalysée par des oxazaborolidines.[21]

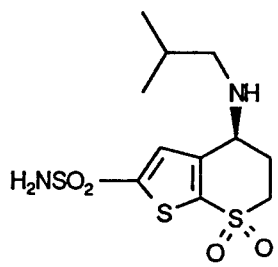
figure 6a



MK-0499
(anti-arythmisant)

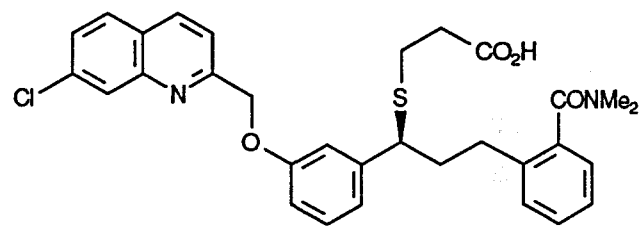
ref. 21a, 21b

figure 6b



MK-0417
(traitement des glaucomes)

ref. 21c



L-691698
(antagoniste du leukotriène D_4)

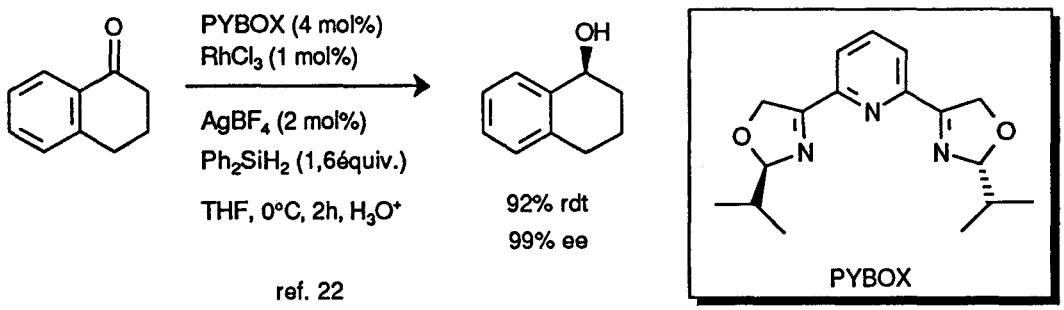
ref. 21d

Néanmoins, la réduction CBS n'est pas capable de réduire énantiosélectivement les cétones manquant de dissymétrie stérique. De plus, si les oxazaborolidines sont présentes en quantité catalytique, un réactif stoechiométrique coûteux est employé (BH_3.THF, BH_3.Me_2S ou catécholborane). De même, les silanes utilisés en hydrosilylation asymétrique de cétones sont onéreux, mais cette méthode est parfois un bon moyen de synthèse d'alcools secondaires chiraux.[12a] Les catalyseurs principalement décrits pour cette réaction associent le rhodium à une diphosphine chirale (DIOP, DuPHOS) ou à un ligand

21 a) Tschaen, D.M. ; Abramson, L. ; Cai, D. ; Desmond, R. ; Dolling, U.-H. ; Frey, L. ; Karady, S. ; Shi, Y.-J. ; Verhoeven, T.R., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4324.
b) Shi, Y.-J. ; Cai. D. ; Dolling, U.-H. ; Douglas, A.W. ; Tschaen, D.M. ; Verhoeven, T.R., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6409.
c) Jones, T.K. ; Mohan, J.J. ; Xavier, L.C. ; Blacklock, T.J. ; Mathre, D.J. ; Sohar, P. ; Turner Jones, E.T. ; Reamer, R.A. ; Roberts, F.E. ; Grabowski, E.J.J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 763.
d) Larsen, L.D. ; Corley, E.G. ; King, A.O. ; Carroll, J.D. ; Davis, P. ; Verhoeven, T.R. ; Reider, P.J. ; Labelle, M. ; Gauthier, J.Y. ; Xiang, Y.B. ; Zamboni, R.J., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3398.

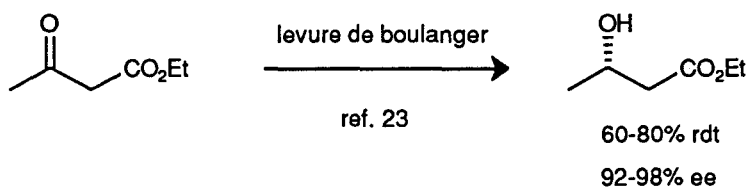
non phosphoré tel que la bisoxazoline pyridine de symétrie C_2 PYBOX, introduite pour l'hydrosilylation asymétrique de cétones simples (schéma 9).[22]

schéma 9



L'hydrosilylation asymétrique catalytique de cétones fonctionnelles (cétoesters par exemple) ne conduit cependant pas à d'excellentes énantiosélectivités, ce que permet en revanche la réduction à l'aide d'enzymes ou de levures (schéma 10).[23] Malheureusement, la mise en œuvre de ces réactions n'est pas toujours facile ou adaptée à une production industrielle (hautes dilutions, contrôle du pH...) — même si de grands progrès ont été réalisés[24] —, les rendements sont souvent modestes et l'accès aux deux énantiomères n'est pas toujours possible.

schéma 10



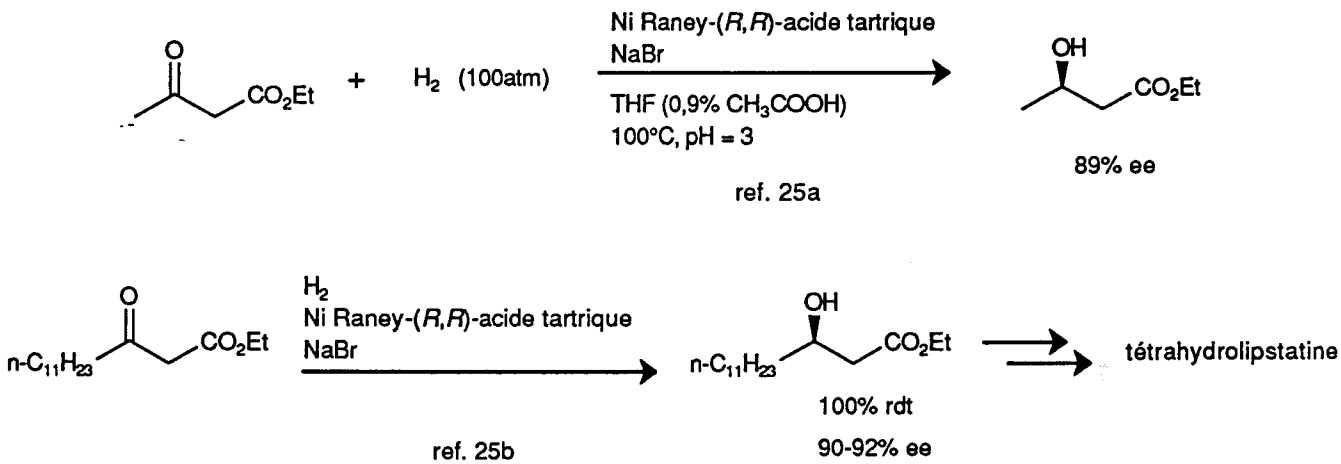
Face aux inconvénients de ces diverses méthodes, l'hydrogénation asymétrique présente plusieurs avantages. Ainsi, la source d'hydrogène (H_2 ou iPrOH) est bien meilleur marché que les réducteurs précédemment cités et, dans le cas d'une hydrogénation par H_2, le rendement moléculaire de la réaction est de 100%. Cette hydrogénation catalytique peut être effectuée en phase hétérogène (source = H_2) ou le plus souvent homogène (par l'hydrogène moléculaire ou par transfert d'hydrogène).

---

22 Nishiyama, H. ; Kondo, M. ; Nakamura, T. ; Itoh, K., *Organometallics*, **1991**, *10*, 500.
23 Nakamura, K. ; Higaki, M. ; Ushio, K; Oka, S. ; Ohno, A., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4213.
24 Federsel, H.-J., *Endeavour*, **1994**, *18*, 164.

Les atouts de la catalyse hétérogène[12a] résident dans la facilité d'utilisation et de séparation du catalyseur solide ainsi que dans la possibilité d'employer des réacteurs à flux continu. L'hydrogénation énantiosélective de l'acétoacétate d'éthyle et d'analogues supérieurs est réalisable avec un catalyseur à base de Nickel modifié par l'acide tartrique, conduisant à de bons excès énantiomériques (schéma 11).[25] Elle a été mise en œuvre au stade industriel chez Hoffmann-La Roche dans le cadre de la synthèse de la tétrahydrolipstatine, un inhibiteur de la lipase pancréatique.[16]

schéma 11



Toutefois, la caractérisation précise du catalyseur hétérogène et la compréhension des mécanismes réactionnels de l'hydrogénation asymétrique hétérogène ne sont pas aisées. De ce fait les modifications des catalyseurs en vue d'une application spécifique sont hasardeuses, d'autant plus que les conditions réactionnelles pour leur synthèse sont ténues (problèmes de reproductibilité). En comparaison, les complexes organométalliques utilisés en phase homogène sont mieux définis et une véritable bibliothèque de ligands chiraux est de nos jours disponible, permettant de choisir finement un système catalytique adapté à la cétone à réduire.

25 a) Izumi, Y., *Adv. Cat.*, **1983**, 32, 215.
b) Blaser, H.-U. ; Müller, M., "Enantioselective Catalysis by Chiral Solids: Approaches and Results", in Guisnet, M. ; Barrault, J. ; Bouchoule, C. ; Duprez, D. ; Pérot, G. ; Maurel, R. ; Montassier, C., eds, *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals II*, p.73, Elsevier, Amsterdam, **1991**.

Nous présenterons dans le chapitre suivant les systèmes catalytiques les plus efficaces et montrerons l'outil puissant qu'est l'hydrogénation asymétrique en phase homogène pour la préparation d'alcools chiraux fonctionnalisés.

4. Hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes organométalliques

4.1. Réduction par l'hydrogène moléculaire

Les complexes organométalliques utilisés pour l'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons C=O associent un métal de transition du groupe VIII — rhodium, ruthénium ou iridium — à un ligand bidentate chiral L_2^*, très souvent une diphosphine.

Pour une hydrogénation donnée, l'efficacité d'un système catalytique se juge selon plusieurs critères : les performances en termes de sélectivité (chimio-, régio-, diastéréo- et énantiosélectivité) et d'efficacité (activité catalytique et productivité — en fonction du rapport cétone/métal), ainsi que la facilité et le coût d'accès au système catalytique. Comme nous le verrons dans les paragraphes suivants, les ligands et les complexes organométalliques utilisés sont rarement obtenus facilement, mais ils permettent d'atteindre d'excellents résultats pour l'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnelles et de cétones simples, d'où le développement de ces systèmes.

4.1.1. Principaux systèmes catalytiques

4.1.1.1. Types de ligands

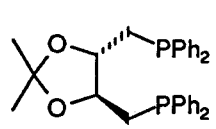
Les premières hydrogénations asymétriques rapportées indépendemment par Knowles[26] et Horner[27] en 1968 mettaient en oeuvre des complexes de Wilkinson[28] modifiés : la triphénylphosphine y était remplacée par une monophosphine telle que la méthyl-*n*-propylphénylphosphine, où le phosphore est asymétrique. En 1971, l'équipe de Kagan démontra avec la synthèse de la DIOP[29] que la chiralité du squelette carboné d'un ligand bidentate pouvait induire efficacement l'asymétrie.

---

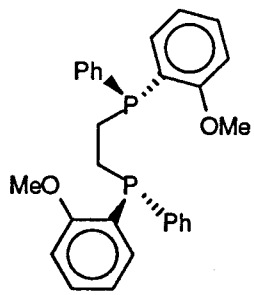
26 Knowles, W.S. ; Sabacky, M.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1445.
27 Horner, L. ; Siegel, H. ; Büthe, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *7*, 942.
28 Osborn, J.A. ; Jardine, F.H. ; Young, J.F. ; Wilkinson, J., *J. Chem. Soc. (A)*, **1966**, 1711.
29 Dang, T.-P. ; Kagan, H.B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 481.

Depuis lors, de nombreuses diphosphines chirales ont été synthétisées. Elles se différencient par la structure de la chaîne carbonée entre les deux atomes de phosphore, par la nature des substituants portés par ces derniers et par le type de chiralité. Les figures 7 et 8 rassemblent les diphosphines les plus fréquemment citées dans la littérature ainsi que quelques ligands performants récemment synthétisés.

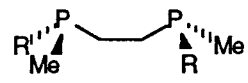
figure 7



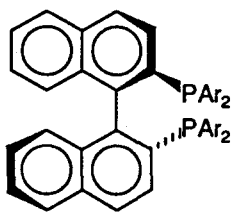
(*S,S*)-DIOP



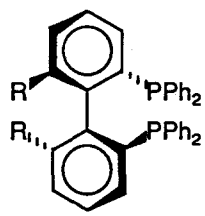
(*R,R*)-DIPAMP



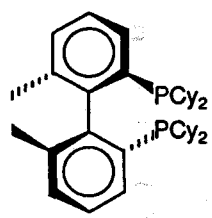
BisP*
R = tBu ou 1-adamantyl



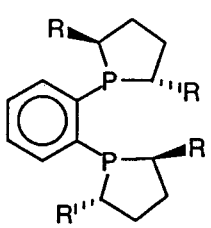
Ar = Ph : (*R*)-BINAP
Ar = *p*-Me-C_6H_4 : (*R*)-Tol-BINAP



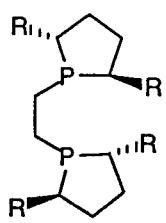
R = Me : (*S*)-BIPHEMP
R = OMe : (*S*)-MeO-BIPHEP



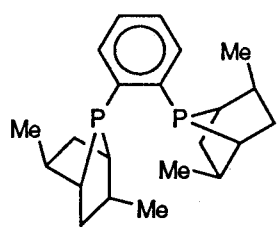
(*R*)-BICHEP



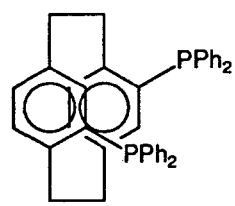
(*S,S*)-R-DuPHOS
R = Me, Et, Pr, iPr...



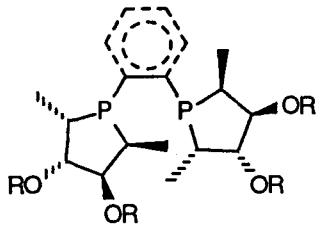
(*R,R*)-R-BPE
R = Me, Et, Pr, iPr...



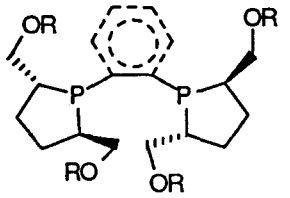
(*R,S,R,S*)-Me-PennPhos



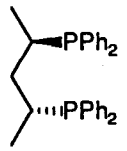
(*S*)-[2.2]PHANEPHOS



RoPHOS
R = Bn, Me



BASPHOS
R = Bn, Me, H



(*R,R*)-BDPP

De nombreuses diphosphines chélatantes présentent une symétrie C_2 (figure 7). Les ligands portant un phosphore stéréogénique (dont la DIPAMP[30] de Knowles reste l'exemple le plus connu) connaissent actuellement un nouvel essor,[31] avec en particulier les BisP* du groupe d'Imamoto.

Parmi les ligands dont la chiralité n'est pas due au phosphore, la BINAP,[32] diphosphine atropoisomérique, est remarquablement efficace. Afin de s'affranchir des brevets sur les complexes associés à ce ligand (compagnie Takasago)[33], de nombreux analogues de type atropoisomérique ont été synthétisés,[34] dont les plus connus sont les BIPHEMP[35] et MeO-BIPHEP[36]

---

30 Knowles, W.S. ; Sabacky, M.J. ; Vineyard, B.D. ; Weinkauff, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2567.

31 a) Robin, F. ; Mercier, F. ; Ricard, L. ; Mathey, F. ; Spagnol, M., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *3*, 1365.
b) Stoop, R.M. ; Mezetti, A. ; Spindler, F., *Organometallics*, **1998**, *17*, 668.
c) Imamoto, T. ; Watanabe, J. ; Wada, Y. ; Masuda, H. ; Yamada, H. ; Tsuruta, H. ; Matsukawa, S. ; Yamaguchi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1635.

32 Miyashita, A. ; Yasuda, A. ; Takaya, H. ; Toriumi, K. ; Ito, T. ; Souchi, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932.

33 a) Yoshikawa, S. ; Saburi, I.T. ; Ishii, Y. ; Akutagawa, S., *US Patent*, **1987**, 4691037.
b) Taketomi, T. ; Kumobayashi, H., *US Patent*, **1990**, 4906773.
c) Sayo, N. ; Saito, T. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R. ; Takaya, H., *US Patent*, **1990**, 4916252.
d) Sayo, N. ; Saito, T. ; Okeda, Y. ; Nagashima, H. ; Kamohayashi, H., *US Patent*, **1991**, 4981992.

34 a) Benincori, T. ; Brenna, E. ; Sannicolò, F. ; Trimarco, L. ; Antognazza, P. ; Cesarotti, E. ; Demartin, F. ; Pilati, T., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6244.
b) Benincori, T. ; Brenna, E. ; Sannicolò, F. ; Trimarco, L. ; Antognazza, P. ; Cesarotti, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 685.
c) Murata, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Synlett*, **1991**, 827.
d) Yamamoto, N. ; Murata, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1085.
e) Mashima, K. ; Kusano, K-h. ; Sato, N. ; Matsumura, Y-i. ; Nozaki, K. ; Kumobayashi, H. ; Sayo, N. ; Hori, Y. ; Ishizaki, T. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3064.
f) Zhang, X. ; Mashima, K. ; Koyano, K. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H., *J. Chem. Soc., Perkin Tr. 1*, **1994**, 2309.
g) Ohta, T. ; Tonomura, Y. ; Nozaki, K. ; Takaya, H. ; Mashima, K., *Organometallics*, **1996**, *15*, 1521.

35 Schmid, R. ; Cereghetti, M. ; Heiser, B. ; Schönholzer, P. ; Hansen, H.-J., *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 897.

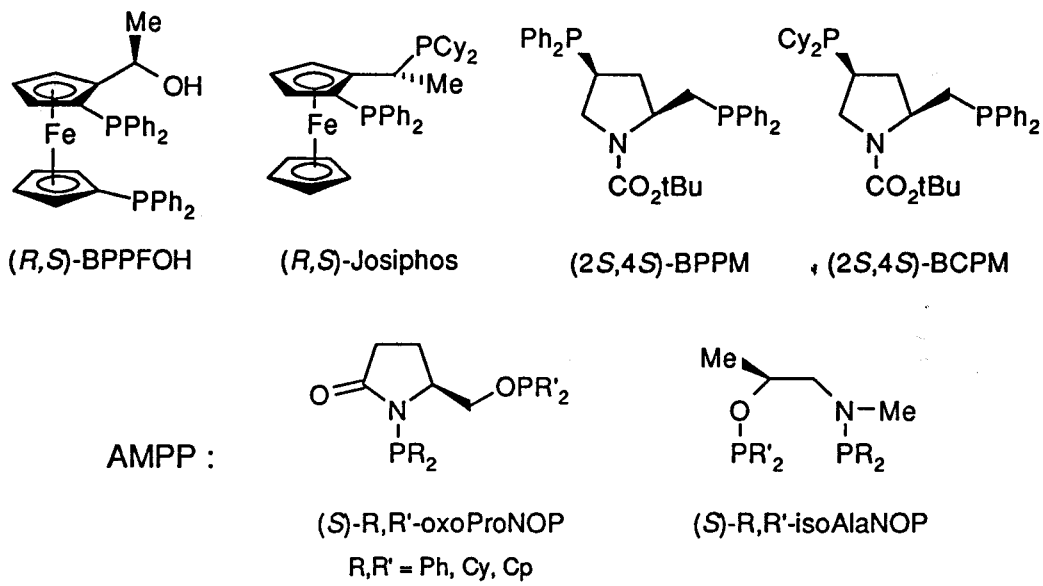
36 Schmid, R. ; Foricher, J. ; Cereghetti, M. ; Schönholzer, P., *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 370.

développées par Hoffmann-La Roche, et la BICHEP[37] de Takaya. Plus récemment, un ligand atropoisomérique d'accès plus aisé a été synthétisé à partir d'un stéroïde.[38]

Dans les ligands de type DuPHOS et BPE,[39] développés par Burk pour Du Pont de Nemours, ou les PennPhos de Zhang,[40] les atomes de phosphore sont inclus dans des cycles. Les cycles phospholanes peuvent être fonctionnalisés comme dans les RoPHOS et BASPHOS de Börner, dont la synthèse part du *D*-mannitol.[41] Des ligands analogues aux DuPHOS mais avec un cycle phosphétane, les CnrPHOS viennent d'être mis au point par Marinetti et Genêt.[42]

La PHANEPHOS[43] présente quant à elle un squelette rigide [2.2]-paracyclophane. La structure 1,3-diphosphine de la BDPP ou Skewphos[44] est en comparaison beaucoup plus simple mais elle engendre aussi en général d'excellentes inductions asymétriques.

figure 8



---

37 Miyashita, A. ; Karino, H. ; Shimamura, J. ; Chiba, T. ; Nagano, K. ; Nohira, H. ; Takaya, H., *Chem. Lett.*, **1989**, 1849.

38 Enev, V. ; Ewers, Ch.L.J. ; Harre, M. ; Nickisch, K. ; Mohr, J.T., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7092.

39 Burk, M.J. ; Feaster, J.E. ; Nugent, W.A. ; Harlow, R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10125.

40 Jiang, Q. ; Jiang, Y. ; Xiao, D. ; Cao, P. ; Zhang, X., *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1100.

41 a) Holz, J. ; Quirmbach, M. ; Schmidt, U. ; Heller, D. ; Stürmer, R. ; Börner, A., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8031.
b) Holz, J. ; Börner, A. ; Stürmer, R., *CERC3, Young Chemists Workshop, "Homogeneous Catalysis"*, 21-24 Avril 1999, Rostock.

42 Marinetti, A. ; Genêt, J.-P. ; Jus, S. ; Blanc, D. ; Ratovelomanana-Vidal, V., *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1160.

43 Pye, P.J. ; Rossen, K. ; Reamer, R.A. ; Volante, R.P. ; Reider, P.J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4441.

44 a) MacNeil, P.A. ; Roberts, N.K. ; Bosnich, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2273.
b) Bakos, J. ; Toth, I. ; Heil, B. ; Marko, L., *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *279*, 23.

Les ligands présentés figure 8 ne possèdent pas de symétrie C_2. La BPPFOH de Hayashi et Kumada[45] et la Josiphos de Togni[46] sont des ligands ferrocényldiphosphine. La Josiphos présente de plus la caractéristique d'être un ligand dit "mixte" dialkylphosphino-diarylphosphine. L'influence des substituants des atomes de phosphore avait auparavant été étudiée par Achiwa avec les BPPM, BCPP, BCCP et la famille des "CPM",[47] introduisant ainsi la notion de "contrôle respectif" pour ce qui est de la participation des deux sites phosphines dans l'hydrogénation asymétrique.

La plupart des ligands précédemment cités conduisent à des complexes organométalliques actifs et énantiosélectifs pour l'hydrogénation de cétones. Ils sont donc très souvent utilisés. Cependant l'accès à ces ligands n'est généralement pas aisé, même pour les plus classiques. Ainsi, l'obtention des diphosphines atropoisomériques telles que la BINAP, la MeO-BIPHEP et ses dérivés, passe par une résolution de racémique.[48] Les ligands phospholanes tels que les DuPHOS, sont préparés à partir de diols-1,4 optiquement purs, eux-mêmes obtenus par hydrogénation asymétrique de β-cétoesters en présence de complexes Ru-BINAP, suivie d'un couplage électrochimique de Kolbe.[49] Quant aux BCPM et dérivés, leur synthèse nécessite une douzaine d'étapes à partir du chlorhydrate de l'ester éthylique de la 4-hydroxy-L-proline.[50]

Devant ces voies de synthèse fastidieuses, il est particulièrement intéressant de trouver des ligands accessibles en peu d'étapes à partir de composés naturels énantiopurs, peu onéreux et si possible variés. Un tel raisonnement a conduit au développement par notre laboratoire, en collaboration avec celui de Peiffer à Marseille, des amino(do)phosphine-phosphinites (AMPP),[51] diphosphines issues

---

45 Hayashi, T. ; Mise, T. ; Mitachi, S. ; Yamamoto, K. ; Kumada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1133.

46 Togni, A. ; Breutel, C. ; Schnyder, A. ; Spindler, F. ; Landert, H. ; Tijani, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4062.

47 Inoguchi, K. ; Sakuraba, S. ; Achiwa, K., *Synlett*, **1992**, 169.

48 a) Takaya, H. ; Mashima, K. ; Koyana, K. ; Yagi, M. ; Kumobayashi, H. ; Taketomi, T. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 629.
b) Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R., *Org. Synth.*, **1988**, *67*, 20.
c) Zhang, X. ; Mashima, K. ; Koyano, K. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7283.
d) Schmid, R. ; Broger, E.A. ; Cereghetti, M. ; Crameri, Y. ; Forecher, J. ; Lalonde, M. ; Müller, R.K. ; Scalone, M. ; Schoettel, G. ; Zutter, U., *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 131.

49 Burk, M.J. ; Feaster, J.E. ; Nugent, W.A. ; Harlow, R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10125.

50 Takahashi, H. ; Hattori, M. ; Chiba, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4477.

51 a) Mortreux, A. ; Petit, F. ; Buono, G. ; Peiffer, G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, *4*, 631.
b) Hatat, C. ; Karim, A. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Petit, F., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3675.

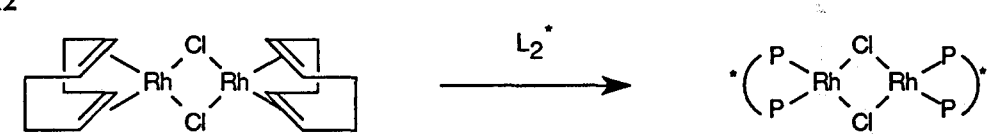
en une ou deux étapes d'amino(do)alcools ou d'aminoacides naturels. Dans ces ligands, les groupements phosphines ont de plus la particularité d'être en α d'un atome d'azote ou d'oxygène.

4.1.1.2. Nature et préparation des précurseurs catalytiques

* Complexes à base de rhodium et d'iridium

Les précurseurs catalytiques rhodiés sont particulièrement aisés à obtenir : la voie de synthèse est la même quelle que soit la diphosphine. Ils sont préparés par action du ligand bidentate L_2^* sur un complexe covalent $[Rh(diène)X]_2$ — X étant un ligand chlorure ou perfluorocarboxylate — ou sur un complexe cationique $[Rh(diène)_2]^+Y^-$ — Y^- étant un anion peu coordinant (tétrafluoroborate ou perchlorate) (schéma 12). Les complexes ainsi obtenus peuvent être isolés et purifiés ou directement utilisés en catalyse : les résultats sont identiques. La méthode *in situ* permet de décliner un grand nombre de ligands pour une même réaction d'hydrogénation en s'affranchissant d'une étape de synthèse avant la catalyse, ce qui la rend particulièrement attrayante.

schéma 12



$[Rh(COD)_2][BF_4] + P_2^*$ ⟶ $[Rh(COD)(P_2^*)][BF_4]$

Les précurseurs catalytiques iridiés sont formés selon les mêmes principes.[52]

---

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

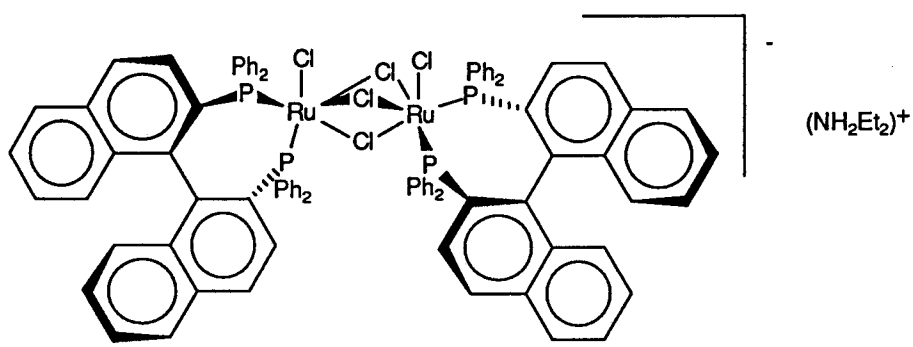
52 a) Spindler, F. ; Pugin, B. ; Blaser, H.-U., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 558.
b) Krause, H.W. ; Bhatnagar, A.K., *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *302*, 265.
c) Spogliarich, R. ; Farnetti, E. ; Kaspar, J. ; Graziani, M. ; Cesarotti, E., *J. Mol. Catal.*, **1989**, *50*, 19.
d) Mashima, K. ; Akutagawa, T. ; Zhang, X. ; Takaya, H. ; Taketomi, T. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S., *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *428*, 213.

* Complexes à base de ruthénium

La chimie des complexes [Ru-diphosphine] est beaucoup plus délicate que celle des complexes [Rh-diphosphine]. De légers changements dans les procédures de synthèse peuvent mener à des réactivités très différentes. La structure des complexes obtenus est par ailleurs rarement clairement identifiée. Il en résulte que les synthèses décrites ne sont souvent applicables qu'à un seul ligand ou, dans le meilleur des cas, à une famille de ligands. Ainsi, la littérature propose de nombreuses préparations de complexes [Ru-BINAP].

Le premier précurseur catalytique de type [Ru-BINAP] est dû à Saburi :[53] la réaction du polymère $[RuCl_2(COD)]_n$ avec la BINAP en présence de triéthylamine conduit à un complexe binucléaire initialement décrit comme $[RuCl_2(BINAP)]_2(NEt_3)$. La formule exacte de ce précurseur catalytique serait en fait du type $[NH_2Et_2][\{RuCl(BINAP)\}_2(\mu\text{-}Cl)_3]$*,[54,55] (figure 9) ; une telle structure a d'ailleurs été caractérisée par diffraction des rayons X pour l'analogue *p*-MeO-BINAP.[34g]

figure 9



$[NH_2Et_2][\{RuCl((R)\text{-BINAP})\}_2(\mu\text{-}Cl)_3]$

La combinaison $[RuCl_2(COD)]_n$ - BINAP - NEt_3, avec de légères modifications des conditions expérimentales, a été utilisée par Taber, et conduit à un mélange complexe, qui est, dans des conditions douces d'hydrogénation, actif et

---

53 Ikariya, T. ; Ishii, Y. ; Kawano, H. ; Arai, T. ; Saburi, M. ; Yoshikawa, S. ; Akutagawa, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 922.

* Les auteurs ne proposent pas d'explication sur la présence de diéthylamine plutôt que de triéthylamine. Des essais de synthèse en remplaçant NEt_3 par NH_2Et_2 se sont soldés par un échec. L'amine secondaire est supposée se former par dégradation de la triéthylamine.[55]

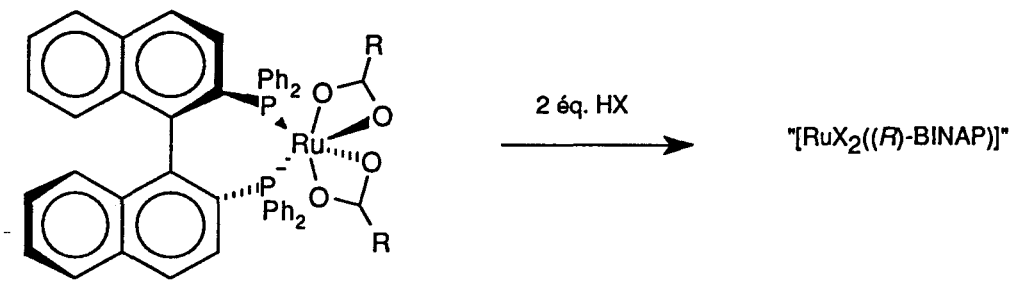
54 King, S.A. ; Dimichele, L., *Catalysis of Organis Reactions*, éditeurs : Scaros, M. ; Prunier, M., Marcel Dekker, inc. : New York, **1995**, *62*, 157.

55 Ager, D.J. ; Laneman, S.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3327.

chimiosélectif en faveur de la C=O pour l'hydrogénation d'une cétone insaturée.[56]

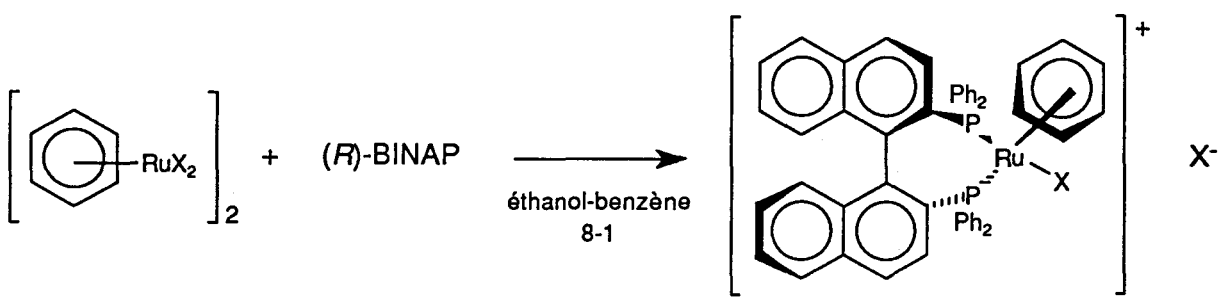
Le traitement du complexe de Saburi par un carboxylate de sodium mène au complexe mononucléaire $[Ru(BINAP)(OCOR)_2]$.[57] Ce dernier réagit avec deux équivalents d'HX (X = Cl, Br) ou de Me_3SiI pour donner les espèces halogénées de formule empirique $[RuX_2(BINAP)]$ (schéma 13).[58]

schéma 13



La réaction de la BINAP avec des précurseurs $[RuX_2(arène)]_2$ dans un mélange éthanol-benzène (8-1) donne les complexes halogénés cationiques correspondants (schéma 14).[59]

schéma 14



En revanche, mener la réaction dans le *N*,*N*-diméthylformamide (DMF) conduit à un précurseur de type $[RuX_2(BINAP)(DMF)_n]$,[60] qui peut être utilisé *in situ* en catalyse. L'addition d'acétate de sodium sur ce précurseur est une autre voie d'accès au complexe dicarboxylate (schéma 15).[61]

---

56 Taber, D.F. ; Silverberg, L.J., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4227.

57 Noyori, R. ; Ohta, M. ; Hsiao, Y. ; Kitamura, M. ; Ohta, T. ; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7117.

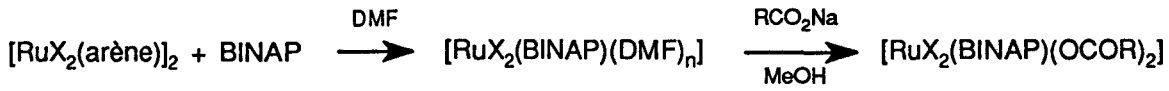
58 Noyori, R. ; Ohkuma, T. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5856.

59 Mashima, K. ; Matsumara, Y-i. ; Kusano, K-h. ; Kumobayashi, H. ; Sayo, N. ; Hori, Y. ; Ishizaki, T. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 609.

60 Kitamura, M. ; Tokunaya, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R., *Org. Synth.*, **1993**, *71*, 1.

61 a) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4163.

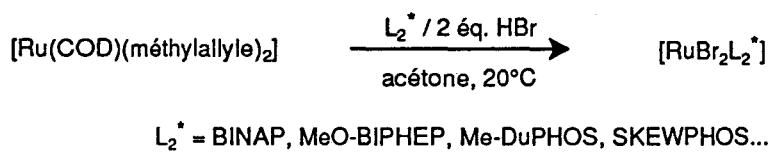
schéma 15



Si de nombreuses synthèses particulières existent pour les complexes [Ru-BINAP], quelques synthèses sont valables pour une famille entière de ligands : Heiser a ainsi mis au point une synthèse *in situ* de complexes dicarboxylates pour des ligands atropoisomériques (BIPHEMP, BINAP, MeO-BIPHEP et dérivés), à partir du précurseur [Ru(COD)(méthylallyle)$_2$].[62] Ce dernier a par ailleurs été utilisé avec des ligands non atropoisomériques pour donner des complexes [RuL$_2$*(méthylallyle)$_2$], en particulier avec les ligands AMPP.[63]

Enfin, depuis 1994, un schéma de synthèse très général et très attractif a été établi par Genêt à partir de ce même précurseur [Ru(COD)(méthylallyle)$_2$] (schéma 16). Il convient à de très nombreux ligands (atropoisomériques ou non), et est même réalisable *in situ*.[64] Il conduit à des complexes de formule empirique [RuX$_2$L$_2$*] (X = Cl et surtout Br).

schéma 16



4.1.2. Considérations générales - Mécanismes proposés

Globalement, les complexes à base de rhodium sont surtout utilisés pour l'hydrogénation d'α-cétoesters, α-cétoamides et aminocétones. Des systèmes catalytiques particuliers sont énantiosélectifs pour une cétone donnée, mais le

---

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

62 Heiser, B. ; Broger, E.A. ; Crameri, Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 51.

63 a) Genêt, J.-P. ; Mallart, S. ; Pinel, C. ; Juge, S. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 43.
b) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Mallart, S. ; Juge, S. ; Cailhol, N. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5343.
c) Hapiot, F. ; Agbossou, F. ; Méliet, C. ; Mortreux, A. ; Rosair, G.M. ; Welch, A.J., *New J. Chem.*, **1997**, *21*, 1161.

64 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.

catalyseur au rhodium fournissant systématiquement de hautes énantiosélectivités pour une large gamme de cétones n'existe pas encore.

En revanche, un tel équivalent a été trouvé au ruthénium, avec les complexes [Ru-BINAP] et [Ru-MeO-BIPHEP]. En fait, les catalyseurs à base de ruthénium et de diphosphines atropoisomériques ont un champ d'action très étendu en hydrogénation asymétrique de cétones. D'une manière générale, ce sont surtout les complexes de type $[RuX_2L_2^*]$ (X = Cl, Br, I) qui sont efficaces. De fait, les complexes $[Ru(BINAP)(OCOR)_2]$, utilisés avec succès pour l'hydrogénation asymétrique d'oléfines, sont peu actifs et peu énantiosélectifs pour les cétones.[65,34 e,58]

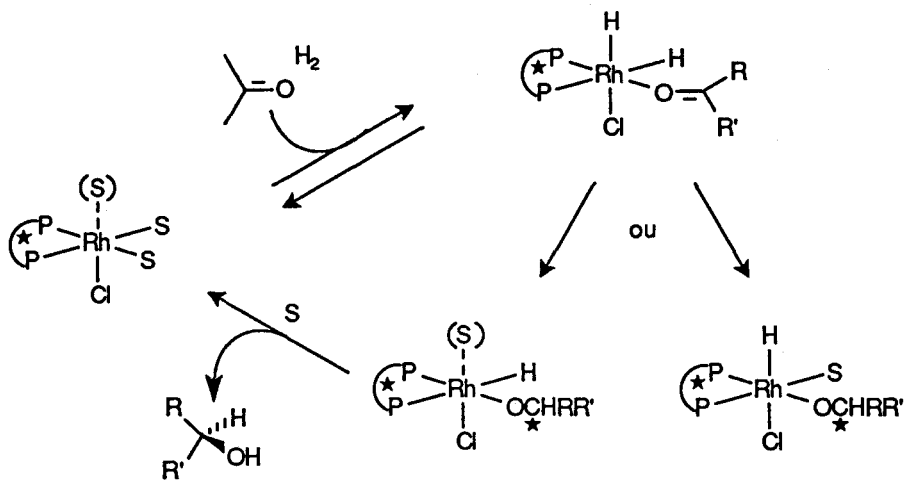
La connaissance du mécanisme d'hydrogénation des cétones est peu avancée. La fugacité des espèces intermédiaires empêche leur identification. Les mécanismes proposés se basent donc sur quelques constatations expérimentales et surtout sur l'analyse des résultats en catalyse.

Le cycle catalytique proposé par Ojima[66] pour l'hydrogénation de cétones en milieu apolaire à partir de précurseurs chlororhodiés (schéma 17), fait intervenir un ligand chlorure en position apicale, présent tout au long du cycle. L'influence du ligand X sur l'énantiosélectivité, remarquée en particulier avec les complexes [Rh-AMPP],[51c,67] est en accord avec cette position. L'ordre des étapes d'addition oxydante de l'hydrogène et de coordination de la cétone reste ici inconnu. Achiwa a depuis proposé,[68] par analogie avec le mécanisme d'hydrogénation asymétrique des énamides,[69] que l'addition oxydante de H_2 sur un complexe neutre Rh-cétone soit à la fois l'étape cinétiquement déterminante et énantiodéterminante. On peut par ailleurs se demander si le mode de coordination de la cétone est η^1, ou η^2 comme ont pu le suggérer d'autres auteurs.[47,70] La différence d'énergie entre ces deux modes étant faible,[71] un passage rapide de l'un à l'autre n'est pas exclu.

---

65 Mezetti, A. ; Tschumper, A. ; Consiglio, G., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 49.
66 Ojima, I. ; Kogure, T., *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *195*, 239.
67 Carpentier, J.-F. ; Mortreux, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1083.
68 Chiba, M. ; Takahashi, T. ; Takahashi, T. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3675.
69 Halpern, J., *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D., Ed., Academic Press, London, **1985**, *5*, 41.
70 Toros, S. ; Heil, B. ; Kollar, L. ; Marko, L., *Acta. Chim. Hong.*, **1985**, *119*, 135.
71 Gladysz, J.A. ; Huang, Y.-H., *J. Chem. Educ.*, **1988**, *65*, 298.

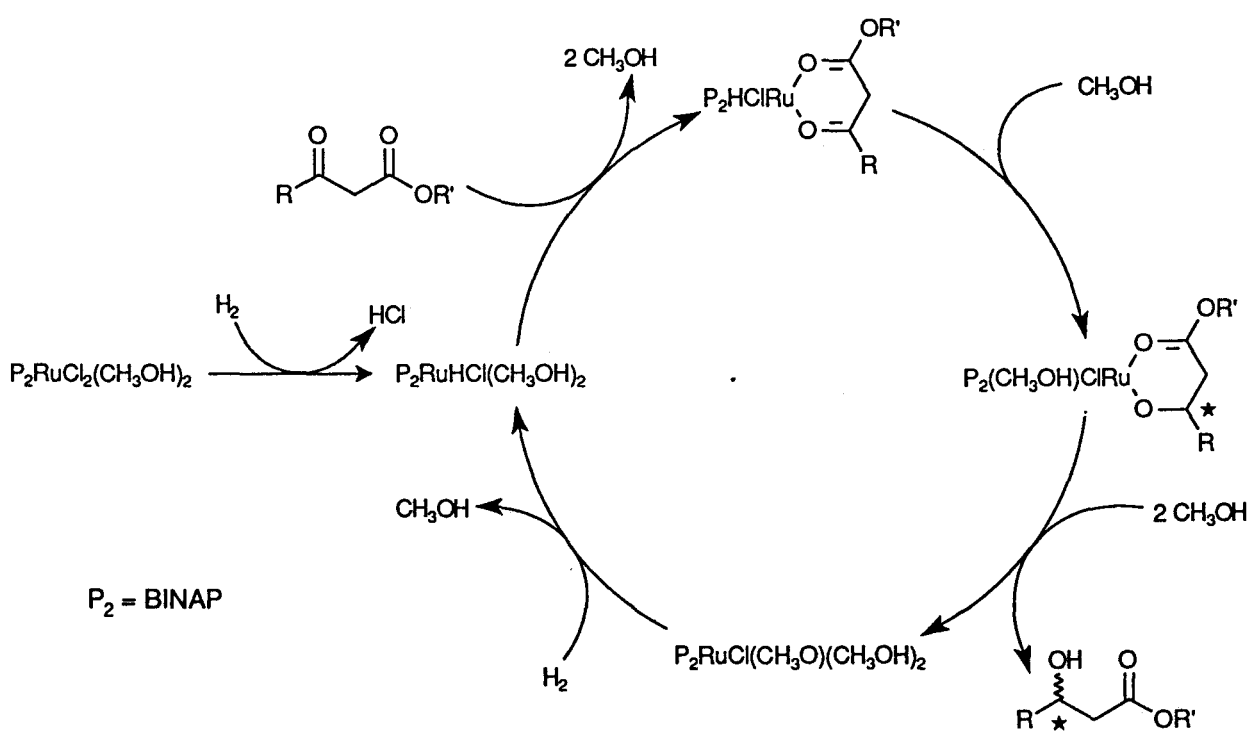
schéma 17



S : solvant

Pour l'hydrogénation au ruthénium en milieu alcoolique, Noyori a proposé un mécanisme dans lequel le complexe solvaté $[RuCl_2(BINAP)(CH_3OH)_2]$ conduit en présence d'H_2 à l'espèce monohydrure, sur laquelle la cétone fonctionnalisée (β-cétoester par exemple) vient se chélater (schéma 18).[12a] L'étape stéréodéterminante serait le transfert d'hydrure du ruthénium sur le carbone du carbonyle à réduire. Nous parlerons de cet aspect plus en détails dans le chapitre suivant.

schéma 18



* * *

Dans les paragraphes suivants, nous présenterons les différents types de cétones prochirales efficacement réduites par hydrogénation asymétrique, en tentant de dégager les tendances marquantes et en insistant sur les applications à la synthèse de molécules-cibles.

4.1.3. Monocétones fonctionnelles

Les meilleures énantiosélectivités pour l'hydrogénation de cétones ont longtemps été obtenues avec des cétones fonctionnalisées, car elles doivent probablement se chélater sur le centre métallique, augmentant ainsi la stéréodifférenciation. Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la fonctionnalisation est de plus souvent nécessaire pour la suite de la synthèse. Un groupement fonctionnel doit donc être aisément transformable. De ce fait, les cétones fonctionnalisées par un groupement ester, amine, alcool ou halogène sont particulièrement versatiles.

4.1.3.1. Cétoesters et cétoamides

Si l'hydrogénation asymétrique de cétoesters a fait l'objet d'un grand nombre de publications, les cétoamides sont beaucoup moins étudiés, du fait de la moindre réactivité de la fonction amide envers une étape ultérieure de synthèse.

* Cétone en α du groupement fonctionnel

On peut parler dans ce cas de cétones activées : la présence d'un groupement attracteur en α diminue la densité électronique sur la double liaison C=O, ce qui en facilite l'hydrogénation.[72]

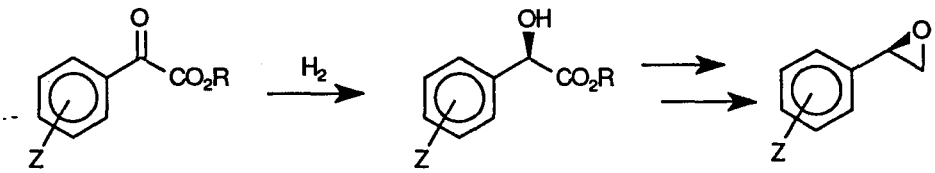
La plupart des catalyseurs à base de ruthénium utilisés pour l'hydrogénation d'α-cétoesters comportent une diphosphine atropoisomérique telle que les

---

72 Fujitsu, H. ; Matsumura, E. ; Takeshita, K. ; Mochida, I., *J. Chem. Soc., Perkin Tr 1*, **1981**, 2650.

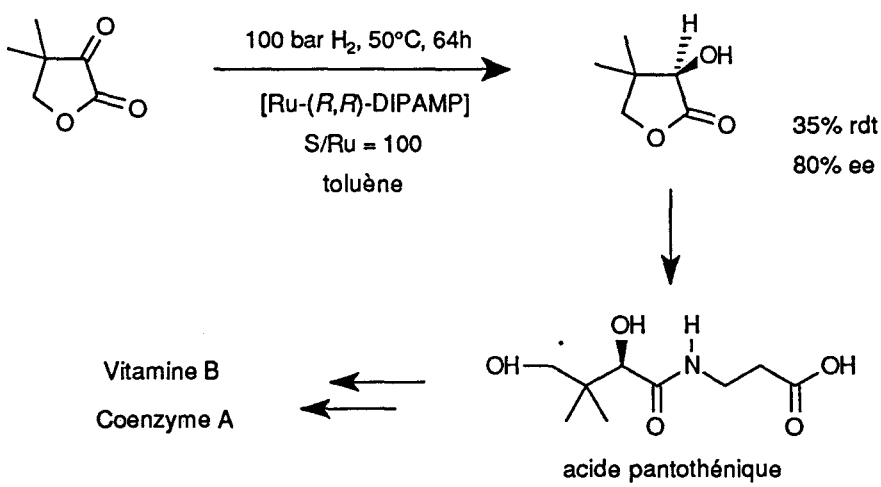
BINAP,[34e,73] BICHEP,[74] BIPHEMP et MeO-BIPHEP,[75] ou encore de nouveaux ligands atropoisomériques.[34a] Du fait des activités faibles, ces réactions demandent des conditions assez sévères (30-50°C, 80-100 bar), mais permettent d'obtenir les α-hydroxyesters acycliques avec 80 à 93% d'ee, de même que les dérivés de l'acide mandélique avec des ee jusqu'à 99%. Ce motif mandélique se retrouve dans de nombreux principes actifs et peut également être considéré comme une source d'époxystyrènes chiraux (intermédiaires dans la synthèse d'agents β-bloquants) (schéma 19).

schéma 19



L'hydrogénation de la cétopantoyllactone (dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione) est possible, quoique poussive, avec un catalyseur [Ru((*R*,*R*)-DIPAMP)(méthylallyle)$_2$],[63b] conduisant à la (*R*)-pantolactone avec 80% d'ee. Cet alcool est un intermédiaire-clé potentiel pour la synthèse de la vitamine B et du coenzyme A (schéma 20). Des dérivés de la BINAP sont plus performants (91% d'ee).[76]

schéma 20



73 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.

74 Chiba, T. ; Miyashita, A. ; Nohira, H. ; Takaya, H., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2351.

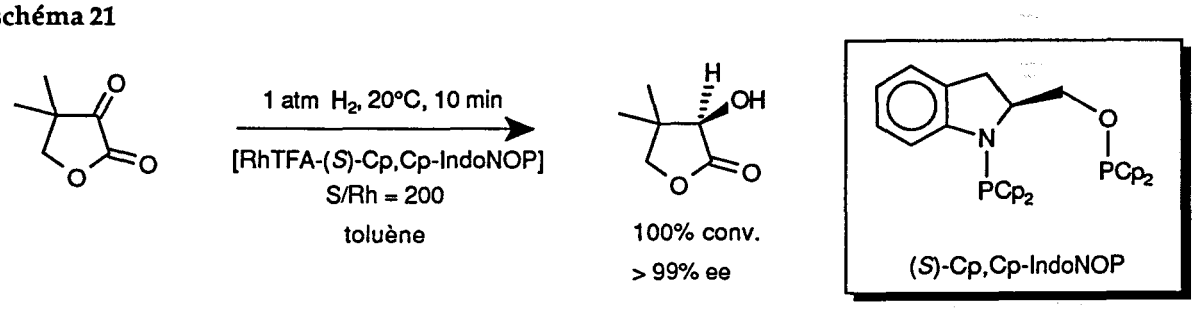
75 Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Mallart, S. ; Pfister, X. ; Bischoff, L. ; Caño de Andrade, M.C. ; Darses, S. ; Galopin, C. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 675.

76 Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R. ; Takaya, H., *Eur. Patent*, **1988**, 295890, to Takasago Int. Corp..

En fait, ce sont les précurseurs à base de rhodium qui ont donné les meilleurs résultats en termes d'activité et d'énantiosélectivité pour l'hydrogénation de cétones activées. Les études menées initialement par Achiwa en variant la structure du ligand de base BPPM ont abouti à l'hydrogénation du pyruvate de méthyle avec 87% d'ee,[77] et de la cétopantoyllactone avec 90% d'ee[50] (conditions : 50 bar H_2, 50°C, S/Rh = 100, 45h, $[RhCl(BCPM)]_2$). Ce dernier résultat a encore pu être amélioré en jouant de plus sur la nature du ligand anionique X dans les complexes $[RhL_2^*X]_2$.[78,16]

Les complexes [Rh-AMPP] ont permis d'obtenir la (*R*)-pantolactone avec des excès énantiomériques supérieurs à 99% (schéma 21).[51c,79] Les activités catalytiques sont particulièrement élevées avec ces systèmes. Des tests effectués par la compagnie Hoffmann-La Roche dans des conditions industrielles ([cétopantoyllactone]/[Rh] = 70000, 40°C, 40 bar H_2, toluène) ont démontré la viabilité du système catalytique [Rh(CF_3COO)((*S*)-Cy,Cy-oxoProNOP)] pour l'hydrogénation de la cétopantoyllactone (100% conv., 96% ee).

schéma 21



Les complexes [Rh-AMPP] se sont en revanche révélés moins performants pour l'hydrogénation du benzylpyruvate d'éthyle (ee < 80%). Ce substrat, qui mène à un intermédiaire versatile pour la synthèse de divers inhibiteurs enzymatiques tels que le Cilazapril et le Benazepril, est efficacement réduit en présence du système $[Rh(NBD)Cl]_2$-NORPHOS (schéma 22).[80]

---

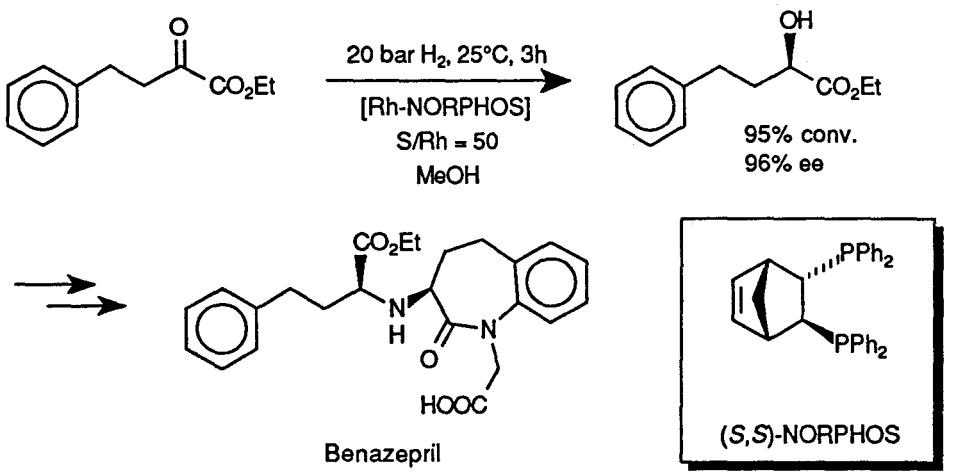
77 Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 855.

78 a) Broger, E.A. ; Crameri, Y., *US Patent*, **1983**, 4539411, 4620013, to Hoffmann-La Roche.
b) Broger, E.A. ; Crameri, Y., *Eur. Patent*, **1985**, 158875, *US Patent*, **1985**, 4652657, to Hoffmann-La Roche.
c) Broger, E.A. ; Crameri, Y., *Eur. Patent*, **1985**, 218970, *US Patent*, **1990**, 5142063, to Hoffmann-La Roche.

79 a) Roucoux, A. ; Devocelle, M. ; Carpentier, J.-F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A., *Synlett*, **1995**, 358.
b) Pasquier, C. ; Naili, S. ; Pelinski, L. ; Brocard, J. ; Mortreux, A. ; Agbossou, F., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 193.

80 Spindler, F. ; Pittelkow, U. ; Blaser, H.U., *Chirality*, **1991**, *3*, 370.

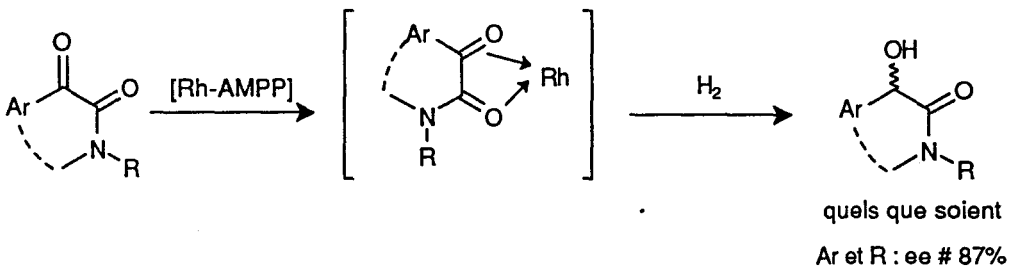
schéma 22



Du point de vue mécanistique, on peut se demander si les dérivés d'α-cétoacides se chélatent sur le rhodium. Pour les α-cétoesters, rien n'étaye véritablement cette hypothèse. Ainsi, l'étude menée avec les complexes [Rh-AMPP][67] tendrait au contraire à prouver qu'une bonne stéréodifférenciation est due uniquement à une dissymétrie importante entre la taille du groupement alcoxycarbonyle et celle du groupement en α de la cétone. En revanche, dans le cas des α-cétoamides, l'oxygène de la fonction amide viendrait se coordonner sur le rhodium (schéma 23).[67]

D'autre part, il est possible que la chélation des α-cétoesters ait lieu sur le ruthénium, métal très oxophile.

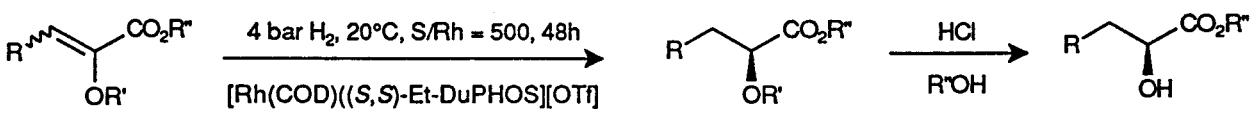
schéma 23



En résumé, il est le plus souvent possible de trouver un système actif et énantiosélectif pour l'hydrogénation asymétrique d'un α-cétoester donné. Il n'y a cependant pas de système applicable efficacement à un ensemble d'α-cétoesters.

D'autres moyens pour obtenir ces α-hydroxyesters ont été développés tels que l'hydrogénation énantiosélective d'esters d'énols, qui permet de pallier l'inactivité de certains systèmes catalytiques*,[81] vis-à-vis de l'hydrogénation des α-cétoesters. Ainsi, l'équipe de Burk a réalisé l'hydrogénation énantiosélective d'une grande variété d'esters d'énols (schéma 24).[82] Un point particulièrement intéressant est que les isomères *E* et *Z* des énols sont hydrogénés avec la même énantiosélectivité.

schéma 24



mélange *E* + *Z*

100% conv.

> 95% ee

R' = Ac, Bz

R = H, alkyle (linéaire ou branché), aryle

R" = Me, Et

* β-cétoesters

Dans le cas des β-cétoesters, la cétone n'est plus directement activée. Toutefois, d'un point de vue électronique, la possibilité de chélation va jouer un rôle particulièrement important, comme nous le verrons avec les complexes du ruthénium et les études menées par Noyori.

L'obtention d'excès énantiomériques supérieurs à 70% en hydrogénation asymétrique de β-cétoesters avec des catalyseurs du rhodium reste du domaine de l'exception : 97% d'ee pour le (*S*)-3-hydroxybutyrate d'éthyle à l'aide d'un complexe cationique [Rh^+-(*R*,*S*)-Josiphos] (20 bar H_2, 20°C, S/Rh = 100, 15h, MeOH, 100% conv.).[46]

En revanche, les catalyseurs à base de ruthénium sont particulièrement efficaces. Les complexes Ru-BINAP sont ainsi à même de produire une grande

---

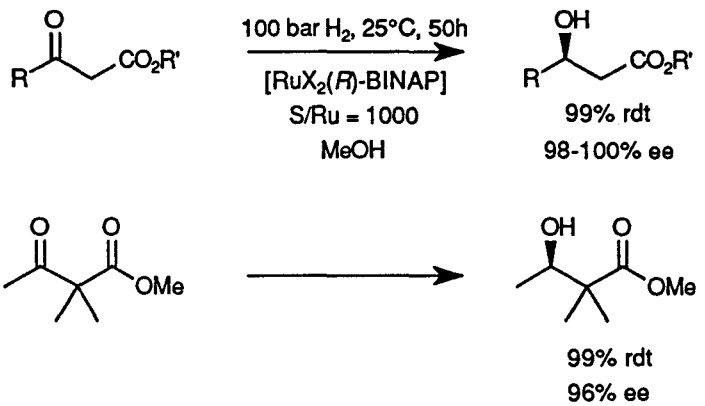
* Par exemple, les systèmes [Rh-DuPHOS] ne sont pas du tout actifs. Des tentatives de modification du squelette de ces ligands pour les rendre moins encombrés ont permis d'atteindre une certaine activité pour l'hydrogénation du pyruvate d'éthyle avec des complexes de type [Rh(COD)P_2][OTf], mais les excès énantiomériques restent inférieurs à 60%.[81]

81 Burk, M.J. ; Kalberg, C.S. ; Pizzano, A., *CERC3, Young Chemists Workshop, "Homogeneous Catalysis"*, 21-24 Avril 1999, Rostock.

82 Burk, M.J. ; Kalberg, C.S. ; Pizzano, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4345.

variété de β-hydroxyesters énantiopurs.[58,83,56] Le 2,2-diméthyl-3-oxobutanoate de méthyle est hydrogéné avec de hauts rendement (99%) et pureté optique (96% ee). Comme cette cétone n'est pas énolisable, ce résultat suggère que l'hydrogénation asymétrique d'un β-cétoester n'implique pas forcément la forme énol (schéma 25).[84]

schéma 25



La chélation du β-cétoester sur le ruthénium (*vide supra*) jouerait un rôle-clé dans le processus d'énantiodifférenciation, mais également concourrait à activer le métal vis-à-vis de l'hydrogénation.[85] On peut supposer que la coordination d'un atome électronégatif (O, N, S, halogène...) sur le ruthénium, en changeant les propriétés électroniques du métal, conduit à une espèce beaucoup plus active (facilitant le transfert d'hydrure ?).

Il est connu que la conformation d'un métallocycle, et donc la stéréochimie finale du produit d'hydrogénation, dépend de l'occupation spatiale des différents quadrants par les groupements aryles des atomes de phosphore (les quadrants encombrés dans le cas de la (*R*)-BINAP sont marqués d'une croix sur le schéma 26).[86] Ce type de raisonnement a été utilisé pour expliquer la stéréosélectivité observée pour l'hydrogénation de β-cétoesters par Noyori (catalyseur [Ru-BINAP]),[12a] et par Burk (catalyseur [Ru-(*R*,*R*)-iPr-BPE]).[87]

---

83 Mashima, K. ; Kusano, K-h. ; Ohta, T. ; Noyori, R. ; Takaya, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1208.

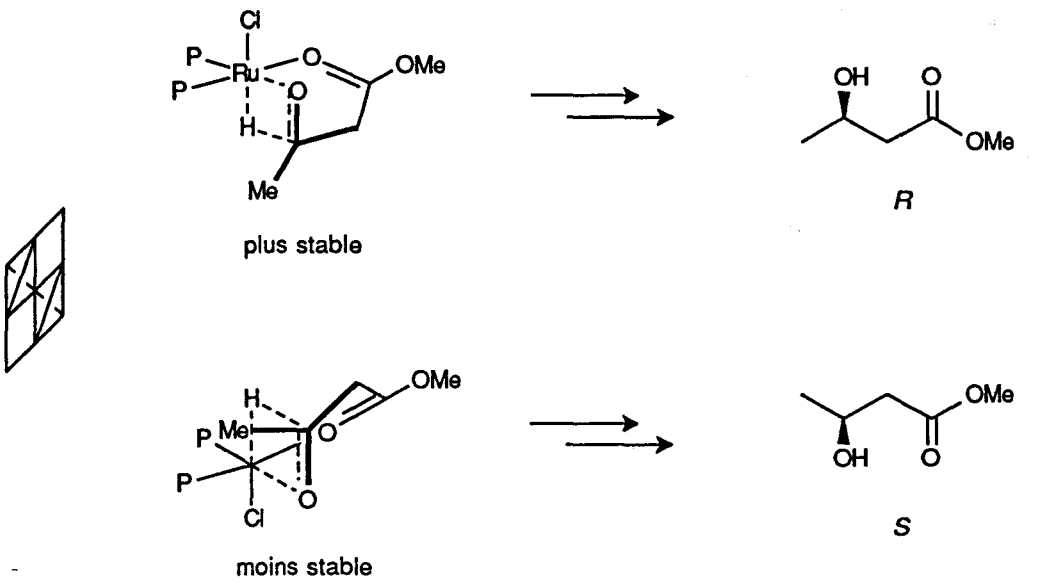
84 Noyori, R. ; Ikeda, T. ; Ohkuma, T. ; Widhalm, M. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Sayo, N ; Saito, T. ; Taketomi, T. ; Kumobayashi, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9134.

85 Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Hashiguchi, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2675.

86 Knowles, W.S., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 106.

87 Burk, M.J. ; Gross, M.F. ; Harper, G.P. ; Kalberg, C.S. ; Lee, J.R. ; Martinez, J.P., *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 37.

schéma 26



P-P = (*R*)-BINAP

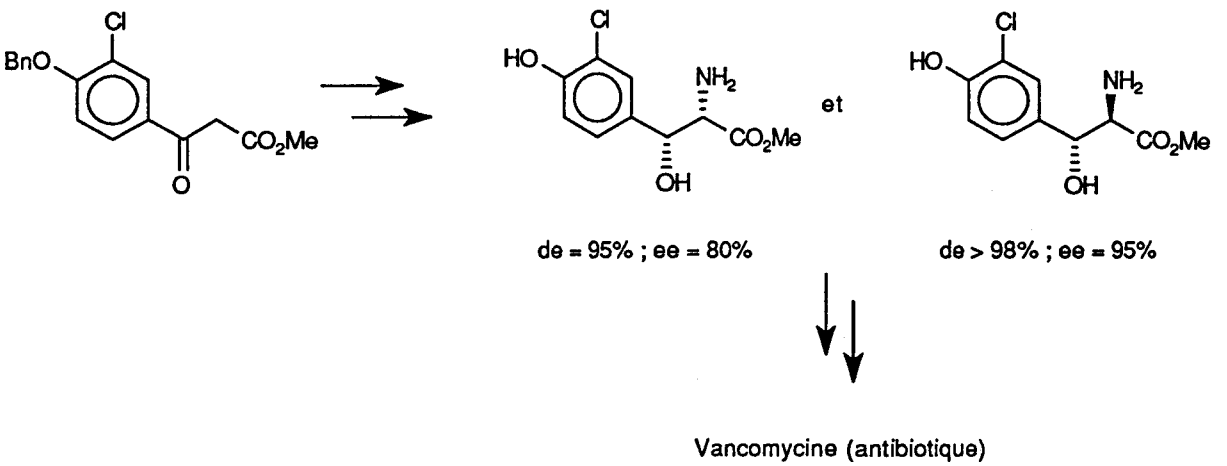
D'autres ligands atropoisomériques sont aussi très performants pour l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters.[38,34a,34c,62]

Les complexes [$RuBr_2L_2^*$] synthétisés *in situ* avec de nombreux ligands (DuPHOS, iPr-BPE, Skewphos, BINAP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, BisP*, BASPHOS) conviennent aussi parfaitement.[75,88,31c,41b] Il est même dans ce cas possible de réaliser l'hydrogénation à pression atmosphérique.[89]

L'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters suivie d'une amination électrophile a été appliquée à la synthèse de *N*-Boc-α-hydrazino-β-hydroxyesters[90] et d'hétérocycles[91] énantiopurs. La même séquence a permis d'obtenir des fragments de l'antibiotique Vancomycine (schéma 27).[92]

88 Burk, M.J. ; Harper, G.P. ; Kalberg, C.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4423.
89 Genêt, J.-P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Caño de Andrade, M.C. ; Pfister, X. ; Guerreiro, P. ; Lenoir, J.Y., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4801.
90 Greck, C. ; Genêt, J.-P., *Synlett*, **1997**, *7*, 741.
91 a) Greck, C. ; Bischoff, L. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1989.
b) Greck, C. ; Ferreira, F. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2031.
c) Ferreira, F. ; Greck, C. ; Genêt, J.-P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, *134*, 615.
92 Girard, A. ; Greck, C. ; Ferroud, D. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7967.

schéma 27



4.1.3.2. Aminocétones

L'hydrogénation énantiosélective d'α-aminocétones prochirales, sous forme chlorhydrate ou amine libre dans le cas d'amines tertiaires, conduit à des intermédiaires stratégiques pour la synthèse de nombreux agents thérapeutiques, en particulier quand il s'agit d'une aminocétone aromatique.

Des précurseurs catalytiques cationiques du rhodium modifiés par le ligand BPPFOH[45,93] ou la MOC-BIMOP à chiralité atropique,[94] ainsi que des précurseurs neutres associés à la MCCPM, ont été utilisés pour l'hydrogénation de chlorhydrates d'α-aminoacétophénones (schéma 28).[95] La réaction, qui est 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 (20-50 bar) et des temps de réaction supérieurs à 20 h, pour des rapports S/Rh variant de 100 à 100000.

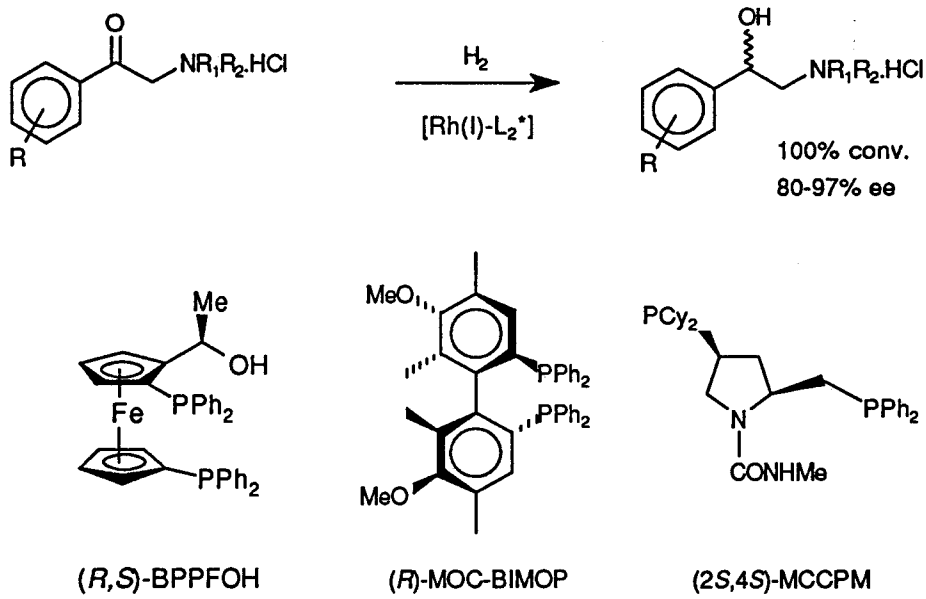
---

93 Hayashi, T. ; Katsumura, M. ; Konishi, M. ; Kumada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 425.

94 Yoshikawa, K. ; Yamamoto, N. ; Murata, M. ; Awano, K. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 13.

95 a) Takeda, H. ; Tachinami, T. ; Aburatani, M. ; Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 363.
b) Takeda, H. ; Tachinami, T. ; Aburatani, M. ; Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 367.
c) Takahashi, H. ; Sakuraba, S. ; Takeda, H. ; Achiwa, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5876.

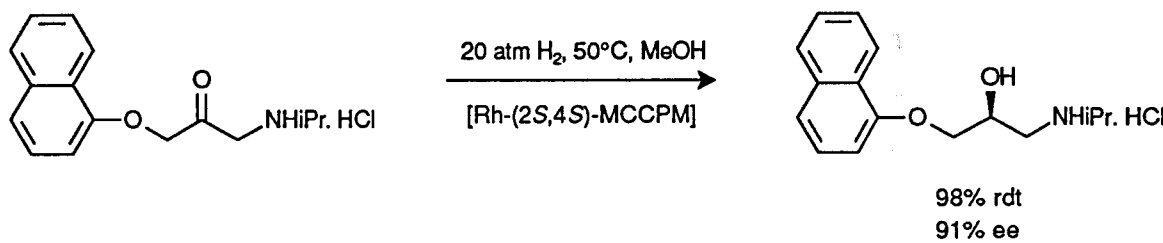
schéma 28



(*R,S*)-BPPFOH (*R*)-MOC-BIMOP (2*S*,4*S*)-MCCPM

Ces études ont donné lieu par exemple à la préparation de l'agent β-bloquant (*S*)-propranolol sous forme chlorhydrate (schéma 29).[95c] Le catalyseur [Rh(I)-MCCPM] a ensuite été appliqué avec succès à la réduction de chlorhydrates de β- et γ-aminocétones.[96]

schéma 29



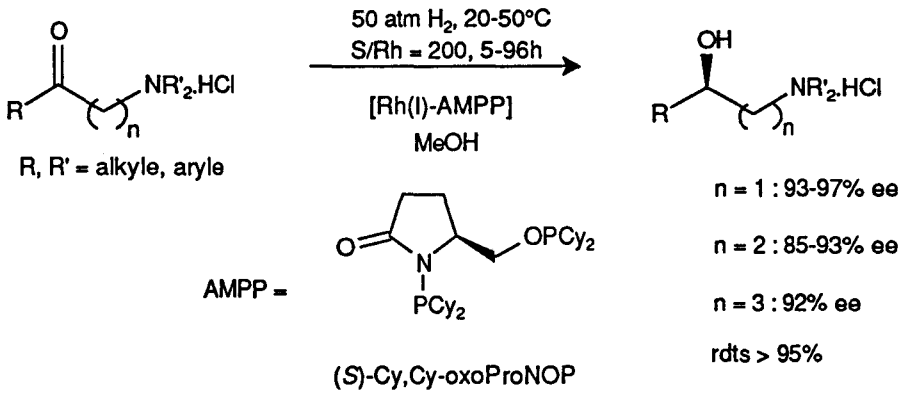
Par ailleurs, des complexes cationiques [Rh⁺-AMPP] sont très efficaces pour l'hydrogénation asymétrique de chlorhydrates d'α-, β- et γ-aminocétones (schéma 30).[97]

---

96 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.

97 Devocelle, M. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A., *Synlett*, **1997**, 1306.

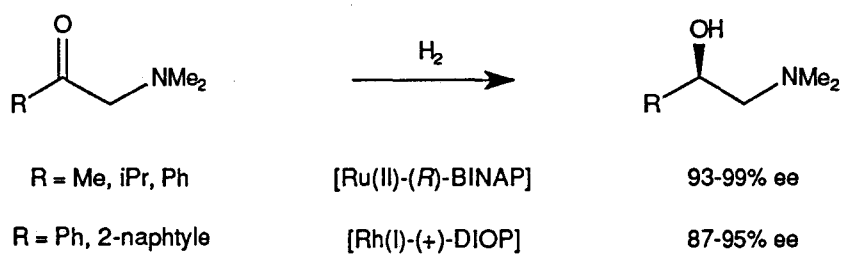
schéma 30



Des alkyl- et arylcétones fonctionnalisées en α par un groupement amine tertiaire libre sont réduites efficacement en présence de complexes [Ru-BINAP], neutres[73] ou cationiques[83] (schéma 31), dans un solvant alcoolique sous forte pression d'hydrogène (100 bar) et à température ambiante.

Un précurseur catalytique formé *in situ* à partir de $[Rh(NBD)Cl]_2$ et de la DIOP a également permis l'hydrogénation énantiosélective d'α-(*N*,*N*-dialkylamino)cétones dérivées de l'acétophénone ou de l'acétonaphtalone (schéma 31).[98] La réaction est menée dans le benzène sous 70 bar d'hydrogène.

schéma 31



4.1.3.3. Autres substrats chélatants

Les cétones présentant un hétéroatome (O, S, Si, halogène) ou une fonction phosphonate, thiophosphonate, amide, thioester, sulfone... en position β ou γ, sont hydrogénées énantiosélectivement par des complexes halogénés $[RuX_2(BINAP)]$ ou encore $[RuBr_2(MeO\text{-}BIPHEP)]$ et $[RuBr_2(Skewphos)]$ (schéma 32).[73,99,34e] Les réactions sont menées dans un alcool, dans des conditions de

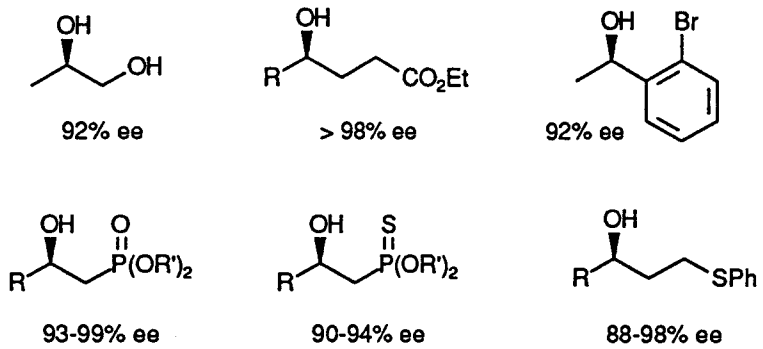
---

98 Toros, S. ; Kollar, L. ; Heil, B. ; Marko, L., *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *232*, C17.

99 a) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2931.
b) Ohkuma, T. ; Kitamura, M. ; Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5509.
c) Gautier, I. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Savignac, P. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7721.

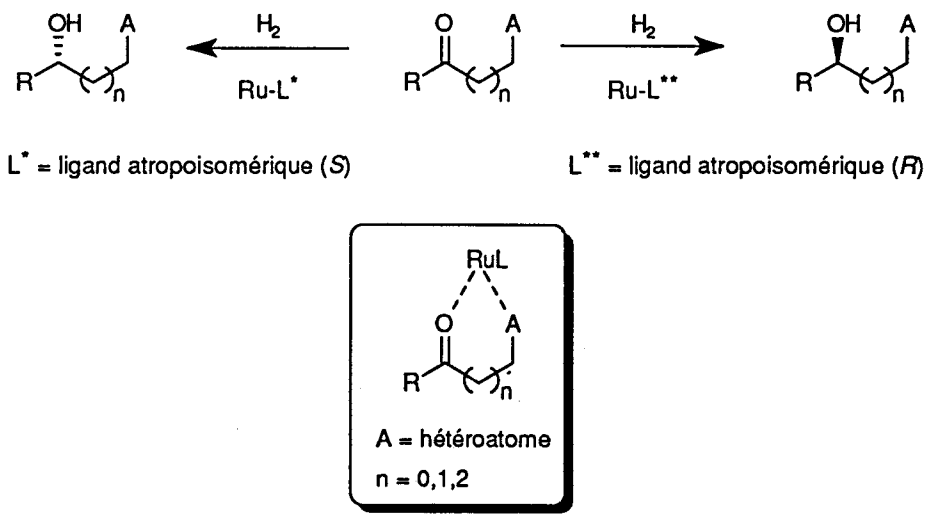
température et pression dépendant de la nature des substrats (10-100 bar, 20-80°C). Pour un rapport S/Ru = 100, la conversion totale n'est généralement atteinte qu'au bout de 2 à 3 jours.

schéma 32 : Hydrogénation à l'aide de [Ru(II)-(*R*)-BINAP] ou [Ru(II)-(*R*)-MeO-BIPHEP]



Dans le cas des ligands atropoisomériques, l'équipe de Noyori a remarqué que les ligands (*R*) donnaient systématiquement le produit (*R*) à plus de 90% d'ee, ceci quelle que soit la position (β, γ, δ) et la nature de l'hétéroatome assurant la chélation (schéma 33).[73] La stéréochimie finale dépend là encore de l'occupation spatiale des différents quadrants par les groupements aryles des atomes de phosphore.

schéma 33



d) Tranchier, J.-P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2951.
e) Bertus, P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Touati, A.R. ; Homri, T. ; Ben Hassine, B., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3175.
f) Bertus, P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Touati, A.R. ; Homri, T. ; Ben Hassine, B., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1369.

Les paragraphes suivants concernent plus particulièrement l'hydrogénation asymétrique à l'aide des complexes [Ru-ligand atropoisomérique] (BINAP, MeO-BIPHEP, BIPHEMP).

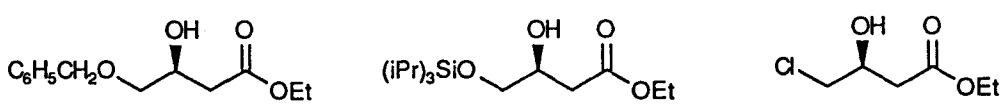
4.1.3.4. Cétones bifonctionnelles

Les β-cétoesters portant un groupement fonctionnel en position γ conduisent à des alcools chiraux bifonctionnels très intéressants d'un point de vue synthétique. Cependant, ils présentent la possibilité de se chélater sur le centre métallique de deux manières différentes (figure 10). Cette coordination compétitive entraîne généralement une diminution de l'énantiosélectivité de la réaction.[73] L'effet est plus ou moins important selon la nature du second groupement fonctionnel (effets stériques et électroniques) et peut dépendre des conditions réactionnelles, en particulier de la température (figure 11). Dans tous les cas, c'est le groupement ester qui régit de façon prépondérante le sens de l'induction chirale.

figure 10

n = 0,1

figure 11



78% ee à 25°C
98% ee à 100°C (5h)

95% ee à 25°C

56% ee à 25°C
97% ee à 100°C (4 min)

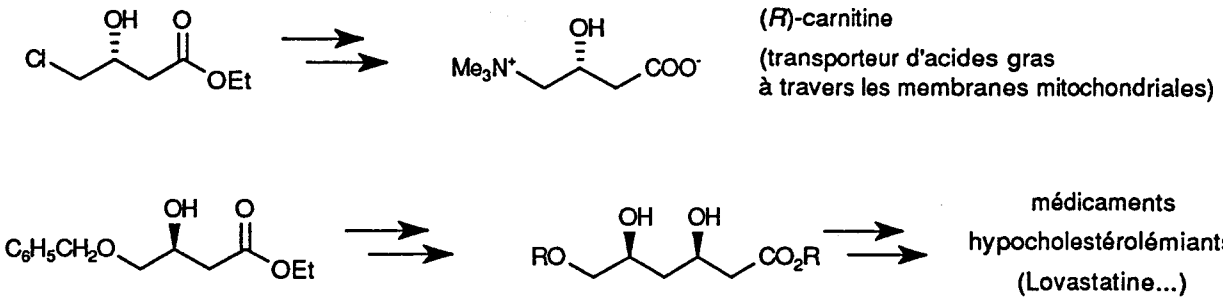
conditions : 100 bar H_2, EtOH, S/Ru = 100-300

L'hydrogénation de ce type de substrats donne lieu a de nombreuses applications,[100] dont le schéma 34 donne quelques exemples.

---

100 Noyori, R., *Acta Chemica Scandinavica*, **1996**, *50*, 380.

schéma 34

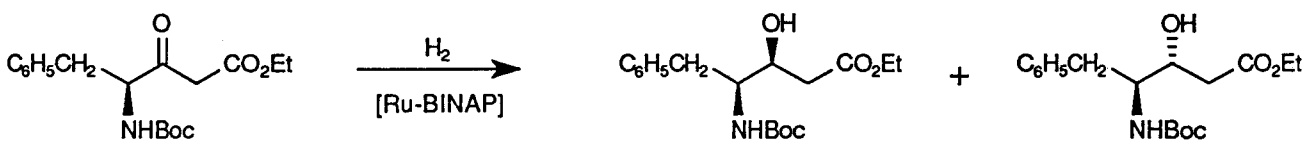


4.1.3.5. Stéréodifférenciation multiple

* Cas d'une cétone énantiomériquement pure

Lors de l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters possédant un centre chiral pur en α de la cétone, on observe une double stéréodifférenciation.[101] D'une part, le catalyseur transfère sa chiralité au substrat (C_{cat} = contrôle par le catalyseur). D'autre part, la présence du centre chiral en γ engendre une induction asymétrique intramoléculaire 1,2 (C_{sub} = contrôle par le substrat). Lorsque ces deux facteurs sont en synergie (paire "match"), une très haute diastéréosélectivité est obtenue (schéma 35). Ceci a été utilisé pour la synthèse de β-hydroxy-γ-aminoacides, entrant dans la préparation d'inhibiteurs de protéinase aspartique.[102]

schéma 35



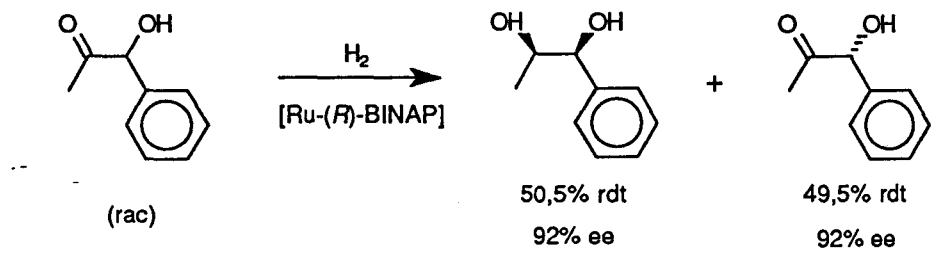
(*R*)-BINAP	99	1
(*S*)-BINAP	9	91

101 Masamune, S. ; Choy, W. ; Petersen, J.S., Rita, L.R., *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, 1.
102 Nishi, T. ; Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6327.

* Résolution cinétique d'une cétone racémique

La résolution cinétique est un procédé par lequel un des énantiomères d'un mélange racémique est transformé plus rapidement en un produit que l'autre énantiomère.[103] Il est ainsi possible d'obtenir un produit avec un bon excès (affecté cependant par la conversion), mais le rendement est limité à 50% (schéma 36).[100]

schéma 36



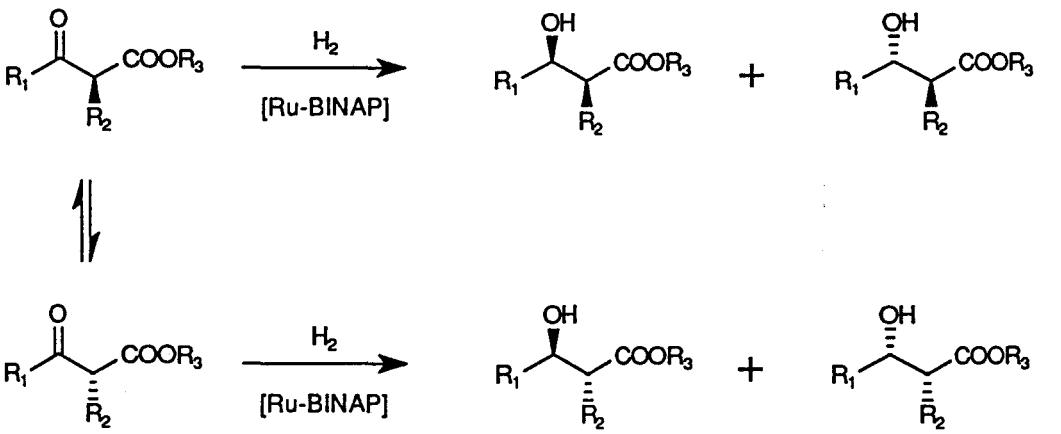
* Résolution cinétique dynamique

Contrairement à la résolution cinétique qui offre un rendement maximal de 50%, la résolution cinétique dynamique d'un composé racémique possédant un centre stéréogénique labile permet d'obtenir un stéréoisomère majoritaire avec un rendement chimique théorique de 100% et un ee indépendant de la conversion (schéma 37). Pour cela, certaines conditions sont requises : 1) la racémisation du substrat doit être suffisamment rapide par rapport à l'hydrogénation (cette vitesse de racémisation est déterminée en partie par la nature du solvant : le dichlorométhane est souvent le solvant de choix) ; 2) la discrimination faciale par le catalyseur chiral doit être efficace ; 3) le centre stéréogénique doit différencier clairement les états de transition *syn* et *anti*.[84] La structure des substrats et les conditions réactionnelles (la nature du solvant influe sur la diastéréosélectivité) sont également des paramètres affectant fortement l'efficacité de la résolution cinétique dynamique.[59]

---

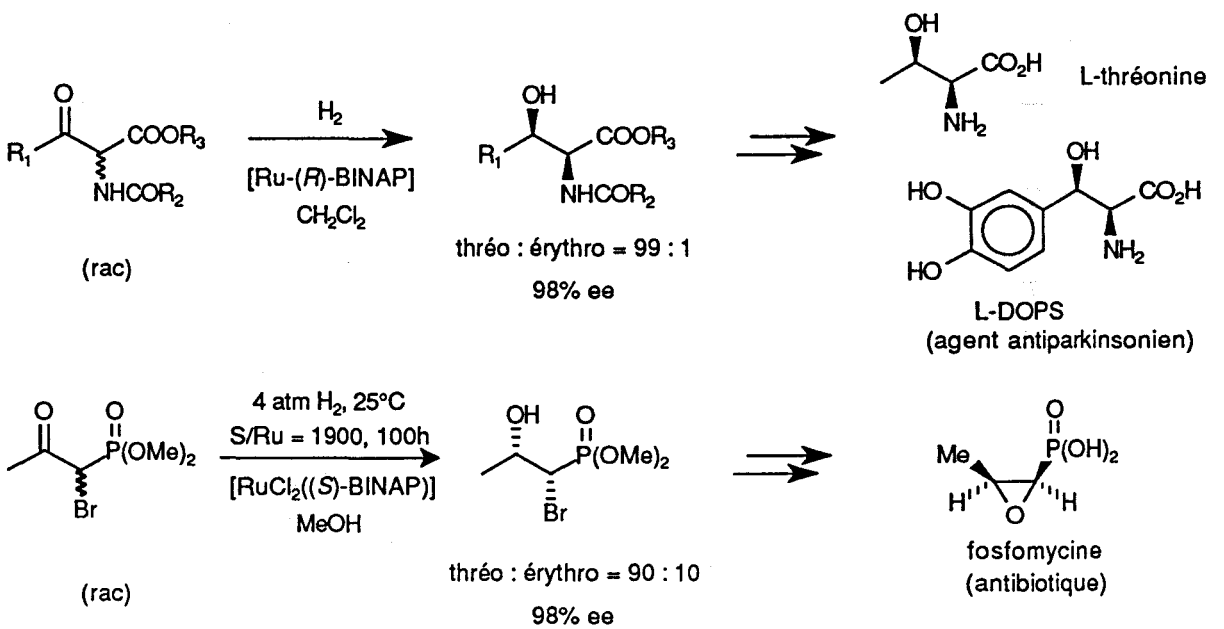
[103] Kagan, H.B. ; Fiaud, J.C., *Top. Stereochem.*, 1988, *18*, 249.

schéma 37



Ce principe a été appliqué à de nombreux substrats β-cétoesters-[84,104,105] et β-cétophosphonates-[99a] α-substitués (schéma 38).

schéma 38



104 Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 1.

105 a) Genêt, J.-P. ; Caño de Andrade, M.C. ; Ratovelomanana-Vidal, V., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2063.

b) Genêt, J.-P. ; Pfister, X. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Pinel, C. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4559.

c) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Mallart, S. ; Juge, S. ; Thorimbert, S. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 555.

4.1.4. Dicétones simples et fonctionnelles

4.1.4.1. Diones

L'hydrogénation d'α-, β- et γ-dicétones a été réalisée avec des complexes [Ru-diphosphine atropoisomérique].

La 2,3-butanedione conduit majoritairement au diol *méso* correspondant (70-75% de sélectivité), le produit *d,l* minoritaire étant obtenu sous forme énantiomériquement pure.[73,106] L'hydrogénation de la 2,5-hexanedione permet de préparer le *syn*-1,4-diol, qui est un intermédiaire dans la préparation des ligands de type DuPHOS, énantiomériquement pur et avec un bon rendement.[106]

L'hydrogénation asymétrique de 1,3-dicétones a fait l'objet de nombreuses études. Les systèmes [Ru-ligand atropoisomérique] mènent au diol *anti* avec 90 à 99% de sélectivité et 94 à 100% d'ee selon les substituants de la dicétone.[73,106,107] L'utilisation des ligands DuPHOS et Skewphos donne également la même diastéréosélectivité en diol *anti* mais les ee sont moindres (69-97%).[107c] Récemment, la 2,4-pentanedione a été hydrogénée en présence d'un ligand diphosphine où le phosphore porte la chiralité,[31b] conduisant là encore à plus de 90% de sélectivité en diol *anti*, mais avec un ee modeste (55%).

Dans le cas de l'hydrogénation de la 2,4-pentanedione par un complexe [Ru-BINAP], Noyori a chiffré le contrôle par le catalyseur et le contrôle par le substrat, débutant une mathématisation de la double stéréodifférenciation qui sera surtout développée pour la résolution cinétique dynamique (schéma 39).[108,12a]

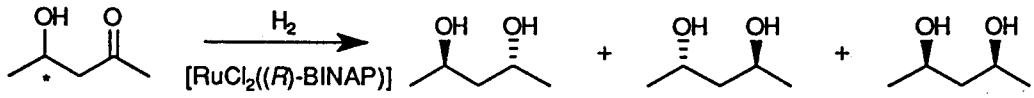
---

106 Fan, Q-h. ; Yeung, C-h. ; Chan, A.S.C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 4041.

107 a) Kawano, H. ; Ishii, Y. ; Saburi, M. ; Uchida, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 87.
b) Mezetti, A. ; Consiglio, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1675.
c) Blanc, D. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Marinetti, A. ; Genêt, J.-P., *Synlett*, **1999**, 480.

108 Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 144.

schéma 39



	R,R	S,S	R,S = S,R
R	99,5	0	0,5
S	0	15	85

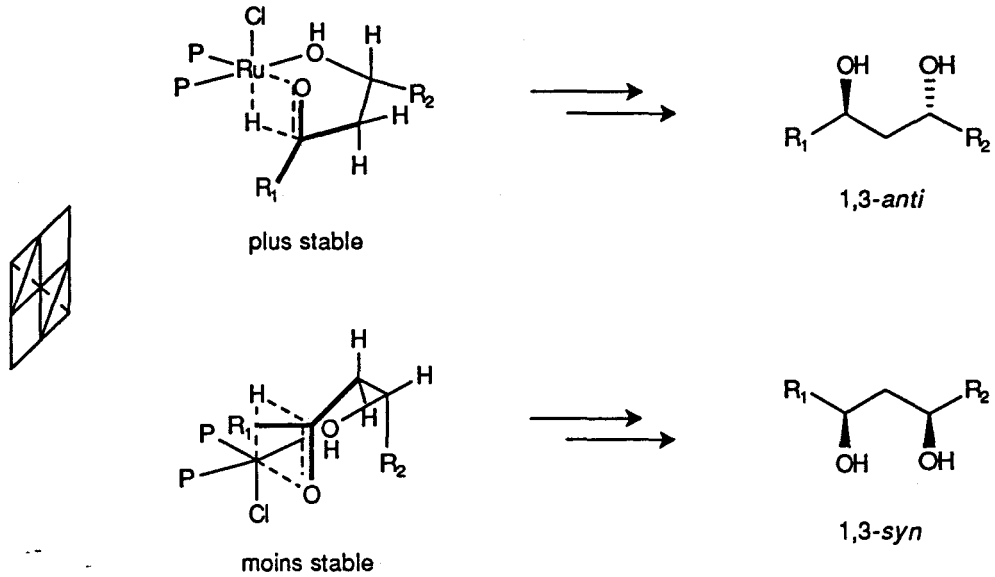
$$C_{cat} = \left(\frac{RR.SR}{RS.SS}\right)^{1/2} > 33:1 \ (R:S)$$

$$C_{sub} = \left(\frac{RR.RS}{SR.SS}\right)^{1/2} \sim 6:1 \ (dl:méso)$$

conditions : 70 bar H_2, 25°C, S/Ru = 2000, [S] = 10M dans EtOH, 89h, 100% conv.
C_{cat} : contrôle par le catalyseur ; C_{sub} : contrôle par le substrat.

L'orientation préférentielle vers le diol *anti* pour les ligands atropoisomériques est expliquée par Noyori dans le cas de la (*R*)-BINAP, selon le même raisonnement que pour expliquer la configuration obtenue sur les β-cétoesters. L'intermédiaire (*R*)-hydroxycétone se chélate sur le ruthénium en fonction de l'occupation spatiale des quadrants. La gène stérique entre les groupements phényle portés par les atomes de phosphore et le groupement R_1, ainsi que la répulsion entre le groupement R_2 et l'atome d'oxygène en β, rendent moins stable la conformation menant au diol *syn* (schéma 40).

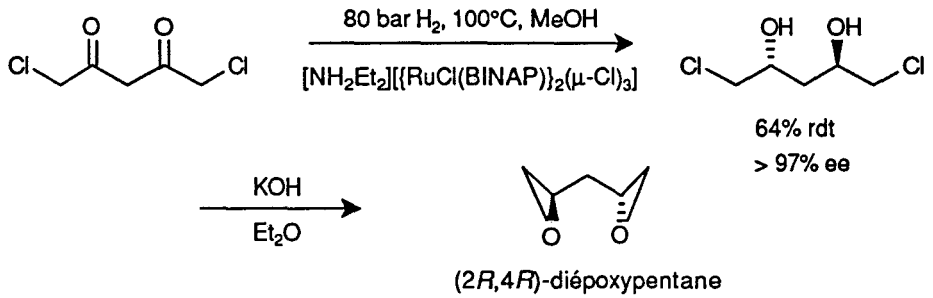
schéma 40



P-P = (*R*)-BINAP

L'hydrogénation énantiosélective de la 1,5-dichloro-2,4-pentanedione à l'aide d'un complexe [Ru-(*S*)-BINAP] a été utilisée pour la synthèse du (2*R*,4*R*)-diépoxypentane, qui est un intermédiaire versatile pour l'obtention de diols *syn* et *anti* (schéma 41).[109]

schéma 41



4.1.4.2. Dicétoesters

L'équipe de Saburi a mené une étude sur l'hydrogénation asymétrique de β,δ-dicétoesters à l'aide du complexe $[NH_2Et_2][\{RuCl(BINAP)\}_2(\mu\text{-}Cl)_3]$.[110] Ces substrats nous intéressant plus particulièrement : nous analyserons donc ici en profondeur les résultats de Saburi.

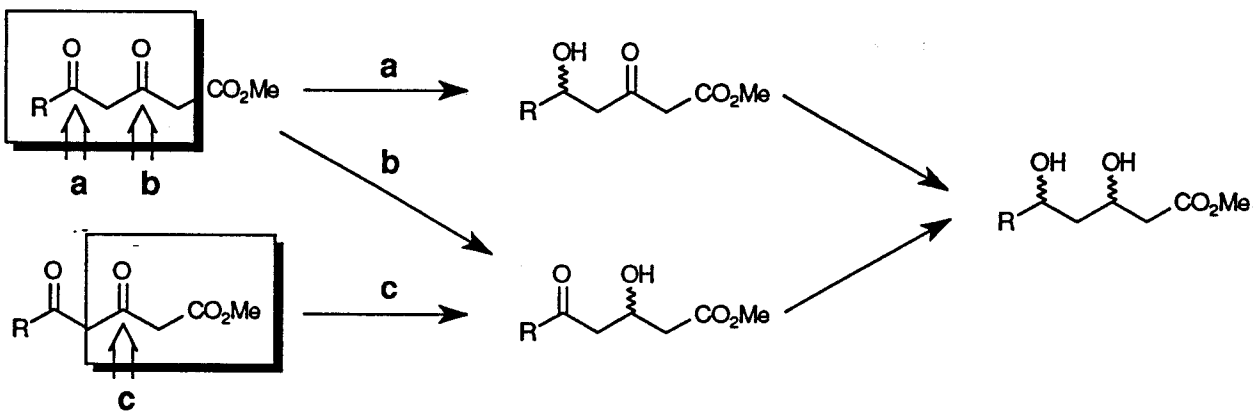
---

109 Rychnovsky, S.D. ; Griesgraber, G. ; Zeller, S. ; Skalitsky D.J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5161.

110 a) Shao, L. ; Seki, T. ; Kawano, H. ; Saburi, M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *52*, 7699.
b) Shao, L. ; Kawano, H. ; Saburi, M. ; Uchida, Y., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1997.

La présence simultanée du motif β-dicétone et du motif β-cétoester laisse envisager plusieurs chemins pour l'hydrogénation de ces substrats (schéma 42). Quel que soit ce chemin, l'hydrogénation de la deuxième fonction carbonyle est affectée à la fois par le catalyseur chiral et par le centre chiral résultant de la première hydrogénation.

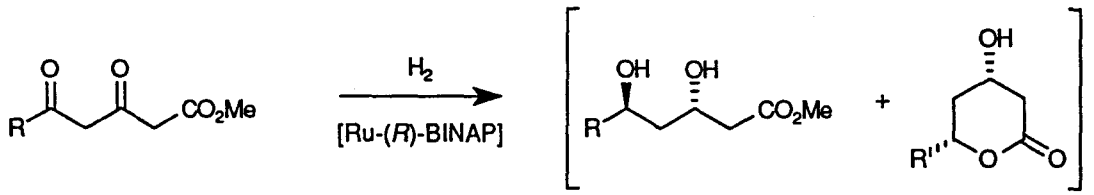
schéma 42



Dans le cas du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**1a**), Saburi *et al.* ont relevé un effet considérable de la température. A 25°C, les β-cétoesters et β-dicétones sont hydrogénés facilement en présence de catalyseur [Ru-BINAP] (100 bar H_2, solvant = méthanol, S/Ru = 500, 48 heures).[58,73,99b,107a] Dans les mêmes conditions, l'hydrogénation de **1a** n'a pas lieu ; à 35°C, la conversion est faible (5% en 48 heures) alors qu'à 50°C la conversion est totale en 48 heures et mène à un mélange d'*anti*-3,5-dihydroxyester et de la *syn*-hydroxylactone correspondante (lactonisation *in situ* due à l'acidité du milieu) (schéma 43 ; seuls les stéréoisomères majoritaires sont représentés*).

* La numérotation des composés reprend celle utilisée par Saburi *et al.*.

schéma 43



1 a-c a : R = Me b : R = *n*-Pr c : R = $BnOCH_2$ **2 a-c** **10 a-c**

La même activité est observée pour les deux autres substrats testés : 3,5-dioxooctanoate de méthyle (**1b**) et 6-benzyloxy-3,5-dioxohexanoate de méthyle (**1c**).

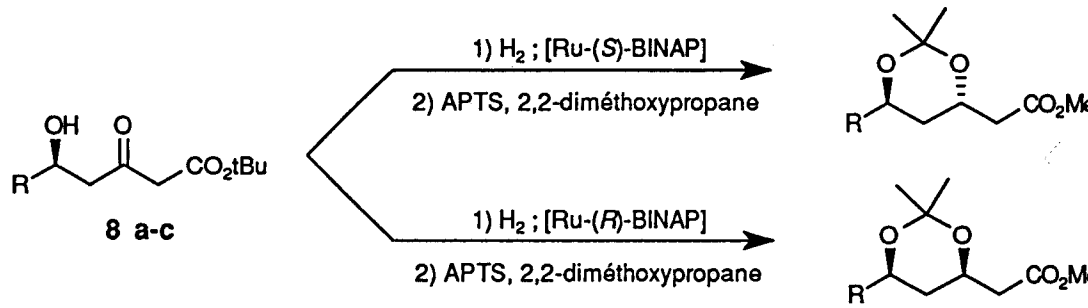
Le tableau suivant résume les résultats obtenus par Saburi. La diastéréosélectivité orientée vers l'obtention du diol *anti* pour les substrats **1a** et **1b** laisse penser qu'ils se comportent comme une β-dicétone simple en présence d'un catalyseur [Ru-BINAP]. Un fait renforce cette hypothèse : comme pour une β-dicétone simple, le motif dicétone des β,δ-dicétoesters n'existe pratiquement que sous forme énol en solution.

substrat	diol *anti* : *syn*	ee sur C5 (config.)
1a	80 : 20	77 (*R*)
1b	78 : 22	78 (*R*)
1c	51 : 49	70 (*S*)

Hydrogénation en présence de [Ru-(*R*)-BINAP] ; 48h : 100% conversion.

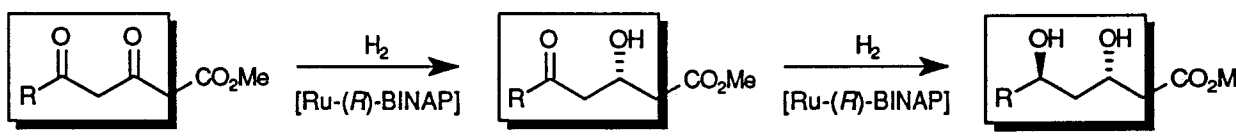
Aucun intermédiaire monohydrogéné n'a été détecté au cours de cette étude. Pour avoir des renseignements sur la régiosélectivité de la première hydrogénation, Saburi a synthétisé les δ-hydroxy-β-cétoesters **8a-c** de même configuration sur le C-5 que dans les dihydroxyesters majoritaires obtenus avec la (*R*)-BINAP. L'emploi de la même (*R*)-BINAP pour hydrogéner ces composés **8** conduit au diol *syn* (schéma 44). Il est donc improbable que l'hydrogénation des β,δ-dicétoesters passe par l'intermédiaire δ-monohydrogéné.

schéma 44



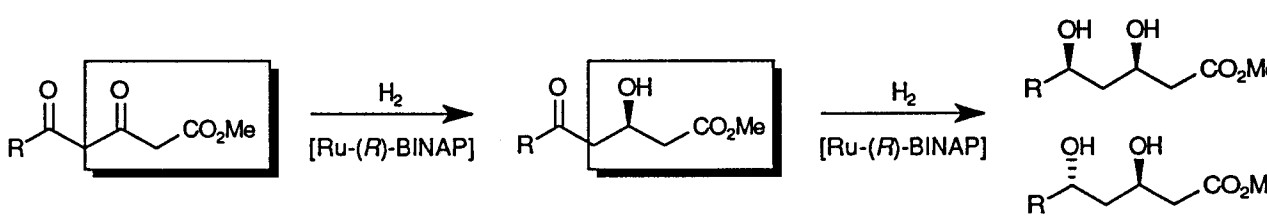
Cette étude conclut que l'hydrogénation des β,δ-dicétoesters se fait principalement sous contrôle du motif β-dicétone, selon le schéma 45.

schéma 45



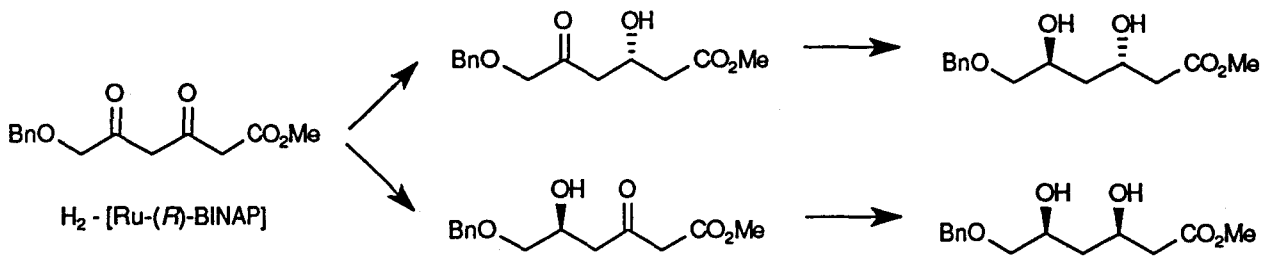
La diastéréosélectivité en *anti* n'est cependant pas aussi élevée qu'avec une β-dicétone simple, de même que l'énantiosélectivité. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'hydrogénation des substrats β,δ-dicétoesters procède en partie sous le contrôle du motif β-cétoester, conduisant à la formation d'autres diastéréoisomères (schéma 46).

schéma 46



Dans le cas du substrat **1c**, une possibilité supplémentaire de chélation existe. Il est alors envisageable que la première hydrogénation procède à 50% sur le carbonyle en β et à 50% sur celui en δ, selon le schéma 47, résultant en un excès diastéréoisomérique nul mais avec un ee respectable sur le C-5.

schéma 47



L'hydrogénation asymétrique de dicétoesters n'est donc pour l'instant que peu développée et s'avère relativement complexe.

4.1.5. Cétones insaturées non chélatantes et cétones simples

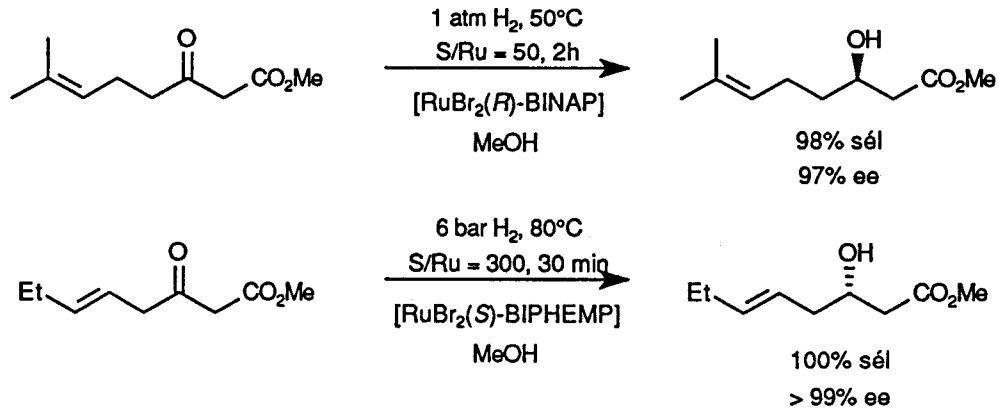
La fonctionnalisation d'un alcool par une oléfine donne de nombreuses possibilités pour poursuivre la synthèse. Cependant, la présence simultanée d'une fonction alcène et d'une fonction cétone pose un problème de chimiosélectivité.

Taber a utilisé un complexe synthétisé *in situ* {$[RuCl_2(COD)]_n$ + (*S*)-BINAP + NEt_3} pour l'hydrogénation catalytique d'un 3-oxoester-6,7-insaturé. Dans les conditions de hautes pressions "classiques" (50-100 bar), ce substrat est *totalement* réduit.[56] Cependant en se plaçant à 3-4 bar, seule la fonction cétone est réduite. La température doit être augmentée pour garder une activité correcte. Ce même substrat ainsi qu'un β-cétoester-δ,ε-insaturé ont été hydrogénés chimio- et énantiosélectivement à l'aide de complexes de type [$RuBr_2$(ligand atropoisomérique)] en se plaçant là encore à basse pression (schéma 48).[111]

---

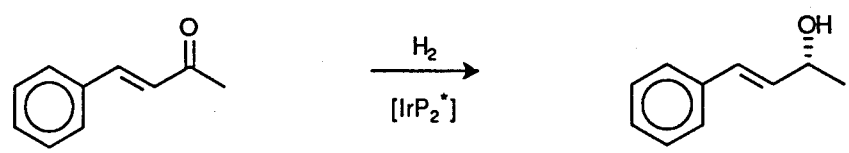
111 a) Genêt, J.-P., *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 593.
b) Ferreira, F. ; Greck, C. ; Genêt, J.-P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, *134*, 615.

schéma 48



Dans les cas ci-dessus, il s'agit de β-cétoesters qui viennent vraisemblablement se chélater sur le centre métallique, augmentant d'une part la stéréodifférenciation, d'autre part l'activité catalytique (peut-être en faveur de la cétone).[85] En revanche, parvenir à l'hydrogénation énantiosélective d'une cétone α,β-insaturée (sans autre fonctionnalisation) en alcool allylique s'est révélé plus difficile, peut-être justement parce que le substrat ne peut pas se chélater sur le métal (métallocycle trop petit). Des complexes cationiques [Ir-diphosphine], avec éventuellement la présence d'un ligand supplémentaire de type P,N, ont permis d'obtenir une bonne chimiosélectivité mais les excès énantiomériques sont modestes (schéma 49).[52c,52d]

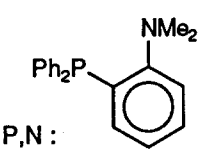
schéma 49



"IrP_2^*" = [Ir((*S*)-ProNOP)$_2$]BF_4, S/Ir = 500, 20 atm H_2, 100°C, toluène, 89h
sél : 97% ; ee : 31% (*S*)

[Ir((*R*)-BINAP)(COD)]BF_4 + 1,5 éq. ligand P,N
S/Ir = 120, 50 atm H_2, 60°C, THF, 47h
sél : 97% ; ee : 65% (*R*)

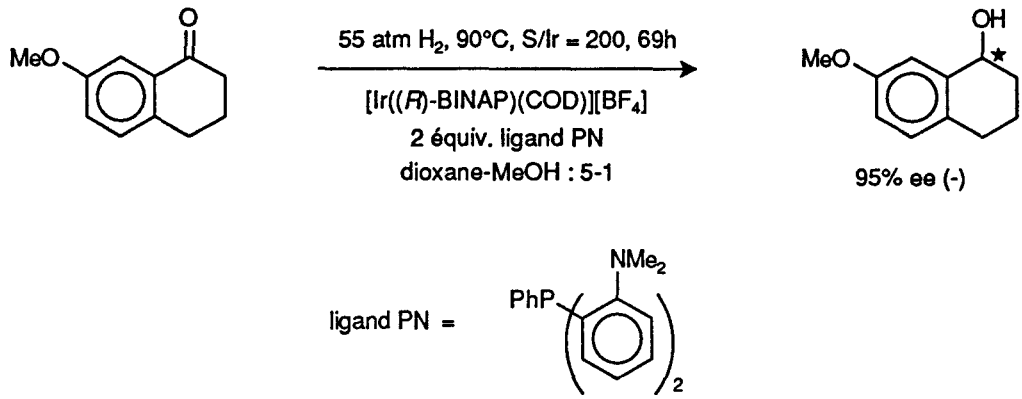
ligand P,N :



On rejoint en fait le cas des cétones simples : il faut à la fois activer le métal vis-à-vis de l'hydrogénation d'une cétone et trouver un moyen pour augmenter

la stéréodifférenciation. Ce sont d'ailleurs les mêmes types de systèmes catalytiques qui fonctionnent dans les deux cas (schéma 50).[112]

schéma 50



Dans le même esprit (présence d'un ligand supplémentaire), l'équipe de Noyori a développé depuis 1995 l'utilisation du mélange ternaire [Ru-diphosphine atropoisomérique]/1,2-diamine/KOH ou iPrOK pour effectuer l'hydrogénation des cétones simples[85] et l'hydrogénation préférentielle des doubles liaisons C=O par rapport aux C=C.[113] La réaction se déroule dans l'isopropanol, sous pression d'hydrogène (généralement < 10 bar) et à température ambiante. Il s'agit bien d'une réduction par l'hydrogène moléculaire, ne procédant pas par un intermédiaire énol. Curieusement, les β-cétoesters se sont révélés inertes face à ce système.

L'effet sur l'activité catalytique d'additifs acides ou basiques sur les complexes [Ru-BINAP] avait déjà été rapporté auparavant.[56,114] Ici, une première étape a été de noter que la présence simultanée d'une base organique (éthylènediamine) et d'une base inorganique (KOH) était nécessaire pour activer la réaction lors de l'hydrogénation de l'acétophénone en présence de $[RuCl_2(PPh_3)_3]$. De même, des expériences croisées ont révélées que les effets combinés de l'éthylènediamine et de la potasse décélèrent l'hydrogénation d'oléfine catalysée par $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ et en revanche accélèrent l'hydrogénation du carbonyle (schéma 51).

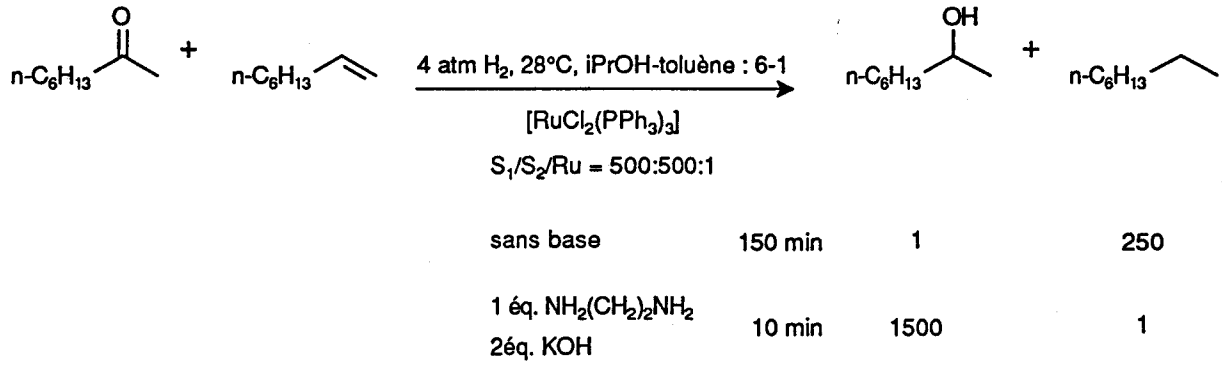
---

112 a) Zhang, X. ; Taketomi, T. ; Yoshizumi, T. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Mashima, K. ; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3318.
b) Zhang, X. ; Kumobayashi, H. ; Takaya, H., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1179.

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

114 King, S.A. ; Thompson A.S. ; King, A.O. ; Verhoeven, T.R., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57* 6689.

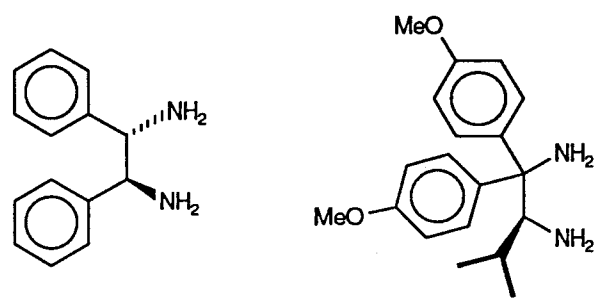
schéma 51



En effet, sans additif, l'oléfine est saturée 250 fois plus vite que la cétone alors qu'en présence d'un équivalent d'éthylènediamine et de deux équivalents de potasse (par rapport au ruthénium), l'heptanal est hydrogéné 1500 fois plus vite que le 1-octène. Cette chimiosélectivité est observée pour l'hydrogénation d'une large gamme d'énals et d'énones, conjugués ou non. Réaliser la réaction à 50 atm accélère la réaction sans changer la sélectivité.[113]

La version asymétrique a été développée, avec les systèmes [Ru-BINAP]/DPEN ou DAIPEN/KOH (figure 12). La combinaison synergique (paire "match") dépend du substrat (schémas 52a et 52b).[115]

figure 12



(*S,S*)-DPEN (*S*)-DAIPEN

115 Ohkuma, T. ; Ikehira, H. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *Synlett*, **1997**, 467.

schéma 52a

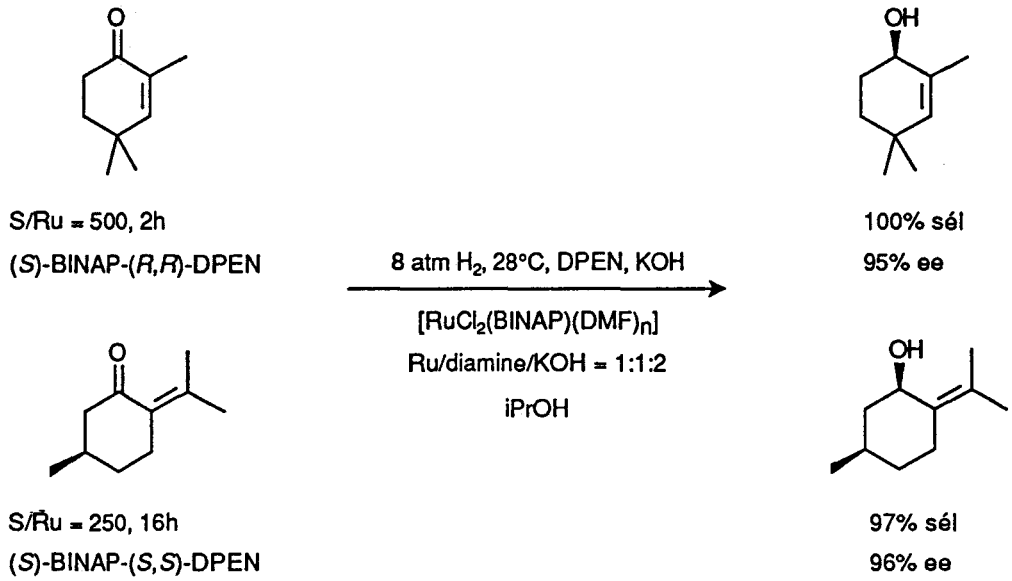
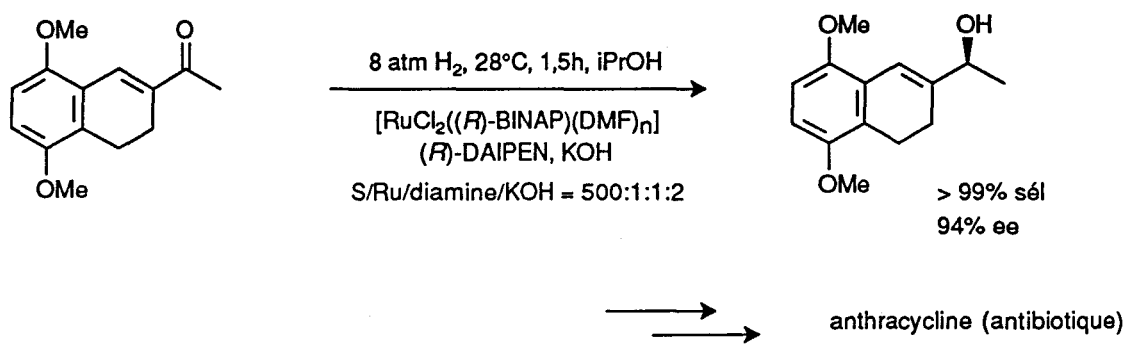
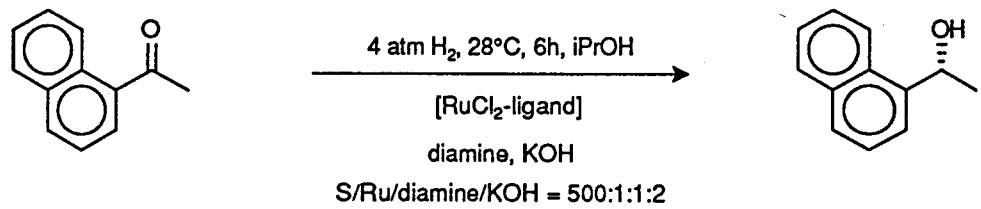


schéma 52b



Dans le cas des cétones simples, une haute énantiosélectivité est atteinte en utilisant les mêmes diamines chirales en mélange synergique avec la BINAP (schéma 53).

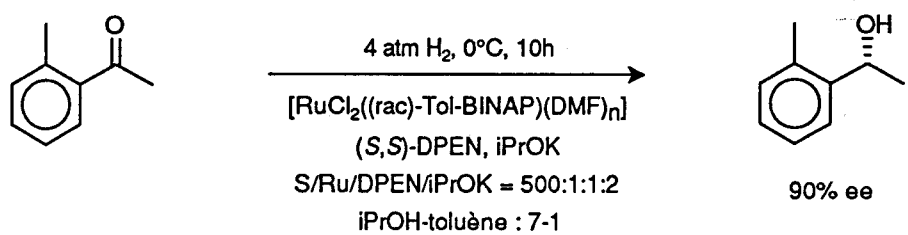
schéma 53



ligand	diamine	ee (*R*)
(*S*)-BINAP	**(*S,S*)-DPEN**	**97%**
(*S*)-BINAP	(*R,R*)-DPEN	14%
(*S*)-BINAP	éthylènediamine	57%
PPh_3	(*S,S*)-DPEN	75%

Cet effet de synergie a conduit Noyori à un concept des plus intéressants, sur le plan théorique comme sur le plan "économique" : l'activation asymétrique d'un complexe racémique du ruthénium (schéma 54).*,[116,117]

schéma 54



Ici, la (*S,S*)-DPEN intéragit avec le complexe [$RuCl_2$((±)-Tol-BINAP)$(DMF)_n$] de manière irréversible, formant deux complexes diastéréoisomériques. Selon la structure de la cétone, l'un ou l'autre des deux diastéréoisomères est à la base du cycle catalytique tournant le plus vite. Dans le cas du schéma, c'est l'isomère [Ru((*S*)-Tol-BINAP)((*S,S*)-DPEN)] qui est le plus actif.

En préformant les complexes *trans*-[RuX_2(diphosphane)(1,2-diamine)], l'activité catalytique est 100 fois plus élevée qu'avec les systèmes *in situ*, tout en

---

* L'utilisation d'une amine en tant que poison chiral d'un énantiomère d'un complexe racémique a déjà été envisagée.[116]

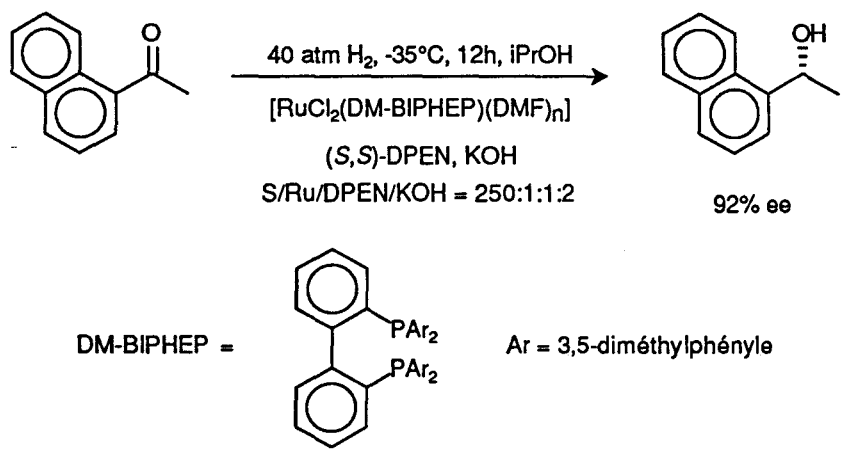
116 a) Faller, J.W. ; Parr, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 804.
b) Faller, J.W. ; Tokunaga, M., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7359.

117 Ohkuma, T. ; Doucet, H. ; Pham, T. ; Mikami, K. ; Korenaga, T. ; Terada, M. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1086.

gardant les mêmes degrés d'énantiosélectivité et configurations absolues des produits.[118]

Il est également possible d'utiliser un complexe du ruthénium associé à une diphosphine conformationnellement flexible et proatropoisomérique, la BIPHEP. L'activation de ce complexe par la (*S,S*)-DPEN, à l'issue du préchauffage de l'ensemble à 80°C pendant 30 minutes, conduit à un mélange catalytique énantiosélectif (schéma 55).[119]

schéma 55



Ces systèmes ternaires ont été appliqués à l'hydrogénation énantiosélective de nombreuses cétones simples. En particulier, l'emploi du dérivé Xyl-BINAP et de 1,2-diamines telles que la DAIPEN a permis l'hydrogénation asymétrique de cyclopropyl- et d'arylcétones.[120] La réduction diastéréosélective et la résolution cinétique dynamique de cétones simples ont également pu être réalisées.[121]

Le groupe de Zhang a quant à lui utilisé avec succès un système ternaire Ru-(*R,R*)-BICP/(*R,R*)-DPEN/KOH pour l'hydrogénation énantiosélective de nombreuses cétones aromatiques, dont des dérivés de l'acétylthiophène (figure 13).[122] Les conditions sont les mêmes que celles décrites par Noyori.

---

118 Doucet, H. ; Ohkuma, T. ; Murata, K. ; Yokozawa, T. ; Kozawa, M. ; Katayama, E. ; England, A.F. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, *37*, 1703.

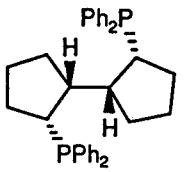
119 Mikami, K. ; Korenaga, T. ; Terada, M. ; Ohkuma, T. ; Pham, T. ; Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, *38*, 495.

120 Ohkuma, T. ; Koizumi, M. ; Doucet, H. ; Pham, T. ; Kozawa, M. ; Murata, K. ; Katayama, E. ; Yokozawa, T. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, *120*, 13529.

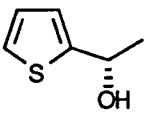
121 Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Yamakawa, M. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Org. Chem.*, 1996, *61*, 4872.

122 Cao, P. ; Zhang, X., *J. Org. Chem.*, 1999, *64*, 2127.

figure 13



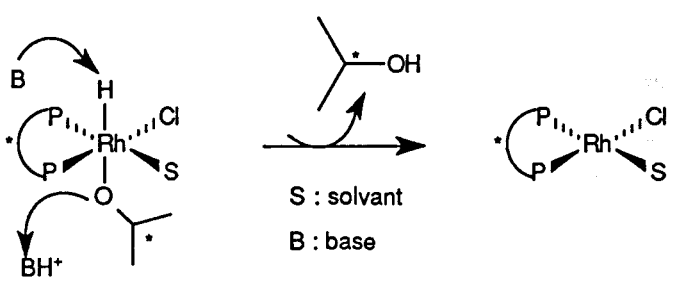
(*R,R*)-BICP



92% ee

Par ailleurs, Zhang *et al.* ont étudié un système associant un complexe [RhCl-PennPhos] à divers additifs : bases ioniques, halogénures, bases neutres,[40] dans les conditions : 30 atm H_2, 20°C, S/Rh = 100, 24h, MeOH. L'étude des effets sur l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction, d'additifs dans des rapports additif/Rh variants de 0,1 à 1, conduit Zhang à proposer un mécanisme. Une base faible non coordinante telle que la 2,6-lutidine (2,6-diméthylpyridine) pourrait accélérer l'étape d'élimination réductrice de l'alcool produit — selon un mécanisme "push-pull" tel qu'Osborn et Schrock ont pu le suggérer pour l'hydrogénation au rhodium des cétones simples en présence de traces d'eau (schéma 56).[123]

schéma 56

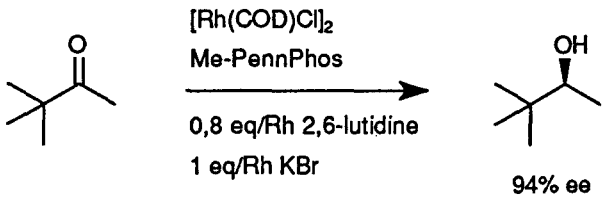


En fait, la présence simultanée de 2,6-lutidine et de KBr accélère la réaction et augmente l'énantiosélectivité (ce dernier point n'a pas été expliqué jusqu'ici). Le bromure peut substituer un chlore sur l'entité catalytique, conduisant à une espèce plus réactive (et énantiosélective?).

Ce système a permis d'obtenir les meilleures énantiosélectivités jusqu'à aujourd'hui pour l'hydrogénation d'alkyl-méthylcétones (schéma 57).

123 Schrock, R.R. ; Osborn, J.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 567.

schéma 57



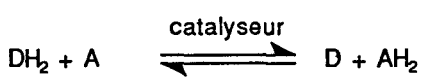
* * *

En conclusion, l'hydrogénation asymétrique de cétones prochirales est un outil polyvalent et aisément ajustable, grâce auquel de nombreuses molécules présentant une fonction alcool ont été synthétisées. Certains points ne sont certes pas résolus (en particulier, l'obtention diastéréosélective du *syn*-1,3-diol à partir d'une 1,3-dicétone) mais les récents développements en hydrogénation asymétrique de cétones simples — hydrogénation longtemps restée au stade de défi — montrent qu'il n'y a pas de barrière infranchissable par cette technique. Elle présente néanmoins un inconvénient majeur : la réduction par l'hydrogène moléculaire nécessite souvent de fortes pressions, ce qui implique un appareillage coûteux, sans compter les risques encourus. Une solution à ce problème est l'utilisation d'une autre source d'hydrogène, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

4.2. Réduction par transfert d'hydrogène

Cette réaction, également connue sous le nom de réaction de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) est généralisée selon le schéma 58 :

schéma 58



DH_2 : donneur d'hydrogène
A : accepteur d'hydrogène

Les sources d'hydrogène les plus fréquemment employées sont l'isopropanol et le formiate d'ammonium.

L'isopropanol solubilise une grande partie des composés organiques, est bon marché, stable, facile à manipuler (T_{eb} = 82°C) et non toxique. La présence d'une

concentration minimum de base forte telle que KOH, iPrOK ou iPrONa est dans ce cas indispensable pour initier la réaction.

La réversibilité de la déshydrogénation de l'isopropanol peut cependant affecter la conversion. L'utilisation du mélange azéotropique acide formique/triéthylamine (5:2) (T_{eb} = 89°C sous 16 mmHg) se révèle alors intéressante : elle conduit à des réactions exothermiques et surtout irréversibles, la réduction de cétones pouvant donc être menée jusqu'à une conversion de 100%.

D'un point de vue mécanistique, deux possibilités sont envisagées :[124] un processus impliquant une espèce hydrure M-H (schéma 59a) ou un processus concerté de transfert direct d'hydrogène (schéma 59b).

schéma 59a

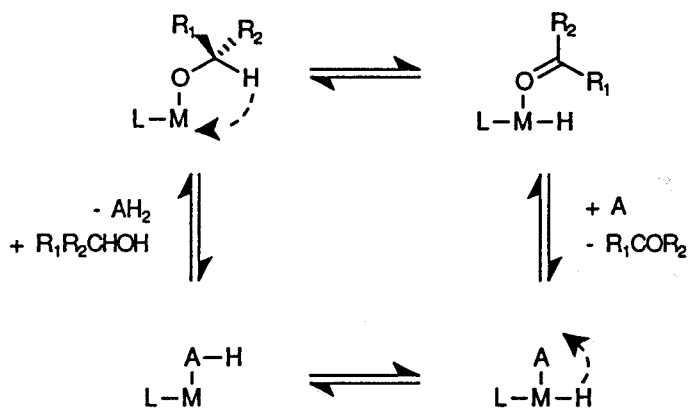
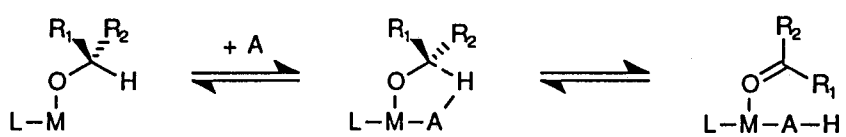


schéma 59b



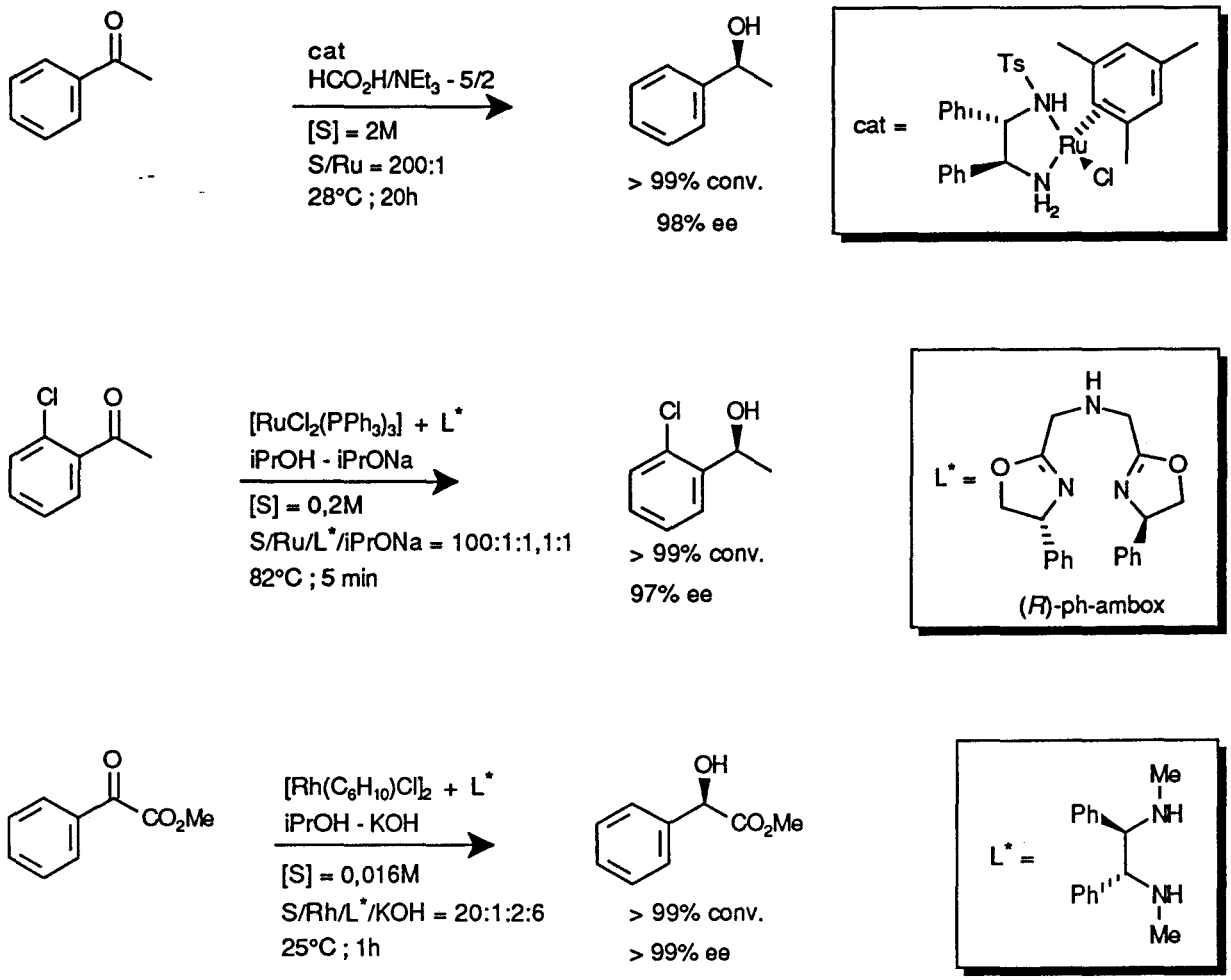
La réduction des cétones par transfert d'hydrogène a fait l'objet de nombreux essais mais des énantiosélectivités et des activités élevées n'ont été atteintes que depuis quelques années. Nous ne présenterons ici que quelques résultats sélectionnés.

---

124 Zassinovich, G. ; Mestroni, G. ; Gladiali, S., *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1051.

Les catalyseurs développés récemment sont des complexes organométalliques du ruthénium, du rhodium ou de l'iridium, associés à des ligands chiraux tels que des amines, des aminoalcools ou des ligands mixtes diphosphines-diamines.[125] La réaction de type MPV est surtout efficace pour les cétones non-fonctionnalisées, telles que l'acétophénone,[126] mais des conversions et des énantiosélectivités élevées ont également été décrites pour l'*ortho*-chloroacétophénone[127] et le phénylglyoxylate de méthyle (schéma 60).[128,*]

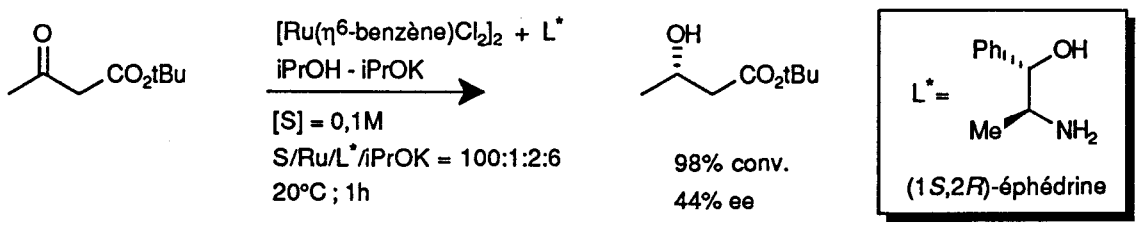
schéma 60



125 Noyori, R. ; Hashiguchi, S., *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97.
126 Fujii, A. ; Hashiguchi, S. ; Uematsu, N. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2521.
127 Jiang, Y. ; Jiang, Q. ; Zhang, X., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3817.
128 Gamez, P. ; Fache, F. ; Lemaire, M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 705.
* A noter que nous n'avons pas été capables de reproduire ce résultat.

Plus récemment, la réduction asymétrique de β-cétoesters par transfert d'hydrogène à l'aide de complexes du ruthénium a été envisagée mais les excès énantiomériques sont encore modestes (schéma 61).[129]

schéma 61



L'utilisation du transfert d'hydrogène pour l'obtention d'alcools chiraux fonctionnalisés reste donc encore à développer mais cette voie est très prometteuse. Les ligands diamines ou aminoalcools employés sont plus facilement accessibles et moins onéreux que les diphosphines, ce qui représente un avantage supplémentaire pour cette technique.

* * *

Parmi les nombreuses méthodes que nous venons d'aborder, l'hydrogénation asymétrique de cétones prochirales – par l'hydrogène moléculaire comme par transfert d'hydrogène – est une des plus attractive. C'est dans ce cadre que s'inscrivent nos travaux, pour lesquels nous avons privilégié la réduction par H_2, en présence de complexes [Rh- ou Ru-diphosphine chirale].

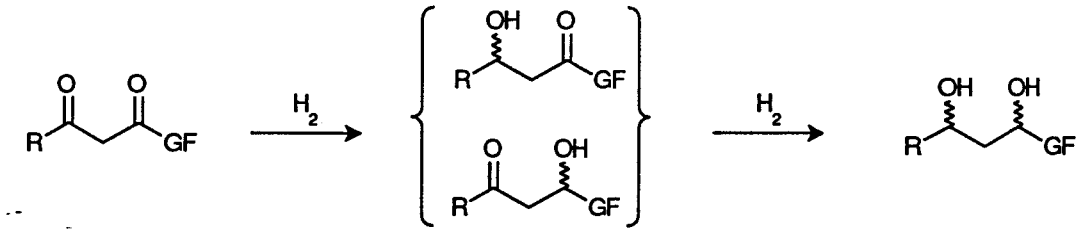
129 Everaere, K. ; Carpentier, J.-F. ; Mortreux, A. ; Bulliard, M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 2971.

Chapitre II

Présentation du sujet

Comme nous avons pu le constater dans les chapitres précédents, l'hydrogénation asymétrique de monocétones fonctionnelles a fait l'objet d'un grand nombre de travaux. En revanche, l'hydrogénation asymétrique de dicétones fonctionnelles reste quasiment inexplorée. Nous avons choisi d'approfondir cette voie et de nous intéresser aux problèmes d'activité catalytique et surtout de régio-, diastéréo- et énantiosélectivité qui en résultent (schéma 1).

schéma 1



R : alkyle ou aryle
GF : chaîne fonctionnalisée

2 régioisomères possibles

4 stéréoisomères possibles

Nous basant sur l'expérience du laboratoire en hydrogénation asymétrique de cétoesters, nous avons étudié deux types de composés : des α,γ-dicétoesters (**A1a-c**), et un β,δ-dicétoester (**B1**) (figure 1).

figure 1

A1a : R = Me

A1b : R = tBu

A1c : R = 2-thiényle

B1

Ces deux familles offrent des perspectives intéressantes.

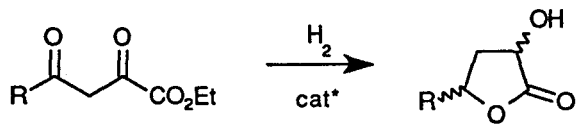
L'hydrogénation asymétrique des dicétones de type **A** n'a jamais été étudiée. Elle constitue potentiellement une voie d'accès à des α-hydroxy-γ-lactones chirales (**A4**)*,[130] (schéma 2).

---

* La réduction asymétrique de **A1a** par la levure de boulanger conduit sélectivement au 2-hydroxy-4-oxopentanoate d'éthyle avec 88% ee.[130] A notre connaissance, les dicétoesters **A1** n'ont pas fait l'objet de réduction chimique.

130 Baraldi, P.G. ; Manfredini, S. ; Pollini, G.P. ; Romagnoli, R. ; Simoni, D. ; Zanirato, V., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2871.

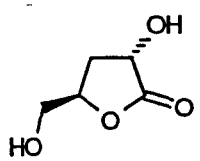
schéma 2



A1 **A4**

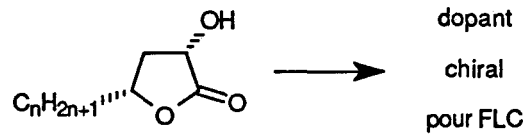
Avec une chaîne R alkyle ou hydroxyméthyle, de telles lactones ont été décrites comme présentant des propriétés anorexigènes[131] (figure 2). Ce sont également des intermédiaires-clés dans la préparation de cristaux liquides ferroélectriques (FLC) (figure 3).[132]

figure 2



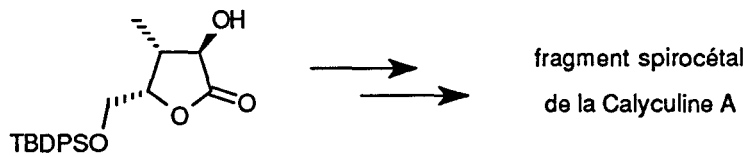
anorexigène

figure 3



Par ailleurs, ce type de lactone s'est avéré être un synthon utile pour la préparation de molécules biologiquement actives (figure 4).[133]

figure 4



L'hydrogénation asymétrique de l'α,γ-dicétoester simple **A1a** et de ses analogues **A1b** (plus encombré) et **A1c** (présentant des effets électroniques différents du fait du groupement 2-thiényle) doit nous permettre d'étudier la faisabilité de la réaction et de dégager des éléments de réponse vis-à-vis du choix d'un système catalytique.

---

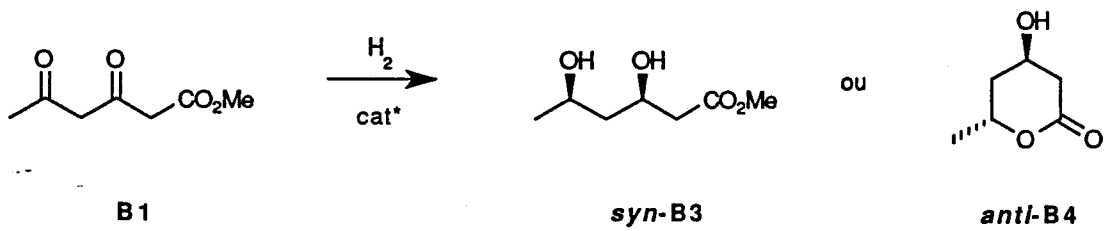
131 a) Puthuraya, K. ; Oomura,Y. ; Shimizu, N., *Brain Research*, **1985**, *332*, 165 et références citées.
b) Nakano, T. ; Ino,Y. ; Nagai,Y., *Chem. Lett.*, **1989**, 567.
c) Xie, Z.-F. ; Suemune, H. ; Sakai,K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 973.
d) Murakami, M. ; Hayashi,M. ; Ito,Y., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7910.
e) Niihata, S. ; Ebata,T. ; Kawakami, H. ; Matsushita,H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 1509.

132 Ikemoto, T. ; Sakashita, K. ; Kageyama,Y. ; Onuma, F. ; Shibuya, Y. ; Ichimura, K. ; Mori, K., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1994**, *250*, 247.

133 a) Kabeya, M. ; Hamada, Y. ; Shiori, T., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9769.
b) Okabe, M. ; Sun, R.-C. ; Zenchoff, G.B., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4392.

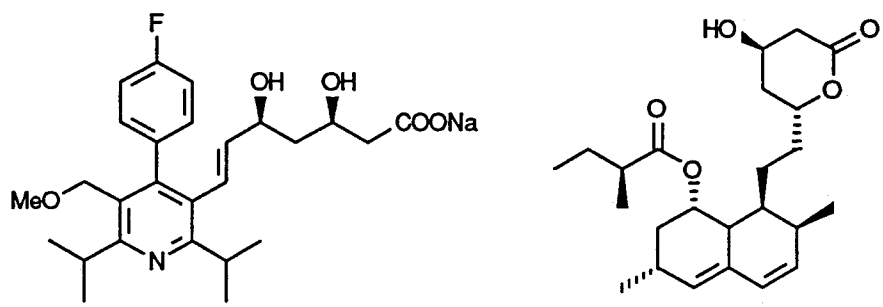
Le dicétoester **B1** choisi a déjà fait l'objet d'une hydrogénation asymétrique en phase homogène*,[134] par l'équipe de Saburi,[110] comme nous l'avons vu précédemment. Un défi demeure cependant : obtenir le dihydroxyester *syn* (ou la lactone *anti*) (schéma 3), dont le squelette et la stéréochimie se retrouvent dans la partie lactonique des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (Cérivastatine, Lovastatine...) (figure 5).

schéma 3



B1 ***syn*-B3** ***anti*-B4**

figure 5



Cérivastatine Lovastatine

Dans un premier temps, nous avons décidé d'appliquer à ce dicétoester les systèmes catalytiques [Ru-AMPP] afin de voir si l'on observait les mêmes tendances qu'avec le système [Ru-BINAP] utilisé par Saburi *et al.*. Compte-tenu des résultats obtenus, nous avons par la suite développé une voie d'accès efficace au diol *syn* recherché.

D'autre part, on notera que les deux familles de substrats **A** et **B** ne diffèrent que par un groupement méthylénique. Le passage de l'α-hydroxy-γ-lactone à la β-hydroxy-δ-lactone par simple homologation a été réalisé par Ballini *et al.*, ce qui donne un nouvel accès au synthon **B4** (schéma 4).[135]

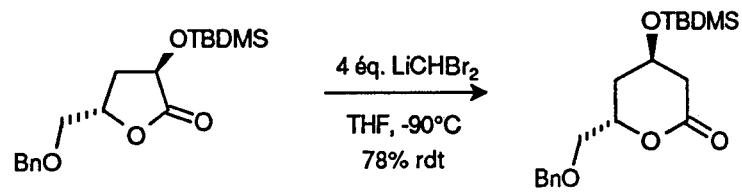
---

* Les réductions diastéréosélectives (chimiques) de **B1** rapportées font appel à une dérivatisation préalable par un auxiliaire chiral.[18,134]

134 Solladié, G. ; Bauder, C. ; Rossi, L., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7774.

135 Ballini, R. ; Marcantoni, E. ; Petrini, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 490.

schéma 4



A4 B4

Pour les deux types de dicétoesters, il est intéressant de voir si une monohydrogénation sélective est envisageable et quel peut être le mode de coordination du substrat sur le centre métallique.

D'une manière générale, le choix des systèmes catalytiques a été dicté par deux critères. D'une part, nous avons examiné des catalyseurs dont les performances ont été mises en relief lors de l'analyse bibliographique et qui sont d'accès aisé (ligands ou précurseurs catalytiques disponibles commercialement). D'autre part, nous avions la volonté de promouvoir les ligands amino(do)phosphine-phosphinites (AMPP) développés par notre laboratoire. La synthèse aisée des AMPP à partir d'amino(do)alcools ou acides naturels est un avantage indéniable pour cette famille de ligands. Leur champ d'application ne cesse de plus de s'élargir.[136] Les travaux présentés dans les chapitres qui suivent en sont une nouvelle preuve.

136 Agbossou, F. ; Carpentier, J.-F. ; Hapiot, F. ; Suisse, I. ; Mortreux, A., *Coordination Chemistry Reviews*, **1998**, *178-180*, 1615.

Chapitre III

Hydrogénation asymétrique d'α,γ-dicétoesters

Comme nous venons de le présenter, nous nous sommes intéressés aux questions de régio-, diastéréo- et énantiosélectivité ainsi que d'activité lors de l'hydrogénation de dicétoesters catalysée par des complexes organométalliques à base de ruthénium ou de rhodium et de diphosphines chirales. Il s'agissait donc pour chaque système catalytique testé d'identifier les différents produits de réaction, de les quantifier, de chiffrer les rapports entre diastéréoisomères et de déterminer les excès énantiomériques sur les molécules chirales. Pour cela, des conditions d'analyse applicables en "routine" ont été mises en place (cf partie expérimentale pour les procédures détaillées).

1. Méthodologie analytique

La réduction des dicétoesters a été réalisée par hydrogénation en présence d'un catalyseur achiral ou par réduction chimique avec $NaBH_4$. Ceci permet de préparer des échantillons racémiques pour valider les analyses : pour chaque molécule chirale, une séparation correcte par chromatographie sur phase chirale doit mener à deux pics en proportions 50:50.

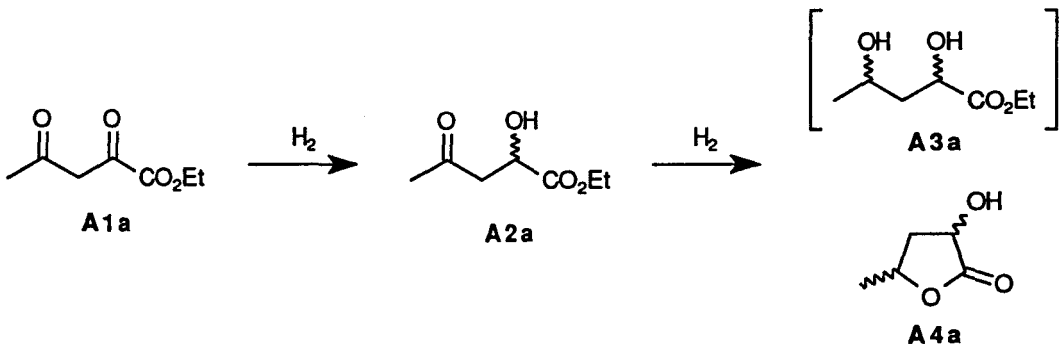
Le mélange de produits obtenu a tout d'abord été analysé par chromatographie en phase gaz (CPG) couplée à un spectromètre de masse. Une ionisation chimique a permis de déterminer la masse molaire des composés correspondant aux différents pics du chromatogramme CPG, donnant ainsi une première idée de la nature de ces produits. Leur séparation par chromatographie sur colonne (gel de silice) en vue de leur caractérisation complète (RMN, IR, SMHR), a généralement nécessité un suivi par CPG. En effet, la plupart des composés auxquels nous avons à faire absorbent très peu en lumière ultra-violette (254 nm) et les différents révélateurs employés en chromatographie sur couche mince (H_2SO_4 10% dans l'éthanol par exemple) se sont révélés mal adaptés à notre cas. Les mélanges éluants ont ainsi été choisis par tatonnements (essais directs sur colonne).

*1.1. Produits issus du 2,4-dioxovalérate d'éthyle (**A1a**)*

Pour tous les systèmes catalytiques utilisés dans cette étude, l'hydrogénation de l'α,γ-dicétoester **A1a** conduit régiosélectivement à un intermédiaire monohydrogéné en α de l'ester (**A2a**) (schéma 1). L'autre régioisomère possible (4-hydroxy-2-oxovalérate d'éthyle) n'a jamais été détecté. Le dihydroxyester **A3a**, qui se lactonise rapidement en **A4a**, n'est présent qu'en très faible quantité dans

les prélèvements. L'α-hydroxy-γ-cétoester **A2a** et les lactones *syn*- et *anti*-**A4a** ont été identifiés sur la base des données RMN (^1H, ^{13}C) et IR de la littérature,[130,137] et par analyse du spectre de masse.

schéma 1



Des conditions optimales d'analyse par CPG ont été mises au point, fournissant :

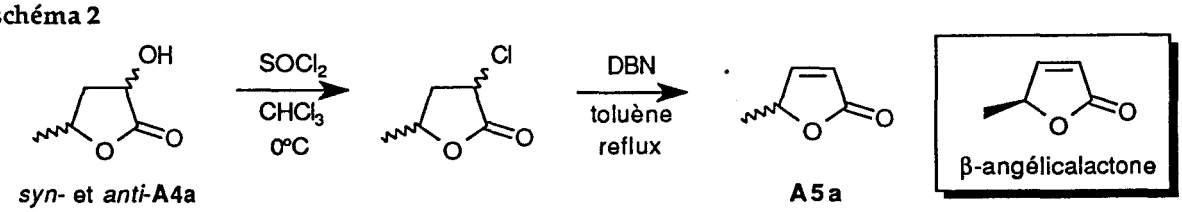
(a) sur colonne achirale, la proportion des différents composés dans le mélange réactionnel et le rapport des diastéréoisomères *syn*- et *anti*-**A4a** (figure 1) ;

(b) sur colonne chirale, une confirmation du rapport *syn/anti* et les excès énantiomériques sur **A2a**, *syn*-**A4a** et *anti*-**A4a** (figure 2).

La mesure du pouvoir rotatoire de chaque molécule (après purification), comparée avec les données bibliographiques,[130,138] a permis d'attribuer les configurations absolues des centres asymétriques.

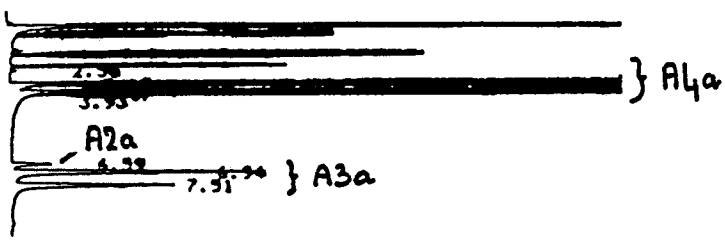
Nous avons par ailleurs voulu nous ramener à un autre composé chiral connu, la β-angélicalactone **A5a**, pour confirmer nos valeurs (ee, configurations). Pour cela, les protons en β sur les lactones **A4a** n'étant pas acides, nous avons envisagé une déshydrohalogénation, selon le schéma 2.

schéma 2



137 a) Daremon, C. ; Rambaud, R. ; Verniette, M., *C. R. Acad. Sci., C. Chim.*, **1971**, *273*, 1273.
b) Plusquellec, D. ; Venien, F., *C. R. Acad. Sci., C. Chim.*, **1973**, *277*, 715.

138 Ahrens, H. ; Paetow, M. ; Hoppe, D., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5327.



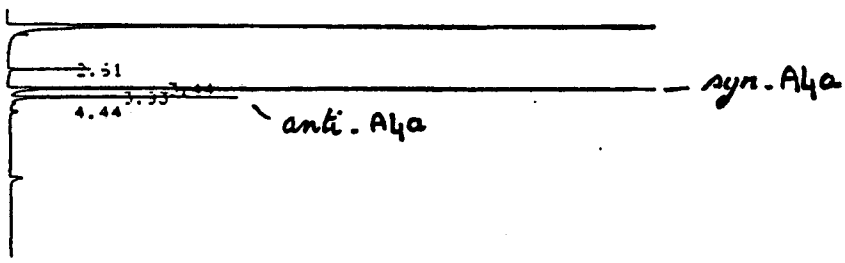
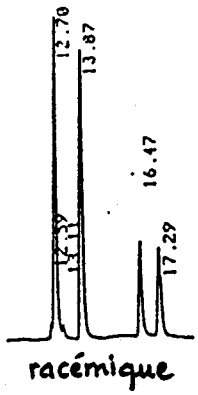
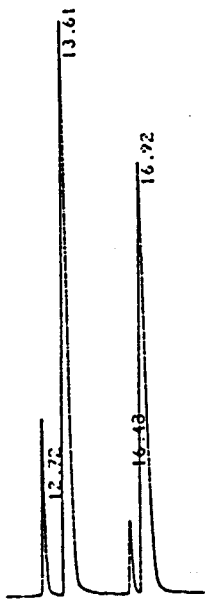


Figure 1





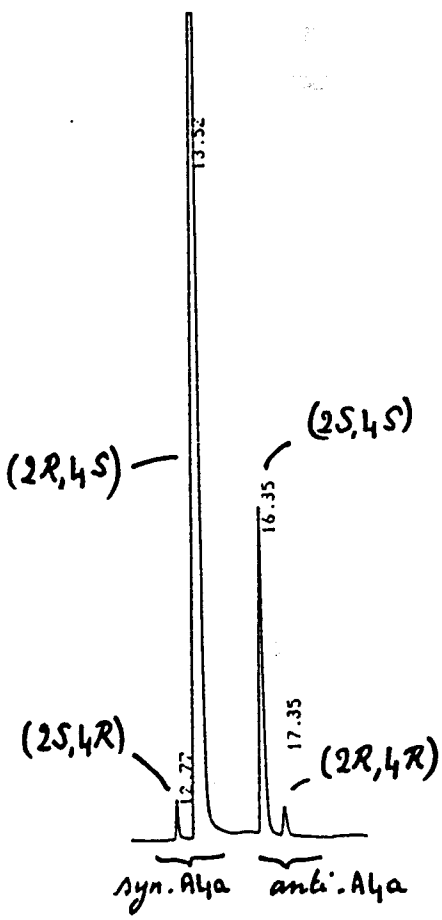
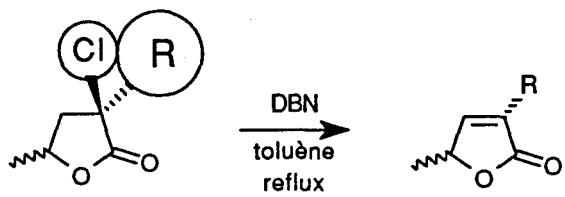


Figure 2

Ce processus en deux étapes fonctionne bien sur des α-hydroxy-γ-lactones α-substituées[139] mais il s'est avéré infructueux dans notre cas. L'étape de substitution du groupement hydroxyle par un chlore s'effectue à température ambiante avec de bons rendements (70%). En revanche, la déshydrohalogénation n'a quasiment pas lieu (moins de 10% de conversion en lactone déshydratée **A5a** en 10 heures). Pour les α-chloro-γ-lactones-α-substituées, la déshydrohalogénation est favorisée par la décompression stérique qui l'accompagne (schéma 3). L'absence de ce phénomène pour la 2-chloro-4-butyrolactone peut expliquer que la déshydrohalogénation ne se fasse pas dans notre cas.

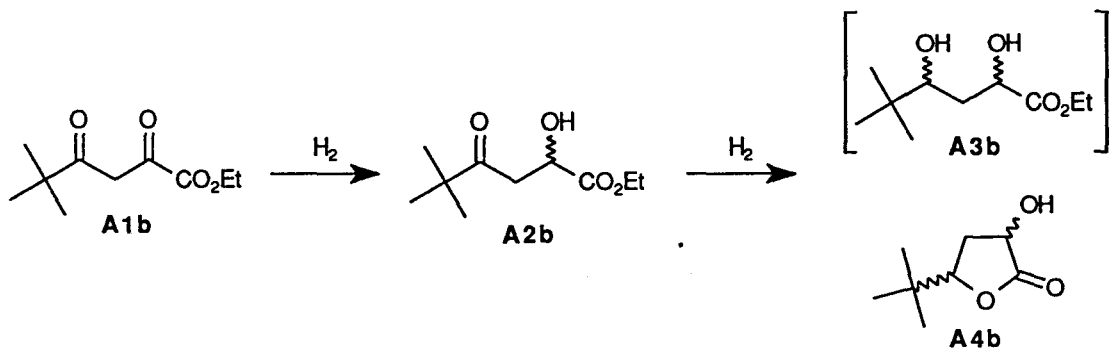
schéma 3



1.2. Produits issus du 5,5-diméthyl-2,4-dioxohexanoate d'éthyle (A1b)

L'hydrogénation procède similairement à celle de **A1a** (schéma 4). Là aussi, l'autre régioisomère du produit monohydrogéné n'a pas été détecté.

schéma 4



La régiosélectivité de la monohydrogénation en α de l'ester est confirmée par le spectre de masse obtenu par impact électronique (présence des fragments tBuCO et M⁺-tBuCO) et par des expériences RMN de corrélation hétéronucléaire

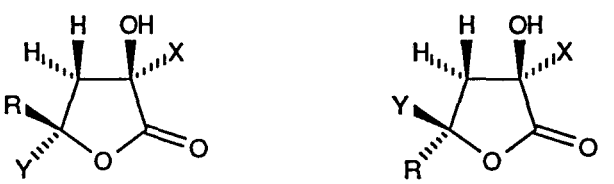
---

139 Muñoz, A.H. ; Tamariz, J. ; Jimenez, R. ; García de la Mora, G., *J. Chem. Research (S)*, 1993, 68 ; *J. Chem. Research (M)*, 1993, 0501.

(^{1}H, ^{13}C) *gem* et *alpha* (détection en ^{13}C). L'attribution des diastéréoisomères ***syn*-A4b** et ***anti*-A4b** a été réalisée par interprétation des spectres RMN ^{1}H comme suit, selon les considérations développées par Plusquellec et Venien sur les lactones **A4a**.[137b]

Soient X le proton situé en *gem* du groupement hydroxyle et Y le proton situé en *gem* du groupement tertiobutyle (figure 3). Que les groupements -OH et -tBu soient en *cis* ou en *trans* affecte peu le déplacement chimique de X (δ_X^{syn} = 4,52 ppm ; δ_X^{anti} = 4,45 ppm). En revanche, dans la lactone ***anti*-A4b**, le proton Y, en *cis* du -OH, se trouve déblindé (δ_Y^{syn} = 4,09 ppm ; δ_Y^{anti} = 4,38 ppm). D'autre part, si on considère les protons du groupement méthylène, ils sont beaucoup plus différenciés dans la lactone *syn* que dans la lactone *anti*. Ceci résulte en un éclatement des déplacements chimiques pour le CH_2 de ***syn*-A4b** (d_{CHH}^{syn} = 1,98 et 2,51 ppm) par rapport à ceux d'***anti*-A4b** (d_{CHH}^{anti} = 2,19 et 2,32 ppm) (figure 4).

figure 3



syn-**A4** *anti*-**A4**

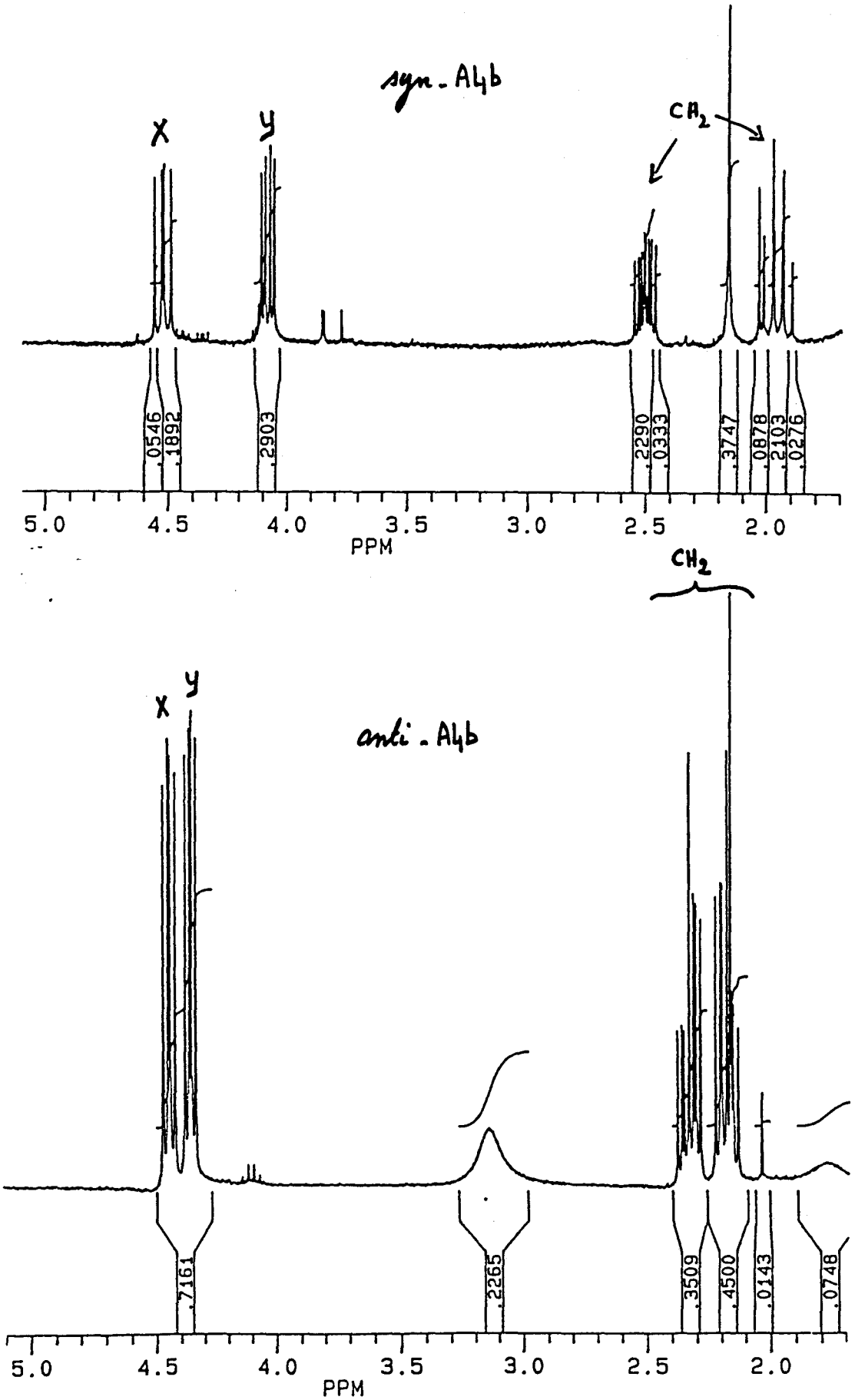
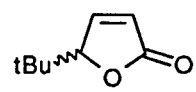

syn - A4b
X
Y
CH2
.0546
.1892
.2903
.2290
.0333
.3747
.0878
.2103
.0276
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
PPM
CH2
X
Y
anti - A4b
.7161
.2265
.3509
.4500
.0143
.0748
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
PPM

Figure 4

L'analyse du mélange réactionnel par CPG sur colonne achirale donne accès aux proportions de chaque produit et au rapport *syn/anti* (figure 5), mais la détermination des excès énantiomériques s'est avérée plus délicate. Si les énantiomères de **A2b** et d'*anti*-**A4b** sont bien séparés par CPG sur colonne chirale, ceux de la lactone *syn* ne le sont pas (figure 6). Diverses tentatives de dérivatisation de la fonction alcool par action d'anhydride trifluoroacétique, de chlorure de triméthylsilyle ou d'isocyanates, n'ont pas permis de résoudre ce problème. L'analyse des ee's par RMN ^1H après dérivatisation par l'acide de Mosher (MTPA) ou formation de complexes diastéréoisomériques avec des sels chiraux d'europium n'a pas été effectuée car ce procédé est peu envisageable pour l'analyse de routine d'un mélange réactionnel complexe.

Il n'a pas été possible d'obtenir des cristaux des lactones *syn* et *anti* pour en effectuer une analyse par diffraction des rayons X. Aussi, afin d'attribuer la configuration absolue des centres asymétriques, nous avons tenté de préparer la lactone deshydratée **A5b**[140] (figure 7) selon la méthode présentée plus haut pour les lactones **A4a**. Malheureusement, la déshydrohalogénation fut là encore infructueuse, sans doute pour les mêmes raisons que celles invoquées plus haut.

figure 7



A5b

Les études menées précédemment au laboratoire ont montré que l'hydrogénation d'α-cétoesters variés avec les catalyseurs [Rh((*S*)-R,R-oxoProNOP)] (R = Cy ou Cp) conduisait systématiquement à un excès énantiomérique en faveur de l'énantiomère *R*.[67] C'est d'ailleurs le cas pour l'α-hydroxy-γ-cétoester **A2a**. Etant donnée cette tendance, nous supposons que la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire obtenu pour le 5,5-diméthyl-2-hydroxy-4-oxohexanoate d'éthyle (**A2b**) est également *R*. Le pouvoir rotatoire de ce composé est de plus positif, comme celui de (*R*)-**A2a**, ce qui conforte notre hypothèse.

---

140 a) Albinati, A. ; Bravo, P. ; Ganazzoli, F. ; Resnati, G. ; Viani, F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1405.
b) Solladié, G. ; Fréchou, C. ; Demailly, G. ; Greck, C., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1912.

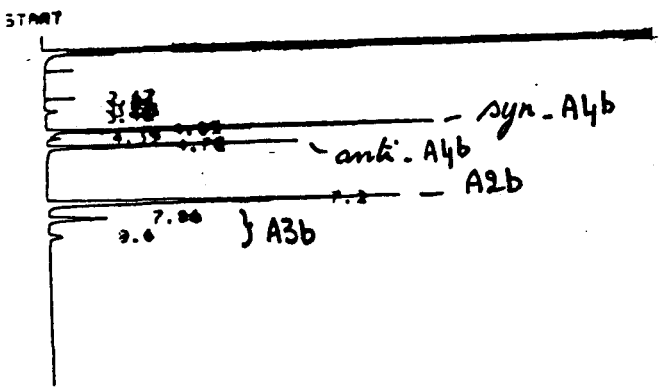
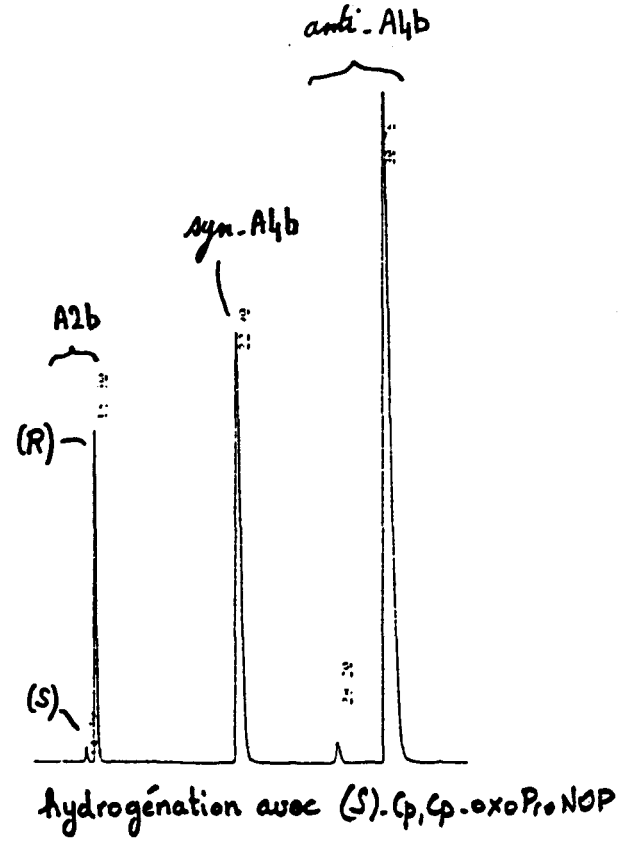


Figure 5



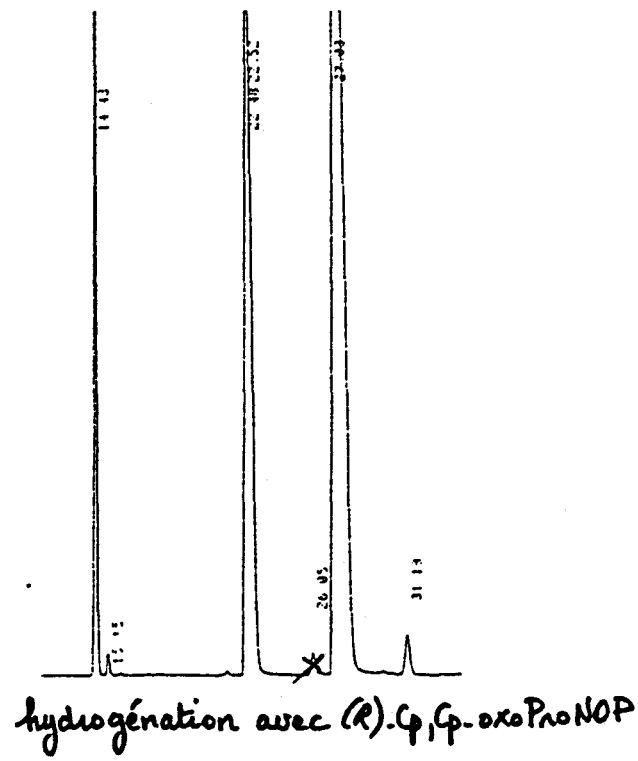
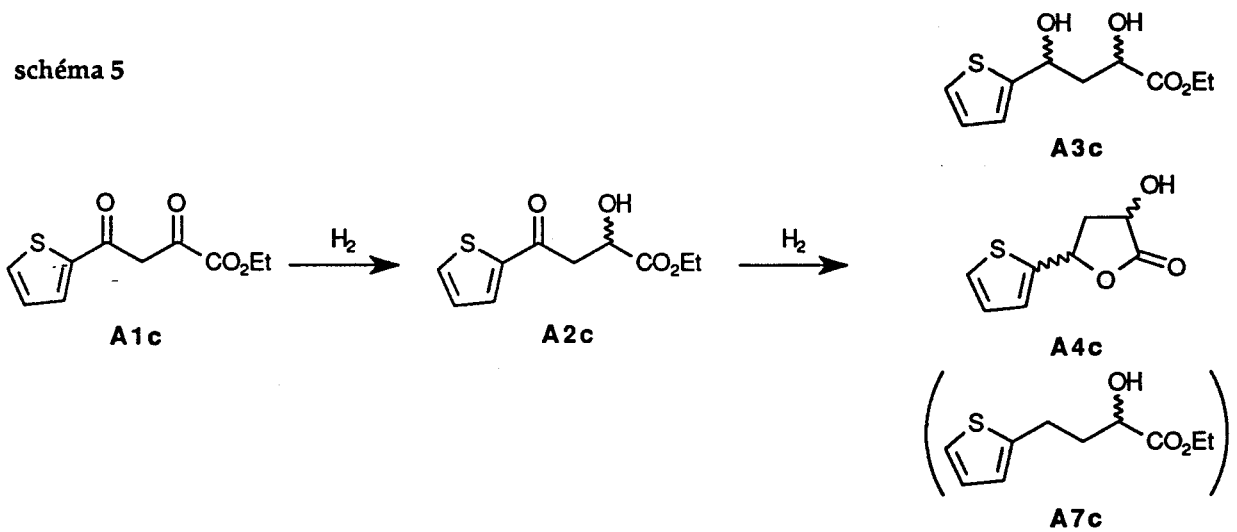


Figure 6

1.3. Produits issus du 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (A1c)

L'hydrogénation de **A1c** conduit à une quantité notable de dihydroxyester **A3c**, et parfois à des sous-produits, majoritairement le produit d'hydrogénolyse **A7c** (schéma 5). La régiosélectivité de la première hydrogénation a été déterminée comme pour **A2b**, de même que l'attribution des diastéréoisomères *syn*-**A4c** et *anti*-**A4c**.

schéma 5



La caractérisation par RMN des dihydroxyesters **A3c** n'a pu être réalisée que partiellement (cf partie expérimentale).

Les proportions des différents produits ainsi que le rapport entre les diastéréoisomères pour les dihydroxyesters **A3c** et les lactones **A4c** ont été déterminés par analyse CPG sur colonne achirale du mélange réactionnel (figure 8). Une analyse par HPLC sur colonne chirale (détection à 254 nm) donne accès aux excès énantiomériques pour **A2c**, **A7c** et *anti*-**A4c** mais les énantiomères de *syn*-**A4c** ne sont pas séparés (figure 9). Ici encore, les tentatives de dérivatisation n'ont rien amélioré, pas plus qu'une analyse CPG sur colonne chirale.

La configuration *R* est attribuée au (+)-2-hydroxy-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle **A2c** pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment.

* * *

Ces conditions — bien qu'imparfaites — d'analyse de routine des mélanges issus de l'hydrogénation des dicétoesters **A1a-c** mises en place, l'activité et les sélectivités de différents systèmes catalytiques ont pu être comparées.

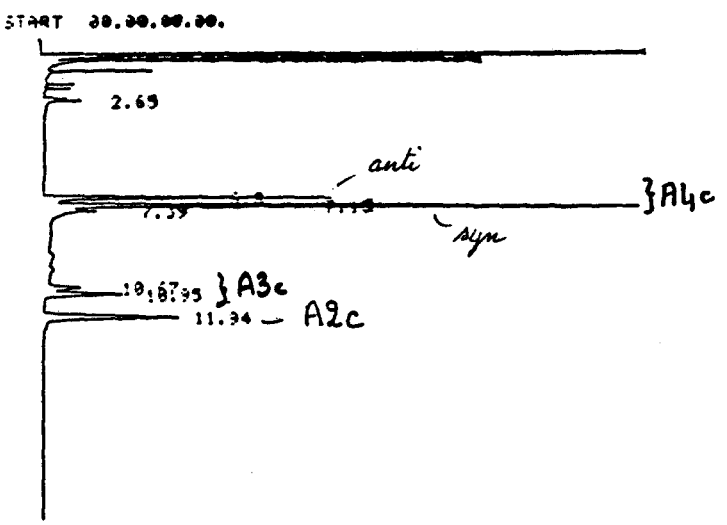


Figure 8

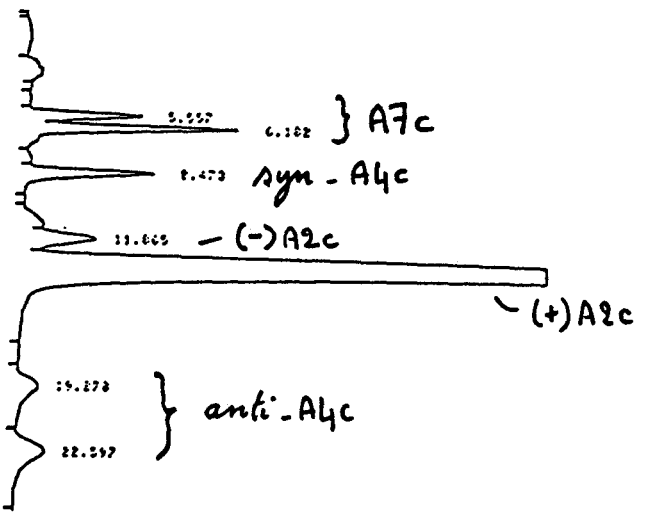
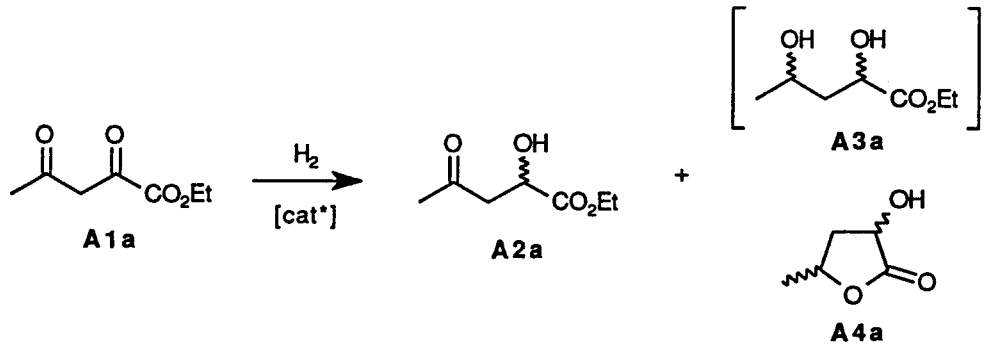


Figure 9

2. Résultats

2.1. *Hydrogénation asymétrique du 2,4-dioxovalérate d'éthyle (A1a)*



2.1.1. Catalyse au rhodium

Les précurseurs catalytiques à base de rhodium sont très efficaces pour l'hydrogénation asymétrique d'α-cétoesters (cf chap. I) ; aussi avons nous commencé notre étude par l'hydrogénation de l'α,γ-dicétoester **A1a** avec des complexes à base de rhodium.

L'analyse de prélèvements effectués en cours de réaction a révélé que l'hydrogénation procédait systématiquement selon le schéma que nous avons décrit plus haut. La première étape consiste en une hydrogénation du groupement carbonyle en α de l'ester, conduisant au 2-hydroxy-4-oxovalérate d'éthyle (**A2a**). Dans une seconde étape, la fonction γ-carbonyle est hydrogénée.

Nous avons tout d'abord testé des complexes cationiques du rhodium, en se plaçant en milieu polaire (méthanol ou éthanol), sous 50 bar H_2 et à 60°C. Les systèmes comportant des ligands efficaces pour l'hydrogénation d'α-cétoesters, tels que [Rh(COD)((*S,S*)-BPPM)][ClO_4] ou [Rh(COD)((*R*)-Cy,Cy-oxoProNOP)][ClO_4], conduisent à la formation en quantité significative de produits lourds non identifiés. Ces composés résultent peut-être d'additions de Michaël sur la double liaison de la forme énolique de **A1a**, favorisées par l'acidité du milieu (*vide infra*). Nous avons également testé le précurseur catalytique [Rh(COD)((*S,R*)-JOSIPHOS)][BF_4], connu pour ses bons résultats en hydrogénation de β-cétoesters,[46] dans l'espoir qu'il réalise l'hydrogénation de la fonction γ-carbonyle de manière performante. En fait, la diastéréo- et l'énantiosélectivité de la réaction se sont avérées très faibles (*syn*-**A4a**/*anti*-**A4a** = 57:43 ; ee(*anti*-**A4a**) = 36%) et la conversion totale de **A1a** n'est atteinte qu'en 137 h.

Devant ces performances médiocres des complexes cationiques du rhodium, nous avons examiné des précurseurs covalents, en se plaçant en milieu apolaire ou peu polaire (toluène ou dichlorométhane). Ces précurseurs ont été préparés *in situ*, selon une procédure habituelle,[51b,79a] en associant 2,2 équivalents de diphosphine à un équivalent de précurseur dimérique du rhodium, à savoir $[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(COD)(CF_3COO)]_2$ ou [Rh(COD)((*R*)- ou (*S*)-MTPA)]$_2$ (MTPA = α-méthoxy-α-(trifluorométhyl)phénylacétate). Les résultats sont regroupés dans les tableaux 1a et 1b.

Tous les systèmes testés catalysent la transformation chimiosélective de **A1a** en lactone **A4a** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

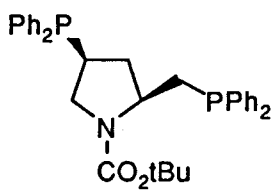
Avec un catalyseur suffisamment actif tel que celui issu de [RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$, l'intermédiaire **A2a** peut être préparé sélectivement avec un bon rendement en réalisant l'hydrogénation à 20°C (entrée 8). A 60°C, l'hydrogénation de **A2a** en dihydroxyester **A3a** débute avant la conversion totale de **A1a**. A cette température, la lactonisation *in situ* de **A3a** en **A4a** est relativement rapide, ce qui fait que le rapport **A3a/A4a** dans les prélèvements est typiquement inférieur à 20:80.

Bien que partageant le même schéma d'hydrogénation, les précurseurs catalytiques présentent des comportements très différents selon la nature de la diphosphine et du ligand X du complexe $[Rh(COD)X]_2$. Les diphosphines chirales portant des résidus diphénylphosphino conduisent à des catalyseurs modérément actifs, surtout pour la seconde étape d'hydrogénation, et peu sélectifs (entrées 1-2). Les ligands plus basiques, porteurs de résidus dicyclohexylphosphino, augmentent l'activité catalytique, particulièrement lors d'une utilisation conjointe du précurseur trifluoroacétate (entrées 3-4). La diastéréo- et l'énantiosélectivité de la réaction restent cependant très faibles. L'utilisation du ligand Me-DuPHOS conduit en revanche à une espèce catalytique très peu active (entrée 5). Ce résultat était relativement prévisible. En effet, comme nous l'avons mentionné dans la partie bibliographique, les systèmes du type [Rh-DuPHOS]$^+$, qui sont très efficaces pour l'hydrogénation de doubles liaisons C=C telles que dans les esters d'énols,[82] ne sont pas du tout actifs vis-à-vis de l'hydrogénation d'α-cétoesters, peut-être pour une raison d'encombrement stérique (cf chap. I, p. 31).

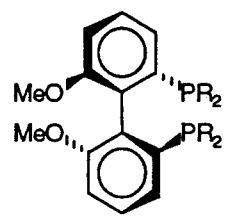
Tableau 1a. Hydrogénation asymétrique du 2,4-dioxovalerate d'éthyle (**A1a**) catalysée par des complexes du rhodium[a]

entrée	précurseur catalytique[b]	t	**A1a**	**A2a**		**A4a**		
		(h)	conv	sel	ee[c]	sel	*syn* : *anti*	ee[d]
1	[RhCl((2*S*,4*S*)-BPPM)]$_2$	67	100	63	60	26	54 : 46	58 ; 64
		331	100	11	66	89	55 : 45	57 ; 64
2	[RhCl((*S*)-MeO-BIPHEP)]$_2$	138	100	82	78	18	54 : 46	79 ; 53
3	[RhCl((*S*)-Cy$_4$-MeO-BIPHEP)]$_2$	137	97	46	28	44	46 : 54	~ 0 ; 50
4	[Rh(TFA)((*S*)-Cy$_4$-MeO-BIPHEP)]$_2$	119	97	8	28	73	44 : 56	~ 0 ; 55
5	[RhCl((*R*,*R*)-Me-DuPHOS)]$_2$	136	9	81	17	19	46 : 54	nd

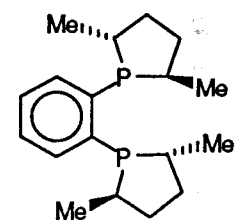
[a] Toluène, 60°C, 50 bar H_2, [**A1a**]/[P]/[Rh] = 200:2,2:1, [Rh] = 0,6–1,4 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) de **A1a** et selectivités (mol%) pour **A2a** et **A4a**, déterminées par CPG ; **A2a** + **A3a** + **A4a** = 100%. [b] Catalyseur généré *in situ* à partir du précurseur approprié [Rh(COD)X]$_2$ (X = Cl, TFA ou MTPA) et de 2,2 equiv. de diphosphine. [c] Dans tous les cas, la configuration de l'énantiomère prépondérant de **A2a** est *R*, comme établi à partir du pouvoir rotatoire. [d] Excès énantiomériques respectifs de *syn*-**A4a** et *anti*-**A4a**. La configuration de l'énantiomère prépondérant de *syn*-**A4a** et de *anti*-**A4a** est respectivement (2*R*,4*S*) et (2*R*,4*R*), comme établi à partir des pouvoirs rotatoires.



(2*S*,4*S*)-BPPM



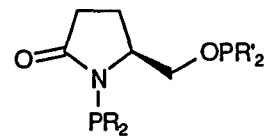
R = Ph : (*S*)-MeO-BIPHEP
R = Cy : (*S*)-Cy$_4$-MeO-BIPHEP



(*R*,*R*)-Me-DuPHOS

Les meilleurs systèmes rhodiés que nous ayons trouvés sont en fait à base de ligands amidophosphine-phosphinite, dérivés de la (*S*)-2-hydroxyméthyl-5-pyrrolidinone et développés dans notre laboratoire pour l'hydrogénation d'α-cétoesters (figure 10 et tableau 1b, entrées 6-16). Afin d'optimiser la réaction, nous avons joué sur plusieurs paramètres et en premier lieu sur la nature des résidus phosphorés.

figure 10



R = R' = Cy : (*S*)-Cy,Cy-oxoProNOP

R = R' = Cp : (*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP

La comparaison des entrées 9/6 ou 12/7 montre une augmentation de la vitesse d'hydrogénation en passant d'un résidu PCy_2 à un résidu PCp_2. La concentration de la solution a également un rôle important dans l'activité catalytique : une concentration plus élevée en catalyseur — et en dicétoester puisque le rapport [S]/[Rh] est constant — augmente la vitesse de réaction de manière significative (entrée 10/9). Le ligand X n'a globalement pas beaucoup d'effet sur la vitesse de réaction. Nous avons effectué le suivi en parallèle de deux réactions avec le ligand Cp,Cp-oxoProNOP, l'une utilisant le précurseur $[Rh(COD)Cl]_2$ et l'autre le précurseur $[Rh(COD)(CF_3COO)]_2$, toutes choses égales par ailleurs. En fait, la première étape d'hydrogénation est effectuée plus rapidement avec le complexe trifluoroacétato qu'avec le complexe chloré, alors que le précurseur chloré conduit à une seconde hydrogénation plus rapide (entrées 14/13).

Du point de vue stéréosélectivité, tous les complexes [Rh-AMPP] testés réalisent la première hydrogénation avec une bonne énantiosélectivité (70 à 86% d'ee). En revanche, les systèmes [Rh-AMPP] ne sont pas du tout diastéréosélectifs pour la seconde hydrogénation. Seul le système $[RhCl((S)\text{-Cy,Cy-oxoProNOP})]_2$ semble favoriser légèrement la formation de la lactone *syn*-**A4a** (entrée 6), alors que son analogue trifluoroacétato conduit à un mélange 50:50 (entrée 7) et les systèmes à base de (*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP, à un mélange *syn*/*anti* - 45:55. Pour ces derniers complexes, un changement de solvant ou de ligand X ne modifie en rien le rapport *syn*/*anti* et les excès énantiomériques (75-80% pour *syn*-**A1a** et 85% pour *anti*-**A4a**), ceci même lorsque le ligand X est chiral (entrées 8-16).

Tableau 1b. Hydrogénation asymétrique du 2,4-dioxovalerate d'éthyle (**A1a**) catalysée par des complexes du rhodium[a]

entrée	précurseur catalytique[b]	t	A1a	A2a		A4a		
		(h)	conv	sel	ee[c]	sel	*syn* : *anti*	ee[d]
6	[RhCl((*S*)-Cy,Cy-oxoProNOP)]$_2$	84	100	81	70	18	65 : 35	80 ; 60
7	[Rh(TFA)((*S*)-Cy,Cy-oxoProNOP)]$_2$	86	100	45	80	47	48 : 52	80 ; 86
		166	100	3	nd	92	48 : 52	80 ; 86
8[e]	[RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	24	92	95	86	1	nd	nd
9	[RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	19	99	64	78	23	42 : 58	73 ; 86
		70	100	3	nd	91	44 : 56	73 ; 86
10[f]	[RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	23	99	11	nd	61	41 : 59	72 ; 84
		43	100	0	-	91	44 : 56	72 ; 86
11[f,g]	[RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	43	100	1	-	82	43 : 57	75 ; 84
12	[Rh(TFA)((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	26	100	39	80	56	45 : 55	72 ; 87
		165	100	4	nd	96	45 : 55	72 ; 87
13[f]	[RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	18	62	63	nd	19	41 : 59	nd
		40	100	4	nd	69	42 : 58	nd
		70	100	0	-	94	44 : 56	72 ; 84
14[f]	[Rh(TFA)((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	18	100	80	80	20	47 : 53	nd
		40	100	35	nd	44	46 : 54	nd
		70	100	17	nd	71	46 : 54	74 ; 83
15	[Rh((*R*)-MTPA)	44	92	42	82	49	49 : 51	73 ; 81
	((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	140	100	4	nd	92	49 : 51	73 ; 81
16	[Rh((*S*)-MTPA)	39	92	54	83	32	44 : 56	70 ; 83
	((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	179	100	< 1	nd	> 99	47 : 53	74 ; 83

[a] Toluène, 60°C, 50 bar H_2, [**A1a**]/[P]/[Rh] = 200:2,2:1, [Rh] = 0,6–1,4 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) de **A1a** et selectivités (mol%) pour **A2a** et **A4a**, déterminées par CPG ; **A2a** + **A3a** + **A4a** = 100%. [b] Catalyseur généré *in situ* à partir du précurseur approprié [Rh(COD)X]$_2$ (X = Cl, TFA ou MTPA) et de 2,2 equiv. de diphosphine. [c] Dans tous les cas, la configuration de l'énantiomère prépondérant de **A2a** est *R*, comme établi à partir du pouvoir rotatoire. [d] Excès énantiomériques respectifs de *syn*-**A4a** and *anti*-**A4a**. La configuration de l'énantiomère prépondérant de *syn*-**A4a** et de *anti*-**A4a** est respectivement (2*R*,4*S*) et (2*R*,4*R*), comme établi à partir des pouvoirs rotatoires. [e] T = 20°C. [f] [Rh] = 3,2 mmol.L^{-1}. [g] Solvant: CH_2Cl_2.

2.1.2. Catalyse au ruthénium

Vue la faible diastéréosélectivité observée avec les systèmes à base de rhodium, nous avons envisagé une catalyse par des complexes du ruthénium. Les premiers essais ont été réalisés dans le dichlorométhane sous 100 bar H_2 et à 80°C (tableau 2). Le suivi des réactions par CPG montre qu'elles procèdent également par une première étape d'hydrogénation en α de l'ester. Même à 80°C, l'intermédiaire **A2a** peut être obtenu sélectivement, mais avec des excès énantiomériques modestes (entrées 4 et 6). La lactonisation *in situ* est très rapide : le rapport **A3a/A4a** dans les prélèvements est généralement inférieur à 5:95. Tous les catalyseurs à base de ruthénium testés conduisent chimiosélectivement aux composés **A2a, A3a** et **A4a**.

Une expérience préliminaire en présence d'un complexe achiral indique que la formation du diastéréoisomère *syn*-**A4a** est largement favorisée (entrée 1). Cette tendance est encore plus prononcée avec les précurseurs catalytiques portant une diphosphine atropoisomérique.* Ceux-ci conduisent à 80 à 85% de sélectivité en *syn*-**A4a**, avec 92 à 98% d'ee. L'énantiosélectivité est moindre sur la lactone minoritaire. Le résultat le plus intéressant en faveur de *syn*-**A4a** est observé avec le complexe [$RuBr_2$((*S*)-MeO-BIPHEP)] (entrée 6). Le complexe [$RuCl_2$((*S*)-BINAP)]$_2$.NEt_3 disponible commercialement est actif mais un peu moins énantiosélectif (entrée 2). L'utilisation d'un ligand dont les phosphores portent des groupements cyclohexyle s'avère peu appropriée, tant en termes d'activité que d'énantiosélectivité (entrée 8). Il est à noter qu'une baisse de la température de 80 à 60°C entraine une diminution de la diastéréosélectivité (entrées 5/4 et 7/6).

* * *

Pour l'hydrogénation de l'α,γ-dicétoester simple **A1a**, les catalyseurs les plus efficaces sur les plans de l'activité, de la chimiosélectivité en faveur des lactones **A4a**, de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité sont donc à base de ruthénium. Nous avons cherché à voir si cette tendance est également valable pour des α,γ-dicétoesters γ–substitués. Nous avons examiné en premier lieu l'effet d'un groupement encombrant.

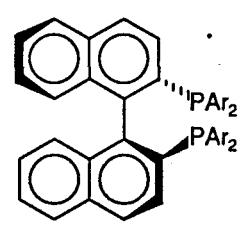
---

* Les tentatives d'hydrogénation en présence du complexe [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)(méthylallyle)$_2$] se sont soldées par un échec : à 70°C, sous 100 bar H_2, aucune conversion n'est constatée en 116 heures.

Tableau 2. Hydrogénation asymétrique du 2,4-dioxovalerate d'éthyle (**A1a**) catalysée par des complexes du ruthénium[a]

entrée	précurseur catalytique	t[b]	**A1a**	**A2a**		**A4a**		
		(h)	conv	sel	ee[c]	sel	*syn* : *anti*	ee[d]
1	$RuCl_2(PPh_3)_3$	63	100	17	0	83	73 : 27	0 ; 0
2	$[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$	13	100	8	nd	92	83 : 17	94 ; 75
		23	100	0	nd	>99	83 : 17	96 ; 77
3	$RuBr_2((S)\text{-BINAP})$	13	100	72	75	28	81 : 19	96 ; 66
		37	100	36	80	64	85 : 15	96 ; 66
4	$RuBr_2((S)\text{-Tol-BINAP})$	2,5	100	>99	67	<1	-	-
		21	100	0	-	>99	83 : 17	94 ; 87
5[e]	$RuBr_2((S)\text{-Tol-BINAP})$	13,5	100	12	nd	87	80 : 20	92 ; 77
6	$RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})$	3	99	94	72	3	73 : 27	nd
		17	100	29	nd	71	83 : 17	98 ; 87
		39	100	0	-	>99	84 : 16	98 ; 87
7[f]	$RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})$	65	100	6	nd	93	78 : 22	97 ; 94
		157	100	0	-	>99	79 : 21	96 ; 93
8	$RuBr_2((S)\text{-Cy}_4\text{-MeO-BIPHEP})$	30	15	>99	39	0	-	-

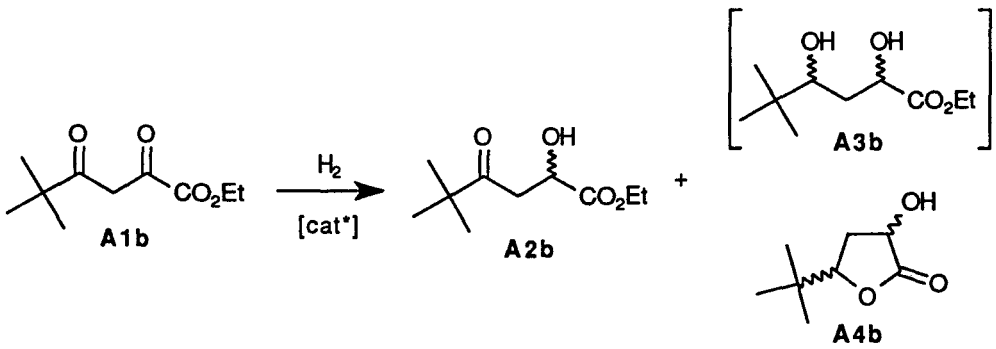
[a] CH_2Cl_2, 80°C, 100 bar H_2, [**A1a**]/[Ru] = 200, [Ru] = 1,8 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) de **A1a** et selectivités (mol%) pour **A2a** et **A4a** déterminées par CPG ; **A2a** + **A3a** + **A4a** = 100%. [b] Temps non optimisé. [c] Dans tous les cas, la configuration de l'énantiomère prépondérant de **A2a** est *R*, comme établi à partir du pouvoir rotatoire. [d] Excès énantiomériques respectifs de *syn*-**A4a** and *anti*-**A4a**. La configuration respective de l'énantiomère prépondérant de *syn*-**A4a** et de *anti*-**A4a** est (2*R*,4*S*) et (2*S*,4*S*), comme établi à partir des pouvoirs rotatoires. [e] *T* = 110°C. [f] *T* = 60°C.



Ar = Ph : (*S*)-BINAP

Ar = *p*-Me-C_6H_4 : (*S*)-Tol-BINAP

2.2. Hydrogénation asymétrique du 5,5-diméthyl-2,4-dioxohexanoate d'éthyle (**A1b**)



Les expériences d'hydrogénation ont été effectuées dans les mêmes conditions que pour **A1a** – dichlorométhane, 100 bar H_2, 80°C, pour les catalyseurs à base de ruthénium ; toluène, 50 bar H_2, 60°C, pour les catalyseurs à base de rhodium – mais avec un rapport [**A1b**]/[Métal] de 50 au lieu de 200. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.

Ici encore, la réaction procède par une première hydrogénation en α de l'ester, conduisant au composé **A2b**. La comparaison des entrées 1 des tableaux 2 et 3 montre que l'hydrogénation de ce produit monohydrogéné est cette fois plus difficile à réaliser. En fait, quel que soit le précurseur catalytique utilisé, il est aisé de préparer sélectivement **A2b**, sans avoir à abaisser la température. Les excès énantiomériques obtenus avec les complexes du ruthénium sont plus faibles que ceux observés sur **A2a** avec les mêmes systèmes (35-56% ee contre 67-72% ; entrées 2-4). Au contraire, les précurseurs catalytiques [Rh-AMPP] conduisent à des excès énantiomériques du même ordre de grandeur que pour **A2a** et, de façon générale, que pour les α-cétoesters (entrées 6-8).

Dans la majorité des essais, les dihydroxyesters **A3b** ne sont pas détectés dans la solution catalytique : la lactonisation *in situ* est très rapide. Les lactones **A4b** sont cependant produites globalement plus lentement avec les catalyseurs à base de ruthénium qu'avec ceux à base de rhodium. Les systèmes ruthéniés semblent favoriser la formation de *syn*-**A4b**. En revanche, le complexe [RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$ induit la formation préférentielle de la lactone *anti* (de = 36%) avec un très bon ee (97%) (entrée 8). En portant la température à 90°C sur un temps plus long, il est possible de préparer les lactones **A4b** avec un bon rendement, sans changer la diastéréo- ni l'énantiosélectivité (entrée 9).

Comme pour **A1a**, l'hydrogénation se fait plus lentement en présence du complexe [Rh-AMPP] dont le ligand porte des résidus dicyclohexylphosphino et aboutit à plus de lactone *syn* (entrée 6). Un résultat plus surprenant — et

Tableau 3. Hydrogénation asymétrique du 5,5-dimethyl-2,4-dioxohexanoate d'éthyle (**A1b**)[a]

entrée	précurseur catalytique	t[b]	A2b		A4b		
		(h)	sel	ee[c]	sel	*syn* : *anti*	ee[d]
1	$RuCl_2(PPh_3)_3$	65	>99	0	0	-	-
2	$[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$	12	>99	52 (+)	0	-	-
		35	95	56 (+)	3	~72 : 28	nd
3	$RuBr_2((S)\text{-Tol-BINAP})$	15	>99	39 (+)	0	-	-
		64	87	35 (+)	13	86 :14	88 (–)
4	$RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})$	21	98	49 (+)	2	nd	nd
		160	91	47 (+)	9	87 : 13	72 (–)
5	$RhCl(PPh_3)_3$	234	>99	0	0	-	-
6	$[RhCl((R)\text{-Cy,Cy-oxoProNOP})]_2$	17	>99	88 (–)	0	-	-
		157	94	87 (–)	6	50 : 50	60 (–)
7	$[Rh(TFA)((S)\text{-Cp,Cp-oxoProNOP})]_2$	38	>99	48 (+)	0	-	-
		93	>99	49 (+)	0	-	-
8	$[RhCl((S)\text{-Cp,Cp-oxoProNOP})]_2$	23	98	82 (+)	2	nd	nd
		88	88	83 (+)	12	32 : 68	97 (+)
9[e]	$[RhCl((R)\text{-Cp,Cp-oxoProNOP})]_2$	25	78	74 (–)	22	31 : 69	97 (–)
		163	19	96 (–)	81	30 : 70	97 (–)

[a] Conditions : pour les systèmes ruthéniés: CH_2Cl_2, 80°C, 100 atm H_2, [**A1b**]/[Ru] = 50, [Ru] = 1,8 mmol.L^{-1} ; pour les systèmes rhodiés: toluène, 60°C, 50 atm H_2, [**A1b**]/[Rh] = 50, [Rh] = 0,5–4,0 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) de **A1b** et selectivités (mol%) pour **A2b** et **A4b** déterminées par CPG ; **A2b** + **A3b** + **A4b** = 100%. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **A1b**. [c] La configuration absolue de (+)-**A2b** est supposée être *R*. [d] Exces énantiomérique de *anti*-**A4b**. [e] *T* = 90°C.

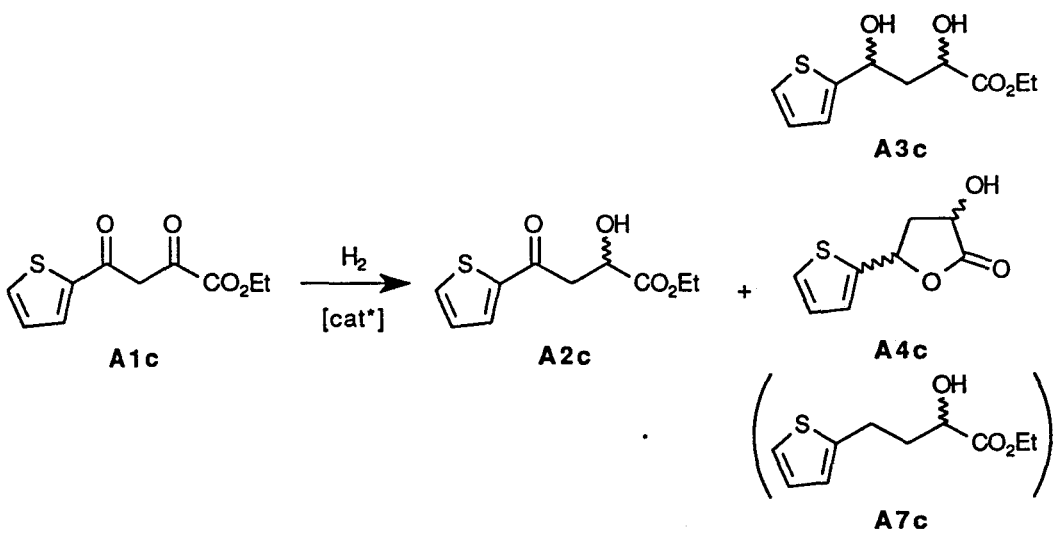
difficilement interprétable — est observé avec le système [Rh(CF_3COO)((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$: si la réaction s'arrête à la monohydrogénation (confirmant que le précurseur trifluoroacétato est moins performant que le précurseur chloré pour réaliser la seconde hydrogénation), l'ee sur **A2b** est seulement de 49%.

* * *

Le passage de l'α,γ-dicétoester simple **A1a** à son homologue plus encombré **A1b** entraine donc — de façon logique — une diminution de l'activité et une augmentation de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité des catalyseurs [Rh-AMPP]. La baisse d'activité en passant de **A1a** à **A1b** est beaucoup plus marquée pour les complexes du ruthénium. Nous reviendrons sur ces résultats par la suite.

Afin d'appréhender les effets électroniques, nous avons examiné l'hydrogénation avec les mêmes précurseurs catalytiques d'un α,γ-dicétoester substitué en γ par un groupement arylique.

2.3. *Hydrogénation asymétrique du 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (A1c)*



Les tests ont été réalisés dans les mêmes conditions que pour **A1b**. L'analyse des résultats regroupés dans le tableau 4 indique que l'hydrogénation de la cétone en α de l'ester est encore une fois la première étape d'hydrogénation, et ce, quel que soit le catalyseur utilisé (rhodium ou ruthénium).

Tableau 4. Hydrogénation asymétrique du 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A1c**)[a]

entrée	précurseur catalytique	t[b]	A2c		A3c	A4c		
		(h)	sel	ee[c]	sel	sel	*syn* : *anti*	ee[d]
1[e]	$RuCl_2(PPh_3)_3$	62	58	0	<1	10	63 : 37	0
2[e]	$RuBr_2$((*S*)-Tol-BINAP)	62	46	75 (+)	<1	29	62 : 38	4 (+)
3[e]	$RuBr_2$((*R*)-MeO-BIPHEP)	0,2[h]	>99	52 (–)	0	<1	-	-
		0,5[i]	97	56 (–)	0	<1	-	-
		22	89	65 (–)	0	3	nd	nd
		87	74	72 (–)	0	3	nd	nd
		136	40	92 (–)	0	13	64 : 36	20 (–)
4[f]	$RuBr_2$((*S*)-MeO-BIPHEP)	4	99	40 (+)	0	<1	-	-
5[f]	[$RuCl_2$((*S*)-BINAP)]$_2$.NEt_3	2	99	27 (+)	0	<1	-	-
6	$RhCl(PPh_3)_3$	99	90	0	<1	9	60 : 40	0
7	[RhCl((*R*)-Cy,Cy-oxoProNOP)]$_2$	97	6	nd	41	53	66 : 34	nd
		163	1	60 (–)	25	74	61 : 39	77 (–)
8	[RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	8	52	76 (+)	27	21	35 : 65	nd
		36	4	73 (+)	30	66	37 : 63	83 (+)
		118	<1	nd	18	82	40 : 60	83 (+)
9[g]	[RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$	3	97	82 (+)	<1	1	-	-

[a] Conditions : pour les systèmes ruthéniés: CH_2Cl_2, 80°C, 100 atm H_2, [**1b**]/[Ru] = 50, [Ru] = 1,8 mmol.L^{-1} ; pour les systèmes rhodiés: toluène, 60°C, 50 atm H_2, [**A1b**]/[Rh] = 50, [Rh] = 0,5–4,0 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) de **A1b** et selectivités (mol%) pour **A2b** et **A4b** déterminées par CPG. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **A1b**. [c] La configuration absolue de (+)-**A2c** est supposée être *R*. [d] Excès énantiomérique de *anti*-**A4c**. [e] **A2c** + **A3c** + **A4c** + sous-produits (dont **A7c**) = 100%. [f] *T* = 60°C. [g] *T* = 40°C. [h] Conversion de **A1c** = 48%. [i] Conversion de **A1c** = 83%.

Le composé monohydrogéné **A2c** peut être préparé sélectivement en se plaçant dans des conditions de température relativement douces, avec des complexes du ruthénium (entrées 4 et 5) ou du rhodium (entrée 9). Les valeurs de l'excès énantiomérique observées pour **A2c** présentent les mêmes tendances que pour **A2b** : avec les complexes du ruthénium, elles sont plus faibles que celles obtenues pour **A2a** ; avec le complexe [RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$, l'ee est quasiment identique à celui pour **A2a**.

Les systèmes ruthéniés et rhodiés mènent tous deux aux produits de dihydrogénation **A3c** et **A4c**. De larges différences existent cependant selon le métal.

Les catalyseurs à base de ruthénium s'avèrent particulièrement peu chimiosélectifs. On observe typiquement 25 à 30% de sous-produits divers, dont le 2-hydroxy-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle **A7c**, issu de l'hydrogénolyse de **A2c**, compte pour plus de 50%. Une analyse HPLC de prélèvements a montré que l'énantiomère minoritaire de **A2c** est préférablement hydrogénolysé (entrée 3) ; l'α-hydroxyester **A7c** présente généralement un excès énantiomérique de 20 à 30%. De tels résultats suggèrent que l'espèce qui catalyse l'hydrogénolyse est chirale et que ce n'est probablement pas un catalyseur hétérogène tel que du Ru^0 comme on aurait pu le croire.

En présence de complexes du rhodium, moins de 2% de sous-produits sont formés. La lactonisation *in situ* de **A3c** en **A4c** est moins rapide que la conversion de **A2c** en **A3c** (entrées 7-8) mais les diastéréosiomères se lactonisent à la même vitesse, ce qui fait que nous n'avons présenté que le rapport *syn*-**A4c**/*anti*-**A4c**. Les valeurs de ce rapport et de l'ee sur *anti*-**A4c** sont similaires à celles obtenues pour **A4a**, à savoir : une faible diastéréosélectivité, orientée plutôt vers la formation de la lactone *syn* avec le ligand Cy,Cy-oxoProNOP et vers l'*anti* avec la Cp,Cp-oxoProNOP ; un ee supérieur avec la Cp,Cp-oxoProNOP.

* * *

En résumé, les catalyseurs [Rh-AMPP] sont les plus efficaces pour l'hydrogénation chimiosélective des 2,4-dioxoesters **A1** en 2-hydroxy-4-oxoesters **A2** optiquement actifs : un bon excès énantiomérique est obtenu, quelle que soit la nature du substituant R sur le C-4. Ce substituant affecte en revanche fortement les performances du catalyseur pour la préparation des α-hydroxy-γ-butyrolactones **A4**.

Les complexes [Ru-diphosphine atropoisomérique] permettent une synthèse de la *syn*-α-hydroxy-γ-lactone avec de hauts rendements et d'excellents ee's dans

le cas où R = Me (**A4a**), mais ils sont inopérants ou peu chimiosélectifs pour la préparation des lactones **A4b** et **A4c** possédant un substituant respectivement encombré et aromatique. La solution dans ce cas est d'utiliser les complexes [Rh-AMPP]. Ils sont moins affectés sur les plans de l'activité et de la chimiosélectivité et peuvent engendrer de bons excès énantiomériques sur la lactone *anti*-**A4** avec malheureusement une faible diastéréosélectivité. Il reste bien entendu possible de séparer les diastéréoisomères *syn*- et *anti*-**A4** par chromatographie sur colonne.

Avec une telle influence de la nature du substrat, le choix *a priori* d'un système catalytique efficace à coup sûr pour l'hydrogénation asymétrique d'un α,γ-dicétoester semble donc utopique.

Dans les paragraphes suivants, nous tenterons d'expliquer les phénomènes marquants constatés lors de cette étude et de dégager des axes de réflexion pouvant faciliter des travaux futurs sur les α,γ-dicétoesters.

3. Discussion

Quels que soient le métal et les ligands, la première étape d'hydrogénation des α,γ-dicétoesters **A1** est régiosélective en faveur de la cétone en α de l'ester. Ceci se comprend par la présence du groupement électroattracteur alcoxycarbonyle. Elle permet une diminution de la densité électronique sur la double liaison C=O, favorisant le pouvoir σ-coordinant de la cétone et augmentant la susceptibilité de l'atome de carbone à subir une attaque nucléophile d'un hydrure.[72] La fonction α-carbonyle des dicétoesters **A1** étudiés est donc plus active vis-à-vis de l'hydrogénation que la cétone en position γ, d'où sa réduction préférentielle.

Comme nous l'avons constaté précédemment, les complexes [Rh-AMPP] induisent des valeurs d'excès énantiomérique pour les α-hydroxy-γ-cétoesters **A2** dans une gamme de 70 à 86%, typique des ee's observés pour l'hydrogénation de simples α-cétoesters avec ces catalyseurs.[51c,67] Bien que les α,γ-dicétoesters **A1a-c** existent en solution majoritairement sous forme énol $CH_3COCH{=}C(OH)CO_2Et$ (RMN ^1H ($CDCl_3$)), ceci nous suggère qu'il s'agit quand même d'une réduction de cétone plutôt que d'une réduction d'énol. Néanmoins, il est probable que l'existence de la forme énol affecte les performances des catalyseurs. De fait, les systèmes [Rh-AMPP] sont beaucoup plus actifs pour réaliser l'hydrogénation d'α-cétoesters non énolisables (hydrogénation réalisable à température ambiante) qu'ils ne le sont pour effectuer la première étape d'hydrogénation de **A1**.

Si l'on suppose que l'équilibre céto-énolique est lent devant la réaction catalytique — ce qui est peu probable —, la faible concentration en forme cétone peut limiter la vitesse d'hydrogénation des dicétoesters **A1**. Plus raisonnablement, si l'on suppose un équilibre céto-énolique rapide par rapport à la réaction catalytique, on peut penser que la double liaison C=C de la forme énol se coordonne réversiblement au métal, formant une espèce inactive, et entrainant en conséquence une diminution de la quantité d'espèces actives.

Il serait intéressant de bloquer (par estérification ou silylation) les dicétoesters **A1a-c** sous forme énol et d'en effectuer l'hydrogénation dans des conditions identiques afin de voir si nos systèmes catalytiques sont à même d'hydrogéner la double liaison C=C des énols (en sachant bien sûr qu'un ester ou éther d'énol et un énol ne sont pas équivalents). Cette stratégie a d'ailleurs été employée par Burk *et al.* pour contourner l'incapacité des catalyseurs [Rh-DuPHOS]$^+$ à hydrogéner les α-cétoesters.[82]

Une fois la première hydrogénation réalisée, la fonction γ-carbonyle de **A2** est hydrogénée, menant au dihydroxyester **A3**. Ce composé se lactonise *in situ* en **A4**. Pour un même dihydroxyester, la lactonisation est plus rapide en présence de complexes du ruthénium qu'en présence de complexes du rhodium.

Si on reprend le cycle catalytique proposé par Noyori pour l'hydrogénation de cétones catalysée par des complexes "RuX_2(BINAP)" (cf chap.I, page 26), la formation de l'espèce monohydrure s'accompagne de la libération d'une molécule d'HX, ce qui peut expliquer l'acidité du milieu et la lactonisation rapide observée. Les catalyseurs au rhodium, en revanche, ne sont a priori pas susceptibles de libérer un acide. Dans les deux cas, le caractère acide de Lewis des centres métalliques peut également être invoqué.

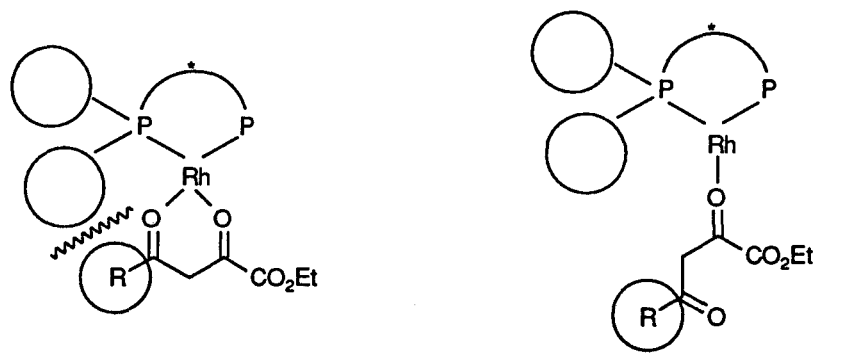
D'autre part, on peut s'interroger sur le mode de coordination des dicétoesters **A1** sur le rhodium et sur le ruthénium.

L'excès énantiomérique sur les composés monohydrogénés **A2a-c** est d'environ 80% avec les précurseurs [Rh-AMPP]. Les études menées précédemment au laboratoire ont montré que ces mêmes précurseurs catalytiques [Rh-AMPP] induisaient des excès énantiomériques de 75 à 85% pour l'hydrogénation d'autres α-cétoesters aliphatiques du type RCH_2COCO_2R' avec R = alkyle.[67] Par exemple, l'hydrogénation du pyruvate d'éthyle conduit au lactate avec 85% d'excès énantiomérique (pour un test réalisé à 20°C). Ces valeurs identiques suggèrent que les α,γ-dicétoesters **A1a-c** se coordonnent sur le centre rhodié de la même façon que les α-cétoesters. Ceci revient à dire que la fonction γ-

carbonyle n'intervient pas et qu'il n'y aurait donc pas de chélation des α,γ-dicétoesters **A1** sur le rhodium par l'intermédiaire des deux fonctions cétones.

Par ailleurs, l'ee sur **A2** est indépendant de la nature du substituant R sur la fonction γ-carbonyle. Ce point laisse raisonnablement penser que le groupement R ne se trouve pas dans la sphère de coordination du rhodium et donc renforce l'hypothèse selon laquelle une chélation de **A1** par l'intermédiaire des deux fonctions cétones est très peu probable (figure 11).

figure 11



R est dans la sphère de coordination du rhodium

forme peu probable

R n'est pas dans la sphère de coordination du rhodium

forme probable

D'un autre côté, on peut se demander si la fonction carbonyle du groupement ester se coordonne sur le rhodium. Nous avons déjà mentionné dans la partie bibliographique une étude menée sur l'hydrogénation d'α-cétoesters aliphatiques et aromatiques avec les complexes [Rh-AMPP].[67] D'après les résultats de cette étude, il semble que les α-cétoesters ne se chélatent pas sur le rhodium et que la stéréodifférenciation soit uniquement due à une dissymétrie entre la taille du groupement alcoxycarbonyle et celle du groupement en α de la cétone. Ainsi, dans le cas des α-cétoesters aromatiques, l'introduction d'un substituant en *ortho* brise la symétrie : l'excès énantiomérique passe de 8% pour l'hydrogénation du phénylglyoxylate d'éthyle à 50% pour le dérivé 2,4-diméthyl correspondant (figure 12).

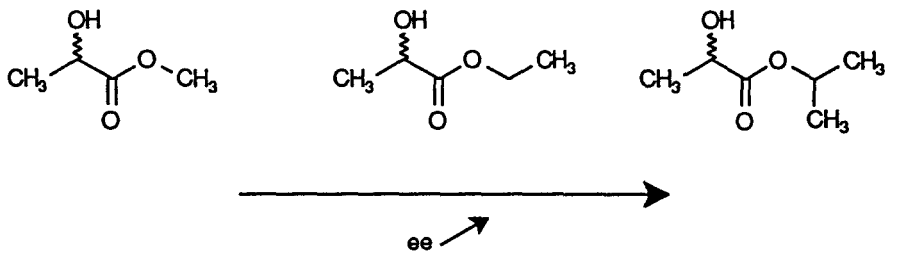
figure 12

8% ee

50% ee

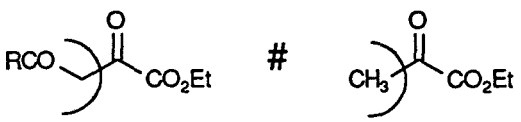
De même, avec les dérivés de l'acide pyruvique, l'excès énantiomérique augmente avec la taille du groupement alcoxycarbonyle (figure 13).

figure 13



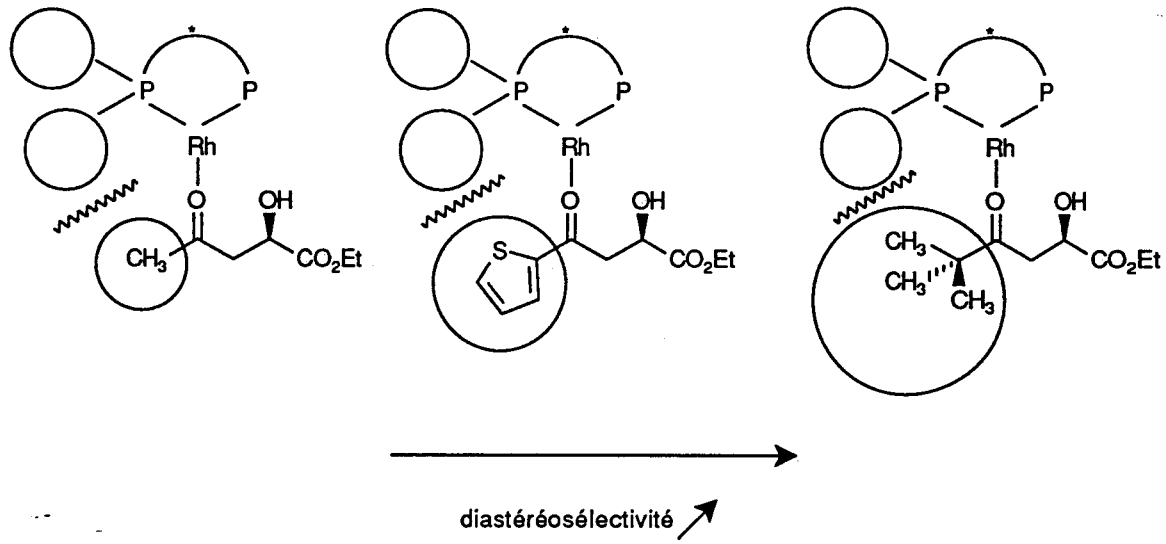
Il est vraisemblable que les α,γ-dicétoesters **A1** ne se chélatent pas non plus sur le rhodium par l'intermédiaire de la fonction α-cétone et de la fonction carbonyle de l'ester. La dissymétrie dans **A1** est probablement du même ordre que dans le pyruvate d'éthyle ($RCOCH_2$ # CH_3), entrainant des ee's similaires (~ 80% ee pour le lactate d'éthyle comme pour **A2a-c**) (schéma 6).

schéma 6



Une fois cette première hydrogénation réalisée, si le centre asymétrique créé se trouve dans la sphère de coordination, il doit normalement affecter la seconde hydrogénation. La diastéréosélectivité étant très faible avec les complexes [Rh-AMPP], il ne doit pas y avoir non plus de chélation de l'α-hydroxy-γ-cétoester sur le rhodium mais une simple coordination de la fonction γ-carbonyle. La discrimination énantiofaciale se fait alors selon des critères d'encombrement stérique. Ainsi, avec le système $[RhCl((S)\text{-}Cp,Cp\text{-}oxoProNOP)]_2$, la diastéréosélectivité en faveur du diol *syn*-**A3** (*anti*-**A4**) augmente selon la différence de taille entre le groupement R et la chaîne $CH_2CH(OH)CO_2Et$: Me < 2-thiényle < tBu (figure 14).

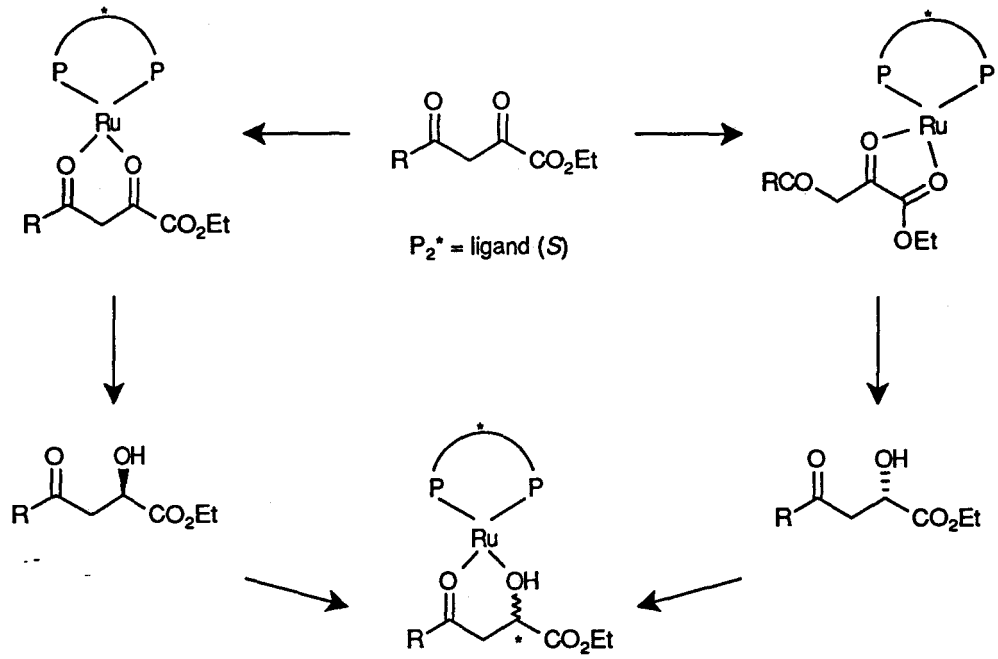
figure 14



Dans le cas des précurseurs catalytiques à base de ruthénium, l'excès énantiomérique sur **A2** est très affecté par la nature du substituant R. Ce dernier doit donc se trouver dans la sphère de coordination du métal pendant l'étape stéréodéterminante de l'hydrogénation. De plus, les complexes du ruthénium testés induisent une diastéréosélectivité en faveur de la formation de la lactone *syn*-**A4**, correspondant au motif β-*anti*-diol. Ce même motif est obtenu lors de l'hydrogénation de β-dicétones avec ces complexes [Ru-diphosphines atropoisomériques] (cf chap. **I**, p. 42). Ces deux phénomènes nous indiquent que les deux fonctions cétones de **A1** sont sans doute simultanément coordonnées sur le ruthénium.

L'excès énantiomérique sur **A2a** est cependant plus faible (ee ≈ 70%) que les ee's généralement atteints pour le 2-hydroxy-4-oxopentane (ee > 90%) avec de tels catalyseurs. Peut-être existe-t-il une compétition entre deux modes de chélation – mode β-dicétone et une chélation de **A1** par l'intermédiaire de l'α-cétone et de la fonction carbonyle de l'ester – qui conduisent à des configurations opposées sur le carbone en α (figure 15).

figure 15



Lors de la seconde étape d'hydrogénation, la β-hydroxycétone **A2** est chélatée sur le ruthénium. On a alors affaire à une double stéréodifférenciation. L'hydrogénation est affectée à la fois par le premier centre asymétrique formé et par la chiralité du catalyseur, d'où le gain de diastéréosélectivité observé pour *syn*-**A4a** lorsque l'on passe d'un catalyseur achiral à un catalyseur chiral (tableau 2).

Comme pour les catalyseurs rhodiés, l'encombement stérique du groupement R joue un rôle déterminant dans cette seconde étape. Dans le cas d'un substituant tertiobutyle, les systèmes à base de ruthénium testés sont quasiment incapables, dans des conditions déjà sévères (100 bar H_2, 80°C), d'effectuer l'hydrogénation de la fonction γ-carbonyle, alors qu'en forçant les conditions au rhodium (50 bar H_2, 90°C), cette étape est réalisée. Une monocoordination de la fonction γ-carbonyle sur le rhodium doit être stériquement possible alors que la chélation de **A2b** sur le ruthénium est difficile. Comme la chélation du substrat sur le ruthénium joue un rôle dans l'activation des intermédiaires catalytiques vis-à-vis de l'hydrogénation,[85] l'activité de la seconde hydrogénation chute.

Le tertiobutyle conjugue en fait effet stérique et, dans une moindre mesure, effet électronique : la présence de ce groupement riche en électrons en α de la cétone augmente la densité électronique sur la double liaison C=O, provoquant des effets inverses de ceux d'un groupement ester et défavorables à l'hydrogénation. Au contraire, un groupement aromatique comme le 2-thiényle, s'il n'engendre une gène stérique que dans un plan, induit des effets

électroniques très importants. Les électrons de la double liaison C=O sont délocalisés sur l'ensemble de l'arylcétone, ce qui active la C=O vis-à-vis de l'hydrogénation mais également de l'hydrogénolyse. Ainsi, si le complexe [RhCl((*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP)]$_2$ réalise rapidement l'hydrogénation chimiosélective de **A2c** (tableau 4, entrée 8), une proportion importante de dihydroxyester **A3c** est hydrogénolysée en α-hydroxyester **A7c** avec les complexes du ruthénium.

La combinaison de facteurs électroniques et stériques au niveau du dicétoester revêt donc une grande importance pour les performances de l'hydrogénation asymétrique. Réciproquement, l'influence des ligands situés autour du métal s'équilibre entre ces deux mêmes facteurs. Ce phénomène est particulièrement bien visualisé au niveau des substituants des atomes de phosphore.

Pour les catalyseurs ruthéniés, l'hydrogénation est moins rapide dans le cas de résidus dicyclohexylphosphino que dans celui de résidus diphénylphosphino (Cy_4-MeO-BIPHEP/MeO-BIPHEP, tableau 2). La présence de groupements phényle sur les phosphores peut engendrer une espèce catalytique plus active et/ou une plus grande quantité d'espèce active que dans le cas de groupements cyclohexyle. Pour les systèmes rhodiés, le phénomène est plutôt inverse, la différence se faisant lors de la seconde hydrogénation (mêmes ligands, tableau 1a).

C'est surtout en comparant les effets des groupements cyclohexyle et cyclopentyle dans les précurseurs catalytiques [RhCl(R,R-oxoProNOP)]$_2$ que l'on peut apprécier la subtilité de ces paramètres. Ainsi, l'activité catalytique est plus élevée avec le ligand Cp,Cp-oxoProNOP qu'avec la Cy,Cy-oxoProNOP.*,[141] Là encore, on peut penser qu'il s'agit soit de la formation d'une espèce différente, plus active, soit de la formation d'une plus grande quantité d'espèce active. La conjugaison de ces deux phénomènes est de plus possible. L'excès énantiomérique sur *anti*-**A4a-c** est par ailleurs meilleur lorsque la Cp,Cp-oxoProNOP est utilisée. Ce résultat renforce la première hypothèse, à savoir la formation d'une espèce catalytique différente. L'espèce catalytique engendrée en présence de ce ligand serait plus énantiosélective et peut-être plus active. Il est possible que cette espèce soit également formée en plus grande quantité.

D'autre part, le ligand Cy,Cy-oxoProNOP favorise la formation des lactones *syn*-**A4** alors que la Cp,Cp-oxoProNOP oriente la diastéréosélectivité vers *anti*-**A4**.

---

* Ce même phénomène a déjà été constaté pour l'hydrogénation de divers α-cétoesters par les complexes [Rh-AMPP].[51c,67,141]

141 Agbossou, F. ; Carpentier, J.-F. ; Hatat, C. ; Kokel, N. ; Mortreux, A., *Organometallics*, **1995**, *14*, 2480.

L'obtention de telles différences dans les résultats d'hydrogénation en passant simplement d'un cycle à six chaînons à un cycle à cinq chaînons est remarquable car les groupements cyclohexyle et cyclopentyle présentent sans doute les mêmes propriétés électroniques et des propriétés stériques comparables.**

Ce qui est valable pour les dicétoesters **A1** avec ces catalyseurs [Rh-AMPP] n'est pas totalement généralisable. Certes, les études menées au laboratoire ont montré que les activités catalytiques sont systématiquement plus élevées lorsque le ligand AMPP porte des résidus dicyclopentylphosphino que lorsqu'il est porteur de résidus dicyclohexylphosphino.[51c,67,141] Néanmoins, selon la cétone à réduire, c'est le ligand Cp,Cp-oxoProNOP ou le ligand Cy,Cy-oxoProNOP qui induit la meilleure énantiosélectivité, sans que l'on puisse en dégager une règle.[67] Ceci nous prouve, s'il est encore nécessaire, que l'ajustement entre le substrat et le complexe organométallique est extrêmement fin, et par là même, qu'il peut être amélioré.

Le rôle du ligand achiral X dans l'activité et l'énantiosélectivité du catalyseur est également complexe. Son influence est différente selon la diphosphine auquel il est associé. Nous avons ainsi constaté pour le précurseur catalytique $[RhX(Cp,Cp\text{-}oxoProNOP)]_2$ que la première hydrogénation était plus rapide avec X = TFA qu'avec X = Cl, ce qui est en accord avec les observations rapportées précédemment par notre groupe pour l'hydrogénation d'α-cétoesters.[67] On peut penser que le ligand X joue un rôle dans l'équilibre de dissociation des précurseurs dimériques, modifiant ainsi la quantité d'espèce catalytique active pour cette première hydrogénation. L'effet de X sur la diastéréo- et l'énantiosélectivité de la réaction est par ailleurs très faible avec les complexes $[RhX(Cp,Cp\text{-}oxoProNOP)]_2$.

En revanche, dans le cas de $[RhX(Cy,Cy\text{-}oxoProNOP)]_2$, le précurseur trifluoroacétato favorise plus la formation de lactone *anti*-**A4a** que son analogue chloré (tableau 1b). Il est donc délicat de tirer des conclusions définitives quant à la présence du ligand X dans la sphère de coordination du rhodium pour les systèmes [Rh-AMPP], mais les éléments dont nous disposons suggèrent qu'il existe des interactions — voire des liaisons — Rh–X comme l'avait déjà envisagé Ojima.[66]

** Ce dernier point reste à préciser.

4. Conclusions et perspectives

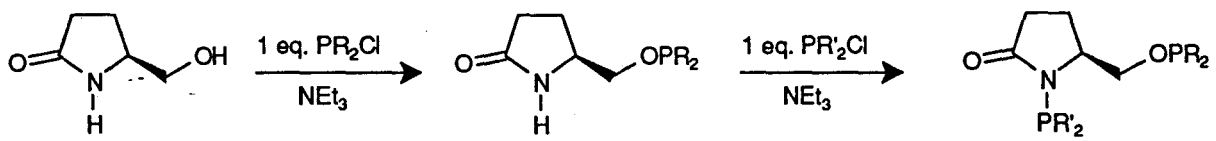
Nous avons donc vu que l'hydrogénation asymétrique des α,γ-dicétoesters **A1** procède en deux étapes : hydrogénation de la cétone activée en α de l'ester puis hydrogénation de la fonction γ-carbonyle, ceci avec des catalyseurs au ruthénium comme au rhodium. Le mode de coordination du dicétoester sur ces métaux est en revanche sans doute différent : chélation du motif β-dicétone puis β-hydroxycétone sur le ruthénium et monocoordination successive de chaque fonction carbonyle sur le rhodium.

La présence d'un groupement alcoxycarbonyle en α d'une des fonctions cétone provoque un changement d'environnement par rapport à une simple β-dicétone, tant sur le plan stérique qu'électronique. De fait, les deux fonctions cétones d'un α,γ-dicétoester sont beaucoup plus différenciées que dans une β-dicétone. L'hydrogénation de chacune des fonctions carbonyle nécessite donc des caractéristiques particulières, qui sont difficiles voire impossibles à réunir dans un même catalyseur. Il s'agit en conséquence de parvenir à un compromis (avec un seul système catalytique), à moins de recourir à une catalyse mettant en jeu deux espèces différentes, aux propriétés adéquates. C'est ce que nous avons essayé de réaliser en hydrogénant le dicétoester **A1a** en présence des deux précurseurs catalytiques $[RhCl((S)\text{-Cp,Cp-oxoProNOP})]_2$ et $[RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})]$, dans le dichlorométhane, sous 50 bar H_2 et à 60°C. Nous espérions ainsi combiner une bonne énantiosélectivité pour la première hydrogénation (catalysée au rhodium) avec une seconde étape diastéréosélective (catalysée au ruthénium). En réalité, le système $[RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})]$ s'est révélé le plus actif et a contrôlé l'hydrogénation de bout en bout, conduisant à un résultat identique à un test avec uniquement ce même système : *syn*-**A4a**/*anti*-**A4a** = 79:21 ; ee(*syn*-**A4a**) = 97% (en (2*R*,4*S*)) ; ee(*anti*-**A4a**) = 86% (en (2*S*,4*S*)) (cf tableau 2, entrée 7). Il faudrait peut-être essayer de reprendre cette approche avec un catalyseur ruthénié moins actif, pour voir s'il est possible de conjuguer les intérêts des deux systèmes.

Par ailleurs, l'importance des facteurs stériques et électroniques, aussi bien au niveau du dicétoester que des ligands autour du métal, a été mise en relief. Ceci nous montre qu'il serait possible d'améliorer les résultats présentés dans ce mémoire en réalisant des combinaisons subtiles d'effets électroniques et stériques. Il est ainsi probable qu'en modifiant les résidus PR_2 sur le ligand R,R-oxoProNOP, on parvienne à augmenter la diastéréosélectivité des systèmes [Rh-AMPP]. Les différences notables en catalyse entre PCy_2 et PCp_2 – résidus qui sont pourtant proches – sont de bon augure pour cela.

Il est d'une part possible de déssymétriser les résidus PR_2 en préparant des ligands AMPP "mixtes".[142] Une première étape consisterait ainsi à évaluer les performances de ligands développés dans notre laboratoire tels que la (*S*)-Cy,Cp-oxoProNOP et la (*S*)-Cp,Cy-oxoProNOP (schéma 7) en testant les précurseurs catalytiques du rhodium correspondants sur les dicétoesters **A1a-c**. On verrait alors en particulier s'il existe un "contrôle" du résidu amidophosphine comme c'est le cas pour l'hydrogénation d'α-cétoesters et d'α-cetoamides.[51c] De nouveaux ligands mixtes pourraient également être synthétisés puis testés, par exemple en intégrant un résidu $P(tBu)_2$.

schéma 7

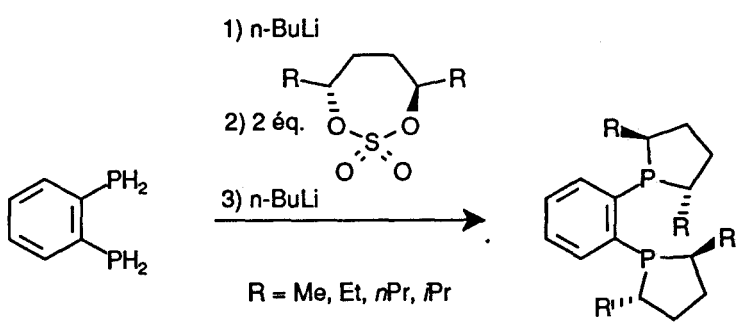


R' = Cy, R = Cp : (*S*)-Cy,Cp-oxoProNOP

R' = Cp, R = Cy : (*S*)-Cp,Cy-oxoProNOP

D'autre part, il serait intéressant d'examiner l'effet d'un phosphore inclus dans un cycle. Néanmoins, il nous semble délicat d'appliquer aux AMPP la méthode développée pour la préparation des ligands de type DuPHOS[39] et PennPhos,[40] et des analogues phospholane de la MeO-BIPHEP.[48d] En effet, pour ces ligands — par exemple les DuPHOS —, la création du cycle phospholane se fait selon le schéma 8 :

schéma 8



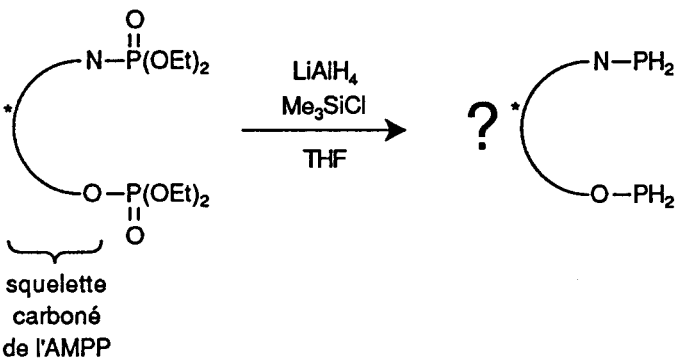
R = Me, Et, *n*Pr, *i*Pr

Pour introduire le cycle de cette manière sur les AMPP, il faudrait préparer l'intermédiaire NPH_2—OPH_2 correspondant. Une possibilité serait la réduction employée dans la synthèse des analogues phospholane de la MeO-BIPHEP[48d] et

142 Hatat, C. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Petit, F., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4139.

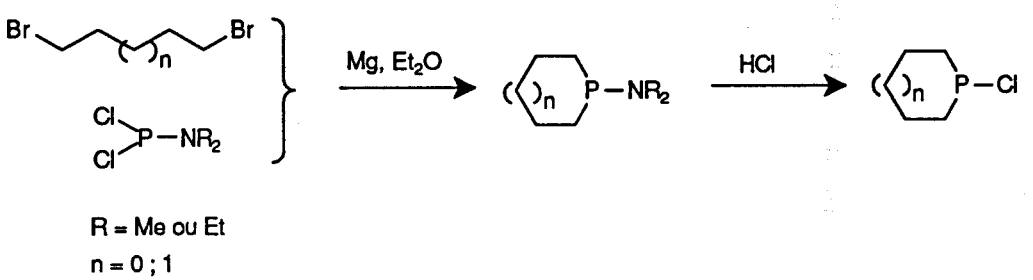
présentée sur le schéma 9. Une telle réaction risque cependant de provoquer la coupure de la liaison O-P de l'AMPP.

schéma 9



Aussi vaudrait-il mieux garder le schéma de synthèse général des AMPP (amino(do)alcool + chlorophosphine) présenté plus haut en utilisant le 1-chlorophospholane[143] ou le 1-chlorophosphinane[144] obtenus selon le schéma 10.

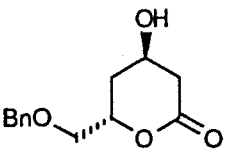
schéma 10



Une telle démarche pourrait en particulier être entreprise dans le but d'une synthèse de molécule cible telle que la (4*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-benzyloxyméthyl-2-pyrone (figure 16). Cette β-hydroxy-δ-lactone est un intermédiaire-clé dans la préparation de médicaments hypocholestérolémiants et peut être obtenue, comme nous l'avons précédemment mentionné, par homologation de la lactone *anti*-**A4** correspondante.[135]

143 Burg, A.B. ; Slota, P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2148.
144 Schmidbaur, H. ; Moertl, A., *Z. Chem.*, **1983**, *23*, 249.

figure 16



(4*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-benzyloxyméthyl-2-pyrone

Nous avons pour notre part envisagé la préparation de ce synthon par une méthode plus directe : l'hydrogénation asymétrique d'un β,δ-dicétoester. Nos travaux, portant sur une étude préliminaire réalisée sur une molécule modèle (le 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**)), sont présentés dans le chapitre suivant.

Chapitre IV

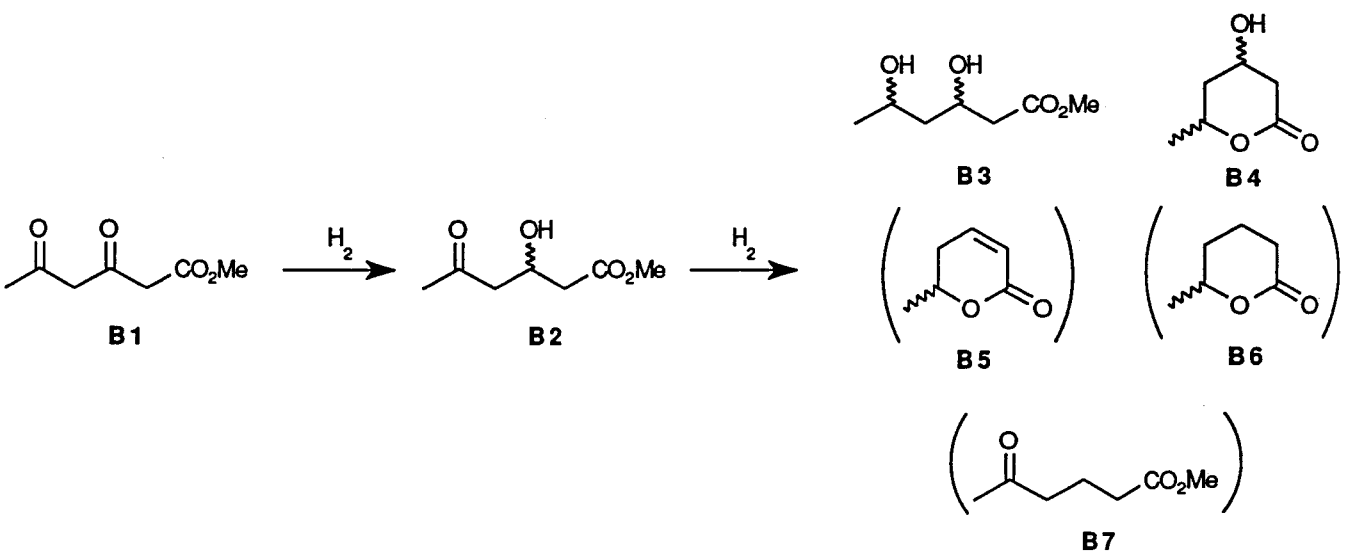
Hydrogénation asymétrique d'un β,δ-dicétoester

Comme précédemment pour les α,γ-dicétoesters, l'étude de l'hydrogénation du 3,5-dioxohexanoate de méthyle **B1** a demandé une mise en place préalable de techniques d'analyse permettant un suivi de la réaction et une évaluation de la sélectivité des différents systèmes catalytiques testés. De plus, cette étude a été orientée vers l'obtention diastéréosélective du *syn*-dihydroxyester **B3** ou de la lactone correspondante *anti*-**B4**, optiquements purs. Il a donc s'agit de déterminer la diastéréosélectivité globale sur l'ensemble {**B3** + **B4**}, ainsi que l'excès énantiomérique pour chaque diastéréoisomère.

1. Méthodologie analytique

L'hydrogénation de **B1** peut conduire à de nombreux produits, dont les principaux (représentant plus de 95% du total), ont été identifiés par GC/MS et par RMN, en comparant quand cela a été possible avec les données de la littérature.[110b,145] Ces produits sont illustrés dans le schéma 1.

schéma 1



Comme nous le verrons par la suite, la monohydrogénation de **B1** a lieu régiosélectivement en position β, donnant le composé **B2**. Quel que soit le système catalytique utilisé, le dihydroxyester **B3** se lactonise *in situ* en **B4**. La

145 a) Babcock, B.W. ; Dimmel, D.R. ; Graves, D.P. ; McKelvey, R.D., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 736.
b) Gerth, D.B. ; Giese, B., *J. Org. Chem.*, **1986**, *19*, 3726.
c) Mahler, U. ; Devant, R. M. ; Braun, M., *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 2035.
d) Bennett, F. ; Knight, D.W. ; Fenton, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 133.
e) Barbero, A. ; Blakemore, D.C. ; Fleming, I. ; Wesley, R.N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 1329.

BU LILLE I

proportion **B3/B4** dans les prélèvements dépend du catalyseur, du solvant et du temps de réaction. Il est difficile dans ce cas d'effectuer des comparaisons, ce qui est une raison supplémentaire pour évaluer la sélectivité d'un catalyseur de manière globale, sur l'ensemble {**B3** + **B4**}. La lactone **B4** peut, selon les conditions réactionnelles, se déshydrater en lactone **B5**, laquelle subit éventuellement une hydrogénation en **B6**. Par ailleurs, l'hydroxyester **B2** est dans certains cas hydrogénolysé en **B7**.

L'analyse par CPG sur colonne achirale du mélange réactionnel permet de quantifier les différents produits en présence (figure 1). Le dihydroxyester **B3** se déshydrate dans l'injecteur de la CPG : aux deux diastéréoisomères correspond en fait un pic unique de $CH_3CH(OH)CH_2CH{=}CHCO_2Me$ (identifié par GC/MS). Les lactones *syn*-**B4** et *anti*-**B4** sont séparées dans nos conditions d'injection. Une simple analyse CPG ne donne donc pas accès à la diastéréosélectivé globale de l'hydrogénation.

La détermination des excès énantiomériques sur un mélange brut (mise au point effectuée sur un produit racémique préparé par hydrogénation de **B1** en présence de $RuCl_2(PPh_3)_3$) avec les phases chirales dont nous disposions n'a rien donné : les énantiomères ne sont pas séparés par CPG (colonne Cydex-B) et, si le produit monohydrogéné **B2** est séparé par HPLC (Chiralcel OD ; 219 nm), la moindre trace de dicétoester **B1** s'avère très pénalisante (même temps de rétention qu'un des énantiomères de **B2** et forte réponse au détecteur UV). En revanche, après dérivatisation par addition d'anhydride trifluoroacétique, les deux énantiomères de **B2** sont séparés par CPG (figure 2).

Au niveau des produits de dihydrogénation, aucune analyse n'a conduit à la détermination des excès énantiomériques pour chaque diastéréoisomère, qu'elle soit faite sur le mélange brut ou après dérivatisation par l'anhydride trifluoroacétique. En particulier, le dihydroxyester, très polaire, est fortement retenu sur la colonne chirale utilisée en CPG. Des essais sur d'autres colonnes chirales se sont aussi soldés par un échec.

L'équipe de Saburi, qui a travaillé sur l'hydrogénation asymétrique de ce même **B1**,[110] avait proposé la démarche analytique suivante.

Afin de déterminer la diastéréosélectivité de la réaction sur l'ensemble {dihydroxyester **B3** + lactone **B4**}, ce mélange est traité par le 2,2-diméthoxypropane en présence d'APTS, conduisant aux acétals *syn*-**B9** et *anti*-**B9** (schéma 2). Les déplacements chimiques des groupements méthyles de ces acétals

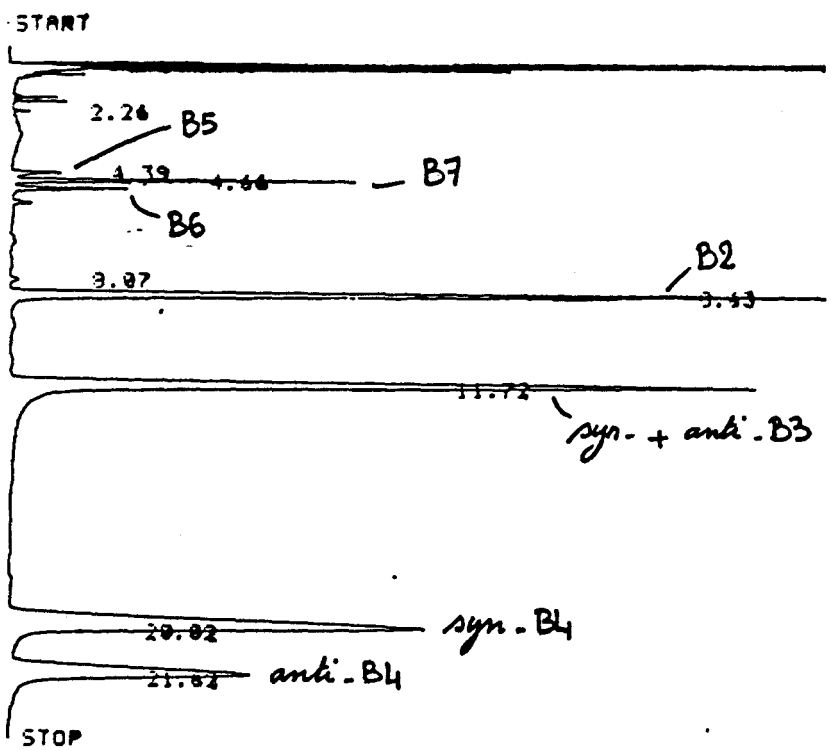


Figure 1

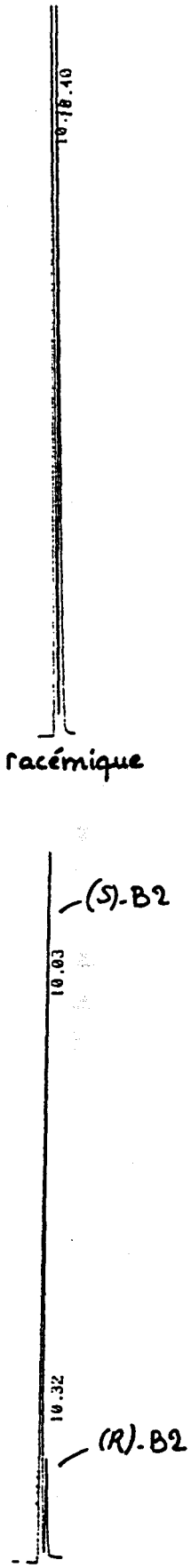
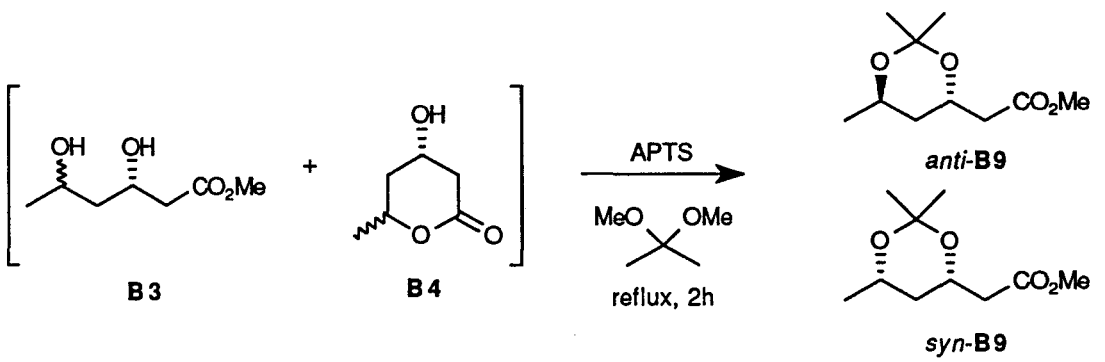


Figure 2

permettent d'attribuer la stéréochimie relative *syn* ou *anti*.[146] La proportion ***syn*-B9/*anti*-B9** correspond à la diastéréosélectivité globale de la réaction. Elle est quantifiée par analyse CPG sur une phase achirale (figure 3).

schéma 2



Pour avoir une idée de l'énantiosélectivité de la réaction, Saburi *et al.* se ramenaient à un seul centre asymétrique en transformant le mélange {dihydroxyester **B3** + lactone **B4**} en lactone déshydratée **B5** (schéma 3). Le pouvoir rotatoire de (*S*)-**B5** étant connu,[147] la mesure du pouvoir rotatoire de la lactone **B5** purifiée donne accès à la pureté optique sur le C-5. L'excès énantiomérique est déterminé sur le dérivé amide **B8**, par HPLC sur colonne chirale (schéma 4). L'excès énantiomérique sur **B8** est de fait quasiment égal à la pureté optique de **B5**.

schéma 3

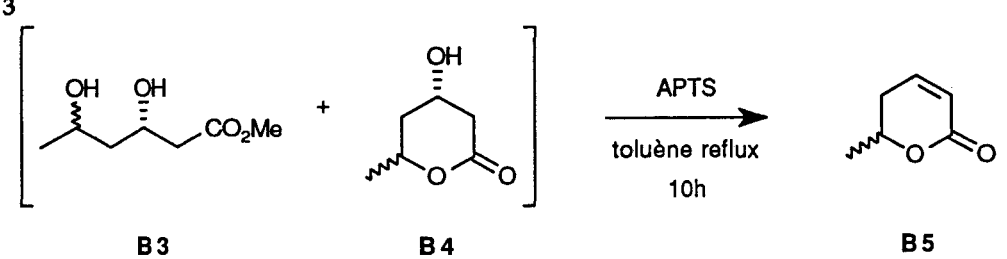
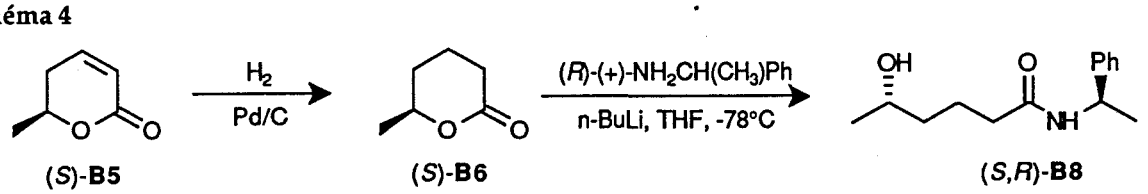


schéma 4



---

146 a) Rychnovsky, S.D. ; Skalitsky D.J., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 945.
b) Evans, D.A. ; Rieger, D.L. ; Gage, J.R., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7099.

147 Crombie, L. ; Firth, P.A., *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 2852.

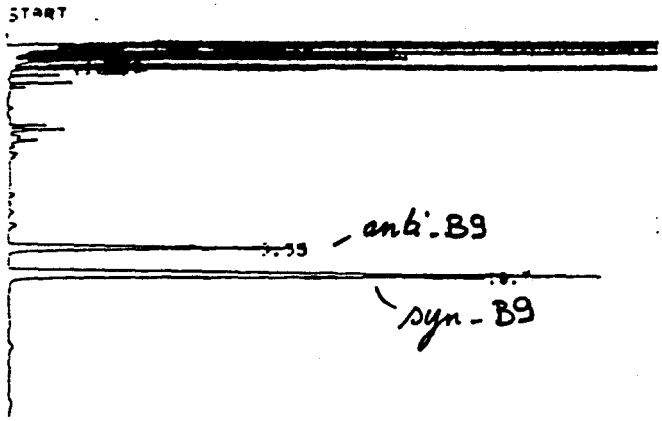
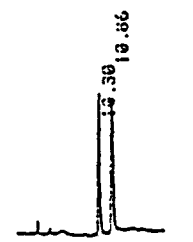


Figure 3



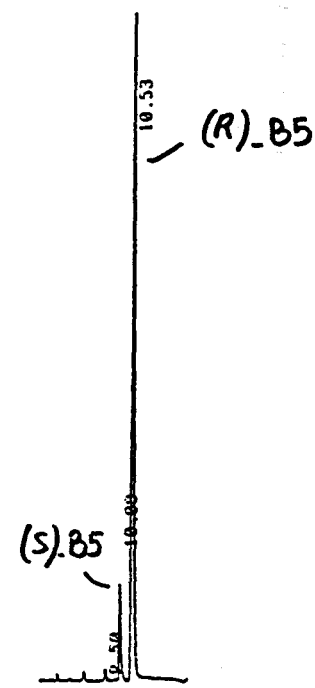


Figure 4

Nous avons simplifié cette méthode complexe en mesurant directement l'excès énantiomérique de la lactone déshydratée **B5** par CPG chirale (figure 4). Cette technique, donnant la configuration majoritaire d'un des deux centres asymétriques, permet d'avoir la configuration de l'énantiomère majoritaire pour chaque diastéréoisomère. Cependant, seul un excès énantiomérique moyen est ainsi déterminé, et celui-ci n'est pas nécessairement représentatif de l'excès énantiomérique de chaque diastéréoisomère.

En fait, la solution pour avoir le maximum de renseignements sur l'énantiosélectivité de la réaction est de déterminer les excès énantiomériques des acétals *syn*-**B9** et *anti*-**B9**, ce qui est réalisé simplement par CPG chirale (figure 5). Cette analyse confirme de plus les proportions *syn/anti*. Les résultats sur **B5** et **B9** vérifient, aux erreurs expérimentales près (moins de 5%), la relation :

$$ee((R)\text{-}\mathbf{B5}) = 0{,}01 \times \{[\%(syn\text{-}\mathbf{B9}) \times ee((R,R)\text{-}\mathbf{B9})] + [\%(anti\text{-}\mathbf{B9}) \times ee((S,R)\text{-}\mathbf{B9})]\}$$

Par ailleurs, connaissant l'excès énantiomérique sur le produit monohydrogéné **B2** et sur la lactone déshydratée **B5**, ainsi que les proportions relatives *syn/anti* pour les acétals **B9**, il est possible de calculer les excès énantiomériques sur chaque diastéréoisomère. Deux conditions doivent pour cela être satisfaites :

1) l'excès énantiomérique sur **B2** doit être déterminé avant formation des produits de dihydrogénation – pour éviter le risque de résolution cinétique et pour que la valeur soit représentative de l'énantiosélectivité de la première étape

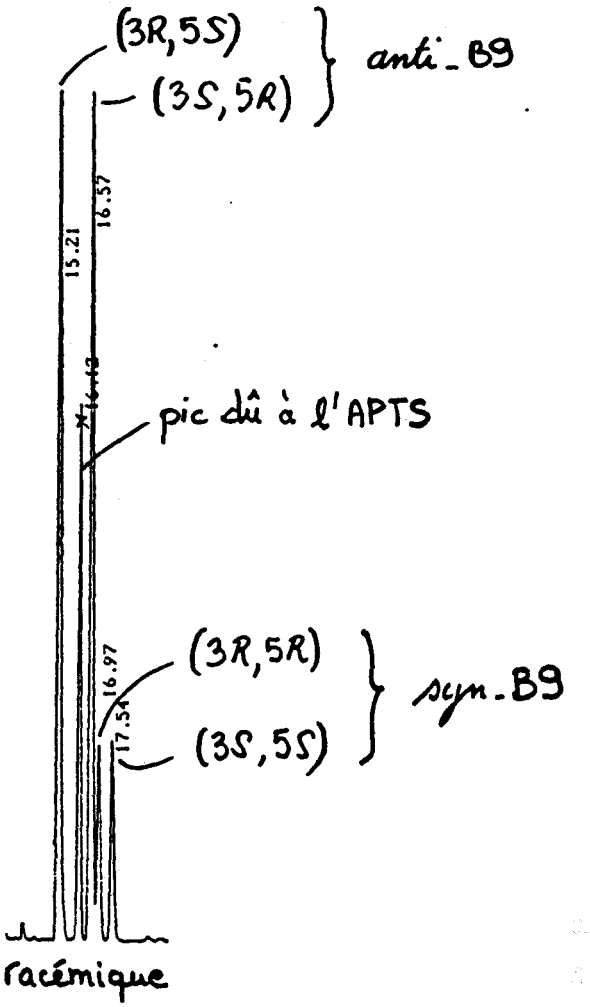
2) la réaction doit avoir consommé tout **B2** et ne pas générer de produits autres que **B3** et **B4**.

Posons les définitions suivantes :

$\Sigma = 100$

R	quantité de	(*R*)-**B2**	S	quantité de	(*S*)-**B2**	$R + S = \Sigma$
RR	"	(*R,R*)-**B9**	SS	"	(*S,S*)-**B9**	
RS	"	(*R,S*)-**B9**	SR	"	(*S,R*)-**B9**	$RR + SS + RS + SR = \Sigma$
ds	"	*syn*-**B9**	da	"	*anti*-**B9**	$ds + da = \Sigma$
R'	"	(*R*)-**B5**	S'	"	(*S*)-**B5**	$R' + S' = \Sigma$

Les énantiomères (*R*)-**B2** et (*S*)-**B2** mènent aux diols selon la répartition du schéma 5.


(3R,5S)
(3S,5R)
anti-B9
15.21
16.57
pic dû à l'APTS
(3R,5R)
(3S,5S)
16.97
17.54
syn-B9
racémique

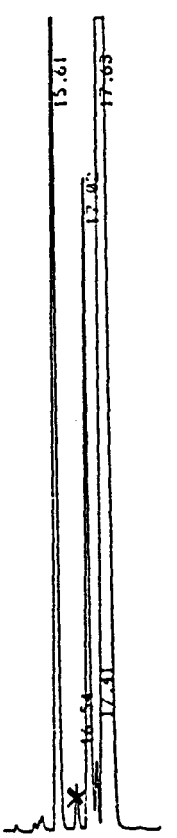
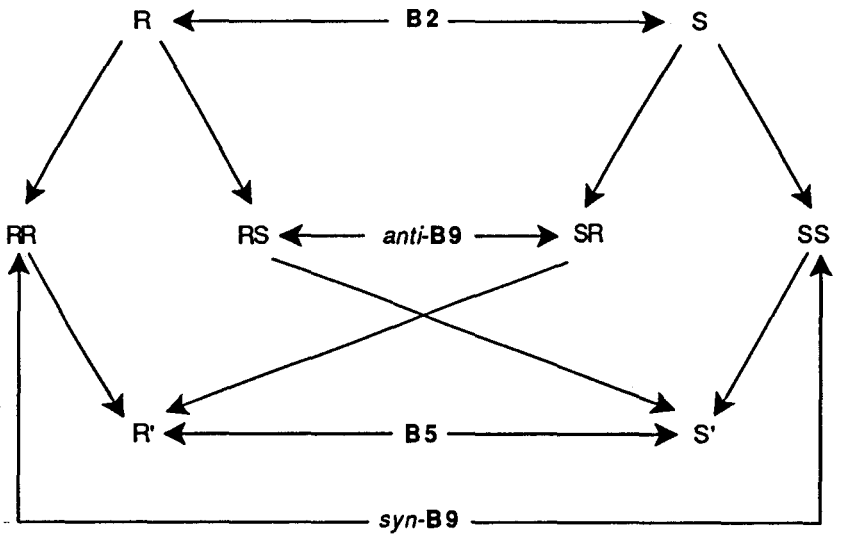

15.61
17.03
16.41

Figure 5

schéma 5



Nous pouvons donc écrire les relations :

(a) 100% conv. de B2 => RR + RS = R
SR + SS = S

(b) diastéréosélectivité de la réaction RR + SS = ds
RS + SR = da

(c) formation de **B5** RR + SR = R'
SS + RS = S'

(d) ee en (*R*,*R*)-**B9** ee((*R*,*R*)-**B9**) = (RR - SS)/(RR + SS)

(e) ee en (*R*,*S*)-**B9** ee((*R*,*S*)-**B9**) = (RS - SR)/(RS + SR)

Exprimons maintenant l'excès énantiomérique en (*R*)-**B2** :

$$\begin{aligned} ee((R)\text{-}\mathbf{B2}) &= (R - S)/(R + S) = [(RR + RS) - (SR + SS)]/\Sigma \\ &= [(RR - SS)/\Sigma] + [(RS - SR)/\Sigma] \\ &= [(RR + SS)/\Sigma] \times [(RR - SS)/(RR + SS)] \\ &+ [(RS + SR)/\Sigma] \times [(RS - SR)/(RS + SR)] \\ &= [(ds/\Sigma) \times ee((R,R)\text{-}\mathbf{B9})] + [(da/\Sigma) \times ee((R,S)\text{-}\mathbf{B9})] \qquad (f) \end{aligned}$$

L'excès énantiomérique en (*R*)-**B5** peut quant à lui être exprimé selon :

$$\begin{aligned} ee((R)\text{-}\mathbf{B5}) &= (R' - S')/(R' + S') = [(RR + SR) - (RS + SS)]/\Sigma \\ &= [(RR - SS)/\Sigma] - [(RS - SR)/\Sigma] \\ &= [(RR + SS)/\Sigma] \times [(RR - SS)/(RR + SS)] \\ &\quad - [(RS + SR)/\Sigma] \times [(RS - SR)/(RS + SR)] \\ &= [(ds/\Sigma) \times ee((R,R)\text{-}\mathbf{B9})] - [(da/\Sigma) \times ee((R,S)\text{-}\mathbf{B9})] \qquad (g) \end{aligned}$$

Nous pouvons donc en tirer :

(f) + (g) : $2(ds/\Sigma) \times ee((R,R)\text{-}\mathbf{B9}) = ee((R)\text{-}\mathbf{B2}) + ee((R)\text{-}\mathbf{B5})$

d'où : $ee((R,R)\text{-}\mathbf{B9}) = [ee((R)\text{-}\mathbf{B2}) + ee((R)\text{-}\mathbf{B5})]/[2 \times \%(syn\text{-}\mathbf{B9})]$ (h)

(f) - (g) : $2(da/\Sigma) \times ee((R,S)\text{-}\mathbf{B9}) = ee((R)\text{-}\mathbf{B2}) - ee((R)\text{-}\mathbf{B5})$

d'où : $ee((R,S)\text{-}\mathbf{B9}) = [ee((R)\text{-}\mathbf{B2}) - ee((R)\text{-}\mathbf{B5})]/[2 \times \%(anti\text{-}\mathbf{B9})]$ (i)

La validité des relations (h) et (i) a été confirmée en comparant résultats du calcul et résultats expérimentaux. Ces relations peuvent donc éventuellement être utilisées lorsque la détermination expérimentale des excès énantiomériques sur **B9** s'avère impossible (échantillons dégradés ou perdus).

* * *

A l'aide de ce protocole analytique indispensable, les effets de différents systèmes catalytiques sur l'hydrogénation du 3,5-dioxohexanoate de méthyle **B1** ont pu être analysés.

2. Résultats

*2.1. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle **B1** en présence de complexes [Ru-diphosphine atropoisomérique]*

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce manuscrit, l'hydrogénation asymétrique de **B1** a déjà été étudiée à l'aide du précurseur catalytique $[RuCl_2((R)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$. Cependant, ces travaux ne rendaient pas

compte des excès énantiomériques obtenus pour chaque diastéréoisomère. Les intermédiaires réactionnels n'avaient de plus pas été isolés ni identifiés ; seules des hypothèses quant à leur nature avaient été postulées.

Aussi avons nous choisi dans un premier temps de réexaminer cette voie et de l'approfondir en réalisant l'hydrogénation dans différents solvants, avec ce complexe et d'autres systèmes porteurs de diphosphines atropoisomériques (tableaux 1a et 1b). Un test a d'abord été effectué en présence du complexe achiral $RuCl_2(PPh_3)_3$.

Les hydrogénations ont été réalisées dans les conditions suivantes : 100 bar H_2, [**B1**]/[Ru] = 200, [Ru] ≈ 1 mmol/L.

L'entrée 2 présente les résultats d'un test reproduisant les publications de Saburi *et al.* ([**B1**]/[Ru] = 500). Des valeurs assez similaires sont obtenues : l'excès énantiomérique sur (S)-**B5** est un peu plus élevé ici (83% au lieu de 78%) et le rapport *syn/anti* légèrement inférieur (24:76 au lieu de 19:81). Une diminution du rapport [**B1**]/[Ru] entraine une augmentation de l'ee sur **B5** (entrée 3). Les excès énantiomériques pour chaque diastéréoisomère de l'acétal **B9**, qui sont ici identiques, confirment l'excès sur la lactone déshydratée **B5**. Le changement de solvant a nécessité une augmentation de la température afin d'obtenir les produits de dihydrogénation en un temps acceptable. La réaction est ainsi très lente dans l'isopropanol (tableau 1b, entrée 10). L'effet le plus intéressant est observé en utilisant le dichlorométhane comme solvant : la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité en faveur du dihydroxyester *anti* sont ainsi augmentées, alors que l'excès énantiomérique sur *syn*-**B9** chute (entrée 4). Le mélange méthanol/isopropanol - 1:1 offre les mêmes tendances, mais dans une moindre mesure (entrée 5).

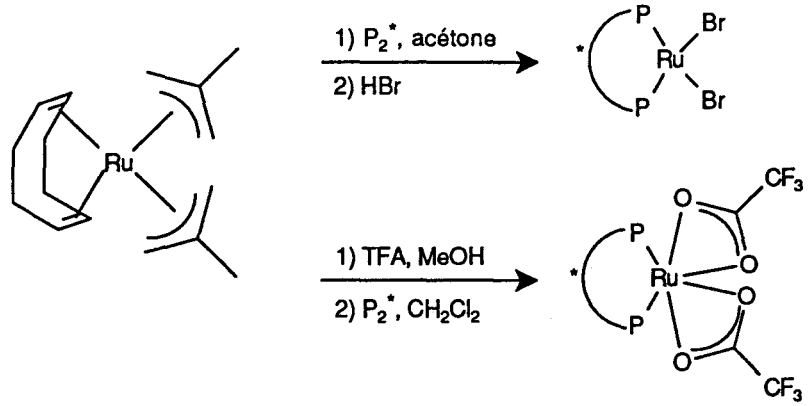
Dans un désir d'améliorer cette sélectivité en *anti*-**B3**, nous avons employé d'autres précurseurs catalytiques tels que des complexes Ru-$(CF_3COO)_2$ et Ru-Br_2, préparés facilement à partir de [Ru(COD)(méthylallyle)$_2$], selon les procédures de Heiser[62] et de Genêt[64] (schéma 6).

Tableau 1a. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**) avec des précurseurs catalytiques de type [Ru-BINAP][a]

entrée	précurseur catalytique	solvant	T (°C)	t[b] (h)	**B2** sel	**B2** ee	**B3 + B4** sel	**B3 + B4** *syn:anti*[c]	**B3 + B4** ee *syn*[c]	**B3 + B4** ee *anti*[c]	**B5** ee[d]	sous-produits (sel)
1	$RuCl_2(PPh_3)_3$	CH_2Cl_2	60	88	10	0	87	21 : 79	0	0	0	**B5** (2), **B7** (1)
2	$[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$	MeOH	50	24[e]	-	-	98	24 : 76	nd	nd	83 (*S*)	-
3	$[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$	MeOH	50	23	4	nd	96	24 : 76	87 (*S,S*)	87 (*R,S*)	88 (*S*)	-
4	$[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$	CH_2Cl_2	60	91[e]	3	nd	96	14 : 86	22 (*S,S*)	92 (*R,S*)	84 (*S*)	**B5** (1)
5	$[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$	MeOH/^{i}PrOH	60	62	17	69 (*R*)	80	20 : 80	30 (*S,S*)	87 (*R,S*)	78 (*S*)	**B5** (2), **B7**(1)
6	$Ru(TFA)_2((S)\text{-BINAP})$	MeOH	60	71	9	nd	88	37 : 63	nd	nd	28 (*S*)	**B5** (1), **B6**(2)
7	$RuBr_2((S)\text{-Tol-BINAP})$[f]	CH_2Cl_2	60	136	27	nd	73	13 : 87	2 (*S,S*)	93 (*R,S*)	84 (*S*)	-
8	$RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})$[f]	CH_2Cl_2	60	97	7	nd	86	11 : 89	78 (*S,S*)	95 (*R,S*)	95 (*S*)	**B5** (1), **B7** (6)

[a] Conditions : 100 bar H_2 ; [**B1**]/[Ru] = 200, [Ru] ≈ 1 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) et sélectivités (mol%) déterminées par CPG du mélange réactionnel. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **B1**. [c] Rapport *syn:anti* et excès énantiomériques des 3,5-dihydroxyesters **B2**, determinés par CPG sur les acétals **B9**. Les lettres entre parenthèses réfèrent à la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire, respectivement sur le C-3 et le C-5. [d] Excès énantiomérique de **B5** déterminé par CPG après déshydratation du mélange réactionnel. [e] [**B1**]/[Ru] = 500. [f] Solution catalytique agitée 30 minutes sous azote avant évaporation de l'acétone et emploi.

schéma 6



Aucun système ne s'est avéré réellement plus efficace que le complexe $[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$. Le système $[Ru(CF_3COO)_2((S)\text{-BINAP})]$ engendre une diastéréo- et une énantiosélectivité moindres (entrée 6). Le comportement de $[RuBr_2((S)\text{-Tol-BINAP})]$ est similaire (quoiqu'avec une activité plus faible) à celui de $[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$ dans le dichlorométhane : l'énantiosélectivité du diol *anti* est élevée alors qu'elle est très faible pour le diol *syn* (entrée 7). Seul $[RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})]$ montre une plus haute diastéréo- et énantiosélectivité, pouvant conduire en particulier à la lactone deshydratée (*S*)-**B5** avec 95% d'excès énantiomérique. Ce résultat se fait cependant au détriment de l'activité et de la chimiosélectivité (entrée 8). En fait, ce précurseur catalytique induit la formation d'une quantité non négligeable de 5-oxohexanoate de méthyle **B7**. Le suivi de la réaction par CPG et les expériences d'hydrogénation séquentielle (*vide infra*) suggèrent que ce sous-produit provient de l'hydrogénolyse du produit de monohydrogénation, le 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle (**B2**).

En effet, l'analyse de prélèvements a établi que pour tous les systèmes catalytiques impliqués dans cette étude, la première étape du procédé consistait en l'hydrogénation du groupement carbonyle de **B1** en position β (C-3) pour donner **B2**. L'autre régioisomère possible, à savoir le 5-hydroxy-3-oxohexanoate de méthyle, n'a jamais été détecté. L'identification de cet intermédiaire β-monohydrogéné démontre la justesse des hypothèses de Saburi *et al.* (cf chap. I, p. 46).

Dans les conditions de réaction mises en œuvre jusqu'ici (50-60°C), le composé **B2** entre dès sa formation en compétition avec le dicétoester **B1** pour la suite de l'hydrogénation et il ne peut donc être obtenu sélectivement. Nous nous sommes placé dans des conditions plus douces afin de ralentir la formation des produits de dihydrogénation. En effectuant un suivi CPG attentif, il est alors

Tableau 1b. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**) avec des précurseurs catalytiques de type [Ru-BINAP][a]

entrée	précurseur catalytique	solvant	T (°C)	t[b] (h)	B2		B3 + B4				B5	sous-produits
					sel	ee	sel	*syn:anti*[c]	ee *syn*[c]	ee *anti*[c]	ee[d]	(sel)
9	$RuCl_2(PPh_3)_3$	CH_2Cl_2	50	2[e]	85	0	14	nd	0	0	0	**B5** (1)
10	$[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$	CH_2Cl_2	20	29[f]	97	78 (*R*)	3	nd	-	-	-	-
11	$[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$	^iPrOH	60	89	92	69 (*R*)	8	nd	-	-	-	-
12	$RuBr_2((S)\text{-Tol-BINAP})$[g]	CH_2Cl_2	40	40[e]	96	78 (*R*)	4	nd	-	-	-	-
13	$RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})$[g]	CH_2Cl_2	40	22	67	59(*R*)	25	nd	-	-	-	**B5** (1), **B7** (7)
14	$RuBr_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})$[h]	CH_2Cl_2	40	47	96	74 (*R*)	4	nd	-	-	-	-

[a] Conditions : 100 bar H_2 ; [**B1**]/[Ru] = 200, [Ru] ≈ 1 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) et sélectivités (mol%) déterminées par CPG du mélange réactionnel. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **B1**. [c] Rapport *syn:anti* et excès énantiomériques des 3,5-dihydroxyesters **B2**, déterminés par CPG sur les acétals **B9**. Les lettres entre parenthèses réfèrent à la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire, respectivement sur le C-3 et le C-5. [d] Excès énantiomérique de **B5** déterminé par CPG après déshydratation du mélange réactionnel. [e] Conversion de **B1** = 97%. [f] Conversion de **B1** = 94%. [g] Solution catalytique agitée 30 min sous azote avant évaporation de l'acétone et emploi. [h] Solution catalytique agitée 12 h sous azote.

possible de préparer le β-hydroxy-δ-cétoester **B2** avec une bonne sélectivité (tableau 1b). En utilisant le complexe $[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$ à température ambiante et dans le dichlorométhane (entrée 10), l'hydrogénation de **B1** a bien lieu alors que Saburi *et al.* ont fait état avec ce même complexe d'une conversion nulle après 48 heures à 20°C dans le méthanol.

Les excès énantiomériques obtenus pour (*R*)-**B2** en partant d'une diphosphine (*S*) sont modérés, dans une gamme de 60 à 80%. Il est à noter que nous avons eu des résultats non reproductibles avec les complexes de type $[RuBr_2L_2^*]$, au niveau activité comme au niveau énantiosélectivité, selon la durée laissée entre la mise en contact des constituants du complexe dans l'acétone et l'évaporation de ce solvant. Les espèces produites sont vraisemblablement différentes comme on peut le constater en comparant les entrées 13 et 14. Le catalyseur laissé sous agitation pendant 30 minutes (temps préconisé dans la littérature) est moins énantiosélectif que celui obtenu après une nuit sous agitation.*

* * *

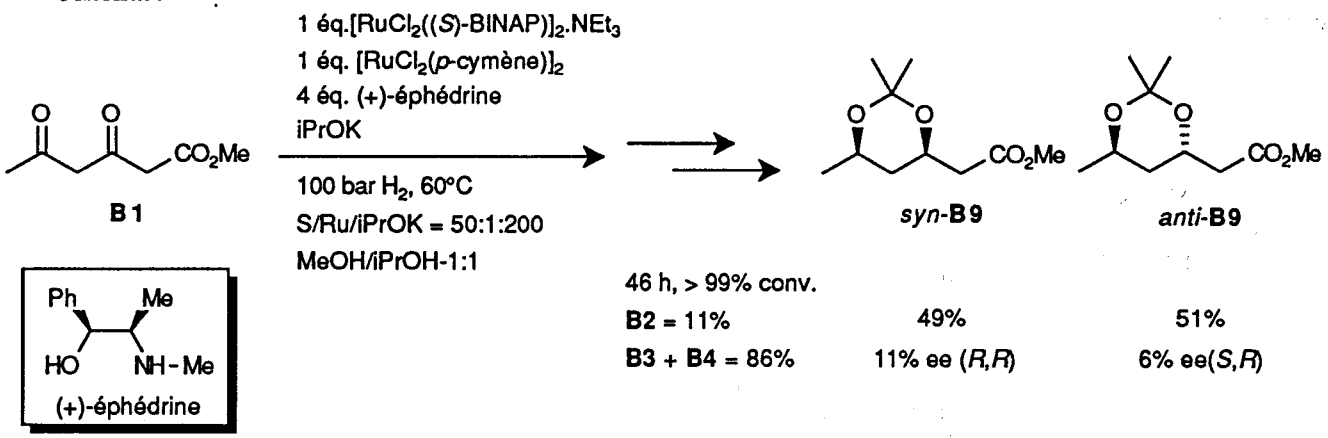
Les précurseurs catalytiques [Ru-diphosphine atropoisomérique] permettent donc une synthèse sélective du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle (**B2**) avec un excès énantiomérique modéré ; ils s'avèrent particulièrement efficaces pour l'obtention de l'*anti*-dihydroxyester **B3** et de la 5,6-dihydro-6-méthyl-2-pyrone (**B5**) avec de très hautes puretés optiques. Le diol-*syn* recherché ne peut cependant pas être obtenu avec ces complexes. Nous avons alors envisagé l'utilisation de systèmes modifiés.

Des tests de réduction par transfert d'hydrogène (cf chap. I p. 56) réalisés sur des échantillons de 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle (*vide infra*) nous ont suggéré d'explorer le couplage hydrogénation - transfert. Le complexe $[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$ et le système de transfert $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$/(+)-éphédrine/iPrOK ont été introduits simultanément et la réaction a été menée sous 100 bar H_2 à 60°C, dans un mélange iPrOH/MeOH-1:1 (schéma 7).

---

* Ce type de complexe $[RuBr_2L_2^*]$ a déjà été rapporté comme peu stable : le solide [RuBr2((*S*)-[2.2]-PHANEPHOS)] — obtenu après 30 minutes d'agitation et évaporation de l'acétone — conservé sous argon une nuit est beaucoup moins actif que ce même complexe utilisé immédiatement après formation.[43]

schéma 7

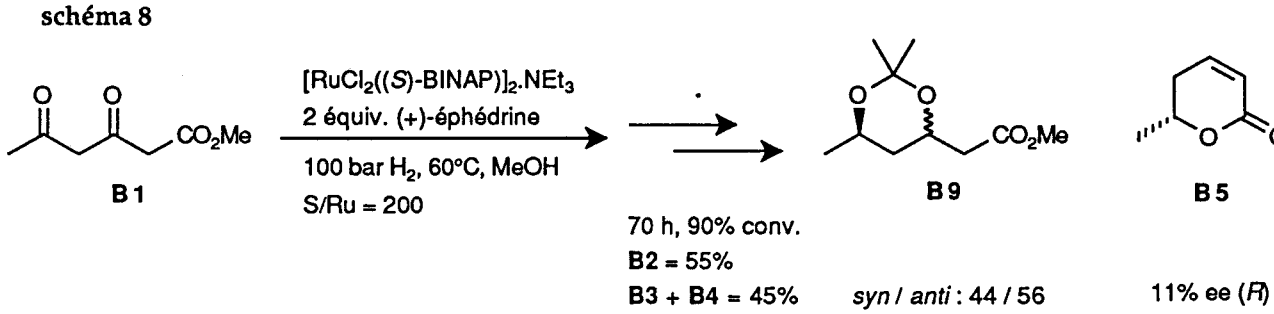


Le complexe $[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$ est supposé réaliser la première étape d'hydrogénation alors que la seconde serait rapidement effectuée par transfert d'hydrogène (la réduction directe de **B1** avec ce système de transfert n'est pas possible : le catalyseur est vraisemblablement empoisonné par ce cétoénol*). La paire {(*S*)-BINAP + (+)-éphédrine} s'était révélée être une paire "match" dans un test en deux étapes.

La dihydrogénation a bien lieu ici, mais aucune diastéréo- ou énantiosélectivité n'est constatée. Un dépôt métallique indique d'ailleurs une destruction partielle des catalyseurs. Les produits subissent de plus la transestérification par l'isopropanol.

Nous avons alors simplement essayé de modifier le précurseur catalytique $[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$ par addition de 2 équivalents par rapport au ruthénium de (+)-éphédrine, pour voir si le comportement stéréosélectif du catalyseur s'en trouvait changé. L'effet résultant ne fut pas positif : diminution de l'activité, de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité (schéma 8).

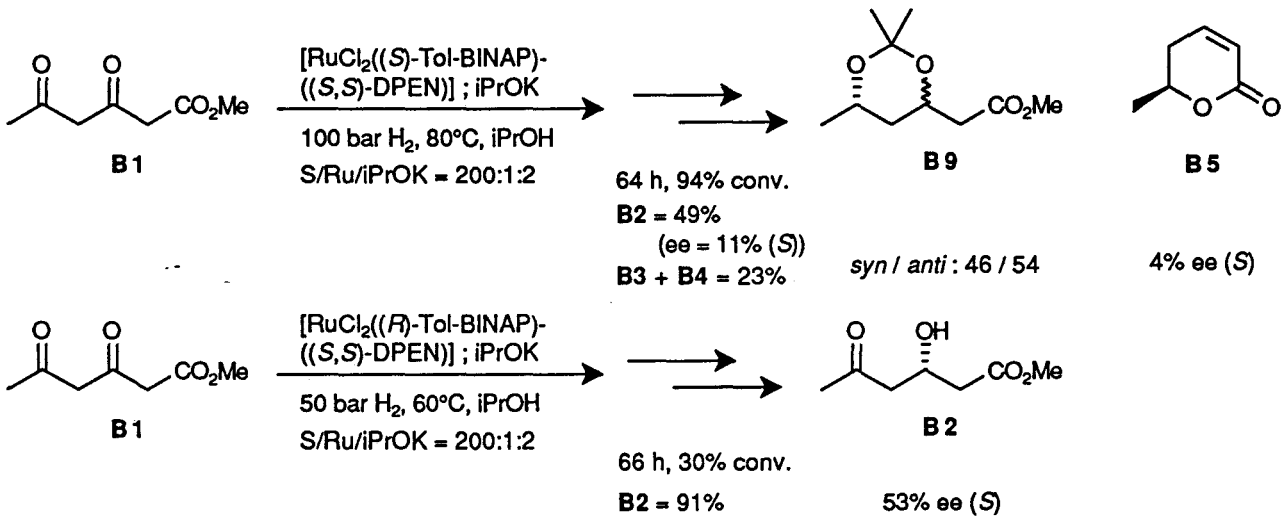
schéma 8



* Un test croisé a été réalisé : l'addition de **B1** lors de la réduction par transfert de l'acétoacétate d'éthyle inhibe toute réaction, alors que ce β-cétoester est normalement réduit sans difficulté.

Il en est de même pour les systèmes Ru-diphosphine-diamine/iPrOK développés par Noyori.[118] Les complexes [$RuCl_2$((*S*)-Tol-BINAP)((*S*,*S*)-DPEN)] et [$RuCl_2$((*R*)-Tol-BINAP)((*S*,*S*)-DPEN)] conduisent à des espèces peu actives, non diastéréosélectives et peu énantiosélectives (schéma 9). Les produits subissent là encore la transestérification par l'isopropanol.

schéma 9

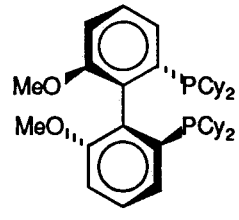


Ces systèmes "originaux" n'ont donc pas permis d'améliorer la sélectivité en faveur du diol *syn*. Les quelques tests réalisés avec des précurseurs catalytiques à base de rhodium, dont deux exemples sont présentés dans le tableau 2, ne nous ont pas encouragés à poursuivre dans cette voie. En effet, si le complexe [RhCl((*S*)-Cy_4-MeO-BIPHEP)]$_2$ engendre une espèce catalytique parmi les plus actives, la diastéréosélectivité est faible (comme pour les α,γ-dicétoesters **A1**) ainsi que l'énantiosélectivité. Nous nous sommes par la suite tournés vers les systèmes catalytiques [Ru-AMPP].

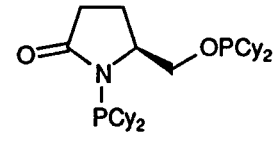
Tableau 2. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**) avec des précuseurs catalytiques rhodiés[a]

entrée	précurseur catalytique	t[b] (h)	**B2** sel	**B3 + B4** sel	*syn:anti*[c]	ee *syn*[c]	ee *anti*[c]	**B5** ee[d]	sous-produits (sel)
1	[RhCl((*S*)-Cy$_4$-MeO-BIPHEP)]$_2$	26	0	99	55 : 45	4 (*R*,*R*)	54 (*S*,*R*)	25 (*R*)	**B5** (1)
2	[RhCl((*S*)-Cy,Cy-oxoProNOP)]$_2$	137[e]	66[f]	33	59 : 41	7 (*R*,*R*)	nd	10 (*R*)	**B5** (1)

[a] Toluène ; 50 bar H_2, 60°C, [**B1**]/[Rh] = 200, [Rh] ≈ 1 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) et sélectivités (mol%) déterminées par CPG du mélange réactionnel. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **B1**. [c] Rapport *syn:anti* et excès énantiomériques des 3,5-dihydroxyesters **B2**, déterminés parCPG sur les acétals **B9**. Les lettres entre parenthèses réfèrent à la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire, respectivement sur le C-3 et le C-5. [d] Excès énantiomérique de **B5** déterminé par CPG après déshydratation du mélange réactionnel. [e] Conversion de **B1** = 94%. [f] ee((*R*)-**B2**) = 8%.



(*S*)-Cy$_4$-MeO-BIPHEP

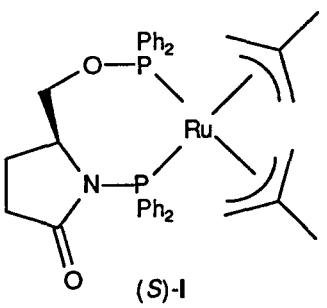


(*S*)-Cy,Cy-oxoProNOP

2.2. *Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle* **B1** *en présence de complexes [Ru-AMPP]*

Des études précédemment menées dans notre groupe sur les précurseurs catalytiques à base de ruthénium et d'un ligand amidophosphine-phosphinite ont montré que le complexe [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)(méthylallyle)$_2$] ((*S*)-**I**, figure 6) et son analogue bis(trifluoroacétate) catalysent — de manière certes assez lente — l'hydrogénation de β-cétoesters avec des énantiosélectivités de modérées à bonnes (75-85% ee).[148] Pour l'hydrogénation de **B1**, nous pouvions espérer des résultats originaux dus au caractère inhabituel des liaisons P-hétéroatome présentes dans les ligands AMPP. Nous avons pour cela examiné différents complexes, à commencer par [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)(méthylallyle)$_2$] ((*S*)-**I**) (tableau 3a).

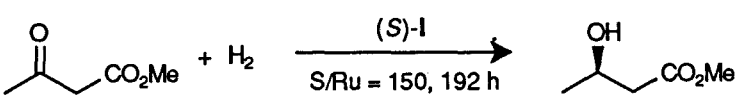
figure 6



(*S*)-**I**

Les premières études réalisées au laboratoire sur les complexes [Ru-AMPP] ont montré que pour l'hydrogénation de β-cétoesters, activité catalytique (relative car néanmoins faible dans l'absolu) et énantiosélectivité optimales étaient conjuguées lorsque la réaction était réalisée dans le dichlorométhane, sous 145 bar H_2 et à 20°C (schéma 11).[148]

schéma 11



57% conv
85% ee

Les mêmes conditions appliquées à l'hydrogénation du β,δ-dicétoester **B1** (entrée 1) conduisent également à une activité faible (seule une

---

148 Hapiot, F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2881.

Tableau 3a. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**) avec des précuseurs catalytiques [Ru-AMPP][a]

entrée	précurseur catalytique	solvant	P, *T*, t[b] (bar, °C, h)	**B2** sel	**B3 + B4** sel	*syn:anti*[c]	ee *syn*[c]	ee *anti*[c]	**B5** ee[d]	sous-produits (sel)
1	(*S*)-I	CH_2Cl_2	140, 20, 168[e]	100[f]	-	-	-	-	-	-
2	(*S*)-I	CH_2Cl_2	155, 60, 235	<1	>99	87 : 13	nd	nd	19 (*R*)	-
3	(*S*)-I	CH_2Cl_2	100, 60, 238	51	49	61 : 39	14 (*R,R*)	29 (*S,R*)	22 (*R*)	-
4	(*S*)-I	D/M-1:1[g]	120, 60, 113	0	78	10 : 90	nd	nd	5 (*S*)	**B5** (15), **B6** (7)

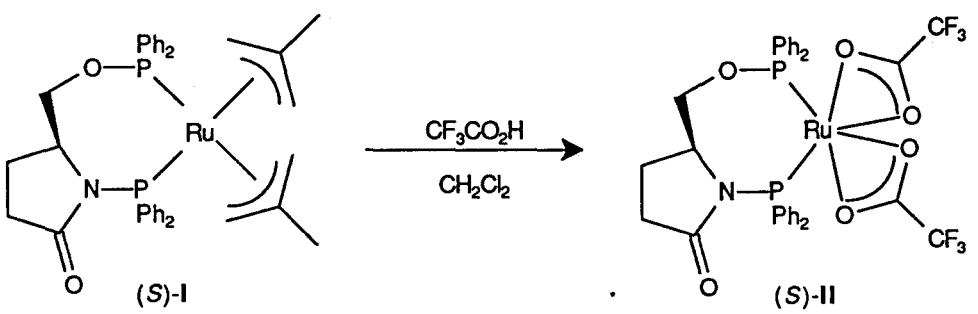
[a] Conditions : [**B1**]/[Ru] = 200, [Ru] ≈ 1 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) et sélectivités (mol%) déterminées par CPG du mélange réactionnel. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **B1**. [c] Rapport *syn:anti* et excès énantiomériques des 3,5-dihydroxyesters **B2**, déterminés par CPG sur les acétals **B9**. Les lettres entre parenthèses réfèrent à la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire, respectivement sur le C-3 et le C-5. [d] Excès énantiomérique de **B5** déterminé par CPG après déshydratation du mélange réactionnel. [e] Conversion de **B1** = 32%. [f] ee((*R*)-**B2**) = 4%. [g] Solvant : CH_2Cl_2/MeOH-1:1.

monohydrogénation est réalisée en 7 jours) et surtout à une énantiosélectivité nulle sur **B2**. L'augmentation de la température permet d'atteindre la dihydrogénation (entrée 2). De manière très intéressante, la diastéréosélectivité de la réaction est largement en faveur du *syn*-dihydroxyester **B3**, avec malheureusement un ee très faible déterminé sur la lactone **B5**. Cette tendance est confirmée sur chaque diastéréoisomère dans un test réalisé à plus basse pression (entrée 3), *syn*-**B3** présentant de plus un ee plus faible qu'*anti*-**B3**. La diminution de l'activité avec la pression s'accompagne d'une baisse de diastéréosélectivité alors que l'excès énantiomérique sur **B5** reste stable.

Lorsque la réaction est conduite dans le méthanol, aucune conversion n'est observée. Mais en passant à un mélange dichlorométhane/méthanol-1:1 (entrée 4), on observe une inversion spectaculaire de diastéréosélectivité avec 90% d'*anti*-**B3**. Le ee sur **B5** est toujours très faible et une forte proportion de sous-produits est à noter.

Compte-tenu de ces résultats intéressants et devant les faibles activité et énantiosélectivité du complexe [Ru-bis(méthylallyle)] associé à la (*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP, nous avons étudié l'hydrogénation de **B1** à l'aide du précurseur [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)($OCOCF_3$)$_2$]. Celui-ci conduit en effet à des espèces catalytiques plus actives en hydrogénation de β-cétoesters.[148] Ce complexe peut être préformé ((*S*)-**II**) ou être préparé *ex situ* par protonolyse de (*S*)-**I** avec l'acide trifluoroacétique (TFA) (schéma 12).

schéma 12



Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3b. L'effet attendu du ligand trifluoroacétate sur l'activité est réalisé : après 7 jours à température ambiante, la conversion est totale et tout **B2** est consommé (entrée 5). Le complexe (*S*)-**II** favorise la formation de *syn*-**B3** tout comme (*S*)-**I** mais l'aspect le plus intéressant est le gain observé en énantiosélectivité. Le ee sur le diol *syn* reste inférieur à celui sur le diol *anti*. Cette différence se retrouve également pour les autres

Tableau 3b. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**) avec des précuseurs catalytiques [Ru-AMPP][a]

entrée	précurseur catalytique	P, *T*, t[b]	**B2**	**B3 + B4**				**B5**	sous-produits
		(bar, °C, h)	sel	sel	*syn:anti*[c]	ee *syn*[c]	ee *anti*[c]	ee[d]	(sel)
5	(*S*)-**II**	130, 20, 162	0	95	75 : 25	40 (*R*,*R*)	67 (*S*,*R*)	53 (*R*)	**B5** + **B6** (5)
6	(*S*)-**II**	100, 60, 45	2	96	60 : 40	35 (*R*,*R*)	62 (*S*,*R*)	44 (*R*)	**B5** (2)
7	(*S*)-**I** + CF_3CO_2H[e]	135, 60, 43	0	93	68 : 32	34 (*R*,*R*)	58 (*S*,*R*)	44 (*R*)	**B5** (7)
8	(*S*)-**I** + CF_3CO_2H (0,5 h)	100, 60, 23	0	>99	65 : 35	33 (*R*,*R*)	59 (*S*,*R*)	43 (*R*)	-
9	(*S*)-**I** + CF_3CO_2H (3 h)	100, 60, 24	0	>99	68 : 32	34 (*R*,*R*)	60 (*S*,*R*)	49 (*R*)	-
10	(*S*)-**I** + CF_3CO_2H (3 h)	130, 20, 138	0	97	71 : 29	40 (*R*,*R*)	70 (*S*,*R*)	51 (*R*)	**B5** (3)

[a] CH_2Cl_2 ; **[B1]**/[Ru] = 200, [Ru] ≈ 1 mmol.L^{-1}. (*S*)-**II** : précurseur catalytique préformé ou formé *ex situ* par protonolyse de (*S*)-**I** avec 4,5 équivalents d'acide trifluoroacétique ; addition de l'acide à température ambiante ; durée d'agitation avant emploi indiquée entre parenthèses. Conversion (mol%) et sélectivités (mol%) déterminées par CPG du mélange réactionnel. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **B1**. [c] Rapport *syn:anti* et excès énantiomériques des 3,5-dihydroxyesters **B2**, déterminés par CPG sur les acétals **B9**. Les lettres entre parenthèses réfèrent à la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire, respectivement sur le C-3 et le C-5. [d] Excès énantiomérique de **B5** déterminé par CPG après déshydratation du mélange réactionnel. [e] Addition de l'acide sur (*S*)-**I** à -100°C, agitation quelques secondes puis retour à l'ambiante.

complexes [Ru-(*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP] testés (cf tableau 3d). En baissant la pression à 100 bar et en augmentant la température à 60°C (entrée 6), l'activité augmente au détriment de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité. Ces conditions (100 bar, 60°C) sont néanmoins appliquées à la plupart des tests catalytiques qui suivent pour des raisons pratiques (durées réactionnelles réduites et risques moins élevés avec les autoclaves).

La préparation du précurseur catalytique juste avant l'emploi est possible de différentes manières. La protonolyse est effectuée soit à basse température (-100°C) comme lors de la synthèse de (*S*)-**II** (méthode conduisant à un composé très pur) (entrée 7),[149] soit à température ambiante, suivie d'une agitation plus ou moins longue (entrées 8-10). Les résultats en catalyse sont dans tous les cas assez similaires à ceux avec le complexe (*S*)-**II** préformé ; un gain d'activité est même possible, plaçant ce système catalytique parmi les plus actifs testés (à conditions identiques ; cf tableau 1a). Le mode de préparation *ex situ* par protonolyse à 20°C suivie d'une agitation à 20°C pendant 3 heures a été préféré pour les tests catalytiques suivants.

Ces conditions déterminées, nous avons étudié l'influence du solvant sur la sélectivité de la réaction (tableau 3c). Le test dans le dichlorométhane (entrée 9) est reporté pour comparaison.

Les performances dans le 1,2-dichloroéthane (entrée 11) sont identiques alors que la réaction est très lente dans le chloroforme (13% de conversion en 89 heures). La réaction dans le mélange dichlorométhane/méthanol-1:1 est chimio- et diastéréosélective en faveur du diol *anti*, mais conduit à des excès énantiomériques faibles comme dans le cas du complexe [Ru-bis(méthylallyle)] (*S*)-**I** (entrée 12). L'utilisation de méthanol pur provoque la formation de produits lourds non identifiés (entrée 13). Le toluène et l'acétate de méthyle ne sont pas non plus des solvants adéquats : la réaction y est très lente, non diastéréo- ni énantiosélective (entrées 14-15). Le dichlorométhane reste donc le solvant de choix pour notre étude.

---

149 Thèse Hapiot, F., Université de Lille, 1994.

Tableau 3c. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**) avec des précuseurs catalytiques [Ru-AMPP][a]

entrée	précurseur catalytique	solvant	t[b] (h)	**B2** sel	**B3 + B4** sel	*syn:anti*[c]	ee *syn*[c]	ee *anti*[c]	**B5** ee[d]	sous-produits (sel)
9	(*S*)-I + CF_3CO_2H	CH_2Cl_2	24	0	>99	68 : 32	34 (*R,R*)	60 (*S,R*)	49 (*R*)	-
11	(*S*)-I + CF_3CO_2H	$(CH_2Cl)_2$	17	6	94	64 : 36	34 (*R,R*)	63 (*S,R*)	48 (*R*)	-
12	(*S*)-I + CF_3CO_2H[e]	D/M-1:1[f]	93	0	88	14 : 86	11 (*R,R*)	12 (*S,R*)	10 (*R*)	**B7** (12)
13	(*S*)-I + CF_3CO_2H	MeOH	65	nombreux pics non identifiés						
14	(*S*)-I + CF_3CO_2H	$PhCH_3$	112[g]	92[h]	8	nd	-	-	-	-
15	(*S*)-I + CF_3CO_2H	AcOMe	233	69	27	49 : 51	nd	nd	16 (*R*)	**B5** (2), **B7** (2)

[a] Conditions : 100 bar H_2, 60°C, [**B1**]/[Ru] = 200, [Ru] ≈ 1 mmol.L^{-1}. Formation *ex situ* du précurseur catalytique par protonolyse de (*S*)-**I** avec 4,5 équivalents d'acide trifluoroacétique ; addition de l'acide à température ambiante ; agitation avant emploi : 3h. Conversion (mol%) et sélectivités (mol%) déterminées par CPG du mélange réactionnel. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **B1**. [c] Rapport *syn:anti* et excès énantiomériques des 3,5-dihydroxyesters **B2**, déterminés par CPG sur les acétals **B9**. Les lettres entre parenthèses réfèrent à la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire, respectivement sur le C-3 et le C-5. [d] Excès énantiomérique de **B5** déterminé par CPG après déshydratation du mélange réactionnel. [e] Addition de l'acide sur (*S*)-**I** à -100°C, agitation quelques secondes puis retour à l'ambiante. [f] Solvant : CH_2Cl_2/MeOH-1:1. [g] Conversion de **B1** = 45%. [h] ee((*R*)-**B2**) = 6%.

Les effets du ligand trifluoroacétate sur l'activité et sur l'énantiosélectivité laissent penser qu'en modifiant la nature du ligand X, de meilleurs résultats peuvent encore être obtenus. Nous avons donc utilisé le schéma de protonolyse de (*S*)-**I** avec différents acides carboxyliques et sulfoniques. Ces derniers ont été utilisés par Brown *et al.* pour générer des espèces catalytiques très actives pour l'hydrogénation de doubles liaisons C=C.[150] Les résultats sont regroupés dans le tableau 3d.

L'influence de l'acide carboxylique sur la réaction est remarquable sur tous les plans. L'acide phénoxyacétique et les acides (*R*)- et (*S*)-mandélique conduisent à des catalyseurs peu actifs et peu énantiosélectifs (entrées 16-18). En revanche, la combinaison du précurseur (*S*)-**I** et de l'acide de Mosher de configuration (*R*) (acide (*R*)-α-méthoxy-α-(trifluorométhyl)phénylacétique) (entrée 19) engendre une entité catalytique active et particulièrement diastéréosélective (96% de diol *syn*). Malheureusement, l'excès énantiomérique est extrêmement faible. La paire (*S*)-**I** + (*R*)-MTPA est moins active mais tout autant diastéréosélective et aussi peu énantiosélective (entrée 20).

L'utilisation d'acides sulfoniques (entrées 21-22) inverse la diastéréosélectivité et entraine une forte diminution de la chimiosélectivité, particulièrement dans le cas de l'acide triflique où le produit d'hydrogénolyse de **B2** est très majoritaire. L'inversion de diastéréosélectivité apparente est peut-être le résultat d'une transformation sélective du diol *syn* en sous-produits.

* * *

Pour les complexes [Ru-AMPP], le meilleur résultat en faveur de *syn*-**B3** est donc obtenu avec la combinaison [Ru-TFA-((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)]. Dans le dichlorométhane sous 130 bar H_2 et à 20°C, la réaction dure 138 h et conduit à 69% de *syn*-**B3** avec 40% d'ee (*R*,*R*). Les faibles excès énantiomériques sur les produits dihydrogénés observés avec les précurseurs catalytiques [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)] viennent de l'incapacité de ces derniers à réaliser la première hydrogénation énantiosélectivement. En effet, l'analyse de prélèvements effectués en cours de catalyse indique que l'ee sur **B2** se trouve dans une fourchette de 5 à 40% (plus élevé avec le système Ru-TFA qu'avec Ru-méthylallyle). L'énantiomère majoritaire de **B2** est de configuration *R*.

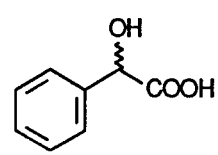
---

150 a) Alcock, N.W. ; Brown, J.M. ; Rose, M. ; Wienand, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 47.
b) Thèse Sharma, U., Université d'Oxford, **1996**.

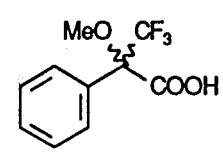
Tableau 3d. Hydrogénation asymétrique du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**) avec des précuseurs catalytiques [Ru-AMPP][a]

entrée	précurseur catalytique	t[b]	**B2**	**B3 + B4**				**B5**	sous-produits
		(h)	sel	sel	*syn:anti*[c]	ee *syn*[c]	ee *anti*[c]	ee[d]	(sel)
9	(*S*)-I + CF_3CO_2H	24	0	>99	68 : 32	34 (*R*,*R*)	60 (*S*,*R*)	49 (*R*)	-
16	(*S*)-I + $PhOCH_2CO_2H$	137	43[e]	56	68 : 32	13 (*R*,*R*)	55 (*S*,*R*)	21 (*R*)	**B5** (1)
17	(*S*)-I + (*R*)-ac. mandélique	161	47	48	76 : 24	6 (*R*,*R*)	61 (*S*,*R*)	21 (*R*)	**B5** (2), **B7** (3)
18	(*S*)-I + (*S*)-ac. mandélique	137[f]	>98[g]	-	-	-	-	-	-
19	(*S*)-I + (*R*)-MTPA	18	0	>98	96 : 4	< 5 (*R*,*R*)	nd	<2 (*R*)	-
20	(*S*)-I + (*S*)-MTPA	63	2	92	92 : 8	5 (*R*,*R*)	42 (*S*,*R*)	7 (*R*)	**B5** (6)
21	(*S*)-I + CH_3SO_3H	17	0	72	23 : 77	28 (*S*,*S*)	10 (*S*,*R*)	8 (*R*)	**B5** (9), **B6** (9), **B7** (10)
22	(*S*)-I + CF_3SO_3H	46[h]	29	14	nd	nd	nd	nd	**B7** (57)

[a] CH_2Cl_2 ; 100 bar H_2, 60°C, [**B1**]/[Ru] = 200, [Ru] ≈ 1 mmol.L^{-1}. Formation *ex situ* du précurseur catalytique par protonolyse de (*S*)-I avec un acide ; addition de 4,5 équivalents d'acide à température ambiante ; durée d'agitation avant emploi : 3h. Conversion (mol%) et sélectivités (mol%) déterminées par CPG du mélange réactionnel. [b] Temps non optimisé pour la conversion totale de **B1**. [c] Rapport *syn:anti* et excès énantiomériques des 3,5-dihydroxyesters **B2**, déterminés par CPG sur les acétals **B9**. Les lettres entre parenthèses réfèrent à la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire, respectivement sur le C-3 et le C-5. [d] Excès énantiomérique de **B5** déterminé par CPG après déshydratation du mélange réactionnel. [e] ee((*R*)-**B2**) = 14%. [f] Conversion de **B1** = 50%. [g] ee((*R*)-**B2**) = 8%. [h] Conversion de **B1** = 73%.



acide (*R*)- ou (*S*)-mandélique



(*R*)- ou (*S*)-MTPA

En résumé, les différents systèmes catalytiques employés jusqu'ici induisent :

- dans le cas des complexes [Ru-diphosphine atropoisomérique], une relativement bonne énantiosélectivité pour la première hydrogénation suivie de la formation sélective du dihydroxyester *anti*-**B3**,
- dans le cas des complexes [Ru-AMPP], une très faible énantiosélectivité pour la première étape suivie de la formation sélective du dihydroxyester *syn*-**B3**.

La conjugaison {énantiosélectivité + diastéréosélectivité vers le diol *syn*} n'a donc pas été atteinte lors de ces hydrogénations en une étape. Aussi avons-nous envisagé de synthétiser le dihydroxyester *syn*-**B3** par hydrogénation du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi.

2.3. Hydrogénation en deux étapes

2.3.1. Obtention du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi

Comme nous l'avons relaté plus haut, l'hydrogénation asymétrique de **B1** en présence de précurseurs catalytiques [Ru-diphosphine atropoisomérique] permet la préparation du β-hydroxy-δ-cétoester **B2** avec de bonnes sélectivités et des excès énantiomériques relativement hauts. L'idéal serait pourtant de réaliser la seconde étape d'hydrogénation en partant de **B2** énantiomériquement pur. Dans cette optique, nous avons envisagé plusieurs possibilités.

La réduction de **B1** par la levure de boulanger sèche dans l'éther de pétrole en suivant un mode opératoire effectif sur l'acétoacétate d'éthyle[151] n'a pas abouti : la réaction est très lente et la séparation des produits et de la levure est peu aisée (seulement 30% de {**B1** + **B2**} récupérés). Cette faible activité est peut-être due à la nature énolique de **B1** dont nous parlerons plus loin.

La résolution de **B2** (racémique ou enrichi) par différentes méthodes a été explorée. Nous cherchions une technique conduisant à un bon rendement car notre source de **B2** était limitée (la synthèse et l'hydrogénation de **B1** ne peut être réalisée au laboratoire qu'à l'échelle de quelques grammes pour des raisons matérielles). Les rares méthodes physico-chimiques répertoriées pour l'hydroxybutyrate d'éthyle ou de méthyle (création de complexes d'inclusion

---

151 a) Jayasinghe, L.Y. ; Kodituwakku, D. ; Smallridge, A.J. ; Trewhella, M.A., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1994**, *67*, 2528.
b) North, M., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1699.

avec un hôte optiquement pur, cristallisation d'un diastéréoisomère, filtration des cristaux et récupération de l'hydroxyester énantiopur par distillation)[152] ainsi que la dérivatisation de **B2** par un composé chiral, suivie de la séparation par chromatographie sur colonne des diastéréoisomères, nous ont par conséquent paru peu pratiques. Par ailleurs, nous avons envisagé une résolution enzymatique du β-hydroxy-δ-cétoester **B2** selon une technique utilisée au laboratoire dans le cas d'alcools à chiralité plane mais également rapportée pour la résolution d'autres substrats.[153] Cependant, cet essai d'acétylation énantiosélective de la fonction β-hydroxyle par réaction de **B2** avec l'acétate de vinyle en présence de lipases de *Candida Rugosa* fut totalement inefficace.

Finalement, nous avons envisagé la séparation des énantiomères de **B2** par HPLC préparative avec une colonne chirale. Pour cela, une mise au point a dû préalablement être réalisée sur une colonne analytique. Plusieurs paramètres ont été examinés (nature de la phase stationnaire et de l'éluant, température de la colonne), afin d'obtenir la meilleure séparation possible des énantiomères. Le système optimum a ensuite été transposé sur une colonne semi-préparative Chiralcel OD (T = 5°C, hexane/isopropanol (85:15), [**B2**] = 8 g/L, détection à 219 nm). La séparation n'est malheureusement pas suffisante — facteur de résolution : R_S = 1,1* — pour espérer récupérer plus de quelques dizaines de milligrammes de produit par injection au niveau préparatif. De plus, le passage en phase préparative nécessite une extrême pureté du produit à séparer, ce qui, vues nos conditions de suivi en chromatographie sur colonne (choix de l'éluant par tatonnement et analyse des fractions par CPG), est difficile à atteindre. Cette séparation par HPLC n'a pas encore pu être réalisée à ce jour.

Nous avons donc dû nous contenter de travailler sur un composé **B2** présentant un ee de 60 à 75%, ce qui n'a pas empêché l'obtention de résultats très intéressants.

---

152 Toda, F. ; Tohi, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1238.

153 Itoh, T. ; Takagi, Y. ; Tsukube, H., *Trends in Organic Chemistry*, **1997**, *6*, 1.

* Soient t_1 et t_2 les temps de rétention pour chaque énantiomère et ω_1 et ω_2 les largeurs à la base des pics correspondants (exprimées dans la même unité que t_1 et t_2).
Le facteur de résolution pour les énantiomères est : $R_S = 2 \times [t_2 - t_1]/[\omega_1 + \omega_2]$.

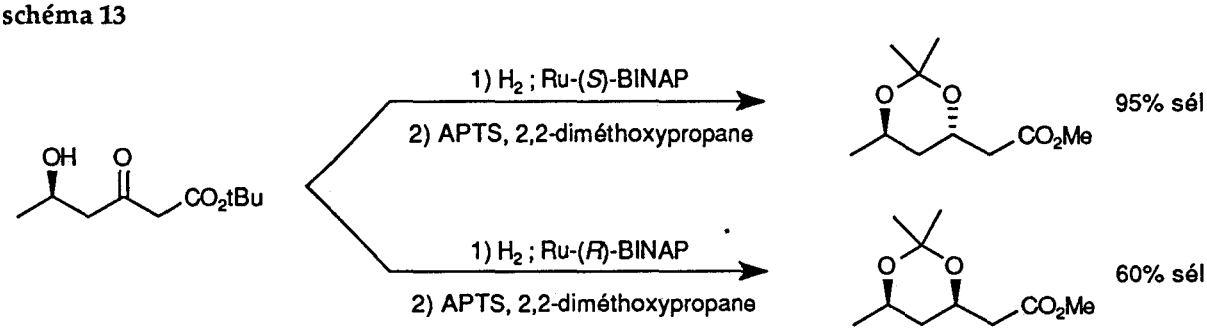
2.3.2. Hydrogénation asymétrique du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi en énantiomère *R*

Nous avons tout d'abord appliqué le système favorisant la formation de *syn*-**B3** à partir du dicétoester **B1** : précurseur catalytique [Ru-TFA-((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)], solvant dichlorométhane, dans les conditions habituelles 100 bar H_2, 60°C (tableau 4, entrée 1). Lors des tests en une seule étape, l'intermédiaire **B2** est majoritairement de configuration *R*, avec 20 à 40% d'ee. Comme attendu, le résultat est bien meilleur ici (80% de *syn*-**B3** avec 74% d'ee contre 68% à 34% d'ee). La conversion totale de **B2** est de plus réalisée rapidement.

Lors d'une double hydrogénation asymétrique, la stéréochimie finale dépend du catalyseur chiral mais aussi du centre chiral formé à la première hydrogénation. Nous avons donc regardé l'effet d'un catalyseur achiral et évalué des combinaisons qui ne sont pas favorisées lors d'expériences en une seule étape. En effet, le précurseur catalytique de type Ru-(*S*)-BINAP induit la formation préférentielle de (*R*)-**B2**. Pour la seconde hydrogénation, la paire {(*S*)-**B2** + (*S*)-BINAP} est donc peu représentée, alors qu'elle conduit peut-être au *syn*-dihydroxyester.

Un tel changement de diastéréosélectivité selon la paire {monohydrogéné + BINAP} utilisée a été rapporté par l'équipe de Saburi[110] (cf chap. **I**, p. 47) mais il s'agissait de l'hydrogénation du (*R*)-5-hydroxy-3-oxohexanoate de tertiobutyle* (schéma 13). La paire {(*R*) + (*S*)-BINAP} mène au diol *anti* (*syn*:*anti* = 5:95), alors que la paire {(*R*) + (*R*)-BINAP} mène au diol *syn* (*syn*:*anti* = 60:40).

schéma 13



* Le 5-hydroxy-3-oxohexanoate de méthyle est le régioisomère non formé par hydrogénation du β,δ-dicétoester **B1**. N'ayant pas isolé d'intermédiaire monohydrogéné, l'équipe de Saburi avait synthétisé le 5-hydroxy-3-oxohexanoate de tertiobutyle de même configuration sur le C-5 que les dihydroxyesters majoritaires obtenus avec la (*R*)-BINAP pour voir si son hydrogénation par le système [Ru-((*R*)-BINAP)] conduisait bien au diol *anti*.

Tableau 4. Hydrogénation asymétrique du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi en énantiomère *R*[a]

entrée	précurseur catalytique	**B2** ee[e]	t[b] (h)	**B2** conv	**B3 + B4** sel	*syn:anti*[c]	ee *syn*[c]	ee *anti*[c]	**B5** ee[d]	sous-produits (sel)
1	(*S*)-I + CF_3CO_2H	59 (*R*)	3	100	96	80 : 20	74 (*R*,*R*)	4 (*S*,*R*)	64 (*R*)	**B5** (4)
2	$RuCl_2(PPh_3)_3$	66 (*R*)	138	>99	80	20 : 80	42 (*R*,*R*)	61 (*R*,*S*)	37 (*S*)	**B5** (2), **B6** (3), **B7** (15)
3[f]	Rh/C	66 (*R*)	40	54	99	50 : 50	55 (*R*,*R*)	67 (*R*,*S*)	<5	-
4[f]	Ru/C	66 (*R*)	23	96	99	52 : 48	60 (*R*,*R*)	67 (*R*,*S*)	<5	**B5** (1)
5	$Ru(TFA)_2$((*R*)-BINAP)	66 (*R*)	21	>99	98	90 : 10	75 (*R*,*R*)	70 (*R*,*S*)	70 (*R*)	**B7** (2)
6	$Ru(TFA)_2$((*R*)-Tol-BINAP)	67 (*R*)	21	100	98	81 : 19	67 (*R*,*R*)	63 (*R*,*S*)	45 (*R*)	**B7** (2)
7	$Ru(TFA)_2$((*R*)-MeO-BIPHEP)	67 (*R*)	22	96	99	86 : 14	72 (*R*,*R*)	36 (*R*,*S*)	61 (*R*)	**B5** (1)
8	$RuBr_2$((*R*)-BINAP)[g]	59 (*R*)	25	89	90	55 : 45	96 (*R*,*R*)	19 (*R*,*S*)	45 (*R*)	**B5** (1), **B6** (2), **B7** (7)
9	$RuBr_2$((*R*)-Tol-BINAP)[h]	67 (*R*)	23	>99	93	58 : 42	98 (*R*,*R*)	23 (*R*,*S*)	53 (*R*)	**B5** (1), **B6** (1), **B7** (5)
10	$RuBr_2$((*R*)-MeO-BIPHEP)[h]	75 (*R*)	40	98	93	72 : 28	98 (*R*,*R*)	29 (*S*,*R*)	84 (*R*)	**B5** (2), **B6** (2), **B7** (3)
11	$RuBr_2$((*R*)-MeO-BIPHEP)[g]	59 (*R*)	25	100	95	72 : 28	97 (*R*,*R*)	32 (*S*,*R*)	79 (*R*)	**B5** (1), **B6** (2), **B7** (2)

[a] CH_2Cl_2 ; 100 bar H_2, 60°C, [**B2**]/[Ru] = 50, [Ru] ≈ 0.8 mmol.L^{-1}. Conversion (mol%) et sélectivités (mol%) déterminées par CPG du mélange réactionnel. [b] Temps non optimisé. [c] Rapport *syn:anti* et excès énantiomériques des 3,5-dihydroxyesters **B2**, déterminés par CPG sur les acétals **B9**. Les lettres entre parenthèses réfèrent à la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire, respectivement sur le C-3 et le C-5. [d] Excès énantiomérique de **B5** déterminé par CPG après déshydratation du mélange réactionnel. [e] Pureté énantiomérique du produit de départ purifié. [f] Solvant: MeOH ; *T* = 80°C. [g] Solution catalytique agitée 12 h sous azote avant évaporation de l'acétone et emploi. [h] Solution catalytique agitée 30 min sous azote.

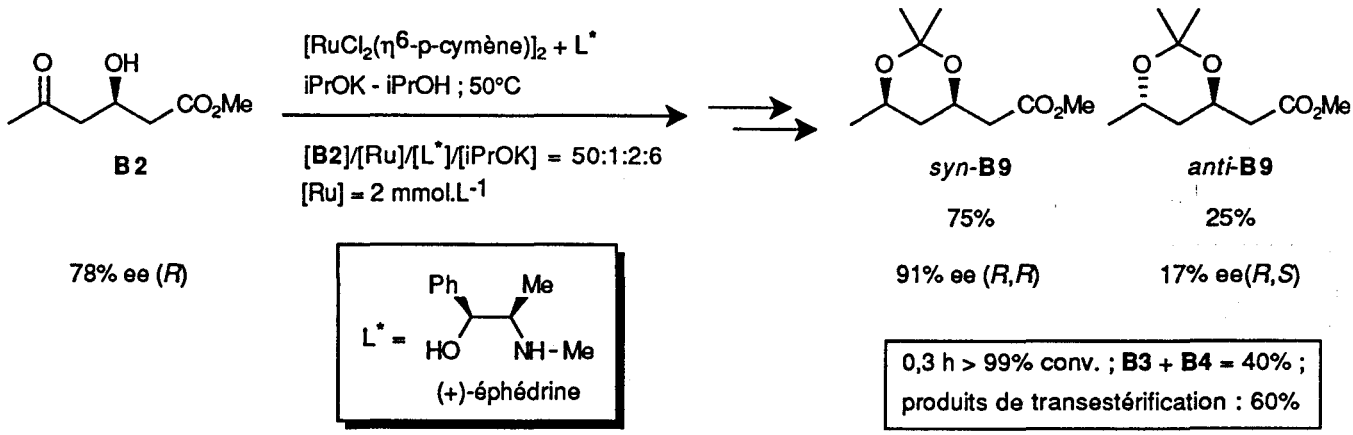
Lors des hydrogénations en une étape ("one pot") présentées plus haut (tableau 1a), l'effet global observé est celui de la paire {(*R*)-**B2** + (*S*)-BINAP}, qui mène majoritairement à *anti*-**B3**. Nous avons donc réalisé l'hydrogénation du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi en énantiomère *R*, en présence de complexes de type [Ru-(*R*)-BINAP].

Les catalyseurs achiraux testés n'orientent pas la réaction vers la formation du diol *syn* mais vers celle du diol *anti* ou de mélanges 50:50 (entrées 2-4). La comparaison des hydrogénations en une étape (tableau 1, entrée 1) et en deux étapes (tableau 4, entrée 2) montre qu'une plus grande quantité de 5-oxohexanoate de méthyle **B7** est formée lors de l'hydrogénation de **B2**. Ceci confirme l'hypothèse précédemment émise selon laquelle **B7** provient de l'hydrogénolyse de **B2**.

Les complexes [Ru-TFA-(diphosphine atropoisomérique (*R*))] engendrent une haute diastéréosélectivité en diol *syn* (entrées 5-7) et des excès énantiomériques sur *syn*-**B3** autour de 70% en partant de lots de **B2** à 67% d'ee. Leurs analogues dibromés s'avèrent moins chimiosélectifs, mais le ee sur *syn*-**B3** atteint 96-98%, même en partant de **B2** à 59% d'ee (entrées 8-11). La diastéréosélectivité en faveur de ce diol *syn* n'est cependant élevée qu'avec le système [$RuBr_2$((*S*)-MeO-BIPHEP)]. Il serait également intéressant de procéder à un test sur le lot de **B2** à 75% d'ee en utilisant un tel complexe laissé sous agitation une nuit sous azote avant évaporation de l'acétone et utilisation en catalyse pour voir si cela n'améliore pas encore la diastéréosélectivité.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, nous avons réalisé quelques tests de réduction par transfert d'hydrogène du composé 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2**. Un résultat représentatif est illustré par le schéma 14. Le système catalytique choisi a été employé au laboratoire pour la réduction de β-cétoesters.[129]

schéma 14



L'utilisation d'isopropanol comme donneur d'hydrogène, en présence d'isopropylate de potassium (pour la genèse de l'espèce catalytique), engendre naturellement une proportion importante de produits de transestérification : dihydroxyhexanoate d'isopropyle (95%) et β-hydroxy-δ-cétoester transestérifié (< 5%). Bien que ce ne soit pas un réel problème, cela rend le travail d'analyse délicat. La détermination de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité sur les acétals **B9** ne tient pas compte des résultats sur les dihydroxyesters transestérifiés. On peut cependant supposer que la diastéréosélectivité est analogue sur ces derniers. Elle est d'ailleurs très intéressante, tout comme l'excès énantiomérique sur le diol *syn*.

Un autre fait remarquable est l'activité catalytique élevée : la réaction est terminée en moins de 20 minutes à 50°C. Nous pouvons relier ce phénomène aux bonnes performances du transfert d'hydrogène sur les cétones non fonctionnalisées.

Il faudrait régler les problèmes d'analyse* et faire d'autres essais dans cette direction car on doit certainement pouvoir arriver à d'excellents résultats en terme d'activité, de diastéréo- et d'énantiosélectivité, la preuve en est déjà avec ce système {[$RuCl_2$(*p*-cymène)]$_2$/(+)-éphédrine}.

* * *

Cette étude montre que l'hydrogénation du β,δ-dicétoester **B1** à l'aide de complexes [Ru-diphosphine atropoisomérique] et plus particulièrement [$RuBr_2$((*S*)-MeO-BIPHEP)], est une méthode efficace pour synthétiser le

* On pourrait ainsi retransestérifier en présence de MeOH/MeO^- le mélange obtenu après l'étape de transfert.

dihydroxyester *anti*-**B3** et la 6-méthyl-5,6-dihydro-2-pyrone **B5** avec de hautes puretés optiques. D'une manière originale, les systèmes [Ru-(Ph,Ph-oxoProNOP)] employés en milieu apolaire induisent la formation diastéréosélective du *syn*-dihydroxyester — jamais obtenu jusqu'ici lors d'une hydrogénation "one pot" — mais l'activité catalytique et par dessus tout l'énantiosélectivité sont faibles.

Une synthèse en deux étapes de *syn*-**B3** est également possible. L'hydrogénation asymétrique du β-hydroxy-δ-cétoester **B2** optiquement actif conduit à *syn*-**B3**, pourvu que la configuration du ligand soit judicieusement choisie. Selon le système catalytique utilisé, on obtient soit une très bonne diastéréosélectivité, soit un excellent excès énantiomérique. Cette non-conjugaison est en partie imputable à la pureté énantiomérique actuellement modérée sur **B2**, ce qui laisse bon espoir de pouvoir optimiser ce procédé.

Dans les paragraphes suivants, nous tenterons de comprendre quelle partie du β,δ-dicétoester **B1** interagit avec le centre métallique du catalyseur et de quelle manière certains facteurs influent sur les performances de l'hydrogénation.

3. Discussion

Nous allons surtout examiner les grandes lignes relevées au cours de cette étude. Il est en effet très difficile d'expliquer certains points particuliers comme les comportements énantiosélectifs différents pour le diol *syn* de deux ligands relativement proches, tels que la Tol-BINAP et la MeO-BIPHEP (tableau 1a, entrées 7 et 8).

De même, lors de l'hydrogénation de **B1** catalysée par les systèmes [RuX_2((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)], nous avons constaté qu'une augmentation de la pression d'hydrogène engendre un gain d'activité et favorise la formation de *syn*-**B3** (tableaux 3a et 3b). Or nous n'utilisons pas des catalyseurs mais des précurseurs catalytiques : les entités catalytiques ne sont pas connues pour l'hydrogénation des cétones, que ce soit au rhodium ou au ruthénium. S'il s'agissait d'une espèce catalytique unique, une variation de la pression d'hydrogène affecterait directement les énergies relatives des états de transition, d'où des résultats différents. Ici, nous avons plus vraisemblablement affaire à un mélange d'espèces catalytiques différentes. Dans ce cas, la pression d'hydrogène joue sans doute sur les proportions relatives des espèces mais nous ne saurions expliquer comment.

L'influence du ligand X est également importante, elle affecte l'activité, la diastéréo- et l'énantiosélectivité. Peut-être ce ligand X reste-t-il dans la sphère de coordination du ruthénium et/ou favorise-t-il la formation d'un plus ou moins grand nombre d'espèces actives/énantiosélectives. Les interprétations sont délicates. Une telle influence du ligand X a été rapportée, sur l'énantiosélectivité de l'hydrogénation de la 2'-chloroacétophénone, mais sans réelle explication.[154] Nous pouvons seulement dire que si le ligand X est présent sur le métal lors de l'étape stéréodéterminante, il peut jouer un rôle de par la gène stérique qu'il occasionne, mais également de par ses propriétés électroniques.

En effet, les facteurs électroniques peuvent modifier l'énantiosélectivité de la réaction. Jusqu'ici, cette influence n'a pas été étudiée au niveau du ligand X mais au niveau des substituants des atomes de phosphores de la diphosphine chirale.[155] Cependant et comme nous l'avons mentionné plus haut, si le ligand X reste dans la sphère de coordination du métal, ses caractéristiques électroniques peuvent influer sur l'énantiosélectivité au même titre que celles de la diphosphine chirale, car dans les deux cas elles affectent — indirectement — le centre métallique.

Au sujet des effets électroniques liés à la nature des résidus PR_2, l'équipe de Rajanbabu a étudié l'hydrogénation de déhydroaminoacides à l'aide de complexes rhodiés.[155a] Le mécanisme de cette hydrogénation est bien connu :[156] la chélation du substrat sur l'atome de rhodium du complexe organométallique engendre deux diastéréoisomères lesquels entrent dans deux cycles catalytiques conduisant chacun à un des énantiomères. Les modifications électroniques autour du métal, en favorisant plus ou moins certaines intéractions orbitalaires,* affectent différemment la réactivité des deux diastéréoisomères et font qu'un des cycles catalytiques est réalisé beaucoup plus rapidement que l'autre, d'où l'énantiosélectivité. On peut imaginer que le ligand X engendre des effets de même type.

Ces quelques points mentionnés, nous allons nous pencher sur les caractéristiques principales des performances des deux grands types de catalyseurs

---

154 Doucet, H. ; Le Gendre, P. ; Bruneau, C. ; Dixneuf, P.H. ; Souvie, J.-C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 525.

155 a) Rajanbabu, T.V. ; Ayers, T.A. ; Halliday, G.A. ; You, K.K. ; Calabrese, J.C., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6012.
b) Rajanbabu, T.V. ; Radetich, B. ; You, K.K. ; Ayers, T.A. ; Casalnuovo, A.L. ; Calabrese, J., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3429.

156 Landis, C.R. ; Halpern, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1746.

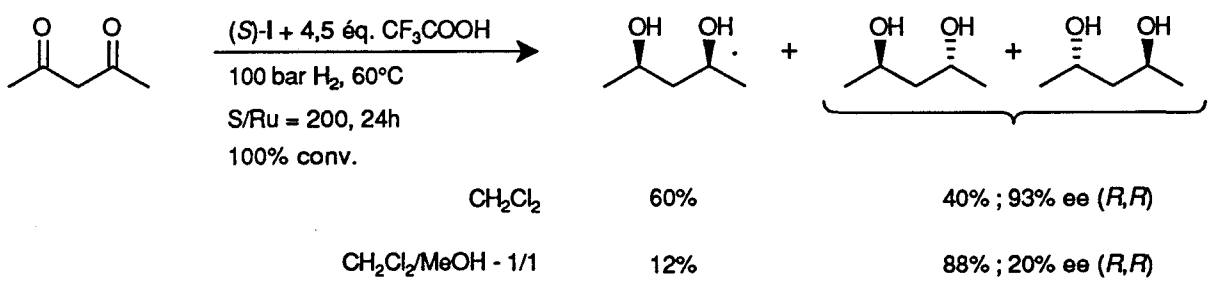
* L'étude de design de ligands basé sur la compréhension des interactions orbitalaires a surtout été développée au rhodium, avec en particulier les travaux d'Achiwa.[47]

testés : [Ru-diphosphine atropoisomérique] et [Ru-AMPP] pour l'hydrogénation du β,δ-dicétoester **B1**.

En premier lieu, nous devons préciser la structure du substrat. En effet, d'après les données RMN ^1H ($CDCl_3$ ou CD_2Cl_2), **B1** existe majoritairement (80-85%) sous la forme énol $CH_3COCH{=}CH(OH)CH_2CO_2Me$. Il s'agit donc d'un composé quasiment trifonctionnel et il est difficile de savoir si la première étape de la réaction est l'hydrogénation d'une cétone ou d'un énol. Il est à noter que nous avons pu réaliser l'hydrogénation de **B1** à 20°C dans le dichlorométhane en présence du complexe $[RuCl_2(BINAP)]_2.NEt_3$, alors qu'avec le même complexe dans le méthanol, l'équipe de Saburi a dû se placer à 50°C pour atteindre une conversion significative en 48 heures.[110] Ces résultats nous suggèrent un effet non négligeable de l'équilibre entre forme énol et forme cétone — et des facteurs qui l'influencent — lors de l'hydrogénation.

Une telle structure énolique se retrouve dans les β-dicétones simples. Dans tous les cas, nous pouvons donc dire que **B1** possède un motif β-dicétone et un motif β-cétoester. Or les systèmes catalytiques testés sont à même d'hydrogéner ces deux types de molécules. Les complexes [Ru-BINAP] conduisent en général aux alcools secondaires correspondants avec 95-98% ee et, pour les β-dicétones, au diol *anti* de manière diastéréosélective (cf chap. **I**). De leur côté, les précurseurs catalytiques [Ru-(Ph,Ph-oxoProNOP)] induisent 70 à 85% d'ee sur le 3-hydroxybutyrate de méthyle[148] mais leurs performances en hydrogénation de β-dicétones restaient jusqu'ici inexplorées. Nous avons donc réalisé l'hydrogénation de la 2,4-pentanedione avec le complexe [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)$(CF_3COO)_2$] dans les mêmes conditions que l'hydrogénation de **B1** (schéma 15).

schéma 15

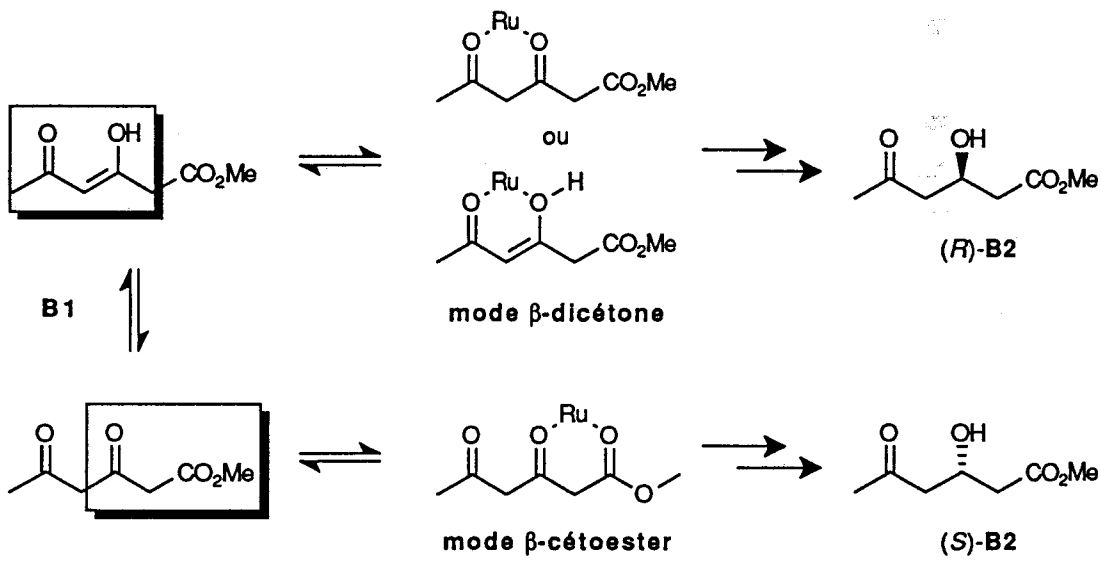


Nous retrouvons exactement les mêmes tendances qu'avec le β,δ-dicétoester **B1**, à savoir la formation préférentielle du diol *syn* (*méso*) dans le

dichlorométhane, et du diol *anti* dans un mélange dichlorométhane/méthanol-1:1.

Le comportement de **B1** vis-à-vis des deux types de catalyseurs testés s'apparente donc à celui d'une β-dicétone. Ces résultats accordent un crédit supplémentaire aux hypothèses de Saburi *et al.* : avec un catalyseur de type [Ru-BINAP], l'hydrogénation du groupement β-carbonyle de **B1** procède principalement par un intermédiaire où le motif β-dicétone — sous forme céto-énol ou sous forme dicétone — est chélaté sur le ruthénium. Ceci donne préférentiellement l'énantiomère (*R*)-**B2** dans le cas d'un catalyseur [Ru-(*S*)-BINAP]. Au contraire, l'hydrogénation de β-cétoesters avec un tel catalyseur est connue pour conduire au (*S*)-hydroxyester correspondant. Les excès énantiomériques modérés obtenus pour **B2** (60 à 80% en (*R*) avec un catalyseur de type [Ru-(*S*)-BINAP]) montrent qu'on assiste fort probablement à une compétition entre ces deux modes de chélation du substrat sur le ruthénium (schéma 16).

schéma 16 : Hydrogénation en présence de [Ru-(*S*)-BINAP]



Il est vraisemblable qu'une telle compétition ait aussi lieu avec les catalyseurs [Ru-(Ph,Ph-oxoProNOP)], justifiant le faible ee. Un fait remarquable est que le précurseur catalytique [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)$(CF_3COO)_2$] induit une énantiosélectivité moindre sur le 3-hydroxybutyrate de méthyle que le précurseur [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)(méthylallyle)$_2$] (71% contre 85% ee en *R*). Pour le 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** et les produits de dihydrogénation de **B1**, c'est la tendance inverse qui est observée. Il est donc

intéressant d'effectuer des tests avec ces deux systèmes sur la 2,4-pentanedione en déterminant l'excès énantiomérique et la configuration majoritaire sur la 2-hydroxy-4-pentanone. La comparaison des résultats obtenus avec les valeurs (ee, configuration) sur **B2** et sur le 3-hydroxybutyrate de méthyle permettrait peut-être de mieux comprendre ce phénomène. Cette étude est en cours et devrait aboutir rapidement.

D'une manière générale, il est possible que les complexes de type [Ru-BINAP] et ceux de type [Ru-Ph,Ph-oxoProNOP] engendrent des proportions "mode β-dicétone" /"mode β-cétoester" différentes. Quoi qu'il en soit, le fait demeure que les systèmes porteurs de diphosphines atropoisomériques sont plus énantiosélectifs pour la première hydrogénation que ceux porteurs du ligand amidophosphine-phosphinite.

Une fois cet intermédiaire monohydrogéné formé, la réaction peut se poursuivre de deux façons différentes : hydrogénation de la fonction δ-carbonyle ou hydrogénolyse de la fonction β-hydroxyle. La chimiosélectivité de cette étape dépend du système catalytique utilisé. Tous les complexes Ru-[ligand-atropoisomérique] testés conduisent chimiosélectivement aux produits de dihydrogénation, sauf [$RuBr_2$((*S*)-MeO-BIPHEP)] qui induit un peu d'hydrogénolyse. Le résultat le plus spectaculaire est observé avec les systèmes {Ru-Ph,Ph-oxoProNOP + acide sulfonique} et en particulier celui avec l'acide trifluorométhanesulfonique (triflique) (tableau 3d). L'addition d'acide triflique a été rapportée pour l'activation de catalyseurs vis-à-vis de l'hydrogénation de doubles liaisons C=C.[150b] Dans notre cas, cette addition active le catalyseur vis-à-vis de l'hydrogénolyse de la C=O. Comme pour l'hydrogénolyse relevée avec l'α,γ-dicétoester porteur d'un groupement 2-thiényle, nous pouvons invoquer ici des effets électroniques, provenant cette fois du ligand X. Cette hypothèse est renforcée par l'augmentation de la proportion d'hydrogénolyse quand on passe de l'acide méthanesulfonique à l'acide trifluorométhanesulfonique.

Un autre problème de chimiosélectivité se pose lorsque l'hydrogénation catalysée par [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)($CF_3COO)_2$] est réalisée dans le méthanol. La réaction conduit à de nombreux produits lourds que nous n'avons pas identifiés. En fait, le milieu est vraisemblablement plus acide ici que lors d'une catalyse par [$RuCl_2$((*S*)-BINAP)]$_2$.NEt_3. Avec ce dernier complexe dans le méthanol, on n'observe quasiment pas de lactonisation de **B3** en **B4**, et aucune formation de produits lourds. L'acidité du milieu peut provoquer des réactions parasites telles que des réactions d'addition sur la double liaison C=C de l'énol.

Curieusement, dans le mélange dichlorométhane/méthanol-1:1 (D/M-1:1) et toujours avec le complexe [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)$(CF_3COO)_2$] ((*S*)-**II**), les produits lourds ne sont pas formés. De plus, on assiste à une inversion de la diastéréosélectivité de la réaction (tableau 5). Elle passe de la formation du diol *syn* dans le dichlorométhane pur, à la formation du diol *anti* dans ce mélange. Comme nous l'avons vu plus haut, l'effet est le même lors de l'hydrogénation de la 2,4-pentanedione avec ce complexe et lors de l'hydrogénation de **B1** en présence de [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)(méthylallyle)$_2$] ((*S*)-**I**). En revanche, avec les systèmes de type [Ru-BINAP], l'utilisation de dichlorométhane ne favorise pas la formation du *syn*-dihydroxyester, mais augmente encore la diastéréosélectivité vers l'*anti*-**B3**. D'autres solvants, testés avec le complexe [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)$(CF_3COO)_2$], montrent des résultats intermédiaires (cf tableau 3c).

Tableau 5

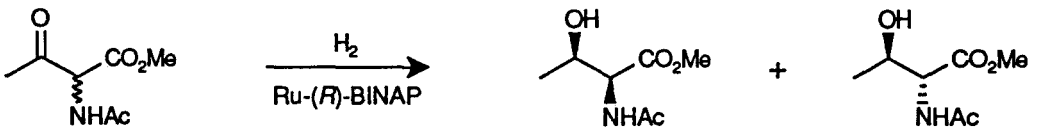
substrat	précurseur catalytique	*syn* : *anti*	
		D/M-1:1	CH_2Cl_2
B1	(*S*)-**I**	10 : 90	85 : 15
B1	(*S*)-**II**	15 : 85	70 : 30
2,4-pentanedione	(*S*)-**I**	en cours	en cours
2,4-pentanedione	(*S*)-**II**	12 : 88	60 : 40
B1	[Ru-(*S*)-BINAP]*	25 : 75	15 : 85

* Solvant méthanol au lieu de D/M-1:1.

Nous allons donc examiner de plus près ces effets de solvant sur la diastéréosélectivité, en considérant deux cas limites : celui d'un solvant coordinant, protique et polaire, tel que le méthanol, et celui d'un solvant peu coordinant, aprotique et assez peu polaire, tel que le dichlorométhane.

Un effet du solvant sur la diastéréosélectivité a déjà été observé, lors de la résolution cinétique dynamique d'α-amido-β-cétoesters (schéma 17).[84]

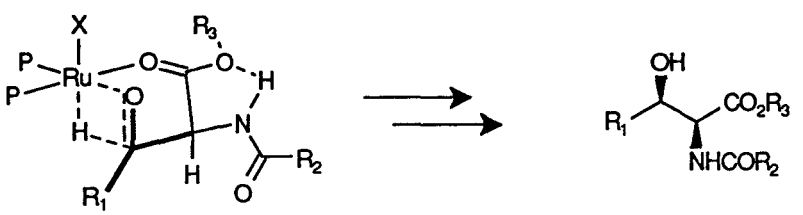
schéma 17



CH_2Cl_2	99	1
MeOH	71	29

Pour expliquer la diastéréosélectivité observée, Noyori *et al.* ont invoqué l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire stabilisant l'état de transition conduisant au produit *syn* (schéma 18). La diminution de diastéréosélectivité en passant du dichlorométhane au méthanol (rupture des liaisons hydrogène) est en accord avec cette hypothèse.

schéma 18

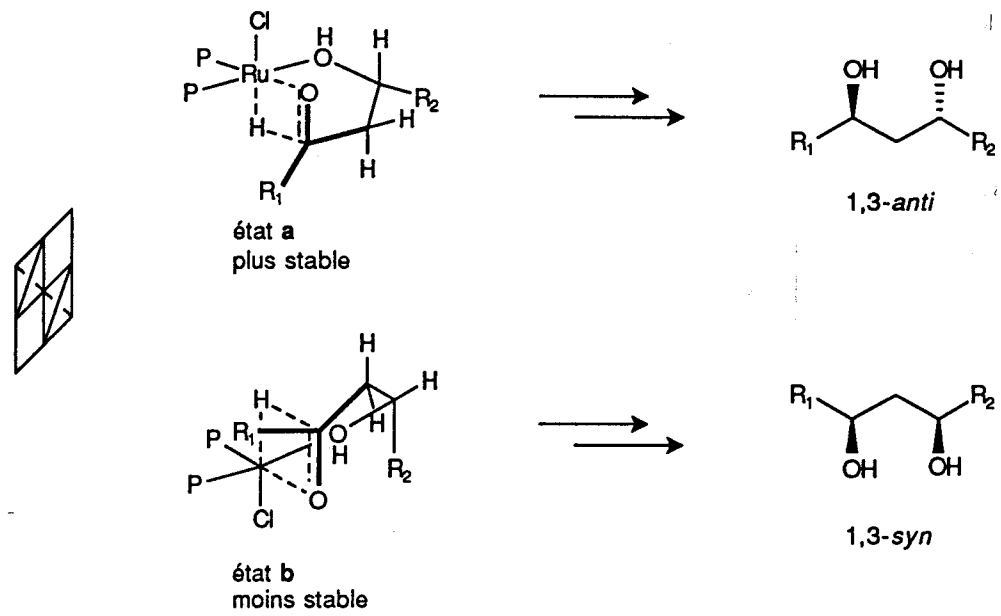


forme stabilisée

P-P = (*R*)-BINAP
X = halogène, H, H_2 ou solvant

En ce qui concerne le β,δ-dicétoester **B1**, nous avons vu qu'il semble se comporter principalement comme une β-dicétone. Or Noyori *et al.* ont proposé pour l'hydrogénation des β-dicétones deux états de transition où la β-hydroxycétone est chélatée sur le ruthénium (cf chap. I, p. 44).[12a] L'un conduit au diol *anti* (état **a**), l'autre au diol *syn* (état **b**) (schéma 19). Avec les systèmes [Ru-BINAP], le diol *anti* est obtenu très majoritairement. Noyori *et al.* expliquent ce résultat par la plus grande stabilité de l'état **a**. La gène stérique entre les groupements phényle portés par les atomes de phosphore et le groupement R_1, ainsi que la répulsion entre le groupement R_2 et l'atome d'oxygène en β, rendraient l'état **b** moins stable.

schéma 19



P-P = (*R*)-BINAP

A notre connaissance, ces hypothèses ne sont étayées d'aucune évidence expérimentale : les espèces catalytiques ne sont pas connues. Aucune justification par des calculs d'énergie n'a par ailleurs été publiée.

Ce modèle est a priori valable quel que soit le solvant puisque ce dernier n'intervient pas. Néanmoins, il est à noter que ces intermédiaires [P_2HClRu(substrat chélaté)] proviennent du cycle catalytique exposé précédemment (cf chap. I, p. 26) et établi pour une hydrogénation *en milieu alcoolique*. Noyori a cependant utilisé le même type d'état de transition pour expliquer l'hydrogénation des α-amido-β-cétoesters dans le dichlorométhane. Nous avons donc repris ce modèle pour voir s'il était adaptable à l'hydrogénation du β,δ-dicétoester **B1**, dans un premier temps en milieu alcoolique. Le but ultime était de reprendre ce type d'état de transition dans le cas du ligand (*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP pour voir si la forme menant au diol *syn* était alors plus stable.

Pour cela, nous avons entrepris une approche (succinte) de modélisation des états **a** et **b**, par mécanique moléculaire, en utilisant une station de calcul (CAChe). Le modèle de champ de force employé est de type "MM2 augmenté". Il s'agit ici de minimiser la répulsion stérique entre atomes, cela pour deux isomères. Les états **a** et **b** présentent en effet le même nombre d'atomes et de

connexions ; seule la disposition spatiale change. Pour des calculs sur deux structures aussi proches, la mécanique moléculaire reste normalement valable, même avec un modèle de champ de force comme celui utilisé, pas forcément adapté aux complexes organométalliques.

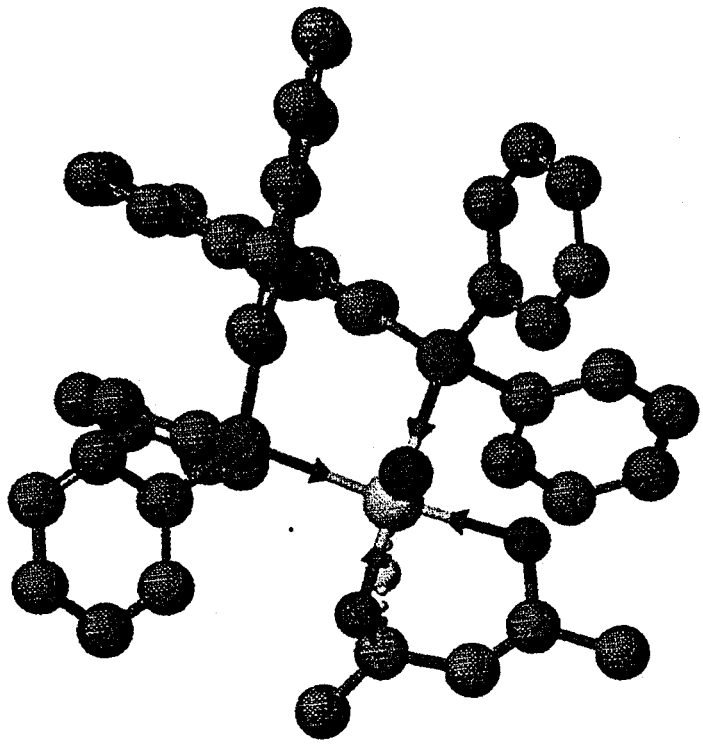
En premier lieu, nous avons travaillé sur les états de transition avec la 2-hydroxy-4-pentanone ($R_1 = R_2 = Me$), afin de voir si nous retrouvions la stabilité relative des formes **a** et **b** décrite par Noyori. Nous avons donc construit une représentation graphique approximative des deux états de transition **a** et **b** dans le cas de la (*R*)-BINAP, avec la (*R*)-hydroxycétone chélatée sur le ruthénium comme sur le schéma 19. Nous avons alors cherché à minimiser l'énergie de ces deux structures de manière globale. Nous avons ensuite imposé un chemin de calcul, en faisant varier l'un après l'autre les quatre angles dièdres (Rh–P, phényle) (φ) afin de trouver la conformation spatiale d'énergie minimum. L'espace conformationnel a été balayé à 360° par incrément de 15° — conduisant pour chaque angle φ à une valeur φ_1 correspondant à la plus basse énergie —, puis entre (φ_1 - 10°) et (φ_1 + 10°) par pas de 0,85° de manière à affiner le résultat.

Les valeurs d'énergie déterminées après minimisation des interactions stériques sont les suivantes :

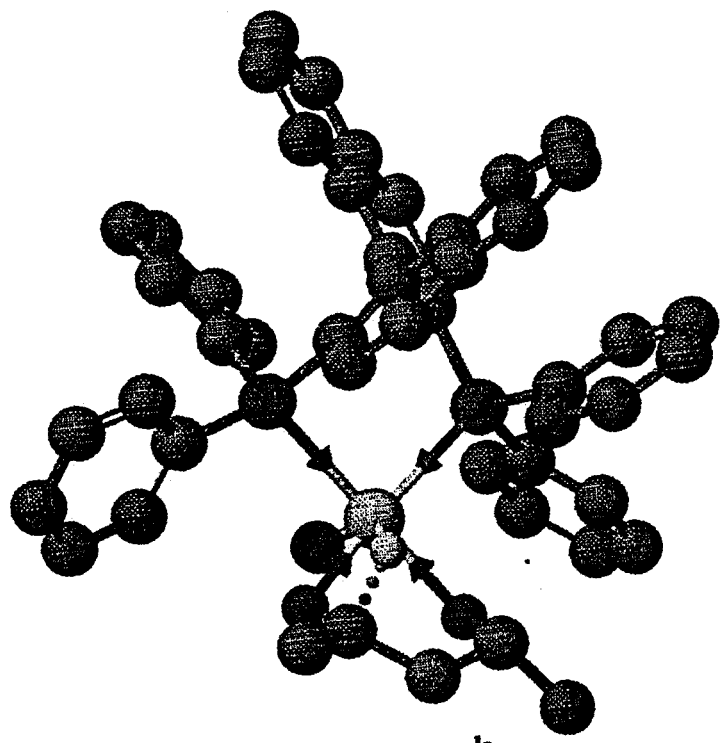
- pour la forme **a** menant au diol *anti* : -36,60 kcal/mol,
- pour la forme **b** menant au diol *syn* : -36,62 kcal/mol.

Nous n'avons donc pas retrouvé la plus grande stabilité pour l'état **a** invoquée par Noyori *et al.*, et ce malgré une recherche relativement exhaustive. Il est à noter qu'en partant d'une construction approximative de ces états de transition, nous avons retrouvé graphiquement la même disposition spatiale des groupements phényle que celle présentée par Noyori *et al.* (figure 7).[12a]

On ne peut cependant rien conclure de nos résultats. La différence entre les deux énergies est vraisemblablement inférieure à l'erreur inhérente à ce type de calculs.



forme a



forme b

figure 7

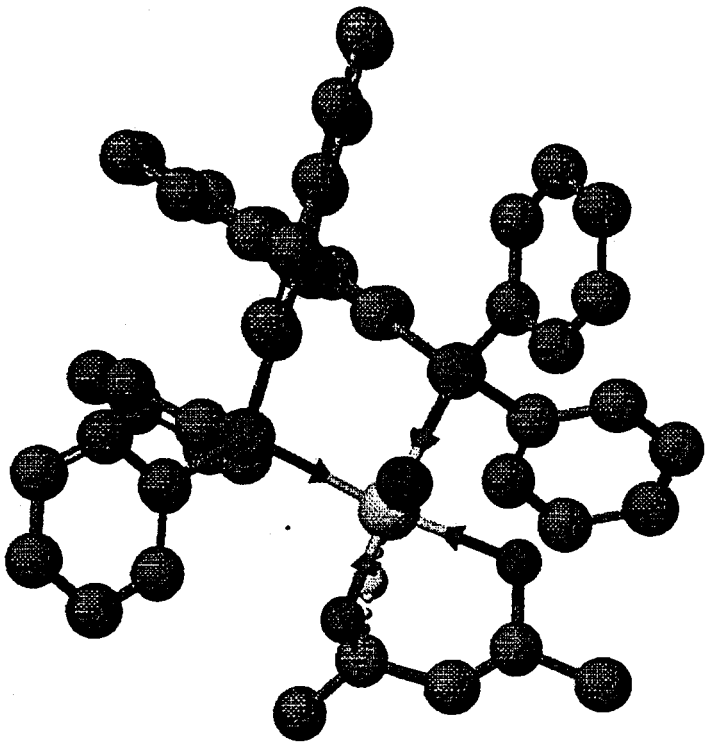
Nous avons néanmoins appliqué ces deux conformations spatiales d'énergie minimum au cas du (*S*)-β-hydroxy-δ-cétoester (R_1 = Me, R_2 = CH_2CO_2Me), qui est l'énantiomère majoritaire observé pour **B2** lors de l'hydrogénation de **B1** à l'aide d'un catalyseur Ru-(*R*)-BINAP. Nous avons là encore cherché à minimiser les interactions stériques en faisant varier l'angle dièdre (C(OH)–CH_2, CO–OMe). Pour les deux structures, le minimum s'établit pour un angle dièdre d'environ 180° (figure 8). Les énergies déterminées sont alors de -36,74 kcal/mol pour la forme **a** et -39,17 kcal/mol pour la forme **b**. L'état de transition **b** conduisant au diol *syn* est ici encore trouvé plus stable, alors que c'est le diol *anti* qui est obtenu expérimentalement.

Le modèle que nous avons utilisé ne semble donc pas convenir. Nous projetons de réaliser malgré tout la modélisation des intermédiaires avec les catalyseurs [Ru-((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)], ne serait-ce que pour mieux appréhender la disposition spatiale dans ce cas.

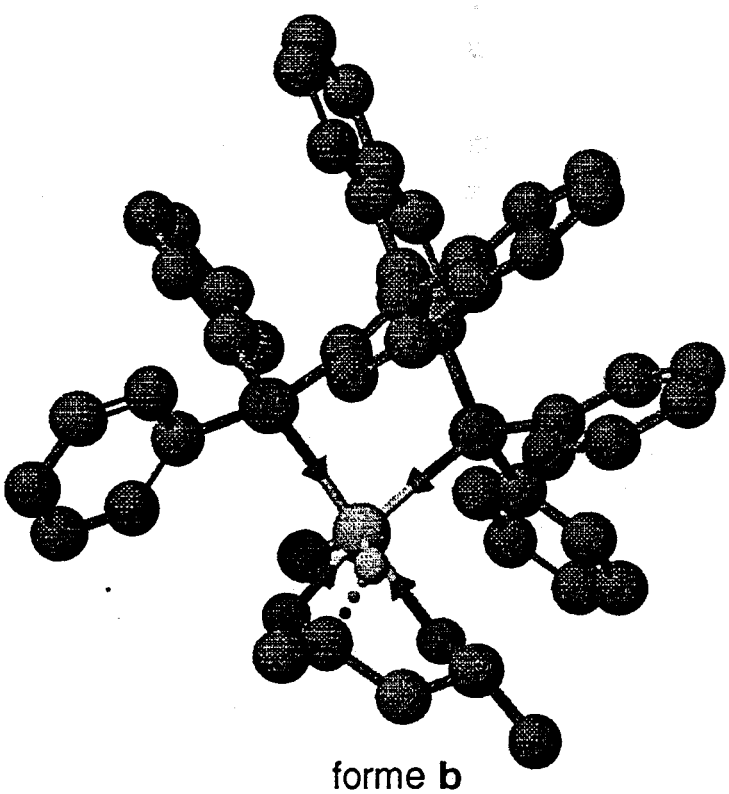
D'un autre côté, nous avons tenté de comprendre les variations de diastéréosélectivité en passant d'un milieu apolaire (dichlorométhane) à un milieu plus polaire (méthanol ou dichlorométhane/méthanol-1:1) observées sur le dihydroxyester **B3** avec les systèmes [Ru-BINAP] comme avec les systèmes [Ru-(Ph,Ph-oxoProNOP)]. Comme l'a proposé Noyori pour l'α-amido-β-cétoester, l'explication qui semble la plus logique est l'existence en milieu apolaire de liaisons hydrogène intramoléculaires dans **B2** faisant intervenir le groupement fonctionnel alcoxycarbonyle. Elles favoriseraient un des états de transition **a** ou **b** selon le catalyseur.

Les mêmes phénomènes de changements de diastéréosélectivité ont lieu lors de l'hydrogénation de la 2,4-pentanedione à l'aide des catalyseurs [Ru-(Ph,Ph-oxoProNOP)] (tableau 5). Or dans ce cas, il est difficile d'invoquer une liaison hydrogène intramoléculaire au sein de la β-hydroxycétone. Une liaison hydrogène intramoléculaire existe peut-être en milieu apolaire dans le 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2**, mais ce n'est sans doute pas le facteur déterminant la diastéréosélectivité.

Il est par ailleurs possible que le mécanisme en milieu apolaire soit différent de celui postulé en milieu alcoolique par Noyori et ne passe pas par les mêmes intermédiaires.



forme **a**



forme **b**

figure 7

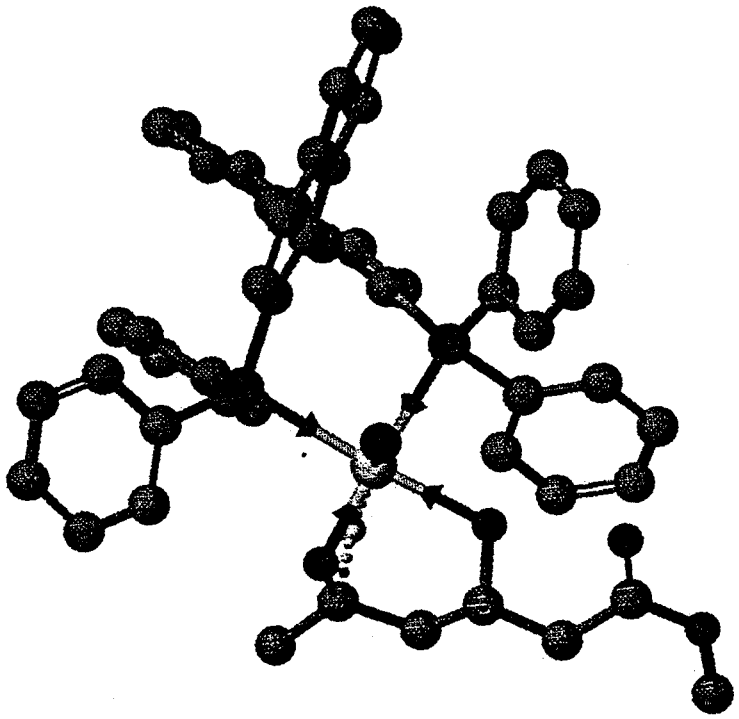
Nous avons néanmoins appliqué ces deux conformations spatiales d'énergie minimum au cas du (*S*)-β-hydroxy-δ-cétoester (R_1 = Me, R_2 = CH_2CO_2Me), qui est l'énantiomère majoritaire observé pour **B2** lors de l'hydrogénation de **B1** à l'aide d'un catalyseur Ru-(*R*)-BINAP. Nous avons là encore cherché à minimiser les interactions stériques en faisant varier l'angle dièdre (C(OH)–CH_2, CO–OMe). Pour les deux structures, le minimum s'établit pour un angle dièdre d'environ 180° (figure 8). Les énergies déterminées sont alors de -36,74 kcal/mol pour la forme **a** et -39,17 kcal/mol pour la forme **b**. L'état de transition **b** conduisant au diol *syn* est ici encore trouvé plus stable, alors que c'est le diol *anti* qui est obtenu expérimentalement.

Le modèle que nous avons utilisé ne semble donc pas convenir. Nous projetons de réaliser malgré tout la modélisation des intermédiaires avec les catalyseurs [Ru-((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)], ne serait-ce que pour mieux appréhender la disposition spatiale dans ce cas.

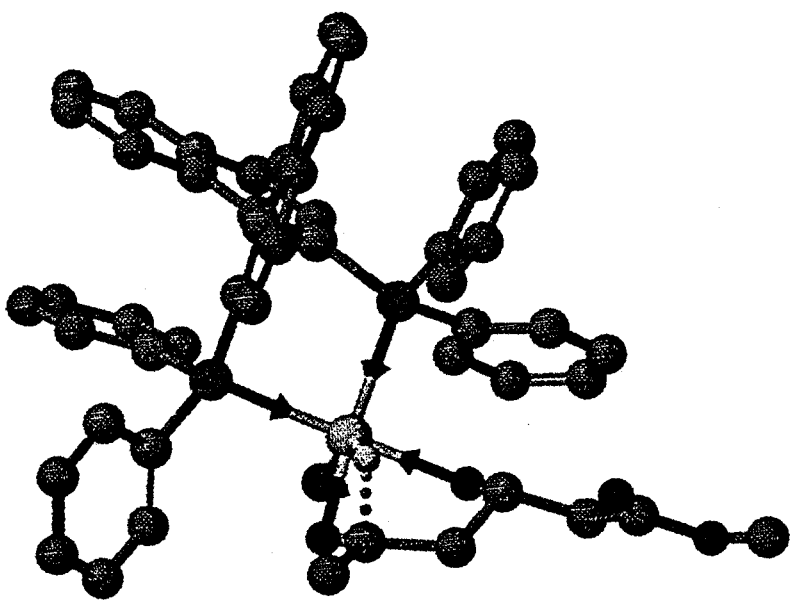
D'un autre côté, nous avons tenté de comprendre les variations de diastéréosélectivité en passant d'un milieu apolaire (dichlorométhane) à un milieu plus polaire (méthanol ou dichlorométhane/méthanol-1:1) observées sur le dihydroxyester **B3** avec les systèmes [Ru-BINAP] comme avec les systèmes [Ru-(Ph,Ph-oxoProNOP)]. Comme l'a proposé Noyori pour l'α-amido-β-cétoester, l'explication qui semble la plus logique est l'existence en milieu apolaire de liaisons hydrogène intramoléculaires dans **B2** faisant intervenir le groupement fonctionnel alcoxycarbonyle. Elles favoriseraient un des états de transition **a** ou **b** selon le catalyseur.

Les mêmes phénomènes de changements de diastéréosélectivité ont lieu lors de l'hydrogénation de la 2,4-pentanedione à l'aide des catalyseurs [Ru-(Ph,Ph-oxoProNOP)] (tableau 5). Or dans ce cas, il est difficile d'invoquer une liaison hydrogène intramoléculaire au sein de la β-hydroxycétone. Une liaison hydrogène intramoléculaire existe peut-être en milieu apolaire dans le 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2**, mais ce n'est sans doute pas le facteur déterminant la diastéréosélectivité.

Il est par ailleurs possible que le mécanisme en milieu apolaire soit différent de celui postulé en milieu alcoolique par Noyori et ne passe pas par les mêmes intermédiaires.



forme a



forme b

figure 8

4. Conclusions et perspectives

De très hautes diastéréo- et énantiosélectivités ont rarement été atteintes jusqu'ici sur le dihydroxyester **B3**, qu'il soit obtenu par l'hydrogénation en une seule étape de **B1** ou en deux étapes successives d'hydrogénation. Le principal obstacle en est la double possibilité de chélation du dicétoester sur le ruthénium lors de la première hydrogénation. Pour y remédier, il faudrait essayer de défavoriser un des modes de chélation. Noyori a rapporté l'effet bénéfique sur l'énantiosélectivité d'une augmentation de la température de 25 à 100°C, pour l'hydrogénation d'une cétone bifonctionnelle (cf chap. I, p. 38). Il sera donc judicieux d'effectuer l'hydrogénation de **B1** à 100°C pour voir si une amélioration comparable peut-être réalisée (réalisation en cours). Par ailleurs, le passage de l'ester méthylique à un groupement plus encombré (ester isopropylique ou tertiobutylique) pourrait désavantager la chélation de **B1** par l'intermédiaire du motif β-cétoester.

D'autre part, les expériences d'hydrogénation en deux étapes nous ont montré que l'existence de paires "match" et "mismatch" entre le produit de monohydrogénation et le ligand chiral utilisé est un facteur déterminant pour la diastéréosélectivité de la réaction. Le rôle important du ligand X des complexes $[RuL_2^*X_2]$ sur la diastéréo- et l'énantiosélectivité a également été mis en relief. C'est donc un élément à ne pas négliger dans le choix d'un système catalytique. Il en est de même — de façon encore plus spectaculaire — pour la nature du solvant.

La réduction par transfert d'hydrogène du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi a été à peine abordée. Les activités catalytiques observées nous encouragent cependant à persévérer dans cette voie. Quelques modifications devront sans doute être effectuées pour l'analyse du mélange réactionnel, afin de prendre en compte également les résultats sur les produits transestérifiés.

Enfin, il serait intéressant de synthétiser comme Saburi *et al.*[110b] du 5-hydroxy-3-oxohexanoate de méthyle optiquement enrichi et de lui appliquer les précurseurs catalytiques [Ru-((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)]. L'analyse des analogies/différences avec les résultats pour l'hydrogénation de **B2** avec ces mêmes précurseurs apporterait vraisemblablement des informations utiles à la

4. Conclusions et perspectives

De très hautes diastéréo- et énantiosélectivités ont rarement été atteintes jusqu'ici sur le dihydroxyester **B3**, qu'il soit obtenu par l'hydrogénation en une seule étape de **B1** ou en deux étapes successives d'hydrogénation. Le principal obstacle en est la double possibilité de chélation du dicétoester sur le ruthénium lors de la première hydrogénation. Pour y remédier, il faudrait essayer de défavoriser un des modes de chélation. Noyori a rapporté l'effet bénéfique sur l'énantiosélectivité d'une augmentation de la température de 25 à 100°C, pour l'hydrogénation d'une cétone bifonctionnelle (cf chap. **I**, p. 38). Il sera donc judicieux d'effectuer l'hydrogénation de **B1** à 100°C pour voir si une amélioration comparable peut-être réalisée (réalisation en cours). Par ailleurs, le passage de l'ester méthylique à un groupement plus encombré (ester isopropylique ou tertiobutylique) pourrait désavantager la chélation de **B1** par l'intermédiaire du motif β-cétoester.

D'autre part, les expériences d'hydrogénation en deux étapes nous ont montré que l'existence de paires "match" et "mismatch" entre le produit de monohydrogénation et le ligand chiral utilisé est un facteur déterminant pour la diastéréosélectivité de la réaction. Le rôle important du ligand X des complexes $[RuL_2^*X_2]$ sur la diastéréo- et l'énantiosélectivité a également été mis en relief. C'est donc un élément à ne pas négliger dans le choix d'un système catalytique. Il en est de même — de façon encore plus spectaculaire — pour la nature du solvant.

La réduction par transfert d'hydrogène du 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle **B2** optiquement enrichi a été à peine abordée. Les activités catalytiques observées nous encouragent cependant à persévérer dans cette voie. Quelques modifications devront sans doute être effectuées pour l'analyse du mélange réactionnel, afin de prendre en compte également les résultats sur les produits transestérifiés.

Enfin, il serait intéressant de synthétiser comme Saburi *et al.*[110b] du 5-hydroxy-3-oxohexanoate de méthyle optiquement enrichi et de lui appliquer les précurseurs catalytiques [Ru-((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)]. L'analyse des analogies/différences avec les résultats pour l'hydrogénation de **B2** avec ces mêmes précurseurs apporterait vraisemblablement des informations utiles à la

compréhension du mécanisme catalytique. La réduction de ce δ-hydroxy-β-cétoester pourrait également être réalisée par transfert d'hydrogène.

Le fait le plus marquant de cette étude reste le comportement original des complexes [Ru-AMPP], qui sont aussi bien capables de favoriser la formation de dihydroxyester *syn* que de dihydroxyester *anti*. Ceci est peut-être dû à la grande flexibilité des ligands AMPP par rapport aux diphosphines atropoisomériques.

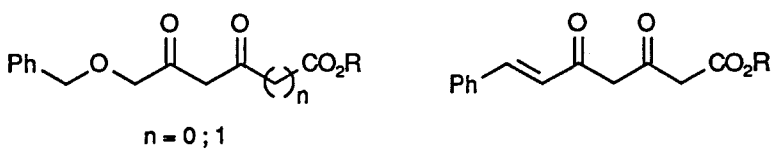
Conclusion générale

L'étude de l'hydrogénation asymétrique des α,γ-dicétoesters **A1a-c** et du β,δ-dicétoester **B1** nous a permis d'apprécier toute la subtilité de la catalyse par les complexes des métaux de transition. En effet, un système catalytique peut être adapté précisément à une réaction donnée en jouant sur de nombreux facteurs : la nature du métal, le squelette de la diphosphine chirale, les résidus PR_2 de cette diphosphine, le ligand X des complexes $[RuL_2^*X_2]$ ou $[RhL_2^*X]_2$, et les conditions réactionnelles (solvant, pression, température).

Pour cela, le chercheur a tout intérêt à disposer de précurseurs catalytiques d'accès aisé. A ce titre, les systèmes {[Ru(COD)(méthylallyle)$_2$] + AMPP + acide} et {[Rh(COD)(OMe)]$_2$ + acide + AMPP} sont bien adaptés. En particulier, tout porte à croire que le développement des systèmes [Ru-AMPP], aux performances originales, sera fructueux.

Dans le cas précis des dicétoesters, l'application à la synthèse de molécules-cibles implique généralement l'hydrogénation de dicétoesters porteurs d'une fonctionnalité supplémentaire, tels que ceux menant à la partie lactonique des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (figure).

figure



Ces réactions promettent d'être complexes : elles proposent en effet une nouvelle possibilité de chélation sur le ruthénium, voire un problème de chimiosélectivité C=O/C=C. Elles s'avèreront certainement passionnantes et fourniraient une voie d'accès élégante à des synthons très recherchés.

Partie expérimentale

1. Matériel et analyses

1.1. Rampe

Les manipulations ont été réalisées sous atmosphère inerte à l'aide d'une rampe mixte vide-azote.

1.2. Gaz

L'azote U (Air Liquide) alimentait la ligne d'azote de la rampe après passage sur tamis moléculaire (3Å). L'hydrogène U (Air Liquide) a été utilisé pour pressuriser les autoclaves.

1.3. Solvants

Le méthanol anhydre a été obtenu par distillation magnésienne sous courant d'azote puis conservé en tube de Schlenk.

L'isopropanol, le dichlorométhane et le 1,2-dichloroéthane ont été distillés sur CaH_2 sous azote et stockés en tube de Schlenk. Le chloroforme et l'acétate de méthyle ont quant à eux été distillés sur P_2O_5.

L'éther, le THF et le toluène ont été préalablement séchés sur $CaCl_2$, déperoxydés par passage sur alumine basique, puis distillés respectivement sur amalgame sodium-potassium (1Na-4K), potassium, et sodium, en présence de benzophénone. L'hexane a été purifié de la même manière que l'éther, et l'heptane a également été distillé sur un amalgame sodium-potassium mais avec une très faible proportion de potassium.

La triéthylamine, séchée 48 h sur pastilles de soude, a ensuite été distillée sous courant d'azote en présence d'isocyanate de phényle (2% en masse par rapport à NEt_3).

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

1.4. Analyses

Les spectres RMN ont été obtenus sur un appareil BRUKER AC 300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres RMN ^1H (300 MHz) et RMN ^{13}C (75,5 MHz) réalisés à 25 °C sont référencés par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du chloroforme deutérié (référence interne) (RMN ^1H

: 7,25 ppm et RMN ^{13}C : 77,0 ppm). Les spectres RMN $^{31}P\{^{1}H\}$ (121 MHz) sont référencés par rapport à H_3PO_4 (85% dans D_2O) (référence externe, $\delta = 0$ ppm) dans divers solvants deutériés. Certains spectres du phosphore ont été réalisés à champ magnétique bloqué dans des solvants non deutériés. Les valeurs de déplacements chimiques sont alors légèrements différentes des valeurs absolues ($\Delta\delta < 5$ ppm).

Les analyses CPG ont été réalisées sur un appareil Chrompack équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne BPX5 (25 m × 0,32 mm, SGE) ou d'une colonne chirale Cydex-B (25 m × 0,32 mm, SGE).

Les analyses HPLC ont été effectuées en utilisant un chromatographe Shimadzu SCL 6A équipé d'un détecteur UV et d'une colonne chirale Chiralcel OD (5 × 250 mm, DAICEL).

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectrometre Finnigan Mat à 70 eV. Les analyses couplées GC/MS utilisaient une colonne BP1 (25 m × 0,32 mm) et un spectromètre Nermag R1010.

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

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer avec une cellule de 1 dm.

2. Substrats

2.1. α,γ-dicétoesters

Le 2,4-dioxovalérate d'éthyle (**A1a**) (Aldrich), le 2,4-dioxo-5,5-diméthylhexanoate d'éthyle (**A1b**) et le 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A1c**) (Maybridge) ont été utilisés sans purification supplémentaire.

2.2. β,δ-dicétoester

Le 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**) a été synthétisé selon la méthode décrite :[157] des tournures de magnésium conservées à 80 °C (8,7 g ; 0,36 mole) et du méthanol (1500 mL) sont portés à reflux pendant environ 3 h — jusqu'à disparition totale des tournures. Un précipité blanc de $Mg(OMe)_2$ se forme. L'acide déhydroacétique (Acros ; 20,1 g ; 0,12 mole) est alors ajouté. Le mélange est porté à reflux pendant 10 h puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est

---

157 a) Batelaan, J.G., *Synthetic Communications* **1976**, *6*, 81.
b) Solladié, G. ; Colobert, F. ; Denni, D., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3081.

acidifié avec 750 mL d'HCl 1N et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 150 mL). La phase organique recueillie est lavée à l'eau (75 mL) puis séchée sur sulfate de sodium. La solution est alors concentrée et le 3,5-dioxohexanoate de méthyle est obtenu après distillation (T_{eb} = 91 °C, P = 0,6 mmHg) sous forme d'un liquide incolore (12,1 g, 64 % rdt). Ce dicétoester est majoritairement présent sous forme énol (85 %). **RMN ^{1}H** ($CDCl_3$) : énol : 5,54 (s, 1H, *H*-4), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 3,27 (s, 2H, CH_2-2), 2,00 (s, 3H, CH_3) ; cétone : 3,68 (s, 2H, CH_2-4), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 3,50 (s, 2H, CH_2-2), 2,17 (s, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : énol : 189,5 (*C*-3), 186,9 (*C*-5), 167,3 (COO), 99,9 (*C*-4), 51,5 (OCH_3), 44,1 (*C*-2), 23,4 (CH_3) ; cétone : 201,4 (*C*-3), 196,7 (*C*-5), 166,8 (COO), 56,4 (*C*-4), 51,5 (OCH_3), 48,5 (*C*-2), 29,9 (CH_3).

3. Obtention de racémiques : réduction par $NaBH_4$

Cette méthode a été utilisée pour les substrats 2,4-dioxo-5,5-diméthylhexanoate d'éthyle et 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle.

L'ester éthylique (2,5 mmoles) est dissous dans 10 mL d'éthanol. L'ensemble est placé sous agitation dans un bain acétone - azote liquide (-30 °C). $NaBH_4$ (2,2 équivalents ; 5,5 mmoles) est ajouté et le mélange est agité à -30 °C pendant 15 min. L'éthanol est ensuite distillé sous pression réduite et le résidu est repris à l'acétate d'éthyle. Plusieurs lavages à l'eau suivis d'un séchage sur $MgSO_4$, d'une filtration et d'une concentration sous pression réduite conduisent au mélange racémique suivant : produit de monoréduction (en α) et produits de diréduction (*syn*- et *anti*-α,γ-dihydroxyesters et α-hydroxy-γ-butyrolactones correspondantes). Ce mélange est ensuite utilisé pour la mise au point des analyses chromatographiques (CPG et HPLC).

4. Précurseurs catalytiques

4.1. Précurseurs métalliques

- Les complexes [Ru(COD)(méthylallyle)$_2$] et [Ru(p-cymène)Cl_2]$_2$ étaient fournis par Acros et Strem. Les complexes [Rh(COD)Cl]$_2$[158] et [Rh(COD)(OMe)]$_2$[159] étaient disponibles au laboratoire.

---

158 a) Giordano, G. ; Crabtree, R.H., *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218.
b) Thèse Abdallah Karim, Université Lille I, **1986**.

159 Uson, R. ; Oro, L.A. ; Cabeza, J.A., *Inorg. Synth.* **1985**, *23*, 126.

- Les complexes $[Rh(COD)(CF_3COO)]_2$[160] et $[Rh(COD)_2]^+BF_4^-$[161] ont été synthétisés à partir de modes opératoires connus.

* $[Rh(COD)(CF_3COO)]_2$

Le $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (150 mg ; 0,3 mmole) est pesé à l'air et placé dans un tube de Schlenk. L'ensemble est purgé puis mis sous azote. L'heptane (2 mL) est alors ajouté, menant à une suspension jaune safran. L'acide trifluoroacétique (150 µl ; 2,0 mmoles) est ajouté : la suspension vire à l'orangé. Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le solvant et l'acide trifluoroacétique en excès est évaporé sous pression réduite, conduisant à une poudre orangée de $[Rh(COD)(CF_3COO)]_2$.

* $[Rh(COD)_2]^+BF_4^-$

Le $[Rh(COD)Cl]_2$ (156 mg ; 0,3 mmole) est pesé à l'air et placé dans un tube de Schlenk. L'ensemble est purgé puis mis sous azote. Le dichlorométhane (5 mL) est ajouté, menant à une solution brun orangé. Le tétrafluoroborate d'argent (123 mg ; 0,6 mmole) est pesé sous azote et à l'abri de la lumière et mis en solution dans 5 mL de dichlorométhane. Cette solution est transférée sous azote sur la solution de précurseur. Un précipité blanc d'AgCl se forme immédiatement. Le mélange est agité 1 minute puis laissé à décanter. Le surnageant jaune pâle est alors transféré par filtration inverse par cannule dans un tube de Schlenk contenant du COD (117 µl ; 0,9 mmole) en solution dans 15 mL de dichlorométhane. La solution rouge foncé obtenue est agitée pendant 40 minutes à l'abri de la lumière puis concentrée à 10 mL. De l'éther éthylique est alors ajouté jusqu'à apparition d'une poudre blanche. Après décantation, le précipité est éliminé par filtration inverse par cannule. Cette opération est renouvelée si une nouvelle addition d'éther entraîne encore la formation d'un précipité blanc. Le filtrat est finalement concentré et un séchage sous vide conduit au complexe $[Rh(COD)_2]^+BF_4^-$ sous forme d'une poudre rouge.

---

160 Lahoz, F.J. ; Martin, A. ; Esteruelas, M.A. ; Sola, E. ; Serrano, J.L. ; Oro, L.A., *Organometallics* **1991**, *10*, 1794.

161 Schrock, R.R. ; Osborn, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3089.

4.2. Ligands

4.2.1. Diphosphines chirales

- Les ligands MeO-BIPHEP et Cy_4-MeO-BIPHEP ont été obtenus gracieusement auprès d'Hoffman-LaRoche. Les ligands Me-DUPHOS, BPPM, BINAP, Tol-BINAP, DPEN et Josiphos proviennent de Strem et Fluka.
- Les ligands AMPP ont été synthétisés à partir de méthodes décrites.[51c]

* Exemple de la (*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP

** Synthèse de la chlorophosphine

La synthèse de la (*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP nécessite l'obtention préalable de la chlorodicyclopentylphosphine. Pour cela, du CpMgCl en solution 2M dans l'Et_2O (100 mL ; 0,2 mole), placé dans une ampoule à brome, est ajouté goutte à goutte, sous azote et à - 60 °C, sur une solution de PCl_3 (8,7 mL ; 0,1 mole) dans 200 mL d'éther. Un précipité blanc de $MgCl_2$ se forme. Le mélange est agité une nuit à température ambiante. Le surnageant est filtré sous azote sur un fritté recouvert d'une légère couche de célite. Après évaporation sous pression réduite de l'éther, le résidu est distillé (T_{eb} = 92 °C, P = 0,1 mmHg), permettant d'obtenir le PCp_2Cl avec un rendement de 70%. **RMN $^{31}P\{^1H\}$** ($CDCl_3$) : 122,9.

** Synthèse de la (*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP

La (*S*)-5-hydroxyméthylpyrrolidin-2-one ou "oxoprolinol" (0,5 g ; 4,3 mmoles ; Fluka), pesée à l'air, est placée dans un tube de Schlenk ; du THF (14 mL) et de la triéthylamine (10 mL) sont ajoutés et l'ensemble est dégazé. La chlorodicyclopentylphosphine (2,4 g ; 11,7 mmoles) est pesée sous azote dans un autre tube de Schlenk, du THF (8 mL) est ajouté et l'ensemble est dégazé. Cette solution est alors transférée sur la solution refroidie d'oxoProlinol. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis porté à 60 °C pendant 3 jours. Le surnageant est ensuite filtré sous azote sur quelques centimètres d'alumine basique (conservée à 140 °C). Le précipité de NEt_3,HCl est rincé par 5 mL d'éther et le surnageant est filtré comme précédemment. Les filtrats sont concentrés sous pression réduite et un séchage prolongé sous vide permet d'obtenir le ligand sous forme d'un solide blanc (1,3 g ; 67 % rdt). **RMN $^{31}P\{^1H\}$** ($CDCl_3$) : 146,5 (s, $OPCp_2$), 60,9 (s, $NPCp_2$).

* (*S*)-Cy,Cy-oxoProNOP

La chlorodicyclohexylphosphine utilisée est d'origine commerciale (Strem). Le mode opératoire est le même que pour (*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP. **RMN $^{31}P\{^1H\}$** ($CDCl_3$) : 151,3 (s, O*P*Cy_2), 60,0 (s, N*P*Cy_2).

* (*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP

La chlorodiphénylphosphine (Acros) est distillée avant utilisation. Le mode opératoire est le même que pour (*S*)-Cp,Cp-oxoProNOP, avec les quantités suivantes pour 4,3 mmoles d'oxoProlinol : 2,7 g (12,4 mmoles) de PPh_2Cl, Et_2O = 50 + 10 mL, NEt_3 = 5 mL. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 h à température ambiante avant filtration. Un solide blanc (2,0 g ; 86 % rdt) est obtenu. **RMN $^{31}P\{^1H\}$** ($CDCl_3$) : 117,0 (s, O*P*Ph_2), 36,2 (s, N*P*Ph_2).

* (*S*)-Ph,Ph-isoAlaNOP

** Synthèse du (*S*)-1-N-méthylaminopropan-2-ol (isoAlaninol)

La méthylamine en solution à 33 % dans l'éthanol (Fluka ; 90 mL ; 0,7 mole), placée dans une ampoule à brome, est ajoutée goutte à goutte sur du (*S*)-lactate de méthyle (Acros ; 50 g ; 0,5 mole). A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 1 h 30. Les produits volatiles sont alors évaporés sous pression réduite et l'huile incolore obtenue est distillée sous vide. Le (*S*)-N-méthyl-1-hydroxyéthanamide (46 g ; 92% rdt) est ainsi obtenu. **RMN ^1H** ($CDCl_3$) : 7,05 (s br, 1H, N*H*), 4,82 (s br, 1H, O*H*), 4,11 (q, ^3J = 6,8 Hz, 1H, C*H*), 2,73 (d, ^3J = 5,0 Hz, 3H, CH_3NH), 1,31 (d, ^3J = 6,8 Hz, 3H, CH_3CH). $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1,0, chloroforme) = - 24,7 °.

Une solution de l'amide précédemment obtenu (13,8 g ; 0,13 mole) dans le THF (90 mL) est ajoutée goutte à goutte, sous azote et par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, sur une suspension de $LiAlH_4$ (12 g ; 0,31 mole) dans le THF (190 mL). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 2 h puis la réaction est inhibée à température ambiante par addition de 12 mL d'eau, 12 mL de NaOH 4N et enfin 36 mL d'eau. L'ensemble est porté à reflux pendant 1 h puis filtré à chaud sur un fritté (conservé à 140 °C). Le gâteau est lavé plusieurs fois par du THF bouillant. Le filtrat est concentré par distillation sous pression réduite et conduit à un liquide légèrement jaune. Ce dernier est distillé sous vide et permet d'obtenir le (*S*)-1-*N*-méthylaminopropan-2-ol sous forme de cristaux blancs (5,8 g ; 50 % rdt). **RMN ^1H** (acétone d-6) : 4,04 (m, 1H, C*H*), 2,97 (dd, ^3J = 6,1 et 8,8 Hz, 1H,

C*H*H), 2,47 (dd, ^3J = 6,8 et 8,8 Hz, 1H, CH*H*), 2,24 (s, 3H, C*H*$_3$N), 1,13 (d, ^3J = 6,1 Hz, 3H, C*H*$_3$CH). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** ($CDCl_3$) : 71,0 (CH), 60,3 (CH_2), 35,5 (CH_3NH), 21,3 (CH_3CH). $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1,0, chloroforme) = + 51,4 °.

** Synthèse de la (*S*)-Ph,Ph-isoAlaNOP

Le mode opératoire est identique à celui de (*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP. Une huile blanche est obtenue (1,3 g ; 66 % rdt). **RMN $^{31}P\{^1H\}$** ($CDCl_3$) : 107,8 (s, O*P*Ph$_2$), 67,3 (s, N*P*Ph$_2$).

4.2.2. Aminoalcools chiraux

La (+)-éphédrine était d'origine commerciale (Acros).

4.3. Précurseurs catalytiques

4.3.1. Précurseurs catalytiques préformés

- Les complexes $[RuCl_2(PPh_3)_3]$, $[RhCl(PPh_3)_3]$ et $[RuCl_2((S)\text{-BINAP})]_2.NEt_3$ proviennent de Strem.
- Le complexe [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)$(CF_3COO)_2$] était disponible au laboratoire. Le complexe [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)(méthylallyle)$_2$] a été synthétisé selon un mode opératoire connu.[63c] Ce même mode opératoire a été étendu à la synthèse de [Ru((*S*)-Ph,Ph-isoAlaNOP)(méthylallyle)$_2$] (finalement non utilisé).

* Exemple de [Ru((*S*)-Ph,Ph-isoAlaNOP)(méthylallyle)$_2$]

Le précurseur [Ru(COD)(méthylallyle)$_2$] (250 mg ; 0,8 mmole) est pesé sous azote dans un tube de Schlenk puis mis en solution dans l'hexane (5 mL) et transféré sous azote sur le ligand (450mg ; 1 mmole). L'ensemble est placé sous agitation et porté à 60 °C. Un précipité jaune clair apparaît. Au bout de 6 h, le solide est décanté. Le surnageant est éliminé par filtration inverse par cannule. Deux lavages successifs à l'hexane (2 x 10 mL) suivis d'un séchage sous vide permettent d'obtenir le complexe sous forme d'une poudre jaune clair (420 mg ; 80% rdt). **RMN $^{31}P\{^1H\}$** ($CDCl_3$) : diastéréoisomère majoritaire (67 %) : 144,8 (d, ^2J (P-P) = 35,0 Hz, O*P*Ph$_2$), 121,9 (d, ^2J (P-P) = 35,0 Hz, N*P*Ph$_2$) ; diastéréoisomère minoritaire (33 %) : 127,6 (d, ^2J (P-P) = 25,8 Hz, O*P*Ph$_2$), 122,5 (d, ^2J (P-P) = 25,8 Hz, N*P*Ph$_2$).

* [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)(méthylallyle)$_2$]

RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) : 161,2 (d, ^2J (P-P) = 34,9 Hz, O*P*Ph$_2$), 113,9 (d, ^2J (P-P) = 34,9 Hz, N*P*Ph$_2$).

- Les complexes [Ru((*S*)-Tol-BINAP)((*S*, *S*)-DPEN)] et [Ru((*R*)-Tol-BINAP)((*S*, *S*)-DPEN)] ont été obtenus en suivant la littérature.[118]

* Exemple de [Ru((*S*)-Tol-BINAP)((*S*, *S*)-DPEN)]

Le [Ru Cl_2(p-Cymène)]$_2$ (150 mg ; 0,24 mmole) et la (*S*)-Tol-BINAP (350 mg ; 0,50 mmole) sont pesés à l'air et placés dans un tube de Schlenk, qui est purgé puis mis sous azote. Le diméthylformamide anhydre (9 mL) est alors ajouté et l'ensemble est dégazé, puis porté à 100 °C sous agitation pendant 10 minutes, conduisant à une solution homogène brun-rouge. La solution est ramenée à température ambiant avant addition de la (*S*, *S*)-DPEN (109 mg ; 0,50 mmole). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 3 h puis le DMF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 10 mL de dichlorométhane. Au bout de quelques minutes sous agitation, une suspension apparaît, qui est éliminée par filtration inverse par cannule. Le filtrat est concentré à 1 mL et 5 mL d'éther sont ajoutés. Un précipité se forme immédiatement. Le surnageant est recueilli par filtration inverse et placé au réfrigérateur. Au bout de 24 h, des cristaux de [Ru((*S*)-Tol-BINAP)((*S*, *S*)-DPEN)] apparaissent. Le surnageant est éliminé par filtration inverse et les cristaux sont séchés sous vide. Un second lot de cristaux est obtenu en replacant le filtrat au réfrigérateur. **RMN ^1H** (benzène d-6) : 8,80-6,55 (m, 38H, *H* aromatiques), 4,55 (m, 2H, NH_2CH), 3,50 (m, 2H, N*H*H), 3,30 (m, 2H, NH*H*), 1,87 (s, 6H, CH_3), 1,70 (s, 6H, CH_3).

* [Ru((*R*)-Tol-BINAP)((*S*, *S*)-DPEN)]

RMN ^1H (benzène d-6) : 8,80-6,30 (m, 38H, *H* aromatiques), 4,70 (m, 2H, NH_2CH), 4,40 (m, 2H, N*H*H), 3,05 (m, 2H, NH*H*), 1,81 (s, 6H, CH_3), 1,70 (s, 6H, CH_3).

- Les complexes [Ru((*R*)-BINAP)$(CF_3COO)_2$], [Ru((*R*)-Tol-BINAP)$(CF_3COO)_2$] et [Ru((*R*)-MeO-BIPHEP)$(CF_3COO)_2$] ont été synthétisés selon la méthode décrite.[62]

* Exemple de [Ru((*R*)-BINAP)$(CF_3COO)_2$]

Le [Ru(COD)(méthylallye)$_2$] (45 mg ; 0,14 mmole) est pesé sous azote dans un tube de Schlenk puis mis en solution dans du méthanol (20 mL) ; l'acide trifluoroacétique (30 µl ; 0,39 mmole) est ajouté : la solution jaunit. Une solution de (*R*)-BINAP (87 mg ; 0,14 mmole) dans le dichlorométhane (20 mL) est ajoutée. Le mélange, jaune, est agité pendant 12 h à température ambiante. Les solvants sont alors évaporés pour conduire au complexe sous forme d'une poudre orange foncé (120 mg ; 90% rdt).

4.3.2. Précurseurs catalytiques formés ex situ

* [Ru(Ph,Ph-oxoProNOP)X_2], X = RCOO, RSO_3

La mise en oeuvre de ce type de précurseurs catalytiques a été réalisée avec de légères modifications par rapport à la littérature :[62,63c] le complexe [Ru(Ph,Ph-oxoProNOP)(méthylallyle)$_2$] est pesé sous azote dans un tube de Schlenk puis mis en solution dans le solvant utilisé pour le test catalytique. Deux méthodes sont alors envisageables :

- addition à basse température : le tube de Schlenk contenant le complexe est placé dans l'azote liquide et la solution est agitée. Lorsque le solvant commence a cristalliser (T ≈ - 100 °C pour le dichlorométhane), l'acide CF_3CO_2H ou CF_3SO_3H (4,5 équivalents) est ajouté à la seringue sur la solution. Un changement de couleur immédiat a lieu dans le mélange. Après quelques secondes d'agitation à - 100 °C, le tube de Schlenk est sorti de l'azote liquide. Après retour de la solution à température ambiante, elle peut être utilisée pour lancer le test catalytique.
- addition à température ambiante : l'acide RCO_2H ou RSO_3H (4,5 équivalents) est ajouté à la seringue sur la solution du complexe. Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes à 3 h ; le changement de coloration est plus ou moins rapide selon la force de l'acide.

* [$RuL_2^*Br_2$]

Les complexes de type [$RuL_2^*Br_2$] ont été synthétisés selon la méthode décrite.[64,75]

Exemple de [Ru((*S*)-MeO-BIPHEP)Br_2]

Le complexe [Ru(COD)(méthylallyle)$_2$] (10 mg ; 0,03 mmole) est pesé sous azote dans un tube de Schlenk. La diphosphine chirale (1 équivalent ; 17 mg ; 0,03 mmole) est pesée à l'air et ajoutée sous courant d'azote sur le complexe. L'ensemble est dissout dans 5 mL d'acétone anhydre. Une solution (réalisée à partir d'une solution aqueuse d'HBr) d'HBr dans le méthanol (2,5 équivalents d'HBr ; 0,25 mL) est ajoutée lentement et le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite pour donner le complexe dihalogéné (poudre brune) qui est utilisé directement pour un test catalytique.

* $[RhL_2X]_2$, X = Cl, TFA, (*R*)- ou (*S*)-MTPA

** Préparation *ex situ* de $[Rh(COD)(MTPA)]_2$

Le complexe $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (4 mg ; 0,008 mmole) est pesé à l'air et placé dans un tube de Schlenk. L'ensemble est purgé puis mis sous azote. Le solvant utilisé pour le test catalytique est ajouté puis l'acide (*R*)- ou (*S*)-α-méthoxy-α-(trifluorométhyl)phénylacétique (2,2 équivalents ; 4 mg ; 0,018 mmole) (addition à la seringue en faisant préalablement fondre l'acide ($T_{fus} \approx 43$ °C)). La solution passe du jaune clair au jaune vif et est laissée sous agitation à température ambiante pendant 3 h avant addition de la solution de diphosphine (*vide infra*).

** Préparation de $[RhL_2^*X]_2$

Cette procédure a été en particulier décrite pour les complexes $[Rh(AMPP)X]_2$ avec X = Cl[23] et X = TFA.[79a]

Le complexe $[Rh(COD)X]_2$ est pesé à l'air. La diphosphine chirale (2,2 équivalents) est pesée dans un autre tube de Schlenk. Les réactifs sont tous deux dissous dans le solvant utilisé pour le test catalytique. La solution de diphosphine est transférée par cannule sur la solution de précurseur, ce qui s'accompagne d'un changement de coloration. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 30 minutes avant de servir au test catalytique.

5. Procédures d'hydrogénation sous pression

5.1. Catalyse homogène

Les tests catalytiques ont été effectués dans des autoclaves de 100 mL contenant un barreau magnétique. Les réacteurs sont munis de tubulures permettant des transferts de solution sous azote ainsi que des prises d'essais.

Le réacteur est mis sous vide pendant une demi-heure puis placé sous azote. Une solution dégazée contenant le substrat est transférée sous azote sur la solution catalytique. L'ensemble est introduit sous azote dans l'autoclave qui est alors pressurisé sous hydrogène. Une circulation d'eau chaude dans la double enveloppe du réacteur permet de stabiliser le milieu réactionnel à la température voulue. La réaction est alors déclenchée par mise en route de l'agitation magnétique. Son évolution est suivie en injectant en CPG des prises d'essais. Au bout du temps de réaction désiré, l'autoclave est dépressurisé à température ambiante. La solution est alors concentrée sous pression réduite. Une chromatographie du résidu huileux sur une courte colonne de gel de silice (éluant : éther) permet d'éliminer les impuretés dues au catalyseur restant. Les produits d'hydrogénation peuvent alors être analysés.

5.2. Catalyse hétérogène

Lorsqu'un catalyseur hétérogène est utilisé (Rh/C, Ru/C...), ce dernier est introduit à l'air dans l'autoclave et l'ensemble est purgé en prenant soin de se placer doucement sous vide. La suite de la procédure est identique à celle en catalyse homogène. Après réaction, le catalyseur hétérogène est éliminé par filtration sur célite en utilisant le méthanol comme éluant.

6. Procédure de transfert d'hydrogène

Une solution dégazée de l'ensemble $[RuCl_2(P\text{-cymène})]_2$ (4 mg ; 0,013 mmole) et (+)-éphédrine (4 mg ; 0,026 mmole) dans l'isopropanol (3 mL) est préparée dans un tube de Schlenk, portée à 80°C pendant 20 minutes puis laissée à température ambiante quelques minutes. Une solution dégazée de 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle (100 mg ; 0,625 mmole) dans l'isopropanol (4 mL) est alors transférée dans la solution catalytique. L'addition à la seringue d'une solution d'isopropylate de potassium (1 mL ; 0,08 mmole) constitue le t_0 de la réaction. Des

prises d'échantillon à l'aide d'une cannule permettent de suivre la réaction. Le traitement final est identique à celui pour une hydrogénation sous pression.

7. Caractérisation des produits d'hydrogénation

7.1. Hydrogénation du 2,4-dioxovalérate d'éthyle (A1a)

7.1.1. 2-hydroxy-4-oxovalérate d'éthyle (A2a)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,45 (dd, ^3J = 4,0 et 6,0 Hz, 1H, C*H*OH), 4,23 (q, ^3J = 7,1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,95 (d, J = 4,0 Hz, 1H, C*H*H), 2,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H, CH*H*), 2,19 (s, 3H, CH_3CO), 1,28 (t, ^3J = 7,1 Hz, 3H, CH_2CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 206,1 (CO), 173,2 (COO), 66,4 (CHOH), 61,2 (CH_2CH_3), 46,4 (CH_2), 29,9 (CH_3CO), 13,5 (CH_2CH_3). **MS** (CI, NH_3) *m/z* : 161 (MH^+), 178 ($M + NH_4^+$). MS (EI) *m/z* (%) : 160 (M^+, 1), 87 ($M^+ - CO_2Et$, 21), 43 (CH_3CO, 100). **$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1,1, acétone) = + 15 ° (86 % ee (*R*)). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 7,2 min ; (Cydex-B, 110 °C, 0,55 bar H_2) : (*R*) : 12,8 min ; (*S*) : 13,4 min.

7.1.2.*anti*-3-hydroxy-5-méthyl-tétrahydrofuran-2-one (*anti*-A4a)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,75 (m, 1H, C*H*OCO), 4,53 (m, 1H, C*H*OH), 2,33 (m, 1H, C*H*H cis par rapport à OH), 2,16 (m, 1H, CH*H* trans par rapport à OH), 1,34 (d, ^3J = 6,4 Hz, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 177,8 (COO), 75,2 (CHMe), 67,5 (CHOH), 37,2 (CH_2), 21,2 (CH_3). **MS** (CI, NH_3) *m/z* (%) : 134 (M^+, 100). **$[\alpha]_D^{20}$** (c = 1, méthanol) = - 59,8 ° (2*S*, 4*S*). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 3,9 min ; (Cydex-B, 110 °C, 0,55 bar H_2) : (2*S*,4*S*) : 16,8 min ; (2*R*,4*R*) : 17,8 min.

7.1.3. *syn*-3-hydroxy-5-méthyl-tétrahydrofuran-2-one (*syn*-A4a)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,56 - 4,48 (m, 2H, C*H*O), 2,72 (ddd, ^3J = 5,0 et 8,3 Hz, ^2J = 12,4 Hz, 1H, C*H*H trans par rapport à OH), 1,86 (ddd, ^3J = 10,8 et 10,9 Hz, ^2J = 12,4 Hz, 1H, CH*H* cis par rapport à OH), 1,47 (d, ^3J = 6,2 Hz, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 177,9 (COO), 73,7 (CHMe), 68,9 (CHOH), 38,7 (CH_2), 20,8 (CH_3). **MS** (CI, NH_3) *m/z* (%) : 134 (M^+, 100). **$[\alpha]_D^{20}$** (c = 0,8, méthanol) = + 3,6 ° (2*R*, 4*S*). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 3,5 min ; (Cydex-B, 110 °C, 0,55 bar H_2) : (2*S*,4*R*) : 13,1 min ; (2*R*,4*S*) : 14,1 min.

7.2. Hydrogénation du 2,4-dioxo-5,5-diméthylhexanoate d'éthyle (A1b)

7.2.1. 2-hydroxy-4-oxo-5,5-diméthylhexanoate d'éthyle (**A2b**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,49 (m, 1H, C*H*OH), 4,26 (q, ^3J = 7,1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3,3 (s br, 1H, O*H*), 3,04 (d, ^3J = 4,6 Hz, 2H, CH_2), 1,30 (t, ^3J = 7,1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,17 (s, 9H, ^{t}Bu). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 213,7 (CO), 173,9 (COO), 67,1 (CHOH), 61,6 (CH_2CH_3), 44,0 (CMe_3), 40,3 (C H_2), 26,0 ($C(CH_3)_3$), 14,0 (CH_2CH_3). **MS** (EI) *m/z* (%) : 202 (M^+, 8), 145 (M^+ - ^{t}Bu, 24), 129 (M^+ - CO_2Et, 11), 117 (M^+ - ^{t}BuCO, 42), 85 (^{t}BuCO, 30), 57 (^{t}Bu, 100). **SMHR**, $C_{10}H_{18}O_4$: calculé : 202,1205 ; trouvé : 202,1183. $[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,7, acétone) = + 13,6 ° (83 % ee (*R*)). **IR** (pur) : ν : 1731 cm^{-1} (vs), 1705 cm^{-1} (vs). **Temps de rétention** (BPX5, 115 °C, 0,2 bar N_2) : 7,2 min ; (Cydex-B, 120 °C, 0,7 bar H_2) : (-) : 14,4 min ; (+) : 15,1 min.

7.2.2. *anti*-3-hydroxy-5-tertiobutyl-tetrahydrofuran-2-one (*anti*-**A4b**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,45 (dd, ^3J = 6,1 et 8,4 Hz, 1H, C*H*OH), 4,38 (dd, ^3J = 5,4 et 8,1 Hz, 1H, C*H*^{t}Bu), 2,32 (ddd, ^3J = 5,4 et 8,4 Hz, ^2J = 13,9 Hz, 1H, C*H*H cis par rapport à OH), 2,19 (ddd, ^3J = 6,1 et 8,1 Hz, ^2J = 13,9 Hz, 1H, CH*H* trans par rapport à OH), 0,93 (s, 9H, ^{t}Bu). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 177,4 (COO), 86,5 (CH^{t}Bu), 68,0 (CHOH), 34,1 (CMe_3), 31,1 (CH_2), 24,9 ($C(CH_3)_3$). **MS** (CI, NH_3) *m/z* : 159 (MH^+), 176 (M + NH_4^+) ; (EI) *m/z* (%) : 103 (11), 84 (5), 70 (52), 57 (^{t}Bu, 100). **SMHR**, $C_8H_{14}O_3$: calculé : 158,0943 ; trouvé : 158,0903. $[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,8, acétone) = + 59,0 ° (97 % ee). **temps de rétention** (BPX5, 115 °C, 0,2 bar N_2) : 4,8 min ; (Cydex-B, 120 °C, 0,7 bar H_2) : (-) : 27,0 min ; (+) : 31,1 min.

7.2.3. *syn*-3-hydroxy-5-tertiobutyl-tetrahydrofuran-2-one (*syn*-**A4b**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,52 (dd, ^3J = 8,5 et 11,2 Hz, 1H, C*H*OH), 4,09 (dd, ^3J = 5,1 et 11,2 Hz, 1H, C*H*^{t}Bu), 2,51 (ddd, ^3J = 5,1 et 8,5 Hz, ^2J = 12,4 Hz, 1H, C*H*H trans par rapport à OH), 1,98 (ddd, ^3J = 11,2 et 11,2 Hz, ^2J = 12,4 Hz, 1H, CH*H* cis par rapport à OH), 0,96 (s, 9H, ^{t}Bu). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 177,3 (COO), 84,1 (CH^{t}Bu), 69,0 (CHOH), 33,4 (CMe_3), 32,2 (CH_2), 24,9 ($C(CH_3)_3$). **MS** (CI, NH_3) *m/z* : 159 (MH^+), 176 (M + NH_4^+). MS (EI) *m/z* (%) : 103 (11), 84 (5), 70 (52), 57 (^{t}Bu, 100). **SMHR**, $C_8H_{14}O_3$: calculé : 158,0943 ; trouvé : 158,0903. $[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,2, acétone) = + 2,5 ° (ee non déterminé). **Temps de rétention** (BPX5, 115 °C, 0,2 bar N_2) : 4,1 min ; (Cydex-B, 120 °C, 0,7 bar H_2) : 22,5 min (énantiomères non séparés).

7.3. *Hydrogénation du 2,4-dioxo-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (A1c)*

7.3.1. 2-hydroxy-4-oxo-4-(2-thiényl)-butyrate d'éthyle (A2c)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,72 (dd, J = 1,0 et 3,8 Hz, 1H, *H* thiényl), 7,63 (dd, J = 1,0 et 4,9 Hz, 1H, *H* thiényl), 7,17 (m, 1H, *H* thiényl), 4,65 (m, 1H, C*H*OH), 4,20 (q, ^3J = 7,1 Hz, 2H, CH_2CH$_3$), 3,36 (m, 2H, CH_2), 1,27 (t, ^3J = 7,1 Hz, 3H, CH$_2$CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 190,1 (*C*O), 173,5 (*C*OO), 143,5 (*C*-2 thiényl), 134,4 (*C*H thiényl), 132,6 (*C*H thiényl), 128,2 (*C*H thiényl), 67,3 (*C*HOH), 61,9 (CH$_2$CH$_3$), 42,7 (CH$_2$), 14,0 (CH$_2$CH$_3$). **MS** (CI, NH_3) *m/z* (%) : 111 ($C_4H_3SCO^+$, 40), 229 (MH^+, 100), 246 (M + NH_4^+, 60). **SMHR**, $C_{10}H_{12}O_4S$: calculé : 228,0456 ; trouvé : 228,0466. $[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,5, acétone) = + 13,0 ° (82 % ee (*R*)). **IR** (pur) : ν : 1730 cm^{-1} (vs), 1645 cm^{-1} (vs). **Temps de rétention** (BPX5, 140 à 160 °C, 5 °C/min, 0,2 bar N_2) : 11,5 min ; (Chiralcel OD, hexane/2-propanol : 80/20, 1 mL/min, détecteur UV à 254 nm) : (-) : 11,1 min ; (+) : 12,3 min.

7.3.2. 2,4-dihydroxy-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (mélange *syn* -A3c+ *anti*-A3c)

* Isomère 1 : **RMN ^{1}H** ($CDCl_3$), signaux sélectionnés : 5,25 (dd, ^3J = 2,9 et 9,3 Hz, 1H, C*H*Ar), 4,49 (dd, ^3J = 3,3 et 8,9 Hz, 1H, C*H*OH), 4,25 (q, ^3J = 7,1 Hz, 2H, CH_2CH$_3$), 2,40-2,30 (C*H*H), 2,20-2,10 (C*H*H), 1,30 (t, ^3J = 7,1 Hz, 3H, CH$_2$CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 174,6 (*C*OO), 147,9 (*C*-2 thiényl), 124,1 (*C*H thiényl), 123,2 (*C*H thiényl), 67,8 (*C*HOH), 66,3 (*C*HOH), 61,5 (CH$_2$CH$_3$), 42,4 (CH$_2$), 13,8 (CH$_2$CH$_3$).

* Isomère 2 : **RMN ^{1}H** ($CDCl_3$), signaux sélectionnés : 5,32 (dd, ^3J = 4,1 et 9,0 Hz, 1H, C*H*Ar), 4,35 (dd, ^3J = 3,7 et 8,3 Hz, 1H, C*H*OH), 4,25 (q, ^3J = 7,1 Hz, 2H, CH_2CH$_3$), 2,40-2,10 (CH_2), 1,30 (t, ^3J = 7,1 Hz, 3H, CH$_2$CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 174,3 (*C*OO), 147,4 (*C*-2 thiényl), 124,3 (*C*H thiényl), 123,6 (*C*H thiényl), 69,0 (*C*HOH), 67,6 (*C*HOH), 61,5 (CH$_2$CH$_3$), 42,4 (CH$_2$), 13,8 (CH$_2$CH$_3$).

SMHR, $C_{10}H_{14}O_4S$: calculé : 230,0613 ; trouvé : 230,0610.

Temps de rétention (BPX5, 140 à 160 °C, 5 °C/min, 0,2 bar N_2) : 10,3 et 10,6 min.

7.3.3. *anti*-3-hydroxy-5-(2-thiényl)-tetrahydrofuran-2-one (*anti*-A4c)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,34 (dd, J = 1,2 et 5,1 Hz, 1H, *H*-5 thiényl), 7,08 (dd, J = 0,9 et 1,7 Hz, 1H, *H* thiényl), 6,97 (m, 1H, *H* thiényl), 5,88 (dd, ^3J = 3,8 et 7,7, 1H, C*H*Ar), 4,66 (dd, ^3J = 8,0 et 8,0, 1H, C*H*OH), 2,70-2,58 (m, 2H, CH_2). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 177,0 (*C*OO), 141,3 (*C*-2 thiényl), 127,0-126,0 (*C*H thiényl), 75,0 (*C*HAr), 67,2 (*C*HOH), 37,9 (CH$_2$). **MS** (CI, NH_3) *m/z* (%) : 111 ($C_4H_3SCO^+$, 100), 185 (MH^+, 100),

202 (M + NH_4^+, 60). **SMHR**, $C_8H_8O_3S$: calculé : 184,0194 ; trouvé : 184,0184. **Temps de rétention** (BPX5, 140 à 160 °C, 5 °C/min, 0,2 bar N_2) : 6,6 min ; (Chiralcel OD, hexane/2-propanol : 80/20, 1 mL/min, détecteur UV à 254 nm) : (-) : 17,4 min ; (+) : 20,9 min.

7.3.4. *syn*-3-hydroxy-5-(2-thiényl)-tetrahydrofuran-2-one (*syn*-**A4c**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,39 (dd, *J* = 1,2 et 5,1 Hz, 1H, *H*-5 thiényl), 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, *H*-3 thiényl), 7,00 (m, 1H, *H*-4 thiényl), 5,58 (dd, ^3J = 5,2 et 11,1, 1H, C*H*Ar), 4,67 (dd, ^3J = 8,0 et 11,5, 1H, C*H*OH), 3,03 (m, 1H, C*H*H), 2,45-2,30 (m, 1H, CH*H*). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 177,0 (*C*OO), 140,0 (*C*-2 thiényl), 127,0-126,0 (*C*H thiényl), 73,4 (*C*HAr), 68,6 (*C*HOH), 39,1 (*C* H_2). **MS** (CI, NH_3) *m/z* (%) : 111 ($C_4H_3SCO^+$, 100), 185 (MH^+, 100), 202 (M + NH_4^+, 60). **SMHR**, $C_8H_8O_3S$: calculé : 184,0194 ; trouvé : 184,0184. **Temps de rétention** (BPX5, 140 à 160 °C, 5 °C/min, 0,2 bar N_2) : 6,9 min.

7.3.5. 2-hydroxy-4-(2-thiényl)butyrate d'éthyle (**A7c**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,12 (m, 1H, H thiényl), 6,91 (m, 1H, H thiényl), 6,82 (m, 1H, H thiényl), 4,25 (q, ^3J = 7,1 Hz, 2H, C$H_2$$CH_3$), 4,20 (m, 1H, C*H*OH), 3,00 (m, 2H, ArCH_2), 2,25-1,90 (m, 2H, CH_2CHOH), 1,27 (t, ^3J = 7,1 Hz, 3H, CH_2CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 174,6 (*C*OO), 143,4 (*C*-2 thiényl), 126,6 (*C*H thiényl), 124,3 (*C*H thiényl), 122,9 (*C*H thiényl), 69,2 (*C*HOH), 61,3 (CH_2CH_3), 35,7 (ArCH_2), 24,8 (CH_2), 13,7 (CH_2CH_3). **MS** (CI, NH_3) *m/z* (%) : 111 ($C_4H_3SCH_2CH_2^+$, 80), 215 (MH^+, 80), 232 (M + NH_4^+, 100). **Temps de rétention** (BPX5, 140 à 160 °C, 5 °C/min, 0,2 bar N_2) : 5,0 min ; (Chiralcel OD, hexane/2-propanol : 80/20, 1 mL/min, détecteur UV à 254 nm) : 5,4 et 6,0 min.

*7.4. Hydrogénation du 3,5-dioxohexanoate de méthyle (**B1**)*

7.4.1. Produits d'hydrogénation

7.4.1.1. 3-hydroxy-5-oxohexanoate de méthyle (**B2**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,43 (m, 1H, C*H*OH), 3,66 (s, 3H, CH_3OCO), 3,45 (d, ^3J = 3,8 Hz, 1H, O*H*), 2,64 (d, ^3J = 7,3 Hz, 1H, C*H*HCO), 2,63 (d, ^3J = 5,1 Hz, 1H, CH*H*CO), 2,48 (d, ^3J = 6,8 Hz, 1H, C*H*HCOO), 2,47 (d, ^3J = 6,1 Hz, 1H, CH*H*COO), 2,15 (s, 3H, CH_3CO). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 208,1 (*C*O), 172,0 (*C*OO), 64,1 (*C*HOH), 51,6 ($COOCH_3$), 49,0 (CH_2CO), 40,4 (CH_2COO), 30,5 (CH_3CO). **MS** (CI, NH_3) *m/z* (%) : 160 (M^+, 100), 161 (MH^+, 70), 178 (M + NH_4^+, 65). **SMHR**, $C_7H_{13}O_4$: calculé :

161,0814 ; trouvé : 161,0810. $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1,1, chloroforme) = + 10,0 ° (67 % ee (*R*)). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 8,1 min. **Temps de rétention du produit trifluoroacétylé** (Cydex-B, 95 °C, 0,75 bar H_2) : (*S*) : 10,5 min ; (*R*) : 10,7 min.

7.4.1.2. 5-oxohexanoate de méthyle (**B7**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,66 (s, 3H, CH_3OCO), 2,50 (t, ^3J = 7,1 Hz, 2H, CH_2CO), 2,34 (t, ^3J = 7,1 Hz, 2H, CH_2COO), 2,13 (s, 3H, CH_3CO), 1,88 (tt, ^3J = 7,1 et 7,1 Hz, 2H, CH_2). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 207,9 (CO), 173,2(COO), 51,1 ($COOCH_3$), 42,0 (CH_2CO), 32,6 (CH_2COO), 29,5 (CH_3CO), 18,4 (CH_2). **MS** (CI, NH_3) : 145 (MH^+), 162 ($M + NH_4^+$) ; (EI) *m/z* (%) : 144 (M^+, 2), 112 (20), 85 (22), 74 (34); 43 (CH_3CO, 100). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 4,4 min.

7.4.1.3. *anti*-3,5-dihydroxyhexanoate de méthyle (*anti*-**B3**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,43-4,08 (m, 2H, 3-*H*, 5-*H*), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 2,73-2,38 (m, 2H, 2-*H*), 1,83-1,62 (m, 2H, 4-*H*), 1,33 (d, ^3J = 6,5 Hz, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 172,7 (COO), 65,1 (CHO), 64,3 (CHO), 51,5 (CH_3OCO), 43,8 (CH_2), 41,3 (CH_2), 23,3 (CH_3). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 11,1 min (sous forme CH_3-CH(OH)CH_2CH=$CHCO_2$Me : déshydratation dans l'injecteur de la CPG).

7.4.1.4. *syn*-3,5-dihydroxyhexanoate de méthyle (*syn*-**B3**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,43-4,08 (m, 2H, 3-*H*, 5-*H*), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 2,73-2,38 (m, 2H, 2-*H*), 1,83-1,62 (m, 2H, 4-*H*), 1,23 (d, ^3J = 6,5 Hz, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 172,4 (COO), 68,4 (CHO), 67,7 (CHO), 51,5 (CH_3OCO), 43,9 (CH_2), 41,7 (CH_2), 23,4 (CH_3). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 11,1 min (sous forme CH_3-CH(OH)CH_2CH=$CHCO_2$Me : déshydratation dans l'injecteur de la CPG).

7.4.1.5. *anti*-4-hydroxy-6-méthyl-tétrahydropyran-2-one (*anti*-**B4**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,87 (m, 1H, 6C*H*Me), 4,38 (m, 1H, C*H*OH), 2,85 (br, 1H, O*H*), 2,72 (m, 1H, 3-*H*), 2,62 (m, 1H, 3-*H*), 2,00 (m, 1H, 5-*H*), 1,72 (m, 1H, 5-*H*), 1,41 (d, 3H, ^3J = 6,4 Hz, CH_3). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 171,4 (COO), 72,4 (CHOMe), 62,2 (CHOH), 38,1 (C-5), 37,3 (C-3), 20,3 (CH_3C(O)). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 20,5 min.

7.4.1.6. *syn*-4-hydroxy-6-méthyl-tétrahydropyran-2-one (*syn*-**B4**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,29 (m, 1H, C*H*Me), 4,18 (m, 1H, C*H*OH), 2,83 (ddd, ^4J = 1,3 Hz, ^3J = 5,9 Hz, ^2J = 17,1 Hz, 1H, *H*-3 trans par rapport à OH), 2,40 (dd, ^3J = 8,0 Hz, ^2J = 17,1 Hz, 1H, *H*-3 cis par rapport à OH), 2,20 (m, 1H, *H*-5 trans par rapport à OH), 1,52 (ddd, J = 9,5, 11,7 et 13,7 Hz, 1H, *H*-5 cis par rapport à OH), 1,33 (d, ^3J = 6,4 Hz, 3H, C*H*$_3$). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 171,3 (*C*OO), 73,8 (*C*HMe), 63,4 (*C*HOH), 39,3 (*C*-5), 39,0 (*C*-3), 21,2 (*C*H$_3$). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 19,2 min.

7.4.1.7. 5,6-dihydro-6-méthylpyran-2-one (**B5**)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 6,85 (ddd, ^3J = 2,8, 5,7 et 9,8 Hz, 1H, *H*-4), 5,95 (ddd, ^4J = 1,2 et 2,6 Hz, ^3J = 9,8 Hz, 1H, *H*-3), 4,55 (m, 1H, C*H*O), 2,30 (m, 2H, C*H*$_2$), 1,40 (d, ^3J = 6,3 Hz, 3H, C*H*$_3$). **RMN ^{13}C{^{1}H}** ($CDCl_3$) : 164,6 (*C*OO), 145,1 (*C*-4), 121,2 (*C*-3), 74,4 (*C*HO), 31,0 (*C*H$_2$), 20,7 (*C*H$_3$). $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1, éthanol) = + 206 ° (*S*). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 4,1 min ; (Cydex-B, 95 °C, 0,75 bar H_2) : (*S*) : 10,3 min ; (*R*) : 10,8 min.

7.4.1.8. 6-méthyl-tétrahydropyran-2-one (**B6**)

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) : 172,0 (*C*OO), 77,0 (*C*H(O)), 29,5 (*C*H$_2$), 29,2 (*C*H$_2$), 21,6 (*C*H$_2$), 18,5 (*C*H$_3$).

MS (CI, NH_3) : 115 (MH^+), 132 ($M + NH_4^+$).

Temps de rétention (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 4,7 min.

7.4.2. Formation des acétals **B9**

Environ 20 mg du résidu obtenu après évaporation du solvant de réaction sont dissous dans 5 mL de 2,2-diméthoxypropane et 2 mg d'acide paratoluènesulfonique sont ajoutés. La solution est agitée à reflux pendant 2 h.

7.4.2.1.*anti*-6-méthoxycarbonylméthyl-2,2,4-triméthyl-1,3-dioxolane (*anti*-**B9**)

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) : 171,3 (*C*OO), 100,3 (*C*(CH$_3$)$_2$), 63,3 (*C*H(O)), 62,5 (*C*H(O)), 51,5 (CH$_3$O*C*O), 40,4 (*C*H$_2$), 39,2 (*C*H$_2$), 24,7 (*C*H$_3$-2), 21,6 (*C*H$_3$-4). **MS** (CI, NH_3) *m/z* : 203 (MH^+), 220 ($M + NH_4^+$) ; (EI) *m/z* (%) : 187 (M - Me, 64), 127 (63), 85 (100), 59 (CO_2Me, 94), 43 (88). **temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 9,8 min ; (Cydex-B, 90 °C, 0,75 bar H_2) : (3*R*,5*S*) : 15,2 min ; (3*S*,5*R*) : 16,5 min.

7.4.2.2. *syn*-6-méthoxycarbonylméthyl-2,2,4-triméthyl-1,3-dioxolane (*syn*-**B9**)

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) : 171,3 (COO), 98,6 ($C(CH_3)_2$), 65,8 (CH(O)), 64,8 (CH(O)), 51,5 (CH_3OCO), 41,1 (CH_2), 38,1 (CH_2), 30,0 (CH_3-2), 22,0 (CH_3-4), 19,6 (CH_3-2). **MS** (CI, NH_3) *m/z* : 203 (MH^+), 220 ($M + NH_4^+$) ; (EI) *m/z* (%) : 187 (M - Me, 64), 127 (63), 85 (100), 59 (CO_2Me, 94), 43 (88). **Temps de rétention** (BPX5, 90 °C, 0,2 bar N_2) : 11,0 min ; (Cydex-B, 90 °C, 0,75 bar H_2) : (3*R*,5*R*) : 17,0 min ; (3*S*,5*S*) : 17,5 min.

7.4.3. Formation de la lactone déshydratée **B5**

Environ 20 mg du résidu obtenu après évaporation du solvant de réaction sont dissous dans 5 mL de toluène et 2 mg d'acide paratoluènesulfonique sont ajoutés. La solution est agitée à reflux pendant 10 h.

Caractéristiques : cf p. 163.

Références bibliographiques

1 Stinson, S.C., *Chem. & Eng. News*, **1998**, sept. 21, 83.
2 Stinson, S.C., *Chem. & Eng. News*, **1995**, oct 9, 44.
3 Brack, A., Hors-série *Pour la science*, **1998**, *juillet*, 36.
4 Angerbauer, R., *3rd International Conference on the Scale-up of Chemical Processes*, Jersey, September 21-24, **1998**.
5 Juaristi, E., *Anales de Quimica Int. Ed.*, **1997**, *93*, 135.
6 Richards, A. ; McCague, R., *Chemistry & Industry*, **1997**, *June 2*, 422.
7 Blaser, H.-U. ; Spindler, F., *Topics in Catalysis*, **1997**, *4*, 275.
8 Taber, D.F. ; Deker, P.B. ; Silverberg, L.J., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5990.
9 a) Corey, E.J. ; Link, J.O., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 442.
b) Hong, C.Y. ; Kado, N. ; Overman, L.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11028.
c) Taber, D.F. ; Silverberg, L.J. ; Robinson, E.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6639.
10 Schneider, C. , *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1375.
11 a) Rosen, T. ; Heathcock, C.H., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4909.
b) Yadav, V.K. ; Kapoor, K.K., *Indian J. Chem. Sec B*, **1996**, *35*, 1125.
12 a) Noyori, R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley : New York, **1994**.
b) Nógrádi, M., *Stereoselective Synthesis*, VCH : Weinheim ; NewYork, **1995**.
c) Ojima, I., Ed., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH : New York, **1993**.
13 a) Racherla, U.S. ; Brown, H.C., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 401.
b) Brown, H.C. ; Randad, R.S. ; Bhat, K.S. ; Zaïdlewicz, M. ; Racherla, U.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2389.
c) Weber, B. ; Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 228.
d) Noyori, R. ; Suga, S. ; Kawai, K. ; Okada, S. ; Kitamura, M; ; Ogumi, N. ; Hayashi, M. ; Kaneko, T. ; Matsuda, Y., *J. Organomet, Chem.*, **1990**, *382*, 19.
14 a) Hayashi, T. ; Matsumoto, Y. ; Ito, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3426.
b) Sato, M. ; Miyama, N. ; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 231.
c) Zhang, J. ; Lou, B. Guo, G. ; Dai, L., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1670.
15 Hinterding, K. ; Jacobsen, E.N., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2164.
16 Schmid, R. ; Broger, E.A., *Abstract of Chiral Europe 94*, Nice, **1994**.
17 a) Itsuno, S., *Organic Reactions*, **1998**, *52*, chap. 2.
b) Caille, J.C. ; Bulliard, M. ; Laboue, B., *Informations Chimie*, **1995**, *369*, 133.
18 Bhaskar Reddy, G. ; Minami, T. ; Hanamoto, T. ; Hiyama, T., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5752.
19 a) Noyori, R. ; Tomino, I. ; Nishizawa, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5843.
b) Ramachandran, P.V. ; Teodorovic, A.V. ; Gong, B. ; Brown, H.C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1075.
20 Corey, E.J. ; Helal, C.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1986.
21 a) Tschaen, D.M. ; Abramson, L. ; Cai, D. ; Desmond, R. ; Dolling, U.-H. ; Frey, L. ; Karady, S. ; Shi, Y.-J. ; Verhoeven, T.R., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4324.
b) Shi, Y.-J. ; Cai. D. ; Dolling, U.-H. ; Douglas, A.W. ; Tschaen, D.M. ; Verhoeven, T.R., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6409.
c) Jones, T.K. ; Mohan, J.J. ; Xavier, L.C. ; Blacklock, T.J. ; Mathre, D.J. ; Sohar, P. ; Turner Jones, E.T. ; Reamer, R.A. ; Roberts, F.E. ; Grabowski, E.J.J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 763.
d) Larsen, L.D. ; Corley, E.G. ; King, A.O. ; Carroll, J.D. ; Davis, P. ; Verhoeven, T.R. ; Reider, P.J. ; Labelle, M. ; Gauthier, J.Y. ; Xiang, Y.B. ; Zamboni, R.J., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3398.
22 Nishiyama, H. ; Kondo, M. ; Nakamura, T. ; Itoh, K., *Organometallics*, **1991**, *10*, 500.
23 Nakamura, K. ; Higaki, M. ; Ushio, K; Oka, S. ; Ohno, A., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4213.
24 Federsel, H.-J., *Endeavour*, **1994**, *18*, 164.
25 a) Izumi, Y., *Adv. Cat.*, **1983**, 32, 215.
b) Blaser, H.-U. ; Müller, M., "Enantioselective Catalysis by Chiral Solids: Approaches and Results", in Guisnet, M. ; Barrault, J. ; Bouchoule, C. ; Duprez, D. ; Pérot, G. ; Maurel, R. ; Montassier, C., eds, *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals II*, p.73, Elsevier, Amsterdam, **1991**.
26 Knowles, W.S. ; Sabacky, M.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1445.
27 Horner, L. ; Siegel, H. ; Büthe, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *7*, 942.
28 Osborn, J.A. ; Jardine, F.H. ; Young, J.F. ; Wilkinson, J., *J. Chem. Soc. (A)*, **1966**, 1711.
29 Dang, T.-P. ; Kagan, H.B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 481.
30 Knowles, W.S. ; Sabacky, M.J. ; Vineyard, B.D. ; Weinkauff, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2567.

31 a) Robin, F. ; Mercier, F. ; Ricard, L. ; Mathey, F. ; Spagnol, M., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *3*, 1365.
b) Stoop, R.M. ; Mezetti, A. ; Spindler, F., *Organometallics*, **1998**, *17*, 668.
c) Imamoto, T. ; Watanabe, J. ; Wada, Y. ; Masuda, H. ; Yamada, H. ; Tsuruta, H. ; Matsukawa, S. ; Yamaguchi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1635.

32 Miyashita, A. ; Yasuda, A. ; Takaya, H. ; Toriumi, K. ; Ito, T. ; Souchi, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932.

33 a) Yoshikawa, S. ; Saburi, I.T. ; Ishii, Y. ; Akutagawa, S., *US Patent*, **1987**, 4691037.
b) Taketomi, T. ; Kumobayashi, H., *US Patent*, **1990**, 4906773.
c) Sayo, N. ; Saito, T. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R. ; Takaya, H., *US Patent*, **1990**, 4916252.
d) Sayo, N. ; Saito, T. ; Okeda, Y. ; Nagashima, H. ; Kamohayashi, H., *US Patent*, **1991**, 4981992.

34 a) Benincori, T. ; Brenna, E. ; Sannicolò, F. ; Trimarco, L. ; Antognazza, P. ; Cesarotti, E. ; Demartin, F. ; Pilati, T., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6244.
b) Benincori, T. ; Brenna, E. ; Sannicolò, F. ; Trimarco, L. ; Antognazza, P. ; Cesarotti, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 685.
c) Murata, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Synlett*, **1991**, 827.
d) Yamamoto, N. ; Murata, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1085.
e) Mashima, K. ; Kusano, K-h. ; Sato, N. ; Matsumura, Y-i. ; Nozaki, K. ; Kumobayashi, H. ; Sayo, N. ; Hori, Y. ; Ishizaki, T. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3064.
f) Zhang, X. ; Mashima, K. ; Koyano, K. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H., *J. Chem. Soc., Perkin Tr. 1*, **1994**, 2309.
g) Ohta, T. ; Tonomura, Y. ; Nozaki, K. ; Takaya, H. ; Mashima, K., *Organometallics*, **1996**, *15*, 1521.

35 Schmid, R. ; Cereghetti, M. ; Heiser, B. ; Schönholzer, P. ; Hansen, H.-J., *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 897.

36 Schmid, R. ; Foricher, J. ; Cereghetti, M. ; Schönholzer, P., *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 370.

37 Miyashita, A. ; Karino, H. ; Shimamura, J. ; Chiba, T. ; Nagano, K. ; Nohira, H. ; Takaya, H., *Chem. Lett.*, **1989**, 1849.

38 Enev, V. ; Ewers, Ch.L.J. ; Harre, M. ; Nickisch, K. ; Mohr, J.T., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7092.

39 Burk, M.J. ; Feaster, J.E. ; Nugent, W.A. ; Harlow, R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10125.

40 Jiang, Q. ; Jiang, Y. ; Xiao, D. ; Cao, P. ; Zhang, X., *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1100.

41 a) Holz, J. ; Quirmbach, M. ; Schmidt, U. ; Heller, D. ; Stürmer, R. ; Börner, A., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8031.
b) Holz, J. ; Börner, A. ; Stürmer, R., *CERC3, Young Chemists Workshop, "Homogeneous Catalysis"*, 21-24 Avril 1999, Rostock.

42 Marinetti, A. ; Genêt, J.-P. ; Jus, S. ; Blanc, D. ; Ratovelomanana-Vidal, V., *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1160.

43 Pye, P.J. ; Rossen, K. ; Reamer, R.A. ; Volante, R.P. ; Reider, P.J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4441.

44 a) MacNeil, P.A. ; Roberts, N.K. ; Bosnich, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2273.
b) Bakos, J. ; Toth, I. ; Heil, B. ; Marko, L., *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *279*, 23.

45 Hayashi, T. ; Mise, T. ; Mitachi, S. ; Yamamoto, K. ; Kumada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1133.

46 Togni, A. ; Breutel, C. ; Schnyder, A. ; Spindler, F. ; Landert, H. ; Tijani, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4062.

47 Inoguchi, K. ; Sakuraba, S. ; Achiwa, K., *Synlett*, **1992**, 169.

48 a) Takaya, H. ; Mashima, K. ; Koyana, K. ; Yagi, M. ; Kumobayashi, H. ; Taketomi, T. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 629.
b) Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R., *Org. Synth.*, **1988**, *67*, 20.
c) Zhang, X. ; Mashima, K. ; Koyano, K. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7283.
d) Schmid, R. ; Broger, E.A. ; Cereghetti, M. ; Crameri, Y. ; Forecher, J. ; Lalonde, M. ; Müller, R.K. ; Scalone, M. ; Schoettel, G. ; Zutter, U., *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 131.

49 Burk, M.J. ; Feaster, J.E. ; Nugent, W.A. ; Harlow, R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10125.

50 Takahashi, H. ; Hattori, M. ; Chiba, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4477.

51 a) Mortreux, A. ; Petit, F. ; Buono, G. ; Peiffer, G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, *4*, 631.

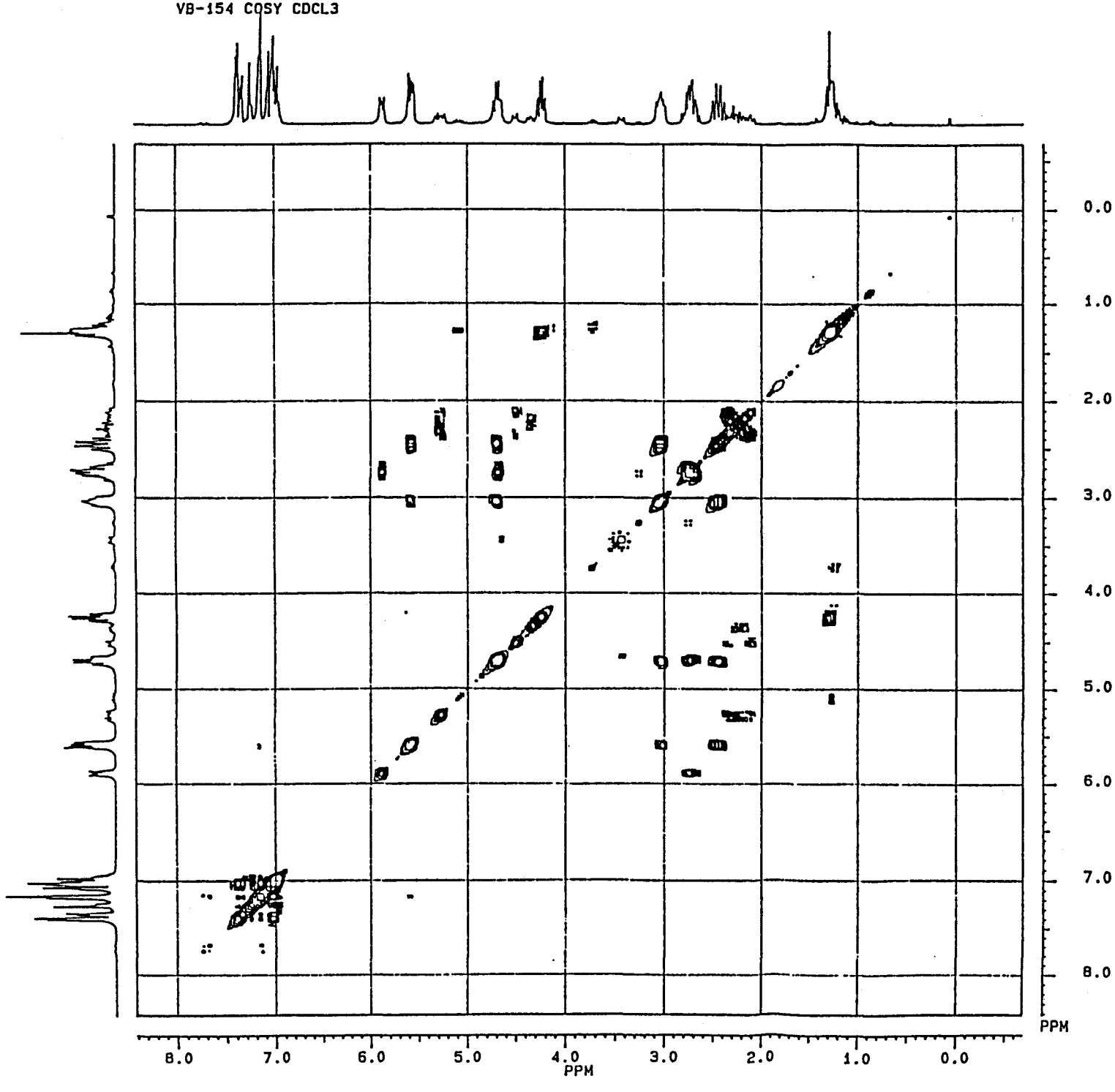
b) Hatat, C. ; Karim, A. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Petit, F., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3675.
c) Roucoux, A. ; Thieffry, L. ; Carpentier, J.-F. ; Devocelle, M. ; Méliet, C. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A., *Organometallics*, **1996**, *15*, 2440.
52 a) Spindler, F. ; Pugin, B. ; Blaser, H.-U., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 558.
b) Krause, H.W. ; Bhatnagar, A.K., *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *302*, 265.
c) Spogliarich, R. ; Farnetti, E. ; Kaspar, J. ; Graziani, M. ; Cesarotti, E., *J. Mol. Catal.*, **1989**, *50*, 19.
d) Mashima, K. ; Akutagawa, T. ; Zhang, X. ; Takaya, H. ; Taketomi, T. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S., *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *428*, 213.
53 Ikariya, T. ; Ishii, Y. ; Kawano, H. ; Arai, T. ; Saburi, M. ; Yoshikawa, S. ; Akutagawa, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 922.
54 King, S.A. ; Dimichele, L., *Catalysis of Organis Reactions*, éditeurs : Scaros, M. ; Prunier, M., Marcel Dekker, inc. : New York, **1995**, *62*, 157.
55 Ager, D.J. ; Laneman, S.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3327.
56 Taber, D.F. ; Silverberg, L.J., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4227.
57 Noyori, R. ; Ohta, M. ; Hsiao, Y. ; Kitamura, M. ; Ohta, T. ; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7117.
58 Noyori, R. ; Ohkuma, T. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5856.
59 Mashima, K. ; Matsumara, Y-i. ; Kusano, K-h. ; Kumobayashi, H. ; Sayo, N. ; Hori, Y. ; Ishizaki, T. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 609.
60 Kitamura, M. ; Tokunaya, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R., *Org. Synth.*, **1993**, *71*, 1.
61 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.
62 Heiser, B. ; Broger, E.A. ; Crameri, Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 51.
63 a) Genêt, J.-P. ; Mallart, S. ; Pinel, C. ; Juge, S. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 43.
b) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Mallart, S. ; Juge, S. ; Cailhol, N. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5343.
c) Hapiot, F. ; Agbossou, F. ; Méliet, C. ; Mortreux, A. ; Rosair, G.M. ; Welch, A.J., *New J. Chem.*, **1997**, *21*, 1161.
64 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.
65 Mezetti, A. ; Tschumper, A. ; Consiglio, G., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 49.
66 Ojima, I. ; Kogure, T., *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *195*, 239.
67 Carpentier, J.-F. ; Mortreux, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1083.
68 Chiba, M. ; Takahashi, T. ; Takahashi, T. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3675.
69 Halpern, J., *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D., Ed., Academic Press, London, **1985**, *5*, 41.
70 Toros, S. ; Heil, B. ; Kollar, L. ; Marko, L., *Acta. Chim. Hong.*, **1985**, *119*, 135.
71 Gladysz, J.A. ; Huang, Y.-H., *J. Chem. Educ.*, **1988**, *65*, 298.
72 Fujitsu, H. ; Matsumura, E. ; Takeshita, K. ; Mochida, I., *J. Chem. Soc., Perkin Tr 1*, **1981**, 2650.
73 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.
74 Chiba, T. ; Miyashita, A. ; Nohira, H. ; Takaya, H., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2351.
75 Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Mallart, S. ; Pfister, X. ; Bischoff, L. ; Caño de Andrade, M.C. ; Darses, S. ; Galopin, C. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 675.
76 Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R. ; Takaya, H., *Eur. Patent*, **1988**, 295890, to Takasago Int. Corp..
77 Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 855.
78 a) Broger, E.A. ; Crameri, Y., *US Patent*, **1983**, 4539411, 4620013, to Hoffmann-La Roche.
b) Broger, E.A. ; Crameri, Y., *Eur. Patent*, **1985**, 158875, *US Patent*, **1985**, 4652657, to Hoffmann-La Roche.
c) Broger, E.A. ; Crameri, Y., *Eur. Patent*, **1985**, 218970, *US Patent*, **1990**, 5142063, to Hoffmann-La Roche.
79 a) Roucoux, A. ; Devocelle, M. ; Carpentier, J.-F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A., *Synlett*, **1995**, 358.

b) Pasquier, C. ; Naili, S. ; Pelinski, L. ; Brocard, J. ; Mortreux, A. ; Agbossou, F., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 193.
80 Spindler, F. ; Pittelkow, U. ; Blaser, H.U., *Chirality*, **1991**, *3*, 370.
81 Burk, M.J. ; Kalberg, C.S. ; Pizzano, A., *CERC3, Young Chemists Workshop, "Homogeneous Catalysis"*, 21-24 Avril 1999, Rostock.
82 Burk, M.J. ; Kalberg, C.S. ; Pizzano, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4345.
83 Mashima, K. ; Kusano, K-h. ; Ohta, T. ; Noyori, R. ; Takaya, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1208.
84 Noyori, R. ; Ikeda, T. ; Ohkuma, T. ; Widhalm, M. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Sayo, N ; Saito, T. ; Taketomi, T. ; Kumobayashi, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9134.
85 Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Hashiguchi, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2675.
86 Knowles, W.S., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 106.
87 Burk, M.J. ; Gross, M.F. ; Harper, G.P. ; Kalberg, C.S. ; Lee, J.R. ; Martinez, J.P., *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 37.
88 Burk, M.J. ; Harper, G.P. ; Kalberg, C.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4423.
89 Genêt, J.-P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Caño de Andrade, M.C. ; Pfister, X. ; Guerreiro, P. ; Lenoir, J.Y., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4801.
90 Greck, C. ; Genêt, J.-P., *Synlett*, **1997**, *7*, 741.
91 a) Greck, C. ; Bischoff, L. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1989.
b) Greck, C. ; Ferreira, F. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2031.
c) Ferreira, F. ; Greck, C. ; Genêt, J.-P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, *134*, 615.
92 Girard, A. ; Greck, C. ; Ferroud, D. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7967.
93 Hayashi, T. ; Katsumura, M. ; Konishi, M. ; Kumada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 425.
94 Yoshikawa, K. ; Yamamoto, N. ; Murata, M. ; Awano, K. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 13.
95 a) Takeda, H. ; Tachinami, T. ; Aburatani, M. ; Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 363.
b) Takeda, H. ; Tachinami, T. ; Aburatani, M. ; Takahashi, H. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 367.
c) Takahashi, H. ; Sakuraba, S. ; Takeda, H. ; Achiwa, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5876.
96 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.
97 Devocelle, M. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A., *Synlett*, **1997**, 1306.
98 Toros, S. ; Kollar, L. ; Heil, B. ; Marko, L., *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *232*, C17.
99 a) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2931.
b) Ohkuma, T. ; Kitamura, M. ; Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5509.
c) Gautier, I. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Savignac, P. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7721.
d) Tranchier, J.-P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2951.
e) Bertus, P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Touati, A.R. ; Homri, T. ; Ben Hassine, B., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3175.
f) Bertus, P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Touati, A.R. ; Homri, T. ; Ben Hassine, B., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1369.
100 Noyori, R., *Acta Chemica Scandinavica*, **1996**, *50*, 380.
101 Masamune, S. ; Choy, W. ; Petersen, J.S., Rita, L.R., *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, 1.
102 Nishi, T. ; Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6327.
103 Kagan, H.B. ; Fiaud, J.C., *Top. Stereochem.*, **1988**, *18*, 249.
104 Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 1.
105 a) Genêt, J.-P. ; Caño de Andrade, M.C. ; Ratovelomanana-Vidal, V., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2063.
b) Genêt, J.-P. ; Pfister, X. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Pinel, C. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4559.
c) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Mallart, S. ; Juge, S. ; Thorimbert, S. ; Laffitte, J.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 555.
106 Fan, Q-h. ; Yeung, C-h. ; Chan, A.S.C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 4041.
107 a) Kawano, H. ; Ishii, Y. ; Saburi, M. ; Uchida, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 87.

b) Mezetti, A. ; Consiglio, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1675.
c) Blanc, D. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Marinetti, A. ; Genêt, J.-P., *Synlett*, **1999**, 480.
108 Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 144.
109 Rychnovsky, S.D. ; Griesgraber, G. ; Zeller, S. ; Skalitsky D.J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5161.
110 a) Shao, L. ; Seki, T. ; Kawano, H. ; Saburi, M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *52*, 7699.
b) Shao, L. ; Kawano, H. ; Saburi, M. ; Uchida, Y., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1997.
111 a) Genêt, J.-P., *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 593.
b) Ferreira, F. ; Greck, C. ; Genêt, J.-P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, *134*, 615.
112 a) Zhang, X. ; Taketomi, T. ; Yoshizumi, T. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. ; Mashima, K. ; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3318.
b) Zhang, X. ; Kumobayashi, H. ; Takaya, H., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1179.
113 Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10417.
114 King, S.A. ; Thompson A.S. ; King, A.O. ; Verhoeven, T.R., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57* 6689.
115 Ohkuma, T. ; Ikehira, H. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *Synlett*, **1997**, 467.
116 a) Faller, J.W. ; Parr, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 804.
b) Faller, J.W. ; Tokunaga, M., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7359.
117 Ohkuma, T. ; Doucet, H. ; Pham, T. ; Mikami, K. ; Korenaga, T. ; Terada, M. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1086.
118 Doucet, H. ; Ohkuma, T. ; Murata, K. ; Yokozawa, T. ; Kozawa, M. ; Katayama, E. ; England, A.F. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1703.
119 Mikami, K. ; Korenaga, T. ; Terada, M. ; Ohkuma, T. ; Pham, T. ; Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 495.
120 Ohkuma, T. ; Koizumi, M. ; Doucet, H. ; Pham, T. ; Kozawa, M. ; Murata, K. ; Katayama, E. ; Yokozawa, T. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13529.
121 Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Yamakawa, M. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4872.
122 Cao, P. ; Zhang, X., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2127.
123 Schrock, R.R. ; Osborn, J.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 567.
124 Zassinovich, G. ; Mestroni, G. ; Gladiali, S., *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1051.
125 Noyori, R. ; Hashiguchi, S., *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97.
126 Fujii, A. ; Hashiguchi, S. ; Uematsu, N. ; Ikariya, T. ; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2521.
127 Jiang, Y. ; Jiang, Q. ; Zhang, X., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3817.
128 Gamez, P. ; Fache, F. ; Lemaire, M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 705.
129 Everaere, K. ; Carpentier, J.-F. ; Mortreux, A. ; Bulliard, M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 2971.
130 Baraldi, P.G. ; Manfredini, S. ; Pollini, G.P. ; Romagnoli, R. ; Simoni, D. ; Zanirato, V., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2871.
131 a) Puthuraya, K. ; Oomura,Y. ; Shimizu, N., *Brain Research*, **1985**, *332*, 165 et références citées.
b) Nakano, T. ; Ino,Y. ; Nagai,Y., *Chem. Lett.*, **1989**, 567.
c) Xie, Z.-F. ; Suemune, H. ; Sakai,K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 973.
d) Murakami, M. ; Hayashi,M. ; Ito,Y., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7910.
e) Niihata, S. ; Ebata,T. ; Kawakami, H. ; Matsushita,H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 1509.
132 Ikemoto, T. ; Sakashita, K. ; Kageyama,Y. ; Onuma, F. ; Shibuya, Y. ; Ichimura, K. ; Mori, K., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1994**, *250*, 247.
133 a) Kabeya, M. ; Hamada, Y. ; Shiori, T., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9769.
b) Okabe, M. ; Sun, R.-C. ; Zenchoff, G.B., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4392.
134 Solladié, G. ; Bauder, C. ; Rossi, L., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7774.
135 Ballini, R. ; Marcantoni, E. ; Petrini, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 490.
136 Agbossou, F. ; Carpentier, J.-F. ; Hapiot, F. ; Suisse, I. ; Mortreux, A., *Coordination Chemistry Reviews*, **1998**, *178-180*, 1615.
137 a) Daremon, C. ; Rambaud, R. ; Verniette, M., *C. R. Acad. Sci., C. Chim.*, **1971**, *273*, 1273.
b) Plusquellec, D. ; Venien, F., *C. R. Acad. Sci., C. Chim.*, **1973**, *277*, 715.
138 Ahrens, H. ; Paetow, M. ; Hoppe, D., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5327.
139 Muñoz, A.H. ; Tamariz, J. ; Jimenez, R. ; García de la Mora, G., *J. Chem. Research (S)*, **1993**, *68* ; *J. Chem. Research (M)*, **1993**, 0501.
140 a) Albinati, A. ; Bravo, P. ; Ganazzoli, F. ; Resnati, G. ; Viani, F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1405.

b) Solladié, G. ; Fréchou, C. ; Demailly, G. ; Greck, C., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1912.
141 Agbossou, F. ; Carpentier, J.-F. ; Hatat, C. ; Kokel, N. ; Mortreux, A., *Organometallics*, **1995**, *14*, 2480.
142 Hatat, C. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Petit, F., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4139.
143 Burg, A.B. ; Slota, P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2148.
144 Schmidbaur, H. ; Moertl, A., *Z. Chem.*, **1983**, *23*, 249.
145 a) Babcock, B.W. ; Dimmel, D.R. ; Graves, D.P. ; McKelvey, R.D., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 736.
b) Gerth, D.B. ; Giese, B., *J. Org. Chem.*, **1986**, *19*, 3726.
c) Mahler, U. ; Devant, R. M. ; Braun, M., *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 2035.
d) Bennett, F. ; Knight, D.W. ; Fenton, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 133.
e) Barbero, A. ; Blakemore, D.C. ; Fleming, I. ; Wesley, R.N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 1329.
146 a) Rychnovsky, S.D. ; Skalitsky D.J., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 945.
b) Evans, D.A. ; Rieger, D.L. ; Gage, J.R., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7099.
147 Crombie, L. ; Firth, P.A., *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 2852.
148 Hapiot, F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2881.
149 Thèse Hapiot, F., Université de Lille, **1994**.
150 a) Alcock, N.W. ; Brown, J.M. ; Rose, M. ; Wienand, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 47.
b) Thèse Sharma, U., Université d'Oxford, **1996**.
151 a) Jayasinghe, L.Y. ; Kodituwakku, D. ; Smallridge, A.J. ; Trewhella, M.A., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1994**, *67*, 2528.
b) North, M., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1699.
152 Toda, F. ; Tohi, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1238.
153 Itoh, T. ; Takagi, Y. ; Tsukube, H., *Trends in Organic Chemistry*, **1997**, *6*, 1.
154 Doucet, H. ; Le Gendre, P. ; Bruneau, C. ; Dixneuf, P.H. ; Souvie, J.-C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 525.
155 a) Rajanbabu, T.V. ; Ayers, T.A. ; Halliday, G.A. ; You, K.K. ; Calabrese, J.C., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6012.
b) Rajanbabu, T.V. ; Radetich, B. ; You, K.K. ; Ayers, T.A. ; Casalnuovo, A.L. ; Calabrese, J., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3429.
156 Landis, C.R. ; Halpern, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1746.
157 a) Batelaan, J.G., *Synthetic Communications* **1976**, *6*, 81.
b) Solladié, G. ; Colobert, F. ; Denni, D., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3081.
158 a) Giordano, G. ; Crabtree, R.H., *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218.
b) Thèse Abdallah Karim, Université Lille I, **1986**.
159 Uson, R. ; Oro, L.A. ; Cabeza, J.A., *Inorg. Synth.* **1985**, *23*, 126.
160 Lahoz, F.J. ; Martin, A. ; Esteruelas, M.A. ; Sola, E. ; Serrano, J.L. ; Oro, L.A., *Organometallics* **1991**, *10*, 1794.
161 Schrock, R.R. ; Osborn, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3089.

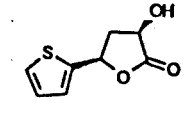
Annexe



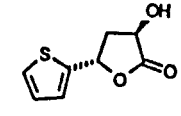
BRUKER

```
MCOA19VB.SMX
F1 PROJ:
 INTERNAL
F2 PROJ:
 INTERNAL
AU PROG:
 COSY.AU
DATE 19-1-99

SI2   2048
SI1   1024
SW2   2732.240
SW1   1366.120
NDO      1


WDW2     S
WDW1     S
SSB2     0
SSB1     0
MC2      M
PLIM ROW:
F1       8.409P
F2       -.686P
AND COLUMN:
F1       8.409P
F2       -.686P

D1    1.0000000
P1       9.20
DO     .0000030
P2       4.60
RD    0.0
PW       0.0
DE      231.30
NS        16
DS         2
NE       128
IN     .0003660
```

(^{1}H,^{1}H)COSY du mélange :



syn-A4c



anti-A4c

UNIVERSITE DES SC ET TECHN. 31717 BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE