

50 376
1999
445

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Olivier DELACROIX



**SYNTHESE DE NOUVEAUX LIGANDS DIAMINES ET
AMINOALCOOLS FERROCENIQUES CHIRAUX.**

UTILISATION EN CATALYSE HOMOGENE ASYMETRIQUE

Soutenue le 27 septembre 1999 devant la commission d'examen

Président	J.BROCARD
Rapporteurs	R.BLOCH P.MANGENEY
Examineurs	A.MORTREUX S.PICART-GOETGHELUCK

A ma famille,

A mes ami(e)s

Ce travail a été effectué au laboratoire de Synthèse Organométallique de l'Université des Sciences et Technologies de Lille 1, UPRESA 8010, sous la direction de Monsieur Jacques BROCARD.

Je lui adresse toute ma reconnaissance pour les enseignements et les conseils qu'il m'a prodigués et pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ma thèse.

Monsieur Robert BLOCH, Directeur de Recherche au CNRS au laboratoire de Réactivité et Synthèse Sélective de Paris XI, et Monsieur Pierre MANGENEY, Directeur de Recherche au CNRS au laboratoire de Chimie des Organoéléments de Paris VI m'ont fait l'honneur de bien vouloir accepter de juger ce travail. Je leur adresse mes plus vifs remerciements.

Monsieur André MORTREUX, Professeur à l'Université des Sciences et Technologies de Lille 1, a accepté de participer à ce jury. Je l'en remercie vivement.

J'exprime mes plus vifs remerciements à Madame Sophie PICART-GOETGHELUCK, maître de conférences, pour m'avoir suivi durant la thèse et pour l'amitié qu'elle m'a témoignée.

Je remercie également Monsieur Lucien MACIEJEWSKI et Mademoiselle Lydie PELINSKI, maîtres de conférences, pour les nombreux conseils qu'ils m'ont prodigués.

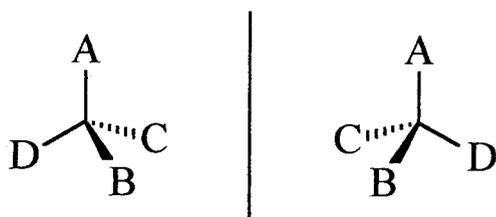
Je n'oublierai pas tous mes collègues du laboratoire avec lesquels j'ai passé de très bons moments, parfois même inoubliables.

Dans un livre publié en 1783, sous le titre : "Prolégomènes à toute métaphysique future qui pourra se présenter comme science", le philosophe Emmanuel Kant se pose une question qui se retrouvera un demi-siècle plus tard au cœur de l'une des énigmes les plus exaltantes de la science contemporaine : "Que peut-il y avoir de plus semblable , de plus égal en tout point, à ma main ou à mon oreille, que leur image dans un miroir ? Et pourtant je ne puis substituer à son modèle la main telle qu'elle est vue dans le miroir ; car si c'était une main droite, l'autre dans le miroir est une main gauche, et l'image de l'oreille droite est oreille gauche qui ne peut davantage tenir la place de l'autre".

Peu importe les conséquences philosophiques tirées de cette thèse par Kant (sur la relativité de l'entendement notamment), il avait attiré, par cette phrase, l'attention sur un sujet capital de la chimie moderne.

C'est Pasteur, en 1848, qui abordera ce sujet du point de vue chimique en remarquant que l'on pouvait séparer une molécule racémique en deux molécules "droite" et "gauche", qui ne diffèrent que par leur caractère spatial et leur propriété optique. En effet, chacune d'entre elles détourne la lumière dans un sens ou dans l'autre.

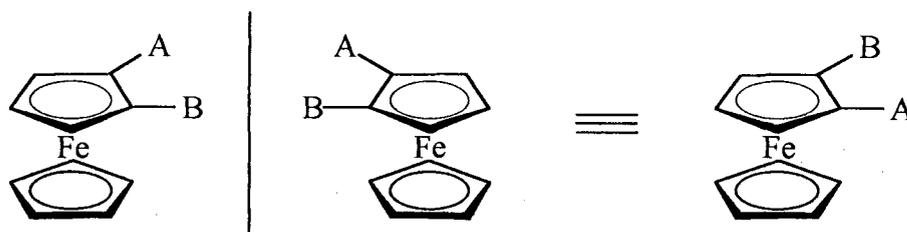
De ces travaux découleront divers ouvrages sur la dissymétrie moléculaire, notamment la "chimie dans l'espace", de Van't Hoff,¹ que l'on nomme aujourd'hui stéréochimie. Van't Hoff et Le Bel ont montré en 1874 qu'un carbone portant 4 substituants formait dans l'espace un tétraèdre et qu'en conséquence 4 groupements différents entraînaient la formation d'une molécule non superposable à son image dans un miroir.



Et c'est Lord Kelvin, en 1884, qui caractérisera le premier ce phénomène par le terme de chiralité (du grec *kheir*, la main).

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

Ce concept a depuis été élargi à d'autres molécules ne possédant pas de chiralité de type sp^3 mais une chiralité dite "planaire". C'est ce type de chiralité que l'on rencontre dans les métallocènes.



Le monde est chiral.² Nous savons aujourd'hui que l'une des propriétés les plus remarquables d'un organisme vivant en tant que tel consiste à pouvoir prélever dans son milieu ambiant des structures moléculaires symétriques pour fabriquer avec elles des composés du carbone qui sont asymétriques. Une plante, par exemple, prélève des composés minéraux, l'eau ou le gaz carbonique et s'en sert pour synthétiser des amidons ou des sucres asymétriques. Mieux, nous savons que les acides aminés grâce auxquels vivent et se reproduisent les êtres humains se présentent comme des molécules asymétriques "gauches". L'origine de ce phénomène est mystérieuse et personne n'a encore pu déterminer si cette propriété provenait de la Création ou d'étapes de l'Evolution.

L'industrie chimique, qu'elle soit cosmétique, pharmaceutique, agrochimique..., a dû prendre en compte ce phénomène,³ notamment depuis le célèbre exemple du thalidomide. Celui-ci, prescrit vers la fin des années 50 aux femmes enceintes, entraîna de multiples malformations chez les nouveaux-nés. En effet, il était donné comme sédatif mais si les 2 énantiomères (*R*) et (*S*) possédaient effectivement cette propriété, l'énantiomère (*S*) se révéla être en plus tératogène.

Désormais, la pharmacologie et l'industrie pharmaceutique ne peuvent plus laisser la dissymétrie moléculaire de côté : du dédoublement d'une molécule, active du point de vue thérapeutique, dépend trop souvent son efficacité, voire ses effets secondaires. Chaque

² a) M.Gardner, *The Ambidexterous Universe: Mirror Asymmetry and Time-Resolved Worlds*, 2nd Ed, Charles Scribner's Sons: New York, 1979 ; b) *Chirality. From Weak Bosons to the alpha Helix*, R. Janoschek, Ed.; Springer: New York, 1991.

³ *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, A.N. Collins; G.N. Sheldrake; J. Crosby, Eds.; Wiley ; New York, 1992.

nouveau produit doit être en conséquence dédoublé et les propriétés des 2 énantiomères séparés testées.⁴

En effet, essentiellement trois cas sont envisageables :

- 2 énantiomères positivement actifs : dans cette hypothèse, pas de problème, le produit peut être vendu sous forme racémique

- 1 positivement actif et 1 inactif : il s'agit dans ce cas d'un problème purement quantitatif, le second énantiomère "diluant" les effets de l'autre. Ce n'est pas encore trop gênant, il suffit d'en tenir compte pour la prescription (doubler la quantité de produit) (ex : le (*S*)-carbovir possède une activité antivirale (HIV) alors que l'énantiomère (*R*) est inactif)

- 1 positivement actif et 1 négativement actif : là, le problème n'est plus quantitatif mais qualitatif et la séparation des énantiomères est obligatoire.

Dans ce dernier cas, on retrouve la thalidomide, mais aussi, par exemple, la ketamine (Ketalar) qui sous sa forme (*S*) est un anesthésique (ce qui était le but du médicament) mais sous sa forme (*R*) est un excitant, qui de plus peut entraîner des troubles psychiques.

On voit donc bien que l'obligation de tester les 2 énantiomères de chaque médicament est une nécessité. Un autre problème vient du fait que même si un énantiomère semble inactif, et donc le médicament utilisable sous sa forme racémique, on ne peut jamais être sûr des effets secondaires et donc dans l'absolu, il serait toujours préférable de commercialiser des composés énantio- ou diastéréopurs. Cependant ceci a un coût énorme pour l'industrie pharmaceutique et celle-ci rechigne en conséquence à généraliser ceci. Elle y est de plus en plus contrainte par les autorités délivrant l'autorisation de mise sur le marché.⁵

L'évolution est très nette⁶ : le pourcentage de médicaments synthétisés sous leur forme optiquement pure est passé de 12% en 1982 à presque 100% de nos jours.

⁴ *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*; E.J. Ariens; W. Soudijn; P.B.M.W.M. Timmermans, Eds.; Blackwell; Oxford, 1983.

⁵ M.J. Cannarsa, *Chemistry & Industry*, 1996, May 20, 374.

⁶ a) Houben - Weyl Methoden der Organischen Chemie, *Steoroselective Synthesis* (Eds: G.Helmchen, J. Mulzer, R.W. Hoffmann, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, 1995-1996, Vol.A.2 ; b) A.Richards, R.McCagne, *Chemistry & Industry*, 1997, June 2, 422.

Ces chiffres montrent que la chimie moderne a besoin de méthodes efficaces pour synthétiser des composés optiquement purs.

Seebach⁷ introduit le terme d' "EPC-synthesis" (synthesis of enantiomerically pure compounds) et montre qu'il existe 3 voies de synthèse :

- résolution ou dédoublement d'un mélange racémique,⁸
- synthèse à partir d'une molécule chirale, éventuellement naturelle ("chiral-pool synthesis"), qui transfère sa chiralité,⁹
- synthèse stéréosélective ou asymétrique, à partir de composés prochiraux.

Il est évident que si un seul des énantiomères est intéressant, la voie de résolution est à écarter puisqu'elle produit à coup sûr 50% de déchet.

La synthèse à partir de composés chiraux existants est envisageable mais, outre le problème du coût des matières premières, elle est par définition limitée.

La synthèse asymétrique est donc la meilleure voie.

Elle se fait par adjonction d'un auxiliaire chiral qui induit une chiralité lors de la réaction. Divers critères doivent être pris en compte pour juger de la qualité d'une synthèse asymétrique¹⁰ :

- synthèse hautement stéréosélective
- l'enlèvement de l'auxiliaire chiral doit se faire sans racémisation du nouveau centre chiral formé
- l'auxiliaire chiral doit être récupéré avec un bon rendement et sa pureté optique de départ
- l'auxiliaire chiral ne doit pas être cher

Le coût de l'auxiliaire chiral étant un critère capital pour l'industrie, la diminution de quantité nécessaire pour l'induction est appréciable. Ceci a entraîné le développement de la

⁷ D.Seebach, E.Hungerbühler, *Syntheses of Enantiomerically Pure Compounds (EPC- Syntheses) in Modern Synthetic Methods 1980*, R.Scheffold, Ed., p 94, Salle + Sauerländer, Frankfurt 1980.

⁸ J.Jacques, A.Colbert, S.H.Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* ; Wiley-Interscience: New-York, 1981.

⁹ D. Seebach, H.O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Tech.*, 1976, 24, 415.

¹⁰ a) E.L.Eliel, *Tetrahedron*, 1974, 30, 1503 ; b) E.L.Eliel in *Asymmetric Synthesis*; J.D.Morrison, Ed.; Academic: Orlando, 1983; Vol.2, p 125-155.

catalyse asymétrique¹¹ qui permet la synthèse de molécules optiquement pures à partir d'auxiliaires présents à 5 ou 10% dans la solution.

Dans le cadre de notre étude, nous avons abordé différents aspects de la synthèse de molécules chirales : la résolution de racémique, la synthèse de molécules chirales à partir de composés prochiraux et également la catalyse homogène asymétrique.

Dans le chapitre 1, après des rappels bibliographiques sur la synthèse et l'utilisation d'amines et de diamines optiquement pures, nous étudierons la synthèse de diamines ferrocéniques diastéréopures.

Le chapitre 2, construit sur le même schéma, sera quant à lui consacré aux aminoalcools. Ceux-ci sont également obtenus avec une pureté optique maximale.

Le chapitre 3 concerne les tests catalytiques effectués sur les ligands diamines et aminoalcools synthétisés.

¹¹ a) M.Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weinheim, 1995 ; b) Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie, *Stereoselective Synthesis* (Eds: G. Helmchen, J. Mulzer, R.W. Hoffmann, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, 1995-1996, Vol.E21d-f ; c) R.Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994 ; d) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I.Ojima), VCH, Weinheim, 1993.

La synthèse d'amines et de diamines chirales est un thème très exploré ces dernières années.¹ La multiplicité des synthèses envisageables et les propriétés prometteuses des molécules chirales synthétisées (bons agents chiraux en synthèse asymétrique, intermédiaire dans la synthèse de médicaments,...) en sont les raisons principales.

Cette section sera consacrée à l'étude des voies de synthèse les plus souvent utilisées ainsi qu'aux utilisations principales des diamines.

A) Synthèse de diamines chirales

La synthèse d'amines optiquement pures a fait l'objet de nombreuses publications et revues. En conséquence, le but de cette partie n'est pas de couvrir l'ensemble des synthèses existantes, le mémoire n'y suffirait pas, mais de présenter quelques exemples significatifs des plus grandes voies de synthèse puis d'étudier plus précisément la voie que nous avons utilisée, à savoir la synthèse au départ d'une imine.

I) Dédoulement d'un mélange racémique

La solution pouvant paraître la plus simple pour l'obtention d'amines optiquement pures est la synthèse du composé racémique suivie de sa résolution (ou dédoublement).

Deux méthodes sont envisageables : résolution catalysée par les enzymes ou résolution induite par un auxiliaire optiquement pur.

Diverses molécules ont été dédoublées par les lipases lors de réaction d'acylation. Gutman,² par cette voie, a synthétisé deux amines chirales importantes en synthèse organique : les 2 énantiomères de la 1-(naphtyl)éthylamine, agent de dédoublement et le (*R*)-1-aminoindane, intermédiaire pharmaceutique (schéma 1).

¹ M.North : *Contemporary Organic Synthesis*, 1994, 1, 475 ; *ibid*, 1995, 2, 269 ; *ibid*, 1996, 3, 323, ; *ibid*, 1997, 4, 326 ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 1998, 2959.

² A.L.Gutman, E.Meyer, E.Kalerin, F.Polyak, J.Sterling, *Biotechnology & Bioengineering*, 1992, 40, 760.

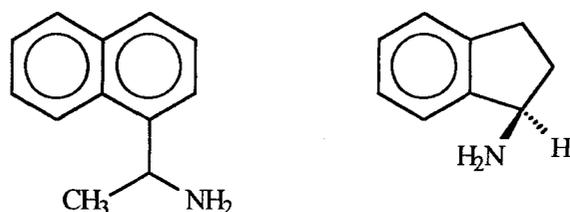


Schéma 1

Mais cela reste un domaine peu utilisé du fait de la pluralité des lipases disponibles, des conditions opératoires qui leur sont propres ainsi que leur spécificité.

La méthode de dédoublement réalisée à l'aide d'un auxiliaire chiral optiquement pur peut être illustrée par quelques exemples : deux molécules, très utilisées en synthèse et en catalyse asymétrique, sont souvent résolues en fin de synthèse par un agent approprié : la 1,2-diphényléthylènediamine est résolue par l'acide mandélique,^{3a} tandis que la 1,2-cyclohexyldiamine est dédoublee par l'acide tartrique.^{3b} L'agent chiral forme un sel avec la diamine. Après cristallisation fractionnée, les 2 diastéréoisomères sont séparés et lavés par une solution de soude aqueuse qui libère l'amine.

En chimie organométallique, la *N*-ferrocényléthylamine⁴ est résolue par cristallisation fractionnée avec l'acide tartrique.

Récemment, Pallavicini⁵ a dédouble diverses 1-aryléthylamines à l'aide d'un dérivé du glycérol (schéma 2).

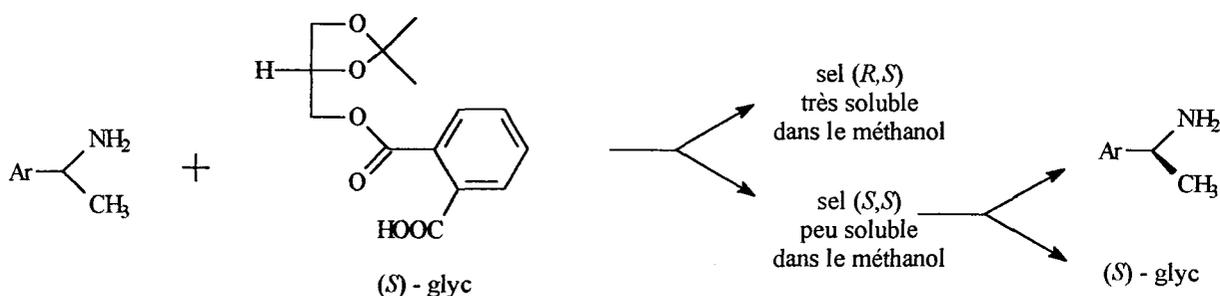


Schéma 2

³ a) K.Saigo, N.Kubota, S.Takebayashi, M.Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 931 ; b) F.Glasbol, P.Steenbol, S.B.Sorenson, *Acta Chem. Scand.*, **1980**, 26, 3605.

⁴ G.W.Gokel, I.K.Ugi, *J. Chem. Educ.*, **1972**, 49, 4, 294.

⁵ M.Pallavicini, E.Valoti, L.Villa, O.Piccolo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 7, 1069.

La difficulté de sélection de l'agent de dédoublement et de réalisation des cristallisations fractionnées explique la préférence donnée par les chercheurs à une synthèse conduisant directement à un seul des énantiomères (ou diastéréoisomères) : la synthèse asymétrique.

II) Synthèse asymétrique

1) Synthèses au départ d'alcools chiraux

La synthèse asymétrique est depuis longtemps l'objet de nombreuses recherches. Plusieurs voies d'introduction de la fonction amine sont envisageables. La synthèse de composés énantiopurs comportant une fonction alcool étant depuis très longtemps étudiée, la synthèse d'amines par substitution nucléophile non racémisante sur des composés issus de ces alcools est une bonne méthode.

La fonction alcool, après acylation, donne un ester qui est facilement substitué par une amine ; cette réaction s'accompagne d'une inversion de configuration (schéma 3).

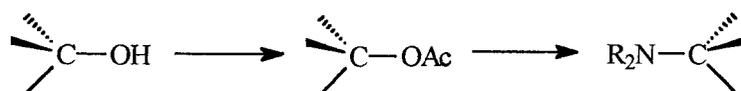


Schéma 3

Les 2 énantiomères de la *N*-ferrocényléthylamine, sont régulièrement synthétisés à partir de *N*-ferrocényléthanol optiquement pur⁶ ; l'estérification puis la substitution se font sans difficulté avec, dans ce cas, rétention de configuration grâce à la participation des orbitales d de l'atome de fer⁷ (schéma 4).

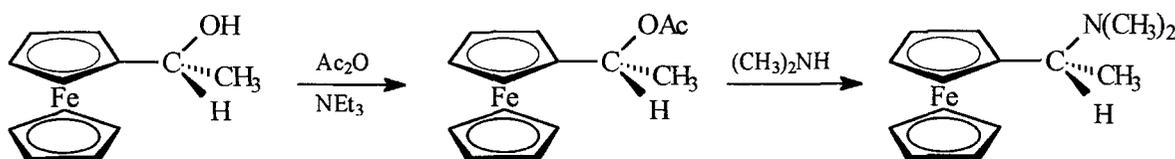


Schéma 4

⁶ a) J.Wright, L.Frambes, P.Reeves, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, 476, 215 ; b) Y.Yamazaki, K.Hosono, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 39, 5313 ; c) A.Ohno, M.Yamane, T.Hayashi, N.Oguni, M.Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 10, 2495.

⁷ a) E.A.Hill et S.H.Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3840 ; b) E.A.Hill et S.H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4216.

Des diamines ferrocéniques ont été synthétisées par Schmalz⁸ en utilisant la rétention de configuration (schéma 5).

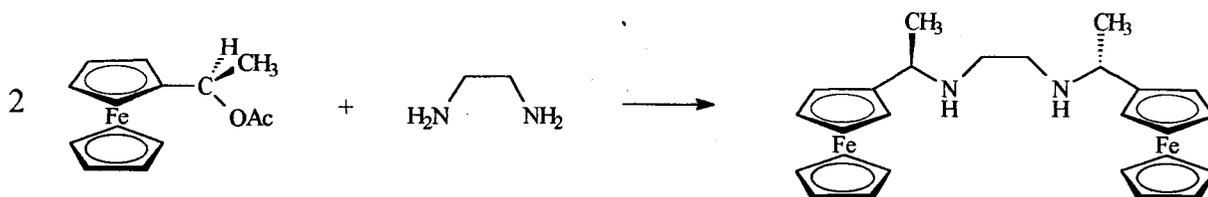
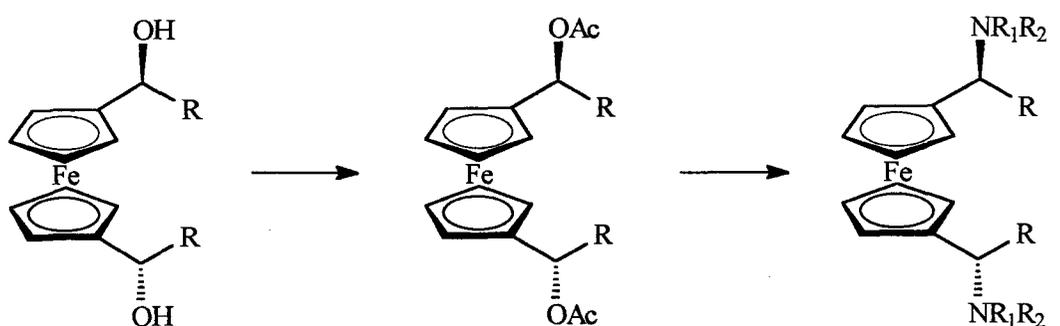


Schéma 5

Knochel⁹ (schéma 6) a également synthétisé sur ce principe des ferrocènes portant une amine sur chaque cycle :



R₁, R₂ = H ou alkyle

Schéma 6

2) Synthèses par couplage d'imines

Un autre exemple de synthèse asymétrique s'appuie sur le couplage d'aldimines. Il est décrit notamment avec le SmI₂ en 1990 par Enholm¹⁰ : le diiodure de samarium est un réducteur à 1 électron qui permet la formation de radicaux qui, en se couplant, forment des diamines (schéma 7) :

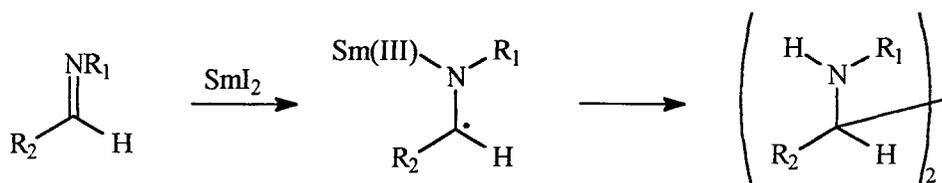


Schéma 7

⁸ M.Woltersdorf, R.Kranich, H.G.Schmalz, *Tetrahedron*, 1997, 53, 21, 7219.

⁹ a) L.Schwink, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 1, 25 ; b) L.Schwink, P.Knochel, *Chem. Eur. J.*, 1998, 4, 5, 950 ; c) L.Schwink, T.Ireland, K.Püntener, P.Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 1143.

¹⁰ E.J.Enholm, D.C.Forbes, D.P.Holub., *Synth.Comm.*, 1990, 20, 7, 981.

Uemura¹¹ utilise cette propriété pour la synthèse de diamines optiquement pures de type arènetricarbonylchrome. Grâce aux propriétés de ces complexes (attaque anti et stabilisation de l'état intermédiaire par interaction entre l'orbitale d du chrome et l'orbitale p du carbone benzylique), la synthèse est asymétrique (schéma 8).

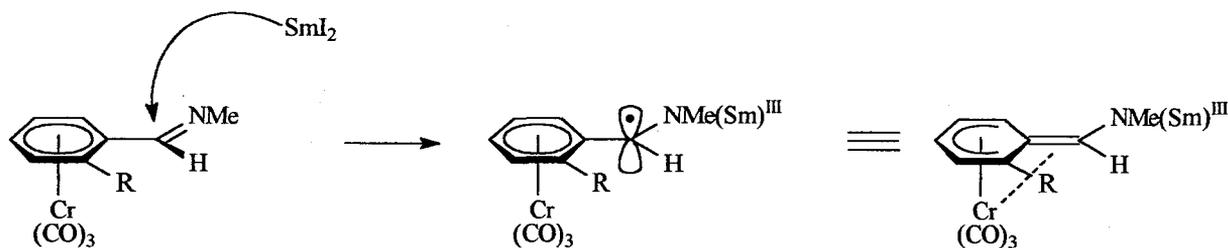


Schéma 8

Divers exemples de couplage de ce type ont été décrits dans la littérature avec d'autres métaux : Ti,¹² Zn,¹³ ...

3) Synthèses au départ d'acides aminés

Les acides aminés chiraux naturels sont des intermédiaires classiques de synthèse de diamines.¹⁴ La fonction acide réagit avec une amine pour former un amide, qui après réduction de la fonction carbonyle fournit la diamine. Cette méthode de synthèse ("ex chiral-pool") se fait sans racémisation et a permis la création de nombreuses diamines ; cependant, c'est une méthode présentant certains inconvénients : le nombre d'acides aminés naturels disponibles est limité et ces composés sont pour certains relativement onéreux.

Nous présenterons un seul exemple de synthèse au départ d'un acide aminé, les autres se faisant sur le même principe et ayant été indexés.¹⁴

Singh¹⁵ a par exemple effectué la synthèse de diamines tertiaire-secondaire à partir d'un amidoacide provenant de la phénylglycine (schéma 9).

¹¹ N. Taniguchi, M. Uemura, *Synlett*, **1997**, 51.

¹² P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis*, **1988**, 255.

¹³ A. Alexakis, I. Aujard, P. Mangeney, *Synlett*, **1998**, 873.

¹⁴ a) H. U. Blaser, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 935 ; b) J. W. Scott, *Asymmetric Synthesis, Vol 4* ; J. D. Morrison Ed., Academic Press, Orlando, FL, USA, **1984**, 1.

¹⁵ D. Bhuniya, A. Dattagupta, V. K. Singh, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6108.

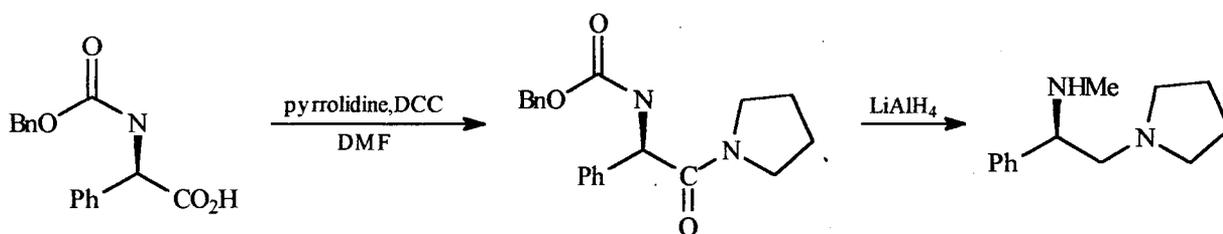


Schéma 9

4) Autres synthèses

Récemment, O'Brien¹⁶ a décrit diverses synthèses originales et efficaces, pour former des diamines similaires à celles provenant des aminoacides naturels. Elles sont basées sur l'utilisation de produit de départ énantiopurs : la première, permet à partir de (*R*)-oxyde de styrène de synthétiser des diamines homochirales identiques à celles de Singh (schéma 10) :

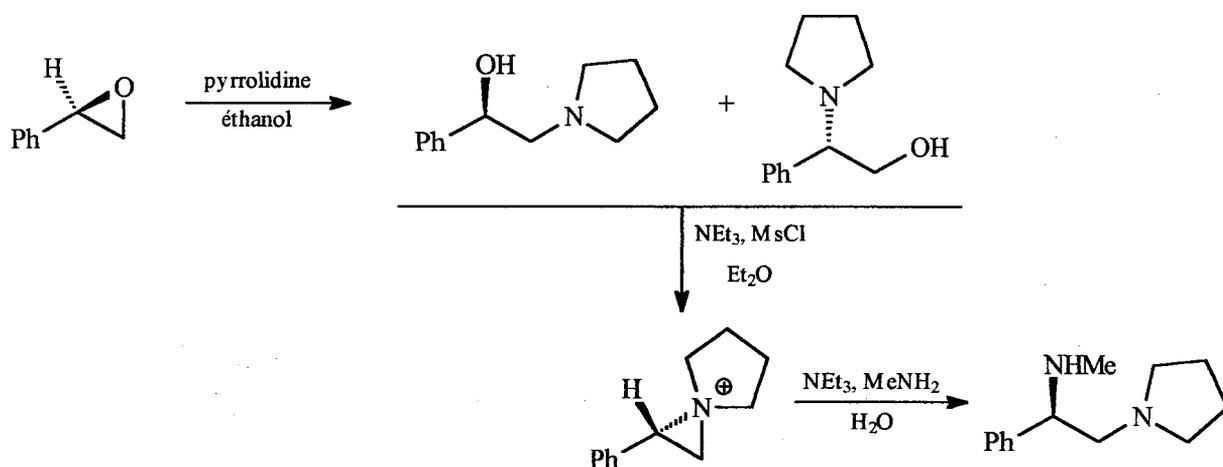


Schéma 10

L'ouverture de l'aziridine est effectuée par une amine.

Cette voie de synthèse très pratique était limitée du fait de la quasi impossibilité de synthétiser des diamines (*S*) (eu égard au coût du (*S*)-oxyde de styrène) et également que seule la pyrrolidine ou la pipérazine donnaient de bons résultats. Ces travaux ont été complétés récemment par Singh qui, catalysant la réaction avec des dérivés triflates ($\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ou $\text{Cu}(\text{OTf})_2$), décrit l'ouverture avec diverses amines aromatiques.¹⁷

¹⁶ P.O'Brien, P.Poumellec, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5619.

¹⁷ G.Sekar, V.K.Singh, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2537.

Une deuxième voie a donc été mise au point,¹⁸ utilisant le même principe, mais permettant la synthèse de composés (*R*) ou (*S*) avec des groupements différents sur l'azote (schéma 11).

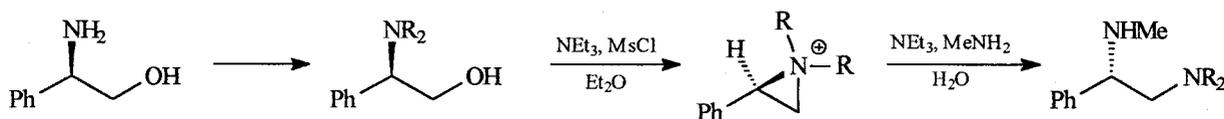


Schéma 11

Cette synthèse permet d'obtenir la diamine (*S*) au départ du (*R*)-phénylglycinol et vice-versa.

Le problème de ces synthèses vient du coût élevé des produits de départ, optiquement purs. En 1998, Singh¹⁹ décrit une synthèse partant d'un produit chiral mais peu onéreux : l'acide (*S*)-*O*-acétylmandélique (schéma 12).

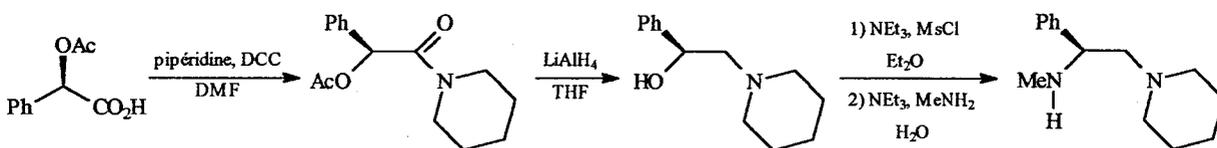


Schéma 12

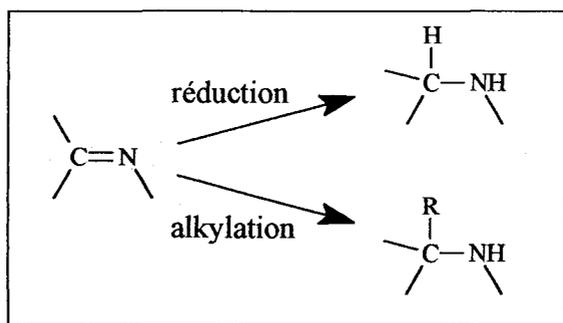
En dehors des exemples présentés ci-dessus, la plupart des synthèses d'amines chirales se font en utilisant des composés comportant une fonction azométhine. C'est cette voie que nous avons utilisé pour l'ajout d'une chiralité tétraédrique sur nos molécules.

¹⁸ a) S.E.de Sousa, P.O'Brien, P.Poumellec, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 1483 ; b) S.E.de Sousa, P.O'Brien, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 27, 4885.

¹⁹ P.Saravanan, V.K.Singh, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 167.

B) Synthèse d'amines chirales

La fonction azométhine peut être soit réduite soit alkylée de manière asymétrique.

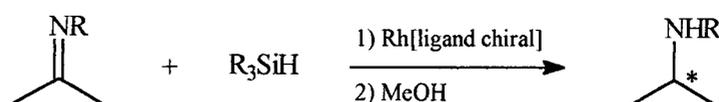
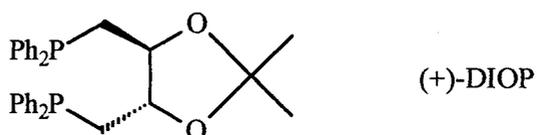


I] Réduction de la fonction azométhine

1) Catalytique

Toutes les réductions catalytiques de la double liaison C=N s'effectuent à l'aide de complexes des métaux de transition. Ces métaux sont la plupart du temps chélatés par des ligands de type diphosphines chirales.

Dès 1973, Kagan²⁰ décrit un système (+)-DIOP / $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2 + \text{Cl}_2\text{SiH}_2$ qui permet l'hydrosilylation d'imines prochirales.



L'hydrolyse des substituants fournit alors l'amine.

Becker²¹ modifie ce système en remplaçant les 2 groupements éthylènes par le 1,5-cyclooctadiène (C.O.D.).

²⁰ N.Langlois, T.P.Dang, H.B.Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 49, 4865.

²¹ R.Becker, H.Brunner, S.Mahboobi, W.Wiegrebe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 995.

La réaction d'hydrogénation a été étudiée et appliquée au cas des imines aromatiques par Bakos.²² Celui-ci parvient à d'excellents excès (89-96% d'e.e.) avec un système toujours à base de rhodium $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$, en utilisant un système biphasique.



Le remplacement du rhodium par l'iridium donne également de bons résultats dans le cas où la diphosphine permet la formation d'un cycle à 6 ou 7 chaînons, c'est à dire par l'utilisation de (+)-DIOP, ou de (-)-BDPP par exemple.²³



Mais c'est avec le rhodium que Burk²⁴ décrit une réduction totalement asymétrique d'hydrazone, précurseur d'amine chirale.

Enfin, Buchwald²⁵ a utilisé un système à base de titanocène, chélaté non pas par une diphosphine mais par un diéther. Les résultats obtenus sont excellents dans le cas d'amines cycliques.

Ce thème est encore l'objet de nombreuses études actuellement.²⁶

2) Non catalytique

L'emploi de catalyseurs n'est pas toujours nécessaire. De nombreuses réactions sont axées sur l'utilisation de réactifs chiraux ou d'imines prochirales.

²² J.Bakos, A.Orosz, B.Heil, M.Laghmari, P.Lhoste, D.Sinou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1684.

²³ a) F.Spindler, P.Pugin, H.-U.Blaser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 558 ; b) Y.N.C.Chan, J.A.Osborn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9400.

²⁴ a) M.J.Burk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8518 ; b) M.J.Burk, J.P.Martinez, J.E.Feaster, N.Cosford, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4399.

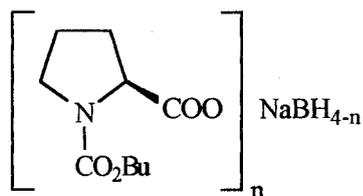
²⁵ C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8952.

²⁶ a) P.Schnider, G.Koch, R.Pretot, G.Wang, F.M.Bohnen, C.Kroger, A.Pfaltz, *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 887 ; b) A.Yamazaki, I.Achiwa, K.Horikawa, M.Tsurubo, K.Achiwa, *Synlett*, **1997**, 455.

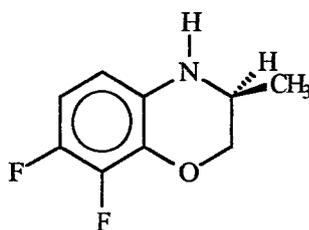
a) réactifs chiraux

En 1978, Landor²⁷ et coll. décrivent la réduction d'imine par des hydrures d'aluminium mais l'induction reste faible.

Il faut attendre 1981 et les travaux de Yamamoto²⁸ qui propose le remplacement d'un ou plusieurs hydrures du borohydrure de sodium, par des groupes carboxy.



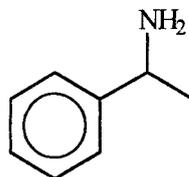
C'est ce même réactif qui permettra en 1982,²⁹ la synthèse de l'amine suivante, précurseur d'une molécule antibactériale, avec un e.e. de 95%.



D'autres réducteurs ont été envisagés, notamment utilisant les oxazaborolidines : les études ont notamment été menées par Sakito³⁰ et par Itsuno³¹ qui synthétisent par cette voie des amines ayant une pureté optique maximale.

b) auxiliaire chiral interne

L'auxiliaire chiral le plus rencontré dans la littérature est la phényléthylamine :



²⁷ S.R.Landor, O.O.Sonola, A.R.Tatchell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1978, 605.

²⁸ Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 3869.

²⁹ K.Sato, Y.Matsura, M.Inoue, T.Une, H.Osada, H.Ogawa, S.Mitsubishi, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1982, 22, 548.

³⁰ Y.Sakito, Y.Yoneyoshi, G.Suzukamo, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 233.

³¹ F.R.W.P.Wild, J.Zsolnai, G.Huttner, H.H.Brintzinger, *J. Organomet. Chem.*, 1982, 232, 233.

Ce produit présente en effet deux avantages :

- les deux isomères optiques sont disponibles commercialement ce qui permet d'induire au choix l'une ou l'autre des conformations.
- il se clive très facilement en présence d'hydrogène et de palladium sur charbon pour redonner l'amine primaire.

Quand ce groupe est greffé, le réducteur n'a plus besoin d'être chiral ce qui permet l'utilisation de réactifs simples tels que BH_3 (84% d'e.e. dans le cas de la réduction du 20- α stéroïde),³² NADH ,³³ NaBH_4 .³⁴ De nombreux exemples ont été décrits.³⁵

III) Alkylation de la fonction azométhine

1) Electrophile

L'alkylation électrophile est possible dans le cas d'imine possédant un hydrogène en position α . En effet, cet hydrogène est rendu labile par la stabilisation de la charge négative résultant de son arrachement (schéma 13).

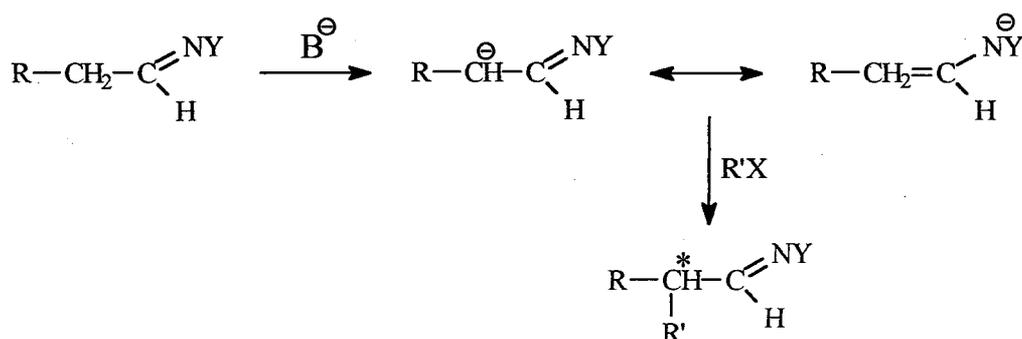


Schéma 13

Par action d'une base, l'alkylation s'effectue en position β de l'azote. Les groupements Y envisagés sont variés, la seule condition étant qu'ils soient facilement clivables. Par exemple, si $\text{Y} = \text{N-R}$, l'hydrazone ainsi obtenue sera coupée par hydrolyse sur nickel de Raney.

³² G.Demilly, G.Solladie, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 29, 2471.

³³ J.C.G.van Niel, U.K.Pandit, *Tetrahedron*, 1985, 41, 6005.

³⁴ R.P.Polniaszek, L.W.Dillard, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 797.

³⁵ E.Juaristi, J.Escalante, J.L.Leon-Romo, A.Reyes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 715.

Enders³⁶ synthétise diverses diamines à partir de SAMP-hydrazones avec des e.e. > 90% (schéma 14).

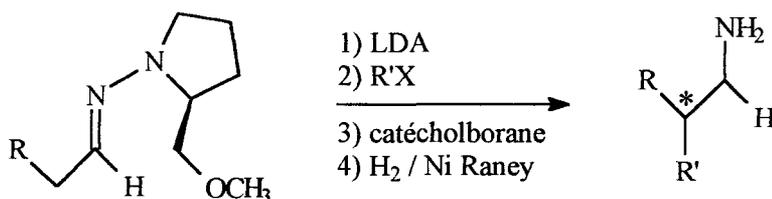


Schéma 14

Ces diverses méthodes permettent la production de molécules dont le carbone chiral est en α de celui portant la fonction amine.

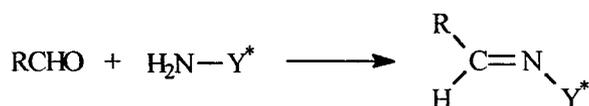
Au contraire, l'alkylation nucléophile permet d'obtenir des amines portées par un carbone chiral.

2) Nucléophile

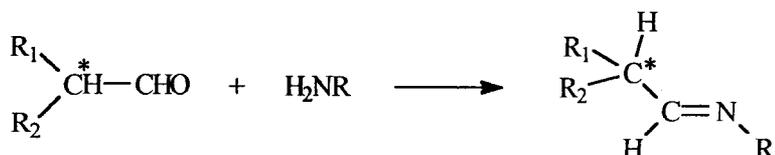
L'alkylation nucléophile se fait sur le carbone de la fonction azométhine. C'est la méthode utilisée dans nos synthèses. Le sujet a été étudié par Bloch³⁷ et Enders.³⁸

Essentiellement quatre cas sont rencontrés dans la littérature : deux dans lesquels l'apport de la chiralité se fait directement sur le substrat :

- à l'aide d'un aldéhyde achiral et d'une amine chirale



- à l'aide d'un aldéhyde chiral et d'une amine achirale



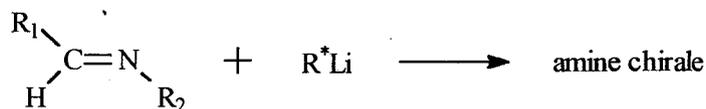
³⁶ D.Enders, H.Schubert, *Angew. Chem.*, **1984**, *96*, 368.

³⁷ R.Bloch, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1407.

³⁸ D.Enders, U.Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 12, 1895.

et deux cas où l'apport de la chiralité est extérieur au substrat :

- lorsque l'agent alkylant est chiral



- lors de l'ajout d'un ligand externe chiral

Le sujet ayant déjà été bien décrit,^{37,38} nous ne verrons que quelques exemples représentatifs d'alkylation par des dérivés lithiés.

a) auxiliaire interne

La stratégie la plus simple consiste à placer l'auxiliaire chiral sur l'azote de l'imine, en général en position α de l'azote, imposant ainsi une forte induction asymétrique. Cette méthode présente deux avantages : si l'amine chirale est facilement accessible sous ses deux formes énantiomériques, il sera facile de contrôler l'induction et si le groupe est facilement clivable, son retrait entrainera la formation d'une amine primaire, source possible vers les amines secondaires et tertiaires.

De multiples groupes sont évidemment envisageables, notamment les β -aminoalcools³⁹ (schéma 15), clivables par H_2 et Pd/C.

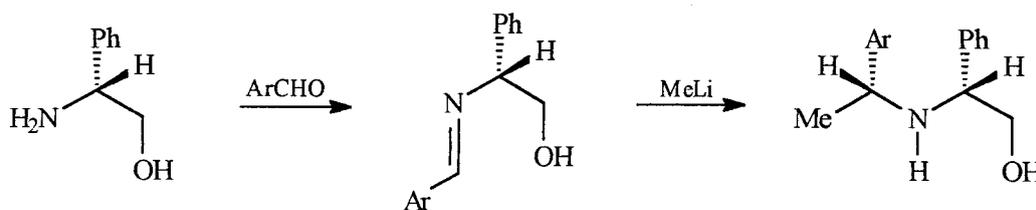


Schéma 15

Les β -alkoxyamines,⁴⁰ dérivant des aminoalcools, sont clivés de la même manière.

³⁹ K.Higashiyama, H.Inoue, T.Yamauchi, H.Takahashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 111.

⁴⁰ Y.Ukaji, T.Watai, T.Sumii, T.Fujisawa, *Chem. Lett.*, **1991**, 1555.

Les α -aryléthers, notamment la phényléthylamine^{41a} et ses dérivés,^{40b} dont nous avons déjà parlé, ou encore plus encombrée la naphtyléthylamine,⁴² permettent de synthétiser des amines possédant un e.e. > 99% (schéma 16).

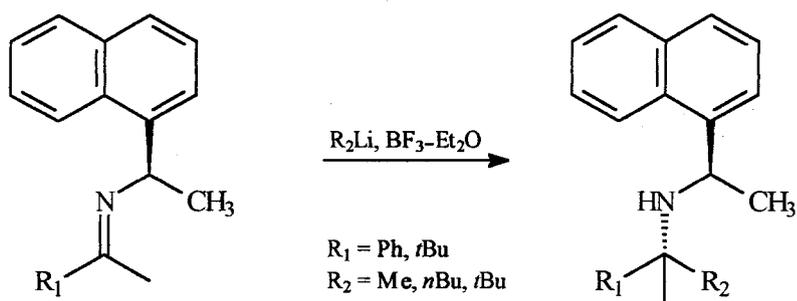


Schéma 16

La fonction imine est parfois remplacée par une fonction hydrazone, qui après alkylation donne des hydrazines optiquement actives. Celles-ci, clivées sur NiRaney, constituent une excellente voie d'accès vers les amines chirales.

Les SAMP-hydrazones, vues dans le paragraphe sur l'alkylation électrophile, sont les plus rencontrées et donnent d'excellents résultats⁴³ (schéma 17) ; elles ont été utilisées par Enders⁴⁴ pour la synthèse d'amines et de diamines 1,1' ferrocéniques.

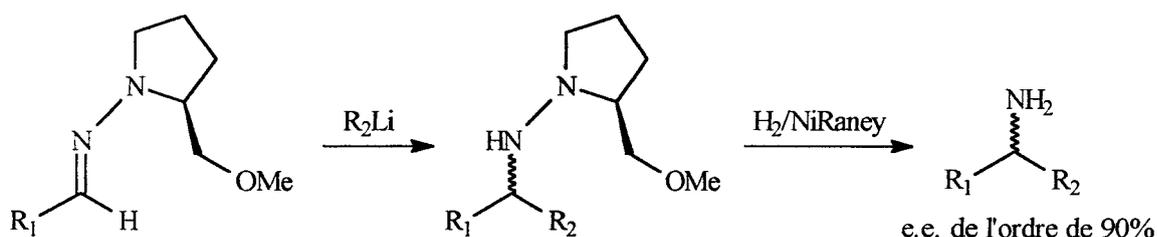


Schéma 17

⁴¹ a) G.Alvaro, D.Savoia, M.R.Valentinetti, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 12571 ; b) Y.Hashimoto, N.Kobayashi, A.Kai, K.Saigo, *Synlett*, **1995**, 961.

⁴² T.Kawate, Y.H.K.Yamaguchi, A.Nishida, M.Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, *44*, 1776.

⁴³ S.E.Denmark, T.Weber, D.W.Piotrowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2224.

⁴⁴ a) D.Enders, H.Schubert, C.Nübling, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 1109 ; b) D.Enders, R.Lochtman, G.Raabe, *Synlett*, **1995**, 126 ; c) D.Enders, R.Lochtman, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 689.

D'autres groupes tels que les phosphinylènes⁴⁵ (clivés par l'APTS) sont également rencontrés dans la littérature. La seule obligation de tous ces groupements est de pouvoir se cliver aisément.

Le cas des dérivés carbonylés chiraux est beaucoup plus rare, notamment du fait de la difficulté de retirer l'agent chiral en fin de synthèse.

b) auxiliaire externe

L'utilisation de ligands chiraux externes en synthèse asymétrique est très étudiée⁴⁶ et naturellement s'est développée l'étude de l'alkylation de la fonction azométhine.

L'addition d'alkyllithiens sur des imines achirales a été très étudiée par Tomioka.⁴⁷ Ce sont les aminoéthers (schéma 18) qui lui ont permis d'atteindre les meilleurs résultats.

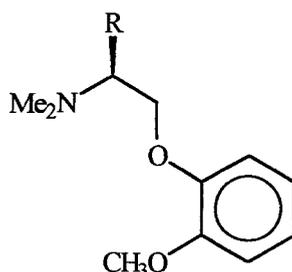


Schéma 18

Cependant, l'action de ceux-ci sur des arylimines, ne permet pas de dépasser les 90% d'e.e., ce qui montre la difficulté de cette voie de synthèse. Des études sur des aminoéthers de ce type ont également été menées par North,⁴⁸ sans plus de réussite.

L'emploi d'aminoalcools n'a pas permis non plus à Itsuno⁴⁹ de synthétiser des amines totalement pures.

⁴⁵ T.Hayase, Y.Inoue, T.Shibata, K.Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7, 9, 2509.

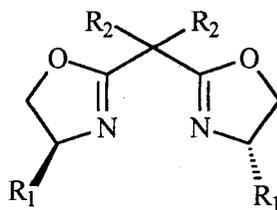
⁴⁶ Cf réf 14 a).

⁴⁷ a) K.Tomioka, I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 6681 ; b) K.Tomioka, I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 26, 3095 ; c) I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, K.Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, 4, 7, 1603 ; d) I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, K.Tomioka, *Tetrahedron*, 1994, 50, 15, 4429 ; e) I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, M.Kanai, K.Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6, 10, 2527.

⁴⁸ a) C.A.Jones, I.G.Jones, M.North, C.R.Pool, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 43, 7885 ; b) C.A.Jones, I.G.Jones, M.Mulla, M.North, L.Sartori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1997, 2891.

⁴⁹ a) S.Itsuno, H.Yanaka, C.Hachisuka, K.Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 1341 ; b) S.Itsuno, M.Sasaki, S.Kuroda, K. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6, 7, 1507.

Finalement, c'est utilisation de bisoxazolines⁵⁰ qui donnera les meilleurs résultats (e.e. de 91%).



La synthèse asymétrique à partir de dérivés lithiés chiraux est une voie peu étudiée pour l'instant.⁵¹

⁵⁰ a) S.E.Denmark, N.Nakajima, O.J.-C.Nicaise, A.M.Faucher, J.P.Edwards, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4884 ; b) S.E.Denmark, O.J.C.Nicaise, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 999.

⁵¹ a) B.Ronan, S.Marchalin, O.Samuel, H.B.Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6101 ; b) S.G.Pyne, B.Diku, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1932 ; c) S.G.Pyne, A.R.Hajipour, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9385.

C) Utilisation des diamines chirales

Les composés comportant deux fonctions amines sont le sujet de nombreuses études dans divers domaines.

Par exemple, en chimiothérapie, divers complexes diamine/platine sont utilisés comme agents antitumoraux pouvant réduire la chimiorésistance.

Les diamines énantiopures et leurs dérivés sont également de plus en plus utilisés en synthèse organique stéréosélective, notamment en tant qu'auxiliaire chiral ou en synthèse catalytique asymétrique.

Dans cette partie, nous verrons donc les utilisations les plus courantes des diamines.

I] Intérêt thérapeutique

Les diamines ayant un intérêt médical sont pour la plupart vicinales. Le sujet a été étudié récemment par Mioskowski⁵² et quelques années plus tôt par Michalson.⁵³

D'après une étude récente,⁵⁴ 20% environ des médicaments préparés sous une seule forme optique contiennent la fonction amine.

1) Produits naturels

De nombreuses molécules naturelles comportent deux fonctions amines en position 1,2.

2) Application en chimie thérapeutique

Les diamines chirales se retrouvent dans de nombreux composés possédant une activité biologique.

Citons par exemple les antiarythmiques,⁵⁵ les antidépresseurs,⁵⁶ les hypotenseurs,⁵⁷

⁵² D.Lucet, T.Le Gall, C.Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 2580.

⁵³ E.T.Michalson, J.Szmuszkovicz, *Prog. Drug. Res.*, **1989**, *33*, 135.

⁵⁴ M.S.Cannarsa, *Proceedings of the Chiral USA'97 Symposium* ; Matrix, **1997**.

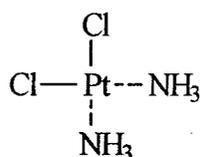
⁵⁵ a) Z.Zubovics, L.Toldy, A.Varro, G.Rabloczky, M.Kurthy, P.Dvortsak, G.Jerkovich, E.Tomori, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1986**, *21*, 370 ; b) H.E.Kendall, *Drugs of Today*, **1987**, *23*, 399 ; c) S.L.Chase, G.E.Sloskey, *Clin. Pharm.*, **1987**, *6*, 839.

⁵⁶ J.Szmuszkovicz, P.F.Von Voigtlander, M.P.Kane, *J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 1230.

⁵⁷ K.S.Atwal, B.C.O'Reilly, E.P.Ruby, C.F.Turk, G.Aberg, M.M.Asaad, J.L.Bergey, S.Moreland, J.R.Powell, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 627.

les antipsychotiques,⁵⁸ les analgésiques,⁵⁹ ...

Le plus ancien composé diazoté est décrit dans la littérature par Rosenberg,⁶⁰ en 1969. C'est un complexe très simple du platine, possédant des propriétés antitumorales.



Les résultats obtenus avec ce composé ont entraîné la synthèse de nombreux autres complexes du platine, comportant cette fois-ci des diamines chirales. Ces complexes sont moins toxiques et plus efficaces, notamment dans la lutte contre le cancer.

Les diamines sont également utilisées, non pas en tant qu'agent thérapeutique, mais comme traceur biologique : lorsque le Bleomycin-A₂DM, un agent antibiotique, est couplé avec un dérivé aminé, tel que l'EDTA, et complexé par le Co^{III}, le complexe formé permet de localiser les tumeurs.⁶¹

Récemment, Farrell⁶² a décrit l'utilisation de complexes Pt/diamine modifiés par des chaînes souffrées en tant qu'antitumoraux.

III] Utilisation en chimie organique

Les diamines trouvent des utilisations en chimie minérale, avec par exemple l'extraction de bismuth (III) contenu dans une solution chlorée,⁶³ mais surtout en chimie

⁵⁸ a) A.Forgione, *Drugs of the Future*, **1987**, 12, 944 ; b) I.Van Wijngaarden, C.G.Kruse, R.Van Hes, J.A.M.Van der Heyden, M.T.Tulp, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 2099.

⁵⁹ a) A.-C.Chang, A.E.Takemori, W.H.Ojala, W.B.Gleason, P.S.Portoghese, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 4490 ; b) G.A.Pinna, E.Gavini, G.Cignarella, S.Scolastico, P.Fadda, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 30, 515 ; c) N.C.Law, W.Brose, *Chem. Ind.*, **1997**, 306.

⁶⁰ B.Rosenberg, L.Van Camp, J.E.Trosko, V.H.Mansour, *Nature*, **1969**, 222, 385.

⁶¹ L.H.DeRiemer, C.F.Meares, D.A.Goodwin, C.I.Diamanti, *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **1981**, 18, 1517.

⁶² U.Bierbach, T.W.Hambley, N.Farrell, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 708.

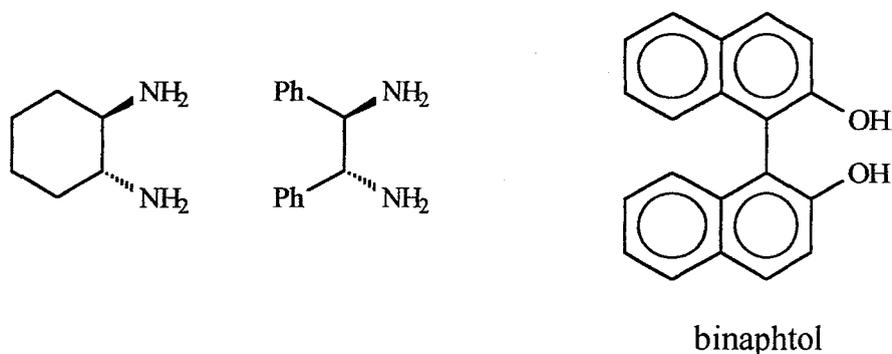
⁶³ M.A.Medkov, N.I.Steblevskaya, A.A.Smol'kov, E.V.Shumilina, V.V.Zhelezov, *Russian Journal of Inorg. Chem.*, **1997**, 42, 8, 1279.

organique : intermédiaires dans la synthèse d'hétérocycles, groupements protecteurs,⁶⁴ agents de chélation en RMN,⁶⁵ ...

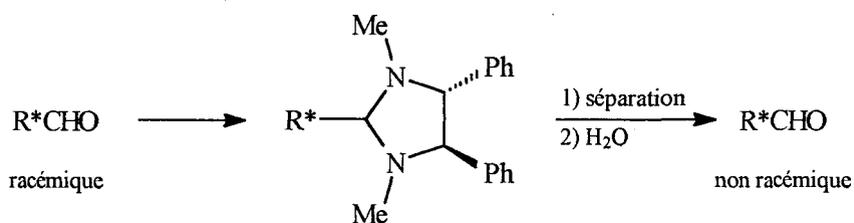
Nous verrons plus précisément leur rôle en tant qu'agent de résolution de mélange racémique et surtout l'importance croissante de ce type de composé en synthèse asymétrique.

1) Résolution

Les diamines suivantes permettent le dédoublement de binaphtols⁶⁶ :



Alexakis⁶⁷ a rapporté la résolution d'aldéhydes chiraux par des diamines. Celles-ci forment un aminal qui, après séparation des diastéréoisomères, est hydrolysé pour libérer l'aldéhyde optiquement pur.



Cette même réaction est utilisée par Ganter⁶⁸ pour résoudre des phosphaférocènes.

⁶⁴ A.Alexakis, P.Mangeny, *Advanced Asymmetric Synthesis*; Stephenson, G.R., Ed; Chapman & Hall, 1996, 93.

⁶⁵ a) J.F.Resch, J.Meinwald, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 33, 3159 ; b) A.Alexakis, S.Mutti, J.F.Normant, P.Mangeny, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1990, 1, 7, 437.

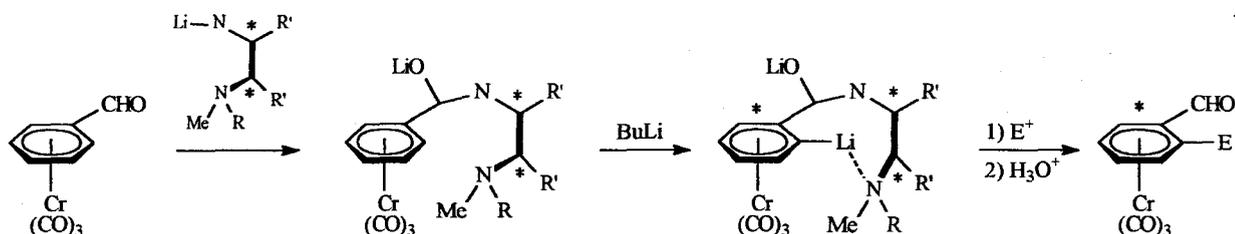
⁶⁶ H.Brunner, H.Schiessling, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 125.

⁶⁷ a) A.Alexakis, P.Mangeny, I.Marek, F.Rose-Munch, E.Rose, A.Semra, F.Robert, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 8288 ; b) A.Alexakis, P.Mangeny, N.Lensen, J.-P.Tranchier, R.Gosmini, S.Raussou, *Pure Appl. Chem.*, 1996, 68, 531.

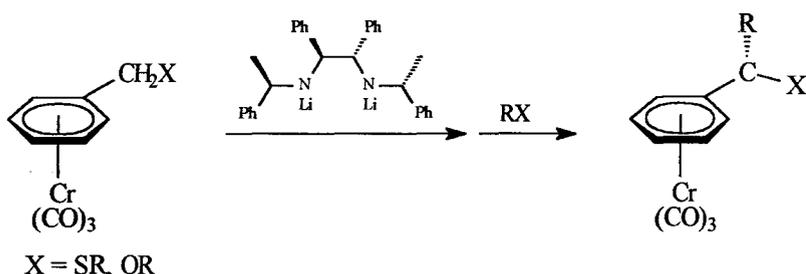
⁶⁸ C.Ganter, L.Brassat, B.Ganter, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 15, 2607.

2) Synthèse asymétrique

Les diamines ont été utilisées en synthèse asymétrique organométallique, notamment pour des réactions d'ortholithiation sur des dérivés chromés par Alexakis,⁶⁹ où la deuxième fonction amine sert à complexer l'atome de lithium en position *ortho* :



Elles jouent également un rôle important lors d'arrachement d'hydrogène benzylique⁷⁰ :



Elles ont aussi été testées avec succès par Uemura⁷¹ dans ce genre de réaction sur des dérivés ferrocéniques FcCH_2NR_2 .

Mais la plus grande utilisation des diamines se fait en catalyse. En effet, en catalyse homogène, de nombreuses réactions ont été réalisées en présence de ligands diazotés.⁷²

⁶⁹ a) A.Alexakis, T.Kanger, P.Mangeny, F.Rose-Munch, A.Perrotey, E.Rose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1, 47 ; b) A.Alexakis, T.Kanger, P.Mangeny, F.Rose-Munch, A.Perrotey, E.Rose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 9, 2135.

⁷⁰ a) M.Uemura, Y.Hayashi, Y.Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 8, 1427 ; b) E.L.M.Cowton, S.E.Gibson (née Thomas), M.J.Schneider, M.H.Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 839 ; c) S.E.Gibson (née Thomas), P.Ham, G.R.Jefferson, M.H.Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 2161 ; d) S.E.Gibson (née Thomas), P.Ham, G.R.Jefferson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 123 ; e) S.E.Gibson (née Thomas), P.O'Brien, E.Rahimian, M.H.Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 909.

⁷¹ Y.Nishibayashi, Y.Arikawa, K.Ohe, S.Uemura, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1172.

⁷² a) K.Tomioka, *Synthesis*, **1990**, 541 ; b) A.Togni, L.M.Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 497 ; c) F.Fache, B.Dunjic, P.Gamez, M.Lemaire, *Top. Catal.*, **1997**, *4*, 201 ; d) Y.L.Bennani, S.Hanessian, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 3161 ; e) M.Nakajima, I.Miyoshi, K.Kanamaya, S.Hashimoto, M.Noji, K.Koga, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2264.

Outre les réactions de cyclopropanation d'oléfines,⁷³ d'oxydation,⁷⁴ d'aldolisation,⁷⁵ d'acylation asymétrique,⁷⁶... trois réactions ont attiré notre attention : la réduction asymétrique par transfert d'hydrogène, l'alkylation du benzaldéhyde par le Et₂Zn et, lorsque l'amine est utilisée sous sa forme "lithium amide", l'ouverture asymétrique de ponts époxydes.

Elles seront détaillées dans le chapitre consacré à la catalyse (chapitre III).

⁷³ a) Z.Li, R.W.Quan, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5889 ; b) F.Simal, A.Demonceau, A.F.Noels, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3493.

⁷⁴ a) E.N.Jacobsen, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, 159 ; b) H.C.Kolb, M.S.VanHieuwenhze, K.B.Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2483 ; c) E.J.Corey, M.C.Noel, M.J.Grogan, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4899 ; d) K.Hamachi, R.Irie, C.Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4979.

⁷⁵ a) S.Kobayashi, M.Furuya, A.Ohtsubo, T.Mukaiyama, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 7, 635 ; b) S.Kobayashi, H.Uchiro, I.Shiina, T.Mukaiyama, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9, 1761.

⁷⁶ a) T.Oriyama, K.Imai, T.Hosoya, T.Sano, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 397 ; b) T.Oriyama, K.Imai, T.Sano, T.Hosoya, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3529.

A) Synthèse d'une famille de diamines tertiaire/secondaire

I) Synthèse d'un intermédiaire clé : le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde

Les atomes d'hydrogène portés par les noyaux cyclopentadiényles du ferrocène sont labiles. Ils sont, par exemple, sensibles aux attaques d'alkyllithiens.¹

La métallation de composés ferrocéniques suivie de l'addition d'un réactif électrophile permet la synthèse de nombreux dérivés fonctionnalisés. En particulier, l'action du ferrocényllithium sur la *N,N*-diméthylformamide constitue la voie de synthèse idéale de l'aldéhyde ferrocénique.

Le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde est une molécule à l'origine de nombreuses synthèses, la fonction aldéhyde étant aisément transformable en alcool, amine...

La synthèse de ce composé décrite dans la littérature consiste en l'ortholithiation de la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine, suivie de la formylation par réaction du lithien formé sur la DMF (schéma 1).

Le dérivé ferrocénique est mis sous atmosphère inerte d'azote en solution dans l'éther anhydre. Après 5 minutes, le *n*-BuLi est injecté puis la solution est laissée 15 heures à température ambiante. La *N,N*-diméthylformamide est alors ajoutée et après 5 heures de réaction, l'ensemble est hydrolysé, puis extrait. Le rendement maximal alors obtenu est de l'ordre de 70%.²

La lithiation est régiospécifique en position 2 grâce à la complexation de l'atome de lithium par le doublet non liant de l'azote.³

¹ D.Slocum, B.Rockett, C.R.Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1241.

² B.Delavaux-Nicot, Y.Guari, R.Mathieu, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *489*, C87.

³ J.K.Lindsay, C.R.Hauser, *J. Org. Chem.*, **1957**, *224*, 355.

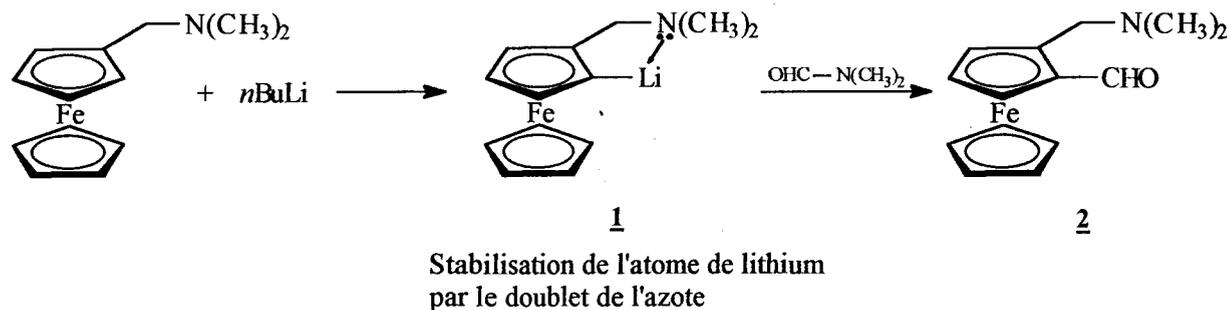


Schéma 1

Ce composé étant d'une importance primordiale dans la suite de la plupart de nos expériences, l'optimisation de sa synthèse a été effectuée.

Une publication de U.T.Mueller-Westerhoff⁴ fait état de l'utilisation d'une superbase $t\text{-BuOK}/t\text{-BuLi}$ qui, dans le cas du ferrocène non substitué, donne le ferrocèncarbaldéhyde avec 91% de rendement. Les auteurs montrent que ce type de réaction n'est reproductible que sous certaines conditions : une addition lente de l'alkyllithien qui favorise la monolithiation (un ajout trop rapide entraîne la formation du ferrocène-1,1'-dicarbaldéhyde), une température de -74°C , une utilisation du THF comme solvant...

Nous avons effectué une optimisation similaire appliquée à la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine en faisant varier les paramètres suivants :

- l'alkyllithien : $n\text{-BuLi}$, $s\text{-BuLi}$ et $t\text{-BuLi}$
- le temps de réaction
- la température
- le solvant
- la présence ou l'absence de $t\text{-BuOK}$

Différents alkyllithiens ont donc d'abord été testés dans des conditions de réaction identiques (tableau 1). Le composé **3** correspond au dialdéhyde, comme suivant :

⁴ R.Sanders, U.T.Mueller-Wersterhoff, *J. Organomet. Chem.*, 1996, 512, 219.

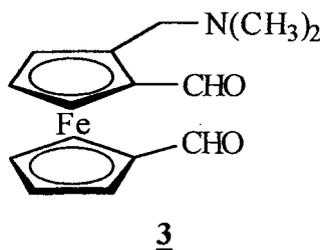


Tableau 1 : *ortho*-lithiation de la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine à l'aide de différents alkylolithiens.

Test	RLi	Rendement (%)		
		Amine de départ	<u>2</u>	<u>3</u>
1	<i>n</i> -BuLi	15 %	71 %	-
2	<i>s</i> -BuLi	54 %	37 %	1 %
3	<i>t</i> -BuLi	12 %	74 %	4 %

Le *s*-BuLi est beaucoup moins efficace puisque 54% du produit de départ est récupéré. Au contraire, le *n*-BuLi et le *t*-BuLi donnent des résultats très comparables, environ 70% de monoaldéhyde. Le *t*-BuLi semblant légèrement plus efficace, il a été sélectionné comme base de référence pour la suite de notre étude.

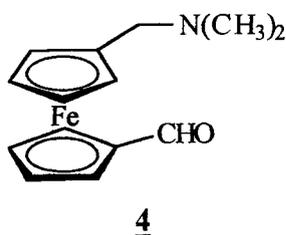
La première expérience a été effectuée dans les conditions suivantes : réaction effectuée à -76°C , dans l'éther, en 1 heure. 0,125 éq. de *t*-BuOK sont ajoutés avant la lithiation. Le résultat obtenu est intéressant puisque l'on passe à 84% de rendement en monoaldéhyde et 12% de produit de départ est récupéré, recyclable.

La réduction du temps de réaction à $\frac{1}{2}$ heure donne les mêmes résultats (tableau 2).

L'effet de la présence ou l'absence de *t*-BuOK dépend de la température. La présence de celui-ci est en effet nécessaire si l'on travaille à -76°C , tandis que la réaction à température ambiante donne de meilleurs résultats en l'absence de *t*-BuOK (94% contre 35% en sa présence). Cette différence s'explique par la trop grande réactivité de la base ainsi formée à température ambiante, qui se concrétise par une formation importante du dialdéhyde 3 (25%).

Nous avons ensuite choisi de changer le solvant. Le remplacement de l'éther diéthylique par le *t*-butylméthyléther n'a pas d'influence sur le résultat observé, les propriétés de ces solvants devant être comparables.

Dans le THF, la présence de *t*-BuOK est nécessaire à température ambiante et à -76°C pour augmenter le rendement en aldéhyde 2. Quoi qu'il en soit, celui-ci reste trop faible (48%) pour travailler avec ce solvant. La réaction effectuée dans le THF est moins sélective et conduit à la formation de sous-produits, notamment le composé 4, mis en évidence lorsque le travail est effectué à température ambiante. Il est synthétisé avec un rendement de 19%.



Enfin, l'utilisation de l'éther diisopropylique, à température ambiante et à -76°C , fournit l'aldéhyde 2 avec des rendements corrects (74% à température ambiante) mais inférieurs à ceux observés dans l'éther diéthylique dans les mêmes conditions.

Le solvant semble donc être un problème déterminant pour la lithiation : la réactivité de la base va croissant du THF à l'éther diisopropylique et à l'éther diéthylique.

Le THF est un solvant plus basique que l'éther diéthylique et semble augmenter la basicité et la nucléophilie de l'organolithien. En conséquence, le *t*-BuLi est plus réactif dans ce solvant, favorisant la formation du dialdéhyde 3.

L'éther diisopropylique est moins basique que l'éther diéthylique, ce qui explique le plus faible rendement observé en aldéhyde 2.

D'autres changements de paramètres ont été tentés (tableau 2) sans pour autant permettre d'obtenir de meilleurs résultats.

Les conditions sont donc optimales lorsque l'on travaille dans l'éther à température ambiante, et que 1,5 équivalents de *t*-BuLi sont utilisés.

Au bilan, l'étude nous a donc permis de passer de 70% de rendement maximum à un rendement reproductible de 94%. De plus, le temps de réaction a été ramené à $\frac{1}{2}$ h au lieu de 20h.

Tableau 2 : *ortho*-lithiation et formylation de la *N,N*-diméthyl(ferrocényl)méthylamine

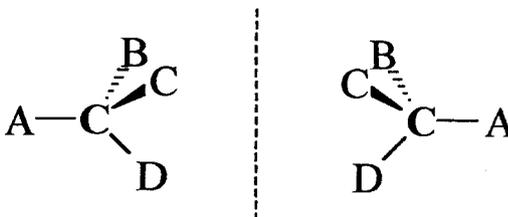
Test	Fc / <i>t</i> -BuLi / <i>t</i> -BuOK	Temps de réaction (h)	Solvant	Température (°C)	Amine de départ	Rendement (%)		
						<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
4	1 / 1,5 / 0	20	éter	20	12	74	4	-
5	1 / 1,5 / 0,25	20	éter	20	19	21	27	-
6	1 / 1,5 / 0	0,5	éter	20	1	94	2	-
7	1 / 2 / 0	0,5	éter	20	1	88	5	-
8	1 / 1,5 / 0,125	0,5	éter	20	27	35	25	-
9	1 / 1,5 / 0	0,5	éter	0	1	92	2	-
10	1 / 1,5 / 0	0,5	éter	-76	20	60	-	-
11	1 / 1,5 / 0,125	0,5	éter	-76	12	84	3	-
12	1 / 1,5 / 0,125	1,5	éter	-76	6	78	2	-
13	1 / 1,5 / 0,25	0,5	éter	-76	7	76	3	-
14	1 / 1,5 / 0	0,5	THF	20	38	32	11	12
15	1 / 1,5 / 0,125	0,5	THF	20	10	48	13	19
16	1 / 1,5 / 0	0,5	THF	-76	100	-	-	-
17	1 / 1,5 / 0,125	0,5	THF	-76	16	48	23	-
18	1 / 1,5 / 0	0,5	<i>i</i> -Pr ₂ O	20	19	74	2	-
19	1 / 1,5 / 0	3	<i>i</i> -Pr ₂ O	20	23	72	-	-
20	1 / 1,5 / 0,125	0,5	<i>i</i> -Pr ₂ O	20	20	47	16	-
21	1 / 1,5 / 0	0,5	<i>i</i> -Pr ₂ O	-76	33	60	-	-
22	1 / 1,5 / 0,125	0,5	<i>i</i> -Pr ₂ O	-76	22	67	1	-
23	1 / 1,5 / 0	0,5	<i>t</i> -BuOMe	20	-	94	-	-

II) Dédoublément des énantiomères de l'aldéhyde

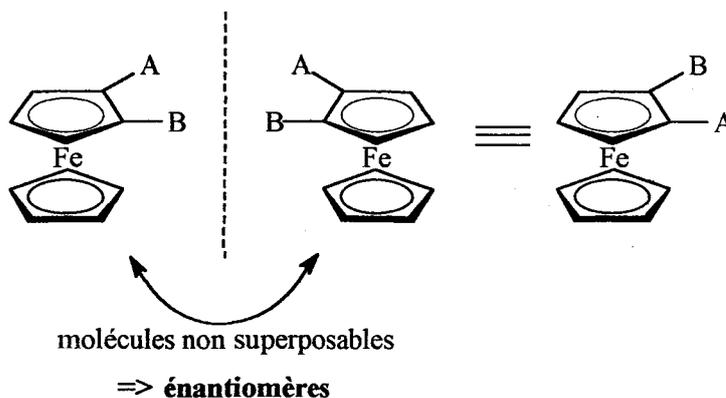
1) Rappels sur la chiralité métallocénique

a) définition

Une molécule qui n'est pas superposable à son image est dite chirale. Le cas le plus couramment rencontré est la chiralité de type sp^3 ou tétraédrique, c'est-à-dire, de molécules comportant un carbone à quatre substituants différents :



La structure des composés métallocéniques, où une des faces de chaque noyau aromatique est encombrée par le fer, peut être à l'origine d'un autre type de chiralité : lorsque le cycle du ferrocène possède, par exemple, deux substituants différents (A et B), la molécule est dédoublable.

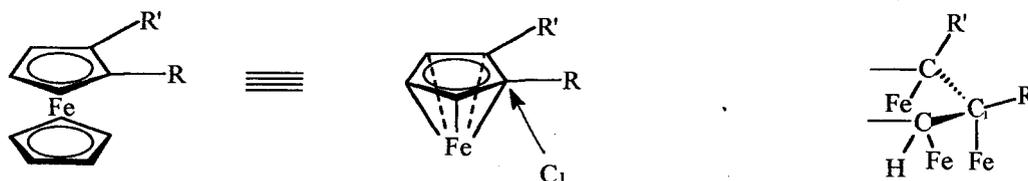


Ce phénomène est appelé chiralité métallocénique ou plane.

b) règles de nomenclature pour la chiralité métallocénique

Pour déterminer la configuration de nos molécules, nous avons adopté la convention proposée par Schlögl.⁵ L'idée est de considérer le carbone du cycle portant le substituant comme un carbone sp^3 , la quatrième liaison étant celle entre le carbone et le fer. Ceci permet de ramener le problème de configuration à un simple cas de chiralité tétraédrique (système Cahn-Ingold-Prélog).

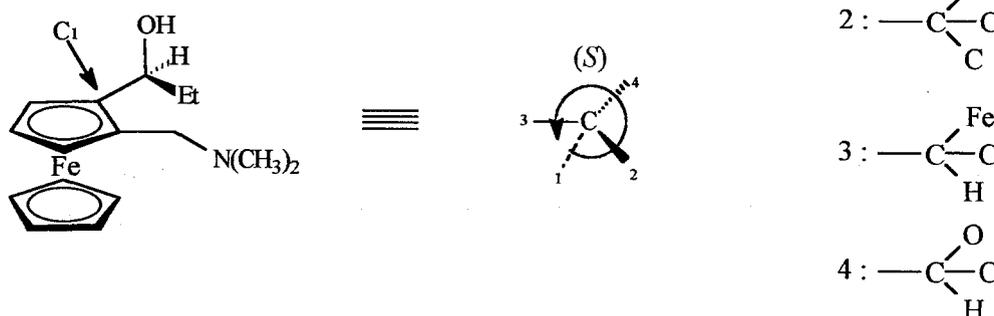
⁵ K.Schlögl, *Topics in stereochemistry*, 1967, 1, 39.



Pour établir les séquences convenables, il faut toujours considérer que les atomes de carbone du ferrocène ont une liaison avec le fer, de numéro atomique 56.

Dans le cas où la molécule possède une chiralité plane et une chiralité de type sp^3 , on indiquera d'abord la configuration de la chiralité ferrocénique puis celle du carbone sp^3 . Selon les conventions utilisées, la chiralité plane indiquée correspond à celle établie pour le carbone prioritaire du cycle.

Par exemple, l'alcool suivant est le $(S,1S)$ -[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-1-propanol :



2) Etude de la réaction d'ortho-lithiation

Lorsque l'ortholithiation de la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine est effectuée, les 2 hydrogènes de part et d'autre de la chaîne sont équivalents du point de vue réactivité (schéma 2). Les 2 hydrogènes sont énantiotopiques, l'arrachement de l'un ou de l'autre entraînant la formation d'un énantiomère ou de l'autre de l'aldéhyde.

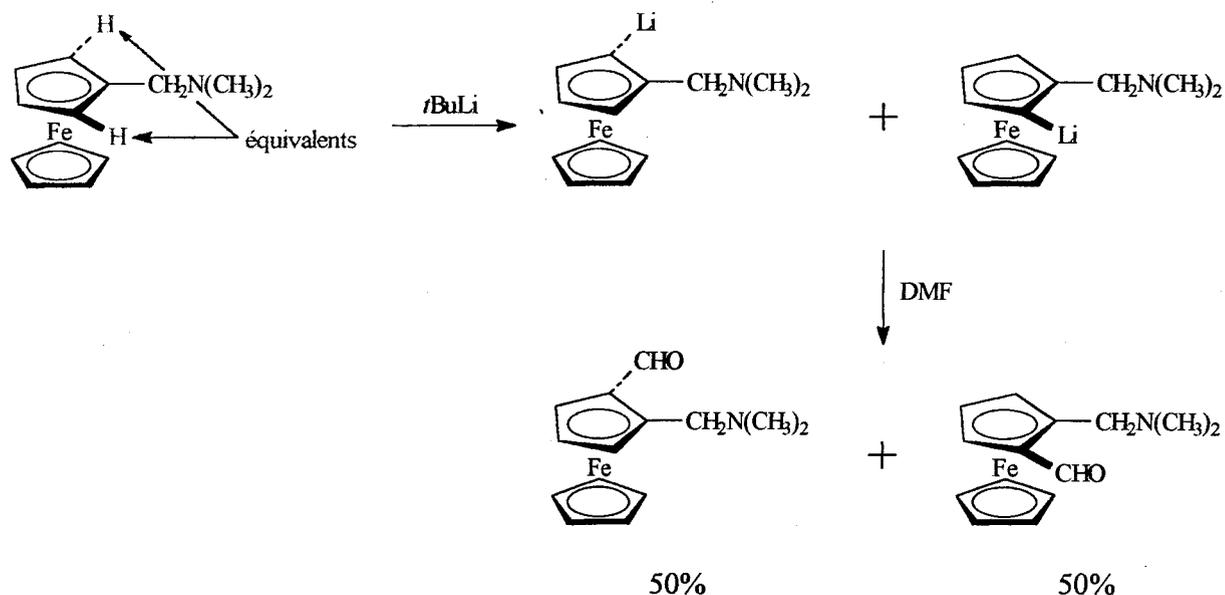


Schéma 2

On obtient donc un mélange racémique.

L'objectif des travaux étant la synthèse de molécules diastéréopures, il fallait s'affranchir de la chiralité métallocénique. Pour ce faire, nous avons sélectionné une méthode à base de biocatalyseurs enzymatiques : les lipases. Plus particulièrement, en suivant la procédure proposée par Nicolosi,⁶ nous avons utilisé les lipases CCL ("*Candida cylindracea* Lipases") et CRL ("*Candida rugosa* Lipases"), qui permettent la différenciation des énantiomères lors d'une réaction d'estérification d'alcools racémiques.

3) Les enzymes

Les lipases font partie de la famille des enzymes. Celles-ci sont employées depuis plusieurs années en chimie organique pour la synthèse de molécules optiquement pures. Elles ont fait l'objet de nombreux ouvrages⁷ et revues.⁸

⁶ G.Nicolosi, A.Patti, R.Morrone, M.Piatelli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 7, 1275.

⁷ a) C.H.Wong, G.M.Whiteides, "*Enzymes in synthetic organic chemistry*", *Tetrahedron Organic chemistry Series Vol 12*, Eds Baldwin & Magnus, Pergamon, **1994** ; b) T.Itoh, Y.Takagi, H.Tsukube, *Trends in organic chemistry*, **1997**, 6, 1 ; c) K.Faber, *Biotransformations in organic chemistry*, 3rd Edn, Springer : Heidelberg, **1997**.

⁸ a) K.Nakamura, Y.Hirose, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **1995**, 53, 668 ; b) J.B.Jones, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 13, 3351.

a) rappels sur les enzymes

Les enzymes sont les catalyseurs protéiques des réactions biochimiques. Grâce aux enzymes, ces réactions sont caractérisées par :

- une vitesse élevée (jusqu'à 10^{11} fois plus vite)
- des conditions modérées de température, de pH,...

La réaction catalysée est spécifique à plusieurs niveaux :

- spécificité de réaction : une déshydrogénase catalyse une réaction de déshydrogénation, une hydrolase catalyse l'hydrolyse...

- spécificité de substrat : chaque enzyme possède un substrat privilégié porteur du groupe d'atomes sur lesquels a lieu la réaction

- stéréospécificité, comme expliquée plus loin dans le mécanisme.

Les enzymes se divisent en 6 catégories (tableau 3).

Les réactions enzymatiques sont caractérisées par la formation d'un complexe entre l'enzyme et le substrat (complexe ES). La liaison se fait dans une poche de l'enzyme, appelée site actif.

La fonction des enzymes est de diminuer l'énergie libre d'activation de la réaction et d'en augmenter ainsi la vitesse.

L'énergie utilisée pour l'accélération des réactions enzymatiques provient des interactions faibles (liaisons hydrogène, forces de Van der Waals,...) entre le substrat et l'enzyme. Ces interactions ne se produisent, au vu de la structure du site actif, que dans l'état de transition qu'elles stabilisent.

Tableau 3 : classification des enzymes

Classification	Type de réactions	Exemple
Oxydoréductases	Réactions d'oxydoréduction	$A \begin{array}{c} \xrightarrow{\text{Ox}} \\ \xleftarrow{\text{Réd}} \end{array} A^+ + e^-$
Transférases	Transfert de groupes fonctionnels	$\begin{array}{c} A \\ \\ R \end{array} + B \rightleftharpoons A + \begin{array}{c} B \\ \\ R \end{array}$
Hydrolases	Réactions d'hydrolyse	$C-Z + H_2O \rightleftharpoons C-OH + ZH$
Lyases	Elimination	$\begin{array}{c} R \\ \\ H-C-OH \\ \\ CO_2^- \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} RH \\ + \\ CHO \\ \\ CO_2^- \end{array}$
Isoméras	Isomérisation	$\begin{array}{c} A-B \\ \\ X \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} A-B \\ \\ X \end{array}$
Ligases	Formation de liaison couplée avec hydrolyse d'une molécule fournissant l'énergie nécessaire à la 1 ^{ère} réaction	$\left\{ \begin{array}{l} A + B \longrightarrow A-B \\ C-D + H_2O \longrightarrow C-H + DOH \end{array} \right.$

Les études cinétiques représentent une partie importante des études mécanistiques effectuées. L'activité catalytique d'une quantité constante d'enzyme augmente avec la concentration du substrat, selon une hyperbole tendant vers une vitesse maximale caractéristique V_{\max} , pour laquelle toute l'enzyme est sous forme complexée (ES). La concentration en substrat pour laquelle la vitesse de réaction est la moitié de V_{\max} est la constante de Michaelis-Menten, K_m , qui est une caractéristique de chaque enzyme pour un substrat donné.

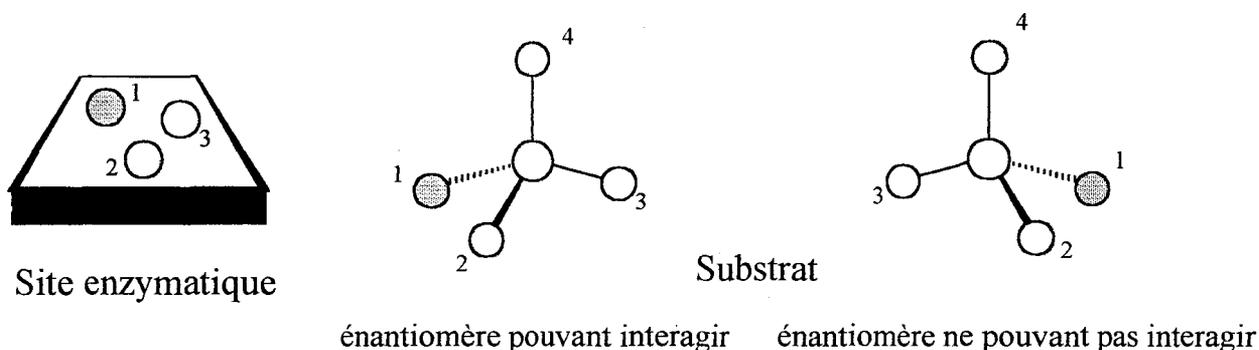
L'équation de Michaelis établit la relation entre la vitesse initiale de la réaction enzymatique et la concentration en substrat par l'intermédiaire de K_m .

$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

Comme nous l'avons indiqué, les enzymes sont notamment utilisées en chimie organique pour la séparation d'énantiomères. La capacité des enzymes à réaliser cette discrimination réside dans la structure des sites actifs.

La plupart des substrats forment au moins 3 liaisons avec les enzymes. C'est cette propriété qui implique la stéréospécificité des catalyses enzymatiques.

La discrimination des énantiomères par l'enzyme peut être expliquée à l'aide du schéma suivant :



L'approche du substrat ne peut se faire que d'un seul côté et seuls les atomes et les sites complémentaires peuvent réagir, une énantiodifférenciation prend place et ainsi, un seul des énantiomères peut réagir.

De multiples exemples d'utilisation des lipases ont été décrits.⁹

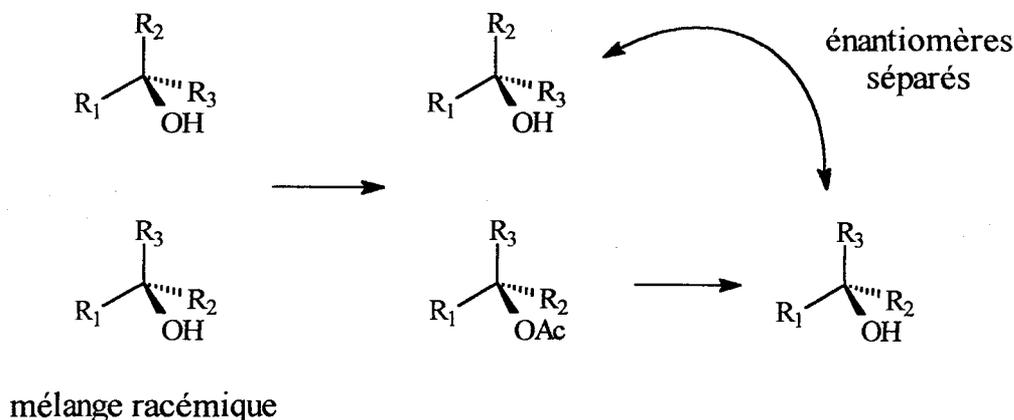
b) résolution d'alcools par les lipases

La résolution peut se faire par une réaction d'estérification énantiosélective du mélange racémique d'alcool par un agent acétylant.

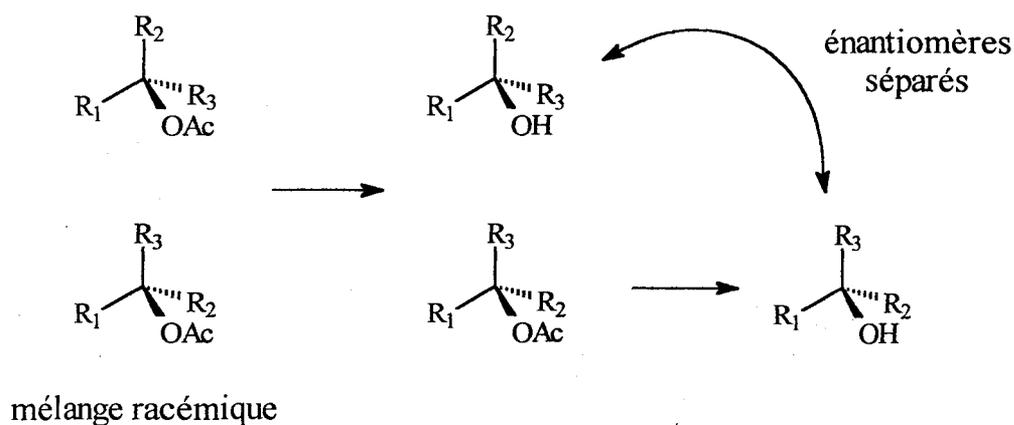
Le mélange obtenu contient alors l'ester et l'alcool résiduel, séparables sur colonne chromatographique. Leurs e.e. sont variables selon les substrats et les lipases utilisés. Pour

⁹ R.D.Schmid, R.Verger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1608.

améliorer l'e.e. de l'ester, il est possible d'effectuer une transestérification en présence de butanol et de lipases. L'alcool ainsi obtenu possède un e.e. supérieur à celui de l'ester.



La réaction symétrique, c'est-à-dire au départ d'un mélange racémique d'esters dont un seul subit la transestérification, est également envisageable :



De nombreux paramètres entrent en jeu lors de la réaction. De ceux-ci dépend souvent l'e.e. final. S'il est difficile de prévoir a priori la capacité d'une lipase à catalyser une réaction pour un substrat donné, il nous est possible d'optimiser la résolution en faisant varier essentiellement 3 paramètres :

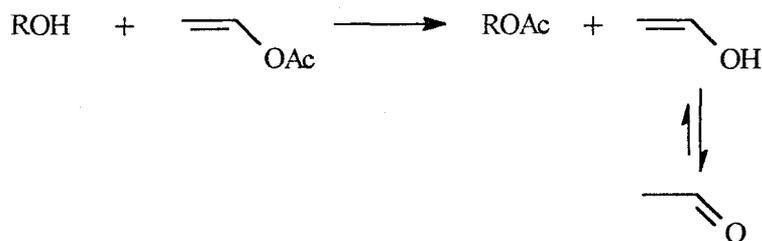
- l'agent acétylant

L'utilisation d'acides carboxyliques¹⁰ est à proscrire dans la plupart des cas : ceux-ci libèrent une molécule d'eau lors de la réaction, affectant ainsi celle-ci.¹¹

¹⁰ C.S.Chen, S.H.Wu, G.Girdaukas, C.J.Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2812.

¹¹ B.Cambou, A.M.Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2687.

Il est donc préférable d'utiliser des esters d'énol¹² qui libèrent dans ce cas un aldéhyde ou une cétone.



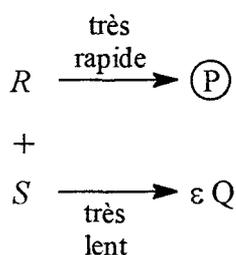
- le solvant

Il influe à la fois sur la capacité d'action des enzymes (il ne doit pas, par exemple, contenir trop d'eau)¹³ mais aussi sur l'énantiosélectivité de la réaction.¹⁴

- la température

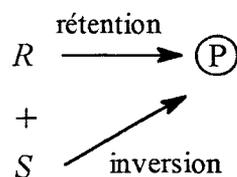
Les enzymes sont très sensibles à la température : chaque réaction se fera préférentiellement à une température bien précise.

Le problème de ce type de réaction est la perte de 50% de produit lorsqu'un seul des énantiomères est intéressant. Ceci nécessite, notamment au niveau industriel, de racémiser l'énantiomère inutile puis de recommencer la résolution. Le coût de ces diverses opérations a entraîné de nouvelles recherches vers des réactions de déracémisation¹⁵ :



Résolution Cinétique

=> 50% de $\textcircled{\text{P}}$ et 50% de S



Déracémisation

=> 100% de $\textcircled{\text{P}}$

¹² a) M.Degueil-Castaing, B.De Jeso, S.Drouillard, B.Maillard, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 953 ; b) Y.Wang, C.H.Wong, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3129.

¹³ a) A.Zaks, A.M.Klibanov, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263, 3194 ; b) A.Zaks, A.M.Klibanov, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263, 8017.

¹⁴ L.K.P.Lam, R.A.H.F.Hui, B.Jones, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2047.

¹⁵ U.T.Strauss, U.Felfer, K.Faber, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 107.

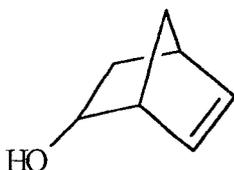
Ce type de réaction, très prometteur, se développe lentement du fait de la difficulté de trouver pour chaque substrat la lipase, à supposer qu'elle existe, permettant de faire réagir (*R*) avec rétention de configuration et (*S*) avec inversion de configuration (ou inversement).

c) la lipase CRL

La lipase CRL a fait l'objet de nombreuses publications.¹⁶ La plupart d'entre elles mettent en évidence sa capacité à résoudre des mélanges d'alcools racémiques. Les 2 types de chiralité (tétraédrique et plane) peuvent être résolus par cette lipase.

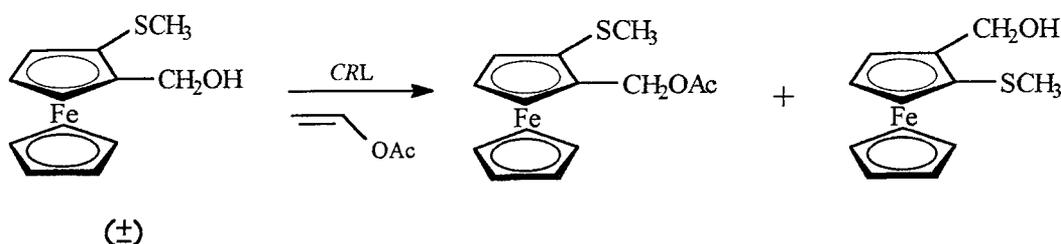
- chiralité tétraédrique

De nombreux composés ont été dédoublés par la CRL,¹⁷ comme par exemple ce dérivé du norbornène¹⁸ :



- chiralité plane

L'étude des composés ferrocéniques a été assurée par Nicolosi qui dédouble soit un mélange racémique d'aminoalcool,⁶ soit de thioalcool¹⁹ :



Il a également utilisé la lipase CRL pour différencier les deux fonctions alcools d'un diol méso²⁰ (réaction de désymétrisation):

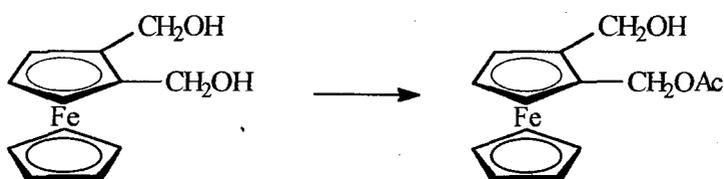
¹⁶ a) P.Grochulski, Y.Li, J.D.Schrag, F.Bouthillier, P.Smith, D.Harrison, B.Rubin, M.Cyber, *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 12843 ; b) S.Benjamin, A.Pandey, *Journal of Scientific & Industrial Research*, **1998**, 57, 1 ; c) P.Berglund, M.Holmquist, K.Hult, *J. Mol. Catal. B:Enzymatic*, **1998**, 5, 283.

¹⁷ a) A.N.Serreqi, R.J.Kazlauskas, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7609 ; b) E.Mizuguchi, M.Takemoto, K.Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 1961 ; c) P.Duhamel, P.Renouf, D.Cahard, A.Yebga, J.M.Poirier, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 2447.

¹⁸ B.Bergar, K.Faber, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1198.

¹⁹ D.Lambusta, G.Nicolosi, A.Patti, M.Piattelli, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1, 127.

²⁰ G.Nicolosi, R.Morrone, A.Patti, M.Piattelli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 753.



4) Dédoublément de l'aldéhyde

Le dédoublément de l'aldéhyde **2** a été effectué par Nicolosi en utilisant la lipase CCL (*Candida cylindracea* Lipase). Nous avons donc effectué nos premières manipulations avec cette lipase.

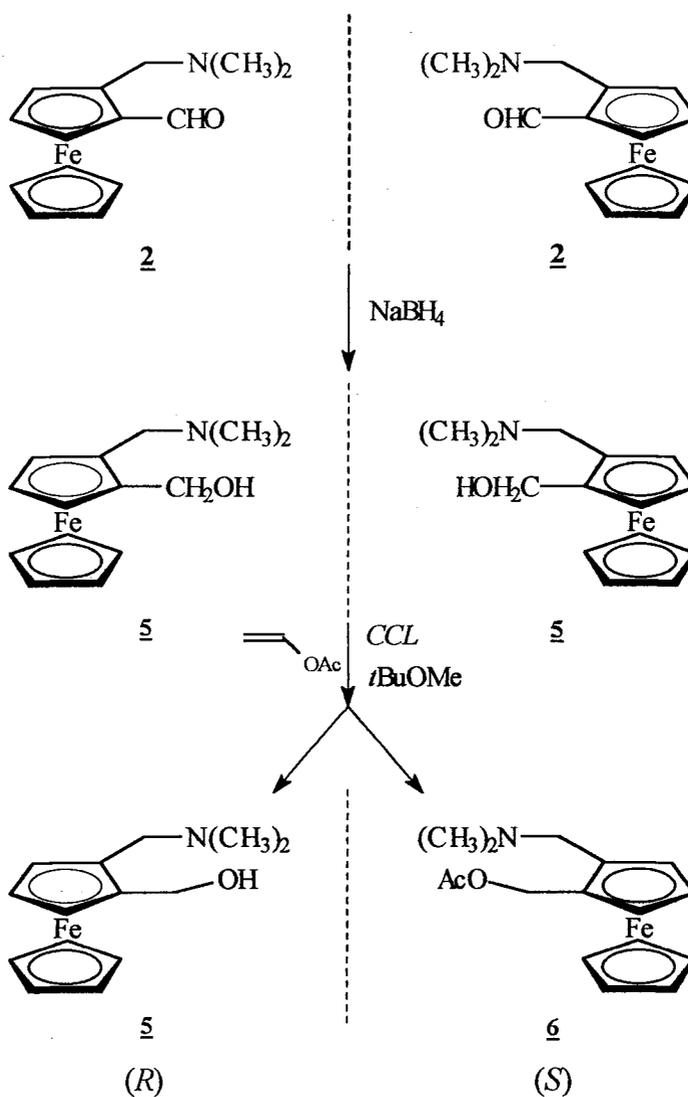
L'aldéhyde est réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol. L'alcool obtenu est soumis à une estérification par l'acétate de vinyle en présence de CCL dans le *t*-butylméthyléther. Un des énantiomères subit majoritairement l'estérification alors que l'autre reste inerte (schéma 3).

Les 2 produits sont alors aisément séparables sur colonne chromatographique de gel de silice. L'alcool de configuration (*R*) est isolé, mais son e.e. est trop faible pour permettre la poursuite de la synthèse avec cet énantiomère.

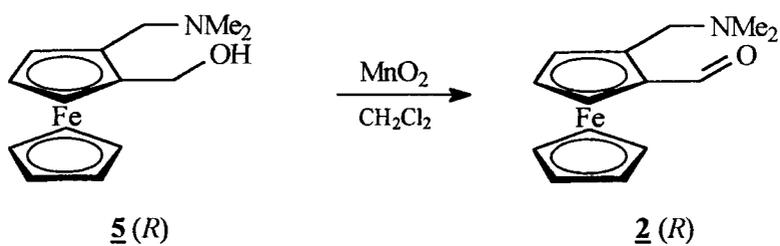
L'ester (*S*) est récupéré avec un e.e. de 92%. Dans le but d'obtenir l'alcool avec une pureté optique maximale, une transestérification est effectuée : l'ester, mis en présence de CCL, réagit avec le *n*-BuOH dans le *t*-butylméthyléther. L'alcool (*S*), énantipur (e.e. >98%) est alors récupéré (schéma 3).

Tous ces résultats sont valables lorsque l'on utilise la lipase CCL. Malheureusement, la commercialisation de cette lipase a été stoppée peu après le début des travaux et nous avons dû la remplacer par la CRL (*Candida rugosa* Lipase). Cette lipase, dont les propriétés sont proches ou identiques à celles de la CCL dans certaines réactions, conduit pourtant à des résultats différents de la CCL dans notre cas. En effet, l'alcool résiduel de configuration (*R*) est obtenu directement optiquement pur (e.e. > 98%), alors que la transestérification par le *n*-BuOH de l'ester (*S*) (e.e. = 81%) donne très peu d'alcool énantipur et beaucoup d'ester dont l'e.e. est mauvais.

Ceci explique que la plupart des synthèses qui suivront seront effectuées au départ de l'aldéhyde (*R*).



L'alcool optiquement pur est ensuite soumis à l'action de MnO_2 dans le dichlorométhane ; le (*R*)-*N,N*-diméthylaminométhylferrocénylcarbaldéhyde est récupéré avec un rendement de 80%. (schéma 4)



III) Synthèse de l'imine

La condensation d'une amine primaire sur un aldéhyde ou une cétone conduit à la formation d'imines.²¹ Cette réaction fut pour la première fois reportée par Schiff²² dès 1862, d'où le nom "base de Schiff" qui leur est souvent donné.

Ces imines sont souvent stables lorsque l'amine porte un groupe aryle. Sinon, dans certains cas, elles se décomposent ou polymérisent.

Habituellement, il est souhaitable d'enlever l'eau formée au fur et à mesure, par distillation ou à l'aide d'un solvant pouvant former un azéotrope ou encore à l'aide d'un agent déshydratant.

Selon la fonction carbonyle ou l'amine utilisée, les conditions de réaction varient (solvant, température,...). Par exemple, dans le cas d'aldéhydes aromatiques, les réactions se font généralement dans des conditions très douces. Au contraire, les cétones nécessitent la plupart du temps des conditions dures (chauffage, long temps de réaction,...).²³

Les synthèses d'imines sont habituellement catalysées par des acides. Cependant, dans le cas d'aldéhydes ou de cétones énolisables, il est impossible d'utiliser des acides forts tels que acides protoniques, $ZnCl_2$,²⁴ $POCl_3$,²⁵ ...

Comme la molécule **2** comporte une fonction amine, nous avons évité l'emploi d'acides protoniques qui auraient pu entraîner la formation d'un ammonium.

En conséquence, nous avons d'abord envisagé de catalyser la réaction à l'aide de tamis moléculaire. Celui-ci captant l'eau formée, déplace l'équilibre dans le sens de formation de l'imine.²⁶

²¹ a) S.Patai, *The chemistry of carbon-nitrogen double bond*; Interscience Publishers; 1970 ; b) J.P.Adams, G.Robertson, *Contemporary Organic Synthesis*, 1997, 4, 183 ; c) J.P.Adams, *Contemporary Organic Synthesis*, 1997, 4, 517.

²² H.Schiff, *Ann. Chem.*, 1864, 131, 118.

²³ J.Eisch, J.Sanchez, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1848.

²⁴ J.H.Billmann, K.M.Tai, *J. Org. Chem.*, 1958, 23, 535.

²⁵ W.A.White, H.Weingarten, *J.Org.Chem.*, 1967, 32, 213.

²⁶ a) R.Bonnet, T.R.Emerson, *J. Chem. Soc.*, 1965, 4508 ; b) K.Taguchi, F.H.Westheimer, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1570.

La synthèse d'aldimine étant d'après la littérature aisée, nous avons pu travailler à température ambiante.

L'amine choisie a été l'éthylamine, afin de limiter la gêne stérique au niveau de l'azote (schéma 5). La manipulation effectuée dans le THF, préalablement séché sur sodium, donne une conversion de l'ordre de 80%.

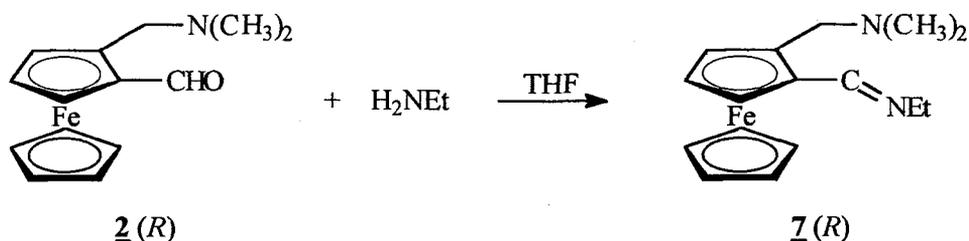


Schéma 5

La purification de cette imine sur colonne chromatographique de gel de silice entraîne son hydrolyse produisant un mélange aldéhyde/imine non séparé.

L'étape suivante étant une réaction d'alkylation, la présence d'aldéhyde conduirait à la formation d'alcool et donc à une perte non négligeable de produit. Nous avons donc décidé d'optimiser la synthèse afin de la rendre quantitative.

F. Texier-Boulet²⁷ indique que l'alumine est un bon catalyseur de la réaction d'imination, favorisant la déshydratation (schéma 6) :

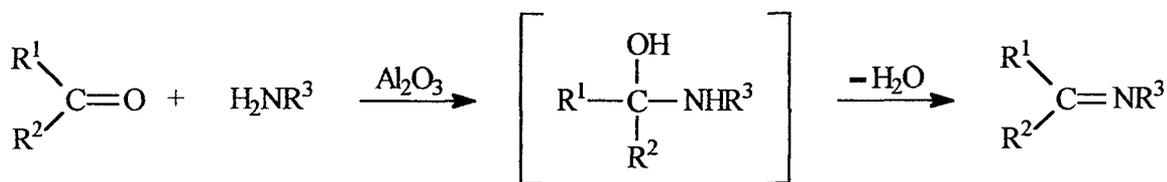


Schéma 6

La réaction effectuée en remplaçant le tamis moléculaire par l'alumine neutre donne un résultat intéressant puisque la conversion en imine passe à 94%.

²⁷ F. Texier-Boulet, *Synthesis*, 1985, 679.

Nous avons alors fait varier différents paramètres tels que :

- la nature de l'alumine (neutre, acide, basique)
- la masse d'alumine
- le nombre d'équivalents d'amine
- la température

Les conditions initiales sont les suivantes : 1 équivalent d'aldéhyde pour 3 équivalents d'éthylamine en présence d'alumine neutre à température ambiante.

Plusieurs expériences ont été réalisées en ne modifiant qu'un seul paramètre à la fois :

- en passant de 3 à 6 équivalents d'amine, la conversion atteint 96%,
- en chauffant à 40°C, la conversion chute à 92%. Ceci est peut-être dû au fait du faible point d'ébullition de l'éthylamine (16°C) (la réaction est effectuée dans un ballon bouché à l'aide d'un septum),
- en passant de l'alumine neutre à l'alumine basique ou acide, les conversions sont moins bonnes (respectivement 87 et 93%).
- en augmentant la masse d'alumine de 50%, la conversion passe à 96%.

Il ressort de ces expériences qu'il faut travailler à température ambiante et avec 6 équivalents d'éthylamine.

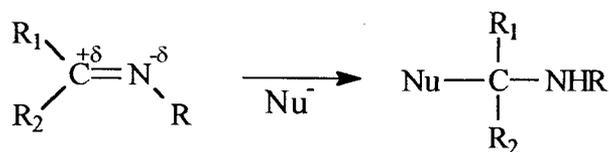
Dans ces conditions, la conversion est proche de 100% (la pureté des échantillons est vérifiée par RMN ^1H).

IV) Alkylation de l'imine

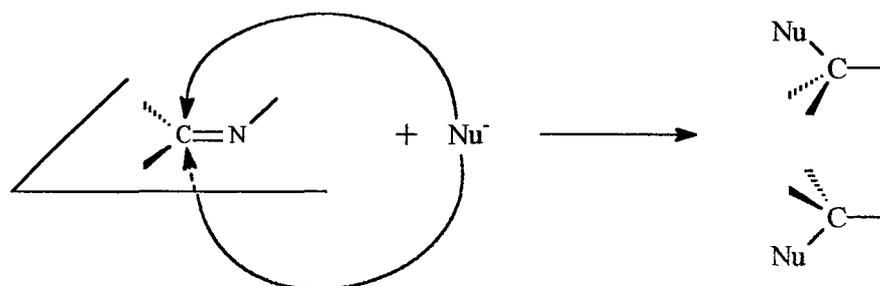
1) Généralités

L'alkylation d'imine par des réactifs organométalliques est une réaction connue depuis très longtemps.

Le carbone portant l'azote est électrophile et constitue un site potentiel d'attaques nucléophiles.



La fonction azométhine se trouve dans un plan, du fait de l'hybridation sp^2 du carbone. L'attaque du nucléophile peut se faire d'un côté ou de l'autre de ce plan et si $R_1 \neq R_2 \neq R$, deux stéréoisomères peuvent être obtenus.



L'alkylation sera donc totalement sélective si elle s'effectue d'un seul côté du plan.

La faible électrophilie du carbone portant l'azote a limité le développement de cette chimie (comparativement à celle du groupe carbonyle).

La diastéréosélectivité de l'addition a été étudiée, du fait de l'intérêt sans cesse croissant de synthétiser des amines énantiopures.

Deux cas sont possibles avec des alkylants simples et achiraux : le réactif organométallique s'additionne soit sur une imine chirale, soit sur une imine achirale en présence d'un catalyseur chirale.

Trois possibilités se présentent pour la synthèse d'imine chirale :

- aldéhyde chirale, amine achirale
- aldéhyde achirale, amine chirale
- aldéhyde chirale, amine chirale

2) Alkylation

Dans notre synthèse, l'imine **7** est synthétisée à partir d'un aldéhyde chiral et d'une amine achirale. L'addition du réactif alkylant se fait aisément sans nécessiter la moindre activation (schéma 7).

L'imine diluée dans l'éther séché sur sodium est alkylée en 1h par le dérivé lithié.

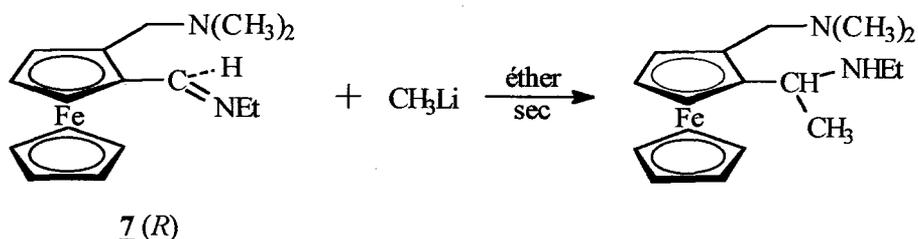


Schéma 7

Lors de l'addition de l'alkyllithien, deux diastéréoisomères peuvent être formés (schéma 8) :

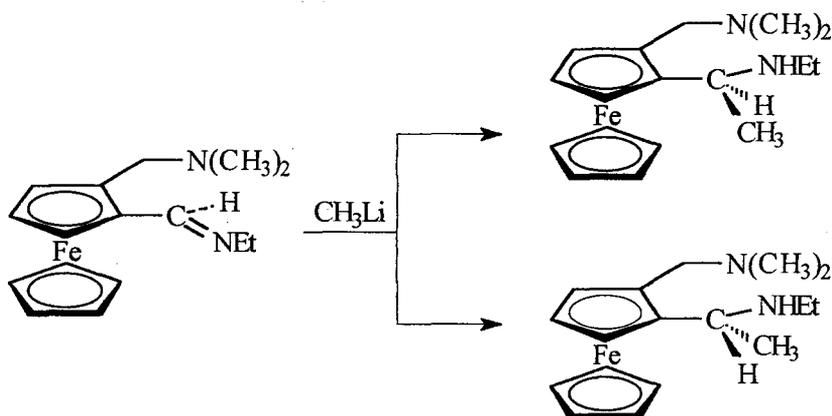


Schéma 8

La spectroscopie RMN ^1H semble indiquer la présence d'un seul diastéréoisomère puisque l'on observe un seul doublet correspondant à l'hydrogène couplé avec le CH_3 .

L'induction asymétrique n'est pas surprenante du fait de la structure de la molécule mais il était difficile de prévoir une telle diastéréosélectivité.

3) Vérification de l'obtention d'un seul stéréoisomère de la diamine

Afin de s'assurer qu'effectivement un seul diastéréoisomère a été obtenu, nous avons vérifié que les deux diastéréoisomères ne donnent pas les mêmes déplacements chimiques en RMN ^1H . Pour cela, nous avons synthétisé par une autre voie le 2^{ème} diastéréoisomère.

A partir de la cétone, la cétimine est formée puis réduite par NaBH_4 (schéma 9).

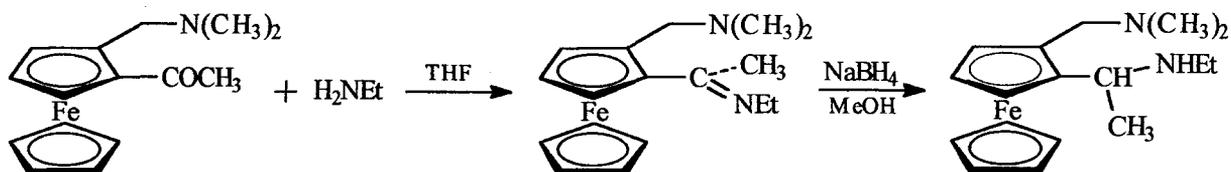


Schéma 9

Cette méthode devait conduire à la formation de l'autre diastéréoisomère.

Le problème rencontré venait de la volatilité de l'éthylamine et donc de la difficulté de former des cétimines. En effet, celles-ci nécessitent souvent un chauffage et l'éthylamine risque alors de s'évaporer.

Nous avons effectué la manipulation à l'aide d'un rotaflow. Le rendement global en diamine est moyen (50%) mais la RMN ^1H et la spectrométrie de masse confirment que le produit obtenu par réduction de la cétimine est un mélange de 2 diastéréoisomères : celui formé par l'alkylation de l'aldimine et l'autre.

En conséquence, l'alkylation de l'aldimine se fait de manière totalement stéréosélective.

4) Détermination de la configuration absolue du carbone chiral

La fonction imine et le groupe cyclopentadiényle sont pour des raisons de conjugaison situés dans un même plan.

L'étude de la situation stérique et électronique montre que l'un des conformères semble être favorisé (schéma 10) :

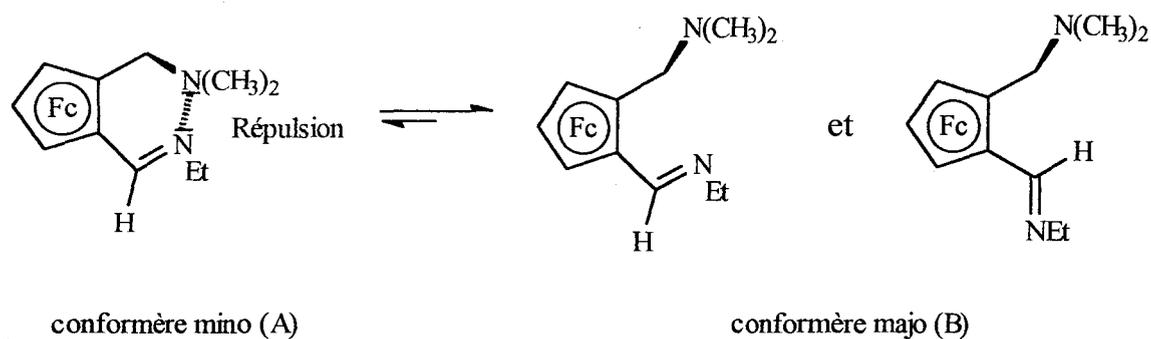
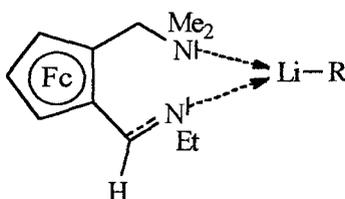


Schéma 10

Cependant, la répulsion est compensée par la possibilité d'une chélation sur le lithien.²⁸



Si on suppose que le phénomène de chélation l'emporte sur la répulsion, le conformère (A) serait favorisé.

L'attaque de l'alkyllithium se fait au-dessus du plan (schéma 11), en anti par rapport au fer, ce qui conduit à la formation du diastéréoisomère suivant :

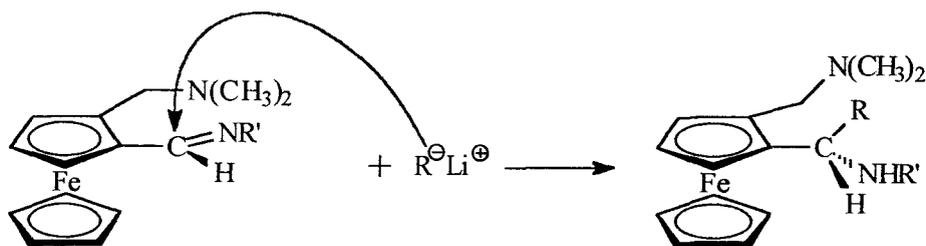


Schéma 11

²⁸ D.W.Slocum, T.R.Engelmann, C.Ernst, C.A.Jennings, W.Jones, B.Koonsvitsky, J.Lewis, P.Sheenkin, *J. Chem. Educ.*, 1969, 46, 144.

Pour confirmer cette hypothèse, nous nous sommes référés aux travaux de Ugi.²⁹ Les 2 diastéréoisomères synthétisés au départ de l'éthylamine présentent les conformations privilégiées suivantes (schéma 12) :

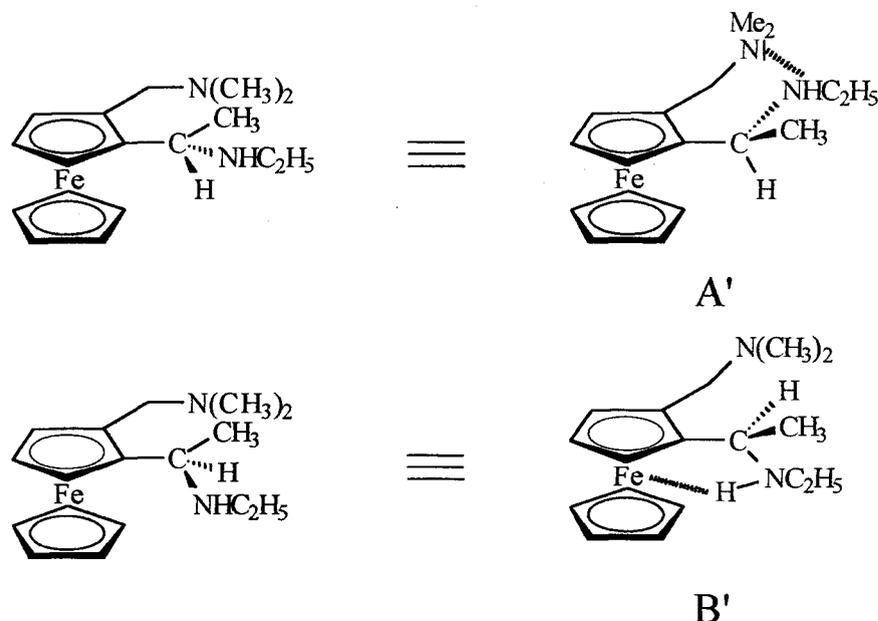


Schéma 12

Par RMN ^1H , on peut déterminer la configuration des diastéréoisomères.

Dans le cas du conformère A', la stabilisation se fait par une liaison hydrogène entre le doublet de l'azote de l'amine tertiaire et l'hydrogène de l'amine secondaire. Cette chélation se faisant au-dessus du plan, l'hydrogène en position benzylique du ferrocène est situé à proximité de l'atome de fer et subit alors un déblindage.

Au contraire, dans le cas B', la liaison hydrogène, qui a lieu entre le fer et l'hydrogène de l'azote secondaire, place l'hydrogène benzylique au-dessus du plan. En conséquence, il sera plus blindé.

L'analyse des spectres est simple et la configuration est facile à déterminer : le quadruplet représentant l'hydrogène benzylique est situé à 3,84 ppm pour A' et à 3,43 ppm pour B'.

Ceci montre que le diastéréoisomère formé par l'alkylation de l'aldimine correspond à la conformation A' et donc que le carbone formé possède la chiralité (S).

²⁹ L.F.Battelle, R.Bau, G.W.Gokel, R.T.Oyakawa, I.K.Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 482.

5) Diamines synthétisées

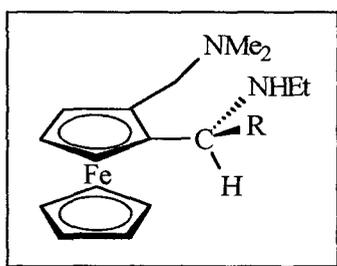
Différentes diamines ont été synthétisées, avec les groupements suivants : méthyl, *n*-butyl, *t*-butyl et phényle (tableau 4).

Tableau 4 : diamines tertiaire/secondaire synthétisées

R	Diamine	Rendement (%)	Excès diastéréoisomérique
CH ₃	<u>8</u>	80	> 98
<i>n</i> -C ₄ H ₉	<u>9</u>	85	> 98
<i>t</i> -C ₄ H ₉	<u>10</u>	85	> 98
C ₆ H ₅	<u>11</u>	85	> 98

Conclusion

La synthèse proposée a conduit à la formation de diamines énantiopures comportant une amine III et une II, de structures :



Cette synthèse est totalement diastéréosélective.

B) Synthèses de diamines portant deux hydrogènes labiles

Plusieurs voies de synthèse ont été envisagées afin de produire des diamines portant deux protons labiles. Ce type de molécule est très prometteur du fait de la double chélation pouvant se produire.

Parmi les nombreuses synthèses tentées, nous ne présenterons que celles ayant donné des résultats étonnants, ou les plus abouties.

I) Substitution de l'amine III dans la molécule III/II

La synthèse envisagée est la suivante : la création dans un premier temps d'un sel d'ammonium quaternaire par alkylation des fonctions amines tertiaire et secondaire de la diamine **8** précédemment formée, puis la substitution de ces excellents groupements partants par une amine primaire. Ceci devant fournir une diamine II/II (schéma 13).

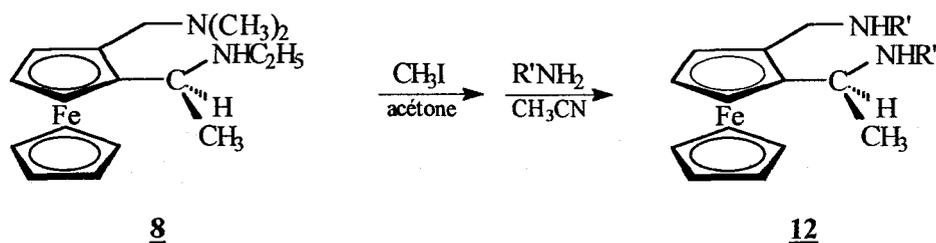


Schéma 13

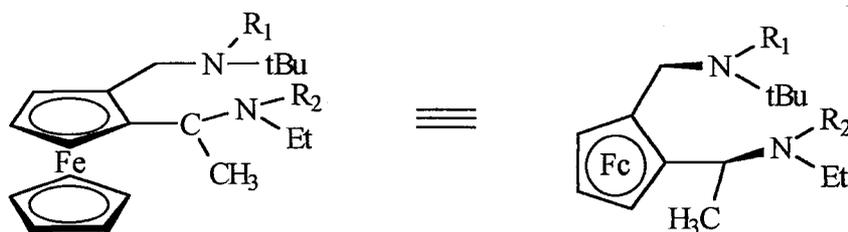
L'avantage de cette synthèse est la rétention de configuration du carbone portant la fonction amine.³⁰ En partant d'un stéréoisomère pur, un seul stéréoisomère de la diamine II/II est obtenu.

La diamine est diluée dans l'acétone puis l'iodure de méthyle est ajouté à température ambiante. Après une heure de réaction, le solvant est évaporé. Le produit obtenu est dilué dans l'acétonitrile puis l'éthylamine est ajoutée.

³⁰ a) E.A.Hill et S.H.Richards, *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 3840 ; b) E.A.Hill et S.H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4216.

Pour tester cette voie de synthèse, la réaction a d'abord été effectuée avec $R' = t\text{-Bu}$ afin de rendre dans un premier temps la lecture du spectre RMN ^1H aisée, tout en pouvant travailler dans des conditions raisonnables (le point d'ébullition de la *t*-butylamine est de 46°C).

La molécule obtenue n'a pas la structure attendue (deux fonctions *t*-butyles) mais une structure du type :



avec $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$

ou $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$

En effet, la RMN indique la présence d'un groupement méthyle sur l'une ou l'autre des amines, mais ne permet pas la détermination de sa position exacte.

L'analyse du spectre de masse indique une fragmentation de 58 qui est majoritaire. Les carbocations en α des ferrocènes sont stabilisés par l'atome de fer.³¹ Il semble donc que la perte soit due au départ de la chaîne $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ sur la molécule hypothétique B (schéma 14), plutôt qu'à la coupure du groupe *t*-butyle et d'un hydrogène par réarrangement.

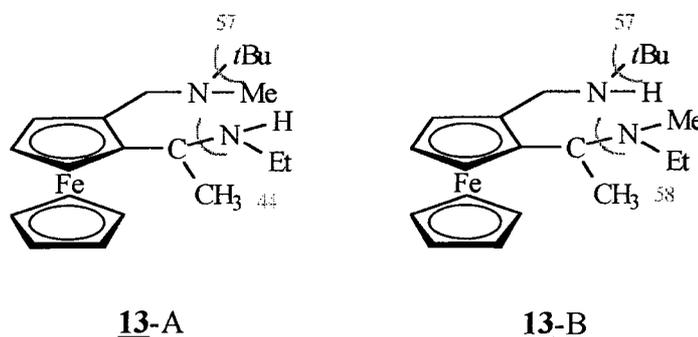


Schéma 14

La réaction a été effectuée avec un large excès (30 éq) d'iodure de méthyle. Il semble donc impossible d'alkyler les deux amines.

³¹ G.W.Gokel, D.Marquarding, I.K.Ugi, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 20, 3052.

Quoi qu'il en soit, le fait que l'une des amines soit tertiaire nous a conduit à abandonner cette voie de synthèse.

II) Alkylation d'une diimine

Au sein du laboratoire a été effectuée la synthèse d'une molécule optiquement pure comportant une fonction aldéhyde et une fonction cétone³² (schéma 15) :

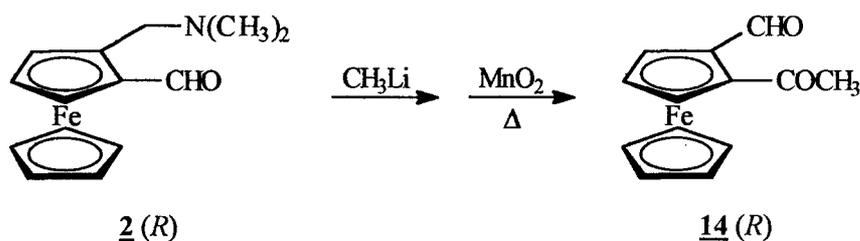


Schéma 15

A partir de celle-ci, il semble possible de synthétiser une diimine puis d'y additionner un agent alkylant (schéma 16). La structure de la molécule ressemblant à celle synthétisée dans la première partie, il est envisageable qu'il y ait une forte induction asymétrique.

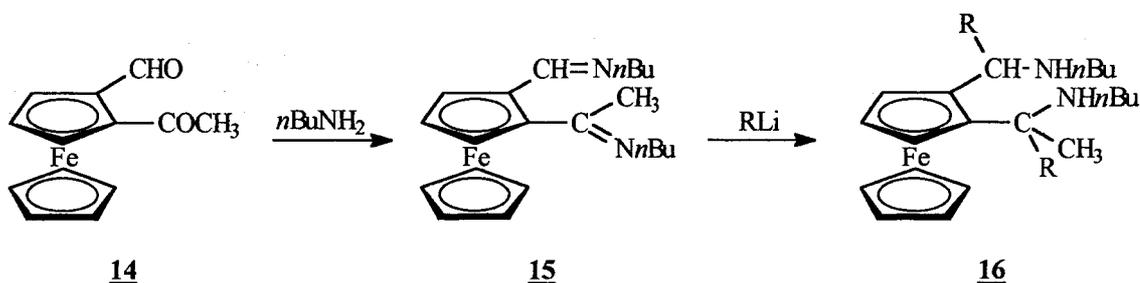
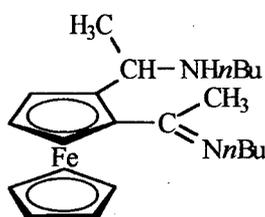


Schéma 16

La réaction est effectuée avec $R = \text{CH}_3$, afin de s'affranchir dans un premier temps d'une chiralité tétraédrique.

Le résultat obtenu est la formation de l'imine amine 17, stable, et non la diamine attendue.

³² S.Malfait, L.Pelinski, L.Maciejewski, J.Brocard, *Synlett*, 1997, 830.

17

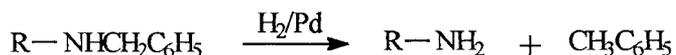
Cette structure a été établie à partir des analyses IR ($\nu = 1658 \text{ cm}^{-1}$), RMN ^1H et spectrométrie de masse. Ce résultat est surprenant car les imines synthétisées dans la partie A étaient peu stables. Or ce produit a subi un traitement aqueux, a été extrait puis purifié sur colonne chromatographique de gel de silice.

Sa remarquable stabilité dans l'eau, le méthanol, et vis à vis de nucléophiles tels que CH_3^- nous a conduit à abandonner cette voie de synthèse.

III) Utilisation du groupe benzyle

La synthèse au départ d'une amine protégée semble être une voie de synthèse possible. Le groupe protecteur doit ensuite pouvoir être enlevé dans des conditions douces et non acides.

Le groupe benzyle PhCH_2 présente l'avantage de se cliver aisément en présence d' H_2 sur palladium, pour former du toluène. C'est un groupe protecteur couramment utilisé en synthèse organique.



Nous avons envisagé deux synthèses, l'une conduisant à une diamine II/I et l'autre à une II/II.

1) Diamine II/I

La *N*-benzyl(ferrocényl)méthanimine **18** est formée par condensation de la benzylamine sur le ferrocénecarbaldéhyde, préalablement dissout dans le THF anhydre (schéma 17).

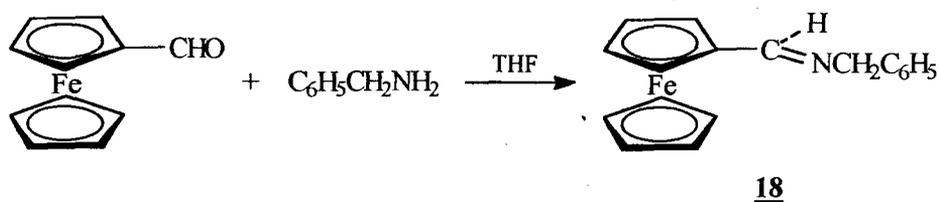


Schéma 17

La réduction de l'imine par le borohydrure de sodium, dans le méthanol, conduit à la formation de la *N*-benzylferrocénylméthylamine (schéma 18).

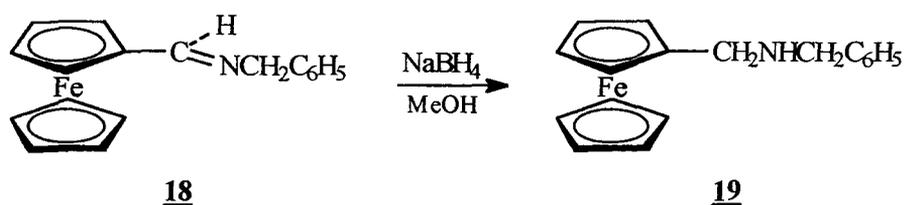
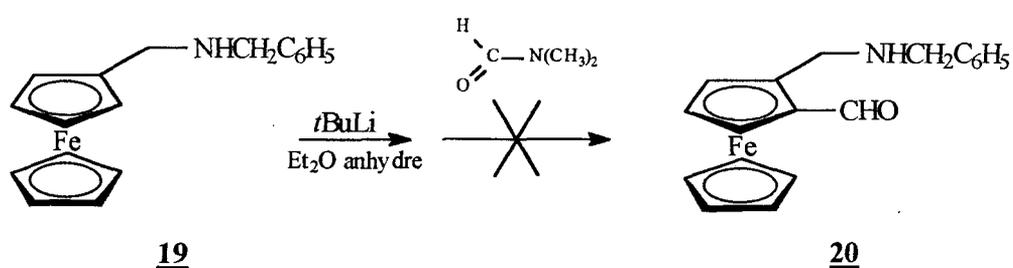


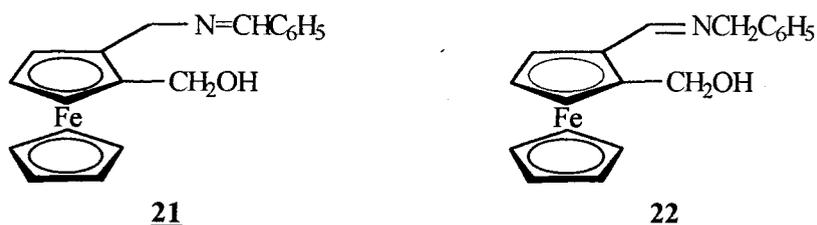
Schéma 18

L'ortholithiation du composé **19** ne conduit malheureusement pas à la formation du composé **20** attendu mais à une molécule dont le spectre RMN ^1H indique la présence d'une fonction imine et l'absence de fonction aldéhyde.



La spectroscopie infrarouge confirme la présence d'une fonction imine ($\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$) et la spectroscopie de masse indique que la masse moléculaire du produit formé est de 333. La RMN ^1H indique 2 pics vers 8 ppm correspondants aux deux isomères syn et anti de l'imine ($\delta = 8,32$ et $8,21$ ppm).

Nous avons d'abord envisagé deux structures possibles :



La molécule **21** serait synthétisée à l'aide d'un mécanisme intramoléculaire (schéma 19) :

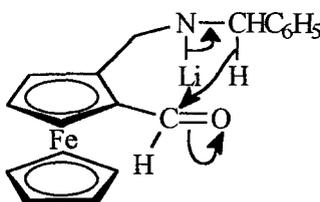


Schéma 19

En conséquence, une étude avec une molécule deutérée a été effectuée : la benzylamine deutérée a été synthétisée par réduction de benzonitrile par LiAlD_4 .

Le spectre de RMN ^1H de la molécule obtenue après ortholithiation indique toujours la présence d'un hydrogène porté par une imine ($\delta = 8,32$ et $8,21$ ppm).

Pour vérifier que le transfert avait lieu de l'autre côté, nous avons deutéré la position benzylique du ferrocène. Le ferrocénecarbaldéhyde a été réduit par NaBD_4 et oxydé par MnO_2 deux fois. Le ferrocénecarbaldéhyde obtenu est totalement deutéré (schéma 20).

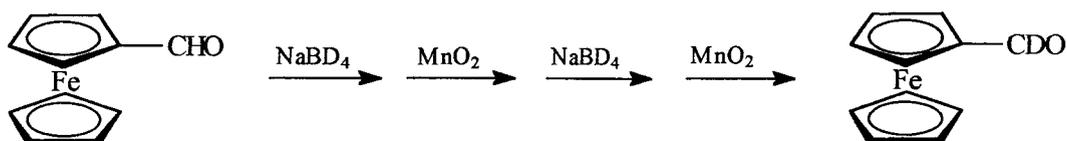


Schéma 20

La benzylamine a ensuite été condensée puis l'imine formée réduite. L'ortholithiation de ce composé ne conduit pas au produit attendu : le spectre de RMN ^1H présente toujours deux pics à $8,32$ et $8,21$ ppm.

L'examen de la zone $4,5/4,0$ ppm nous apporte quelques renseignements : le composé obtenu après l'ortholithiation de l'amine **19** présente quatre singulets à $4,42$, $4,24$, $4,18$ et $4,05$

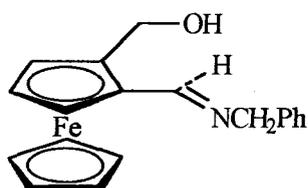
ppm. Les intégrations indiquent que chaque pic correspond à deux atomes d'hydrogène, les pics à 4,42 et 4,05 se rapportant à l'isomère minoritaire de l'imine et ceux à 4,24 et 4,18 ppm à l'isomère majoritaire.

Le spectre de la molécule issue de la synthèse à base de benzylamine deutérée montre que les pics à 4,42 et 4,24 ppm disparaissent. On peut donc supposer que ceux-ci correspondent aux hydrogènes portés par le carbone entre l'azote et le noyau phényle.

Les deux autres singulets correspondant aussi à deux hydrogènes doivent donc correspondre aux hydrogènes portés par le carbone situé entre le ferrocène et l'oxygène.

Le composé produit par l'ortholithiation de la molécule provenant du ferrocèncarbaldéhyde deutéré ne présente aucun pic à 4,18 et 4,05 ppm.

Le bilan de tous ces résultats nous a conduit à penser que la molécule formée était la suivante :

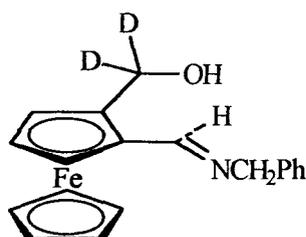


23

Elle présente une fonction imine, sa masse est de 333 g/mol et le spectre de RMN ^1H correspond.

Le mécanisme, pas encore totalement démontré, pourrait passer par un intermédiaire cyclique où l'amine serait transférée. Cette réaction expliquerait les résultats observés lors de l'ortholithiation des molécules deutérées.

Dans le cas où les deutérium sont situés entre l'amine et le phényle, les pics disparaissent logiquement. Lorsque les deutérium ont été fixés sur le carbone en α du ferrocène, la migration supposée de l'amine explique la présence continue de l'hydrogène porté par une imine et la disparition des pics correspondant aux hydrogènes situés entre le ferrocène et l'oxygène :

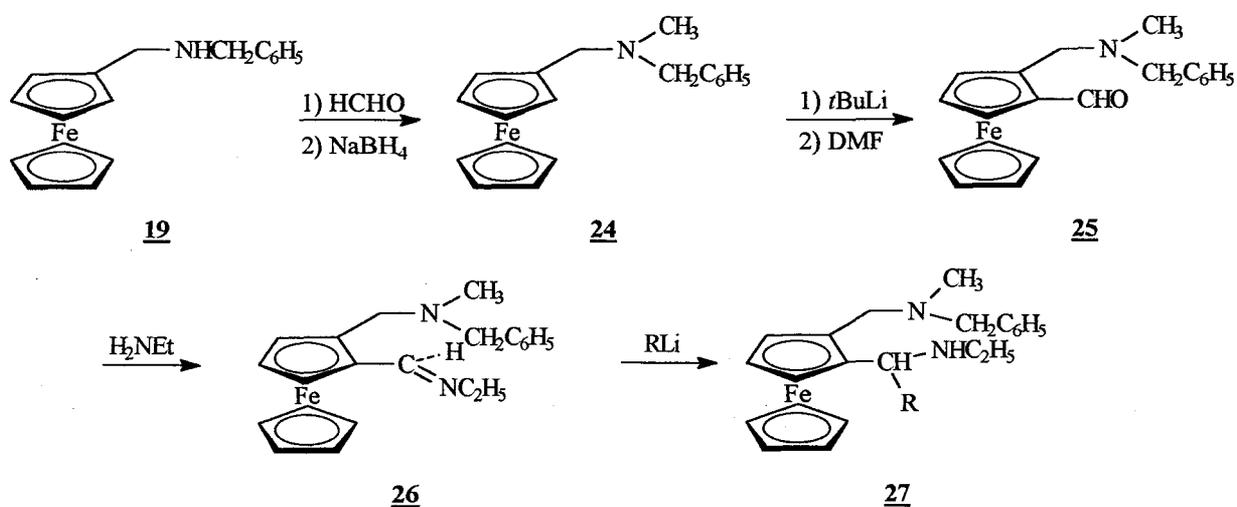


2) Diamine II/II

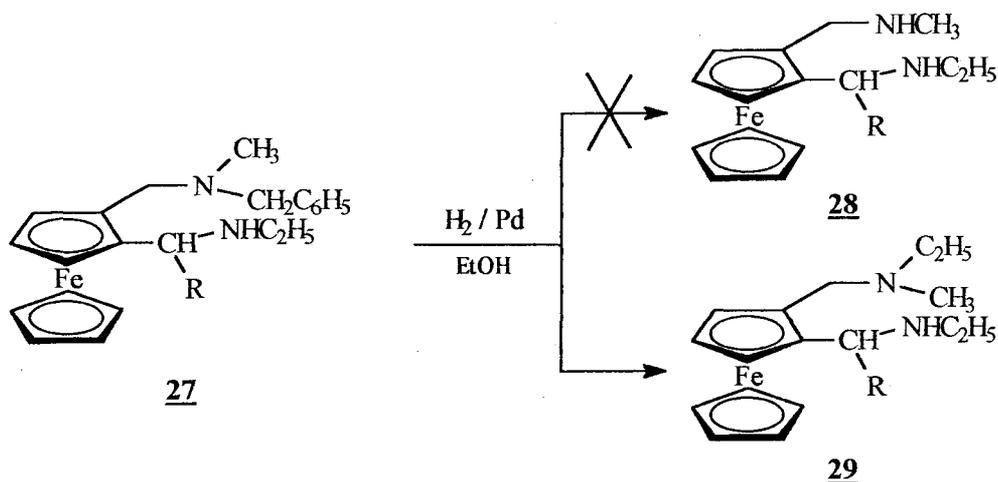
Le problème de transfert d'hydrure observé précédemment provenait de la fonction amine secondaire de la molécule. La *N*-benzylferrocénylméthylamine a donc été méthylée par addition du formaldéhyde sur la *N*-benzylferrocénylamine, à reflux dans le méthanol puis réduction, après refroidissement, par NaBH_4 permettant ainsi l'obtention d'une fonction amine tertiaire.

L'ortholithiation dans l'éther anhydre, comme décrite dans la première partie, n'a pas posé de problème.

Ensuite l'imination, dans le THF anhydre, et l'alkylation, dans l'éther sec, ont été effectuées et l'amine **27** isolée (schéma 21).



En réalité, le clivage de la diamine **27** ne conduit pas à la diamine secondaire/seconde attendue **28** mais au composé **29**, obtenu de surcroît avec un faible rendement (30%).



La structure du composé **29** a été élucidée à l'aide de la spectrométrie de masse ($M = 328$) et de la RMN ^1H qui indique la disparition du groupe benzyle et l'apparition d'un deuxième groupe éthyle.

La perte de 45 ($\text{NH}_2\text{C}_2\text{H}_5$) en spectrométrie de masse permet de privilégier la structure **29** plutôt que celle où l'éthyle serait sur l'autre atome d'azote (qui ne pourrait pas alors perdre cette masse).

Ce résultat était imprévisible puisque la réduction de **30** effectuée dans les mêmes conditions est totale (schéma 22).

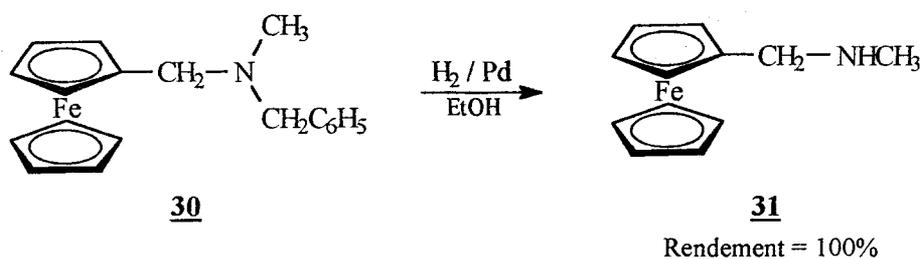


Schéma 22

IV) Synthèse au départ de la *N,N*-diméthyl-1-(ferrocényl)éthylamine

L'alkylation de l'aminoalcool **5** par l'iodure de méthyle fournit le sel d'ammonium quaternaire **32**. La substitution de celui-ci par l'éthylamine se fait en chauffant l'ensemble à 64°C , dans l'acétonitrile (schéma 23).

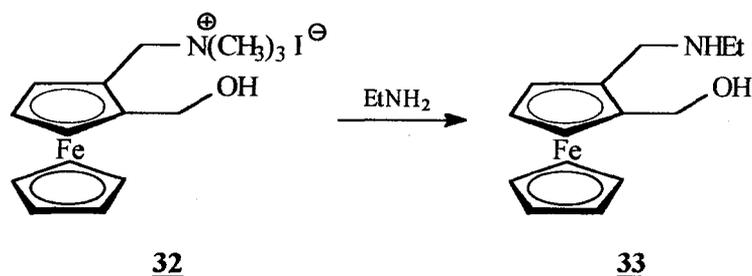


Schéma 23

L'oxydation de l'alcool en aldéhyde puis la formation d'une imine et enfin son alkylation (en suivant le même principe que pour la première partie) devrait aboutir à la formation d'une diamine secondaire/secondaire (schéma 24).

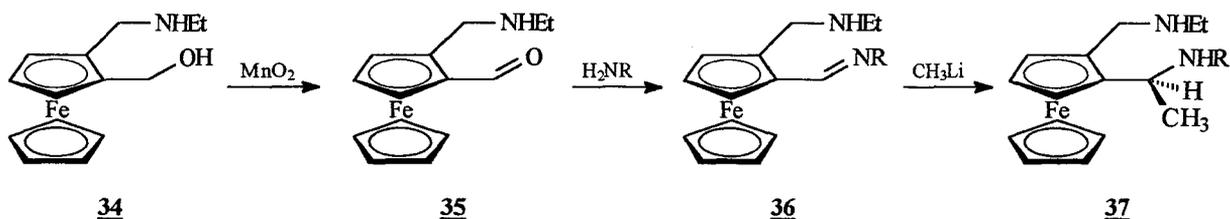


Schéma 24

Malheureusement cette réaction n'aboutit pas non plus car la fonction amine s'oxyde également, formant ainsi une imine qui s'hydrolyse sur colonne chromatographique pour donner le dialdéhyde 39 (schéma 25).

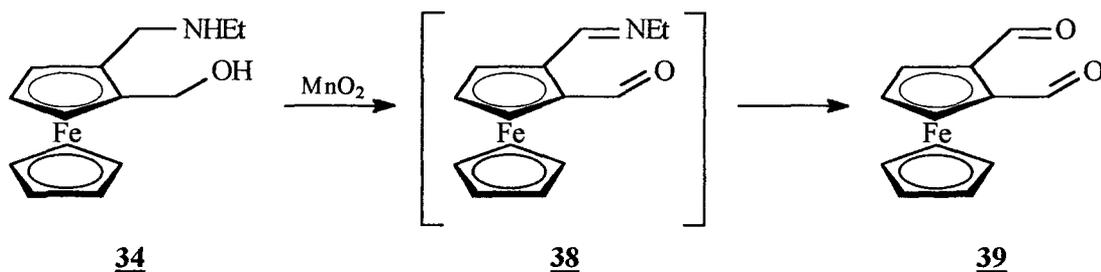
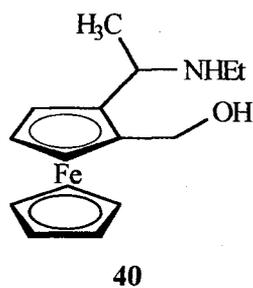


Schéma 25

L'oxydation des amines est un phénomène connu³³ mais il était difficile de prévoir que celle-ci se ferait dans des conditions aussi douces (température ambiante).

³³ E.F.Pratt, T.P.McGovern, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 1540.

L'oxydation d'une amine étant souvent plus délicate si le composé porte un groupe alkyle en α de l'azote, nous nous sommes orientés vers la synthèse du composé **40** :



D'un point de vue rétrosynthétique, l'aminoalcool **40** peut être obtenu à partir de la *N,N*-diméthyl-1-(ferrocényl)éthylamine (schéma 26) :

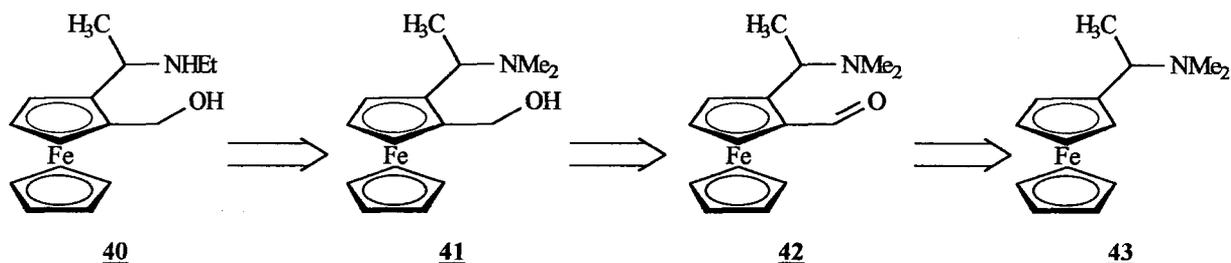


Schéma 26

La *N,N*-diméthyl-1-(ferrocényl)éthylamine comporte un carbone chiral. Celui-ci entraîne une diastéréosélectivité lors de l'étape d'ortholithiation³⁴ (schéma 27).

Le composé **43** est synthétisé à partir de la ferrocénylméthylcétone. La réduction de celui-ci par NaBH_4 dans le méthanol conduit à l'alcool qui, après estérification, permet la synthèse de l'amine par simple substitution nucléophile (schéma 28).

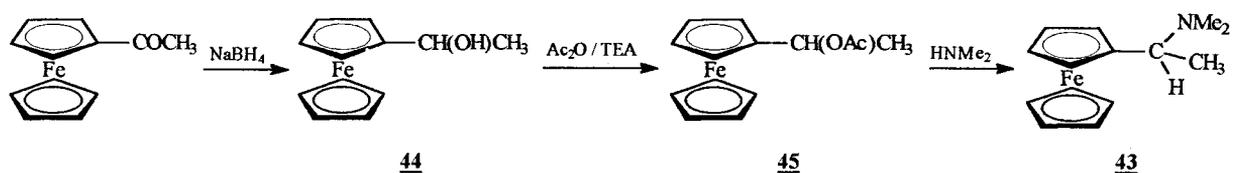


Schéma 28

³⁴ D.Marquarding, H.Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I.Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 5389.

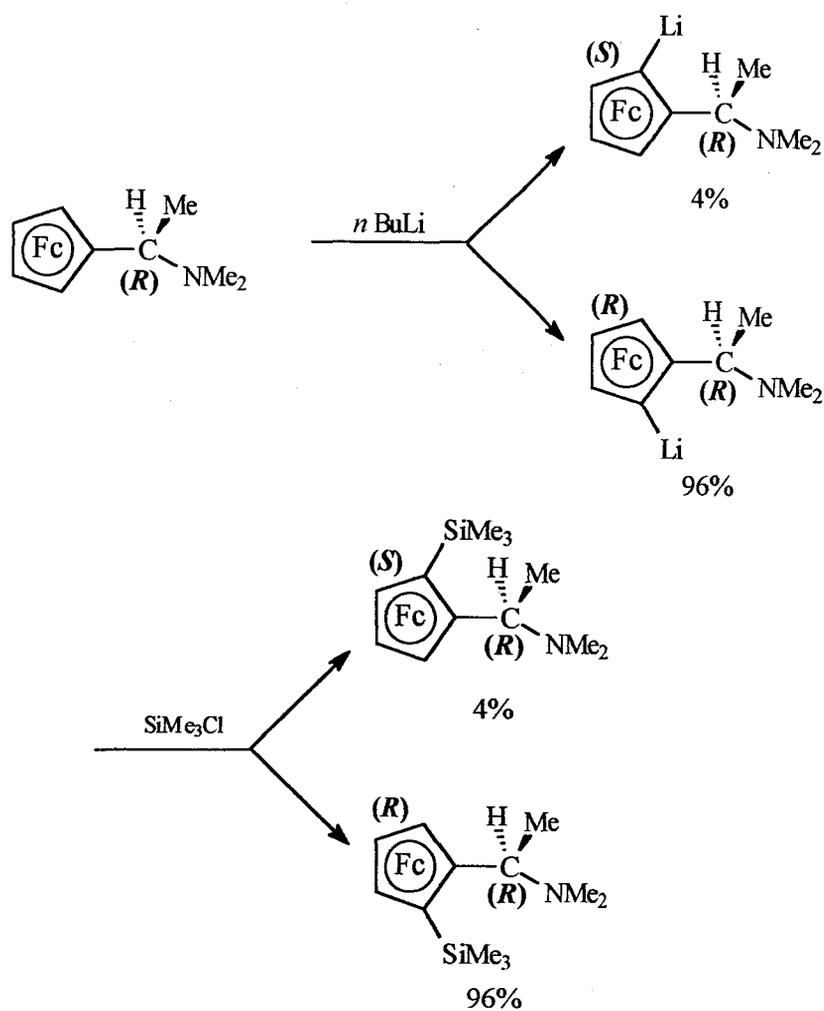


Schéma 27

L'ortholithiation étant hautement diastéréosélective, l'isolement d'un seul des énantiomères de l'amine **43** conduira à la formation d'un stéréoisomère prépondérant.

Différentes recherches ont été effectuées et chacun des trois composés a été synthétisé optiquement pur :

- l'alcool **44** peut être obtenu énantiopur par réduction asymétrique de la ferrocénylméthylcétone, à l'aide d'oxazaborolidines,³⁵ par alkylation énantiosélective du ferrocénylcarbaldéhyde en présence d'un aminoalcool chiral,³⁶ ou encore par dédoublement du racémique à l'aide de lipases.³⁷

³⁵ L.Schwink, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 21, 3711.

³⁶ a) Y.Matsumoto, A.Ohno, S.J.Lu, T.Hayashi, N.Oguni, M.Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 8, 1763 ; b) M.Watanabe, *Synlett*, **1995**, 1050.

³⁷ Y.Yamazaki, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 39, 5313.

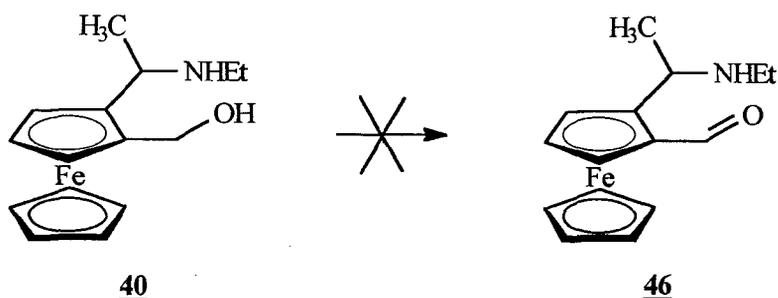
- l'ester **45** est formé à partir d'une imine prochirale, alkylée puis clivée.³⁸

- l'amine **43** est dédoublée à l'aide d'un acide carboxylique naturel tel que le (R)-(+)-acide tartrique.³⁹

C'est cette dernière voie que nous avons choisie. Elle permet d'isoler les 2 énantiomères de **43** avec une pureté optique maximale.

La synthèse de l'aminoalcool **40** a été effectuée avec un rendement global au départ de **43** de 55%.

L'oxydation de ce composé par l'oxyde de manganèse conduit à la dégradation du produit, empêchant toute synthèse ultérieure.



V) Utilisation du groupe phtalimide

Le groupement phtalimide est un groupement classiquement utilisé dans la synthèse de Gabriel. Celle-ci permet de convertir des halogénures d'alkyles en amines primaires.

Elle se fait en 2 étapes : la réaction de l'halogène sur le phtalimide de potassium permet la synthèse du phtalimide.⁴⁰

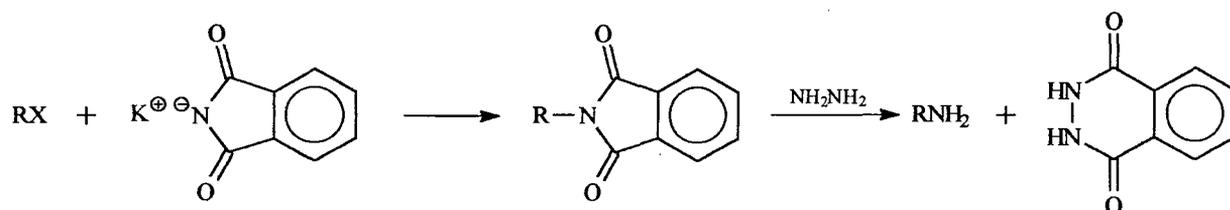
Celui-ci chauffé en présence d'hydrazine NH_2NH_2 permet de libérer l'amine primaire (procédure d'Ing-Manske).⁴¹

³⁸ D.M.David, L.A.Kane-Maguire, S.G.Pyne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1990**, 888.

³⁹ G.W.Gokel, I.K.Ugi, *J. Chem. Educ.*, **1972**, *49*, 4, 294.

⁴⁰ M.S.Gibson, R.W.Bradshaw, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 919.

⁴¹ a) H.R. Ing, R.F.H. Manske, *J. Chem. Soc.*, **1929**, 2348 ; b) R.F.H. Manske, W.H. Perkin, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1927**, 1.



Nous avons adapté cette réaction en remplaçant l'halogène par un groupement ammonium, qui est également un excellent groupement partant.

L'aminoalcool 5 est alkylé par l'iodure de méthyle. L'ammonium formé est chauffé à 100 °C en présence de phtalimure de potassium, dans un solvant aprotique polaire (la *N,N*-diméthylformamide). Le phtalimide est isolé avec un rendement de 80% pour les 2 étapes (schéma 29).

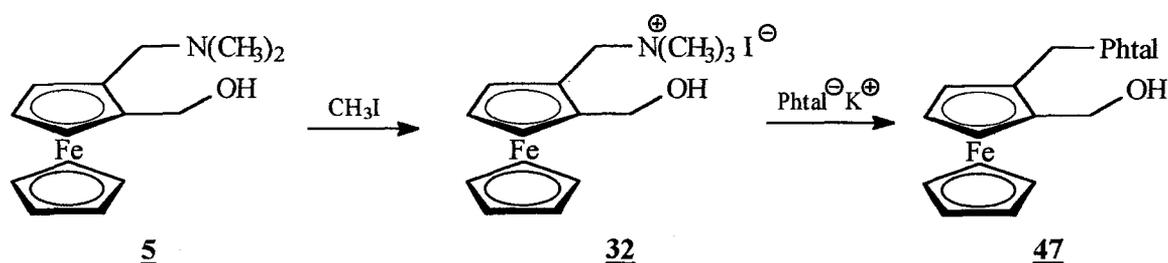


Schéma 29

Le produit obtenu est ensuite oxydé par MnO_2 , à température ambiante (rendement 90%) (schéma 30).

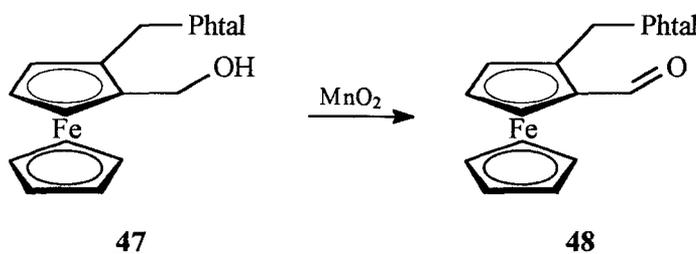


Schéma 30

L'aldéhyde, mis en présence d'éthylamine, forme une imine qui est alkylée par le méthyllithium formant ainsi un composé phtalimide/amine (schéma 31).

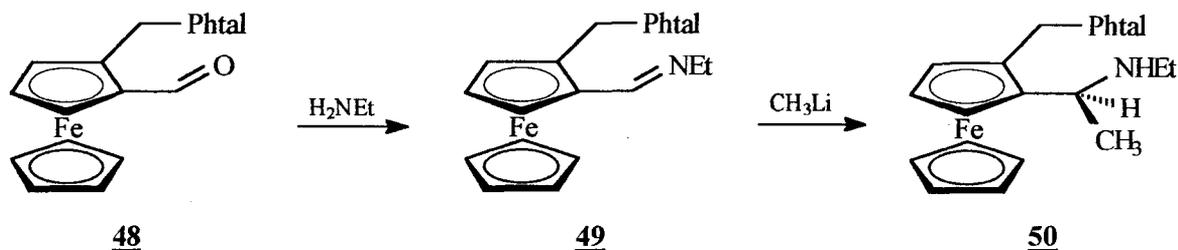


Schéma 31

Le rendement global de ces 2 étapes est mauvais (12%), sans doute à cause de l'encombrement stérique du groupe phthalimide.

La RMN ^1H indique de nouveau la présence d'un seul diastéréoisomère formé lors de l'alkylation.

Le clivage du phthalimide par l'hydrazine, dans l'éthanol, produit la diamine primaire/secondaire. Ce composé est obtenu directement pur avec une conversion de 100% et un rendement de 50%, et ne nécessite donc pas de purification (schéma 32).

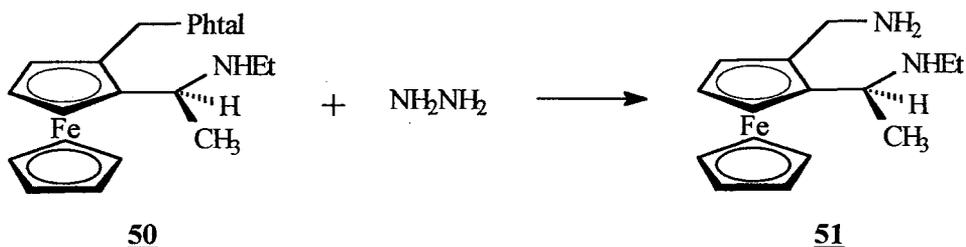
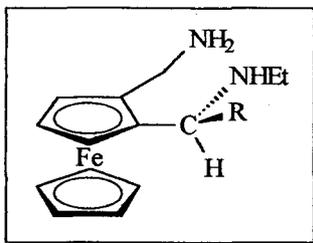


Schéma 32

Conclusion

La synthèse de diamine secondaire/secondaire s'est avérée impossible malgré les nombreuses voies envisagées (outre celles présentées ci-dessus, la réaction de couplage d'imines à l'aide de SmI_2 a notamment été tentée, sans plus de succès).

La synthèse de diamines secondaire/primaire diastéréopures est réalisable, avec cependant un faible rendement. La nature du groupement R peut être variable selon l'agent alkylant employé.



Cette famille de diamines pourra être la source de synthèses d'amine secondaire/secondaire (par condensation d'un aldéhyde sur la fonction amine primaire, plus réactive, puis la réduction de l'imine obtenue), sous réserve d'optimisation de sa synthèse et par conséquence d'augmentation de son rendement global.

La synthèse d'aminoalcools chiraux a fait l'objet de nombreuses publications. Tout comme pour les diamines, les composés vicinaux ont été particulièrement étudiés.¹

Nous présenterons dans ce chapitre les méthodes principales de synthèse de ces aminoalcools ainsi que leur utilisation. Les aminoalcools non vicinaux, peu étudiés, feront l'objet d'un paragraphe spécifique.

A) Synthèse d'aminoalcools chiraux

Les aminoalcools chiraux peuvent être obtenus par synthèse classique suivie du dédoublement du mélange racémique obtenu, ou par synthèse asymétrique.

I) Dédoublement d'un mélange racémique

La résolution d'aminoalcools par cristallisation préférentielle a été employée dans quelques cas très ponctuels. Citons par exemple, la cristallisation fractionnée du 2-amino-1,2-diphényléthanol (l'un des aminoalcools les plus rencontrés dans la littérature) par formation d'un sel chiral avec l'acide trans (+)-2-benzamidocyclohexanecarboxylique. L'aminoalcool issu de la résolution possède une très bonne pureté optique (d.e. > 95%).²

Plus récemment a été résolu le 1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-cyclopentanol par un dérivé de l'acide tartrique.³ Les composés obtenus après libération du sel sont énantio-purs (e.e. >99%).

Cette méthode n'est pas adaptable à tous les aminoalcools et demande de nombreux essais pour trouver d'une part l'agent de dédoublement idéal et d'autre part les bonnes conditions opératoires.

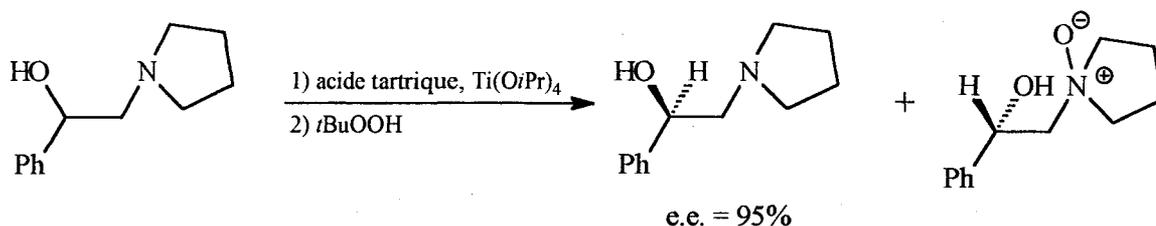
Certains aminoalcools ont été obtenus par résolution cinétique : la réaction d'un mélange racémique d'aminoalcool avec un dérivé de l'acide tartrique, du tétraisopropoxyde de

¹ D.J.Ager, I.Prakash, D.R.Schaad, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 835.

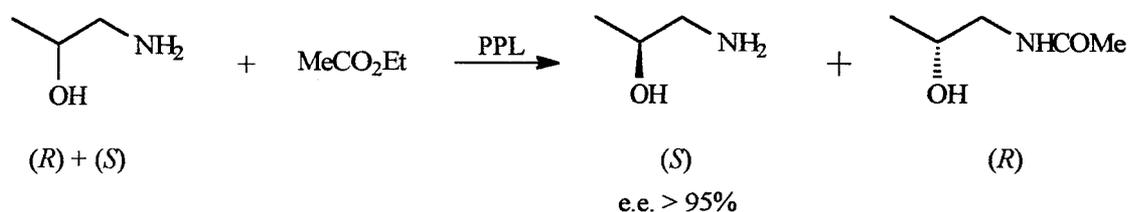
² K.Saigo, S.Ogawa, S.Kikuchi, A.Kasahara, H.Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, 1568.

³ I.Reiners, J.Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 277.

titane et du *t*-butylhydroxypéroxyde permet l'oxydation sélective d'un des deux énantiomères alors que l'autre reste inchangé.⁴



Les méthodes enzymatiques ont également été utilisées lors de réaction d'acylation sélective de la fonction amine. La *Pseudomonas pseudoalcaligenes* Lipase est notamment rencontrée.⁵



II) Synthèse asymétrique

1) Synthèse à partir d'acides aminés

a) synthèse directe

C'est une méthode classique d'obtention des aminoalcools. Elle présente essentiellement un certain intérêt dans le cas d'acides aminés naturels mais peu pour ceux qui ne le sont pas (eu égard aux coûts et à la difficulté de les synthétiser).

L'amine est éventuellement protégée à l'aide d'un groupement protecteur de type BOC ; la réduction totale de la fonction acide peut se faire par NaBH_4 ,⁶ par LiAlH_4 ,⁷ par le BMS⁸...

⁴ S.Miyano, L.D.L.Lu, S.M.Viti, K.B.Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3608.

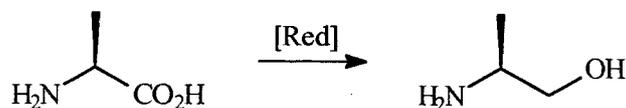
⁵ V.Gotor, R.Brieva F.Rebolledo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 957.

⁶ a) A.Abiko, S.Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5517 ; b) M.J.McKennon, A.I.Meyers, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3568.

⁷ a) A.I.Meyers, D.A.Dickman, T.R.Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7974 ; b) D.A.Dickman, A.I.Meyers, G.A.Smith, R.E.Gawley, *Org. Synth.*, **1990**, *7*, 530.

⁸ a) G.A.Smith, R.E.Gawley, *Org. Synth.*, **1985**, *63*, 136 ; b) J.R.Gage, D.A.Evans, *Org. Synth.*, **1990**, *68*, 77.

La réduction se fait sans racémisation.

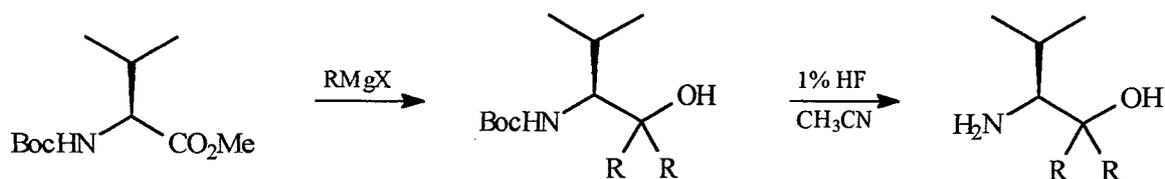


Afin de créer un second centre chiral (sur le carbone porteur de la fonction hydroxyle), les aminoacides sont modifiés : soit estérifiés, soit partiellement réduits en aldéhyde.

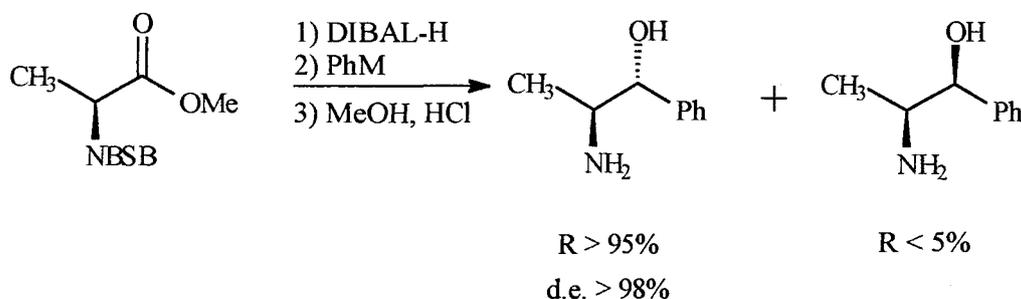
b) synthèse à partir de dérivés d'acides aminés

* aminoesters

Dans un premier temps, des aminoalcools ne comportant pas de nouveaux centres chiraux ont été synthétisés : la réaction d'un magnésien sur le N-BOC α -aminoester conduit à l'aminocool attendu⁹ :



La réduction par le DIBAL-H d' α -aminoesters, protégés par un groupement 1,2-bis(diméthylsilyl)benzène, puis leur alkylation par un organométallique permet d'obtenir, après déprotection de la fonction amine, des aminoalcools chiraux. La diastéréosélectivité observée est bonne (95/5).¹⁰



⁹ P. Delair, C. Einhorn, J. Einhorn, J.L. Luche, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4680.

¹⁰ R.P. Bonar Law, A.P. Davis, B.J. Dorgan, M.T. Reetz, A. Wehrsig, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6725.

Cette méthode est notamment à la base de la synthèse de la stanine, constituant d'un peptide naturel.¹¹ Le groupe protecteur utilisé dans ce cas est le BOC et le réducteur, le NaBH_4 .

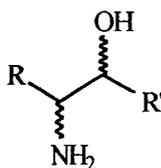
* aminoaldéhyde et aminocétone

L' aminoalcool obtenu par réduction totale de l' aminoacide est oxydé en aldéhyde. L' alkylation de celui-ci par un dérivé lithié ou magnésien s' effectue avec une induction asymétrique. L' oxydation de l' alcool entraîne la formation d' α -aminocétone.

Ces dérivés entrent dans le cadre d' une étude plus longue et plus générale de réduction asymétrique des dérivés carbonyles. Elle sera présentée dans le paragraphe **B**.

La synthèse de 1,2-aminoalcools à partir d' aminoacides facilement accessibles a été largement employée et donne en général de bons rendements. C' est cependant une méthode relativement longue, avec notamment des étapes de protection/déprotection délicates à mettre en œuvre.

Si la simple réduction des acides en alcools fournit les aminoalcools vicinaux avec un e.e. maximal, l' alkylation de dérivés des aminoacides ne s' effectue pas toujours avec une bonne diastéréosélectivité. Cette méthode ne constitue donc pas la voie de synthèse idéale d' aminoalcools comportant deux carbones chiraux.

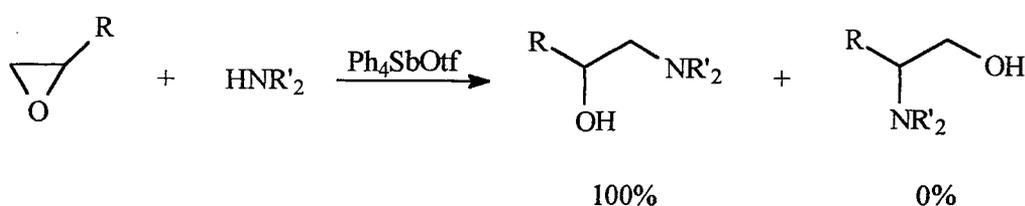


¹¹ H.Umezawa, T.Aoyagi, H.Morishima, H.Matzuzaki, M.Hamada, T.Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1970**, 23, 259.

2) Synthèse à partir d'époxydes

Le chauffage d'un époxyde en présence d'une fonction amine fournit des 1,2-aminoalcools. La réaction n'a cependant pas lieu dans le cas d'amines encombrées ou peu nucléophiles (notamment aromatiques).¹²

La synthèse au départ d'époxydes non symétriques entraîne la formation d'un mélange de deux isomères de position. L'ajout de trifluorométhanesulfonate de tétraphénylstilbonium permet de contrôler la régiosélectivité de l'aminolyse, en favorisant la formation d'alcool secondaire.¹³



Naturellement, la synthèse d'aminoalcools chiraux nécessite de partir d'époxydes chiraux. Cette voie de synthèse est intéressante grâce aux récents développements de méthodes de synthèse énantiosélective de ces précurseurs, notamment catalytique.¹⁴ Les époxydes chiraux peuvent également être obtenus par résolution cinétique d'époxydes racémiques.¹⁵

L'addition de *n*-butylamine sur le 3-phényl-2,3-époxypropanol, en présence de tétraisopropoxyde de titane, se fait avec une excellente régio et stéréosélectivité.¹⁶

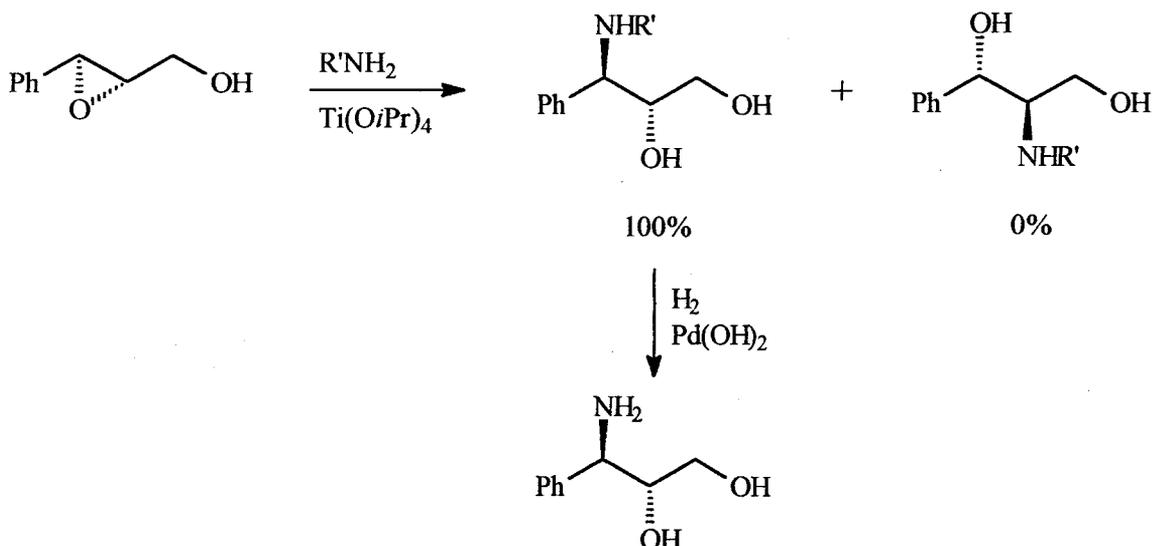
¹² F.Moller, *Methoden der Organische Chemie (Houben Weyl)* 4th ed., 11/1, E.Muller ed., Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957, 311.

¹³ M.Fujiwara, M.Imada, A.Baba, H.Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 739.

¹⁴ a) R.M.Hanson, *Chem. Rev.*, 1991, 91, 437 ; b) A.R.Johnson, K.B.Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, 1993, chap 4.1 ; c) E.N.Jacobsen, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, 1993, chap 4.2.

¹⁵ a) S.Pedragosa-Moreau, A.Archelas, R.Furstoss, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 5533 ; b) P.L.Barili, G.Berti, E.Mastrorilli, *Tetrahedron*, 1993, 49, 6263.

¹⁶ M.Canas, M.Poch, X.Verdaguer, A.Moyano, M.A.Pericas, A.Riera, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 6931.

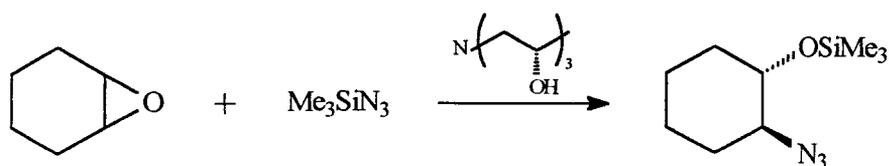


La réaction est également applicable aux époxydes de vinyle.¹⁷ L'amine utilisée pour l'ouverture peut être cyclique.¹⁸

L'aminolyse sélective de l'époxyde issu de l'indène permet la formation du *cis* 1-amino-1-indanol, composé très souvent utilisé en synthèse organique.

L'aminolyse est parfois catalysée. Par exemple, le SmCl_3 , dans le cas des 1,2-époxyde cyclohexane permet d'atteindre une diastéréosélectivité maximale (d.e. >98%).¹⁹

Les amines ne sont pas les seuls nucléophiles utilisés. Parmi les autres réactifs, citons les azides qui se comportent de manière similaire aux amines.²⁰



La réduction de l'azide en amine se fait facilement,²¹ notamment à l'aide de LiAlH_4 .

¹⁷ U.M.Lindström, R.Franckowiak, N.Pinault, P.Somfai, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2027.

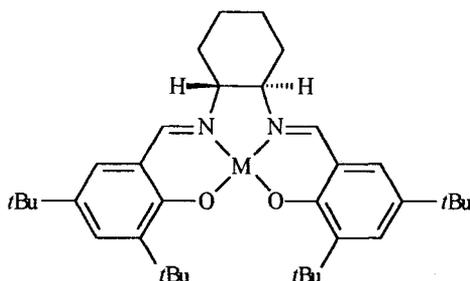
¹⁸ W.A.Nugent, G.Licini, M.Bonchio, O.Bortolini, M.G.Finn, B.W.McClelland, *Pure & Appl. Chem.*, **1998**, 70, 1041.

¹⁹ X.L.Fu, S.H.Wu, *Synth. Comm.*, **1997**, 27, 1677.

²⁰ a) M.Hayashi, K.Kohmura, N.Oguni, *Synlett*, **1991**, 774 ; b) W.A.Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2768.

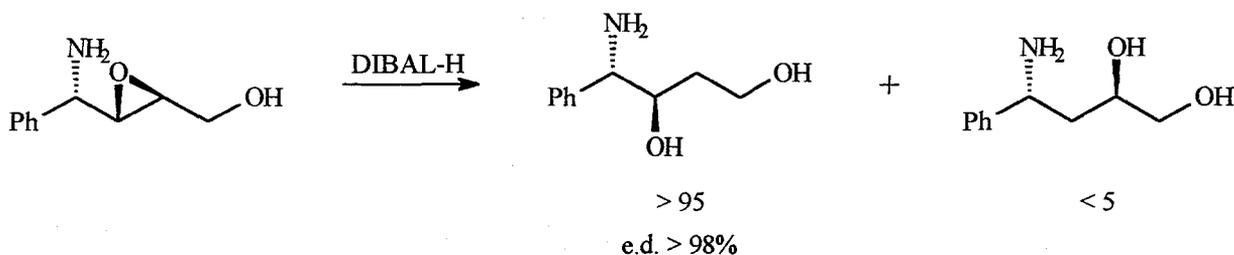
²¹ a) E.F.V.Scriven, K.Turnbull, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 298 ; b) A.Boruah, M.Boruah, D.Prajapati, J.S.Sandhu, *Synlett*, **1997**, 1253 ; c) G.Vidyasagar Reddy, G.Venkat.Rao, D.S.Iyengar, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3937.

Les complexes "salen" sont des catalyseurs efficaces pour l'époxydation asymétrique d'oléfines simples.



Il s'avère qu'ils catalysent efficacement, voire très efficacement dans certains cas, l'ouverture asymétrique d'époxydes, notamment par certains dérivés azides.²²

Plutôt que de partir d'un époxyde chiral et d'y faire réagir une amine, la synthèse au départ d'un α -aminoépoxyde est envisageable.²³ La réduction par le DIBAL-H donne l'aminoalcool correspondant.



3) Synthèse à partir d'aziridines

La synthèse d'aziridines chirales a fait l'objet de multiples recherches.²⁴

Les dérivés 2-aziridinométhanol permettent la formation de β -aminoalcools.²⁵ La réaction d'ouverture du cycle est stéréospécifique et passe par un intermédiaire époxyde. La

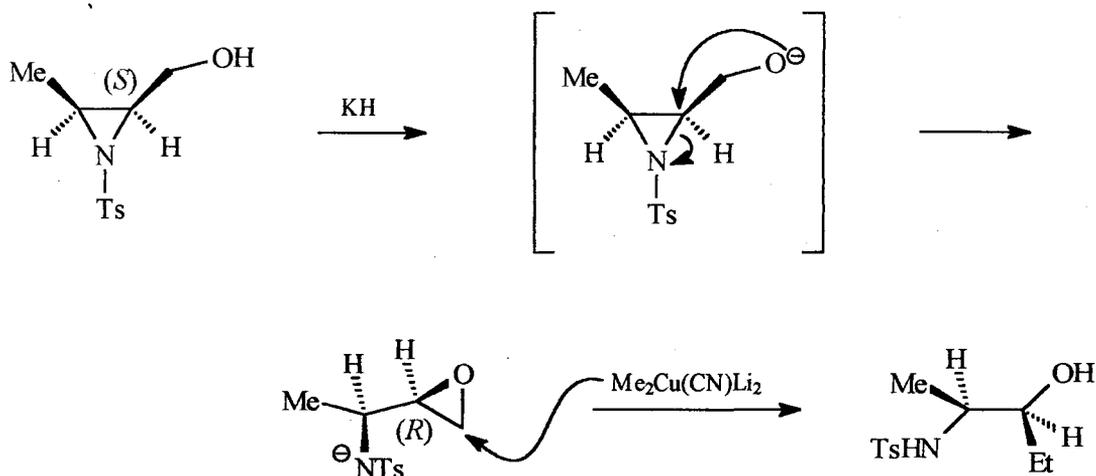
²² a) L.E.Martinez, J.L.Leighton, D.H.Carsten, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5897 ; b) J.F.Larrow, S.E.Schaus, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7420 ; c) S.E.Schaus, J.F.Larrow, E.N.Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4197.

²³ H.Urabe, Y.Aoyama, F.Sato, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5639.

²⁴ a) Z.Li, K.R.Conser, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5326 ; b) D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, B.A.Anderson, D.M.Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5328 ; c) P.Dauban, L.Dubois, M.E.T.H.Dau, R.H.Dodd, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2035 ; d) N.J.Church, D.W.Young, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 151 ; e) M.E.Solomon, C.L.Lynch, D.H.Rich, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4955 ; f) T.Ibuka, K.Nakai, H.Habashita, Y.Hotta, A.Otaka, N.Mimura, Y.Miwa, T.Tagu, Y.Chounan, Y.Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2044.

²⁵ T.Ibuka, K.Nakai, M.Akaji, H.Tamamura, N.Fujii, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11739.

configuration du carbone où se produit l'ouverture du cycle est alors inversée lors d'un mécanisme de type S_N2 intramoléculaire.



4) Synthèse à partir de cyanhydrines

La synthèse de cyanhydrines chirales se fait par voie chimique ou enzymatique.²⁶

Un exemple de synthèse par voie chimique peut être l'addition diastéréosélective de triméthylsilylcyanide, ou dérivés, sur des aldéhydes chiraux,²⁷ ou encore l'utilisation de catalyseurs chiraux lors de l'addition du triméthylsilylcyanide sur l'aldéhyde.²⁸

La maîtrise des procédés enzymatiques a permis l'exploration de cette voie. Trois cas sont essentiellement rencontrés dans la littérature : l'utilisation d'oxynitrilases, catalysant l'addition énantiosélective d'HCN sur les aldéhydes,²⁶ l'estérification énantiosélective de cyanhydrines racémiques à l'aide de lipases²⁹ ou l'hydrolyse de cyanhydrine ester en présence d'estérases.²⁹

²⁶ F.Effenberger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1555.

²⁷ a) M.T.Reetz, M.W.Drewes, K.Harms, W.Reif, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3295 ; b) J.L.Garcia Ruano, A.M.Martin Castro, J.H.Rodriguez, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3195.

²⁸ a) M.Hayashi, Y.Miyamoto, T.Inoue, N.Oguni, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1515 ; b) E.J.Corey, Z.Wang, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4001.

²⁹ a) B.R.Matthews, W.R.Jackson, G.S.Jayatilake, C.Wilshire, H.A.Jacobs, *Aust. J. Chem.*, **1988**, *41*, 1697 ; b) F.Effenberger, B.Gutterer, T.Ziegler, E.Eckhardt, R.Aichholz, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 47.

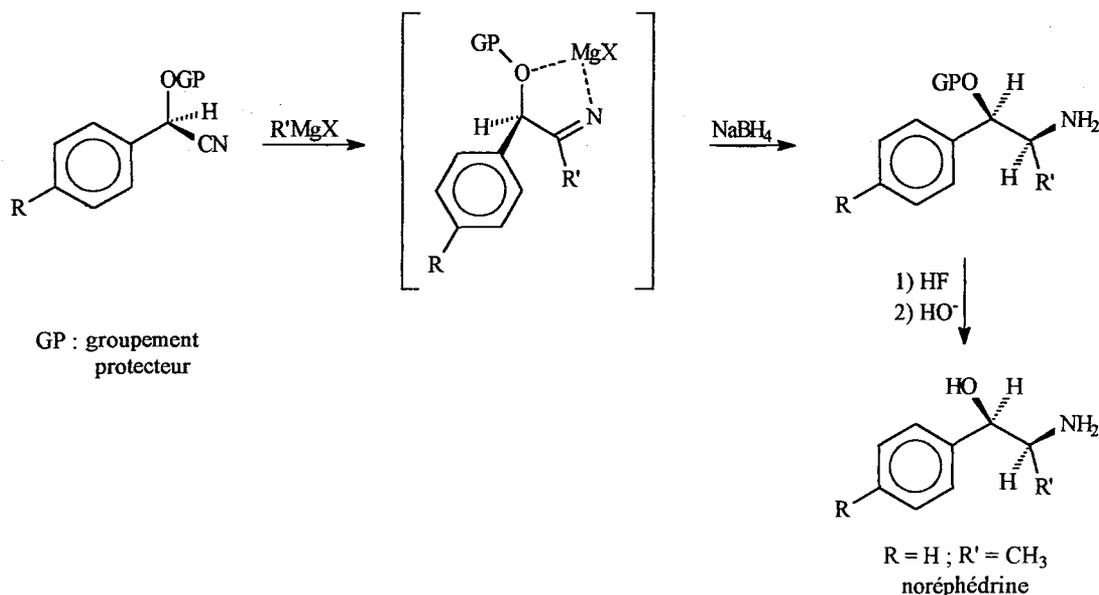
Enfin, certains ligands de type peptides se sont révélés être efficaces.³⁰ Le catalyseur formé par complexation de ces ligands par le titane (Ti(OiPr)₄) permet l'addition asymétrique d'HCN sur un aldéhyde.

La réduction du nitrile par LiAlH₄ se fait sans racémisation et conduit à des aminoalcools dont seul le carbone porteur de la fonction alcool est chiral ; les molécules obtenues sont donc "opposées" à celles formées par la réduction des α-aminoacides.³¹ L'accès aux deux énantiomères des aminoalcools est aisé lorsque les cyanhydrines ont été résolues à l'aide d'enzymes.



L'ajout du 2^{ème} centre chiral sur la molécule se fait par action d'un organomagnésien sur le groupe nitrile puis par la réduction de l'amidure formée par NaBH₄. Cette synthèse nécessite la protection du groupe hydroxyle.³²

C'est une voie de synthèse classique de l'éphédrine et de la noréphédrine.



³⁰ a) H.Ohta, Y.Miyamae, G.Tsuchihashi, *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, 53, 215 ; b) H.Nitta, D.Yu, M.Kudo, A.Mori, S.Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7969.

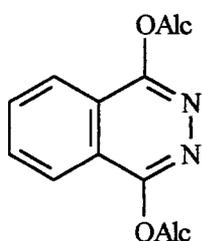
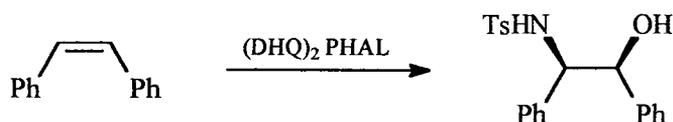
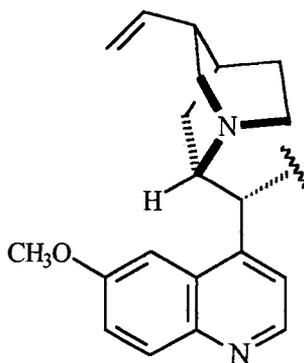
³¹ T.Ziegler, B.Hörsch, F.Effenberger, *Synthesis*, **1990**, 575.

³² a) J.Brussee, F.Dofferhoff, C.G.Kruse, A.Van der Gen, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 1653 ; b) F.Effenberger, B.Gutterer, T.Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 3, 269 ; c) F.Effenberger, B.Gutterer, J.Jäger, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 459.

5) Synthèse par aminohydroxylation

La réaction catalytique d'aminohydroxylation est le fruit du travail de Sharpless. Elle est décrite pour la première fois en 1996 sur le taxol.³³

A l'aide d'un catalyseur à base d'osmium(VIII) et de dérivés d'alcaloïdes, une fonction amine tosylée et une fonction hydroxyle sont directement greffées, en une étape, de manière diastéréosélective. Cette réaction s'apparente au travail effectué sur la dihydroxylation par la même équipe.

(Alc)₂ PHAL

DHQ

Depuis d'autres groupements ont été directement greffés tels des carbamates³⁴ ou des amides.³⁵ Les aminoalcools protégés sont ensuite convertis en amines libres. La multiplicité des groupes greffés et leurs conditions de clivage orthogonales permettent d'incorporer cette réaction dans une synthèse multi-étapes.

La réaction a été étendue récemment aux dérivés styréniques, permettant ainsi la synthèse de α -arylglycinols énantiopurs.³⁶ La même réaction est applicable au vinylfurane.³⁷

³³ G.Li, H.T.Chang, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 451.

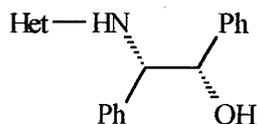
³⁴ G.Li, H.H.Angert, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2813.

³⁵ M.Bruncko, G.Schlingloff, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1483.

³⁶ K.L.Reddy, K.B.Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1207.

³⁷ M.L.Bushey, M.H.Haukaas, G.A.O'Doherty, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2984.

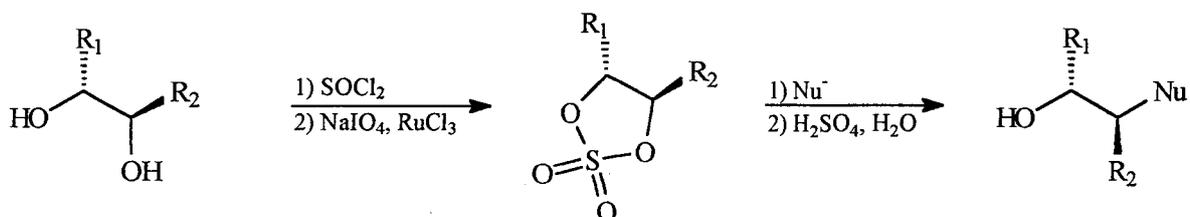
Enfin de récents travaux ont permis l'introduction directe d'hétérocycles créant ainsi des structures intéressantes sur le plan biologique.³⁸



6) Synthèse à partir de composés cycliques chiraux

Les sulfates cycliques sont formés à partir de diols 1,2. Ceux-ci sont facilement accessibles par la méthode de dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

La réaction du diol avec le chlorure de thionyle puis l'oxydation du sulfoxyde en sulfone par le ruthénium donne un intermédiaire chiral. Le cycle alors formé est ouvert par divers dérivés azotés.³⁹



Sur le même principe a été effectuée la réaction avec le diméthylcarbonate à la place du chlorure de thionyle.⁴⁰ L'intermédiaire formé est alors un carbonate cyclique qui est ouvert de manière stéréospécifique par le sodiazide. Celui-ci, réduit par le dihydrogène en présence de palladium sur charbon conduit à la formation d'aminoalcool.

7) Synthèse à partir d'hétérocycles

Quelques synthèses à base d'hétérocycles sont rencontrées dans la littérature.

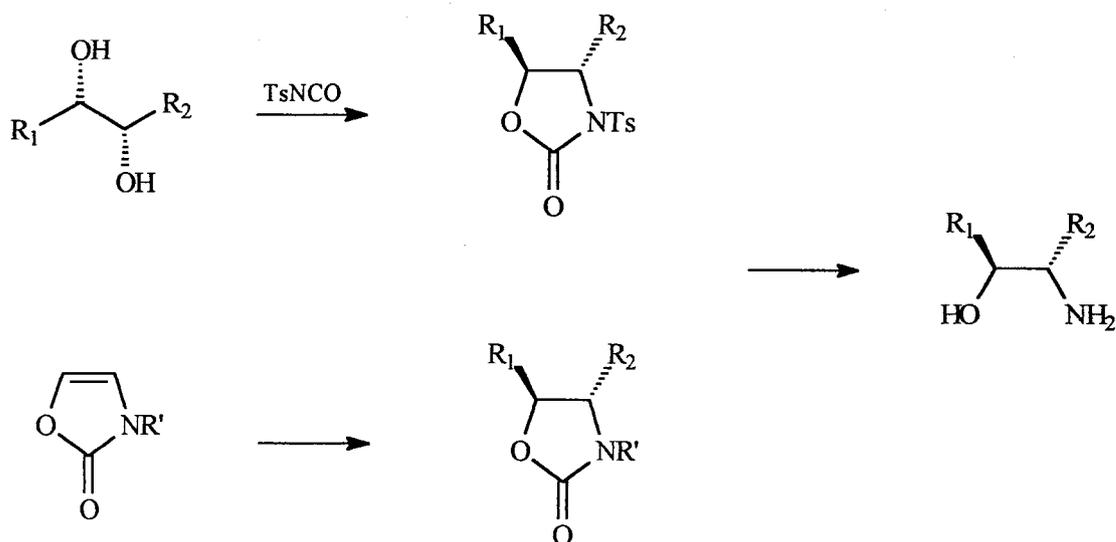
³⁸ L.J.Goossen, H.Liu, K.R.Dress, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 1080.

³⁹ B.B.Lohray, Y.Gao, K.B.Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2623.

⁴⁰ H.T.Chang, K.B.Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3219.

Les oxazolidinones constituent un intermédiaire de choix pour l'accès aux aminoalcools vicinaux. Elles sont synthétisées facilement à partir d'un diol chirale⁴¹ ou à partir d'oxazolone (simple hétérocycle).⁴²

Le clivage de l'oxazolidinone conduit au dérivé aminoalcool.



Les cis-2-aryl-3-aminooxétanes sont facilement synthétisés par une photocycloaddition [2+2] d'aldéhyde aromatique et d'énamine.⁴³ La réduction de ceux-ci par LiAlH₄ conduit à la formation d'ainoalcools.⁴⁴



⁴¹ D. Xu, K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 951.

⁴² T. Ishizuka, S. Ishibuchi, T. Kunieda, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1841.

⁴³ T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 884.

⁴⁴ T. Bach, J. Schröder, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3707.

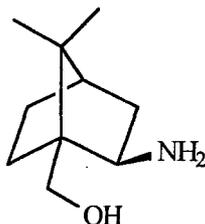
8) Synthèse de γ -aminoalcools

La synthèse de 1,3-aminoalcools est peu rencontrée dans la littérature. Elle est envisageable à partir de β -aminocétones,⁴⁵ ce qui équivaut à un problème de réduction asymétrique de C=O (paragraphe B).

Elle est également décrite à l'aide de dérivés portant une fonction aziridine. L'excès observé est alors excellent.⁴⁶

La réaction au départ de β -hydroxycétone a été effectuée⁴⁷ et l'induction apportée par le groupe hydroxyle permet d'atteindre un e.d. de 90%.

Enfin, récemment, une synthèse à partir d'un dérivé du camphre a été publiée. L'excès obtenu est moyen (55%) mais la structure est intéressante de par sa rigidité.⁴⁸



La synthèse des aminoalcools chiraux est également envisageable par réduction d'hydroxyimines ou par réduction d'aminoaldéhydes ou d'aminocétones.

La réduction et l'alkylation asymétriques de la fonction azométhine ayant été l'objet d'une étude lors du premier chapitre, nous étudierons ici seulement le passage d'une fonction carbonyle à une fonction alcool.

⁴⁵ J.Barluenga, E.Aguilar, B.Olano, S.Fustero, *Synlett*, **1990**, 463.

⁴⁶ D.Tanner, H.M.He, P.Somfai, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6069.

⁴⁷ M.Haddad, J.Dorbais, M.Larchevêque, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5981.

⁴⁸ X.Li, C.H.Yeung, A.S.C.Chan, T.K.Yang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 759.

B) Synthèse d'alcools chiraux

L'utilisation des aminoalcools chiraux étant présentée au paragraphe C, peu d'exemples de ligands aminoalcools seront reportés ici.

I) Réduction de la fonction carbonyle

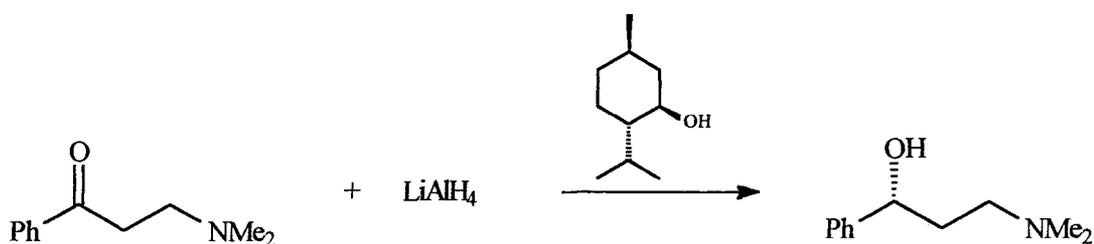
1) Réactifs modifiés

Les trois réducteurs les plus souvent rencontrés dans la littérature sont LiAlH_4 , les hydrures de bore et BH_3 . Mis à part le cas des oxazaborolidines, dérivant du borane, les autres réducteurs présentent le désavantage de devoir être utilisés en quantité stœchiométrique.

a) LiAlH_4

Depuis la première réduction énantiosélective de cétone, par un dérivé du camphre,⁴⁹ de nombreux réducteurs modifiés ont été décrits. Les agents chiraux utilisés sont des alcools,⁵⁰ des diols, des aminoalcools et des diamines.

Le meilleur e.e. obtenu par l'utilisation d'un ligand alcool chiral est de 78%, à l'aide du (-)-menthol.⁵¹ Ce résultat est obtenu sur des aminocétones. La méthode est donc efficace pour la formation d'aminoalcools optiquement enrichis.

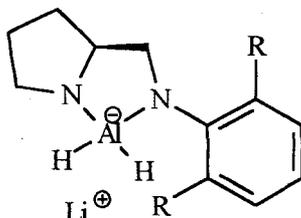


⁴⁹ A.A.Bothner-By, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 846.

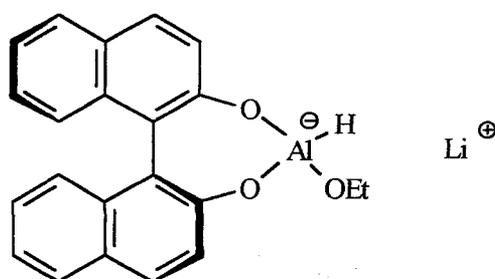
⁵⁰ M.Wills, J.R.Studley, *Chem. & Ind.*, **1994**, 552.

⁵¹ R.Andrisano, A.S.Angeloni, S.T.Marzocchi, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 913.

L'excès observé est plus important dans le cas de diamines. La chélation du LiAlH_4 par celles-ci s'effectue sans problème. La réduction de cétones aromatiques simples telles que l'acétophénone est effectuée avec des e.e. de 90 à 95%.⁵²



Bien que de nombreux exemples à base de ligands de type diols aient été décrits,⁵³ le plus célèbre d'entre eux est le (*S*)-BINAL-H, provenant de la réaction entre LiAlH_4 , l'éthanol et la BINAP.⁵⁴ L'excès obtenu sur certaines cétones aromatiques est alors de 100%. Il est également utilisé dans le cas d'aldéhydes deutérés.⁵⁵



(*S*)-BINAL-H

b) hydrures de bore

Deux cas sont rencontrés dans la littérature : le réactif peut agir en présence d'un auxiliaire chiral ou être modifié afin de former une molécule chirale réactive.

⁵² a) T.Mukaiyama, M.Asami, J.Hanna, S.Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1977**, 783 ; b) M.Asami, H.Ohno, S.Kobayashi, T.Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1978**, *51*, 1869 ; c) M.Asami, T.Mukaiyama, *Heterocycles*, **1979**, *12*, 499 ; d) H.Takayanagi, Y.Kitano, Y.Morinaka, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2700.

⁵³ a) S.R.Landor, B.J.Miller, A.R.Tatchell, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2339 ; b) K.Yamamoto, H.Fukushima, M.Nakazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1490 ; c) K.Yamamoto, K.Ueno, K.Naemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 2607 ; d) N.Srivastava, A.Mital, A.Kumar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1992**, 493.

⁵⁴ a) R.Noyori, I.Tomino, Y.Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3129 ; b) R.Noyori, I.Tomino, Y.Tanimoto, M.Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6709.

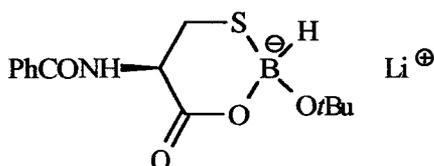
⁵⁵ a) cf 54-a) ; b) M.Nishizawa, R.Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 247.

Les agents chiraux rencontrés sont les sels d'ammonium quaternaires et les acides carboxyliques.

Les résultats observés lors de l'utilisation d'ammonium quaternaires sont moyens, les e.e. ne dépassant jamais les 80% sur les cétones aromatiques.⁵⁶

L'utilisation d'acides carboxyliques chiraux entraîne la formation d'un acyloxyborohydrure. La molécule ainsi formée réduit les cétones aromatiques avec des e.e. pouvant atteindre 95%.⁵⁷

Les acides aminés ont aussi été expérimentés et les excès obtenus par la proline sont de l'ordre de 60%,⁵⁸ tandis que la cystéine formant un intermédiaire chiral entre le soufre, l'oxygène et le bore donne de meilleurs excès (95% sur l'acétylfuranne).⁵⁹



Des dérivés des sucres ont également été utilisés comme ligands chiraux pour la réduction de cétones aliphatiques.⁶⁰

Divers composés de bore modifiés par des dérivés du camphre ont été décrits. Ils sont synthétisés à partir du 9-BBN. Les composés ont été utilisés sous une forme lithiée. Les meilleurs d'entre eux ont permis la réduction de cétones aliphatiques avec des e.e. de 80%.⁶¹

⁵⁶ a) S.Colonna, R.Fornasier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 371 ; b) K.Adjidjonou, C.Caze, *Eur. Polym. J.*, **1994**, *30*, 395.

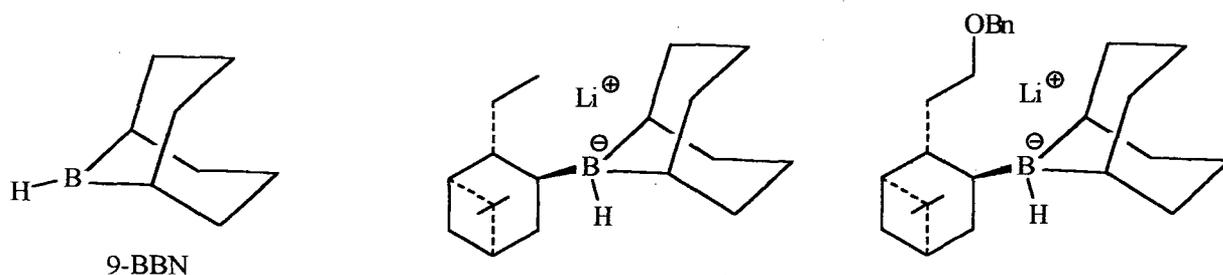
⁵⁷ a) P.G.Sammes, D.Thetford, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 111 ; b) M.Yatagai, T.Ohnuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1826.

⁵⁸ N.Umino, T.Iwakuma, N.Itoh, *Chem. Pharm. Bull*, **1979**, *27*, 1479.

⁵⁹ a) K.Soai, T.Yamanoi, H.Hikima, H.Oyamada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 138 ; b) K.Soai, *J. Synth. Org. Chem. Jpn*, **1989**, *47*, 11 ; c) P.G.Sammes, D.Thetford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 111.

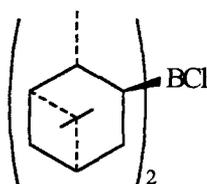
⁶⁰ a) B.T.Cho, Y.S.Chun, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 73 ; b) B.T.Cho, Y.S.Chun, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 341 ; c) B.T.Cho, Y.S.Chun, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1147.

⁶¹ a) M.M.Midland, A.Kazubski, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2495 ; b) P.V.Ramachandran, H.C.Brown, S.Swaminathan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 433 ; c) S.Krishnamurthy, S.Vogel, H.C.Brown, *J. Org. Chem.*, **1997**, *42*, 2535.



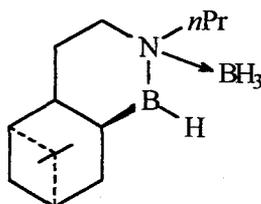
9-BBN

Le "DIP-chloride", développé par Brown,⁶² est également un réducteur sélectif, notamment sur les aminocétones.⁶³



c) borane

Le borane complexé par une amine a été utilisé pour la réduction des cétones. Le meilleur e.e. (82%) est obtenu sur une cétone aliphatique, à l'aide de nouveau d'un dérivé du camphre.⁶⁴



D'autres agents complexants sont décrits⁶⁵ mais l'application la plus courante du borane reste cependant son utilisation sous la forme d'oxazaborolidine, après complexation avec un aminoalcool. Cette réaction caractéristique des aminoalcools fait l'objet d'un paragraphe particulier dans le 3^{ème} chapitre, consacré à la catalyse.

⁶² H.C.Brown, J.Chandrasekharan, P.V.Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1539.

⁶³ a) D.A.Beardsley, G.B.Fisher, C.T.Goralski, L.W.Nicholson, B.Singaram, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1511 ;
b) J.S.Cha, E.J.Kim, O.O.Kwon, J.M.Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1994**, *15*, 1033.

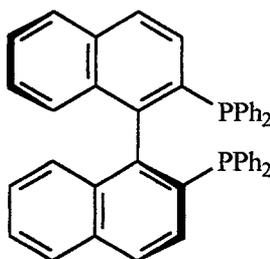
⁶⁴ M.M.Midland, A.Kazubski, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2953.

⁶⁵ a) F.Toda, K.Mori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1245 ; b) J.V.B.Kanth, M.Periasamy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1145.

Tous les systèmes décrits jusqu'à présent ont un sérieux inconvénient : ils nécessitent d'être utilisés en quantité stoechiométrique par rapport au groupe carbonyle. Ce type de système, acceptable lorsque l'on travaille à une petite échelle est difficilement applicable à l'industrie pour des raisons financières et sociales (problèmes environnementaux). En conséquence, de gros efforts ont été faits pour développer des systèmes catalytiques.

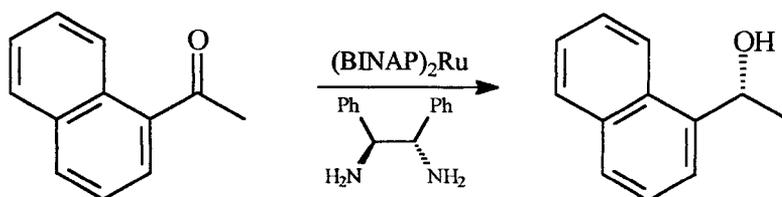
2) Hydrogénation asymétrique

L'hydrogénation asymétrique par H_2 du groupe carbonyle se fait à l'aide de complexes de rhodium, ruthénium et iridium, en présence de ligands diphosphines, notamment la BINAP.



L'hydrogénation asymétrique de cétones simples est difficilement réalisable. Seuls quelques exemples sont rapportés.⁶⁶

L'excès obtenu est important lorsque la réduction a lieu en présence d'un ligand azoté (e.e. = 97%).⁶⁷

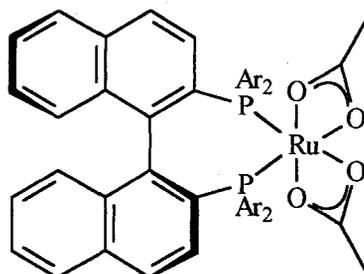


Les dérivés aminocétone ou aminoaldéhyde ont été, en conséquence, l'objet d'études en vue de la synthèse d'aminoalcools chiraux.

⁶⁶ a) J.Bakos, I.Toth, B.Heil, L.Marko, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 279, 23 ; b) K.Mashima, T.Akutagawa, X.Zhang, H.Takaya, T.Taketomi, H.Kumobayasi, S.Akutagawa, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, 428, 213.

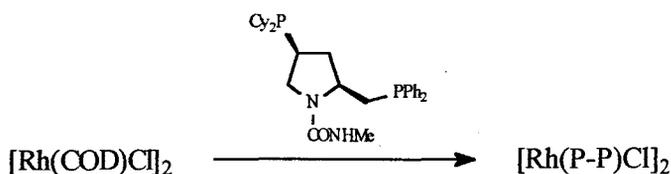
⁶⁷ a) T.Ohkuma, H.Ooka, S.Hashiguchi, T.Ikariya, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2675 ; b) T.Ohkuma, H.Ikehira, T.Ikariya, R.Noyori, *Synlett*, **1997**, 467.

Le complexe de la BINAP, formé par action de $\text{RuCl}_2(\text{COD})$ et d' AcONa^+ permet, par réduction d'une fonction carbonyle dans une aminocétone, la synthèse de β -aminoalcools ayant un e.e. de 95%.⁶⁸



La coordination du carbonyle et de l'atome d'azote par le ruthénium permet la formation d'un intermédiaire cyclique à 5 chaînons, favorisant ainsi la diastéréodifférenciation.⁶⁹

Appliqués aux aminocétones aromatiques, les complexes du rhodium à base de ligands diphosphines et comportant un cycle pyrrolidine, permettent la synthèse de β -aminoalcools avec d'excellents e.e. (97%⁷⁰ pour la diphosphine présentée).



Le même système catalytique est utilisé avec d'autres ligands diphosphines : les aminophosphines-phosphinites (AMPP). Ceux-ci, très étudiés par Mortreux,⁷¹ sont synthétisés à partir d'aminoalcools. Les substrats réduits sont essentiellement des β -cétoesters⁷² et des γ -aminocétones.⁷³ Les e.e. obtenus sont excellents.

⁶⁸ M.Kitamura, T.Okuma, S.Inoue, N.Sayo, H.Kumobayashi, S.Akutagawa, T.Ohta, H.Takaya, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 629.

⁶⁹ K. Mashima, K.Kusano, T.Ohta, R.Noyori, H.Takaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1208.

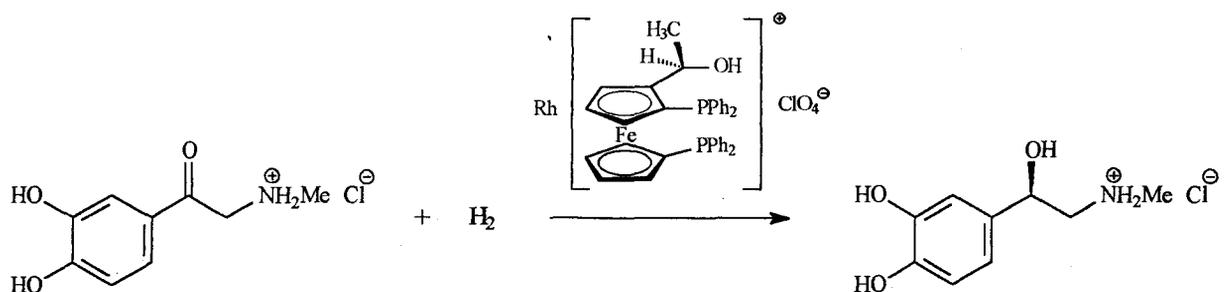
⁷⁰ a) H.Takeda, T.Tachinami, M.Aburatani, H.Takahashi, T.Morimoto, K.Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 363 ; b) H.Takeda, T.Tachinami, M.Aburatani, H.Takahashi, T.Morimoto, K.Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 367.

⁷¹ F.Agbossou, J.F.Carpentier, F.Hapiot, I.Suisse, A.Mortreux, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, *178*, 1615.

⁷² a) J.F.Carpentier, A.Mortreux, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1083 ; b) C.Pasquier, J.Eilers, I.Reiners, J.Martens, A.Mortreux, F.Agbossou, *Synlett*, **1998**, 1162 ; c) C.Pasquier, S.Naili, L.Pelinski, J.Brocard, A.Mortreux, F.Agbossou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 193.

⁷³ a) A.Roucoux, M.Devocelle, J.F.Carpentier, F.Agbossou, A.Mortreux, *Synlett*, **1995**, 358 ; b) M.Devocelle, F.Agbossou, A.Mortreux, *Synlett*, **1997**, 1306.

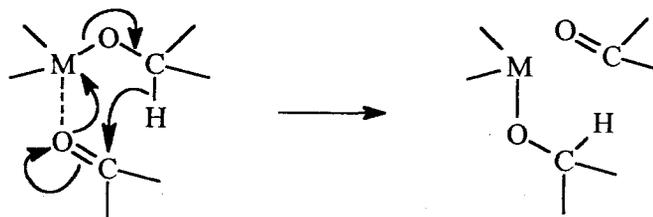
Enfin, un ligand à base de ferrocène permet la synthèse de l'épinéphrine avec un excès de 95%.⁷⁴



3) Transfert d'hydrogène

Le transfert d'hydrogène est catalysé à l'aide de métaux de transition (samarium, rhodium, ruthénium et iridium), chélatés par un ligand chiral.

L'utilisation du 2-propanol comme donneur d'H permet de travailler industriellement avec de faibles coûts. De plus l'isopropanol a un potentiel d'oxydation assez élevé, favorisant ainsi la réaction par formation de l'acétone.



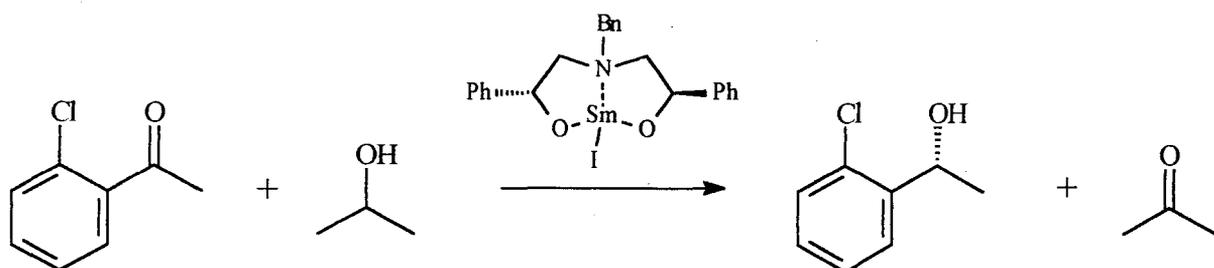
Outre les diamines et les aminoalcools, qui font l'objet d'un paragraphe dans le 3^{ème} chapitre, des composés ne comportant qu'un atome d'azote ont été utilisés.⁷⁵

Citons par exemple les complexes à base de samarium et d'aminodiol qui permettent de réduire diverses cétones aromatiques avec d'excellents e.e. (>92%).⁷⁶

⁷⁴ T.Hayashi, A.Katsumura, M.Konishi, M.Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 423.

⁷⁵ A.Togni, L.M.Venanzi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497.

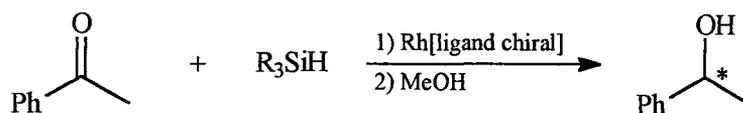
⁷⁶ D.A.Evans, S.G.Nelson, M.R.Gagné, A.R.Muci, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9800.



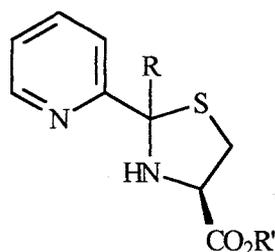
4) Hydrosilylation

L'addition d'un groupe Si-H sur une cétone produit un éther silyl, facilement hydrolysé en alcool.

Les catalyseurs utilisés sont à base de rhodium.



Certains ligands diazotés permettent la réduction de l'acétophénone avec 79% d'e.e.⁷⁷



Lorsque R = H et R' = Et, cette molécule, en présence de $[Rh(COD)Cl]_2$, réduit diverses autres cétones avec 98% d'e.e.⁷⁸

Le même système catalytique appliqué à des ligands de type oxazolines donne également de hauts excès (> 85%).⁷⁹ Lorsque la molécule contient en outre une phosphine, la réduction asymétrique de cétones est effectuée avec de meilleurs excès (> 90%).⁸⁰

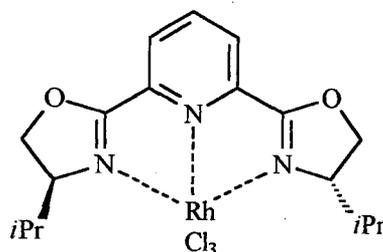
⁷⁷ a) H.Brunner, G.Riepl, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 377 ; b) H.Brunner, G.Riepl, *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 1339.

⁷⁸ a) H.Brunner, G.Riepl, H.Weitzer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 331 ; b) F.Brunner, R.Becker, G.Riepl, *Organometallics*, **1984**, *3*, 1354 ; c) H.Brunner, A.Kürzinger, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 413.

⁷⁹ H.Brunner, U.Obermann, *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 499.

⁸⁰ A.Sudo, H.Yoshida, K.Saigo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3205.

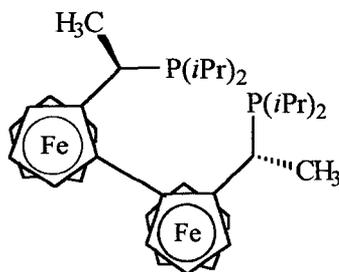
L'utilisation de systèmes tridentates tels que les pyridines-bisoxazolines permet également la réduction totalement énantiosélective de cétones aromatiques, à l'aide de RhCl_3 .⁸¹



Un système tétradentate est également décrit.⁸² Il est composé de deux noyaux oxazolines et de deux phosphines. La réduction de l'acétophénone est réalisée avec 97% d'e.e.

Buchwald⁸³ réduit diverses cétones aromatiques avec de très bons excès (jusque 97%), à l'aide de dérivés du titanocène, déjà utilisés pour la réduction asymétrique d'imines.

En présence de ligands diphosphines ont été réalisées des hydrosilylations de cétones aromatiques et aliphatiques. La meilleure énantiosélectivité est obtenue par l'utilisation d'un dérivé du ferrocène : le TRAP (e.e. > 92%).⁸⁴



5) Réduction enzymatique

De nombreuses enzymes déshydrogénases ont été employées comme catalyseur chiral pour la réduction asymétrique de cétones.⁸⁵

⁸¹ H.Nishiyama, M.Kondo, T.Nakamura, K.Itoh, *Organometallics*, **1991**, *10*, 500.

⁸² S.Lee, C.Lim, C.Song, I.Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 4027.

⁸³ M.B.Carter, B.Shiott, A.Gutierrez, S.L.Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11667.

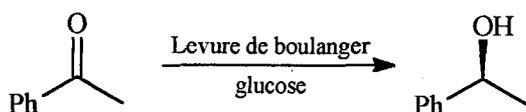
⁸⁴ M.Sawamura, R.Kuwano, Y.Itoh, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 111.

⁸⁵ a) J.B.Jones, *Comprehensive Organic Synthesis*, I.Fleming, B.M.Trost Eds, **1991**, Pergamon Press, Oxford., 183. ; b) R.Csuk, B.I.Glänzer, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 49.

L'avantage de ce type de réduction est qu'il se fait souvent dans des conditions très douces, minimisant ainsi les risques de réactions secondaires, et ne nécessite pas la protection des éventuelles autres fonctions chimiques présentes sur la molécule (du fait de la spécificité des enzymes).

L'enzyme la plus utilisée est la levure de boulanger. Les résultats obtenus dépendent fortement de la structure de la molécule puisque la réduction dans les mêmes conditions de la 2-hexanone et de la 3-heptanone se fait avec des excès respectifs de 82% et 27%.⁸⁶

La présence de glucose dans la réaction permet la réduction de l'acétophénone avec 95% d'e.e.⁸⁷



Mise à part la levure de boulanger, la *Geotrichum candidum* immobilisée est l'une des rares enzymes à réduire cette cétone avec un excellent excès (99%).⁸⁸

D'autres résultats sont rapportés sur des cétones fonctionnalisées mais ils dépassent le cadre de cette étude.

6) Réducteurs simples

L'utilisation de réducteurs non chiraux est réservée aux groupes carbonyles dont les 2 faces sont diastéréotopiques. La sélectivité observée n'est importante que lorsque le groupe carbonyle fait partie d'un cycle (essentiellement la cyclohexanone)⁸⁹ ou se trouve en position α d'un centre chiral.⁹⁰

L'étude de ces systèmes se rapporte aux modèles de Cram et ne sera en conséquence pas détaillée ici.

⁸⁶ D. Seebach, F. Giovannini, B. Lamatsch, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 958.

⁸⁷ G. Fantin, M. Fogagnolo, M. E. Guerzoni, A. Medici, P. Pedrini, S. Poli, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 924.

⁸⁸ K. Nakamura, Y. Inoue, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 265.

⁸⁹ J. R. Boone, A. C. Ashby, *Top. Ster.*, **1979**, *11*, 53.

⁹⁰ M. T. Reetz, S. Stanchev, H. Haning, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6813.

Les e.d. observés dans le cas de systèmes acycliques sont variables, selon l'encombrement stérique imposé par le groupe en α .⁹¹ L'induction observée lors de la réduction par NaBH_4 de certains dérivés carbonyles peut atteindre les 100%.⁹²

III) Alkylation de la fonction carbonyle

Dans cette partie, nous excluons les réactifs apportant une fonction chimique autre qu'un groupement alkyle ou nitro (dont la réduction en amine est aisée).

1) Alkylation

Celle-ci s'effectue à l'aide de réactifs tels que RLi , RMgBr , R_2Mg ou R_2Zn , en présence de ligands chiraux et/ou sur des molécules chirales.

a) utilisation de ligands chiraux

* addition de dérivés magnésiens ou lithiens

Dans le 1^{er} exemple reporté à l'aide de réactifs de Grignard complexés par des ligands diéthers, l'e.e. était de 5%.⁹³ Depuis de nombreuses expériences ont été rapportées avec d'excellents excès.

Inch est le premier à obtenir un e.e. de 70% lors de l'addition de réactifs de Grignard sur des cétones aromatiques, à l'aide de ligands carbodihydrates.⁹⁴

Les meilleurs rendements obtenus par l'utilisation de ligands chiraux lors de l'addition de réactifs organométalliques ont été rapportés par Mukaiyama,⁹⁵ qui montre que le (2*S*,2'*S*)-2-hydroxyméthyl-1-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)méthylpyrrolidine est un ligand très efficace pour l'addition d'alkyllithien ou de diéthylmagnésien sur les aldéhydes. Ses tests, effectués

⁹¹ J.Canceill, J.Jacques, *Bull. Soc. Chim. France*, **1970**, 2180.

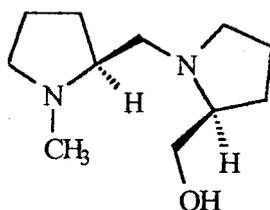
⁹² a) M.Chérest, H.Felkin, N.Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199 ; b) M.Tramontini, *Synthesis*, **1982**, 605 ; c) T.Nakata, T.Tanaka, T.Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 2653 ; d) T.Nakata, Y.Tani, M.Hatozaki, T.Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 1411 ; e) K.Susuki, E.Katayama, G.Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2479.

⁹³ a) N.Allentoff, G.F.Wright, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1. ; b) C.Blomberg, J.Coops, *Recl. Trav. Chim.*, **1964**, 83, 1083.

⁹⁴ T.D.Inch, G.J.Lewis, G.L.Sainsbury, D.J.Sellers, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3657.

⁹⁵ a) K.Soai, T.Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1978**, 491 ; b) T.Sato, K.Soai, K.Suzuki, T.Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1978**, 601 ; c) T.Mukaiyama, K.Soai, T.Sato, H.Shimizu, K.Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1455 ; d) T.Mukaiyama, K.Suzuki, K.Soai, T.Sato, *Chem. Lett.*, **1979**, 447.

notamment sur le benzaldéhyde, permettent de synthétiser l'alcool (*S*) avec des excès variant de 57 à 95%. Le meilleur résultat est obtenu lors de l'addition de *n*-BuLi sur le benzaldéhyde. Le ligand nécessite cependant d'être mis en excès (4 équ.).



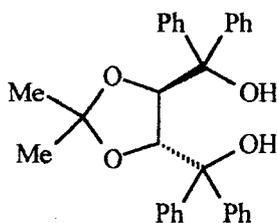
Ses études ont permis également de montrer les effets de solvant lors de réactions de lithiation, puisque le changement de solvant entraîne une variation de l'e.e. observé du simple au double, le meilleur étant un mélange 1/1 diméthoxyméthane/diméthyléther.

La synthèse de l'alcool (*R*) est favorisée par l'encombrement stérique de la base, à la fois au niveau de l'amine mais aussi sur la chaîne alcool.

L'induction asymétrique observée provient de la formation d'un complexe rigide formé entre l'atome de métal et les atomes d'azote et d'oxygène, produisant ainsi un environnement chiral, propice à l'asymétrie.

L'utilisation d'oxazolines sur des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques, étudiée notamment par Meyers,⁹⁶ ne permet pas d'atteindre de hauts e.e. (<25%).

L'emploi d'un dérivé de l'acide tartrique, le TADDOL, permet pour la 1^{ère} fois de synthétiser des alcools énantio-purs à partir de diverses cétones aromatiques lors de réactions de Grignard.⁹⁷



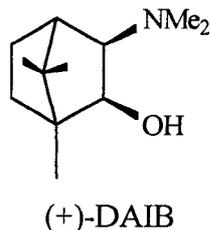
TADDOL

⁹⁶ A.I.Meyers, G.Knaus, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 1333.

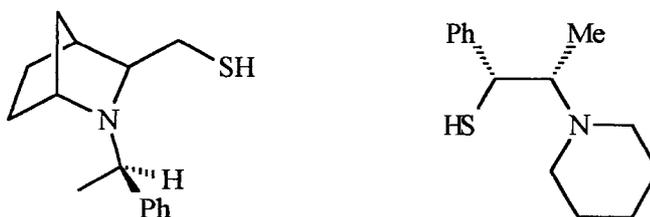
⁹⁷ B.Weber, D.Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 228.

* addition de dérivés zinciques

L'addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde a fait l'objet de nombreuses études depuis l'utilisation du (+)-DAIB.⁹⁸ C'est une réaction classique pour tester l'efficacité des ligands aminoalcools.



Outre les ligands aminoalcools et diamines, qui font l'objet d'un paragraphe dans le chapitre III, de nombreux composés azotés ont été testés récemment : hydroxy/oxazoline,⁹⁹ hydroxy/azaferrocène¹⁰⁰ et surtout aminothiols.¹⁰¹ L'e.e. atteint 100% pour les ligands suivants :



Dans un premier temps, l'étude a été limitée au benzaldéhyde et au diéthylzinc. Ensuite, les résultats obtenus dans cette réaction étant devenus excellents, elle a été étendue à d'autres dérivés carbonyles et d'autres dialkylzincs.

Les substrats les plus utilisés sont les aldéhydes aliphatiques¹⁰² et les aldéhydes aromatiques ou allyliques.¹⁰³

⁹⁸ M.Kitamura, S.Suga, K.Kawai, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6071.

⁹⁹ C.Bolm, K.M.Fernandez, A.Seger, G.Raabe, *Synlett*, **1997**, 1051.

¹⁰⁰ P.I.Dosa, J.C.Ruble, G.C.Fu, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 444.

¹⁰¹ a) J.Kang, J.W.Lee, J.I.Kim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2009 ; b) H.Nakano, N.Kumagai, H.Matsuzaki, C.Kaboto, H.Hongo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1391 ; c) E.Rijnberg, N.J.Hovestad, A.W.Kleig, J.T.B.H.Jastrzebski, J.Boersma, M.D.Janssen, A.L.Spek, G.Van Koten, *Organometallics*, **1997**, *16*, 2847.

¹⁰² a) M.Mori, T.Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6233 ; b) G.B.Jones, R.S.Huber, B.J.Chapman, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1797.

¹⁰³ a) S.Vettel, C.Lutz, A.Diefenbach, G.Haderlein, S.Hammerschmit, K.Kuhling, M.-R.Mofid, T.Zimmermann, P.Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 779 ; b) S.Berger, F.Langer, C.Lutz, P.Knochel, T.A.Mobley, C.K.Reddy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1496 ; c) C.Lutz, P.Knochel, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7845.

L'alkylation de cétones n'a été décrite que très récemment : le ligand (+)-DAIB permet l'addition asymétrique de Ph_2Zn sur diverses cétones, avec des e.e. variant de 72 à 91%.¹⁰⁴

b) alkylation de molécules chirales

De même que pour les réductions, les agents alkylants peuvent être additionnés sur des molécules chirales. Les inductions observées par la présence d'un groupe en position α sont très variables.

Lorsque le groupe carbonyle est la seule fonction polaire de la molécule, les e.e. observés sont très moyens.¹⁰⁵ La stéréosélectivité est augmentée par la présence d'un atome d'oxygène ou d'azote en position α , pouvant chélater le réactif.¹⁰⁶ Les groupes portés par l'amine dans le cas d' α -aminocétones influent sur la diastéréosélectivité.¹⁰⁷

Reetz a beaucoup étudié l'alkylation d' α -aminocétones.¹⁰⁸ L'addition de réactifs de Grignard ou d'alkyllithiens sur le α -*N,N*-dibenzylaminophénylacétaldéhyde est étonnamment diastéréosélective, favorisant la formation du diastéréoisomère B. La sélectivité est augmentée par l'ajout de dérivés du titane tels que $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ou $\text{ClTi}(\text{NEt}_2)_3$ permettant la formation du réactif $\text{MeTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$. La sélectivité est inversée par l'utilisation de MeTiCl_3 .¹⁰⁹ Les diastéréoisomères A et B sont synthétisés optiquement purs par l'utilisation du réactif approprié.

¹⁰⁴ P.I.Dosa, G.C.Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 445.

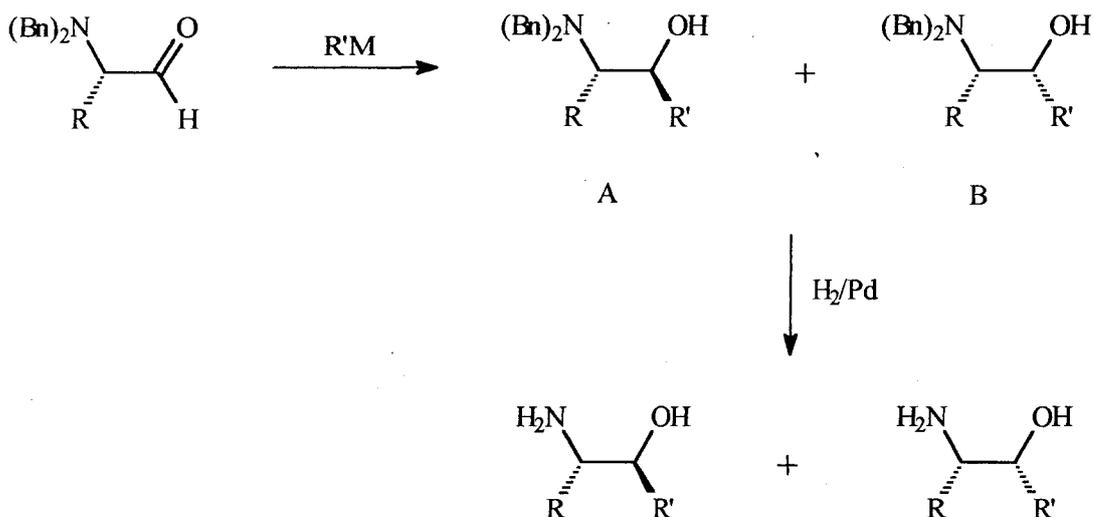
¹⁰⁵ a) D.J.Cram, F.A.Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 22 ; b) D.J.Cram, F.A.Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5828 ; c) J.D.Morrison, H.S.Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, **1971**.

¹⁰⁶ a) A.Gaset, P.Andoye, A.Lattes, *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, **1975**, *25*, 13 ; b) P.Duhamel, L.Duhamel, J.Gralak, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2013 ; c) W.C.Still, J.H.McDonald, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1031.

¹⁰⁷ M.Tramontini, *Synthesis*, **1982**, 605.

¹⁰⁸ M.T.Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1531.

¹⁰⁹ M.Reetz, M.W.Drewes, A.Schmitz, *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *26*, 1141.



Lorsque le réactif de Grignard est complexé par l'HMPT, c'est le produit anti-Cram qui est formé dans l'alkylation d' α -aminoaldéhydes.¹¹⁰

L'induction peut également provenir de groupes greffés provisoirement sur la molécule puis clivés, tels les acétals¹¹¹ ou les oxathianes.¹¹²

L'induction par des substituants en position β ou plus éloignée est rarement rapportée.

Enfin, l'alkylation de cyclohexanones a été réalisée et les e.e. observés sont excellents.¹¹³

2) Nitroaldolisation

La réaction d'aldolisation est très utilisée pour la création de nouveaux centres chiraux sur une molécule.¹¹⁴ Nous ne parlerons que de l'une d'entre elles : la nitroaldolisation. Celle-ci permet la formation d'une liaison C-C et l'introduction d'une fonction nitro en β de l'alcool. Les β -nitroalcools ainsi formés sont des précurseurs des β -aminoalcools.

¹¹⁰ R. Amouroux, S. Ejjiyar, M. Chastrette, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1035.

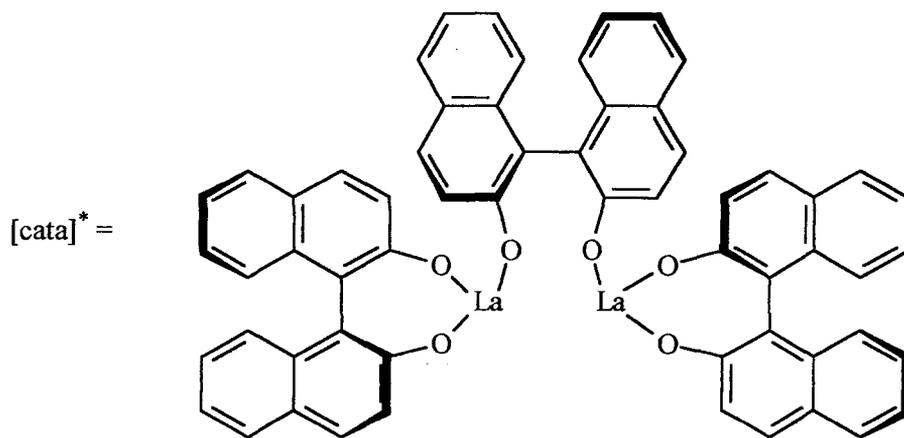
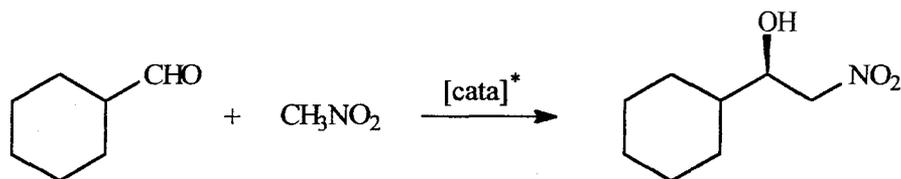
¹¹¹ R. Méric, J. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. France*, **1973**, 327.

¹¹² a) J.E. Lynch, E.L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2943 ; b) X.C. He, E.I. Eliel, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4979.

¹¹³ a) E.C. Ashby, J.T. Laemmle, *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 521 ; b) N. Kuneida, M. Kinoshita, J. Nokami, *Chem. Lett.*, **1977**, 289.

¹¹⁴ a) M. Sawamura, Y. Ito, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, chap 7.2 ; b) M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, VCH Publishers ; New York, **1995**, chap 5.3.

La réaction de nitroaldolisation a été rapportée par Shibasaki.¹¹⁵ Elle est catalysée par un dérivé chiral du lanthane. L'excès obtenu est variable. Il est de 90% pour la réduction du cyclohexylcarbaldéhyde.



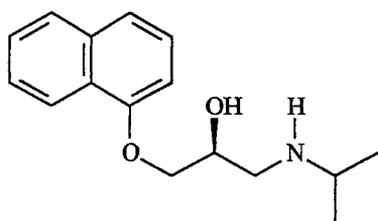
¹¹⁵ a) H.Sasai, T.Suzuki, N.Itoh, K.Tanaka, T.Date, K.Okamura, M.Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10372 ; b) M.Shibasaki, H.Sasai, *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 523.

C) Utilisation des aminoalcools chiraux

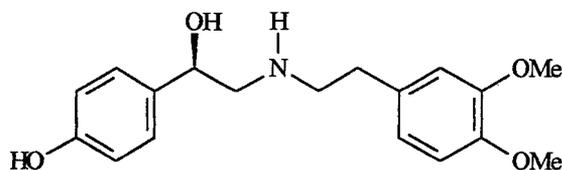
Les aminoalcools optiquement purs jouent un rôle important dans la chimie moderne, que ce soit en chimie thérapeutique ou en tant qu'auxiliaire chiral ou ligand, en chimie organique.

II Chimie thérapeutique

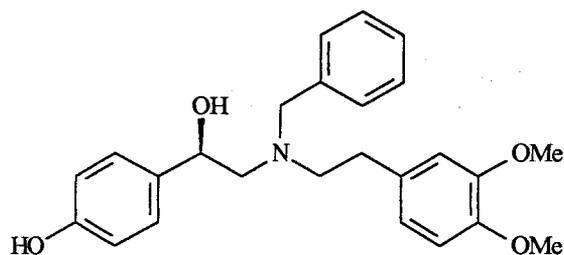
Les aminoalcools se sont révélés très efficaces dans le traitement de maladies du cœur : le propranolol,¹¹⁶ la dénopamine¹¹⁷ et le bévantolol¹¹⁸ en sont les trois principaux représentants.



Propranolol



Dénopamine



Bévantolol

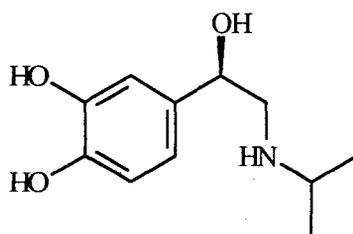
Ces 3 composés appartiennent à la famille des β -bloquants : ils freinent l'activité du système nerveux sympathique. En conséquence, ils sont prescrits dans le cas d'angine de poitrine, d'hypertension artérielle,...

¹¹⁶ a) R.J.Lefkowitz, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1980**, *15*, 217 ; b) W.H.Frushman, *New Engl. J. Med.*, **1981**, 305. 500.

¹¹⁷ E.J.Corey, J.O.Link, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 442.

¹¹⁸ S. Miyano, L.D.L.Lu, S.M.Viti, K.B.Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3608.

L'isoprotérénol, connu depuis 1940,¹¹⁹ est prescrit dans le traitement de l'asthme. La synthèse de son énantiomère (*R*) a été étudiée,¹²⁰ du fait de son activité 90 fois supérieure à celle du (*S*).¹²¹

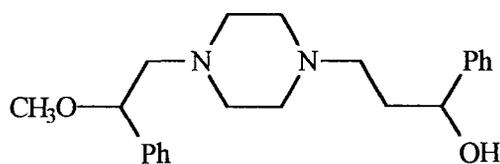


Isoproterenol

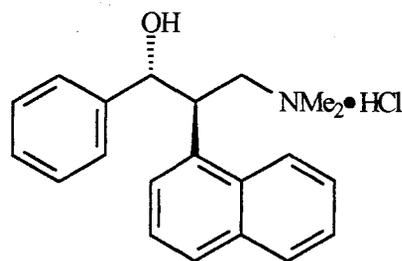
Le (*R*)-(*E*)-1-aminotridec-5-en-2-ol, antifongique efficace, présent dans certains invertébrés, a été synthétisé par Molinski.¹²²

Les aminoalcools se retrouvent également dans la structure d'immunodépresseurs¹²³ tels que des corticoïdes ou la ciclosporine. Les recherches dans ce cas ont montré que la fonction β -aminoalcool est le motif nécessaire pour que la molécule ait une activité biologique.¹²⁴

Certains dérivés de γ -aminoalcools sont également répertoriés : l'éprozinol, notamment, est utilisé comme bronchodilatateur,¹²⁵ tandis que le dérivé du naphthol présenté ci-après est un antidépresseur efficace.¹²⁶



Eprozinol



¹¹⁹ H.Konzett, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **1940**, *197*, 27.

¹²⁰ E.J.Corey, J.O.Link, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 601.

¹²¹ E.Beccari, A.Beretta, J.S.Lawendel, *Science*, **1953**, *118*, 249.

¹²² P.A.Searle, T.F.Molinski, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7578.

¹²³ a) J.F.Bagli, D.Kluepfel, M.St.Jacques, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1253 ; b) L.Banfi, M.G.Beretta, L.Colombo, C.Gennari, C.Scolastico, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 1614 ; c) T.Fujita, M.Yoneta, R.Hirose, S.Sasaki, K.Inoue, M.Kiuchi, S.Hirase, K.Adachi, M.Arita, K.Chiba, *BioMed. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 847 ; d) R.Hirose, N.Hamamichi, Y.Kitao, T.Matsuzaki, K.Chiba, T.Fujita, *BioMed. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 2647.

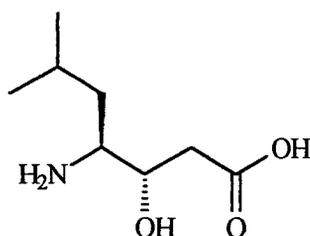
¹²⁴ T.Fujita, R.Hirose, N.Hamamichi, Y.Kitao, S.Sasaki, M.Yoneta, K.Chiba, *BioMed. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 1857.

¹²⁵ a) P.Duchene-Marullaz, G.Rispat, J.P.Perriere, *Therapie*, **1971**, *26*, 155 ; b) S.Sakuraba, N.Nakajima, K.Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1457.

¹²⁶ P.R.Carlier, M.M.C.Lo, P.C.K.Lo, E.Richelton, M.Tatsumi, I.J.Reynolds, T.A.Sharma, *BioMed. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 487.

La complexation du vanadium¹²⁷ par les aminoalcools a été décrite. Les complexes du V(IV) et du V(V) jouent un rôle dans divers systèmes enzymatiques.¹²⁸

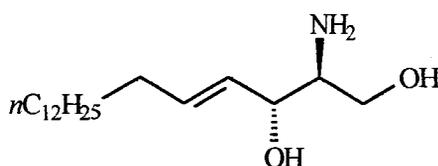
Enfin, des dérivés comportant d'autres fonctions chimiques (acide carboxylique, ester...) ont été étudiés.¹²⁹ Citons plus particulièrement la statine,¹³⁰ β-hydroxy-γ-aminoacide essentiel dans la synthèse de la pepstatine, dont les propriétés inhibitrices contre certaines enzymes (pepsine, cathepsine D,...) sont exploitées.¹³¹



Statine

Son incorporation dans des peptides synthétisés a permis de mettre également au point des agents thérapeutiques pour le traitement de l'hypertension.¹³²

La D-érythro-sphingosine a été également très étudiée¹³³ du fait du rôle joué par celle-ci dans les mécanismes intracellulaires.



Sphingosine

¹²⁷ a) W.Plass, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1997**, 623, 461 ; b) D.C.Crans, A.D.Keramidas, S.S.Amin., O.P.Anderson, S.M.Miller, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1997**, 2799 ; c) W.Plass, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, 799.

¹²⁸ a) N.D.Chasteen, *Vanadium in Biological Systems*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1990** ; b) H.Sigel, A.Sigel (Eds), *Metal Ions in Biological Systems*, **1995**, 31, *Vanadium and Its Role in Life*, M.Dekker, New York.

¹²⁹ a) T.Shioiri, Y.Hamada, *Heterocycles*, **1988**, 27, 1035 ; b) J.R.Huff, *J. Med. Chem.*, **1991**, 8, 2305 ; c) K.Hattori, H.Yamamoto, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2785 ; d) H.Shao, M.Goodman, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2582.

¹³⁰ a) R.M.Devant, H.E.Radunz, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2307 ; b) J.Maibaum, D.H.Rich, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 869.

¹³¹ H.Umezawa, T.Aoyagi, H.Morishima, M.Matsuzaki, M.Hamada, T.Takeuchi, *J. Antibiotics*, **1970**, 23, 259.

¹³² G.J.Hanson, J.S.Baran, T.Lindberg, G.M.Walsh, S.E.Papioannou, M.Babler, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, 132, 155.

¹³³ a) T.Murakami, H.Minamikawa, M.Hato, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 745 ; b) A.P.Kozikowski, Q.Ding, S.Spiegel, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3279 ; c) T.Laib, J.Chastanet, J.Zhu, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1709.

III) Chimie organique

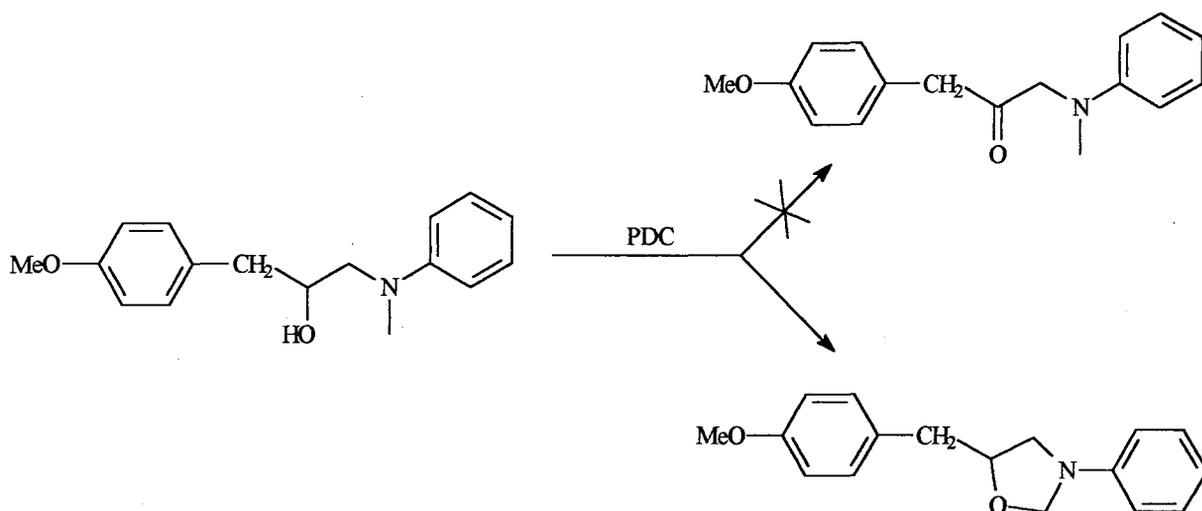
1) Synthèse d'hétérocycles

a) 1,3-oxazolidine

C'est l'hétérocycle le plus synthétisé à partir d' aminoalcools. Il se fait simplement par réaction d'un dérivé carbonylé avec un aminoalcool.¹³⁴

La condensation d'aldéhydes aromatiques avec la (-)-éphédrine ou la (+)-pseudoéphédrine est stéréospécifique et conduit à la formation d'oxazolidines optiquement pures.¹³⁵

Un résultat plus surprenant a été publié récemment : l'oxydation par le dichromate de pyridinium du 3-(4-méthoxy-phényl)-1-[(N-méthyl-N-phényl)amino]-2-propanol et de dérivés similaires ne conduit pas à la cétone attendue mais à un cycle oxazolidine.¹³⁶



b) divers

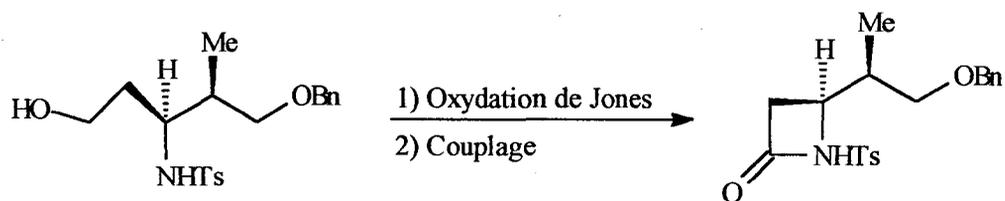
La synthèse d'azétidinone est décrite au départ d' aminoalcools,¹³⁷ par oxydation de Jones puis couplage à l'aide de DCC et de 4-pyrrolidinopyridine.

¹³⁴ S.A.Soliman, H.Abdine, S.El-Nenaey, *Austral. J. Chem.*, 1975, 28,49.

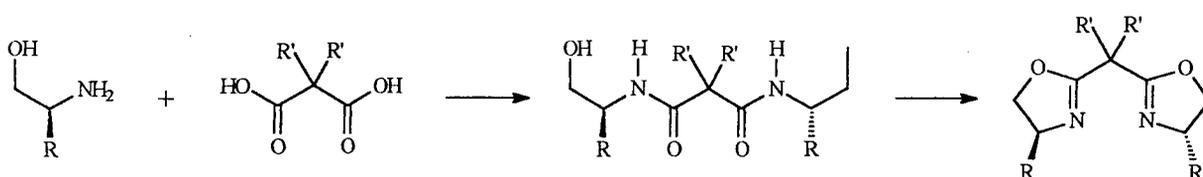
¹³⁵ L.Neelakantan, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 2256.

¹³⁶ J.T.Y.Kauhaluoma, C.W.Harwig, P.Wentworth, K.D.Janda, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2269.

¹³⁷ a) P.Somfai, H.M.He, D.Tanner, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 283 ; b) D.Tanner, H.M.He, *Tetrahedron*, 1992, 48, 6079.



Plus intéressante, la synthèse de bisoxazolines chirales, composés très importants en tant que ligand dans diverses réactions catalytiques asymétriques,¹³⁸ est également réalisable. La synthèse la plus rapide se fait par réaction entre un β -aminoalcool et un dérivé diacide.¹³⁹ Elle est également envisageable au départ de dinitrile.¹⁴⁰



2) Utilisation en auxiliaire chiral

a) réactions diverses

Bien que l'aminoalcool soit également à l'origine de composés tels que les aminoéthers,¹⁴¹ nous ne présenterons ici que quelques exemples où il interagit sous sa forme aminoalcool.

La condensation d'un chlorure d'acide sur la pseudoéphédrine puis l'alkylation asymétrique du carbone en α du carbonyle est à l'origine de la synthèse de plusieurs composés chiraux énantiopurs.¹⁴²

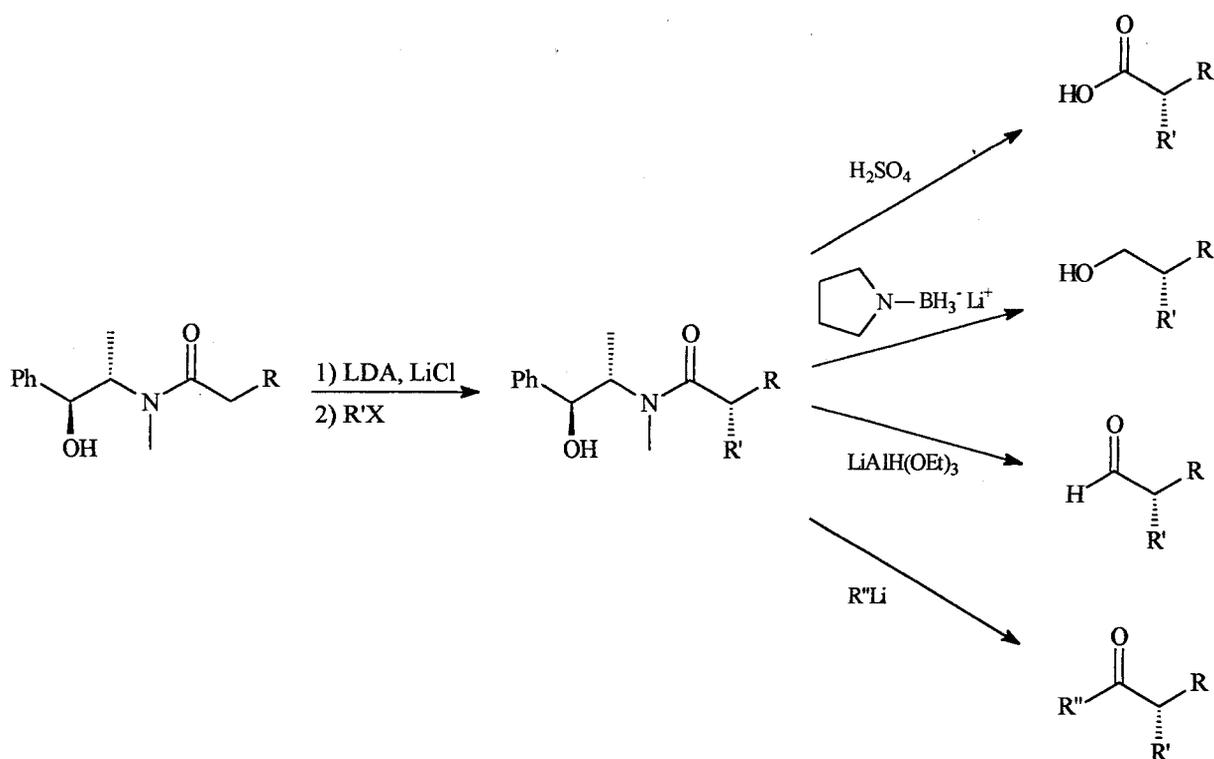
¹³⁸ a) A.Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 339 ; b) O.Reiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 547 ; c) D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, B.A.Anderson, D.M.Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5328 ; d) D.A.Evans, S.J.Miller, T.Lectka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6460.

¹³⁹ a) M.G.Burnett, V.McKee, S.M.Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1981**, 1492 ; b) S.E.Denmark, N.Nakajima, O.J.C.Nicaise, A.M.Faucher, J.P.Edwards, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4884.

¹⁴⁰ C.Bolm, K.Weickhardt, M.Zehnder, T.Ranff, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 1173.

¹⁴¹ a) A.I.Meyers, D.R.Williams, M.Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3032 ; b) A.I.Meyers, D.R.Williams, S.White, G.W.Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3088.

¹⁴² a) A.G.Myers, B.H.Yang, H.Chen, J.L.Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9361 ; b) K.Ruck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 433.



Les aminoalcools sont également utilisés comme auxiliaires chiraux chélatant les agents réducteurs tels que le LiAlH₄. L'éphédrine et l'alcool de Darvon notamment permettent de réduire respectivement des cétones aromatiques¹⁴³ et aliphatiques¹⁴⁴ avec des e.e. > 90%. D'autres réactions sont décrites¹⁴⁵ mais nous nous intéresserons essentiellement à quatre d'entre elles, où l'aminoalcool sert de ligand en catalyse asymétrique.

b) réaction de Réformatsky

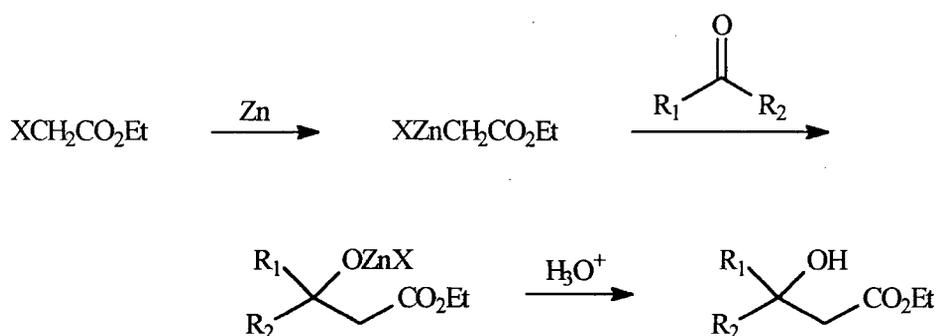
La réaction de Réformatsky consiste en l'alkylation d'un groupement carbonyle par un composé zincique.¹⁴⁶

¹⁴³ R.S.Brinkmeyer, V.M.Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8341.

¹⁴⁴ a) I.Jacquet, J.P.Vigneron, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2065 ; b) J.P.Vigneron, I.Jacquet, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 939.

¹⁴⁵ a) P.A.S.Smith, D.R.Baer, *Org. React.*, **1960**, *11*, 157 ; b) I.Okada, K.Ichimura, R.Sudo, *Bull. Chem. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1185 ; c) J.March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure*, 3rd ed. New York: Wiley, **1985**.

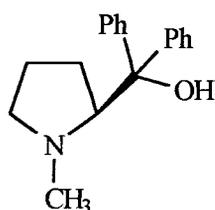
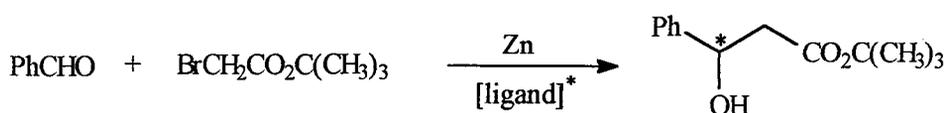
¹⁴⁶ A.Fürstner, *Synthesis*, **1989**, 571.



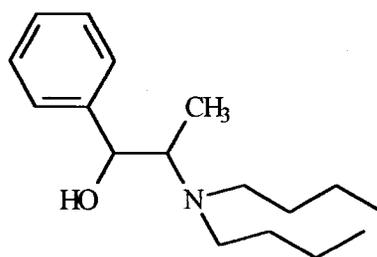
Les composés obtenus sont des β -hydroxyesters.

L'utilisation d'une cétone où R_1 et R_2 sont des groupements différents entraîne la création d'un nouveau centre chiral ; des recherches ont été menées afin de favoriser la formation d'une seule configuration sur le carbone chiral formé.

Le premier exemple utilisant des aminoalcools chiraux en tant que ligand est reporté par Soai. L'utilisation du (*S*)-(+)-DPMPM et du (1*R*,2*S*)-(+)-DBNE lui permet d'atteindre des e.e. de l'ordre de 80%.¹⁴⁷



DPMPM



DBNE

L'énantiosélectivité obtenue sur des cétones est en général plus faible que sur les aldéhydes,¹⁴⁸ sans doute à cause de la différence stérique existant entre d'une part deux atomes de carbone et d'autre part un atome de carbone et un hydrogène.

¹⁴⁷ K. Soai, Y. Kawase, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 781.

¹⁴⁸ K. Soai, A. Oshio, T. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 811.

L'utilisation de ligands similaires a pourtant permis à Soai d'approcher les 70% au départ de dérivés de type acétophénone.

Tous les exemples rencontrés dans la littérature montrent qu'à ce jour aucun ligand aminoalcool ne permet de dépasser les 80% d'e.e.¹⁴⁹

Trois autres réactions de catalyse homogène asymétrique nous ont particulièrement intéressé : la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc, la réaction de transfert d'hydrogène et la formation d'oxazaborolidine, en vue de réduction asymétrique.

Elles seront explicitées dans le chapitre III.

¹⁴⁹ a) A.Mi, Z.Wang, Z.Chen, Y.Jiang, A.S.C.Chan, T.K.Yang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2641 ; b) J.M.Andres, Y.Martin, R.Pedrosa, A.Perez-Encabo, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3787.

A] Alkylation stéréosélective d'un aminoaldéhyde

I) Introduction

L'addition de réactifs tels que des alkylolithiens, des dérivés magnésiens et des dérivés zinciques sur un groupement carbonyle est une voie classique de formation de liaison C-C.

Les dérivés de type R_2Zn , au contraire des réactifs RLi et $RMgBr$, ne sont pas naturellement réactifs : ils sont linéaires, non polaires et donc inertes.¹ Ils nécessitent l'adjonction d'un ligand qui, les chélatant, leur donne alors une forme tétraédrique, donc réactive (schéma 33) :

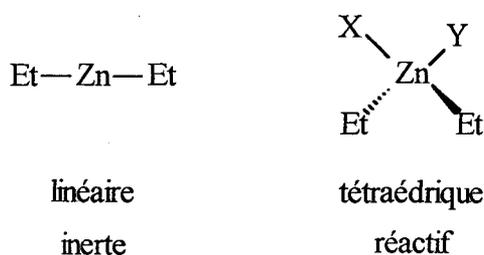


Schéma 33

1) Alkylation asymétrique classique

Les ligands chiraux permettent l'activation du réactif et, utilisés optiquement purs, sont nécessaires à toute induction asymétrique.

Par exemple, Butsugan² a utilisé l'aminoalcool suivant et a suggéré que l'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc se faisait selon un mécanisme comportant la formation d'un intermédiaire à six chaînons, de conformation chaise (schéma 34) :

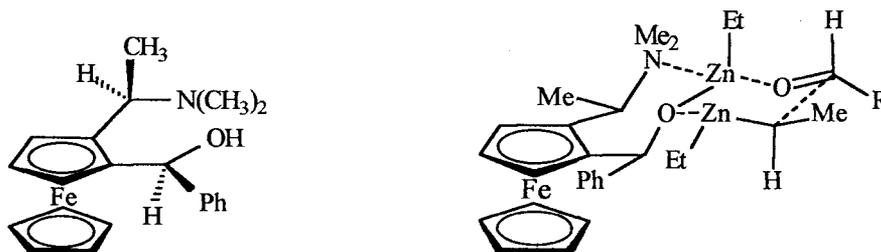


Schéma 34

¹ a) R.Noyori, M.Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 49 ; b) R.Noyori, S.Suga, S.Okada, M.Kitamura, *Pure & Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 1597 ; c) M.Kitamura, S.Suga, M.Niwa, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4832.

² M.Watanabe, S.Araki, Y.Butsgan, M.Uemura, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2218.

Dans certains cas, la synthèse d'alcools chiraux est effectuée par autocatalyse ou autoinduction asymétrique.

2) Réaction d'autocatalyse asymétrique

On parle d'autocatalyse lorsque le produit chiral formé sert de catalyseur dans sa propre synthèse.³ Il est alors mis en quantité catalytique dès le début de la réaction. Citons, par exemple, la réaction de Soai⁴ sur des dérivés comportant un groupement pyrimidile (schéma 35) :

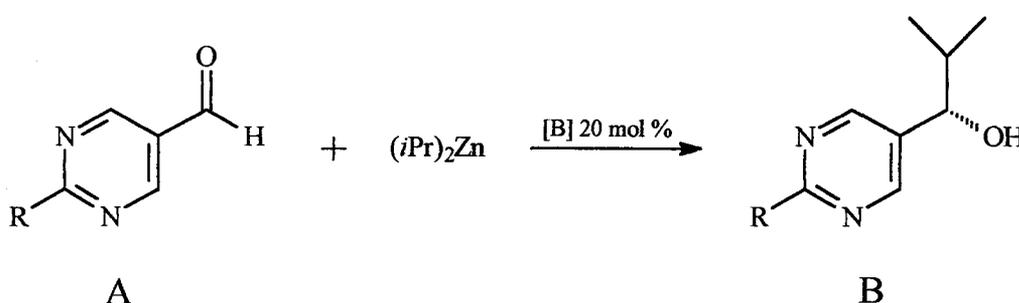


Schéma 35

3) Réaction d'autoinduction asymétrique

Lorsque la réaction nécessite l'adjonction d'un second catalyseur ("cocatalyseur"), la réaction est dite d'autoinduction⁵ (schéma 36) :

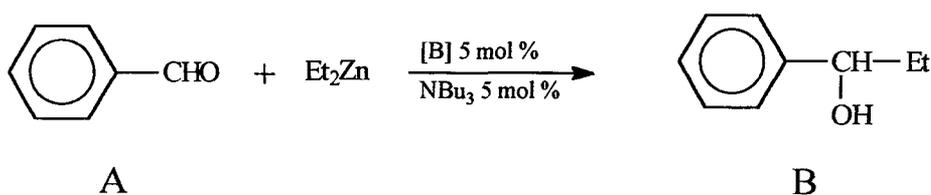


Schéma 36

³ a) C.Bolm, F.Bienewald, A.Seger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1657 ; b) T.Shibata, K.Choji, T.Hayase, Y.Aizu, K.Soai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1235 ; c) K.Soai, T.Hayase, K.Takai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 637.

⁴ a) K.Soai, T.Shibata, H.Morloka, K.Choji, *Nature*, **1995**, *378*, 767 ; b) T.Shibata, H.Morioka, T.Hayase, K.Choji, K.Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 471 ; c) T.Shibata, S.Yonekubo, K.Soai, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 659.

⁵ L.ShengJian, J.Yaozhong, M.Aiqiao, Y.Guishu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 885.

II) Réaction d'autoactivation asymétrique⁶

Nous avons effectué une réaction asymétrique d'alkylation du 2-(*N,N*-diméthylamino-méthyl)ferrocènealdéhyde par le Et₂Zn, mais sans catalyseur.

L'aldéhyde **2** (dont la synthèse a été décrite dans le premier chapitre) a d'abord été mis en présence de divers alkylants tels que l'éthyllithium, le bromure d'éthylmagnésium et le diéthylzinc (schéma 37).

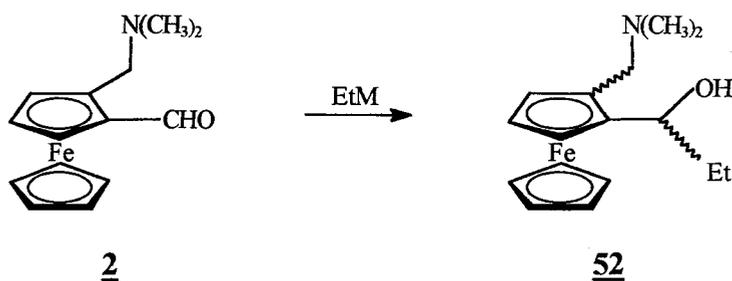


Schéma 37

Tableau 5 : Alkylation diastéréosélective de l'aldéhyde **2** par des dérivés EtM

EtM	Solvant	T (°C)	Temps (mn)	Rapport des diastéréoisomères :	Rendement en alcool (%)	<i>e.d.</i> (%)
EtLi	éther	20	1	90,5/9,5	95	81
EtMgBr	éther	reflux	15	97/3	91	94
Et ₂ Zn	toluène	20	1	>99/1	98	>98

Ces résultats ont particulièrement attiré notre attention. En effet, les réactions sont terminées en une minute dans le cas du Et₂Zn et de l'EtLi et au bout d'un ¼ d'heure (temps nécessaire à l'injection) pour l'EtMgBr. La réaction est donc immédiate alors que les exemples trouvés dans la littérature montrent que l'addition de réactifs de ce type se fait généralement en plusieurs heures, voire plusieurs jours.

⁶ L.Maciejewski, S.Goetgheluck, O.Delacroix, J.Brocard, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7, 1573.

Ces réactions sont non seulement très rapides mais en plus, elles s'effectuent de manière diastéréosélective : les e.d. varient de 81% à plus de 98% pour le diéthylzinc, avec des rendements en alcool excellents.

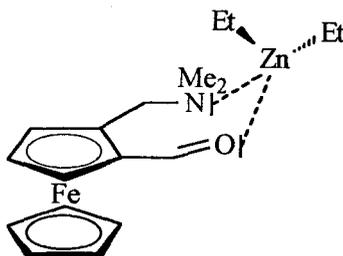
Le diastéréoisomère majoritaire est le même dans les 3 réactions effectuées.

Dans cette étude, la troisième réaction est particulièrement remarquable. En effet, aucun ligand n'a été ajouté et pourtant d'une part la réaction a eu lieu et d'autre part, elle est accompagnée d'une induction asymétrique totale.

Or, comme nous l'avons rappelé, il est connu qu'en l'absence de tout catalyseur, les vitesses de réaction sont généralement faibles, le diéthylzinc, non activé, est inerte du fait de sa géométrie linéaire non polaire et aucune induction asymétrique ne peut être observée.

Le diéthylzinc ne peut être activé que s'il est coordonné, perdant ainsi sa géométrie linéaire.

Une explication de l'excellente réactivité du Et_2Zn peut être la suivante : l'atome d'azote, situé près de l'aldéhyde, est capable de chélater le diéthylzinc. Ce dernier devient donc réactif.



Contrairement aux réactions d'autocatalyse, la réaction semble donc être catalysée par la molécule de départ elle-même. La réaction bénéficie d'une autoactivation asymétrique intramoléculaire, avec participation de l'atome d'azote. Ce phénomène serait responsable des vitesses et des sélectivités élevées observées.

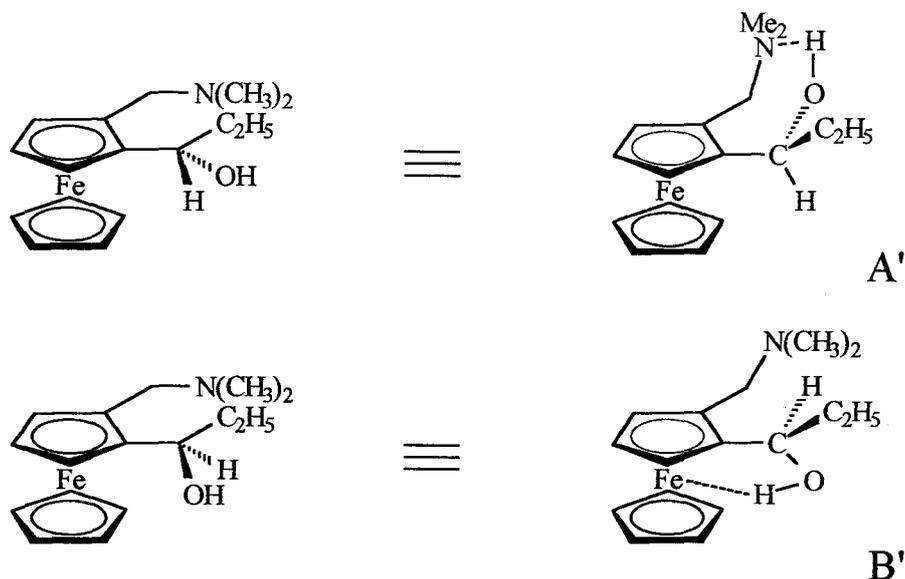
Une hypothèse du mécanisme précis de cette réaction est proposée dans le paragraphe **IV**.

III) Détermination de la configuration du carbone chiral formé

La configuration du carbone tétraédrique chiral formé a été déterminée par deux méthodes. Les résultats annoncés sont basés sur l'étude des travaux de Ugi et Bau.⁷

1) Par analyse de la RMN ¹H du mélange de diastéréoisomères

Deux diastéréoisomères sont envisageables :



Le conformère A' place le substituant éthyle au-dessus du plan tout en favorisant la formation d'une liaison hydrogène entre l'H de la fonction alcool et le doublet de l'azote.

L'hydrogène en position benzylique du ferrocène se retrouve sous le plan et subit alors un déblindage dû à l'atome de fer.

Dans le cas du conformère B', une liaison hydrogène entre l'H de l'alcool et l'azote conduirait à placer le groupement éthyle sous le plan. Pour des raisons stériques, la liaison hydrogène se fait avec l'atome de fer. Cette conformation permet de placer le groupement éthyle vers l'extérieur, diminuant ainsi les contraintes stériques. L'hydrogène benzylique, cette fois-ci au-dessus du plan, sera plus blindé que dans le cas de A'.

L'étude du spectre de RMN ¹H provenant de la condensation de l'éthyllithium sur l'aldéhyde n'est pas aisée : la proportion d'un des diastéréoisomères est très faible et l'un des

⁷ L.F.Battelle, R.Bau, G.W.Gokel, R.T.Oyakawa, I.K.Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 482.

doublets dédoublés attendu semble se situer dans la zone des protons ferrocéniques, donc est difficilement décelable. Le diastéréoisomère A' semble correspondre à celui formé par l'alkylation de l'aldéhyde par le diéthylzinc mais nous avons voulu confirmer ce résultat en synthétisant le deuxième diastéréoisomère en quantité plus importante.

2) Par condensation du propanal sur le dérivé lithié

Dans cette méthode, le propanal est directement condensé sur le ferrocényllithium (schéma 38).

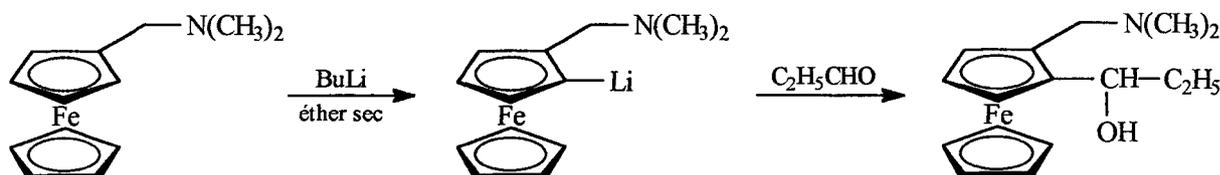


Schéma 38

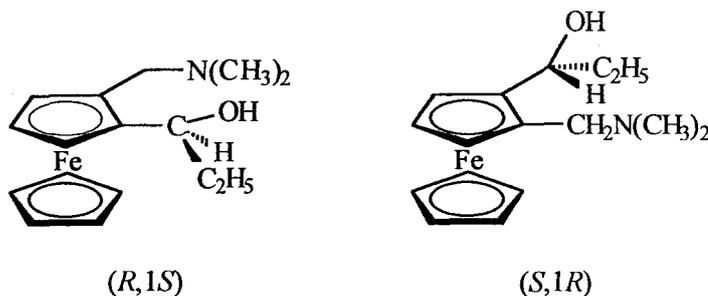
Les deux diastéréoisomères sont obtenus dans les proportions relatives 57/43.

Le diastéréoisomère majoritaire est celui qui est stabilisé par une liaison hydrogène entre l'azote et l'hydrogène de la fonction alcool. Cette liaison est également favorisée par la disposition spatiale des atomes qui met d'une part la fonction amine en anti par rapport au fer et qui d'autre part place l'éthyle vers l'extérieur afin de diminuer l'encombrement stérique.

Le diastéréoisomère préférentiellement formé dans cette réaction est donc le couple $(R,1S), (S,1R)$, correspondant au conformère A'.

La lecture du spectre de RMN ^1H est facilitée par la plus grande proportion de B'.

L'analyse de la RMN ^1H confirme le résultat pressenti, à savoir que c'est le diastéréoisomère A' qui est formé lors de la condensation du Et_2Zn sur l'aldéhyde.



IV) Mécanisme proposé

Nous avons déjà indiqué que les travaux de Slocum⁸ avaient montré la possibilité d'une chélation entre l'azote, l'oxygène et l'atome de lithium (schéma 39) :

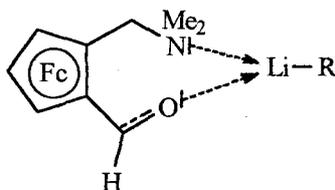


Schéma 39

Cette chélation est également envisageable avec le magnésium et le zinc.

Lorsque la molécule est complexée par le Et_2Zn , celui-ci perd sa forme linéaire et devient donc réactif.

La chélation doit se faire en anti par rapport à l'atome de fer, par dessus le plan de la molécule, dans une zone stériquement dégagée. Le groupe éthyle vient donc s'additionner par dessus et impose la configuration (schéma 40) :

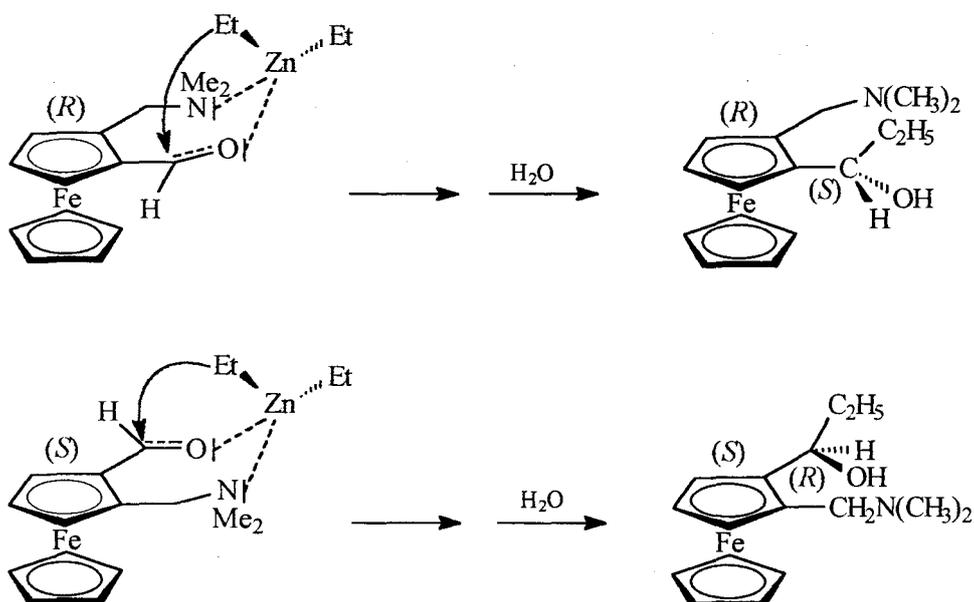


Schéma 40

⁸ D.W.Slocum, T.R.Engelmann, C.Ernst, C.A.Jennings, W.Jones, B.Koonsvitsky, J.Lewis, P.Sheenkin, *J. Chem. Educ.*, 1969, 46, 144.

Ce mécanisme explique la formation d'un seul diastéréoisomère lors de l'alkylation de l'aldéhyde.

La différence d'e.d. selon le réactif utilisé peut s'expliquer : les lithiens sont plus réactifs que les magnésiens, eux-mêmes plus réactifs que les zinciques ; leur attaque sur l'une ou l'autre des faces du carbonyle est donc moins sélective. De plus, les lithiens et les magnésiens sont réactifs sans nécessité d'être activés. En conséquence, un pourcentage du réactif peut agir sans avoir été chélaté, au contraire du diéthylzinc où l'addition ne se fera qu'en cas de chélation, celle-ci imposant la configuration du carbone chiral formé.

Notons également que l'éthyllithium étant moins volumineux et plus réactif que le bromure d'éthylmagnésium, le pourcentage de diastéréoisomère correspondant à une attaque du côté du fer est logiquement légèrement plus important.

V) Synthèse d'aminoalcools optiquement purs

L'excès diastéréoisomérique étant maximal (> 98%) dans le cas du diéthylzinc, la réaction effectuée sur un seul énantiomère de l'aldéhyde doit conduire à la formation d'un seul diastéréoisomère de l'aminoalcool.

Ces travaux ont été conduit sur l'énantiomère (*S*) du 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde, synthétisé par oxydation de l'aminoalcool (*S*). Celui-ci est obtenu par la résolution de l'aminoalcool racémique à l'aide de lipases *Candida cylindracea* (réaction décrite dans le premier chapitre).

Comme attendu, le (*S,1R*)-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]propanol est formé avec 98% de rendement et une pureté optique maximale (schéma 41).

De même, la réaction réalisée avec le diméthylzinc conduit à la formation du (*S,1R*)-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthanol, diastéréopur, avec 98% de rendement (schéma 42).

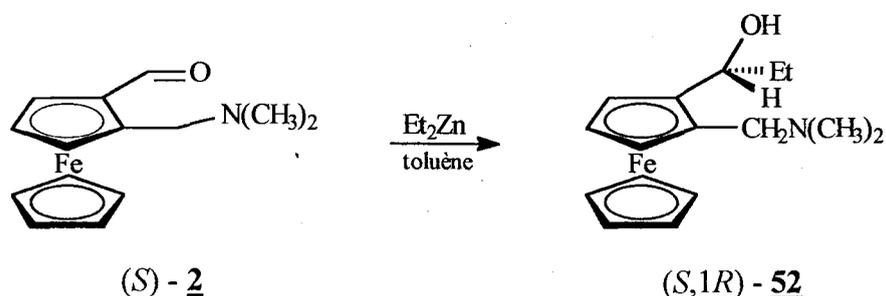


Schéma 41

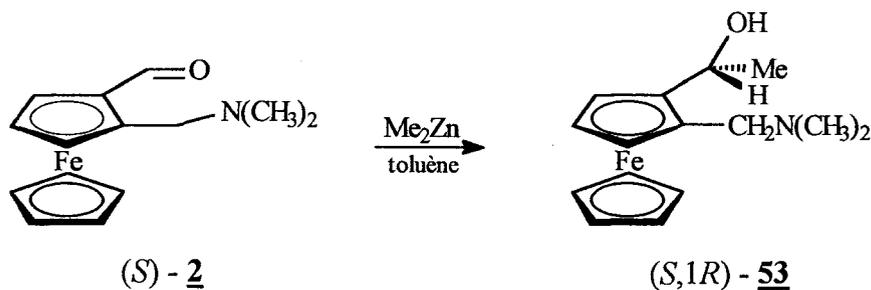
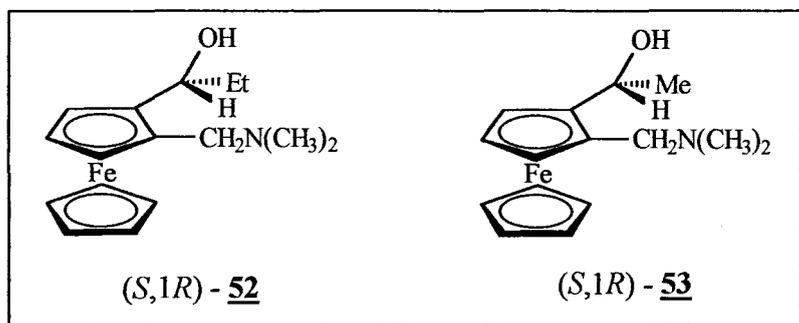


Schéma 42

Conclusion

L'alkylation du 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocènealdéhyde a été effectuée par divers réactifs (Et_2Zn , EtMgBr , EtLi), sans aucun catalyseur. Elle s'est révélée totalement diastéréosélective dans le cas du Et_2Zn et s'effectue à une grande vitesse, grâce à un phénomène d'autoactivation intramoléculaire.

Cette propriété a été utilisée pour la synthèse de deux nouveaux aminoalcools chiraux.



Les propriétés catalytiques de ces deux molécules ont été testées dans la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc. Les résultats sont rapportés dans le troisième chapitre.

B) Oxydation diastéréospécifique d'un mélange d'aminoalcools

I) Introduction

La réduction asymétrique est une méthode fréquemment décrite dans la littérature pour la synthèse de composés chiraux. En particulier, la réduction d'aldéhydes et de cétones est un excellent moyen de synthèse d'alcools chiraux.

Au contraire, l'oxydation sélective n'est presque jamais rencontrée : elle se fait pour les alcools uniquement de manière biocatalytique, à l'aide d'enzymes. Seuls quelques exemples sont rencontrés dans la littérature.

L'alcool optiquement pur provenant de l'oxydation de 1-aryléthanol est obtenu par résolution cinétique⁹ à l'aide de levure de boulanger (schéma 43).

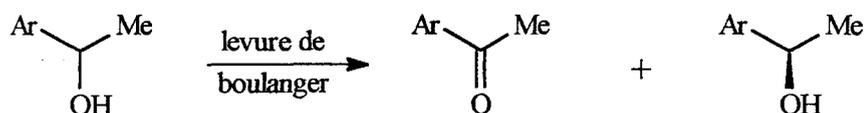


Schéma 43

La levure de boulanger est également utilisée pour l'oxydation stéréosélective de diol.¹⁰

L'enzyme HLADH (Horse Liver Alcohol Dehydrogenase), convient également pour ce type de résolution¹¹ (schéma 44) :

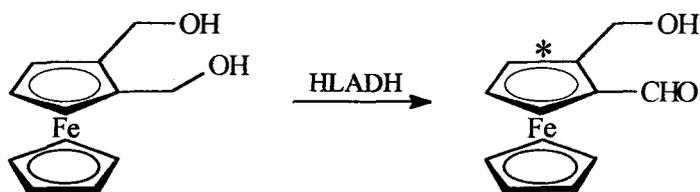


Schéma 44

Enfin, les cytochromes c peroxidase permettent la résolution d'alcools ferrocéniques.¹²

⁹ G.Fantin, M.Fogagnolo, A.Medici, P.Pedrini, S.Poli, M.Sinigaglia, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 883.

¹⁰ K.Kawahara, Y.Arima, S.Miyano, *J. Mol. Catal.*, **1990**, 60, L33.

¹¹ Y.Yamazaki, K.Hosono, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5769.

¹² S.J.Sadeghi, G.Gilardi, G.Nicolosi, A.E.G.Cass, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 517.

Les enzymes sont également utilisées pour l'oxydation énantiosélective de Baeyer-Villiger¹³ (schéma 45) :

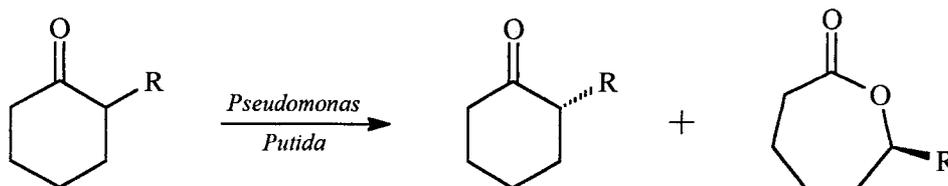


Schéma 45

L'oxydation énantiosélective ou diastéréosélective est également rencontrée dans des cas particuliers tels que l'oxydation des sulfides en sulfoxydes ou d'alcènes en époxydes ou en diols chiraux.

L'oxydation des sulfides est effectuée par le *t*-butylhydroxypéroxyde, en présence d'un complexe chiral formé d'un dérivé du titane, le $Ti(OiPr)_4$, et d'une molécule chirale telle que le tartrate de diéthyle¹⁴ ou le 1,2-diphényléthanol¹⁵ (schéma 46).

Il existe une variante où le réactif utilisé est un hydroperoxyde chiral,¹⁶ toujours en présence de $Ti(OiPr)_4$ (schéma 46).

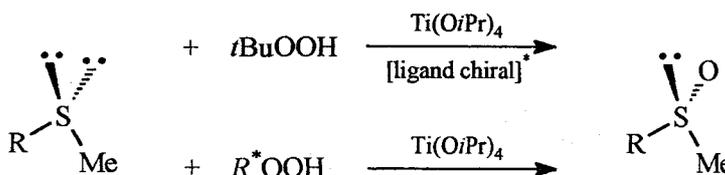


Schéma 46

La synthèse de diols à partir d'alcènes est essentiellement décrite à partir des systèmes catalytiques de Sharpless¹⁷ alors que la synthèse d'époxydes a été étudiée par Sharpless¹⁸ et Jacobsen.¹⁹

¹³ a) J.D.Stewart, K.W.Reed, M.M.Kayser, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1996**, 755 ; b) V.Alphand, R.Furstoss, S.Pedragosa-Moreau, S.M.Roberts, A.J.Willetts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1867.

¹⁴ S.H.Zhao, O.Samuel, H.B.Kagan, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5135.

¹⁵ S.Superchi, C.Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 349.

¹⁶ a) L.Palombi, F.Bonadies, A.Pazienza, A.Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1817 ; b) W.Adam, M.N.Korb, K.J.Roschmann, C.R.Saha-Möller, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3423.

¹⁷ R.A.Johnson, K.B.Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, 227.

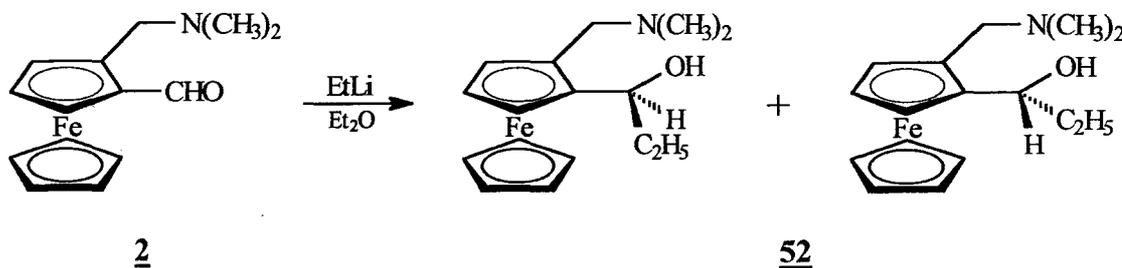
¹⁸ R.A.Johnson, K.B.Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, 103.

¹⁹ E.N.Jacobsen, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, 159.

A notre connaissance, aucun exemple d'oxydation diastérosélective ou diastérosécifique d'alcools n'a été reporté sans utilisation de catalyseur chiral, biologique ou chimique.

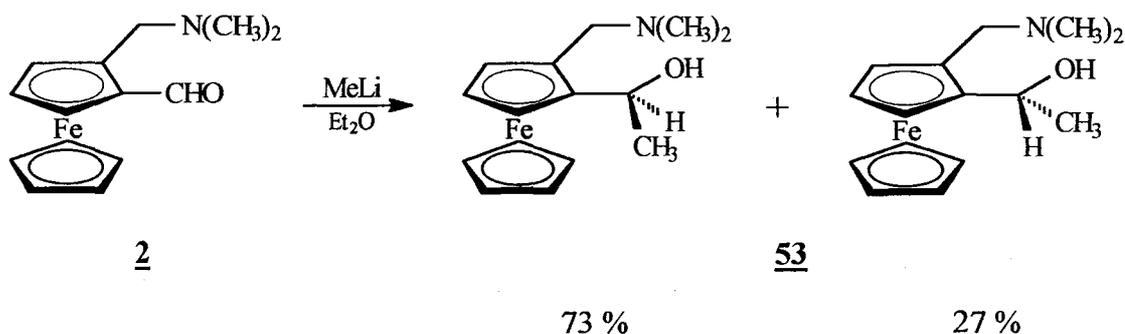
II) Oxydation diastérosécifique d'un aminoalcool ferrocénique²⁰

Lors du paragraphe A, nous avons vu que l'alkylation du 2-(*N,N*-diméthylamino-méthyl)ferrocénylcarbaldéhyde par l'EtLi conduisait à un mélange de deux diastérisomères (schéma 47). Pour simplifier le schéma, celui-ci ne prend en compte qu'un seul des énantiomères de chaque couple de diastérisomères.



Ces deux diastérisomères sont très difficilement séparables.

La réaction a été effectuée avec le méthyllithium et les deux diastérisomères sont formés dans les proportions 73/27 (schéma 48).



²⁰ O. Delacroix, S. Picart-Goetgheluck, L. Maciejewski, J. Brocard, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1835.

La configuration est attribuée selon le spectre de RMN ^1H et les études précédemment effectuées.

L'oxydation du mélange a été effectuée dans le dichlorométhane et à température ambiante par le dioxyde de manganèse. Cet oxydant, achiral, est couramment utilisé en chimie organique pour l'oxydation d'alcools. Pourtant, des résultats surprenants ont été obtenus : l'arrêt de la réaction au bout d'une heure conduit à un mélange de [2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylcétone et d'un seul des diastéréoisomères de l'aminoalcool (schéma 49).

La réaction est donc diastéréospécifique.

Ce diastéréoisomère a pour configuration (*R,1S*),(*S,1R*) d'après l'étude du spectre de RMN ^1H (schéma 50).

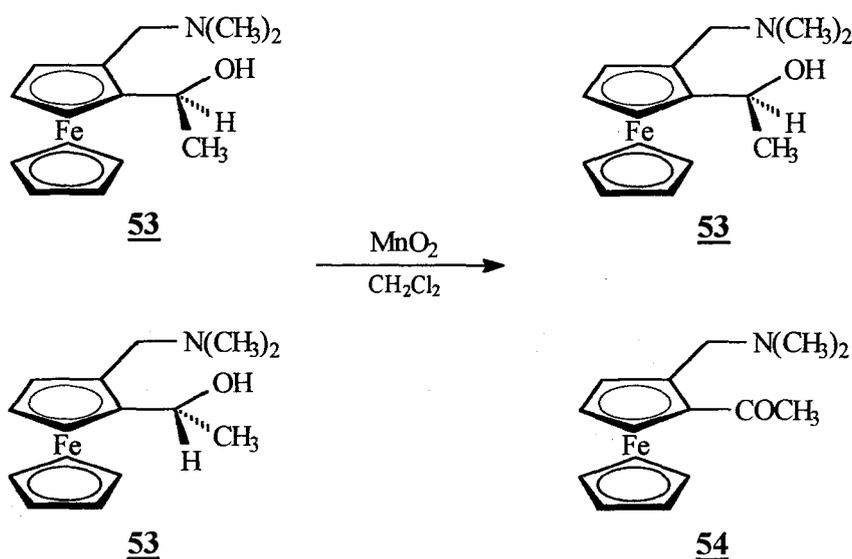


Schéma 49

Les deux composés sont purifiés sur colonne chromatographique de gel de silice et isolés facilement avec des rendements de 70% pour l'aminoalcool et 27% pour l'aminocétone.

Ces rendements coïncident avec les proportions des diastéréoisomères avant oxydation, donc ils montrent que le diastéréoisomère minoritaire de l'aminoalcool de départ est totalement oxydé tandis que le majoritaire reste inerte.

L'oxydation est en conséquence totalement sélective. Ce résultat est surprenant notamment du fait de l'achiralité de l'oxydant, et de l'absence de tout ligand chiral lors de l'oxydation.

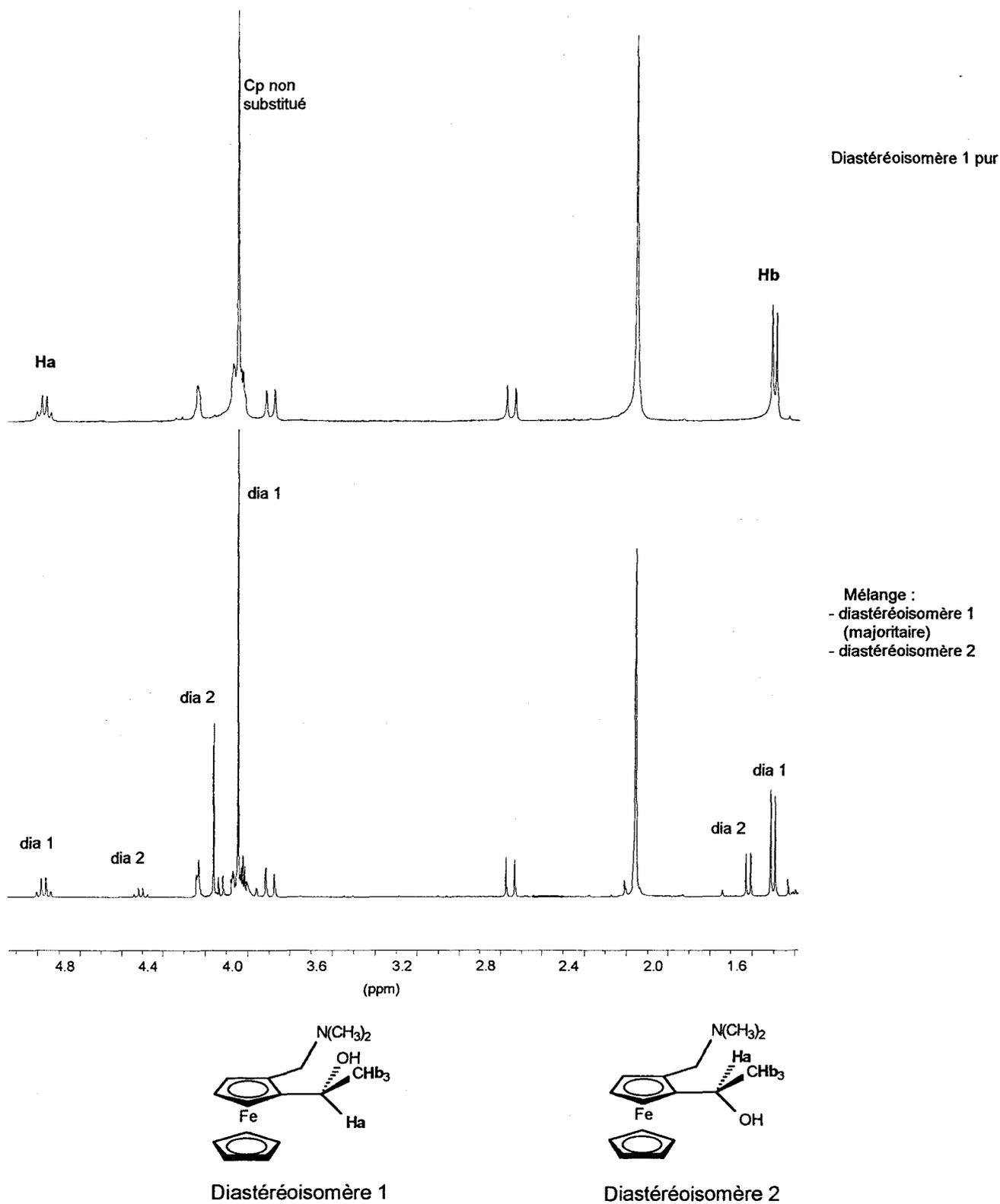
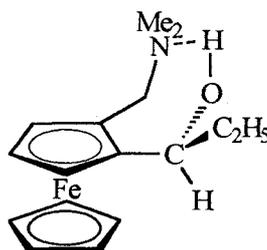


Schéma 50

III) Etude du mécanisme

Comme le montrent les travaux d'Ugi, le diastéréoisomère non oxydé est celui comportant une liaison hydrogène entre l'azote et l'hydrogène de l'alcool.



Le résultat observé peut provenir d'un effet électronique dû au doublet non liant de l'azote.

Pour étayer cette hypothèse, nous avons synthétisé une molécule de structure similaire dans laquelle le groupe $-N(CH_3)_2$ est remplacé par un groupe méthyle.

1) Synthèse de dérivés du ferrocényléthane

La synthèse se fait au départ de l'acétylferrocène, sur lequel est effectuée une réduction de Clemmensen. L'éthylferrocène est obtenu avec un rendement de 100% (schéma 51).

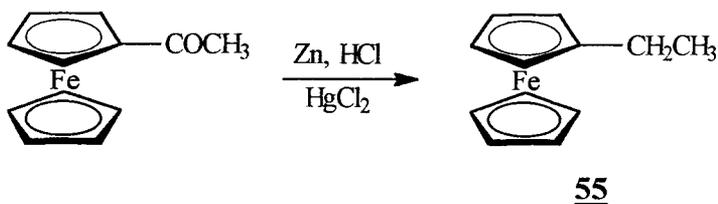


Schéma 51

Comme la lithiation de ce composé conduirait à un mélange puisqu'il ne peut y avoir de phénomène d'ortholithiation sélective sur cette molécule sans azote, nous avons préféré effectuer une réaction de Friedel-Crafts. Le produit attendu est cependant formé avec un très faible rendement (10%), puisque les produits majoritaires sont ceux où l'encombrement stérique est moindre, c'est à dire essentiellement en position 1' (un peu de 1,3-disubstitué est aussi formé) (schéma 52).

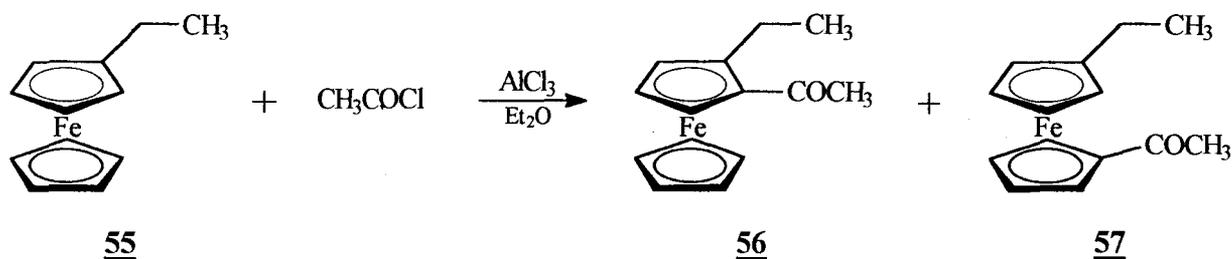


Schéma 52

Le composé 1,2 disubstitué, réduit par NaBH_4 dans le méthanol, permet de former les deux diastéréoisomères de l'alcool dans des proportions relatives très proches (52/48) (schéma 53).

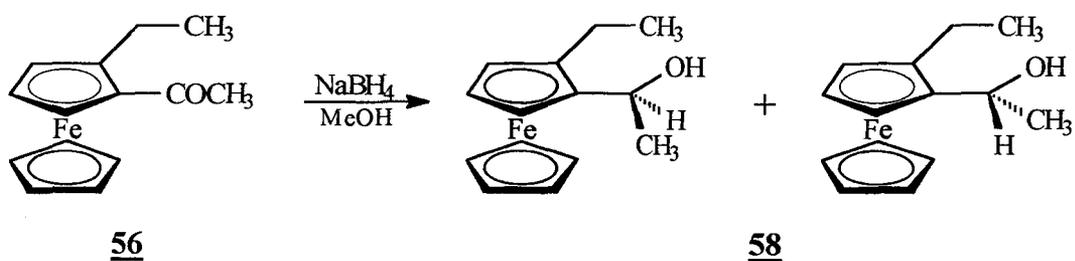


Schéma 53

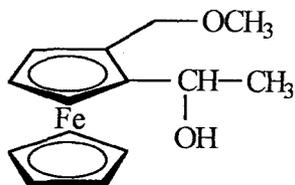
Le suivi CCM de l'oxydation montre qu'au bout d'un quart d'heure de réaction, l'un des diastéréoisomères est totalement oxydé alors que l'autre ne l'est pas. L'alcool et la cétone sont isolés avec des rendements respectifs de 35 et 63%.

Les deux diastéréoisomères ayant des propriétés physiques suffisamment différentes pour permettre leur séparation, nous les avons isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Les deux diastéréoisomères ont ensuite été oxydés séparément : l'un d'entre eux est totalement oxydé en 15 minutes (soit plus rapidement que dans le cas des composés azotés) alors que l'autre ne l'est qu'à 30%.

Ce résultat contredit notre première hypothèse qui supposait une intervention du doublet de l'azote. Même si le phénomène n'est pas aussi radical dans le cas de l'éthyle, il semble évident qu'un autre paramètre entre en jeu.

Pour vérifier que ce résultat pouvait s'appliquer à d'autres molécules possédant cette structure, nous avons synthétisé celle comportant une fonction méthoxy.



2) Synthèse de dérivés du (ferrocénylméthyl)méthyléther

La réduction par le borohydrure de sodium de l'acétylferrocène fournit l'alcool correspondant avec un rendement de 100%. La méthylation se fait par un mélange acide acétique/méthanol chauffé à reflux. L'éther est également formé avec 100% de rendement (schéma 54).

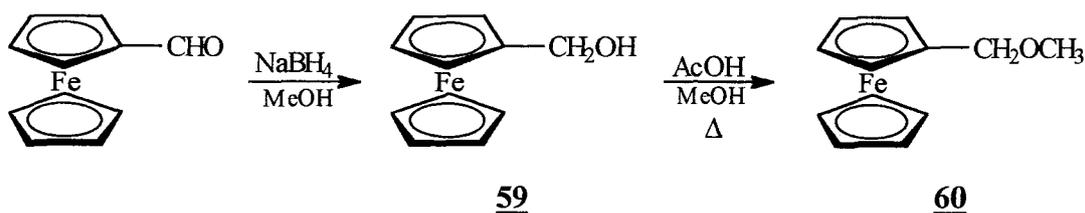


Schéma 54

L'ortholithiation de ce composé se fait avec un rendement de 80%, puis l'alkylation de l'aldéhyde formé a lieu avec 90% de rendement (schéma 55). Les deux diastéréoisomères de l'alcool sont obtenus dans un rapport 64/36.

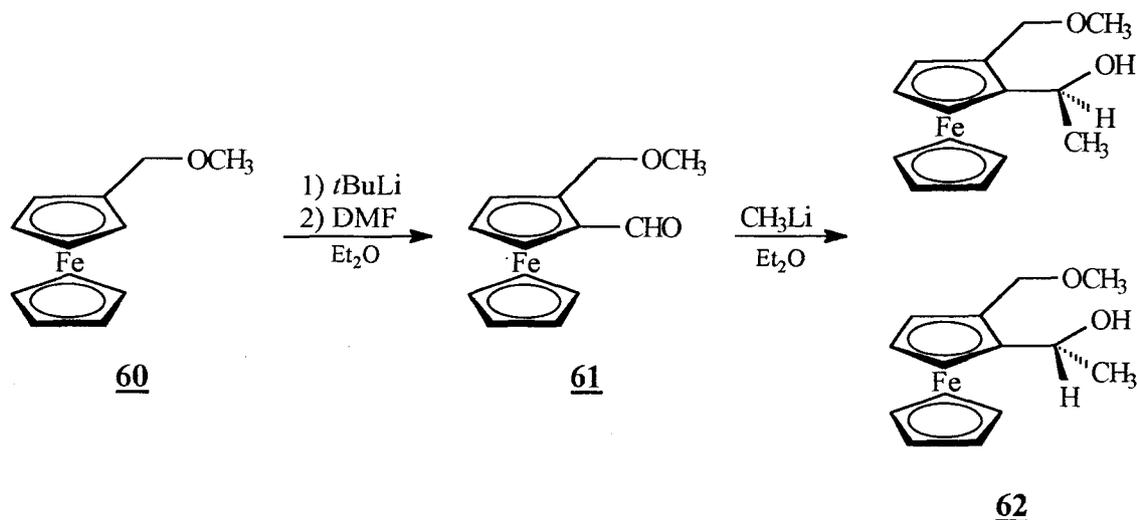


Schéma 55

L'oxydation du mélange conduit à un résultat radicalement différent des deux autres exemples : les deux diastéréoisomères de l'alcool, non séparables, s'oxydent exactement à la même vitesse. En effet, les proportions relatives des deux diastéréoisomères restent toujours identiques (64/36) tandis que le pourcentage relatif de cétone progresse régulièrement par rapport à celui du mélange des deux diastéréoisomères. Le pourcentage d'ainoalcool après deux heures de réaction est encore de 20%.

La sélectivité observée est plus forte pour l'amine que pour le méthyle puis l'oxygène, tandis que la vitesse de réaction est plus grande pour le méthyle que pour l'amine.

Vitesse de l'oxydation : $C > N > O$

Sélectivité de l'oxydation : $N > C > O$

Nous n'avons pas pu découvrir pour le moment le mécanisme expliquant la différenciation observée.

La comparaison des propriétés des différents composés synthétisés indique que trois hypothèses sont envisageables :

- intervention de l'encombrement stérique, puisque l'atome d'oxygène de l'éther, de par sa géométrie, permet de totalement dégager l'espace autour de la fonction alcool, au contraire du diméthylamino et du méthyle.

- intervention de l'électronégativité, puisque celle-ci va croissante C (2.5) - N (3.0) - O (3.5)

- force relative des différentes liaisons hydrogènes

Nous n'avons a priori écarté aucune des trois hypothèses puisque le mécanisme nous était totalement inconnu. L'action conjointe des trois phénomènes est également envisageable.

Dans un premier temps, nous avons tenté de synthétiser des composés dont la fonction éther était plus encombrée, c'est à dire O-*t*-butyl ou O-phényl. Malheureusement, il a été impossible d'effectuer la synthèse des composés éther/alcool : la synthèse au départ du

(ferrocénylméthyl)phényléther ou du *t*-butyl(ferrocénylméthyl)éther ne permet pas la réalisation d'une réaction d'ortholithiation (schéma 56) tandis que la substitution de l'ammonium, formé par action de l'iodure de méthyle sur le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol, par le phénolate de sodium ne se fait pas (schéma 57).

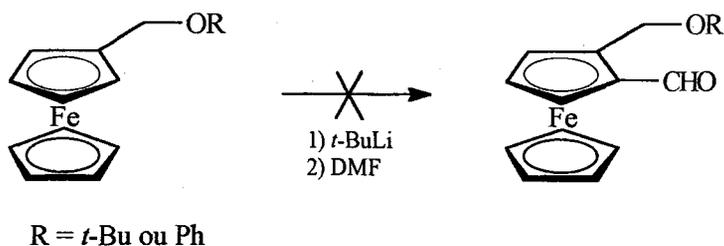


Schéma 56

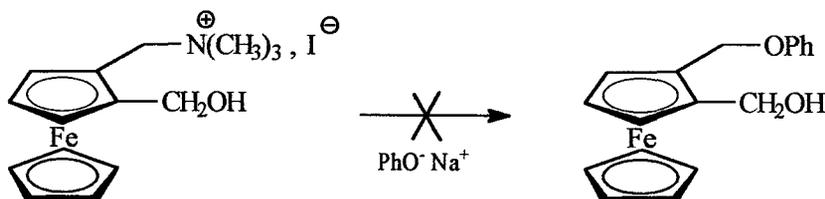


Schéma 57

Dans un deuxième temps, pour étudier l'influence de l'électronégativité, nous avons envisagé de synthétiser le (ferrocényl)fluorométhane et le (ferrocénylméthyl)méthylthioéther. Le composé fluoré était intéressant du fait de l'électronégativité du fluor (4.0), supérieure à celle des autres atomes. Sa synthèse n'a pu être réalisée. Le composé soufré l'était encore plus puisqu'il offrait la même géométrie que l'atome d'oxygène pour une électronégativité identique à celle du carbone (2.5). Si la synthèse du thioéther s'effectue correctement, l'ortholithiation ne se fait pas et le produit de départ est recouvré intégralement.

Aucune conclusion n'a donc pu être tirée même si la troisième hypothèse concernant la force des liaisons hydrogènes nous paraît probable.

IV) Application à la synthèse de composés diastéréopurs

Nous avons utilisé ce phénomène étonnamment discriminatoire pour synthétiser de nouveaux composés chiraux : le méthyl-, le *n*-butyl- et le phényllithium ont été additionnés sur le (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylcarbaldéhyde (tableau 6).

Tableau 6 : alkylation du (*R*)- 2 par divers dérivés lithiés

	R	Aminoalcool formé	% relatif des 2 diastéréoisomères (<i>R,1S</i>)/(<i>R,1R</i>)	e.d. (%)	Rendement (%)
1	CH ₃	<u>53</u>	73 : 27	46	95
2	<i>n</i> C ₄ H ₉	<u>63</u>	65 : 35	30	92
3	C ₆ H ₅	<u>64</u>	73 : 27	46	92

Les mélanges d'aminoalcools ont ensuite été oxydés par le MnO₂ et isolés sur colonne chromatographique de gel de silice (tableau 7).

Tableau 7 : oxydation du mélange de diastéréoisomères des aminoalcools

	Aminoalcool oxydé	Aminoalcool isolé (<i>R,1S</i>)	Rendement (%)	Aminocétone isolée (<i>R</i>)	Rendement (%)
1	<u>53</u>	<u>53</u>	70	<u>54</u>	27
2	<u>63</u>	<u>63</u>	65	<u>65</u>	30
3	<u>64</u>	<u>64</u>	65	<u>66</u>	27

Dans les trois cas, l'aminoalcool est isolé avec un excès diastéréoisomérique > 98%. Les pourcentages relatifs montrent de nouveau que le diastéréoisomère minoritaire est totalement oxydé en cétone, et que l'autre reste inerte.

Sur les cétones précédemment isolées, trois différents alkylants ont été condensés afin de former trois nouveaux aminoalcools possédant une chiralité plane (schéma 58, tableau 8).

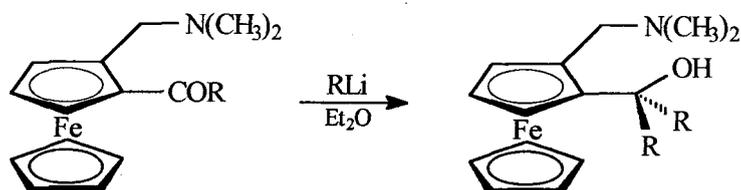


Schéma 58

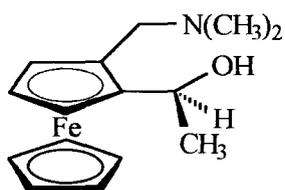
Tableau 8 : alkylation des cétones chirales

	Aminocétone (<i>R</i>)	Alkylant	Aminoalcool formé (<i>R</i>)	Rendement (%)
1	<u>54</u>	CH ₃ Li	<u>67</u>	75
2	<u>65</u>	<i>n</i> -C ₄ H ₉ Li	<u>68</u>	81
3	<u>66</u>	C ₆ H ₅ Li	<u>69</u>	78

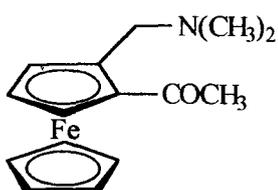
Conclusion

Grâce au phénomène d'oxydation diastéréospécifique rencontré, l'isolation d'aminoalcools, difficilement séparables sous une seule forme diastéropure, a été effectuée. Six nouveaux aminoalcools chiraux et trois aminocétones ont été préparés et isolés.

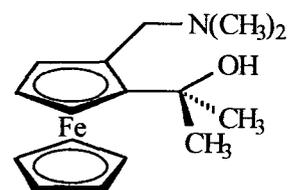
La réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc a permis de tester l'efficacité des ligands aminoalcools et les résultats sont présentés dans le troisième chapitre.



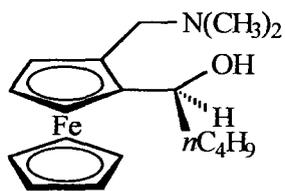
(*R,1S*) - 53



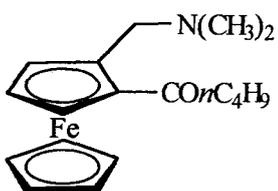
(*R*) - 54



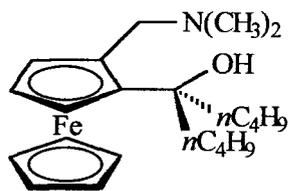
(*R*) - 67



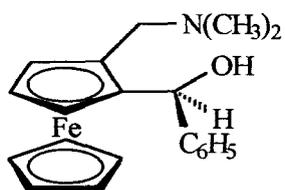
(*R,1S*) - 63



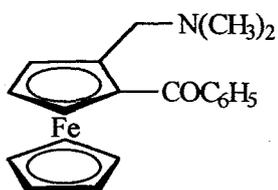
(*R*) - 65



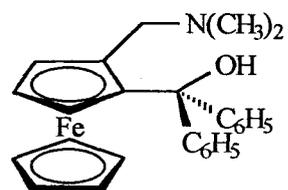
(*R*) - 68



(*R,1S*) - 64



(*R*) - 66



(*R*) - 69

C] Synthèse d'amino(II)alcools

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, la synthèse de composés amino(II)alcools présente un grand intérêt du fait du caractère bidentate potentiel des ligands formés.

Nous avons commencé par synthétiser des dérivés comportant uniquement une chiralité plane.

Le (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (dont la synthèse est décrite dans le premier chapitre), soumis à l'action de l'iodure de méthyle dans l'acétone, forme un sel d'ammonium quaternaire. Ce sel, dissous dans l'acétonitrile, est chauffé dans un tube scellé en présence d'éthylamine. La substitution de l'ammonium s'effectue assez facilement (rendement de 65% pour les 2 étapes) (schéma 59).

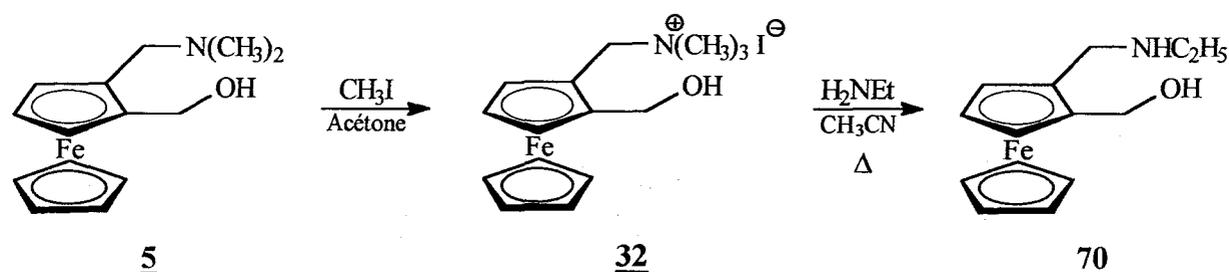
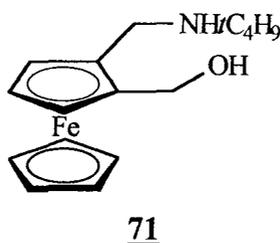


Schéma 59

Cette même réaction avec la *t*-butylamine permet la formation du composé 71 :



Ensuite, nous avons réalisé la même synthèse avec un dérivé comportant non seulement une chiralité plane, mais aussi une chiralité tétraédrique.

Le mode opératoire restait le même, mais appliqué au départ du (*R,1S*)-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]propanol (schéma 60).

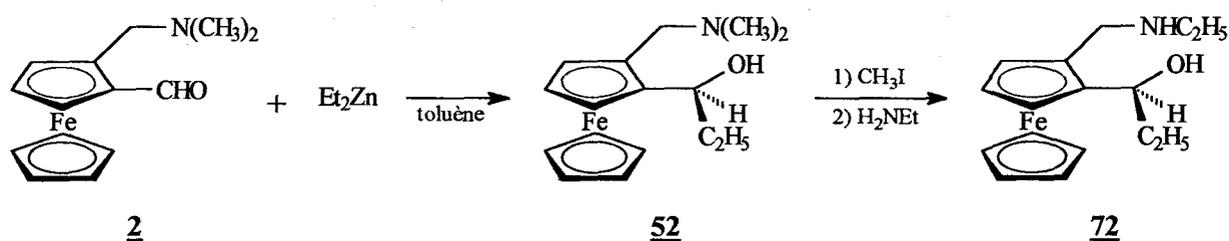
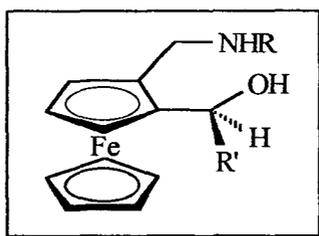


Schéma 60

Le rendement est dans ce cas de 64%.

Conclusion

Cette voie de synthèse permet d'accéder à tous les aminoalcools de structure suivante :



Les groupes R et R' peuvent être variés : le groupe R provient de l'amine primaire que l'on condense sur le sel d'ammonium quaternaire. N'importe quelle amine primaire est a priori envisageable.

R' peut être, comme nous l'avons vu dans la première partie, un groupement méthyle, éthyle, *n*-butyle et phényle.

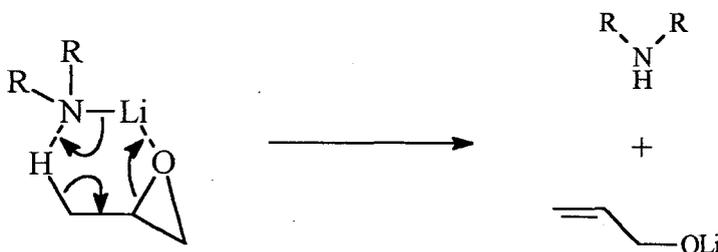
Nous avons synthétisé seulement les quelques aminoalcools décrits car les premiers tests catalytiques effectués avec ceux-ci se sont révélés décevants. Cependant, la voie de synthèse utilisée est sûre et permet d'isoler des aminoalcools optiquement purs. En conséquence, elle est à retenir pour de futurs autres tests catalytiques.

Nous étudierons dans ce chapitre quatre réactions de catalyse homogène. Les deux premières sont spécifiques à une classe de ligands, les diamines pour le réarrangement énantiosélectif d'époxydes et les aminoalcools pour la formation d'oxazaborolidines suivie d'une réduction asymétrique ; dans les deux autres (transfert d'hydrogène et alkylation asymétrique du benzaldéhyde par le diéthylzinc), des ligands aminoalcools ou diamines peuvent être utilisés.

I) Réarrangement énantiosélectif d'époxydes

L'utilisation de bases chirales sous leur forme amide est relativement ancienne¹ ; ce n'est que beaucoup plus tard que des études en catalyse ont été effectuées.²

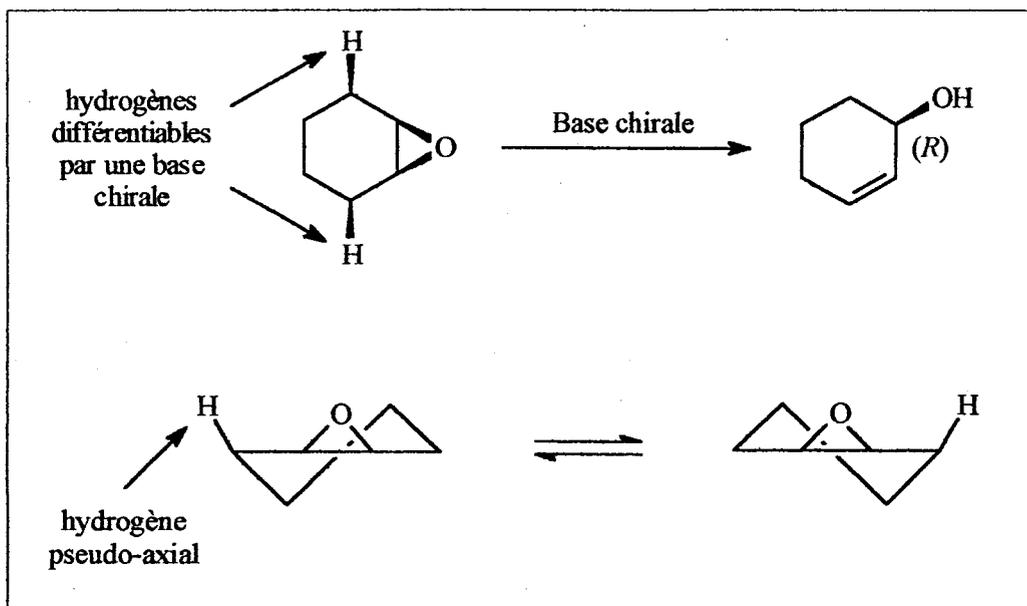
L'arrachement d'un hydrogène en α d'un époxyde produit un réarrangement de la molécule :



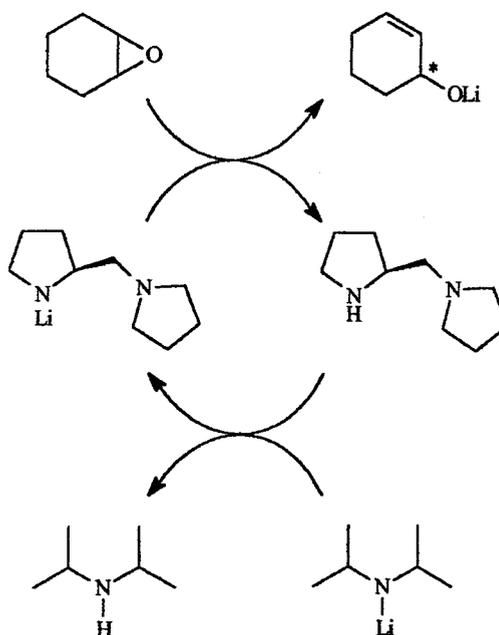
Sur l'oxyde de cyclohexène, les deux hydrogènes pseudo-axiaux en α de l'époxyde peuvent être différenciés par une base chirale.

¹ a) P.J.Cox, N.S.Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, 2, 1, 1 ; b) D.M.Hodgson, A.R.Gibbs, G.P.Lee, *Tetrahedron*, 1996, 52, 46, 14361.

² P.O.Brien, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 1439.



Le 1^{er} exemple de système catalytique (10% de catalyseur) a été reporté en 1994 par Asami³ : la base est activée à l'aide de LDA. Le système nécessite de surcroît un fort excès de DBU.

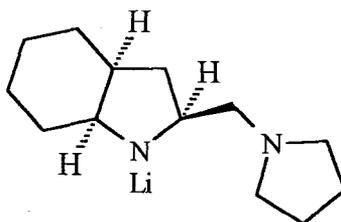


Le même excès que dans le système stoechiométrique (81% d'e.e. sur le (S)) est obtenu.

³ M.Asami, T.Ishizaki, S.Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, 5, 5, 793.

Alexakis⁴ a reporté l'utilisation de bases comportant deux fonctions amidures, de structures type 1,2-diéthylènediamine ou 1,2-cyclohexanediamine, en utilisant le *n*-BuLi. Ce système lui a permis d'atteindre 67% d'e.e. de l'énantiomère (*R*).

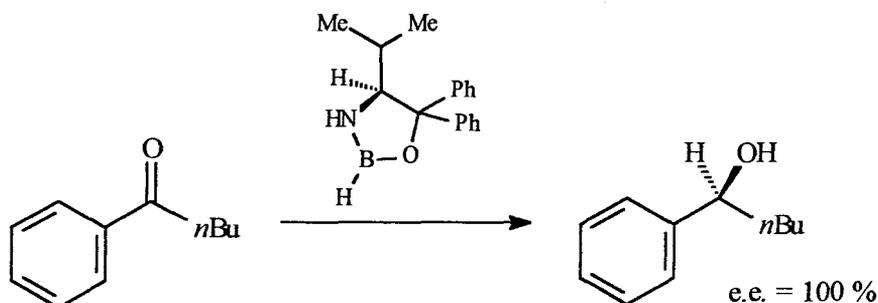
Plus récemment, Asami⁵ obtient d'excellents résultats (e.e. = 97 %) en employant une diamine possédant une structure plus figée que la précédente.



Enfin, l'étude catalytique a été étendue avec succès à des cycles plus grands (jusqu'au cyclononène) par Andersson.⁶

II) Formation d'oxazaborolidine

La première réduction asymétrique de fonction carbonyle à l'aide d'oxazaborolidine a été décrite par Itsuno.⁷ La réduction de cétones aromatiques donne des excès variant de 37 à 100%, ce résultat étant obtenu dans le cas de la *n*-butylphénylcétone.⁸



⁴ J.P.Tierney, A.Alexakis, P.Mangency, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 7, 1019.

⁵ M.Asami, T.Suga, K.Honda, S.Inoue, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 36, 6425.

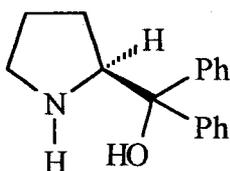
⁶ M.J.Södergren, P.G.Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 10760.

⁷ A.Hirao, S.Itsuno, S.Nakahama, N.Yamazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 1981, 315.

⁸ S.Itsuno, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 469.

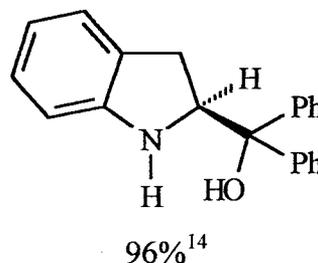
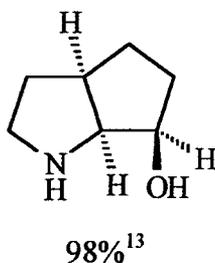
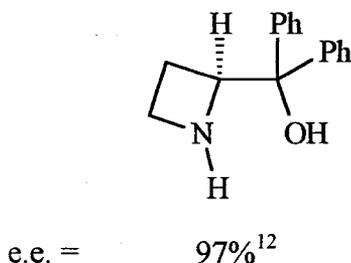
La réduction catalytique asymétrique est décrite quelques années plus tard par Itsuno⁹ et Corey,¹⁰ également à partir de (*S*)-valine. L'acétophénone donne le (*R*)-phényléthanol optiquement pur lorsque 2,5 mol % de catalyseur sont présents. L'e.e. n'est plus que de 59% lorsque la quantité de catalyseur utilisée est de 0,5 mol %.

L'utilisation de dérivés de la pyrrolidine, plus rigides, permet d'obtenir 95% d'e.e. avec 0,5 % de catalyseur.



D'autres ligands aminoalcools ont fait l'objet de nombreux tests catalytiques.¹¹

Exemples d'aminoalcools testés dans la réduction asymétrique de l'acétophénone :



Le mécanisme proposé par Corey et Itsuno est présenté page suivante.

⁹ S.Itsuno, Y.Sakurai, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 395.

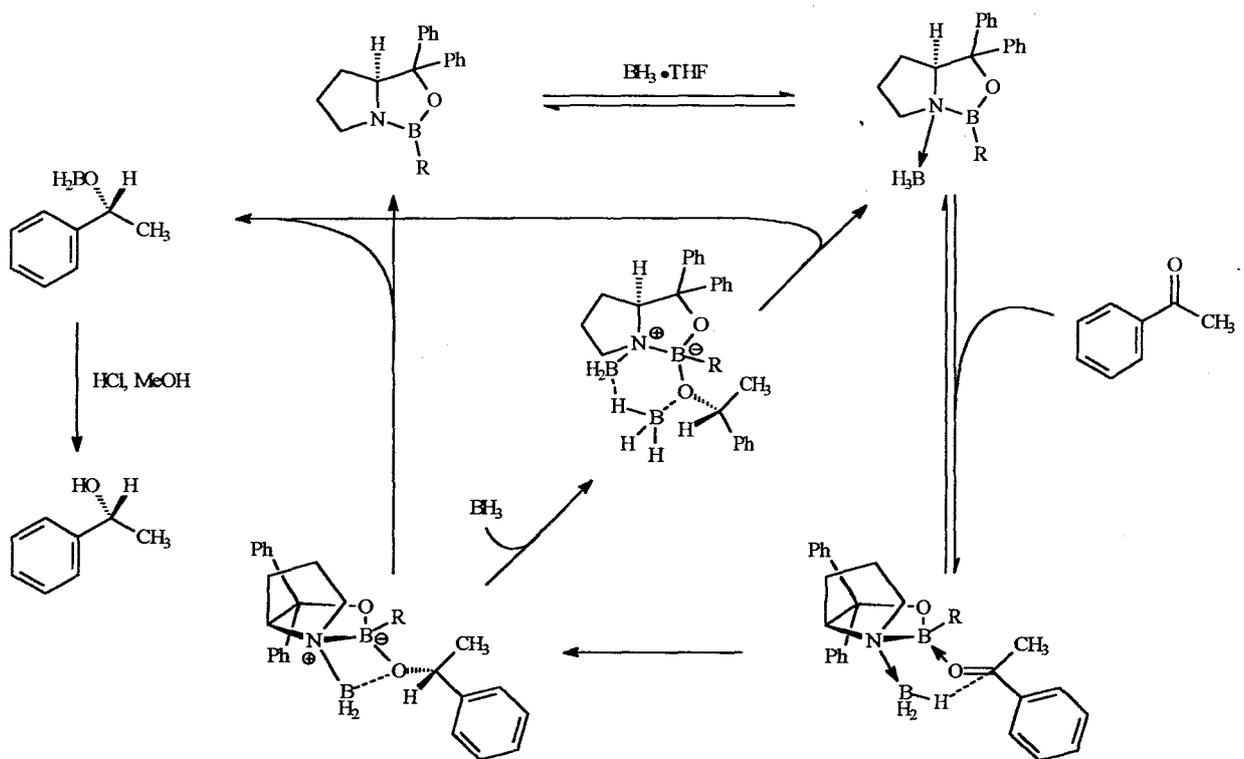
¹⁰ E.J.Corey, R.K.Bakshi, S.Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5551.

¹¹ a) S.Wallbaum, J.Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 1475 ; b) E.J.Corey, C.J.Helal, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1986.

¹² a) A.V.Rama Rao, M.K.Gurjar, V.Kaiwar, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 859 ; b) W.Behnen, C.Dauelsberg, S.Wallbaum, J.Martens, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2143.

¹³ E.J.Corey, C.P.Chen, G.A.Reichard, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5547.

¹⁴ a) J.Martens, C.Dauelsberg, W.Behnen, S.Wallbaum, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 347 ; b) Y.H.Kim, D.H.Park, I.S.Byun, I.K.Yoon, C.S.Park, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4511.



III) Transfert d'hydrogène

Les réactions de transfert d'hydrogène se sont développées au niveau industriel ces dernières années.¹⁵ Les conditions opératoires simples (P_{atm}) et peu onéreuses ainsi que les bonnes sélectivités désormais obtenues en sont les raisons principales.

Le donneur d'hydrogène utilisé est le plus souvent l'isopropanol en raison de son faible coût et de son bon potentiel d'oxydation. Il sert également de solvant de réaction.

Les réactions principales jusque 1992 ont été référencées par Zassinovich.¹⁶

¹⁵ A.J.Blacker, B.J.Mellor, Brevet International PCT/GB98/00862, 1998.

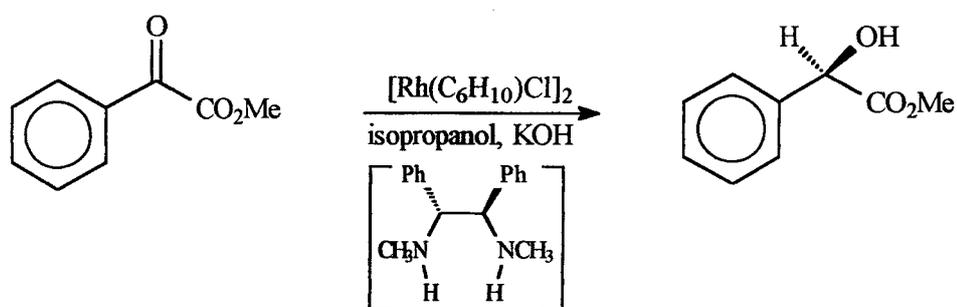
¹⁶ G.Zassinovich, G.Mestroni, S.Gladiali, *Chem. Rev.*, 1992, 92, 1051.

1) Diamines

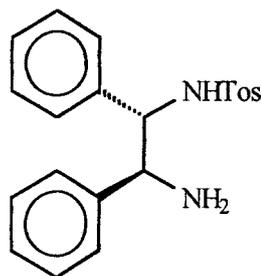
Les systèmes donnant les meilleurs résultats se font par complexation de diamines par le rhodium ou le ruthénium.

Les réactions utilisant le rhodium ont notamment été étudiées par Lemaire¹⁷ pour la réduction de cétones mono- ou di-aromatiques.

Citons notamment le système $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{H}_{10})\text{Cl}]_2$ qui, en présence de *N,N*-1,2-diphényléthylènediamine permet de former l'hydroxy-ester avec une pureté optique maximale.



Noyori s'est quant à lui spécialisé dans des systèmes à base de ruthénium,¹⁸ complexant des diamines vicinales modifiées, notamment la (*S,S*)-DPEN tosylée.¹⁹ Le catalyseur employé est du type $[\text{Ru}(\text{benzène})\text{Cl}_2]_2$ ou $[\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2]_2$.



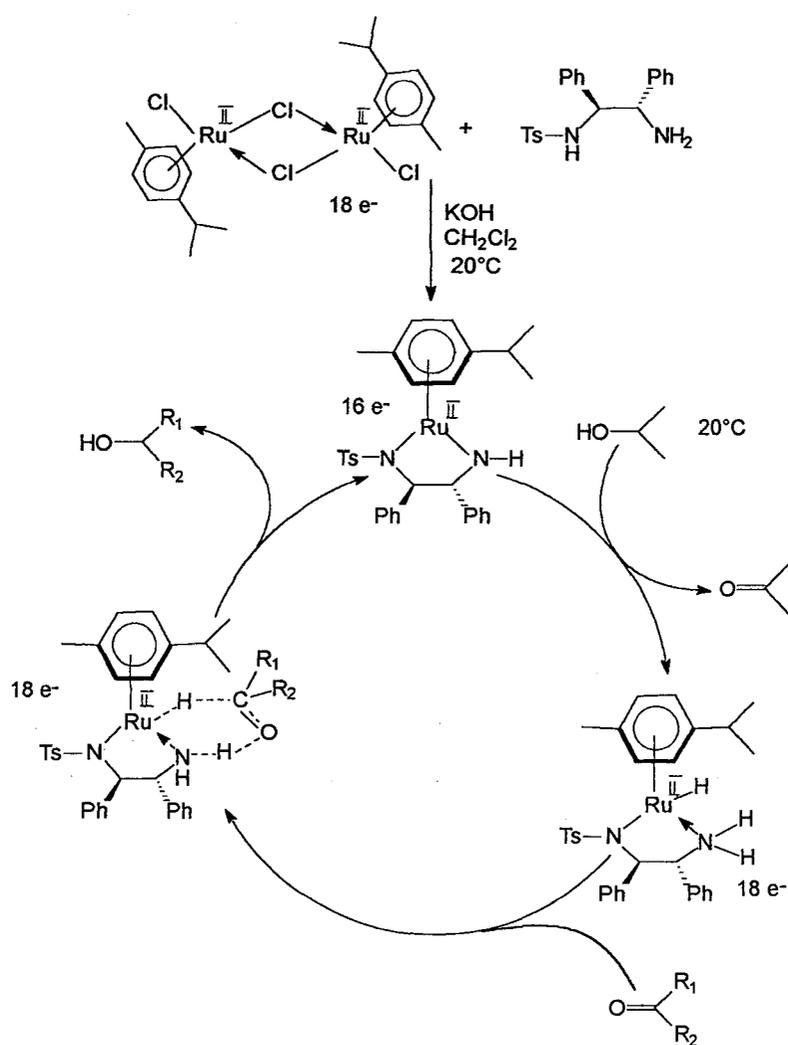
¹⁷ a) P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 705 ; b) M. Bernard, V. Guiral, F. Delbecq, F. Fache, P. Sautet, M. Lemaire, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1441.

¹⁸ R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 97.

¹⁹ a) T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1086 ; b) K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 495.

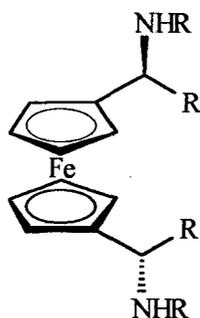
L'emploi de ces diamines modifiées (amine/sulfonamide par exemple) a permis, par complexation avec le ruthénium, la réduction de dérivés carbonylés tels que l'acétophénone avec un e.e. de 98%.

En outre, Noyori a donné les structures rayons X de trois intermédiaires clés du cycle catalytique rencontré lors de la réaction de transfert d'hydrogène permettant ainsi de formuler le mécanisme complet de la réaction :



Enfin, les dérivés ferrocéniques portant un substituant sur chaque cycle ont été testés avec succès par Knochel²⁰ lors de la réduction asymétrique de l'acétophénone à l'aide du système catalytique au ruthénium [Ru(p-cymène)Cl₂]₂.

²⁰ a) K.Püntener, L.Schwink, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 8165 ; b) L.Schwink, T.Ireland, K.Püntener, P.Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 1143.



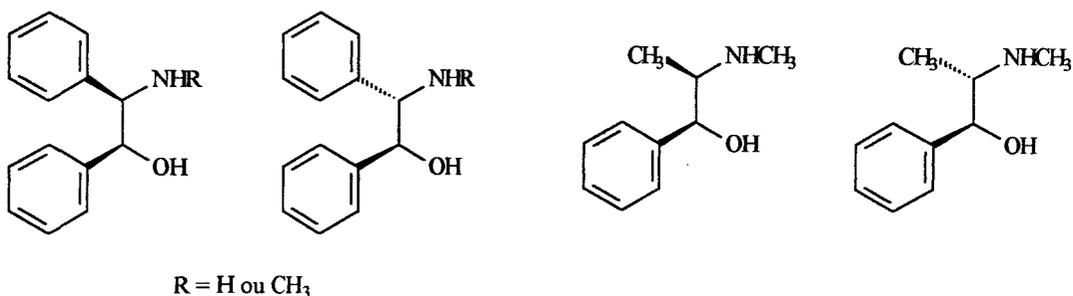
Le transfert d'hydrogène est une réaction encore très étudiée et les ligands amine/amine tosylée sont le plus souvent rencontrés dans les travaux récents.²¹

2) Aminoalcools

Depuis les premiers résultats obtenus au début des années 90, avec différents métaux (Ir, Ru, Rh et Sm), peu d'exemples de réaction utilisant des aminoalcools simples ont été publiés, comparativement au nombre de systèmes sur les diamines.

L'utilisation de l'éthanolamine par Noyori, montre l'influence de la structure aminoalcool. En effet, à l'aide d'un système $[\text{Ru}(\text{arène})\text{Cl}_2]_2$, la réduction de l'acétophénone est effectuée avec de hauts rendements et activités.

Divers dérivés aminoalcools chiraux ont alors été testés²² :



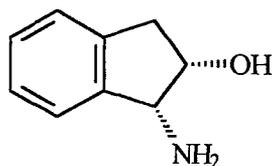
²¹ a) R.Ter Halle, E.Schulz, M.Lemaire, *Synlett*, **1997**, 1257 ; b) C.Bellefon, N.Tanchoux, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3677 ; c) K.Mashima, T.Abe, K.Tani, *Chem. Lett.*, **1998**, 1201 ; d) K.Murata, T.Ikariya, R.Noyori, **1999**, *64*, 2186.

²² a) J.Takehara, S.Hashiguchi, A.Fujii, S.I.Inoue, T.Ikariya, R.Noyori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 233 ; b) R.Noyori, S.Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97.

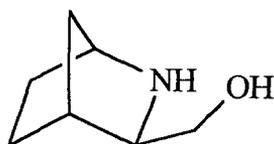
Cette étude montre que les e.e. observés restent faibles, sauf dans le cas du trans 2-méthylamino-1,2-diphényléthanol et de l'hexaméthylbenzène, combiné à du ruthénium, où l'excès observé est de 92%. Les rendements sont excellents avec la plupart des ligands.

La présence d'une amine primaire ou secondaire est nécessaire, celle d'une amine tertiaire rendant le système totalement inefficace, ce qui est logique si l'on examine le mécanisme proposé par Noyori.

L'utilisation d'aminoalcools aux squelettes plus rigides tels que les dérivés de l'indanol permet à Wills,²³ avec le même système catalytique, de réduire l'acétophénone avec un e.e. de 93% et un rendement de 49%. L'arène utilisé est dans ce cas le *p*-cymène. L'extension à d'autres cétones aromatiques est également effectuée dans ces travaux.



Le meilleur résultat a été publié récemment par Andersson.²⁴ L'utilisation du 2-azanorbornyl lui permet de former le 1-phényléthanol avec un e.e. de 95% et un rendement de 92%. Le catalyseur est le [Ru(hexaméthylbenzène)Cl₂]₂. La réduction d'autres cétones aromatiques est également décrite.



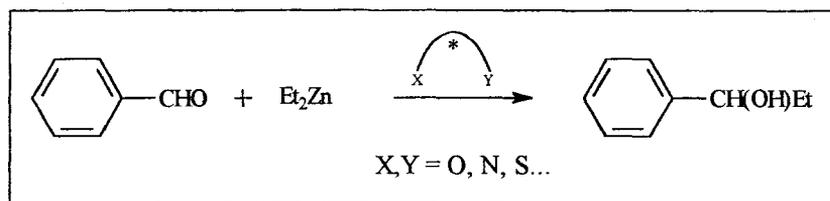
²³ M. Palmer, T. Walsgrove, M. Wills, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5226.

²⁴ D.A. Alonso, D. Guijarro, P. Pinho, O. Temme, P.G. Andersson, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2749.

IV) Alkylation d'aldéhyde par le diéthylzinc

La réaction d'alkylation de divers aldéhydes, notamment le benzaldéhyde, par le diéthylzinc permet la production d'alcools chiraux.

Le Et_2Zn chélaté par le ligand chiral perd sa géométrie linéaire et devient réactif. L'intermédiaire formé est chiral et s'additionne asymétriquement sur l'aldéhyde.



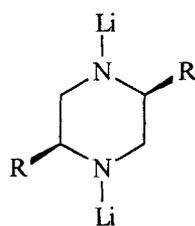
Deux mécanismes sont envisagés pour cette réaction. Ils sont présentés dans les deux pages suivantes avec un ligand de type aminoalcool.

1) Diamines

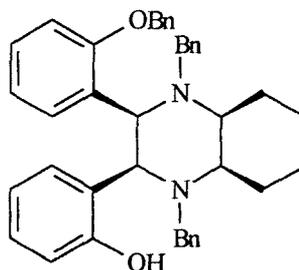
La réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc en présence de ligands de type diamine est peu décrite. Cependant certaines diamines se sont révélées très efficaces.

L'utilisation de dérivés de la pipérazine, disubstitués en positions 2,5, permet à Soaï de synthétiser le 1-phénylpropanol avec des e.e. de l'ordre de 90%.²⁵

Ces résultats ont ensuite été complétés par l'utilisation d'une pipérazine tétrasubstituée diastéréopure. Cette diamine chirale permet l'obtention du 1-phénylpropanol avec une pureté optique maximale.²⁶



pipérazine
2,5-disubstituée

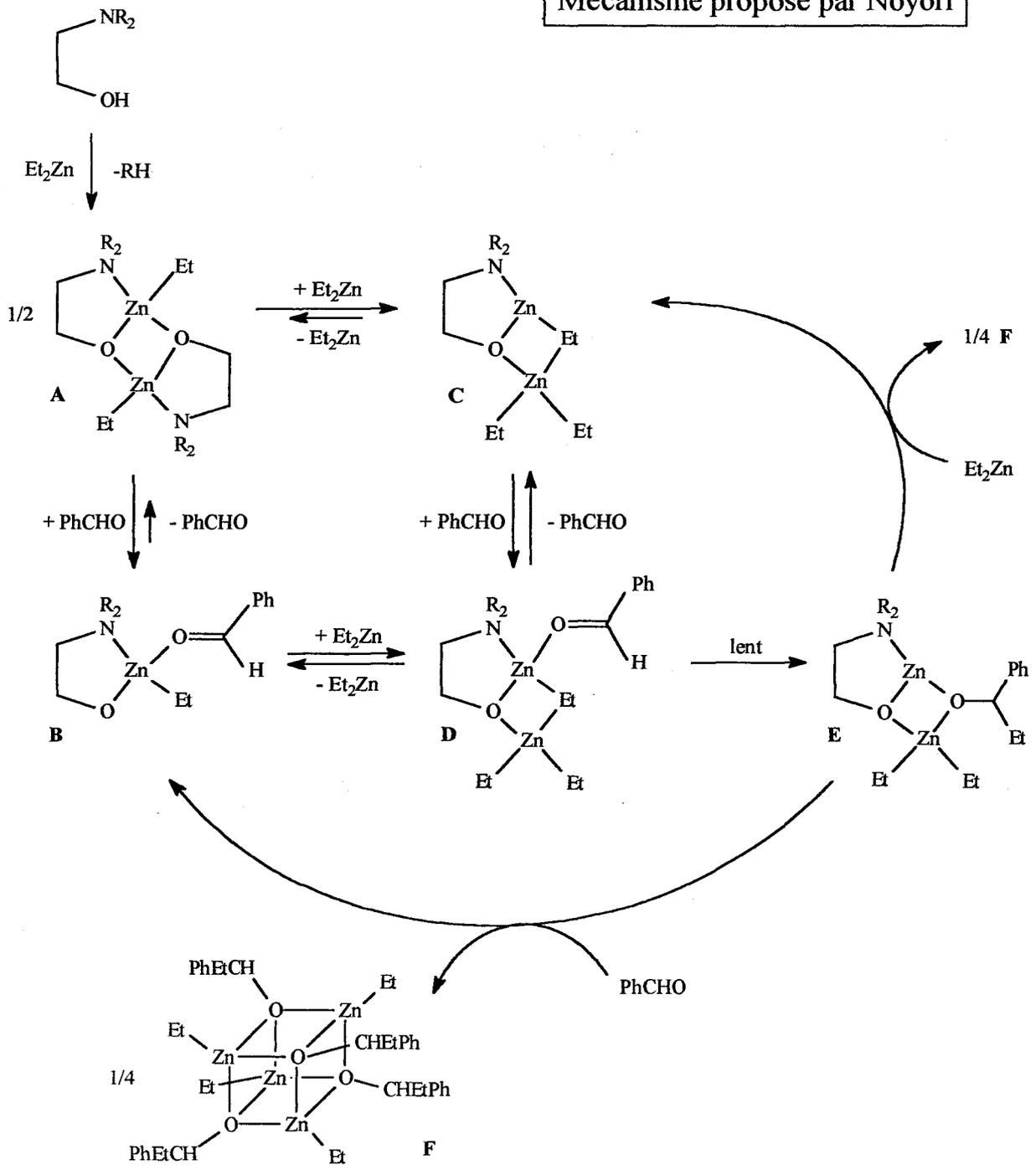


pipérazine
2,3,5,6-tétrasubstituée

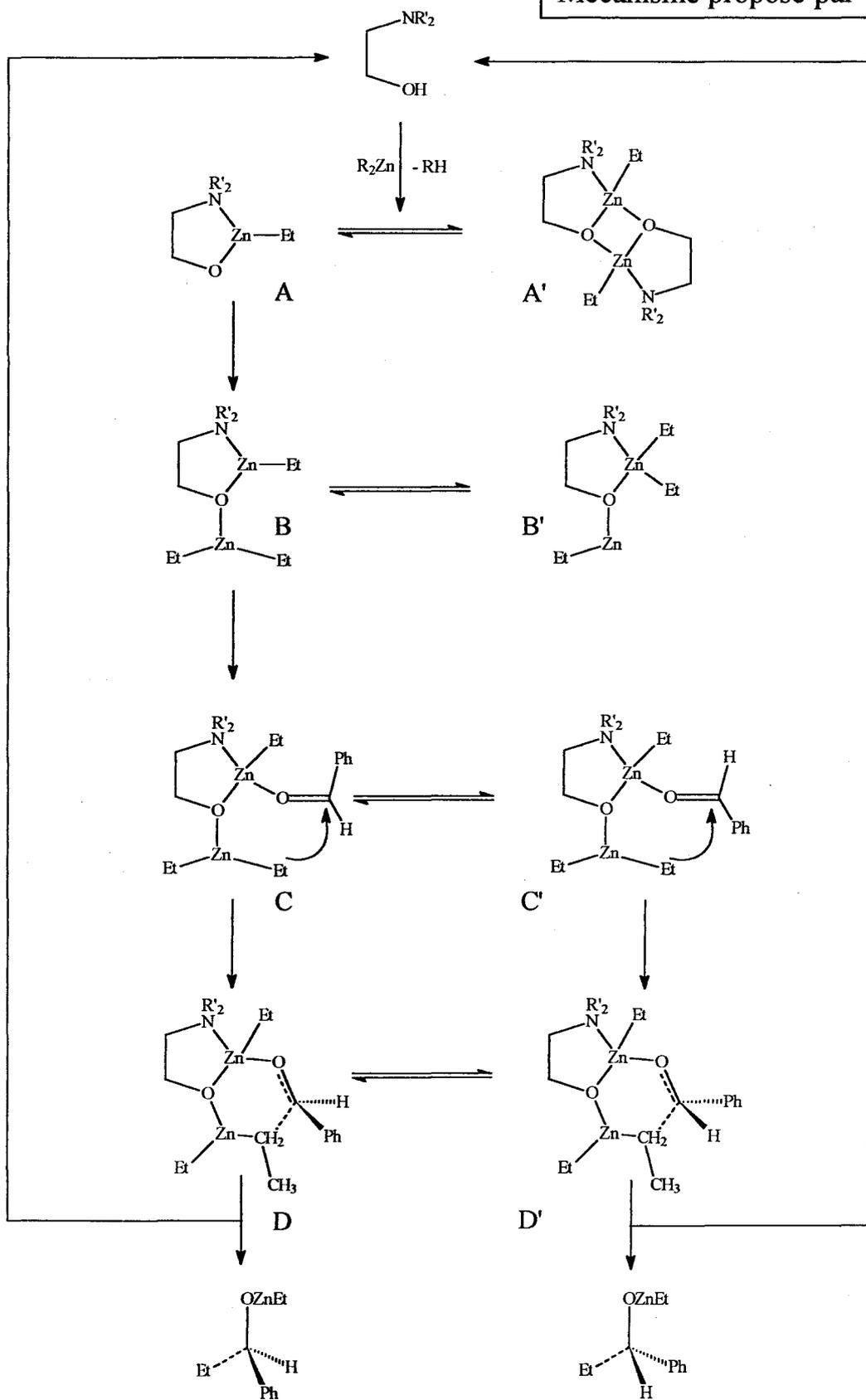
²⁵ a) K. Soaï, H. Hayashi, H. Hasegawa, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1987 ; b) K. Soaï, S. Niwa, Y. Yamada, H. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4841 ; c) S. Niwa, K. Soaï, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2717.

²⁶ T. Shono, N. Kise, E. Shirakawa, H. Matsumoto, E. Okazaki, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3063.

Mécanisme proposé par Noyori



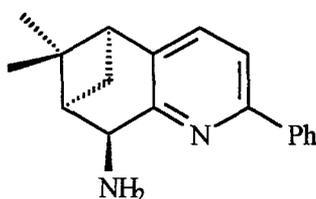
Mécanisme proposé par Oppolzer



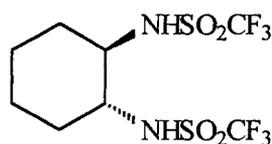
Falorni a testé un ligand à base de pyrrolidine ou d'azote dans une chaîne libre et de pyridine. Les e.e. obtenus varient de 41 à 100%.²⁷



Sur le même principe (1 atome d'azote sp^3 et un aromatique), des dérivés de la quinoline ont été testés. Les e.e. sont alors malheureusement assez faibles (62% pour le meilleur d'entre eux).²⁸



Les 1,2-diaminocyclohexanes, dérivés classiques de la famille des diamines, ont été testés par Yoshioka, après greffage de fonctions sulfoniques et en présence de $Ti(OiPr)_4$ lors de la condensation.²⁹ Avec l'utilisation de groupements triflates, les e.e. obtenus sont excellents, atteignant les 99%. Ce type de réaction a été étendu à différentes familles de diamines et reste encore la plus décrite avec celle-ci.³⁰



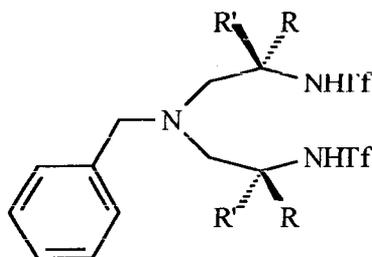
²⁷ a) G.Chelucci, S.Conti, M.Falorni, G.Giacomelli, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8251 ; b) S.Conti, M.Falorni, G.Giacomelli, F.Soccolini, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8993.

²⁸ G.Chelucci, G.A.Pinna, A.Saba, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2571.

²⁹ a) M.Yoshioka, T.Kawakita, M.Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1657 ; b) H.Takahashi, T.Kawakita, M.Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7095.

³⁰ a) M.Rozema, C.Eisenberg, H.Lütjens, R.Ostwald, K.Belyk, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3115 ; b) L.Schwink, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9007 ; c) C.Guo, J.Qiu, X.Zhang, D.Verdugo, M.L.Larter, R.Christie, P.Kenney, P.J.Walsh, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4145 ; d) D.J.Ramon, M.Yus, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5651.

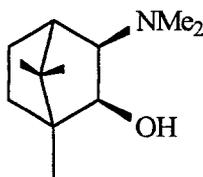
L'utilisation de ligands tridentates, dont deux amines portent un groupe triflate, n'a pas permis à Moberg de dépasser les 80% d'e.e.³¹



2) Aminoalcools

Les aminoalcools sont les ligands les plus utilisés pour chélater le Et_2Zn lors de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde.³²

Dès 1986, le DAIB ((-)-3-exo(diméthylamino)isobornéol) permet à Noyori de synthétiser le 1-phénylpropanol avec un e.e. de 99%.



Le potentiel important du squelette du camphre a été exploité à travers de nombreuses réactions.

En 1987, l'utilisation de l'éphédrine et de ses dérivés permet d'obtenir 80% d'excès.³³ Ces travaux ont été complétés par Soai sur les dérivés de la noréphédrine, notamment sur le DBNE (*N,N*-dibutylnoréphédrine) qui donne un excès de 90%.³⁴

Les aminoalcools étant facilement synthétisés par réduction totale d'un aminoacide, ces ligands ont été testés très tôt mais les e.e. observés sont faibles (<50%).³⁵ L'encombrement de la fonction alcool à l'aide de deux noyaux phényles par Soai, ainsi que l'alkylation de la

³¹ M.Cernerud, A.Skrinning, I.Bergère, C.Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3437.

³² a) R.Noyori, M.Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 49 ; b) K.Soai, S.Niwa, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 833.

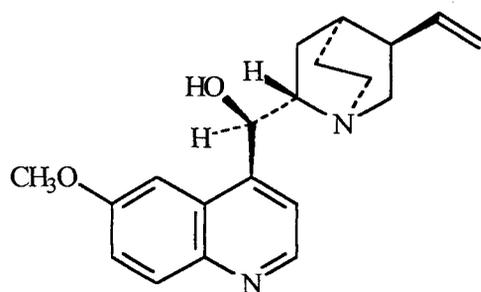
³³ P.A.Chaloner, S.A.Perera, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3013.

³⁴ K.Soai, S.Yokoyama, T.Hayasaka, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4264.

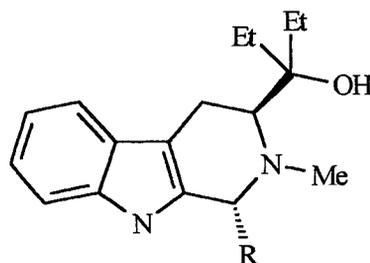
³⁵ N.Oguni, T.Omi, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2823.

fonction amine a permis d'atteindre de très hauts excès. Citons par exemple le DPMPM ((+)-(S)-diphényl-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)méthanol dont l'utilisation produit uniquement le (S)-1-phénylpropanol.³⁶

Enfin des dérivés alcaloïdes et des sucres ont été testés. Les alcaloïdes tels que la quinine permettent d'atteindre les 68% d'e.e.,³⁷ tandis que l'abrine donne 98%.³⁸



quinine



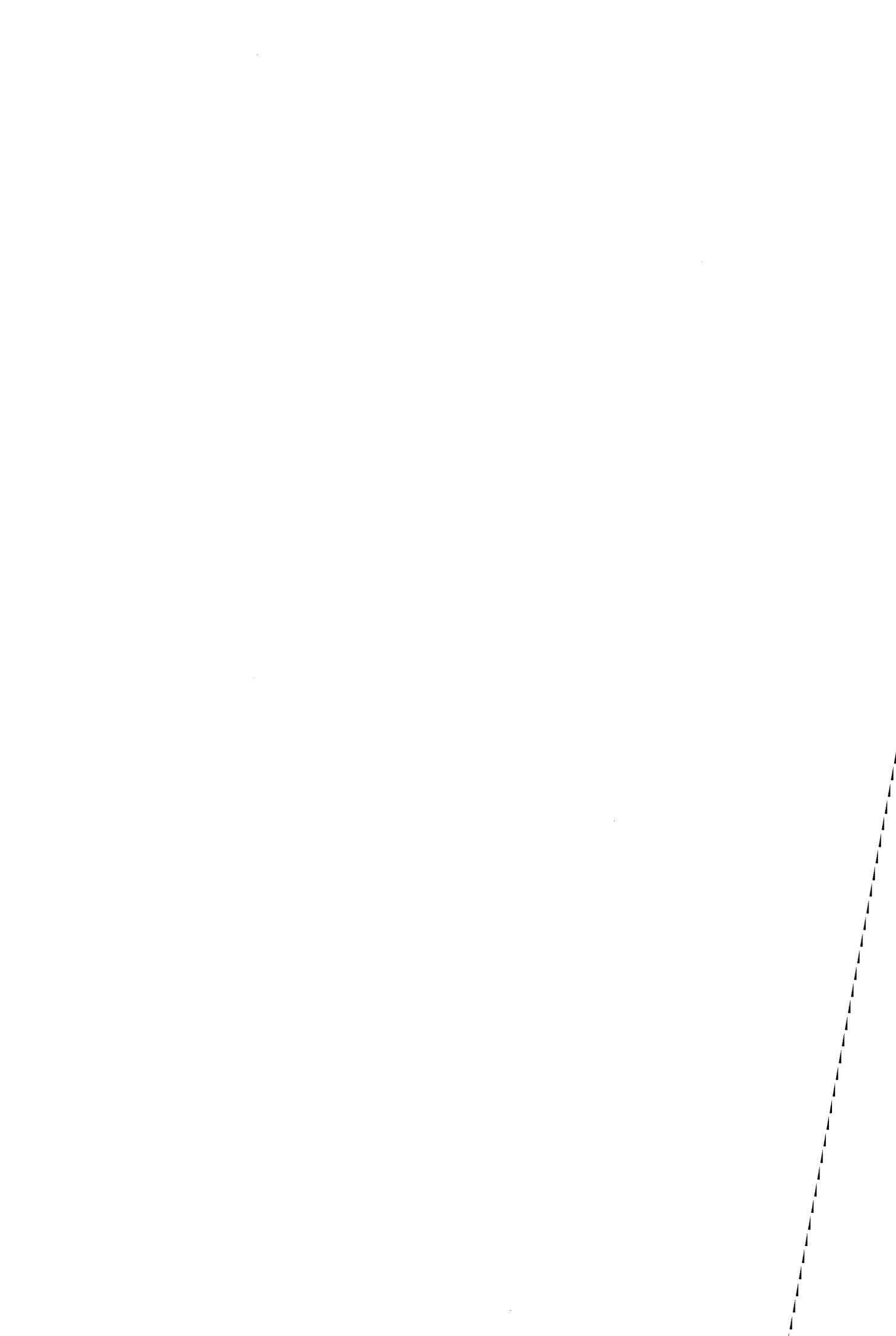
abrine

Le sujet fait encore l'objet de nombreuses recherches et publications. Les aminoalcools testés sont pour la plupart vicinaux.

³⁶ K. Soai, A. Ookawa, K. Ogawa, T. Kaba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 467.

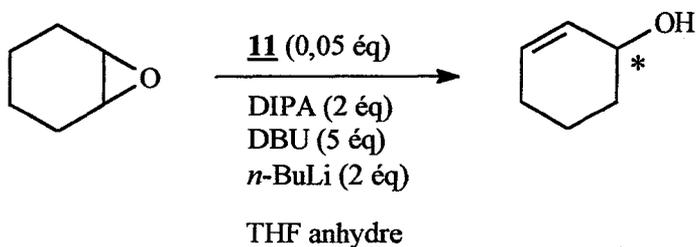
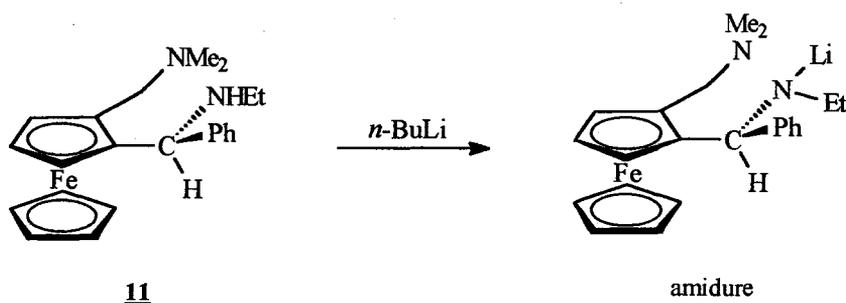
³⁷ A. A. Smaardijk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 135.

³⁸ W. M. Dai, H. J. Zhu, X. J. Hao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 5971.

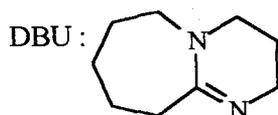


I) Réaction d'ouverture asymétrique de ponts époxydes

L'amidure formé par la lithiation de la diamine **11** a été testé en tant que ligand dans la réaction d'ouverture asymétrique de la fonction époxyde, sur l'époxyde du cyclohexène, par une base.



DIPA : diisopropylamine



La réaction a été effectuée selon un mode opératoire classique.¹

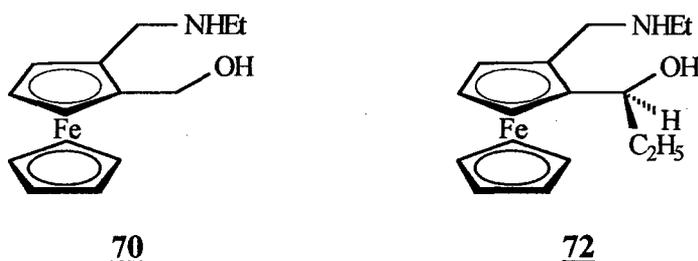
Après une nuit à 0°C, la solution est hydrolysée. L'alcool ainsi formé est analysé sur CPV chirale.

L'hexanol formé par notre ligand est racémique.

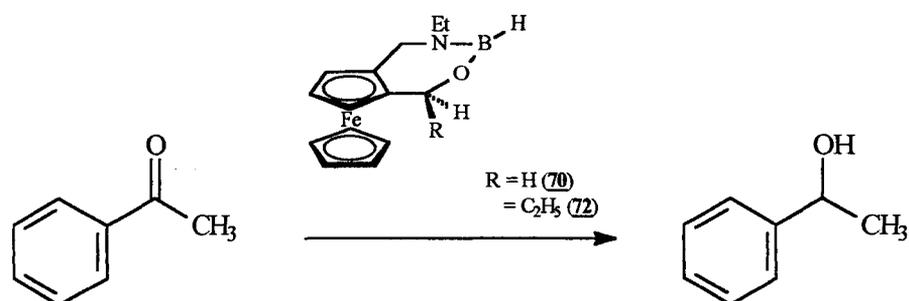
¹ M.J.Södergren, P.G.Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 10760.

II) Réduction asymétrique de l'acétophénone à l'aide d'oxazaborolidines

Les aminoalcools 70 et 72 ont été testés dans cette réaction.



La réaction de ces ligands avec le BH_3 permet de former une oxazaborolidine chirale, réduisant l'acétophénone en phényléthanol.



La réduction est effectuée selon le mode opératoire classique décrit dans la littérature.²

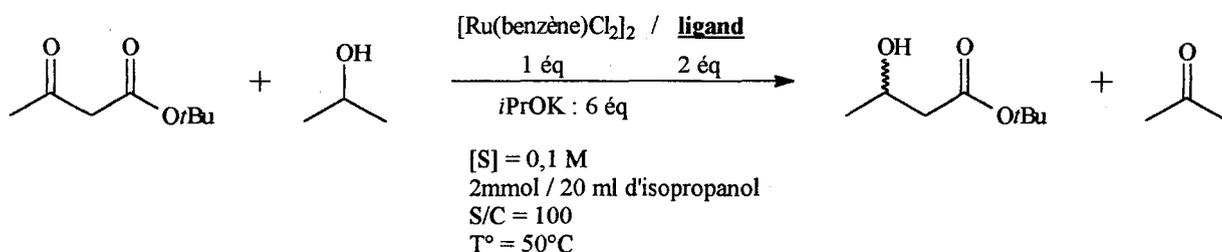
L'échantillon est analysé par RMN ¹H et CPV chirale.

La réduction de l'acétophénone est totale avec les deux ligands mais l'alcool formé est malheureusement, dans les deux cas, racémique.

² I.Reiners, J.Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 277.

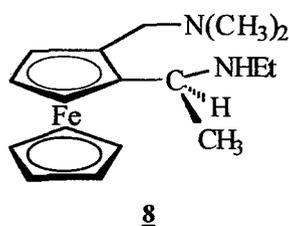
III) Réaction de transfert d'hydrogène

Les réactions ont été effectuées sur un substrat β -céto-ester. Le donneur d'hydrogène sélectionné a été l'isopropanol.



1) Diamine

Nous avons testé la diamine **8** dans la réaction de transfert d'hydrogène.

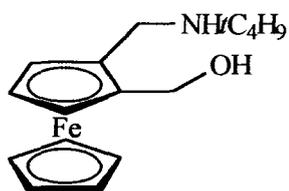
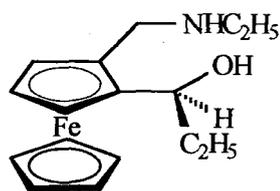


La réaction ne tourne pas, le ligand faisant précipiter le ruthénium sous sa forme métallique.

Ces résultats sont en accord avec le mécanisme proposé par Noyori. Le ruthénium doit être directement coordonné aux deux fonctions amines et l'absence de groupement N-H sur l'une des amines est sans doute la cause du résultat observé.

2) Aminoalcools

Les ligands **71** et **72** ont ensuite été testés. Ceux-ci présentent deux liaisons N-H et O-H, rendant possible la coordination avec le ruthénium.

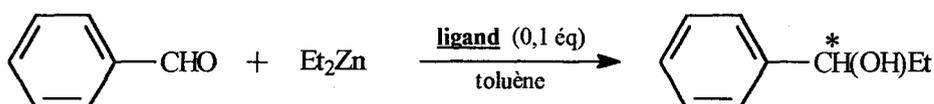
7172

Les résultats obtenus sont très décevants : la conversion est proche de zéro et l'alcool synthétisé est racémique.

IV) Réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc

Le potentiel des ligands synthétisés a été testé dans la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc.

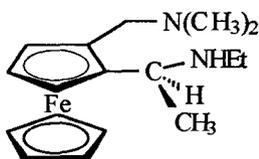
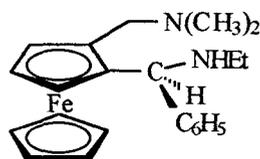
Les réactions sont effectuées dans le toluène, dans les conditions classiques de la littérature (deux équivalents de Et_2Zn par rapport au benzaldéhyde et à température ambiante).³



1) Diamines

Les diamines 8 et 11 ont été testées.

Le diéthylzinc employé est en solution dans l'hexane.

811

L'hydrolyse de la solution est réalisée, au bout de 48h de réaction, lorsque la conversion semble totale en chromatographie sur couche mince.

³ P.A.Chaloner, E.Langadianou, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1990, 1, 5185.

Les échantillons sont analysés en RMN ^1H et en CPV chirale.

Le rendement obtenu en 1-phénylpropanol est excellent (95% pour la diamine **8** et 93% pour **11**), le reste étant constitué d'alcool benzylique.

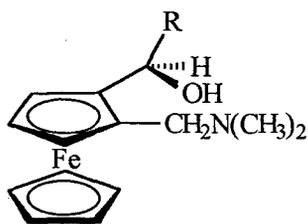
L'alcool ainsi créé est malheureusement racémique.

2) Aminoalcools

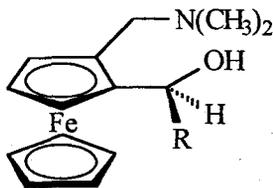
Les différents aminoalcools optiquement purs ont été testés dans la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc.

Les réactions sont suivies par CCM. Dès la disparition du benzaldéhyde, la solution est hydrolysée. L'e.e. est mesuré en CPV chirale.

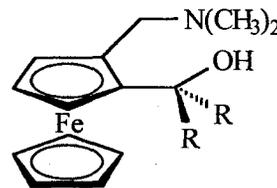
a) résultats



(*S,1R*) - **52** (R = Et)
53 (R = Me)



(*R,1S*) - **53** (R = Me)
63 (R = *n*Bu)
64 (R = Ph)



(*R*) - **67** (R = Me)
68 (R = *n*Bu)
69 (R = Ph)

Le diéthylzinc est disponible commercialement sous deux formes : en solution dans le toluène ou en solution dans l'hexane.

Les premiers tests ont été effectués à l'aide de diéthylzinc dans le toluène (tableau 9). Les valeurs données correspondent au 1-phénylpropanol, le reste étant de l'alcool benzylique. Le temps de réaction est de 4 heures.

Tableau 9 : tests des ligands amino(III)alcools avec le diéthylzinc en solution dans le toluène

	Aminoalcool (<i>S,1R</i>)	Rendement (%)	e.e. (%)	configuration du C*
1	<u>52</u>	80	62	<i>R</i>
2	<u>53</u>	89	52	<i>R</i>

Puis les mêmes aminoalcools ont été utilisés dans la réaction d'alkylation à partir de diéthylzinc en solution dans l'hexane (tableau 10).

Tableau 10 : tests des ligands amino(III)alcools avec le diéthylzinc en solution dans l'hexane

	Aminoalcool (<i>S,1R</i>)	Rendement (%)	e.e. (%)	configuration du C*
1	<u>52</u>	97	81	<i>R</i>
2	<u>53</u>	95	80	<i>R</i>

L'utilisation de diéthylzinc dans l'hexane permettant d'améliorer aussi bien les rendements que l'énantiosélectivité, les autres tests catalytiques ont été effectués à l'aide de ce réactif.

	Aminoalcool (<i>R,1S</i>)	Rendement (%)	e.e. (%)	configuration du C*
3	<u>53</u>	97	81	<i>S</i>
4	<u>63</u>	100	77	<i>S</i>
5	<u>64</u>	99	88	<i>S</i>
6	<u>67</u>	99	79	<i>S</i>
7	<u>68</u>	99	81	<i>S</i>
8	<u>69</u>	82	83	<i>S</i>

Tous les résultats présentés dans le tableau précédent sont obtenus au bout de 4 heures de réaction.

Ensuite, les aminoalcools portant une amine secondaire ont été testés, dans les mêmes conditions (tableau 11).

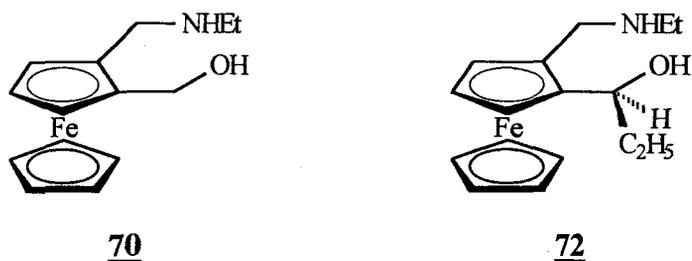


Tableau 11 : tests des ligands amino(II)alcools avec le diéthylzinc en solution dans l'hexane

	Aminoalcool	Rendement (%)	e.e. (%)	configuration du C*
1	<u>70</u>	0	-	-
2	<u>72</u>	0	-	-

Dans ce cas, les réactions sont arrêtées au bout de 48h.

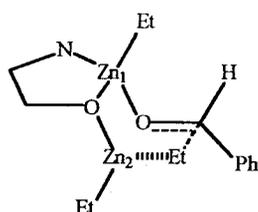
b) interprétation des résultats

Les ligands amino(II)alcools se sont révélés inefficaces. En effet, le rendement de la réaction est nul. Ce résultat montre que le ligand ne chélate pas le Et_2Zn .

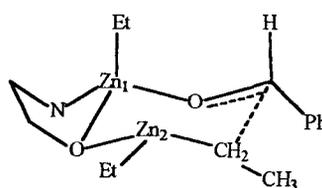
Les résultats obtenus par les ligands portant une amine tertiaire sont bons, notamment pour le composé **69**, portant deux noyaux phényles.

Deux mécanismes ont été proposés pour la réaction. Quel que soit le mécanisme retenu, l'induction provient de l'encombrement stérique : le groupement phényle se place en anti par rapport au groupement éthyle porté par l'atome de zinc Zn_1 . L'addition du groupe

éthyle se fait vraisemblablement par la formation d'un intermédiaire à 6 chaînons, bateau ou chaise selon respectivement les mécanismes de Noyori et d'Oppolzer.



intermédiaire proposé
par Noyori

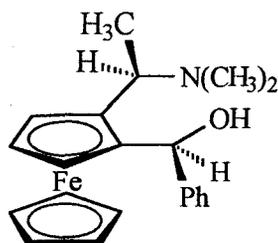


intermédiaire proposé
par Oppolzer

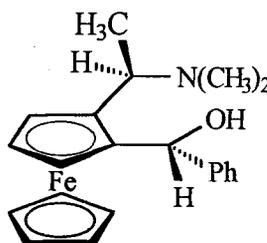
Quoi qu'il en soit, ces modèles ne prennent pas en compte la chiralité du catalyseur.

Les résultats de Noyori⁴ tendent à prouver que l'induction asymétrique dépend de la configuration du carbone en α de la fonction alcool tandis que la chiralité du carbone en α de l'azote influe sur l'énantiosélectivité.

A partir des résultats obtenus sur les dérivés ferrocéniques 73 et 74, Butsugan⁵ a démenti ces résultats.



73



74

Les aminoalcools 73 et 74 ne diffèrent que par la configuration du carbone situé en α de la fonction alcool. L'utilisation de ces deux ligands dans la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc conduit à la formation du phénylpropanol avec la même configuration absolue (*S*).

⁴ R.Noyori, M.Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 49.

⁵ M.Watanabe, S.Araki, Y.Butsgan, M.Uemura, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2218.

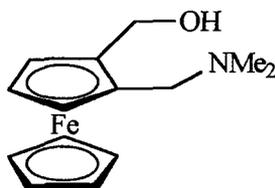
En conséquence, l'induction asymétrique ne dépend pas du carbone en α de l'alcool.

Les molécules que nous avons synthétisées étant relativement similaires à celles testées par Butsugan, nous avons comparé l'influence de chaque facteur sur l'énantiosélectivité et l'induction observées dans la réaction.

* carbone en α de l'oxygène

La non-influence de ce carbone sur l'induction créée dans la réaction a été démontrée par Butsugan. En revanche, nous avons voulu mesurer son influence sur l'énantiosélectivité.

Nicolosi⁶ a testé l'efficacité du ligand aminoalcool 5 dans la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc.

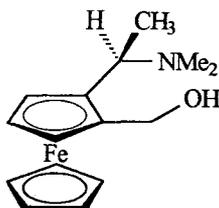


5

La structure de la molécule est identique à celles des aminoalcools 52 et 53 que nous avons testés, excepté l'absence de chiralité en position α de l'alcool.

L'e.e. obtenu par 5 est de 82%. Il est en conséquence identique à ceux mesurés pour les aminoalcools que nous avons synthétisés.

De même, nous avons testé l'efficacité de l'aminoalcool 41, rencontré en tant qu'intermédiaire dans le chapitre consacré aux diamines.



41

⁶ G.Nicolosi, A.Patti, R.Morrone, M.Piattelli, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, 5, 1639.

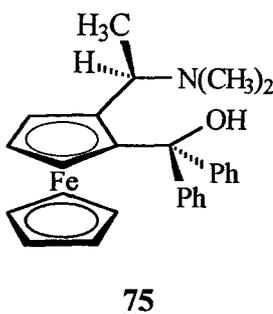
L'e.e. obtenu, de 90%, est égal à celui obtenu par le ligand 73 de Butsugan (91%). Le rendement est de 99%.

Ceci montre l'absence ou le peu d'influence qu'a une chiralité sur le carbone en position α de l'oxygène sur l'énantiosélectivité de la réaction.

* carbone en α de l'azote

Les travaux effectués par Butsugan corroborent l'idée de l'influence d'une chiralité sur le carbone en α de l'amine sur l'énantiosélectivité, même si dans certains cas, elle est légère.

En effet, les excès obtenus par 73 et 75 sont respectivement de 91% et 97%, soit plus que ceux observés pour les aminoalcools ne comportant pas de substituant en α de l'azote (88% pour 64 et 83% pour 69).

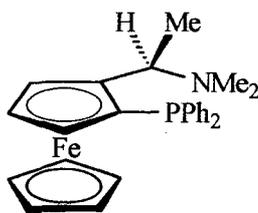


* étude de l'influence de la chiralité plane

Le rôle joué par la chiralité plane dans une réaction catalytique asymétrique est toujours mal établi.

Hayashi,⁷ dès la fin des années 70, a étudié l'influence de la chiralité plane lors de réactions de couplage (de type Grignard cross-coupling). Cette réaction est catalysée par une aminophosphine du type 76.

⁷ a) T.Hayashi, M.Tajika, K.Tamao, M.Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3718 ; b) T.Hayashi, M.Konishi, M.fukushima, M.Kagotami, M.tajika, M.Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 180.

**76**

Il a clairement montré que dans ce cas, la chiralité plane était décisive dans le contrôle de la réaction.

Butsugan a démontré que dans la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc, le sens de l'induction ne dépendait pas de la chiralité tétraédrique.

Nos résultats ont montré que les ligands qui possèdent une chiralité plane (*R*) et tétraédrique (*S*) favorisait la formation du (*S*)-phénylpropanol et inversement. Le composé **41** qui possède une chiralité plane (*R*) et une chiralité tétraédrique (*R*) produit également le (*S*)-phénylpropanol. Tout ceci corrobore les résultats observés par Butsugan : les ligands **73** et **75** possèdent une chiralité plane (*R*), une chiralité tétraédrique (*R*) et pour le ligand **73** une chiralité tétraédrique (*S*) supplémentaire. Ces 2 molécules entraînent la formation du (*S*)-phénylpropanol.

Les ligands que nous avons synthétisés et ceux de Butsugan possèdent en commun une chiralité plane (*R*). Cette chiralité pourrait donc être la cause de l'induction observée.

Le catalyseur **5**, qui possède uniquement une chiralité plane, a été testé sous sa forme (*S*). Il donne le (*R*)-phénylpropanol.

La chiralité plane semble donc suffisante pour induire la configuration du phénylpropanol formé.

Conclusion

Les aminoalcools que nous avons synthétisés se sont révélés être de très bons ligands dans la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc.

L'étude que nous avons menée a permis de confirmer qu'une chiralité en α de la fonction alcool n'influençait pas l'énantiosélectivité de la réaction. L'apport d'une chiralité en α de l'amine permet, en revanche, de l'augmenter.

L'induction asymétrique produite par les aminoalcools ferrocéniques de ce type provient de la chiralité plane : tous les composés possédant une chiralité plane (*R*) ont favorisé la formation du (*S*)-phénylpropanol et vice-versa.

La synthèse de molécules optiquement pures a été effectuée à l'aide de trois différentes techniques : le dédoublement enzymatique, la synthèse asymétrique et la catalyse asymétrique.

La première partie de l'étude a été consacrée à la synthèse de diamines. Une famille de diamines tertiaire/secondaire optiquement pures a été obtenue.

L'extension des travaux à la synthèse de diamines secondaire/secondaire n'a pu être effectuée pour l'instant. Cependant, des résultats surprenants et intéressants ont pu être observés. De nouvelles réactions devront être effectuées afin de synthétiser ces diamines au fort potentiel catalytique.

La synthèse d'une diamine secondaire/primaire a été effectuée avec un rendement faible. L'amélioration du rendement et l'obtention de la molécule diastéréopure seront étudiées prochainement.

Dans la deuxième partie, la synthèse d'aminoalcools chiraux a été décrite. Leur obtention a été rendue possible par la découverte de deux réactions particulières : l'autoactivation asymétrique intramoléculaire et l'oxydation diastéréospécifique d'un mélange d'aminoalcools. Ce dernier phénomène nécessitera de nouvelles études afin d'en éclaircir le mécanisme discriminatoire.

Les amino(III)alcools, synthétisés avec de bons rendements, ont ensuite été transformés en amino(II)alcools.

Dans la dernière partie, les nombreuses molécules diastéréopures synthétisées ont été testées dans diverses réactions catalytiques. Si les aminoalcools se sont montrés efficaces dans la réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc, les diamines n'ont pas donné les résultats escomptés. Leur utilisation sera étendue à d'autres tests catalytiques et surtout leur complexation par le platine devrait permettre la synthèse d'analogues du cis-platine, anti-cancéreux potentiels.

1) Indications matérielles

Les spectres de RMN ^1H , ^{13}C , DEPT ^{13}C et Corrélation ^1H - ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 avec comme référence interne le tétraméthylsilane.

Les abréviations s, d, t, q et m se réfèrent à des signaux sous forme de singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet (massif non analysable ou non résolu).

Les spectres de masse d'impact électronique (dep ei) ont été réalisés sur un appareil quadropolaire NERMAG R 10-10H.

Les spectres de masse MALDI TOF ont été enregistrés sur un appareil Vision 2000 (Finnigan MAT, Bremen, Allemagne) équipé d'un faisceau laser opérant à la longueur d'onde de 337 nm, la matrice utilisée étant du dhb ou du thap. Entre 20 et 30 spectres ont été accumulés, en mode linéaire ou réflecteur, afin d'obtenir un bon rapport signal/bruit.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Kopfler.

Les spectres infrarouges ont été déterminés à l'aide du PERKIN-ELMER 1420.

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

Le déroulement des réactions et la pureté des produits ont été contrôlés par chromatographie sur couche mince de gel de silice MERCK.

Les produits ont été purifiés sur colonne chromatographique de gel de silice MERCK.

Les analyses HPLC chirales ont été réalisées sur un chromatographe SHIMADZU équipé d'une colonne CHIRACEL OD 250 x 4,6 mm et d'un détecteur UV.

Les analyses CPV chirales sont effectuées avec une colonne FS CYCLODEX β -I/P (30 m x 0,24).

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

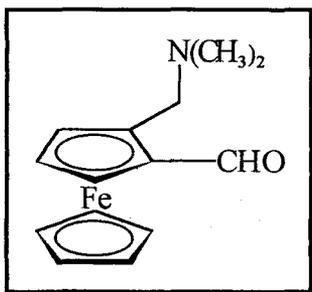
2) Indications pratiques

Les solvants anhydres ont été distillés sur sodium en présence de benzophénone.

Les dérivés lithiés (hors EtLi, synthétisé *in situ*) sont achetés chez Aldrich. Ils sont en solution dans l'hexane. Les concentrations du MeLi, du *n*-BuLi, du *t*-BuLi et du PhLi sont respectivement de 1,5, de 2, de 1,5 et de 1,8 mol/l.

L'éthylamine utilisée pour la synthèse des imines provient de chez Aldrich. Elle est en solution dans le THF, concentration = 2 mol/l.

Les déplacements observés dans les spectres de RMN ^{13}C ont été attribués à l'aide des techniques conjointes de RMN ^{13}C , DEPT ^{13}C et éventuellement de Corrélation ^1H - ^{13}C .

Synthèse du 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocènealdéhyde 2

Dans un ballon de 50 ml, la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine (486 mg ; 2 mmol) est mise sous légère agitation et purgée sous azote 5 mn. L'éther sec (20 ml) est ajouté, et l'azote est remis 5 mn. Le *t*-BuLi (2 ml ; 3 mmol) est injecté goutte à goutte puis la solution est saturée en azote. Après 1/2h sous agitation, la DMF (0,36 ml ; 4,6 mmol) est additionnée. Après 10 minutes de réaction, la solution est hydrolysée.

L'aldéhyde est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml) puis lavé à l'aide d'une solution saturée de NaCl.

Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (7 éther ; 2 hexane ; 1 triéthylamine)

Huile rouge

M = 271

Rendement : 94 %

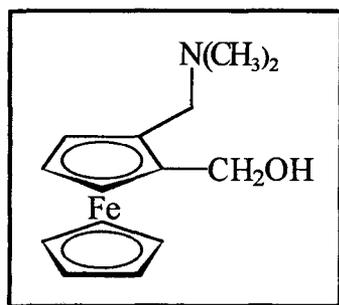
RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

10,09 ppm (1H ; s ; -CHO) ; 4,77 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,61 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,55 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,22 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,83 ppm (1H ; d (J = 13 Hz) ; Cp-CH(H)-N) ; 3,34 ppm (1H ; d (J = 13 Hz) ; Cp-CH(H)-N) ; 2,2 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂).

SM m/e :

dep ei (%)

271 : M^+ (68) ; 256 : $(M - CH_3)^+$ (49) ; 242 : $(M - CHO)^+$ (25) ; 227 : $(M - N(CH_3)_2)^+$ (39) ; 198 : $(M - (N(CH_3)_2 + CHO))^+$ (55) ; 121 : $CpFe^+$ (100) ; 95 : $C_3H_3Fe^+$ (15) ; 58 : $CH_2N(CH_3)_2^+$ (77) ; 56 : Fe^+ (76).

Synthèse du 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol 5

Dans le ballon de 100 ml contenant le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocène caraldéhyde (1,14 g ; 4,2 mmol), le méthanol (30 ml) est ajouté. Après liquéfaction de l'huile, du $NaBH_4$ est additionné jusqu'à décoloration de la solution (la réduction est suivie par chromatographie sur couche mince).

L'excès éventuel de $NaBH_4$ est détruit par hydrolyse avec de l'eau distillée puis l'alcool est extrait au dichlorométhane (2 x 20 ml).

Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

Huile jaune

M = 273

Rendement : 98 %

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,75 ppm (1H ; d ($J = 12,2$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{O}$) ; 4,18 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,12 ppm (1H ; d ($J = 12,2$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{O}$) ; 4,09 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,05 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,01 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,88 ppm (1H ; d ($J = 12,5$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,76 ppm (1H ; d ($J = 12,5$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,16 ppm (6H ; s ; - $\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$).

SM m/e :

dep ei (%)

273 : M^+ (68) ; 228 : ($\text{M} - (\text{HNMe}_2)^+$) (100) ; 121 : CpFe^+ (14) ; 91 (91) ; 58 (26) ; 56 : Fe^+ (19).

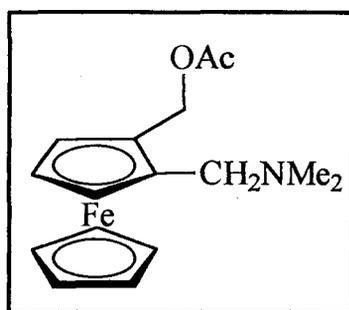
Synthèses de l'acétate de (*S*)-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-
méthyle 6 et du (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol 5

Le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (1,8 g ; 6,59 mmol) est dissous dans le *t*-butylméthyléther (50 ml). Les lipases *CRL* (*Candida rugosa* Lipase) (7,5 g) sont ajoutées rapidement ainsi que l'acétate de vinyle (6 ml). L'eren est ensuite bouché à l'aide d'un septum.

La solution est plongée dans un bain d'huile régulé à 45°C et laissée 15h sous agitation (300 tours/mn).

Après filtration, la solution est évaporée sous pression réduite.

Les 2 produits sont séparés par colonne chromatographique de gel de silice (8 éther ; 1 hexane ; 1 triéthylamine pour récupérer l'ester puis 90 acétate de méthyle ; 5 méthanol : 5 triéthylamine pour l'alcool).



Cristaux jaunes ($T^{\circ}f = 60^{\circ}C$)

$M = 315$

Rendement : 47 %

$[\alpha]_D^{20} = -8^{\circ}$ (1; $CHCl_3$)

e.e. = 81% (déterminé par RMN (en présence d'alcool de Pirkle - cf annexe) et par HPLC chirale (phase mobile : *i*-PrOH 1 / hexane 99, $t_{R1} = 15,3$ mn et $t_{R2} = 17,6$ mn)).

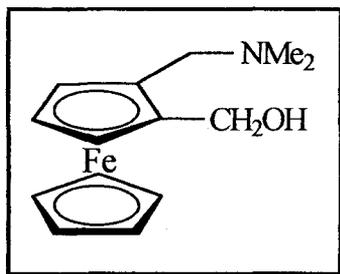
RMN 1H : $CDCl_3 + D_2O$

4,94 ppm (2H ; s ; Cp-CH₂-O) ; 4,28 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,17 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,09 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,37 ppm (1H ; d ($J = 12,5$ Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 3,23 ppm (1H ; d ($J = 12,5$ Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,15 ppm (6H ; s ; -N(CH₃)₂) ; 2,03 ppm (3H ; s ; COCH₃).

SM m/e :

dep ei (%)

315 : M^+ (35) ; 271 : $(M - NMe_2)^+$ (100) ; 256 : $(M - OAc)^+$ (56) ; 229 : $(M - (NMe_2 + OAc))^+$ (52).



Huile jaune

M = 273

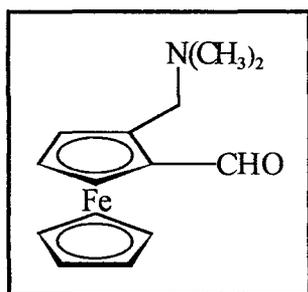
Rendement : 42 %

$[\alpha]_D^{20} = + 34^\circ$ (1;CHCl₃)

e.e. > 98% (déterminé par RMN (en présence d'alcool de Pirkle - cf annexe) et par HPLC chirale (phase mobile : *i*-PrOH 4 / hexane 96, $t_{R1} = 12,9$ mn et $t_{R2} = 15,0$ mn)).

Caractéristiques spectroscopiques identiques à l'alcool racémique.

Synthèse du (R)-2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocènealdéhyde 2



L'alcool énantiopur (750 mg ; 2,75 mmol) est dilué dans le dichlorométhane. Le ballon est plongé dans un bain à 0°C puis le dioxyde de manganèse (2,4 g ; 27,5 mmol) est ajouté.

Le bain est ôté et la solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 3 heures.

La solution est filtrée et évaporée sous pression réduite.

L'aldéhyde est séparé de l'alcool résiduel par colonne chromatographique de gel de silice (6 éther ; 3 hexane ; 1 triéthylamine)

Huile rouge

M = 271

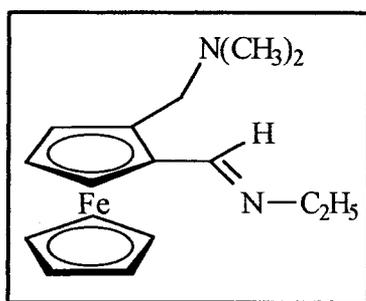
Rendement : 80 %

$[\alpha]_D^{20} = -21^\circ (1; \text{CHCl}_3)$

e.e. > 98%

Caractéristiques spectroscopiques identiques à l'aldéhyde racémique.

Synthèse de la (*R*)-*N,N*-diméthyl-[2-(*N*-éthyliminométhyl)ferrocényl]
méthylamine 7



Dans le ballon contenant le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylcarbaldéhyde optiquement pur (542 mg ; 2 mmol), de l'alumine neutre (800 mg) est ajoutée et l'ensemble est mis sous azote. Le THF sec (20 ml) est injecté et l'azote est remis 5 minutes. Enfin l'éthylamine 2M, en solution dans le THF (3 ml ; 12 mmol) est additionnée.

Après 24h de réaction à température ambiante, la solution est filtrée sur fritté, puis immédiatement évaporée sous pression réduite.

Le produit étant instable, il n'est pas purifié sur colonne chromatographique de gel de silice.

Huile rouge

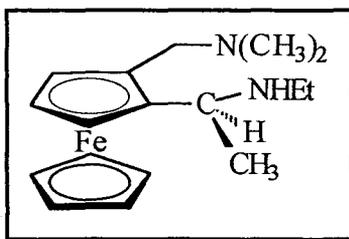
M = 298

Conversion : 97 % (la mesure du pourcentage de conversion est effectuée sur la base des 2 pics caractéristiques : 10,09 ppm (-CHO) et 8,27 ppm (-CH=NEt).)

RMN ^1H : CDCl_3

8,27 ppm (1H ; s ; -CH=N) ; 4,79 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,33 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,09 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,64 ppm (1H ; d ($J = 12,96$ Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 3,49 ppm (2H ; q ; N-CH₂-CH₃) ; 3,28 ppm (1H ; d ($J = 12,96$ Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,16 ppm (6H ; s ; -N(CH₃)₂) ; 1,24 ppm (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; N-CH₂-CH₃).

Synthèse de la (*R,1S*)-*N*-éthyl-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthylamine **8**



Le ballon contenant la (*R*)-*N,N*-diméthyl-[2-(*N*-éthyliminométhyl)ferrocényl]méthylamine (298 mg ; 1 mmol) est mis sous azote 5mn. De l'éther sec (20 ml) est ensuite ajouté puis l'ensemble est remis 5mn sous N₂. Le méthyllithium est alors additionné goutte à goutte (940 µl ; 1,5 mmol).

La solution est ensuite saturée en N₂ et laissée sous agitation, à température ambiante, pendant 1h.

Après hydrolyse (éther puis eau goutte à goutte), la diamine est extraite à l'éther diéthylique (2 x 20 ml) puis lavée à l'aide d'une solution d'eau saturée en NaCl.

Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

La diamine est purifiée par colonne chromatographique de gel de silice (9 éther ; 1 triéthylamine)

Huile jaune

M = 314

Rendement : 80 % (rendement global des étapes d'imination et d'alkylation).

$[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ (1;CHCl₃)

d.e. > 98%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,19 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,06 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,03 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,00 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,84 ppm (1H ; q (J = 6,6 Hz) ; CH-CH₃) ; 3,69 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,72 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,50 ppm (2H ; m ; N-CH₂-CH₃) ; 2,13 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂) ; 1,42 ppm (3H ; d (J = 6,6 Hz) ; CH₃-CH) ; 1,01 ppm (3H ; t (J = 7,1 Hz) ; CH₃-CH₂).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

92,22 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 83,10 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 70,97 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 68,94 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 67,09 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ;

65,40 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 58,11 ppm (Fc-CH₂-N) ;
 51,40 ppm (CH-CH₃) ; 44,81 ppm (N(CH₃)₂) ; 40,67 ppm (NH-CH₂-CH₃) ; 17,50 ppm
 (NH-CH-CH₃) ; 15,21 ppm (NH-CH₂-CH₃).

SM m/e :

MALDI TOF : matrice dhb

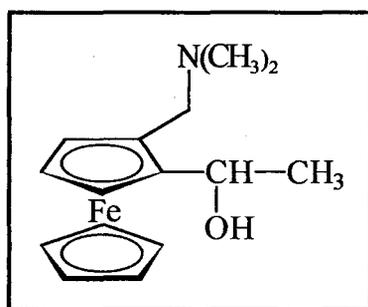
315 : MH⁺ ; 270 : (M - N(CH₃)₂)⁺ ; 227 ; 137.

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 64,97 H : 8,34 N : 8,91

trouvé (%) : C : 64,93 H : 8,35 N : 8,94

Synthèse du 1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthanol



Dans le ballon contenant le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénecarbaldéhyde (391 mg ; 1,44 mmol) mis sous azote, est ajouté de l'éther sec (20 ml). L'ensemble est de nouveau purgé sous azote pendant 10mn puis le méthyllithium (1,34 ml ; 2,15 mmol) est injecté.

Après 1mn de réaction, la solution est hydrolysée.

L'aminoalcool est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml) puis lavé à l'aide d'une solution saturée de NaCl.

Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (7 éther ; 2 hexane ; 1 triéthylamine).

Huile jaune

M = 287

Rendement : 89 %

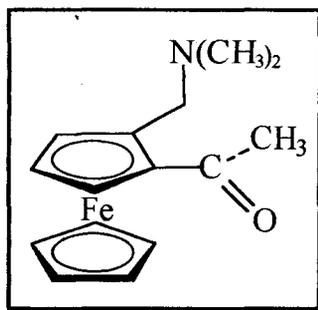
RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,97 ppm (1H ; q (J = 6,5 Hz) ; CH-CH₃ dia majo) ; 4,53 ppm (1H ; q (J = 6,5 Hz) ; CH-CH₃ dia mino) ; 4,22 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,07/4,00 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,04 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,89 ppm (1H ; d (J = 12,5 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,75 ppm (1H ; d (J = 12,5 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,15 ppm (6H ; s ; -N(CH₃)₂) ; 1,61 ppm (3H ; d (J = 6,5 Hz) ; CH₃-CH) ; 1,50 ppm (3H ; d (J = 6,5 Hz) ; CH₃-CH).

SM m/e :

dep ei (%)

287 : M⁺ (56,9) ; 270 : (M -OH)⁺ (19,8) ; 243 : (M -N(CH₃)₂)⁺ (100) ; 199 : (M -N(CH₃)₂ -CH₃CHO)⁺ (32,7).

Synthèse de la [2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylcétone

Le ballon contenant le 1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-1-éthanol (330 mg ; 1,15 mmol) est plongé dans un bain de glace. Le dioxyde de manganèse (1 g ; 11,5 mmol) est ajouté puis le bain de glace est enlevé. Après 1h de réaction, la solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (7 éther ; 2 hexane ; 1 triéthylamine).

Huile rouge

M = 285

Rendement : 27 %

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

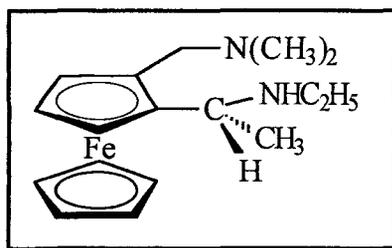
4,65 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,55 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,42 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,15 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,12 ppm (1H ; d ($J = 12,7$ Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 3,19 ppm (1H ; d ($J = 12,7$ Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,42 ppm (3H ; s ; CH_3CO) ; 2,25 ppm (6H ; s ; $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

SM m/e :

dep ei (%)

285 : M^+ (100,00) ; 270 : $(M - CH_3)^+$ (94,00) ; 242 : $(FcCH_2N(CH_3)_2)^+$ (88,10) ; 228 (18,75) ; 163 (31,09) ; 121 (40,38).

Synthèse de la (1*R*)-*N*-éthyl-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthylamine



Dans un rotaflow sont placés la 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthylcétone (70 mg ; 246 μ mol), de l'acide camphorsulfonique (51 mg ; 221 μ mol), du tamis moléculaire 4Å et l'éthylamine en excès (1 ml). Le tube est mis sous azote puis le toluène sec (7 ml) est injecté. L'ensemble est purgé de nouveau sous azote. L'ensemble est mis à chauffer pendant 5h, sous agitation, à 75°C.

La solution est évaporée puis le résidu est dissous dans le méthanol (5 ml). Du $NaBH_4$ est additionné jusqu'à disparition de la cétone/cétimine en CCM. De l'eau distillée est ajoutée et la diamine est extraite au dichlorométhane (2 x 20 ml).

Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

La diamine est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (9 éther ; 1 triéthylamine).

Huile jaune

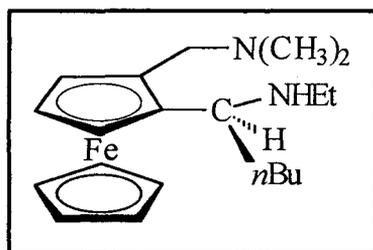
M = 342

Rendement : 50 % du mélange de diastéréoisomères de la diamine.

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

diastéréoisomère I : voir p 174

diastéréoisomère II : 4.16 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4.12 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4.08 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4.03 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3.60 ppm (1H ; d ($J = 12,8$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{N}$) ; 3.43 ppm (1H ; q ($J = 6,6$ Hz) ; $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$) ; 2.88 ppm (1H ; d ($J = 12,8$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2.78/2.63 ppm (1H ; m ; N- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{CH}_3$) ; 2.63/2.49 ppm (1H ; m ; N- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{CH}_3$) ; 2.13 ppm (6H ; s ; $\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$) ; 1,39 ppm (3H ; d ($J = 6,6$ Hz) ; $\underline{\text{CH}}_3-\text{CH}$) ; 1.16 ppm (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; $\underline{\text{CH}}_3-\text{CH}_2$).

Synthèse de la (*R,1S*)-*N*-éthyl-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]pentylamine 9

Mode opératoire identique à celui de la page 174.

 $n\text{-BuLi}$: [] = 2,5 M ; n = 1,5 éq.

Huile jaune

M = 356

Rendement : 85 % (rendement global des étapes d'imination et d'alkylation).

$[\alpha]_D^{20} = -15,6^\circ$ (1;CHCl₃)

d.e. > 98%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,11 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,06 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,04 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,03 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,81 ppm (1H ; m ; CH-*n*Bu) ; 3,74 ppm (1H ; d (J = 12,3 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,71 ppm (1H ; d (J = 12,3 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,38/2,16 ppm (2H ; m ; N-CH₂-CH₃) ; 2,11 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂) ; 1,9/1,7 (2H ; m ; CH-CH₂-CH₂-Et) ; 1,6/1,35 (4H ; m ; CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ; 0,99 ppm (3H ; t (J = 7,1 Hz) ; CH₃-CH₂-N) ; 0,92 ppm (3H ; t (J = 7,1 Hz) ; CH₃-CH₂-CH₂).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

92,15 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 82,64 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 70,88 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 68,98 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 67,76 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 65,10 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 58,32 ppm (Fc-CH₂-N) ; 54,94 ppm (CH-*n*Bu) ; 46,19 ppm (NH-CH₂-CH₃) ; 44,79 ppm (N(CH₃)₂) ; 36,85 ppm (CH-CH₂-Pr) ; 29,42 ppm (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ; 23,23 ppm (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ; 15,32 ppm (CH₃-CH₂-N) ; 14,25 ppm (CH₃-CH₂-CH₂).

SM m/e :

MALDI TOF : matrice dhb

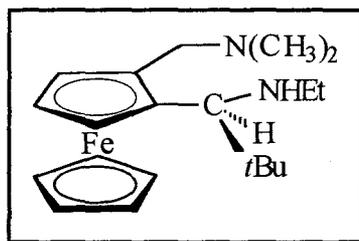
357 : MH⁺ ; 312 : (M - N(CH₃)₂)⁺ ; 268.

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 67,41 H : 9,05 N : 7,86

trouvé (%) : C : 67,60 H : 9,00 N : 7,71

Synthèse de la (R,1S)-N-éthyl-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-2,2-diméthylpropylamine 10



Mode opératoire identique à celui de la page 174.

t-BuLi : [] = 1,6 M ; n = 1,5 éq.

Huile jaune

M = 356

Rendement : 85 % (rendement global des étapes d'imination et d'alkylation).

$[\alpha]_D^{20} = + 75,6^\circ$ (1;CHCl₃)

d.e. > 98%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,24 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,08 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,04 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,43 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 3,26 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 3,02 ppm (1H ; s ; CH-C₄H₉) ; 2,85 ppm (2H ; qd (J = 7,1 Hz et J = 1,4 Hz ; N-CH₂-CH₃) ; 2,23 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂) ; 1,17 ppm (3H ; t (J = 7,1 Hz) ; CH₃-CH₂) ; 0,90 ppm (9H ; s ; C(CH₃)₃).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

94,03 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 83,95 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 70,17 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 69,32 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 69,16 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 68,95

ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 65,00 ppm ($\underline{\text{C}}\text{H-}t\text{Bu}$) ; 58,94 ppm (Fc- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$) ; 46,46 ppm ($\text{NH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$) ; 45,89 ppm ($\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 37,14 ppm ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$) ; 28,14 ppm ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ; 16,00 ppm ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$).

SM m/e :

MALDI TOF : matrice dhb

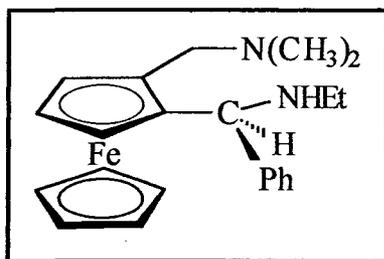
357 : MH^+ ; 312 : $(\text{M}-\text{N}(\text{CH}_3)_2)^+$; 268.

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 67,41 H : 9,05 N : 7,86

trouvé (%) : C : 67,25 H : 9,17 N : 7,89

Synthèse du (*R,1S*)-*N*-éthyl-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-1-phénylamine 11



Mode opératoire identique à celui de la page 174.

PhLi : [] = 1,8 M ; n = 1,5éq.

Huile jaune

M = 376

Rendement : 85 % (rendement global des étapes d'imination et d'alkylation).

$[\alpha]_D^{20} = -45,4^\circ$ (1;CHCl₃)

d.e. > 98%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

7,6/7,3 ppm (5H ; m ; C₆H₅) ; 4,75 ppm (1H ; s ; CH-(C₆H₅)) ; 4,09 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,93 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,91 (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,80 ppm (1H ; d (J = 12,5 Hz) ; CH (-H)-N) ; 3,62 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 2,82 ppm (1H ; d (J = 12,5 Hz) ; CH(-H)-N) ; 2,5/2,3 ppm (2H ; m ; N-CH₂-CH₃) ; 2,21 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂) ; 1,01 ppm (3H ; t (J = 7,1 Hz) ; CH₃-CH₂).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

142,16 ppm (C₆H₅, C substitué) ; 128,76 ppm (C₆H₅, C position méta) ; 127,88 ppm (C₆H₅, C position ortho) ; 127,04 ppm (C₆H₅, C position para) ; 92,76 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 82,48 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 71,23 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 69,13 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 69,01 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 65,87 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 62,84 ppm (CH-Ph) ; 58,17 ppm (Fc-CH₂-N) ; 45,00 ppm (N(CH₃)₂) ; 42,99 ppm (NH-CH₂-CH₃) ; 15,12 ppm (CH₃-CH₂).

SM m/e :

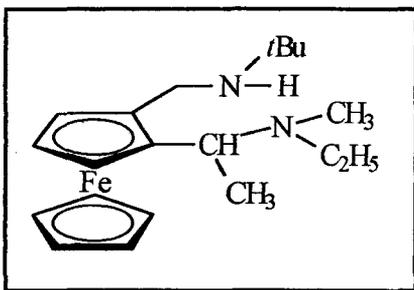
MALDI TOF : matrice dhb

377 : MH⁺ ; 332 : (M - N(CH₃)₂)⁺ ; 288.

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 70,21	H : 7,44	N : 7,44
trouvé (%) : C : 70,89	H : 7,22	N : 7,35

Synthèse de la *N*-éthyl-*N*-méthyl-1-{2-[*N*-(*t*-butyl)aminométhyl]ferrocényl}éthylamine 13



Dans le ballon contenant la *N*-éthyl-1-[(2-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthylamine (285 mg ; 1 mmol), de l'acétone (20 ml) est ajoutée puis le iodure de méthyle (1,87 ml ; 30 mmol) est injecté. La solution est laissée 1h sous agitation à température ambiante.

Après évaporation du solvant, le composé obtenu est dissous dans l'acétonitrile (20 ml). Une pointe de spatule de K_2CO_3 est ajoutée ainsi que la *t*-butylamine (5 ml).

Le ballon est bouché puis plongé dans un bain d'huile à 40°C. Après 70h de réaction, la solution est hydrolysée, extraite au CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) et évaporée.

Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (5 éther ; 4 hexane ; 1 triéthylamine).

Huile jaune

$M = 357$

Rendement : 30 %

RMN 1H : $CDCl_3 + D_2O$

4,23 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,09 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,02 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,01 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,95 ppm (1H ; q ($J = 6,7$ Hz) ; \underline{CH} - CH_3) ; 3,72 ppm (1H ; d ($J = 11,3$ Hz) ; Cp- $\underline{CH_2}$ -N) ; 3,22 ppm (1H ; d ($J = 11,3$ Hz) ; Cp- $\underline{CH_2}$ -N) ;

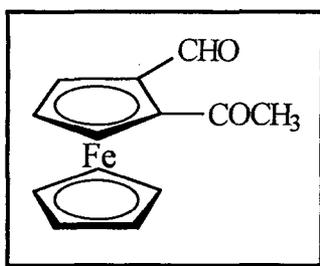
2,45 ppm (1H ; m ; N-CH(-H)-CH₃) ; 2,25 ppm (1H ; m ; N-CH(-H)-CH₃) ; 2,10 ppm (3H ; s ; N-CH₃) ; 1,22 ppm (3H ; d (J = 6,7 Hz) ; CH₃-CH) ; 1,10 ppm (9H ; s ; C(CH₃)₃) ; 0,95 ppm (3H ; t (J = 7,1 Hz) ; CH₃-CH₂-N).

SM m/e :

MALDI TOF : matrice thap

357 : M⁺ ; 299 (M-N(CH₃)C₂H₅)⁺.

Synthèse du 2-(acétyl)ferrocénylcarbaldéhyde 14



L'aminoalcool 1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-1-éthanol (1,040 g ; 3,62 mmol), est mis dans un ballon en présence de dioxyde de manganèse (5,675 g ; 65,2 mmol) et de toluène (30 ml). Le ballon est surmonté d'un réfrigérant à eau puis plongé dans un bain d'huile à 130°C. Après 45 mn de reflux, le bain est enlevé et la solution est laissée sous agitation pendant 1h à température ambiante.

La solution est filtrée puis évaporée.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (1 éther ; 9 hexane puis augmentation progressive de la polarité).

Solide rouge (T[°]f = 112 °C)

M = 256

Rendement : 45 %

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

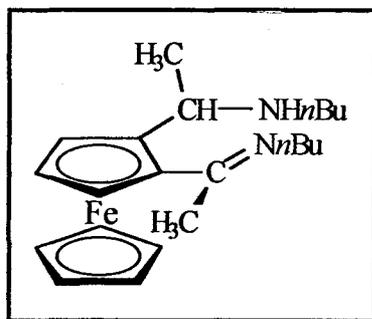
10,67 ppm (1H ; s ; CHO) ; 5,25 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 5,00 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,80 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,31 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 2,50 ppm (3H ; s ; CH_3CO).

SM m/e :

dep ei (%)

256 : M^+ (100) ; 228 : $(\text{M} - \text{CO})^+$ (26) ; 213 : $(\text{M} - \text{COCH}_3)^+$ (23).

Synthèse de la *N*-(*n*-butyl)-1-{2-[1-*N*-(*n*-butylimino)éthyl]ferrocényl}éthylamine 17



1).synthèse de la diimine

Dans un ballon contenant le 2-(acétyl)ferrocénylcarbaldéhyde (256 mg ; 1 mmol), sont ajoutés du tamis moléculaire 3Å, du toluène (15 ml) et la *n*-butylamine (1,18 ml ; 12 mmol).

Le ballon est surmonté d'un réfrigérant muni d'un piège desséchant de CaCl_2 puis plongé dans un bain d'huile à 60°C.

Après 4h de réaction, la solution est filtrée et évaporée rapidement.

2) alkylation de la diimine

Le ballon contenant la diimine précédemment formée est mis sous azote 5mn. De l'éther sec (15 ml) est injecté puis l'ensemble est de nouveau purgé à l'azote 5mn. Le méthyllithium (1,88 ml ; 3 mmol) est alors injecté goutte à goutte et la réaction est laissée 1h, sous agitation, à température ambiante.

Après hydrolyse, l'imine-amine est extraite à l'éther diéthylique (2 x 20 ml) puis lavée à l'aide d'une solution saturée de NaCl.

Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (5 éther ; 4 hexane ; 1 triéthylamine).

Huile jaune

M = 382

Rendement : 45 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

Le spectre RMN ¹H, très mal défini, notamment à cause de la présence de 2 groupements *n*-Butyle, nous permet de vérifier l'absence de pic vers 8 ppm, prouvant que la molécule ne comporte pas de proton sur un groupe azométhine.

SM m/e :

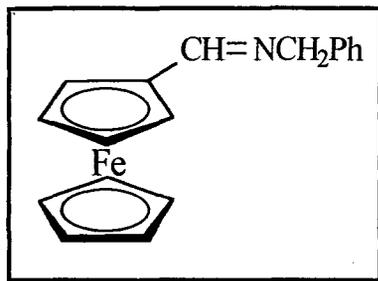
MALDI TOF : matrice dhb

383 : M⁺ ; 310 : (M - NHBu)⁺ ; 255.

I.R. :

présence d'une bande fine et intense à 1658 cm⁻¹, caractéristique d'une fonction imine.

Synthèse de la *N*-benzyl-ferrocénylimine 18

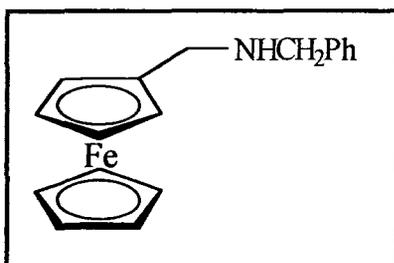


Dans un erlen sont ajoutés : le ferrocèncarbaldéhyde (1,070 g ; 5 mmol), la benzylamine (589 mg ; 5,5 mmol) et de l'alumine neutre (5 g). La réaction, effectuée sans solvant, est arrêtée au bout de 18h.

M = 303

Conversion : 90 % (la mesure du pourcentage de conversion est effectuée sur la base des 2 pics caractéristiques : 9,95 ppm ($-\underline{\text{C}}\text{HO}$) et 8,24 ppm ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{NCH}_2\text{Ph}$)).

Synthèse de la *N*-benzyl-ferrocénylméthylamine 19



La *N*-benzyl-ferrocénylimine est filtrée puis l'alumine est lavée par du méthanol sec. Le borohydrure de sodium est ajouté jusqu'à ce que la CCM montre la fin de la réaction. L'excès éventuel de NaBH_4 est détruit lors de l'ajout de l'eau distillée.

L'amine est extraite au CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) puis séchée sur Na_2SO_4 et évaporée .

Cristaux jaunes ($T^{\circ}\text{f} < 40^{\circ}\text{C}$)

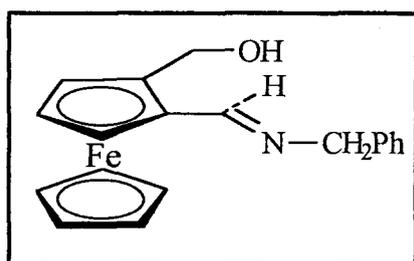
$M = 305$

Rendement : 90 % (pour la synthèse de l'imine et sa réduction)

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

7,4/7,2 ppm (5H ; m ; C_6H_5) ; 4,19 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,11 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,09 (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,81 ppm (2H ; s ; $\text{N-CH}_2\text{-Ph}$) ; 3,52 ppm (2H ; s ; $\text{Fc-CH}_2\text{-N}$).

Synthèse du 2-(*N*-benzyliminométhyl)ferrocénylméthanol **23**



La *N*-benzyl-ferrocénylméthylamine (305 mg ; 1 mmol) est mise sous azote 5mn. L'éther sec (20 ml) est ajouté puis après 5mn sous azote, le *t*-butyllithium est injecté (1 ml ; 1,5 mmol). Après 1h sous agitation, la DMF (0,18 ml ; 2,3 mmol) est additionnée.

L'hydrolyse est effectuée 10mn plus tard, puis le produit est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml). Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (7 éther ; 3 hexane).

Huile jaune

M = 333

Rendement = 50%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

Les 2 isomères syn et anti ne sont pas séparables. L'attribution précise des pics n'a pu être effectuée. La proportion isomère 1 / isomère 2 est de 45/55.

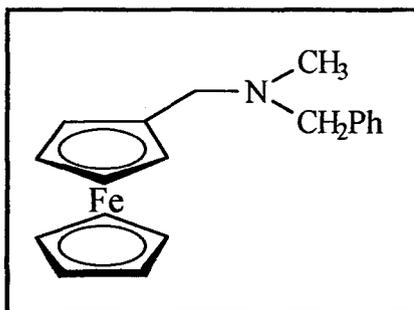
8,32 ppm (1H ; s ; $\text{CH}=\text{N}$, isomère 1) ; 8,21 ppm (1H ; s ; $\text{CH}=\text{N}$, isomère 2) ; 7,42/7,30 ppm (3H ; m ; H du noyau phényl) ; 7,23/7,17 ppm (2H ; m ; H du noyau phényl) ; 4,42 ppm (2H ; s ; $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$, isomère 1), 4,24 ppm (2H ; s ; $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$, isomère 2) ; 4,19 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,17 ppm (1H ; m ; $\text{CH}(\text{H})\text{OH}$) ; 4,13 ppm (1H ; m ; $\text{CH}(\text{H})\text{OH}$) ; 4,12 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,11 ppm (5H ; m ; H ferrocénique, Cp non substitué, isomère 1) ; 4,10 ppm (5H ; m ; H ferrocénique, Cp non substitué, isomère 2) ; 4,05 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué).

SM m/e :

MALDI TOF : matrice thap

333 : M^+ ; 199 : FcCH_2^+ .

Synthèse de la *N*-benzyl-*N*-(ferrocénylméthyl)méthylamine 24



La *N*-benzyl-ferrocénylméthylamine (305 mg ; 1 mmol) est diluée dans le méthanol (20 ml) et le formaldéhyde (375 μ l ; 5 mmol) est ajouté. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant et la solution est portée à reflux dans un bain d'huile à 90°C.

Du NaBH₄ est additionné jusqu'à conversion totale. L'hydrolyse par l'eau distillée détruit l'excès de NaBH₄ et l'amine est extraite au dichlorométhane (2 x 20 ml).

Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (5 éther ; 5 hexane).

Huile jaune

M = 319

Rendement : 99 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

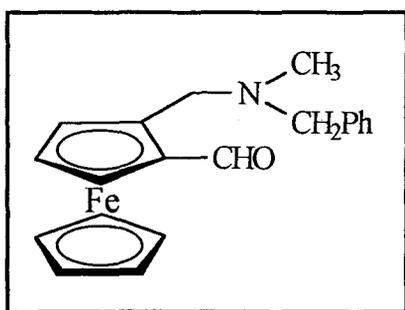
7,4/7,2 ppm (5H ; m ; C₆H₅) ; 4,19 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,11 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,08 (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,43 ppm (4H ; s ; Cp-CH₂-N et N-CH₂-Ph) ; 2,13 (3H ; s ; CH₃-N).

SM m/e :

MALDI TOF : matrice thap

319 : M⁺ ; 199 : Fc-CH₂⁺ ; 162.

Synthèse du 2-(*N*-méthyl, *N*-benzylaminométhyl)ferrocénylcarbaldéhyde 25



Dans un ballon de 50 ml, la *N*-benzyl-*N*-(ferrocénylméthyl)méthylamine (317 mg ; 0,99 mmol) est mise sous légère agitation et purgée sous azote 5 mn. De l'éther sec (15 ml) est ajouté, puis l'azote est remis 5 mn. Le *t*-BuLi (745 μ l ; 1,49 mmol) est injecté goutte à goutte puis la solution est saturée en azote. Après 1h sous agitation, la DMF (0,18 ml ; 2,28 mmol) est additionnée. Après 10 minutes de réaction, la solution est hydrolysée.

L'aldéhyde est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml) puis lavé à l'aide d'une solution saturée de NaCl.

Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (7 éther ; 2 hexane ; 1 triéthylamine)

Huile rouge

M = 347

Rendement : 60 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

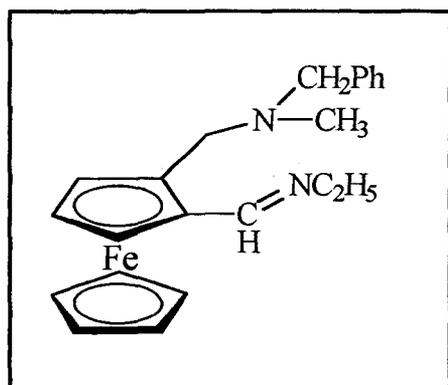
10,05 ppm (1H ; s ; CHO) ; 7,4/7,2 ppm (5H ; m ; C₆H₅) ; 4,63 (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,30 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,22 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,17 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,83 ppm (1H ; d (J = 12,7 Hz) ; Cp-CH(H)-N) ; 3,70 ppm (1H ; d (J = 12,6 Hz) ; N-CH(H)-Ph) ; 3,21 (1H ; d (J = 12,6 Hz) ; N-CH(H)-Ph) ; 2,9 ppm (1H ; d (J = 12,7 Hz) ; Cp-CH(H)-N) ; 2,09 ppm (3H ; s ; CH₃-N).

SM m/e :

dep ei (%)

347 : M⁺ (25) ; 256 : (M-CH₂Ph) (100) ; 91 (C₇H₇)⁺ (35).

Synthèse de la *N*-benzyl,*N*-méthyl-[2-(*N*-éthyliminométhyl)ferrocényl]
méthylamine 26



Dans le ballon contenant le 2-(*N*-méthyl,*N*-benzylaminométhyl)ferrocényl carbaldéhyde (203 mg ; 0,58 mmol), de l'alumine neutre (150 mg) est ajoutée et l'ensemble est mis sous azote. Le THF sec (15 ml) est injecté et l'azote est remis 5 minutes. Enfin l'éthylamine (1,75 ml ; 3,51 mmol) est additionnée.

Après 24h de réaction à température ambiante, la solution est filtrée sur fritté, puis immédiatement évaporée sous pression réduite.

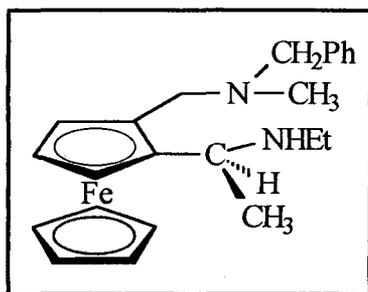
Le produit étant instable, il n'est pas purifié sur colonne chromatographique de gel de silice.

Huile orangée

M = 374

Conversion : 87 % (la mesure du pourcentage de conversion est effectuée sur la base des 2 pics caractéristiques : 10,6 ppm (-CHO) et 8,15 ppm (-CH=NEt)).

Synthèse de la (1*R*)-*N*-éthyl-1-[2-(*N*-benzyl, *N*-méthylaminométhyl)ferrocényl]
éthylamine 27



Le ballon contenant la *N*-benzyl,*N*-méthyl-[2-(*N*-éthyliminométhyl)ferrocényl]méthylamine (188 mg ; 0,5 mmol) est mis sous azote 5mn. L'éther sec (10 ml) est ajouté puis l'ensemble est remis sous N₂ pendant 5 mn. Le méthyllithium est alors additionné goutte à goutte (471 µl ; 0,75 mmol).

La solution est ensuite saturée en N₂ et laissée sous agitation, à température ambiante, pendant 1h.

Après hydrolyse (éther puis eau goutte à goutte), la diamine est extraite à l'éther diéthylique (2 x 20ml) puis lavée à l'aide d'une solution d'eau saturée en NaCl.

Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

La diamine est purifiée par colonne chromatographique de gel de silice (9 éther ; 1 triéthylamine).

Huile jaune

M = 390

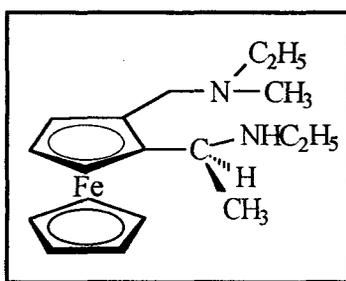
Rendement : 53 % (rendement global des étapes d'imination et d'alkylation).

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

7,3/7,2 ppm (5H ; m ; C₆H₅) ; 4,22 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,12 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,06 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,05 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,88 ppm (1H ; q

($J = 6,6$ Hz) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$) ; 3,82 ppm (1H ; d ($J = 12,7$ Hz) ; $\text{Cp}-\text{CH}(\text{H})-\text{N}$) ; 3,67 ppm (1H ; d ($J = 12,6$ Hz) ; $\text{N}-\text{CH}(\text{H})-\text{Ph}$) ; 3,23 (1H ; d ($J = 12,6$ Hz) ; $\text{N}-\text{CH}(\text{H})-\text{Ph}$) ; 2,92 ppm (1H ; d ($J = 12,7$ Hz) ; $\text{Cp}-\text{CH}(\text{H})-\text{N}$) ; 2,6/2,5 ppm (2H ; m ; $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 2,01 ppm (3H ; s ; CH_3-N) ; 1,48 ppm (3H ; d ($J = 6,6$ Hz) ; CH_3-CH) ; 0,99 ppm (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Synthèse de la (1*R*)-*N*-éthyl-1-[2-(*N*-éthyl, *N*-méthylaminométhyl)ferrocényl]éthylamine 29



La (1*R*)-*N*-éthyl-1-[2-(*N*-benzyl,*N*-méthylaminométhyl)ferrocényl]éthylamine (100 mg ; 0,256 mmol) est dissoute dans l'éthanol (5 ml), puis le palladium sur charbon (233 mg) est ajouté. L'atmosphère est saturée d'hydrogène puis la solution est laissée 1h sous agitation à température ambiante.

La solution est filtrée puis évaporée.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (5 éther ; 4 hexane ; 1 triéthylamine).

Huile jaune

$M = 328$

Rendement = 30%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

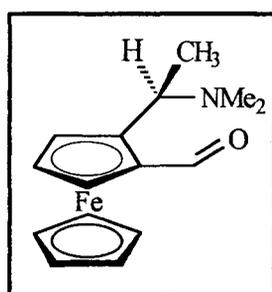
4,19 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,06 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,03 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,00 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,83 ppm (1H ; q ($J = 6,6$ Hz) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$) ; 3,76 ppm (1H ; d ($J = 12,4$ Hz) ; $\text{Cp}-\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,79 ppm (1H ; d ($J = 12,4$ Hz) ; $\text{Cp}-\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,58/2,41 ppm (3H ; m ; $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 + \text{N}-\text{CH}(-\text{H})-\text{CH}_3$) ; 2,3/2,18 ppm (1H ; m ; $\text{N}-\text{CH}(-\text{H})-\text{CH}_3$) ; 2,07 ppm (3H ; s ; NCH_3) ; 1,42 ppm (3H ; d ($J = 6,6$ Hz) ; CH_3-CH) ; 1,01 ppm (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; CH_3-CH_2) ; 1,00 ppm (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; CH_3-CH_2).

SM m/e :

dep ei (%)

328 : M^+ (66,37) ; 283 : $(\text{M} - \text{HNHC}_2\text{H}_5)^+$ (100,00) ; 269 : $(\text{M} - \text{HN}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5)^+$ (41,88) ; 254 (40,50) ; 226 (62,56).

Synthèse du (*R,1R*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylcarbaldéhyde 42



La (1*R*)-*N,N*-diméthyl-1-(ferrocényl)éthylamine (1,814 g ; 7,06 mmol) est mise sous azote 5 minutes. L'éther anhydre (20 ml) est ajouté puis l'azote est laissé 5 minutes. Le *t*-butyllithium (6,6 ml ; 10,6 mmol) est injecté goutte à goutte. Le ballon est saturé en azote et la solution est laissée sous agitation 1h à température ambiante.

La *N,N*-diméthylformamide (1,26 ml ; 16,2 mmol) est ajoutée puis la solution est hydrolysée 10 minutes plus tard.

L'aldéhyde est extrait au dichlorométhane (3x20 ml) puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

L'aldéhyde est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (7 éther ; 2 hexane ; 1 triéthylamine).

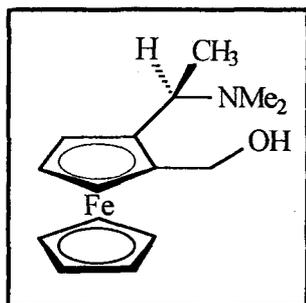
Huile orangée

M = 285

Rendement = 90%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

10,11 ppm (1H ; s ; CHO) ; 4,81 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,59 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,56 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,22 ppm (5H ; s ; H ferrocénique Cp non substitué) ; 4,13 (1H ; q (J = 6,5 Hz) ; CH-(CH₃)) ; 2,08 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂) ; 1,48 ppm (3H ; d (J = 6,5 Hz) ; CH₃-(CH)).

Synthèse du (R,1R)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol 41

Le (R,1R)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocénylcarbaldéhyde (1,81 g ; 6,35 mmol) est dilué dans le méthanol (25 ml). Le NaBH₄ est additionné jusqu'à décoloration complète de la solution. La fin de la réaction est vérifiée par CCM.

L'excès éventuel de NaBH₄ est hydrolysé puis l'alcool synthétisé est extrait au dichlorométhane (2 x 20 ml). La solution est séchée sur Na₂SO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

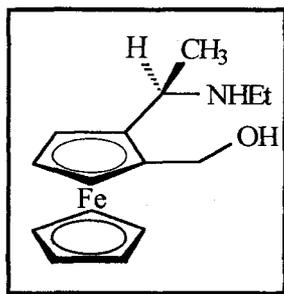
Huile jaune

M = 287

Rendement = 98%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,77 ppm (1H ; d (J = 12 Hz) ; Cp-CH(H)-OH) ; 4,2 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,15 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,13 ppm (1H ; q (J = 6,8 Hz) ; CH-(CH₃)) ; 4,10 ppm (1H ; d (J = 12 Hz) ; Cp-CH(H)-OH) ; 4,06 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,04 ppm (5H ; s ; H ferrocénique Cp non substitué) ; 2,14 ppm (6H ; s ; N-(CH₃)₂) ; 1,27 ppm (3H ; d (J = 6,8 Hz) ; CH₃-(CH)).

Synthèse du (*R*,1*R*)-2-[1-(*N*-éthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol 401). Synthèse de l'ammonium

Le (*R*,1*R*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (0,72 g ; 2,51 mmol) est dilué dans l'acétone (30 ml), puis l'iodométhane (9,4 ml ; 0,15 mol) est injecté. Le mélange est laissé sous agitation 1 heure à température ambiante.

L'acétone est évaporée et une poudre jaune est récupérée.

M = 429

Rendement = 98 %

2). Substitution par l'éthylamine

Le sel d'ammonium ainsi formé est dilué dans l'acétonitrile (30 ml). L'éthylamine pure, en large excès (7 ml) est ajoutée ainsi que du K_2CO_3 (300 mg). L'ensemble est bouché et plongé dans un bain d'huile à 64°C.

Après 64h de réaction, la solution est hydrolysée puis le composé est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 .

L'aminoalcool est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (5 dichlorométhane, 4 hexane, 1 triéthylamine).

Huile jaune

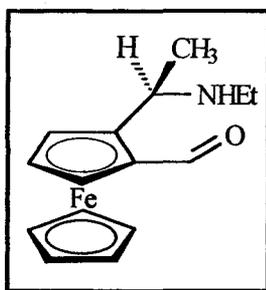
M = 287

Rendement = 56%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

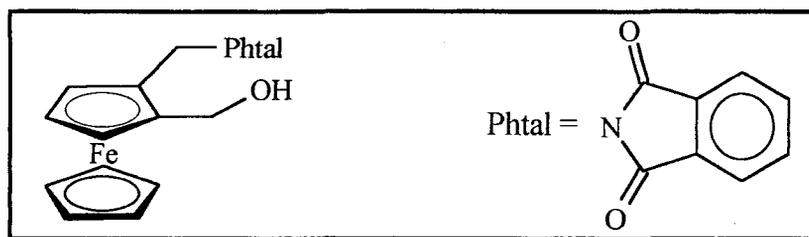
4,74 ppm (1H ; d ($J = 12,1$ Hz) ; Fc- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})\text{-OH}$) ; 4,17 ppm (2H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,13 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,06 ppm (5H ; s ; H ferrocénique Cp non substitué) ; 4,04 ppm (1H ; d ($J = 12,1$ Hz) ; Fc- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})\text{-OH}$) ; 3,97 ppm (1H ; q ($J = 6,5$ Hz) ; $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 2,78/2,56 ppm (2H ; m ; N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CH}_3)$) ; 1,45 ppm (3H ; d ($J = 6,5$ Hz) ; $\underline{\text{C}}\text{H}_3(\text{CH})$) ; 1,06 ppm (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; $\underline{\text{C}}\text{H}_3(\text{CH}_2)$)).

Synthèse du (*R,1R*)-2-[1-(*N*-éthylamino)éthyl]ferrocénylcarbaldéhyde 46



Le (*R,1R*)-2-[1-(*N*-éthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (135 mg ; 0,47 mmol) est dilué dans le dichlorométhane. Le ballon est plongé dans un bain de glace et le dioxyde de manganèse est ajouté (409 mg ; 4,7 mmol). Après 3h sous agitation, la solution est filtrée et évaporée.

La chromatographie sur colonne de gel de silice (7 éther, 2 hexane, 1 triéthylamine) ne permet pas de récupérer l'aldéhyde attendu.

Synthèse du *N*-{[2-(hydroxyméthyl)ferrocényl]méthyl}phtalimide 471). Synthèse de l'ammonium

Le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (390 mg ; 1,43 mmol) est dilué dans l'acétone (20 ml) puis le ballon est bouché à l'aide d'un septum. L'iodure de méthyle (2,67 ml ; 42,8 mmol) est ajouté et la réaction est laissée 1h sous agitation à température ambiante. L'acétone est évaporée.

$M = 415$

Rendement = 98 %

2). Substitution par le phtalimide de potassium

L'ammonium est dilué dans la *N,N*-diméthylformamide (30 ml) et le phtalimide de potassium (661 mg ; 3,57 mmol) est ajouté.

La solution est laissée 7h sous agitation à 97°C.

L'hydrolyse de la réaction est effectuée goutte à goutte et l'alcool est extrait au dichlorométhane (3 x 20 ml).

Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Poudre jaune ($T^{\circ}f = 173^{\circ}C$)

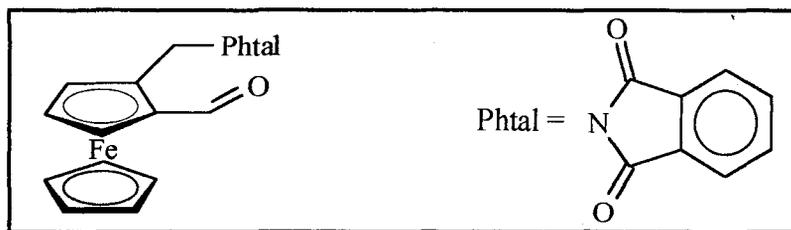
$M = 375$

Rendement = 80 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

7,9/7,65 ppm (4H ; m ; H aromatiques) ; 4,81 ppm (1H ; d ($J = 14,6$ Hz), Cp-CH(H)-OH) ; 4,59 ppm (1H ; d ($J = 14,6$ Hz) ; Fc-CH(H)-OH) ; 4,42/4,12 ppm (5H ; m ; 3H ferrocéniques + Fc-CH₂-N) ; 4,18 ppm (5H ; s ; H ferrocénique Cp non substitué).

Synthèse du *N*-{[2-(formyl)ferrocényl]méthyl}phtalimide 48



Le *N*-{[2-(hydroxyméthyl)ferrocényl]méthyl}phtalimide (432 mg ; 1,15 mmol) est dissout dans le dichlorométhane (20ml). Le ballon est plongé dans un bain de glace et le dioxyde de manganèse (500 mg ; 5,76 mmol) est ajouté. Dès l'addition terminée, le bain de glace est retiré et la solution est laissée sous agitation pendant 3h30 à température ambiante.

La solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite.

L'aldéhyde est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (6 éther ; 3 hexane ; 1 triéthylamine).

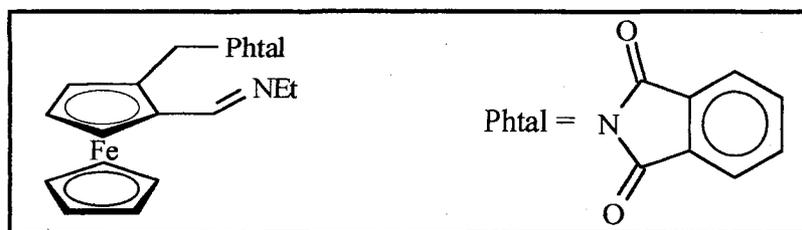
Huile marron-orangée

M = 373

Rendement = 84%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

10,34 ppm (1H ; s, CHO) ; 7,9/7,65 ppm (4H ; m ; H aromatiques) ; 4,98 ppm (2H ; s ; Cp-CH₂-N) ; 4,8 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,71 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,53 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,3 ppm (5H ; s ; H ferrocénique Cp non substitué).

Synthèse du *N*-{[2-(*N*'-éthyliminométhyl)ferrocényl]méthyl}phtalimide 49

Le ballon contenant le *N*-{[2-(formyl)ferrocényl]méthyl}phtalimide (332 mg ; 0,89 mmol) et de l'alumine neutre (205 mg) est mis sous azote 5 minutes. Le THF anhydre (15 ml) est ajouté et l'azote est laissé 5 minutes. L'éthylamine (1,34 ml ; 2,67 mmol), en solution dans le THF, est injectée

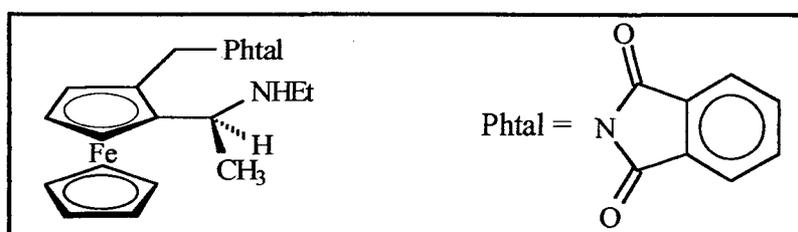
La solution est laissée sous agitation 24h à température ambiante puis filtrée.

Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit, instable, n'est pas purifié pour l'étape suivante.

Huile marron

M = 432

Conversion : 95%

Synthèse du *N*-({2-[1-(*N*'-éthylamino)éthyl]ferrocényl}méthyl)phtalimide 50

Le ballon contenant la *N*-({2-[1-(*N*-éthylamino)éthyl]ferrocényl}méthyl)phtalimide précédemment synthétisée est mis sous azote. L'éther anhydre (20 ml) est ajouté. Après 5 minutes sous azote, le méthyllithium (840 μl ; 1,33 mmol) est injecté et la solution est laissée sous agitation 1h à température ambiante.

L'hydrolyse est effectuée goutte à goutte par de l'éther puis de l'eau distillée.

L'amine est extraite au dichlorométhane (2 x 20 ml) puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le composé est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (3 dichlorométhane ; 6 hexane ; 1 triéthylamine).

Huile jaune-orangée

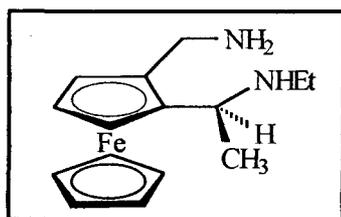
M = 416

Rendement = 12 % (2étapes)

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

7,85 ppm (2H ; m ; H aromatiques) ; 7,70 ppm (2H ; m ; H aromatiques) ; 4,74 ppm (1H ; d ($J = 13,9$ Hz) ; Fc- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})\text{-N}$) ; 4,68 ppm (1H, d ($J = 13,9$ Hz) ; Fc- $\underline{\text{H}}(\text{H})\text{-N}$) ; 4,45 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,19 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,15 ppm (5H ; s ; H ferrocénique Cp non substitué) ; 4,10 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 3,92 ppm (1H ; q ($J = 6,5$ Hz) ; N- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 2,68/2,54 ppm (2H ; m ; N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CH}_3)$) ; 1,54 ppm (3H ; d ($J = 6,5$ Hz) ; $\underline{\text{C}}\text{H}_3(\text{CH})$) ; 0,98 ppm (3H, t ($J = 7,1$ Hz) ; $\underline{\text{C}}\text{H}_3(\text{CH}_2)$).

Synthèse de la 2-[1-(*N*-éthylamino)éthyl]ferrocénylméthylamine 51



La *N*-éthyl-1-[2-(aminométhyl)ferrocényl]éthylamine (44 mg ; 0,11 mmol) est diluée dans l'éthanol (5ml) puis l'hydrazine (2 ml) est ajouté.

Le mélange est porté à reflux (100 °C) pendant 6h.

L'amine est extraite à l'éther diéthylique (3x20 ml) puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄.

Le composé est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (9 éther ; 1 triéthylamine).

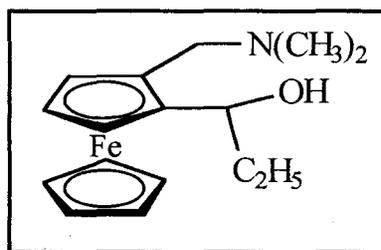
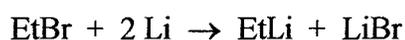
Huile jaune

M = 286

Rendement = 50 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,16 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,12 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,07 ppm (5H ; s ; H ferrocénique Cp non substitué) ; 4,03 ppm (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 3,85 ppm (1H ; q (J = 6,4 Hz) ; CH-(CH₃)) ; 3,68 ppm (1H ; d (J = 12,9 Hz) ; Fc-CH(H)-N) ; 3,54 ppm (1H ; d (J = 12,9 Hz) ; Fc-CH(H)-N) ; 2,68/2,51 ppm (2H ; m ; N-CH₂-(CH₃)) ; 1,48 ppm (3H ; d (J = 6,4Hz) ; CH₃-(CH)) ; 1,05 ppm (3H ; t (J = 7,1 Hz) ; CH₃-(CH₂)).

Synthèse du 1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]propanol 521] Par action de l'éthyllithium sur le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénecaraldéhydea) Synthèse de l'éthyllithium

Le lithium (160 mg ; 23 mmol) est rapidement pesé puis de l'éther (10 ml), préalablement séché sur sodium, est ajouté. L'ensemble est plongé dans un bain acétone/carboneige réglé à - 40°C. Le bromure d'éthyle (0,75 ml ; 10 mmol) est additionné goutte à goutte. Le ballon est mis régulièrement dans la cuve à ultrasons, afin de décaper le métal. La solution devient grise.

b) Réaction de l'éthyllithium sur l'aldéhyde

Le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénecaraldéhyde (542 mg ; 2 mmol), préalablement dissout dans un minimum d'éther sec (15 ml) est injecté goutte à goutte. Dès que l'addition est terminée, la solution est hydrolysée à l'aide d'éther diéthylique (20 ml) puis d'eau distillée (15 ml).

L'aminoalcool est extrait à l'éther diéthylique (2 x 30 ml) puis les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Rendement : 95%

e.d. : 81%

2] Par action du bromure d'éthylmagnésium sur le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocène carbaldéhyde

a) synthèse de bromure d'éthylmagnésium

Le magnésium (496 mg ; 20,67 mmol) et un peu de bromure d'éthyle (0,2 ml ; 2,7 mmol) sont mis dans un ballon. Le magnésium est écrasé à l'aide d'une baguette de verre pour démarrer la réaction. Dès le début de l'ébullition, un réfrigérant à eau est adapté. Le bromure d'éthyle (1,3 ml ; 17,4 mmol), dilué dans l'éther sec (1 ml), est additionné goutte à goutte pour maintenir l'ébullition, puis on laisse revenir la solution à température ambiante.

b) réaction du bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde

Le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénecarbaldéhyde (542 mg ; 2 mmol), dissout dans un minimum d'éther sec (15 ml), est injecté goutte à goutte.

Lorsque l'addition est terminée, la solution est hydrolysée en versant le contenu du ballon dans un bécher contenant du NH_4Cl (1,1 g ; 20,5 mmol) dissout dans un mélange eau/glace (20 ml/50 g).

L'alcool est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml). Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (7 éther ; 2 hexane ; 1 triéthylamine).

Rendement : 91%

e.d. : 94%

3] Par action du diéthylzinc sur le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénecarbaldéhyde

Le ballon contenant le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénecarbaldéhyde (135 mg ; 0,5 mmol) est mis sous courant d'azote 5 minutes, puis le toluène sec (5 ml) est ajouté. Après 5 minutes sous azote, le diéthylzinc (1 ml ; 1 mmol) est injecté goutte à goutte.

Dès que l'addition est terminée, la solution est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 1N. Après séparation, la neutralisation de la phase aqueuse est faite à l'aide de soude 1N. L'extraction

de l'aminoalcool se fait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml) puis les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Rendement : 98%

e.d. > 98%

4] Par condensation directe du propanal sur le ferrocényllithium

Le ferrocényllithium (synthétisé selon le mode opératoire appliqué à la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine) (1,34 mmol) en solution dans l'éther sec (5 ml) est purgé sous azote 5 minutes.

Le propanal (100 µl ; 1,38 mmol) est injecté et la réaction est laissée 6h sous agitation à température ambiante.

Après hydrolyse et extraction à l'éther diéthylique (2 x 20 ml), la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Rendement : 25%

Huile jaune

M = 301

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

diastéréoisomère majoritaire des expériences 1-2-4 et diastéréoisomère unique du 3

4,66 ppm (1H ; dd (J = 9,4 Hz et 3,5 Hz) ; CHCH₂CH₃) ; 4,22 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,06 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,04 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,00 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,90 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,75 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,15 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂) ; 2,00/1,90 ppm (1H ; m ; CH-CH(-H)-CH₃) ; 1,80/1,65 ppm (1H ; m ; CH-CH(-H)-CH₃) ; 1,21 ppm (3H ; t (J = 7,1Hz) ; CH₃-CH₂).

diastéréoisomère minoritaire des expériences 1-2-4

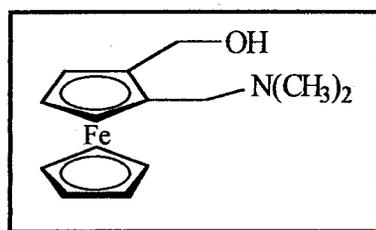
4,22 ppm (1H ; dd ($J = 9,4$ Hz et $3,5$ Hz) ; CHCH_2CH_3) ; 4,18 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,06 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,04 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,01 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,86 ppm (1H ; d ($J = 12,4$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,76 ppm (1H ; d ($J = 12,4$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,15 ppm (6H ; s ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,00/1,75 ppm (2H ; m ; $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 1,21 ppm (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; CH_3-CH_2).

SM m/e :

dep ei (%)

301 : M^+ (100) ; 256 (94,6) ; 242 : $(\text{M} - \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)^+$ (29,1) ; 199 : FcCH_2^+ (31,0) ; 56 : Fe^+ (19,1).

Synthèse du (S)-2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol 5



Le mode opératoire de la page 169 est appliqué sur l'alcool racémique en présence de lipases *Candida cylindracea*. L'ester (S) est isolé avec un rendement de 48% et un excès énantiomérique de 86%.

Dans un erlen, le (S)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylacétate (0,89 g ; 2,82 mmol) est dilué dans le *t*-butylméthyléther (50 ml). Les lipases CCL (4 g) et le *n*-BuOH (1,8 ml ;

20 mmol) sont ajoutés, puis l'eren est bouché. Après l'avoir plongé dans un bain d'huile régulé à 45°C, la réaction est laissée 48h sous agitation à 300 trs/mn.

La solution est filtrée et le solvant évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (8 éther ; 1 hexane ; 1 triéthylamine pour l'ester et 9 acétate de méthyle ; 0,5 triéthylamine ; 0,5 méthanol pour l'alcool).

Huile jaune

M = 273

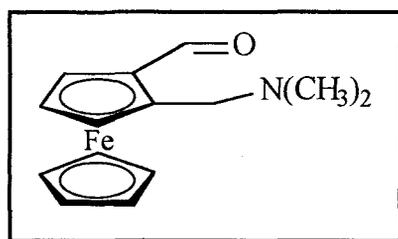
Rendement = 53%

$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (1;CHCl₃)

e.e. > 98%

Caractéristiques spectroscopiques identiques à l'alcool racémique (p 169).

Synthèse du (S)-2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocènealdéhyde 2



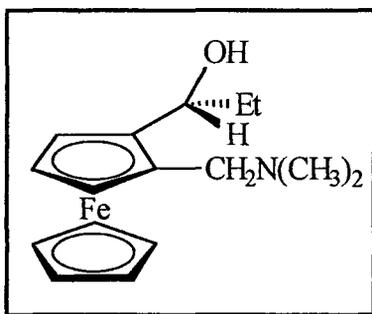
Mode opératoire identique à celui de l'énantiomère (R) (page 172).

$[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ (1;CHCl₃)

e.e. > 98%

Caractéristiques spectroscopiques identiques à l'aldéhyde racémique (p 167).

Synthèse du (S,1R)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]propanol 52



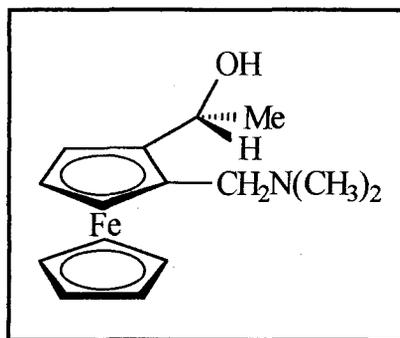
Mode opératoire identique à celui de l'alkylation de l'aldéhyde racémique (p 208).

Rendement = 98%

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (1;CHCl₃)

e.d. > 98%

Caractéristiques spectroscopiques identiques à celles du diastéréoisomère majoritaire (p 209).

Synthèse du (S,1R)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthanol 53

Mode opératoire identique à celui de la condensation du Et_2Zn sur l'aldéhyde (même concentration, même volume injecté) (p 208).

Huile jaune

$M = 287$

Rendement = 98%

$[\alpha]_D^{20} = +43,4^\circ$ (1; CHCl_3)

e.d. > 98%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

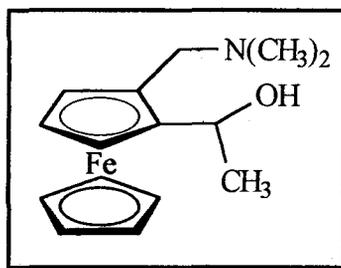
4,97 ppm (1H ; q ($J = 6,3$ Hz) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$) ; 4,22 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,07 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,04 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,89 ppm (1H ; d ($J = 12,6$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,75 ppm (1H ; d ($J = 12,6$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,15 ppm (6H ; s ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 1,50 ppm (3H ; d ($J = 6,3$ Hz) ; CH_3-CH).

SM m/e :

dep ei (%)

287 : M^+ (56,9) ; 270 : $(\text{M}-\text{OH})^+$ (19,8) ; 243 : $(\text{M}-\text{N}(\text{CH}_3)_2)^+$ (100) ; 199 : $(\text{M}-\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3\text{CHO})^+$ (32,7).

Synthèse du (*R*)-1-[(2-*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthanol 53



Mode opératoire identique à celui de la page 175, à partir du (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénecarbaldéhyde.

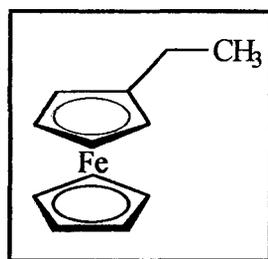
Caractéristiques physiques et spectroscopiques identiques.

Oxydation des 2 diastéréoisomères du (*R*)-1-[(2-*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthanol

Le même mode opératoire que pour l'oxydation de l'ainoalcoool 5 est utilisé (page 172).

Temps de réaction : 1h

Synthèse du ferrocényléthane 55



Dans un ballon est préparé un amalgame Zn/HgCl₂ : le zinc (10 g ; 153 mmol) et le chlorure mercurique (1 g ; 3,68 mmol) sont mis sous agitation. L'acide chlorhydrique 36% (1,2 ml ; 107 mmol) et l'eau (12,4 ml) sont aussitôt ajoutés.

Après 5 mn de réaction, l'agitation est arrêtée et la phase aqueuse éliminée. De nouveau de l'acide chlorhydrique (7,2 ml ; 648 mmol) et de l'eau (13,2 ml) sont additionnés. De l'éthanol (50 ml) puis la ferrocénylméthylcétone (2,8 g ; 10 mmol) sont ajoutés.

L'ensemble est surmonté d'un réfrigérant à eau puis la solution est portée à ébullition (90°C). Dès que l'ébullition commence, une solution d'HCl 36% (5 ml ; 450 mmol) diluée dans l'éthanol (10 ml) est additionnée goutte à goutte, pendant 30 minutes. La solution est ensuite laissée 1h à reflux puis refroidie et versée dans un bain d'eau distillée (200 ml).

Le ferrocényléthane est extrait à l'éther diéthylique (2 x 40 ml). Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit obtenu ne nécessite pas de purification sur colonne chromatographique de gel de silice.

Huile orange

M = 214

Rendement = 100%

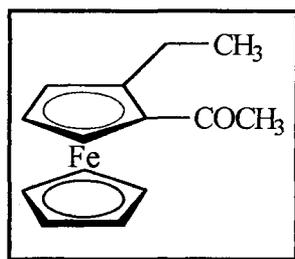
RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,10 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,07 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,05 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 2,33 ppm (2H ; q (J = 7,5 Hz) ; CH₂-CH₃) ; 1,16 ppm (3H ; t (J = 7,5 Hz) ; CH₃-CH₂).

SM m/e :

dep ei (%)

214 : M⁺ (100,00) ; 182 (57) ; 175 (59) ; 147 (45).

Synthèse de la 2-(éthyl)ferrocénylméthylcétone 56

Le ferrocénylthane (1,905 g ; 8,9 mmol) est dilué dans le dichlorométhane (25 ml). Le ballon est surmonté d'un réfrigérant sur lequel est placée une ampoule à addition. Celle-ci contient le mélange acétylant : le chlorure d'acétyle (896 μ l ; 12,6 ml) et le chlorure d'aluminium (III) (1,58 g ; 11,8 mmol) dilués dans le dichlorométhane (25 ml). Ce mélange est additionné goutte à goutte pendant 1h puis la solution est laissée 1h sous agitation à température ambiante.

L'hydrolyse est effectuée goutte à goutte puis le composé est extrait à l'éther diéthylique (2 x 30 ml).

Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (3 éther ; 7 hexane).

Huile rouge

M = 256

Rendement = 10%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

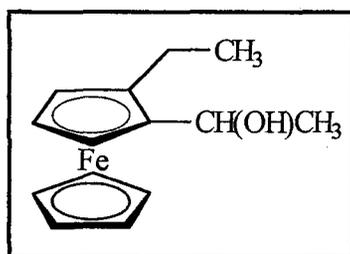
4,61 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,45 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,33 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,15 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 2,80 ppm (1H ; m ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{CH}_3$) ; 2,66 ppm (1H ; m ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{CH}_3$) ; 2,41 ppm (3H ; s ; CH_3CO) ; 1,17 ppm (3H ; t (J = 7,5 Hz) ; $\underline{\text{CH}}_3-\text{CH}_2$).

SM m/e :

dep ei (%)

256 : M^+ (83,57) ; 213 : $(M - COCH_3)^+$ (100,00) ; 121 (47,09).

Synthèse du 1-(2-éthyl)ferrocényléthanol 58



La 2-(éthyl)ferrocénylméthylcétone (512 mg ; 2 mmol) est diluée dans le méthanol (20 ml). Le borohydrure de sodium est ajouté jusqu'à décoloration de la solution et disparition de la cétone en CCM. L'excès éventuel de $NaBH_4$ est ensuite détruit par ajout d'eau distillée puis l'alcool est extrait au dichlorométhane (2 x 20 ml).

Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (5 éther ; 5 hexane).

Huile jaune

$M = 258$

Rendement = 30% pour le diastéréoisomère I et 40% pour le II

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

diastéréoisomère I

4,61 ppm (1H ; q ($J = 6,4$ Hz) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$) ; 4,21 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,14 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,13 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,04 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 2,45/2,25 ppm (2H ; m ; CH_2-CH_3) ; 1,33 ppm (3H ; d ($J = 6,4$ Hz) ; CH_3-CH) ; 1,14 ppm (3H ; t ($J = 7,5$ Hz) ; CH_3-CH_2).

diastéréoisomère II

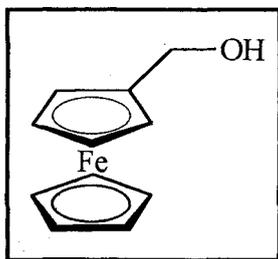
4,78 ppm (1H ; q ($J = 6,5$ Hz) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$) ; 4,16 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,12 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,07 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,05 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 2,55/2,40 ppm (2H ; m ; CH_2-CH_3) ; 1,56 ppm (3H ; d ($J = 6,5$ Hz) ; CH_3-CH) ; 1,19 ppm (3H ; t ($J = 7,5$ Hz) ; CH_3-CH_2).

Oxydation des 2 diastéréoisomères du 1-(2-éthyl)ferrocényléthanol

Le même mode opératoire que pour l'oxydation des aminoalcools est utilisé (page 172).

Temps de réaction : $\frac{1}{4}$ h

Synthèse du ferrocénylméthanol 59



Le ferrocénylcarbaldéhyde (2,14 g ; 10 mmol) est dilué dans le méthanol (30 ml) et le borohydrure de sodium est additionné jusqu'à disparition de l'aldéhyde en CCM.

La solution est hydrolysée puis l'alcool est extrait au dichlorométhane (2 x 30 ml).

Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit ne nécessite pas de purification sur colonne chromatographique.

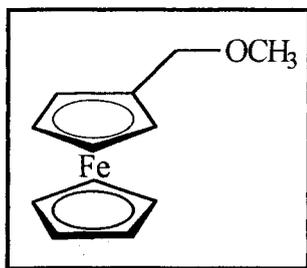
Cristaux jaunes ($T^{\circ}\text{f} = 81^{\circ}\text{C}$)

$M = 216$

Rendement = 100%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,33 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,24 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,18 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,17 ppm (2H ; s ; Cp- CH_2O).

Synthèse du 1-ferrocénylméthoxyméthane 60

Le ferrocénylméthanol (2,16 g ; 10 mmol) est dissout dans le méthanol (20 ml). L'acide acétique glacial (500 μ l ; 8,7 mmol) est ajouté puis le ballon est surmonté d'un réfrigérant à eau. La solution est portée à reflux (85°C) pendant 4h. Le chauffage est ensuite retiré puis dès le retour à température ambiante, la neutralisation est effectuée par une solution saturée de potasse.

L'éther est extrait à l'éther diéthylique (2 x 30 ml). Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite.

Huile jaune

M = 230

Rendement = 100%

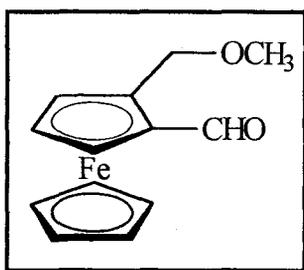
RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,38 ppm (4H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,15 ppm (2H ; s ; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 4,14 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,32 ppm (3H ; s ; $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

SM m/e :

dep ei (%)

230 : M^+ (100,00) ; 199 : $(\text{M} - \text{OCH}_3)^+$ (15,45) ; 122 (60,87).

Synthèse du 2-(méthoxyméthyl)ferrocènealdéhyde 61

Le 1-ferrocénylméthoxyméthane (2,30 g ; 10 mmol) est mis sous azote. L'éther séché sur sodium (30 ml) est injecté et la solution est remise sous azote. Le *t*-BuLi (10 ml ; 15 mmol) est additionné goutte à goutte et la solution est saturée en azote.

Après 1h de réaction à température ambiante, la *N,N*-diméthylformamide est additionnée et la solution est hydrolysée après 5 minutes.

L'aldéhyde est extrait à l'éther diéthylique (2 x 30 ml). Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (5 éther ; 5 hexane).

Huile rouge

M = 258

Rendement = 80%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

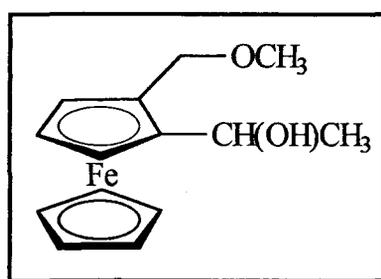
10,08 ppm (1H ; s ; CHO) ; 4,78 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,68 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,64 ppm (1H ; d (J = 11,6 Hz) ; CH(-H)OCH₃) ; 4,56 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,41 ppm (1H ; d (J = 11,6 Hz) ; CH(-H)OCH₃) ; 4,25 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,39 ppm (3H ; s ; OCH₃).

SM m/e :

dep ei (%)

258 : M⁺ (100,00) ; 152 (26,05) ; 122 (49,41) ; 56 : Fe⁺ (41,68),

Synthèse du 1-[2-(méthoxyméthyl)ferrocényl]éthanol 62



Le 2-(méthoxyméthyl)ferrocèncarbaldéhyde (516 mg ; 2 mmol) est mis sous azote puis dilué dans l'éther diéthylique (20 ml). Après 5 mn de purge de l'air sous azote, le méthyllithium (1,87 ml ; 3 mmol) est additionné goutte à goutte.

La solution est hydrolysée après 15 minutes et l'alcool est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml). Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (3 éther ; 7 hexane).

Huile jaune

M = 274

Rendement = 90%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

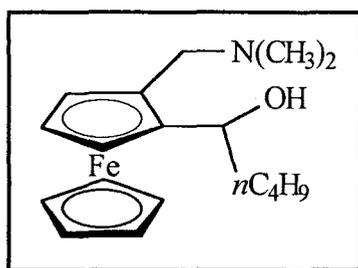
Le spectre obtenu est peu exploitable dans la zone ferrocénique à cause de la présence des 2 diastéréoisomères.

4,91 ppm (1H ; q ($J = 6,5$ Hz) ; $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ dia. majo.) ; 4,69 ppm (1H ; d ($J = 11$ Hz) ; $\text{CH}(-\text{H})\text{OCH}_3$ dia. majo.) ; 4,60 ppm (1H ; q ($J = 6,5$ Hz) ; $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ dia. mino.) ; 4,41 ppm (1H ; d ($J = 11$ Hz) ; $\text{CH}(-\text{H})\text{OCH}_3$ dia. mino.) ; 4,3/4,0 ppm (5H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué et 2 $\text{CH}(-\text{H})\text{OCH}_3$ dia. majo. et mino.) ; 4,21 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,34 ppm (3H ; s ; CH_3O dia. majo.) ; 3,33 ppm (3H ; s ; CH_3O dia. mino.) ; 1,53 ppm (3H ; d ($J = 6,5$ Hz) ; CH_3-CH dia. majo.) ; 1,40 ppm (3H ; d ($J = 6,5$ Hz) ; CH_3-CH dia. mino.).

Oxydation des 2 diastéréoisomères du 1-[2-(méthoxyméthyl)ferrocényl]éthanol

Le même mode opératoire que pour l'oxydation des aminoalcools est utilisé (page 172).

Synthèse du (*R*)-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]pentanol 63



Mode opératoire identique à celui de la page 175 avec :

- le (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde (542 mg ; 2 mmol)
- le *n*-BuLi (1,5 ml ; 3 mmol) à la place du MeLi

Huile jaune

M = 329

Rendement = 92%

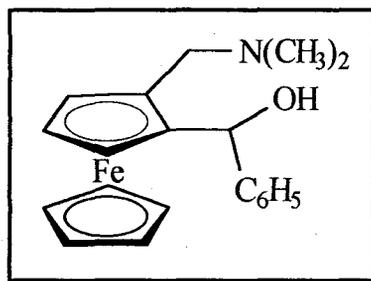
RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,75 ppm (1H ; dd (J = 9,2 Hz et J = 3,1 Hz) ; $\underline{\text{CH}}-\text{C}_4\text{H}_9$ dia majo.) ; 4,29 ppm (1H ; dd (J = 9,2 Hz et J = 3,1 Hz) ; $\underline{\text{CH}}-\text{C}_4\text{H}_9$ dia mino.) ; 4,20 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,15 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,04 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,00 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,90 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{N}$ dia majo.) ; 3,86 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{N}$ dia mino.) ; 2,78 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{N}$ dia mino.) ; 2,75 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(-\text{H})-\text{N}$ dia majo.) ; 2,15 ppm (6H ; s ; -N(CH₃)₂) ; 1,95/1,80 ppm (2H ; m ; CH₂ du groupe butyle) ; 1,78/1,61 ppm (2H ; m ; CH₂ du groupe butyle) ; 1,60/1,37 ppm (2H ; m ; CH₂ du groupe butyle) ; 1,00 ppm (3H ; t (J = 7,1 Hz) ; $\underline{\text{CH}}_3-\text{CH}_2$).

SM m/e :

MALDI TOF : matrice thap

329 : M⁺ ; 312 : (M - OH)⁺ ; 285 : (M - N(CH₃)₂)⁺.

Synthèse du (R)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-1-phénylméthanol 64

Mode opératoire identique à celui de la page 175 avec :

- le (R)-2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocénecarbaldéhyde (542 mg ; 2 mmol)
- le PhLi (1,66 ml ; 3 mmol) à la place du MeLi

Huile jaune

M = 349

Rendement = 92%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

7,6/7,3 ppm (5H ; m ; C₆H₅) ; 5,92 ppm (1H ; s ; CH-C₆H₅ dia. majo.) ; 5,46 ppm (1H ; s ; CH-C₆H₅ dia. mino.) ; 4,10 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué dia. majo.) ; 4,06 ppm (6H ; s ; 5H ferrocénique, Cp non substitué dia. majo. + 1H ferrocénique, Cp substitué dia. mino.) ; 4,02 ppm (1H ; d (J = 12,6 Hz) ; Cp-CH(-H)-N dia. majo.) ; 4,00 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué dia. mino.) ; 3,95 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué dia. mino.) ; 3,95 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué dia. majo.) ; 3,88 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp substitué dia. mino.) ; 3,83 ppm (1H ; d (J = 12,6 Hz) ; Cp-CH(-H)-N dia. mino.) ; 3,47 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué dia. majo.) ; 2,86 ppm (1H ; d (J = 12,6 Hz) ; Cp-CH(-H)-N dia. majo.) ; 2,84 ppm (1H ; d (J = 12,6 Hz) ; Cp-CH(-H)-N dia. mino.) ; 2,23 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂ dia. majo.) ; 2,18 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂ dia. mino.).

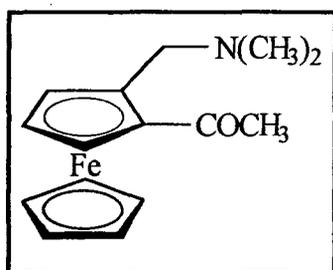
SM m/e :

dep ei (%)

349 : M⁺ (61,94) ; 304 (100,00) ; 242 : (FcCH₂N(CH₃)₂)⁺ (17,63) ; 167 (33,30).

Synthèse de la (R)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylcétone 54
et du (R,1S)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]éthanol 53

Mode opératoire identique à celui de la page 214, avec le (R)-1-[2-(N,N-diméthylamino-méthyl)ferrocényl]éthanol comme composé de départ.



Caractéristiques physiques et spectroscopiques identiques à celles de la cétone racémique (page 177).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

203,00 ppm (CO) ; 95,02 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 86,51 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 75,51 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 72,00 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 70,44 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 70,41 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 57,28 ppm (Fc-CH₂-N) ; 45,07 ppm (N(CH₃)₂) ; 28,58 ppm (CH₃CO).

Analyse élémentaire :

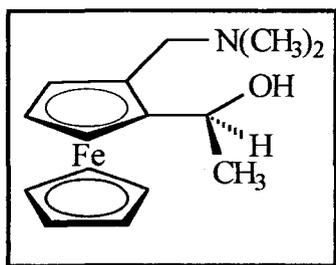
calculé (%) : C : 63,17 H : 6,72 N : 4,91

trouvé (%) : C : 63,52 H : 6,51 N : 4,89

Rendement = 27%

$[\alpha]_D^{20} = + 403^\circ$ (0,265; CHCl₃)

e.e. > 98%



Caractéristiques physiques et spectroscopiques identiques à celles du diastéréoisomère majoritaire (page 176).

RMN ^{13}C : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

92,14 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 83,78 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 70,76 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 68,98 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 66,17 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 65,33 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 64,24 ppm ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$) ; 58,20 ppm ($\text{Fc}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$) ; 44,32 ppm ($\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 19,41 ppm ($\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}$).

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 62,73	H : 7,37	N : 4,87
trouvé (%) : C : 62,80	H : 7,35	N : 4,86

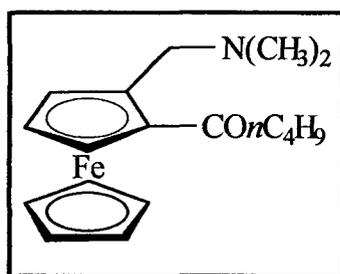
Rendement = 70%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43^\circ$ (0,8 ; CHCl_3)

d.e. > 98%

Synthèse de la (R)-(n-butyl)[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]cétone 65
et du (R,1S)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]pentanol 63

Mode opératoire identique à celui de la page 214, avec le (R)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]pentanol comme composé de départ.



Huile orange

M = 327

Rendement = 30%

$[\alpha]_D^{20} = + 303^\circ$ (0,3 ; CHCl₃)

e.e. > 98%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,66 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,54 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,40 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,15 ppm (1H ; d (J = 12,7 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 4,13 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,21 ppm (1H ; d (J = 12,7 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,9/2,75 ppm (1H ; m ; CO-CH(-H)-Pr) ; 2,75/2,58 ppm (1H ; m ; CO-CH(-H)-Pr) ; 2,24 ppm (N(CH₃)₂) ; 1,75/1,6 ppm (2H ; m ; (CO-CH₂)-CH₂CH₂-(CH₃)) ; 1,5/1,35 ppm (2H ; m ; (CO-CH₂)-CH₂CH₂-(CH₃)) ; 0,97 ppm (3H ; t (J = 7,3 Hz) ; CH₃-CH₂).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

203,15 ppm (CO) ; 96,12 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 86,58 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 75,24 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 71,22 ppm (C

ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 70,30 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 57,34 ppm (Fc-CH₂-N) ; 45,09 ppm (N(CH₃)₂) ; 40,08 ppm (CO-CH₂-CH₂) ; 26,32 ppm (CH₂-CH₂-CH₂) ; 22,63 ppm (CH₂-CH₂-CH₃) ; 14,04 ppm (CH₃-CH₂).

SM m/e :

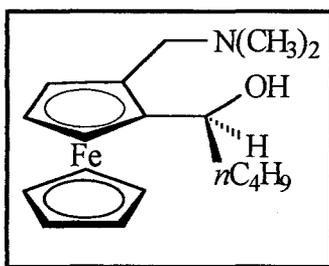
MALDI TOF : matrice thap

328 : MH⁺ ; 283 : (M - (N(CH₃)₂)⁺) ; 270 : (M - C₄H₉)⁺.

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 66,06 H : 7,70 N : 4,28

trouvé (%) : C : 66,30 H : 7,41 N : 4,32



Caractéristiques physiques et spectroscopiques identiques à celles du diastéréoisomère majoritaire (page 224).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

92,05 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 83,62 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 70,61 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 69,01 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 68,02 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 66,54 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 65,39 ppm (CH-*n*Bu) ; 58,23 ppm (Fc-CH₂-N) ; 44,32 ppm (N(CH₃)₂) ; 33,68 ppm (CH(OH)-CH₂-CH₂) ; 28,90 ppm (CH₂-CH₂-CH₂) ; 22,94 ppm (CH₂-CH₂-CH₃) ; 14,22 ppm (CH₃-CH₂).

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 65,66 H : 8,26 N : 4,25

trouvé (%) : C : 65,45 H : 8,27 N : 4,28

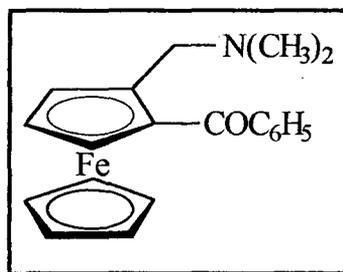
Rendement = 65%

$[\alpha]_D^{20} = -146^\circ$ (0,62 ; CHCl₃)

e.d. > 98%

Synthèse de la (R)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]phénylcétone **66**
et du (R,1S)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-1-phénylméthanol **64**

Mode opératoire identique à celui de la page 214, avec le (R)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-1-phénylméthanol comme composé de départ.



Huile rouge

M = 347

Rendement = 27%

$[\alpha]_D^{20} = -285^\circ$ (0,1;CHCl₃)

e.e. > 98%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

7,82 ppm (2H ; d ($J = 6,3$ Hz) ; C_6H_5) ; 7,53 ppm (1H ; t ($J = 6,3$ Hz) ; C_6H_5) ; 7,44 ppm (2H ; t ($J = 6,3$ Hz) ; C_6H_5) ; 4,65 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,51 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,43 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,17 ppm (1H ; d ($J = 13$ Hz) ; Cp- $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 4,14 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,42 ppm (1H ; d ($J = 13$ Hz) ; Cp- $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 2,24 ppm (6H ; s ; $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

201,00 ppm (CO) ; 140,42 ppm (C_6H_5 , C substitué) ; 131,48 ppm (C_6H_5 , C position méta) ; 128,20 ppm (C_6H_5 , C position ortho) ; 128,00 ppm (C_6H_5 , C position para) ; 88,52 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 75,49 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 72,75 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 70,31 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 70,30 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 57,03 ppm (Fc- $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 45,07 ppm ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

SM m/e :

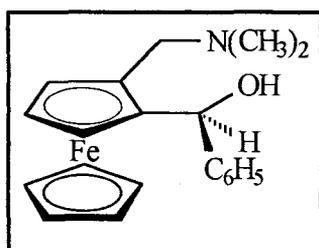
MALDI TOF : matrice dhb

347 : M^+ ; 302 : $(\text{M} - \text{N}(\text{CH}_3)_2)^+$; 177.

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 69,18 H : 6,09 N : 4,03

trouvé (%) : C : 68,87 H : 6,20 N : 4,10



Caractéristiques physiques et spectroscopiques identiques à celles du diastéréoisomère majoritaire (page 225).

RMN ^{13}C : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

141,9 ppm (C_6H_5 , C substitué) ; 127,87 ppm (C_6H_5 , C position méta) ; 127,20 ppm (C_6H_5 , C position ortho) ; 127,11 ppm (C_6H_5 , C position para) ; 93,42 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 83,20 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 71,59 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 70,91 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 69,19 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 69,02 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 64,32 ppm ($\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$) ; 58,31 ppm ($\text{Fc}-\text{CH}_2-\text{N}$) ; 44,27 ppm ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 68,78 H : 6,64 N : 4,01

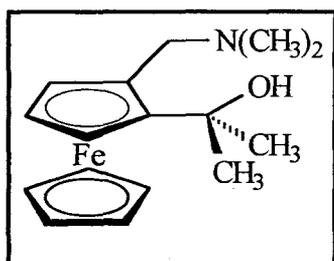
trouvé (%) : C : 68,78 H : 6,63 N : 4,02

Rendement = 65%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -176^\circ$ (0,5 ; CHCl_3)

e.d. > 98%

Synthèse du (*R*)-2-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]propan-2-ol 67



Le ballon contenant la (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthylcétone (100 mg ; 0,33 mmol) est mis sous azote. L'éther sec (10 ml) est ajouté puis après 5 mn de nouveau sous azote, le méthyllithium (415 μ l ; 0,66 mmol) est additionné. Après 1 de réaction, la solution est hydrolysée.

L'aminoalcool est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 ml) puis les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na₂SO₄.

L'éther est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (7 éther ; 2 hexane ; 1 triéthylamine).

Huile jaune

M = 301

Rendement = 75%

$[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (0,6 ; CHCl₃)

e.e. > 98%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,12 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,05 ppm (1H ; d (J = 12,6 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 3,98 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,96 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 2,63 ppm (1H ; d (J = 12,6 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,14 ppm (6H ; s ; -N(CH₃)₂) ; 1,72 ppm (3H ; s ; Cp-C(-CH₃)-CH₃) ; 1,38 ppm (3H ; s ; Cp-C(-CH₃)-CH₃).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

98,26 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 80,74 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 70,66 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 69,21 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 67,18 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 64,93 ppm (C(CH₃)₂) ; 59,50 ppm (Fc-CH₂-N) ; 44,07 ppm (N(CH₃)₂) ; 32,68 ppm (CH₃-C(CH₃)) ; 31,81 ppm (CH₃-C(CH₃)).

SM m/e :

dep ei (%)

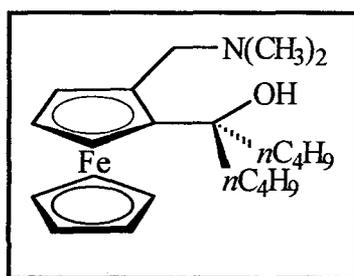
301 : M⁺ (87,14) ; 283 (100,00) ; 239 (60,38) ; 119 (42,47).

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 63,80 H : 7,70 N : 4,65

trouvé (%) : C : 63,99 H : 7,80 N : 4,60

Synthèse du (R)-5-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]nonan-5-ol 68



Mode opératoire identique à celui de la page 233 avec :

- la (R)-(*n*-butyl)[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]cétone (100 mg ; 0,31 mmol)
- le *n*-BuLi (306 μ l ; 0,62 mmol) à la place du méthyllithium

Huile jaune

M = 385

Rendement = 81%

$[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ (0,6 ; CHCl₃)

e.e. > 98 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

4,14 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,06 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 4,02 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,98 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,88 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 2,60 ppm (1H ; d (J = 12,4 Hz) ; Cp-CH(-H)-N) ; 2,15 ppm (6H ; s ; -N(CH₃)₂) ; 2/1,1 ppm (12H ; m ; 6 CH₂ des groupes butyles) ; 1,01 ppm (3H ; t (J = 7 Hz) ; CH₃-CH₂) ; 0,81 ppm (3H ; t (J = 7 Hz) ; CH₃-CH₂).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

99,12 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 80,84 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 73,55 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 70,22 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 69,25 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 67,90 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 65,11 ppm (C(*n*Bu)₂) ; 59,86 ppm (Fc-CH₂-N) ; 44,25 ppm (N(CH₃)₂) ; 42,79 ppm (CO-CH₂-CH₂) ; 42,16 ppm (CO-CH₂-CH₂) ; 26,78 ppm (CH₂-CH₂-CH₂) ; 25,90 ppm (CH₂-CH₂-CH₂) ; 23,67 ppm (CH₂-CH₂-CH₃) ; 23,19 ppm (CH₂-CH₂-CH₃) ; 14,34 ppm (CH₃-CH₂) ; 14,12 ppm (CH₃-CH₂).

SM m/e :

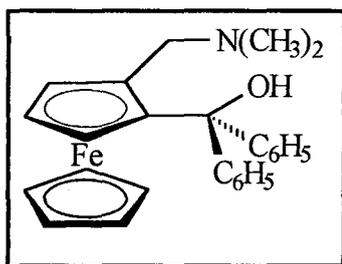
dep ei (%)

385 : M⁺ (36,54) ; 367 (32,53) ; 322 (62,81) ; 283 (100,00).

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 68,56 H : 9,15 N : 3,63

trouvé (%) : C : 68,21 H : 9,20 N : 3,70

Synthèse du (R)-1-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-1,1-diphénylméthanol69

Mode opératoire identique à celui de la page 233 avec :

- la (R)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]phénylcétone (100 mg ; 0,23 mmol)
- le PhLi (235 μ l ; 0,47 mmol) à la place du méthyllithium

Huile jaune

M = 425

Rendement = 78%

$[\alpha]_D^{20} = -169^\circ$ (0,4 ; CHCl₃)

e.e. > 98%

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

7,69/7,13 ppm (10H ; m ; 2 C₆H₅) ; 4,07 ppm (2H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,96 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 3,81 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,68 ppm (1H ; d (J = 13 Hz) ; Fc-CH(-H)-N) ; 2,67 ppm (1H ; d (J = 13 Hz) ; Fc-CH(-H)-N) ; 1,98 ppm (6H ; s ; N(CH₃)₂).

RMN ¹³C : CDCl₃ + D₂O

150,01 ppm, 147,32 ppm, 127,51 ppm, 127,30 ppm, 127,25 ppm, 127,12 ppm, 126,43 ppm, 126,29 ppm (2 C₆H₅) ; 96,24 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 82,20 ppm (C ferrocénique quaternaire) ; 77,59 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 70,71 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp substitué) ; 70,47 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non

substitué) ; 69,82 ppm (C ferrocénique tertiaire, Cp non substitué) ; 65,41 ppm ($\underline{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ;
59,13 ppm (Fc- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$) ; 44,27 ppm ($\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

SM m/e :

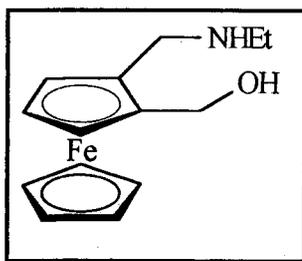
dep ei (%)

425 : M^+ (55,80) ; 380 (100,00) ; 242 (20,21).

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 73,41 H : 6,40 N : 3,29

trouvé (%) : C : 72,99 H : 6,50 N : 3,35

Synthèse du (*R*)-2-(*N*-éthylaminométhyl)ferrocénylméthanol 701) Synthèse de l'ammonium

Le (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (780 mg ; 2,86 mmol) est dissout dans l'acétone (30 ml) puis le ballon est bouché à l'aide d'un septum. Le iodure de méthyle (5,34 ml ; 85,7 mmol) est ajouté et la réaction est laissée 1h sous agitation à température ambiante. L'acétone est évaporée et un solide jaune est obtenu.

M = 415

Rendement = 98 %

2) Substitution du sel d'ammonium quaternaire

L'ammonium est dilué dans l'acétonitrile (20 ml) puis l'éthylamine en large excès (8 ml) est ajoutée ainsi qu'une pointe de spatule de K_2CO_3 . Le ballon est bouché puis la solution est chauffée à 40°C pendant 6h.

Après hydrolyse, l'aminoalcool est extrait au chloroforme (2 x 20 ml); puis le solvant est évaporé, après séchage sur Na_2SO_4 , sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (9 éther ; 1 triéthylamine).

Huile jaune

M = 273

Rendement = 60%

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (0,39 ; CHCl_3)

e.e. > 98%

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

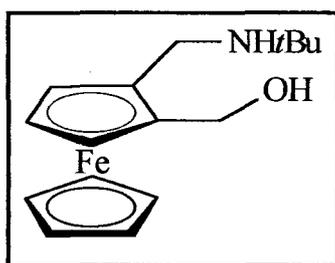
4,72 ppm (1H ; d ($J = 12,3$ Hz) ; $\text{CH}(-\text{H})\text{OH}$) ; 4,21 ppm (1H ; d ($J = 12,3$ Hz) ; $\text{CH}(-\text{H})\text{OH}$) ; 4,18 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,11 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,08 ppm (5H ; s ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,01 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,82 ppm (1H ; d ($J = 12,4$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 3,44 ppm (1H ; d ($J = 12,4$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 2,7/2,6 ppm (2H ; m ; N- CH_2-CH_3) ; 1,08 (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; CH_3-CH_2).

SM m/e

dep ei (%)

273 : M^+ (53,72) ; 228 (21,43) ; 91 (100).

Synthèse du (*R*)-2-[*N*-(*t*-butyl)aminométhyl]ferrocénylméthanol 71



Mode opératoire identique à celui du (*R*)-2-(*N*-éthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (p 238), en remplaçant l'éthylamine par la *t*-butylamine.

Conditions opératoires : 80°C, 3h.

Huile jaune

M = 301

Rendement = 55%

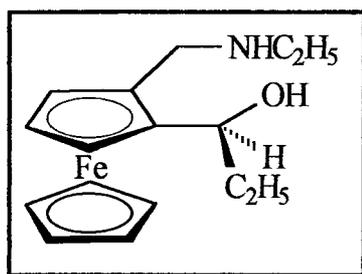
$[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (0,62 ; CHCl_3)

e.e. > 98 %

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,68 ppm (1H ; d ($J = 12,2$ Hz) ; $\text{CH}(-\text{H})\text{OH}$) ; 4,17 ppm (1H ; d ($J = 12,2$ Hz) ; $\text{CH}(-\text{H})\text{OH}$) ; 4,15 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,09 ppm (6H ; s ; H ferrocénique, Cp substitué + 5H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,00 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,65 ppm (1H ; d ($J = 11,8$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 3,44 ppm (1H ; d ($J = 11,8$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(-\text{H})-\text{N}$) ; 1,16 ppm (9H ; s ; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Synthèse du (*R,1S*)-1-[2-(*N*-éthylaminométhyl)ferrocényl]propanol 72



Mode opératoire identique à celui du (*R*)-2-(*N*-éthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (p 238), au départ du (*R,1S*)-1-[(2-*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]propanol.

Cristaux jaunes ($T^{\circ}f = 72^{\circ}C$)

$M = 301$

Rendement = 64%

$[\alpha]_D^{20} = -29^{\circ}$ (1 ; $CHCl_3$)

e.d. > 98 %

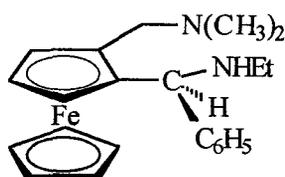
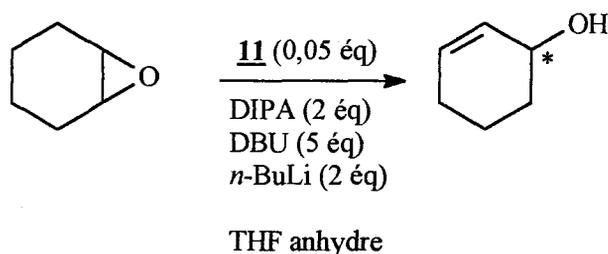
RMN 1H : $CDCl_3 + D_2O$

4,65 ppm (1H ; dd ($J = 9$ Hz et $J = 3,5$ Hz) ; $\underline{CH}(Et)OH$) ; 4,18 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,08 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 4,06 ppm (5H ; m ; H ferrocénique, Cp non substitué) ; 4,01 ppm (1H ; m ; H ferrocénique, Cp substitué) ; 3,83 ppm (1H ; d ($J = 12,3$ Hz) ; Cp- $\underline{CH}(-H)-N$) ; 3,42 ppm (1H ; d ($J = 12,3$ Hz) ; Cp- $\underline{CH}(-H)-N$) ; 2,62 ppm (2H ; m ; N- \underline{CH}_2-CH_3) ; 1,90 ppm (1H ; m ; $\underline{CH}(-H)-CH_3$) ; 1,73 ppm (1H ; m ; $\underline{CH}(-H)-CH_3$) ; 1,16 ppm (3H ; t ($J = 7,4$ Hz) ; CH_3) ; 1,07 (3H ; t ($J = 7,1$ Hz) ; CH_3).

SM m/e :

MALDI TOF : matrice thap

301 : M^+ ; 284 : $(M - OH)^+$; 257 : $(M - NHEt)^+$.

Ouverture asymétrique de l'oxyde de cyclohexène**11**

Dans un tube de Schlenk est placée la diamine **11** (18,8 mg ; 50 μ mol). Le tube de Schlenk est purgé sous azote puis sont additionnés : le THF anhydre (4 ml), la diisopropylamine (280 μ l ; 2 mmol) et le DBU (0,75 ml ; 5 mmol).

La solution est refroidie à 0°C puis le *n*-BuLi (1,25 ml ; 2 mmol) est injecté goutte à goutte. Après ½ h sous agitation à 0°C, l'oxyde de cyclohexène (100 μ l ; 1 mmol), préalablement dissout dans le THF anhydre (3,5 ml) est additionné.

Le mélange est laissé une nuit sous agitation à 0°C, sous atmosphère d'azote.

La solution est hydrolysée à l'aide d'une solution saturée de NH₄Cl (5 ml) et l'alcool est extrait à l'éther diéthylique (2 x 15 ml). La phase organique est ensuite lavée par une solution d'HCl 2M (2 x 5 ml), de l'eau (5 ml) et de l'eau saturée en sel (5 ml).

La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le cyclohexanol formé est racémique

La solution est ramenée à température ambiante et hydrolysée par l'HCl 2N (12,5 ml).

Le phényléthanol est extrait par le *t*-butylméthyléther (3 x 10 ml) puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄.

Le solvant est évaporé sous pression réduite.

L'alcool formé est racémique

CPV chirale :

gaz vecteur : azote

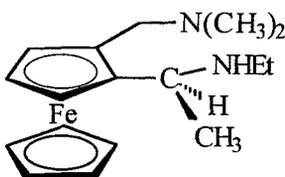
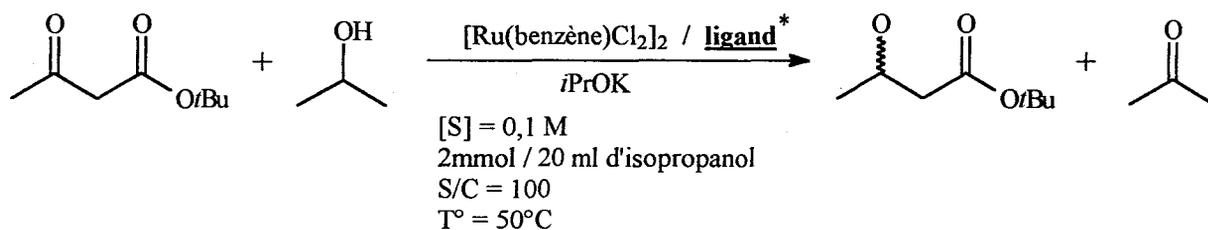
P = 0,55 bars

T° = 120 °C

=> énantiomère (*R*) : t_R = 6,9 mn

énantiomère (*S*) : t_R = 7,2 mn

Réaction de transfert d'hydrogène



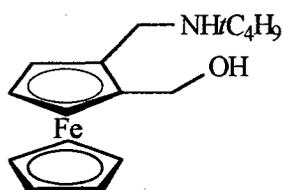
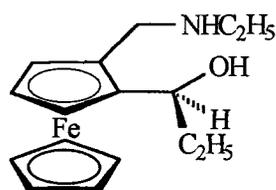
8

Dans un tube de Schlenk sont mis sous azote : [Ru(benzène)Cl₂]₂ (6,2 mg ; 0,02 mmol), la diamine **8** (12,5 mg ; 0,04 mmol) et l'isopropanol (5 ml), préalablement dégazé par 3 cycles de congélation-décongélation.

La solution est mise sous agitation 20mn à 50°C puis refroidie jusqu'à température ambiante.

Dans un second tube de Schlenk est placé le substrat (2 mmol) dissout dans l'isopropanol (14 ml). La solution est dégazée puis additionnée à la première. Enfin, une solution dégazée d'isopropylate de potassium (1 ml) est ajoutée.

Le ruthénium, ne pouvant se complexer, précipite sous sa forme métallique.

2122

Mode opératoire identique à celui de la diamine.

Aminoalcool 21 : 12 mg ; 0,04 mmol

22 : 12 mg ; 0,04 mmol

L'évolution de la réaction est suivie par CPV chirale.

La conversion est faible et l'hydroxyester synthétisé est racémique.

CPV chirale :

gaz vecteur : azote

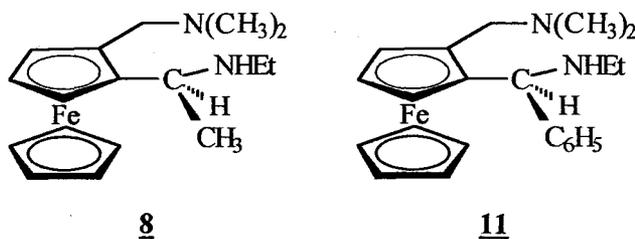
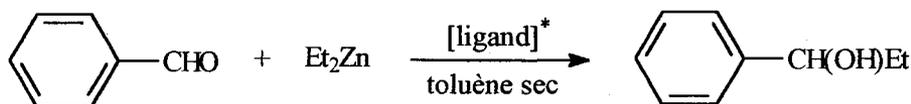
P = 0,8 bars

T° = 85 °C

=> énantiomère (*R*) : $t_R = 11,0$ mn

énantiomère (*S*) : $t_R = 11,9$ mn

Réaction d'alkylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc



La diamine (**8** (10,3 mg ; 33 μmol) ou **11** (12,4 mg ; 33 μmol)) est mise sous azote 5 minutes. Le toluène (5 ml), préalablement distillé sur sodium, est ajouté.

Le benzaldéhyde (35 mg ; 330 μmol) est injecté puis l'azote est laissé 2 minutes. Le diéthylzinc (0,66 ml ; 660 μmol) est additionné goutte à goutte.

Après 48h de réaction, la solution est hydrolysée à l'aide d'HCl 1N (10 ml) puis extraite à l'éther diéthylique (2 x 20 ml). Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le phénylpropanol est synthétisé avec 95% de rendement mais avec un e.e. nul.

RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

7,30 ppm (5H ; m ; C_6H_5) ; 4,58 ppm (1H ; t ($J = 6,6$ Hz) ; CH(OH)) ; 1,80 ppm (2H ; m ; $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 0,90 ppm (3H ; t ($J = 6,5$ Hz) ; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

CPV chirale :

gaz vecteur : azote

P = 0,75 bars

T° = 115 °C

=> énantiomère (R) : $t_R = 10,5$ mn

 énantiomère (S) : $t_R = 11,0$ mn

Le même mode opératoire est appliqué aux aminoalcools (66 μ mol : 2 (19,9 mg), 3 (18,9 mg), 5 (21,7 mg), 7 (23 mg), 9 (19,9 mg), 10 (25,4 mg) ; 11 (28 mg)).

La réaction est terminée dans ce cas en 4 heures.

Le phénylpropanol est synthétisé avec de bons rendements et de bons e.e.

BIBLIOGRAPHIE

Introduction Générale

- 1 - J.Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* , **1995**, 132, 5.
- 2 - a) M.Gardner, *The Ambidexterous Universe: Mirror Asymmetry and Time-Resolved Worlds, 2nd Ed*; Charles Scribner's Sons: New York, **1979**.
- b) *Chirality. From Weak Bosons to the alpha Helix*; R. Janoschek, Ed.; Springer: New York, **1991**.
- 3 - *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*; A.N. Collins; G.N. Sheldrake; J. Crosby, Eds.; Wiley ; New York, **1992**.
- 4 - *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*; E.J. Ariens; W. Soudijin; P.B.M.W.M. Timmermans, Eds.; Blackwell; Oxford, **1983**.
- 5 - M.J.Cannarsa, *Chemistry & Industry*, **1996**, May 20, 374.
- 6 - a) Houben - Weyl Methoden der Organischen Chemie, *Steeroselective Synthesis* (Eds: G. Helmchen, J. Mulzer, R.W. Hoffmann, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995-1996**, Vol.A.2.
- b) A.Richards, R.McCagne, *Chemistry & Industry*, **1997**, June 2, 422.
- 7 - D.Seebach, E. Hungerbühler, *Syntheses of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Syntheses) in Modern Synthetic Methods 1980*, R.Scheffold, Ed., p 94, Salle + Sauerländer, Frankfurt **1980**.
- 8 - J.Jacques, A. Colbert, S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* ; Wiley-Interscience: New-York, **1981**.
- 9 - D.Seebach, H.O.Kalinowski, *Nachr. Chem. Tech.* , **1976**, 24, 415.

- 10 - a) E.L.Eliel, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1503.
- b) E.L.Eliel in *Asymmetric Synthesis*; J.D.Morrison, Ed.; Academic: Orlando, **1983**; Vol.2, p 125-155.
- 11 - a) M.Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**.
- b) Houben - Weyl Methoden der Organischen Chemie, *Steoroselective Synthesis* (Eds: G. Helmchen, J. Mulzer, R.W. Hoffmann, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995-1996**, Vol.E21d-f.
- c) R.Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- d) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I.Ojima), VCH, Weinheim, **1993**.

Chapitre 1 : Rappels Bibliographiques

- 1 - M.North : *Contemporary Organic Synthesis*, **1994**, 1, 475 ; *ibid*, **1995**, 2, 269 ; *ibid*, **1996**, 3, 323, ; *ibid*, **1997**, 4, 326 ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1998**, 2959.
- 2 - A.L.Gutman, E.Meyer, E.Kalerin, F.Polyak, J.Sterling, *Biotechnology & Bioengineering*, **1992**, 40, 760.
- 3 - a) K.Saigo, N.Kubota, S.Takebayashi, M.Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 931.
- b) F.Glasbol, P.Steenbol, S.B.Sorenson, *Acta Chem. Scand.*, **1980**, 26, 3605.
- 4 - G.W.Gokel, I.K.Ugi, *J. Chem. Educ.*, **1972**, 49, 4, 294.
- 5 - M.Pallavicini, E.Valoti, L.Villa, O.Piccolo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 7, 1069.
- 6 - a) J.Wright, L.Frambes, P.Reeves, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, 476, 215.
- b) Y.Yamazaki, K.Hosono, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 39, 5313.
- c) A.Ohno, M.Yamane, T.Hayashi, N.Oguni, M.Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 10, 2495.
- 7 - a) E.A.Hill et S.H.Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3840.
- b) E.A.Hill et S.H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4216.
- 8 - M.Woltersdorf, R.Kranich, H.G.Schmalz, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 21, 7219.
- 9 - a) L.Schwink, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1, 25.
- b) L.Schwink, P.Knochel, *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 5, 950.
- c) L.Schwink, T.Ireland, K.Püntener, P.Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1143.

- 10 - E.J.Enholm, D.C.Forbes, D.P.Holub., *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 7, 981.
- 11 - N.Taniguchi, M.Uemura, *Synlett*, **1997**, 51.
- 12 - P.Mangency, T.Tejero, A.Alexakis, F.Grosjean, J.Normant, *Synthesis*, **1988**, 255.
- 13 - A.Alexakis, I.Aujard, P.Mangency, *Synlett*, **1998**, 873.
- 14 - a) H.U.Blaser, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 935.
 - b) J.W.Scott, *Asymmetric Synthesis, Vol 4* ; J.D.Morrison Ed., Academic Press, Orlando, FL, USA, **1984**, 1.
- 15 - D.Bhuniya, A.Dattagupta, V.K.Singh, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6108.
- 16 - P.O'Brien, P.Poumellec, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5619.
- 17 - G.Sekar, V.K.Singh, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2537.
- 18 - a) S.E.de Sousa, P.O'Brien, P.Poumellec, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 1483.
 - b) S.E.de Sousa, P.O'Brien, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 27, 4885.
- 19 - P.Saravanan, V.K.Singh, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 167.
- 20 - N.Langlois, T.P.Dang, H.B.Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 49, 4865.
- 21 - R.Becker, H.Brunner, S.Mahboobi, W.Wiegrebe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 995.
- 22 - J.Bakos, A.Orosz, B.Heil, M.Laghmari, P.Lhoste, D.Sinou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1684.
- 23 - a) F.Spindler, P.Pugin, H.-U.Blaser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 558.

- b) Y.N.C.Chan, J.A.Osborn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9400.
- 24 - a) M.J.Burk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8518.
- b) M.J.Burk, J.P.Martinez, J.E.Feaster, N.Cosford, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4399.
- 25 - C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8952.
- 26 - a) P.Schnider, G.Koch, R.Pretot, G.Wang, F.M.Bohnen, C.Kroger, A.Pfaltz, *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 887.
- b) A.Yamazaki, I.Achiwa, K.Horikawa, M.Tsurubo, K.Achiwa, *Synlett*, **1997**, 455.
- 27 - S.R.Landor, O.O.Sonola, A.R.Tatchell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 605.
- 28 - Y.Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3869.
- 29 - K.Sato, Y.Matsura, M.Inoue, T.Une, H.Osada, H.Ogawa, S.Mitsubishi, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1982**, *22*, 548.
- 30 - Y.Sakito, Y.Yoneyoshi, G.Suzukamo, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 233.
- 31 - F.R.W.P.Wild, J.Zsolnai, G.Huttner, H.H.Brintzinger, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *232*, 233.
- 32 - G.Demailly, G.Solladie, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *29*, 2471.
- 33 - J.C.G.van Niel, U.K.Pandit, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 6005.
- 34 - R.P.Polniaszek, L.W.Dillard, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 797.
- 35 - E.Juaristi, J.Escalante, J.L.Leon-Romo, A.Reyes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 715.
- 36 - D.Enders, H.Schubert, *Angew. Chem.*, **1984**, *96*, 368.

- 37 - R.Bloch, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1407.
- 38 - D.Enders, U.Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 12, 1895.
- 39 - K.Higashiyama, H.Inoue, T.Yamauchi, H.Takahashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 111.
- 40 - Y.Ukaji, T.Watai, T.Sumi, T.Fujisawa, *Chem. Lett.*, **1991**, 1555.
- 41 - a) G.Alvaro, D.Savoia, M.R.Valentinetti, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 12571.
 - b) Y.Hashimoto, N.Kobayashi, A.Kai, K.Saigo, *Synlett*, **1995**, 961.
- 42 - T.Kawate, Y.H.K.Yamaguchi, A.Nishida, M.Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, *44*, 1776.
- 43 - S.E.Denmark, T.Weber, D.W.Piotrowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2224.
- 44 - a) D.Enders, H.Schubert, C.Nübling, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 1109.
 - b) D.Enders, R.Lochtman, G.Raabe, *Synlett*, **1995**, 126.
 - c) D.Enders, R.Lochtman, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 689.
- 45 - T.Hayase, Y.Inoue, T.Shibata, K.Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 9, 2509.
- 46 - cf réf 14 a)
- 47 - a) K.Tomioka, I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6681.
 - b) K.Tomioka, I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 26, 3095.
 - c) I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, K.Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 7, 1603.
 - d) I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, K.Tomioka, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 15, 4429.
 - e) I.Inoue, M.Shindo, K.Koga, M.Kanai, K.Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 10, 2527.

- 48 - a) C.A.Jones, I.G.Jones, M.North, C.R.Pool, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 43, 7885.
- b) C.A.Jones, I.G.Jones, M.Mulla, M.North, L.Sartori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2891.
- 49 - a) S.Itsuno, H.Yanaka, C.Hachisuka, K.Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1341.
- b) S.Itsuno, M.Sasaki, S.Kuroda, K. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 7, 1507.
- 50 - a) S.E.Denmark, N.Nakajima, O.J.-C.Nicaise, A.M.Faucher, J.P.Edwards, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4884.
- b) S.E.Denmark, O.J.C.Nicaise, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 999.
- 51 - a) B.Ronan, S.Marchalin, O.Samuel, H.B.Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6101.
- b) S.G.Pyne, B.Diku, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1932.
- c) S.G.Pyne, A.R.Hajipour, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 9385.
- 52 - D.Lucet, T.Le Gall, C.Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 2580.
- 53 - E.T.Michalson, J.Szmuszkowicz, *Prog. Drug. Res.*, **1989**, 33, 135.
- 54 - M.S.Cannarsa, *Proceedings of the Chiral USA'97 Symposium ; Matrix*, **1997**.
- 55 - a) Z.Zubovics, L.Toldy, A.Varro, G.Rabloczky, M.Kurthy, P.Dvortsak, G.Jerkovich, E.Tomori, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1986**, 21, 370.
- b) H.E.Kendall, *Drugs of Today*, **1987**, 23, 399.
- c) S.L.Chase, G.E.Sloskey, *Clin. Pharm.*, **1987**, 6, 839.
- 56 - J.Szmuszkowicz, P.F.Von Voigtlander, M.P.Kane, *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 1230.
- 57 - K.S.Atwal, B.C.O' Reilly, E.P.Ruby, C.F.Turk, G.Aberg, M.M.Asaad, J.L.Bergey, S.Moreland, J.R.Powell, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 627.

- 58 - a) A.Forgione, *Drugs of the Future*, **1987**, *12*, 944.
 - b) I.Van Wijngaarden, C.G.Kruse, R.Van Hes, J.A.M.Van der Heyden, M.T.Tulp, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 2099.
- 59 - a) A.-C.Chang, A.E.Takemori, W.H.Ojala, W.B.Gleason, P.S.Portoghese, *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 4490.
 - b) G.A.Pinna, E.Gavini, G.Cignarella, S.Scolastico, P.Fadda, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, *30*, 515.
 - c) N.C.Law, W.Brose, *Chem. Ind.*, **1997**, 306.
- 60 - B.Rosenberg, L.Van Camp, J.E.Trosko, V.H.Mansour, *Nature*, **1969**, *222*, 385.
- 61 - L.H.DeRiemer, C.F.Meares, D.A.Goodwin, C.I.Diamanti, *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **1981**, *18*, 1517.
- 62 - U.Bierbach, T.W.Hambley, N.Farrell, *Inorg. Chem.*, **1998**, *37*, 708.
- 63 - M.A.Medkov, N.I.Steblevskaya, A.A.Smol'kov, E.V.Shumilina, V.V.Zheleznov, *Russian Journal of Inorg. Chem.*, **1997**, *42*, *8*, 1279.
- 64 - A.Alexakis, P.Mangeny, *Advanced Asymmetric Synthesis*; Stephenson, G.R., Ed; Chapman & Hall, **1996**, 93.
- 65 - a) J.F.Resch, J.Meinwald, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, *33*, 3159.
 - b) A.Alexakis, S.Mutti, J.F.Normant, P.Mangeny, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, *7*, 437.
- 66 - H.Brunner, H.Schiessling, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 125.
- 67 - a) A.Alexakis, P.Mangeny, I.Marek, F.Rose-Munch, E.Rose, A.Semra, F.Robert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8288.

- b) A.Alexakis, P.Mangeney, N.Lensen, J.-P.Tranchier, R.Gosmini, S.Raussou, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 531.
- 68 - C.Ganter, L.Brassat, B.Ganter, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 15, 2607.
- 69 - a) A.Alexakis, T.Kanger, P.Mangeney, F.Rose-Munch, A.Perrotey, E.Rose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1, 47.
- b) A.Alexakis, T.Kanger, P.Mangeney, F.Rose-Munch, A.Perrotey, E.Rose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 9, 2135.
- 70 - a) M.Uemura, Y.Hayashi, Y.Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 8, 1427.
- b) E.L.M.Cowton, S.E.Gibson (née Thomas), M.J.Schneider, M.H.Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 839.
- c) S.E.Gibson (née Thomas), P.Ham, G.R.Jefferson, M.H.Smith., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 2161.
- d) S.E.Gibson (née Thomas), P.Ham, G.R.Jefferson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 123.
- e) S.E.Gibson (née Thomas), P.O'Brien, E.Rahimian, M.H.Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 909.
- 71 - Y.Nishibayashi, Y.Arikawa, K.Ohe, S.Uemura, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1172.
- 72 - a) K.Tomioka, *Synthesis*, **1990**, 541.
- b) A.Togni, L.M.Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 497.
- c) F.Fache, B.Dunjic, P.Gamez, M.Lemaire, *Top. Catal.*, **1997**, *4*, 201.
- d) Y.L.Bennani, S.Hanessian, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 3161.
- e) M.Nakajima, I.Miyoshi, K.Kanamaya, S.Hashimoto, M.Noji, K.Koga, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2264.
- 73 - a) Z.Li, R.W.Quan, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5889.
- b) F.Simal, A.Demonceau, A.F.Noels, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3493.

- 74 - a) E.N.Jacobsen, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, 159.
- b) H.C.Kolb, M.S.VanHieuwenhze, K.B.Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483.
- c) E.J.Corey, M.C.Noë, M.J.Grogan, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4899.
- d) K.Hamachi, R Irie, C.Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4979.
- 75 - a) S.Kobayashi, M.Furuya, A.Ohtsubo, T.Mukaiyama, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 7, 635.
- b) S.Kobayashi, H.Uchiro, I.Shiina, T.Mukaiyama, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 9, 1761.
- 76 - a) T.Oriyama, K.Imai, T.Hosoya, T.Sano, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 397.
- b) T.Oriyama, K.Imai, T.Sano, T.Hosoya, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3529.

Chapitre 1 : Synthèse de diamines ferrocéniques

- 1 - D.Slocum, B.Rockett, C.R.Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1241.
- 2 - B.Delavaux-Nicot, Y.Guari, R.Mathieu, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 489, C87.
- 3 - J.K.Lindsay, C.R.Hauser, *J. Org. Chem.*, **1957**, 224, 355.
- 4 - R.Sanders, U.T.Mueller-Wersterhoff, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 512, 219.
- 5 - K.Schlögl, *Topics in stereochemistry*, **1967**, 1, 39.
- 6 - G.Nicolosi, A.Patti, R.Morrone, M.Piatelli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 7, 1275.
- 7 - a) C.H.Wong, G.M.Whitesides, "Enzymes in synthetic organic chemistry", *Tetrahedron Organic chemistry Series Vol 12*, Eds Baldwin & Magnus, Pergamon, **1994**.
- b) T.Itoh, Y.Takagi, H.Tsukube, *Trends in organic chemistry*, **1997**, 6, 1.
- c) K.Faber, *Biotransformations in organic chemistry*, 3rd Edn, Springer : Heidelberg, **1997**.
- 8 - a) K.Nakamura, Y.Hirose, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **1995**, 53, 668.
- b) J.B.Jones, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 13, 3351.
- 9 - R.D.Schmid, R.Verger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1608.
- 10 - C.S.Chen, S.H.Wu, G.Girdaukas, C.J.Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2812.
- 11 - B.Cambou, A.M.Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2687.

- 12 - a) M.Degueil-Castaing, B.De Jeso, S.Drouillard, B.Maillard, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 953.
 - b) Y.Wang, C.H.Wong, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3129.
- 13 - a) A.Zaks, A.M.Klibanov, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263, 3194.
 - b) A.Zaks, A.M.Klibanov, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263, 8017.
- 14 - L.K.P.Lam, R.A.H.F.Hui, B.Jones, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2047.
- 15 - U.T.Strauss, U.Felfer, K.Faber, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 107.
- 16 - a) P.Grochulski, Y.Li, J.D.Schrag, F.Bouthillier, P.Smith, D.Harrison, B.Rubin, M.Cyber, *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 12843.
 - b) S.Benjamin, A.Pandey, *Journal of Scientific & Industrial Research*, **1998**, 57, 1.
 - c) P.Berglund, M.Holmquist, K.Hult, *J. Mol. Catal. B:Enzymatic*, **1998**, 5, 283.
- 17 - a) A.N.Serreqi, R.J.Kazlauskas, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7609.
 - b) E.Mizuguchi, M.Takemoto, K.Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 1961.
 - c) P.Duhamel, P.Renouf, D.Cahard, A.Yebga, J.M.Poirier, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 2447.
- 18 - B.Bergar, K.Faber, *J Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1198.
- 19 - G.Nicolosi, R.Morrone, A.Patti, M.Piattelli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 753.
- 20 - D.Lambusta, G.Nicolosi, A.Patti, M.Piattelli, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1, 127.
- 21 - a) S.Patai, *The chemistry of carbon-nitrogen double bond; Interscience Publishers*; **1970**.
 - b) J.P.Adams, G.Robertson, *Contemporary Organic Synthesis*, **1997**, 4, 183.
 - c) J.P.Adams, *Contemporary Organic Synthesis*, **1997**, 4, 517.

- 22 - H.Schiff, *Ann. Chem.*, **1864**, 131, 118.
- 23 - J.Eisch, J.Sanchez, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1848.
- 24 - J.H.Billmann, K.M.Tai, *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 535.
- 25 - W.A.White, H.Weingarten, *J.Org.Chem.*, **1967**, 32, 213.
- 26 - a) R.Bonnet, T.R.Emerson, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4508.
 - b) K.Taguchi, F.H.Westheimer, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1570.
- 27 - F.Texier-Boullet, *Synthesis*, **1985**, 679.
- 28 - D.W.Slocum, T.R.Engelmann, C.Ernst, C.A.Jennings, W.Jones, B.Koonsvitsky, J.Lewis, P.Sheenkin, *J. Chem. Educ.*, **1969**, 46, 144.
- 29 - L.F.Battelle, R.Bau, G.W.Gokel, R.T.Okayama, I.K.Ugi, *J Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 482.
- 30 - a) E.A.Hill et S.H.Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3840.
 - b) E.A.Hill et S.H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4216.
- 31 - G.W.Gokel, D.Marquarding, I.K.Ugi, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 20, 3052.
- 32 - S.Malfait, L.Pelinski, L.Maciejewski, J.Brocard, *Synlett*, **1997**, 830.
- 33 - E.F.Pratt, T.P.McGovern, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 1540.
- 34 - D.Marquarding, H.Klusaceck, G. Gokel, P. Hoffmann, I.Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5389.
- 35 - L.Schwink, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 21, 3711.

- 36 - a) Y. Matsumoto, A. Ohno, S.J. Lu, T. Hayashi, N. Oguni, M. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 8, 1763.
- b) M. Watanabe, *Synlett*, **1995**, 1050.
- 37 - Y. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 39, 5313.
- 38 - D.M. David, L.A. Kane-Maguire, S.G. Pyne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1990**, 888.
- 39 - G.W. Gokel, I.K. Ugi, *J. Chem. Educ.*, **1972**, 49, 4, 294.
- 40 - M.S. Gibson, R.W. Bradshaw, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 919.
- 41 - a) H.R. Ing, R.F.H. Manske, *J. Chem. Soc.*, **1929**, 2348.
- b) R.F.H. Manske, W.H. Perkin, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1927**, 1.

Chapitre 2 : Rappels Bibliographiques

- 1 - D.J.Ager, I.Prakash, D.R.Schaad, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 835.
- 2 - K.Saigo, S.Ogawa, S.Kikuchi, A.Kasahara, H.Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, *1568*.
- 3 - I.Reiners, J.Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 277.
- 4 - S.Miyano, L.D.L.Lu, S.M.Viti, K.B.Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3608.
- 5 - V.Gotor, R.Brieva F.Rebolledo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 957.
- 6 - a) A.Abiko, S.Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5517.
- b) M.J.McKennon, A.I.Meyers, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3568.
- 7 - a) A.I.Meyers, D.A.Dickman, T.R.Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7974.
- b) D.A.Dickman, A.I.Meyers, G.A.Smith, R.E.Gawley, *Org. Synth.*, **1990**, *7*, 530.
- 8 - a) G.A.Smith, R.E.Gawley, *Org. Synth.*, **1985**, *63*, 136.
- b) J.R.Gage, D.A.Evans, *Org. Synth.*, **1990**, *68*, 77.
- 9 - P.Delair, C.Einhorn, J.Einhorn, J.L.Luche, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4680.
- 10 - R.P.Bonar Law, A.P.Davis, B.J.Dorgan, M.T.Reetz, A.Wehrsig, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6725.
- 11 - H.Umezawa, T.Aoyagi, H.Morishima, H.Matzuzaki, M.Hamada, T.Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1970**, *23*, 259.
- 12 - F.Moller, *Methoden der Organische Chemie (Houben Weyl)* 4th ed., 11/1, E.Muller ed., Thieme-Verlag, Stuttgart, **1957**, 311.

- 13 - M.Fujiwara, M.Imada, A.Baba, H.Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 739.
- 14 - a) R.M.Hanson, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 437.
 - b) A.R.Johnson, K.B.Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, chap 4.1.
 - c) E.N.Jacobsen, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, chap 4.2.
- 15 - a) S.Pedragosa-Moreau, A.Archelas, R.Furstoss, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5533.
 - b) P.L.Barili, G.Berti, E.Mastrorilli, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6263.
- 16 - M.Canas, M.Poch, X.Verdaguer, A.Moyano, M.A.Pericas, A.Riera, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6931.
- 17 - U.M.Lindström, R.Franckowiak, N.Pinault, P.Somfai, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2027.
- 18 - W.A.Nugent, G.Licini, M.Bonchio, O.Bortolini, M.G.Finn, B.W.McClelland, *Pure & Appl. Chem.*, **1998**, 70, 1041.
- 19 - X.L.Fu, S.H.Wu, *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1677.
- 20 - a) M.Hayashi, K.Kohmura, N.Oguni, *Synlett*, **1991**, 774.
 - b) W.A.Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2768.
- 21 - a) E.F.V.Scriven, K.Turnbull, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 298.
 - b) A.Boruah, M.Boruah, D.Prajapati, J.S.Sandhu, *Synlett*, **1997**, 1253.
 - c) G.Vidyasagar Reddy, G.Venkat.Rao, D.S.Iyengar, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3937.
- 22 - a) L.E.Martinez, J.L.Leighton, D.H.Carsten, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5897.

- b) J.F.Larrow, S.E.Schaus, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7420.
 - c) S.E.Schaus, J.F.Larrow, E.N.Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4197.
- 23 - H.Urabe, Y.Aoyama, F.Sato, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5639.
- 24 - a) Z.Li, K.R.Conser, E.N.Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5326.
- b) D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, B.A.Anderson, D.M.Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5328.
 - c) P.Dauban, L.Dubois, M.E.T.H.Dau, R.H.Dodd, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2035.
 - d) N.J.Church, D.W.Young, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 151.
 - e) M.E.Solomon, C.L.Lynch, D.H.Rich, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4955.
 - f) T.Ibuka, K.Nakai, H.Habashita, Y.Hotta, A.Otaka, N.Mimura, Y.Miwa, T.Tagu, Y.Chounan, Y.Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2044.
- 25 - T.Ibuka, K.Nakai, M.Akaji, H.Tamamura, N.Fujii, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11739.
- 26 - F.Effenberger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1555.
- 27 - a) M.T.Reetz, M.W.Drewes, K.Harms, W.Reif, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3295.
- b) J.L.Garcia Ruano, A.M.Martin Castro, J.H.Rodriguez, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3195.
- 28 - a) M.Hayashi, Y.Miyamoto, T.Inoue, N.Oguni, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1515.
- b) E.J.Corey, Z.Wang, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4001.
- 29 - a) B.R.Matthews, W.R.Jackson, G.S.Jayatilake, C.Wilshire, H.A.Jacobs, *Aust. J. Chem.*, **1988**, *41*, 1697.
- b) F.Effenberger, B.Gutterer, T.Ziegler, E.Eckhardt, R.Aichholz, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 47.
- 30 - a) H.Ohta, Y.Miyamae, G.Tsuchihashi, *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, *53*, 215.
- b) H.Nitta, D.Yu, M.Kudo, A.Mori, S.Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7969.

- 31 - T.Ziegler, B.Hörsch, F.Effenberger, *Synthesis*, **1990**, 575.
- 32 - a) J.Brussee, F.Dofferhoff, C.G.Kruse, A.Van der Gen, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1653.
 - b) F.Effenberger, B.Gutterer, T.Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, *3*, 269.
 - c) F.Effenberger, B.Gutterer, J.Jäger, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 459.
- 33 - G.Li, H.T.Chang, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 451.
- 34 - G.Li, H.H.Angert, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2813.
- 35 - M.Bruncko, G.Schlingloff, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1483.
- 36 - K.L.Reddy, K.B.Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1207.
- 37 - M.L..Bushey, M.H..Haukaas, G.A.O'Doherty, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2984.
- 38 - L.J.Goossen, H.Liu, K.R.Dress, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 1080.
- 39 - B.B.Lohray, Y.Gao, K.B.Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2623.
- 40 - H.T.Chang, K.B.Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3219.
- 41 - D.Xu, K.B.Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 951.
- 42 - T.Ishizuka, S.Ishibuchi, T.Kunieda, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1841.
- 43 - T.Bach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 884.
- 44 - T.Bach, J.Schröder, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3707.

- 45 - J.Barluenga, E.Aguilar, B.Olano, S.Fustero, *Synlett*, **1990**, 463.
- 46 - D.Tanner, H.M.He, P.Somfai, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6069.
- 47 - M.Haddad, J.Dorbais, M.Larchevêque, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5981.
- 48 - X.Li, C.H.Yeung, A.S.C.Chan, T.K.Yang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 759.
- 49 - A.A.Bothner-By, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 846.
- 50 - M.Wills, J.R.Studley, *Chem. & Ind.*, **1994**, 552.
- 51 - R.Andrisano, A.S.Angeloni, S.T.Marzocchi, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 913.
- 52 - a) T.Mukaiyama, M.Asami, J.Hanna, S.Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1977**, 783.
- b) M.Asami, H.Ohno, S.Kobayashi, T.Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1978**, 51, 1869.
- c) M.Asami, T.Mukaiyama, *Heterocycles*, **1979**, 12, 499.
- d) H.Takayanagi, Y.Kitano, Y.Morinaka, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2700.
- 53 - a) S.R.Landor, B.J.Miller, A.R.Tatchell, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2339.
- b) K.Yamamoto, H.Fukushima, M.Nakazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1490.
- c) K.Yamamoto, K.Ueno, K.Naemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 2607.
- d) N.Srivastava, A.Mital, A.Kumar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 493.
- 54 - a) R.Noyori, I.Tomino, Y.Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3129.
- b) R.Noyori, I.Tomino, Y.Tanimoto, M.Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6709.
- 55 - a) cf 54-a)
- b) M.Nishizawa, R.Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 247.

- 56 - a) S.Colonna, R.Fornasier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 371.
 - b) K.Adjidjonou, C.Caze, *Eur. Polym. J.*, **1994**, *30*, 395.
- 57 - a) P.G.Sammes, D.Thetford, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 111.
 - b) M.Yatagai, T.Ohnuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1826.
- 58 - N.Umino, T.Iwakuma, N.Itoh, *Chem. Pharm. Bull*, **1979**, *27*, 1479.
- 59 - a) K.Soaï, T.Yamanoi, H.Hikima, H.Oyamada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 138.
 - b) K.Soaï, *J. Synth. Org. Chem. Jpn*, **1989**, *47*, 11.
 - c) P.G.Sammes, D.Thetford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 111.
- 60 - a) B.T.Cho, Y.S.Chun, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 73.
 - b) B.T.Cho, Y.S.Chun, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 341.
 - c) B.T.Cho, Y.S.Chun, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1147.
- 61 - a) M.M.Midland, A.Kazubski, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2495.
 - b) P.V.Ramachandran, H.C.Brown, S.Swaminathan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 433.
 - c) S.Krishnamurthy, S.Vogel, H.C.Brown, *J. Org. Chem.*, **1997**, *42*, 2535.
- 62 - H.C.Brown, J.Chandrasekharan, P.V.Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1539.
- 63 - a) D.A.Beardsley, G.B.Fisher, C.T.Goralski, L.W.Nicholson, B.Singaram, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1511.
 - b) J.S.Cha, E.J.Kim, O.O.Kwon, J.M.Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1994**, *15*, 1033.
- 64 - M.M.Midland, A.Kazubski, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2953.

- 65 - a) F.Toda, K.Mori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1245.
- b) J.V.B.Kanth, M.Periasamy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1145.
- 66 - a) J.Bakos, I.Toth, B.Heil, L.Marko, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 279, 23.
- b) K.Mashima, T.Akutagawa, X.Zhang, H.Takaya, T.Taketomi, H.Kumobayashi, S.Akutagawa, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, 428, 213.
- 67 - a) T.Ohkuma, H.Ooka, S.Hashiguchi, T.Ikariya, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2675.
- b) T.Ohkuma, H.Ikehira, T.Ikariya, R.Noyori, *Synlett*, **1997**, 467.
- 68 - M.Kitamura, T.Okuma, S.Inoue, N.Sayo, H.Kumobayashi, S.Akutagawa, T.Ohta, H.Takaya, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 629.
- 69 - K. Mashima, K.Kusano, T.Ohta, R.Noyori, H.Takaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1208.
- 70 - a) H.Takeda, T.Tachinami, M.Aburatani, H.Takahashi, T.Morimoto, K.Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 363.
- b) H.Takeda, T.Tachinami, M.Aburatani, H.Takahashi, T.Morimoto, K.Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 367.
- 71 - F.Agbossou, J.F.Carpentier, F.Hapiot, I.Suisse, A.Mortreux, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 178, 1615.
- 72 - a) J.F.Carpentier, A.Mortreux, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1083.
- b) C.Pasquier, J.Eilers, I.Reiners, J.Martens, A.Mortreux, F.Agbossou, *Synlett*, **1998**, 1162.
- c) C.Pasquier, S.Naili, L.Pelinski, J.Brocard, A.Mortreux, F.Agbossou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 193.

- 73 - a) A.Roucoux, M.Devocelle, J.F.Carpentier, F.Agbossou, A.Mortreux, *Synlett*, **1995**, 358.
 - b) M.Devocelle, F.Agbossou, A.Mortreux, *Synlett*, **1997**, 1306.
- 74 - T.Hayashi, A.Katsumura, M.Konishi, M.Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 423.
- 75 - A.Togni, L.M.Venanzi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 497.
- 76 - D.A.Evans, S.G.Nelson, M.R.Gagné, A.R.Muci, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9800.
- 77 - a) H.Brunner, G.Riepl, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 377.
 - b) H.Brunner, G.Riepl, *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 1339.
- 78 - a) H.Brunner, G.Riepl, H.Weitzer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 331.
 - b) F.Brunner, R.Becker, G.Riepl, *Organometallics*, **1984**, *3*, 1354.
 - c) H.Brunner, A.Kürzinger, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 413.
- 79 - H.Brunner, U.Obermann, *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 499.
- 80 - A.Sudo, H.Yoshida, K.Saigo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3205.
- 81 - H.Nishiyama, M.Kondo, T.Nakamura, K.Itoh, *Organometallics*, **1991**, *10*, 500.
- 82 - M.B.Carter, B.Shiott, A.Gutierrez, S.L.Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11667.
- 83 - S.Lee, C.Lim, C.Song, I.Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 4027.
- 84 - M.Sawamura, R.Kuwano, Y.Itoh, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 111.
- 85 - a) J.B.Jones, *Comprehensive Organic Synthesis*, I.Fleming, B.M.Trost Eds, **1991**, Pergamon Press,Oxford., 183.
 - b) R.Csuk, B.I.Glänzer, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 49.

- 86 - D.Seebach, F.Giovannini, B.Lamatsch, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 958.
- 87 - G.Fantin, M.Fogagnolo, M.E.Guerzoni, A.Medici, P.Pedrini, S.Poli, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 924.
- 88 - K.Nakamura, Y.Inoue, A.Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 265.
- 89 - J.R.Boone, A.C.Ashby, *Top. Ster.*, **1979**, 11, 53.
- 90 - M.T.Reetz, S.Stanchev, H.Haning, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6813.
- 91 - J.Canceill, J.Jacques, *Bull. Soc. Chim. France*, **1970**, 2180.
- 92 - a) M.Chérest, H.Felkin, N.Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199.
- b) M.Tramontini, *Synthesis*, **1982**, 605.
- c) T.Nakata, T.Tanaka, T.Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 2653.
- d) T.Nakata, Y.Tani, M.Hatozaki, T.Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 1411.
- e) K.Susuki, E.Katayama, G.Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2479.
- 93 - a) N.Allentoff, G.F.Wright, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1.
- b) C.Blomberg, J.Coops, *Recl. Trav. Chim.*, **1964**, 83, 1083.
- 94 - T.D.Inch, G.J.Lewis, G.L.Sainsbury, D.J.Sellers, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3657.
- 95 - a) K.Soaï, T.Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1978**, 491.
- b) T.Sato, K.Soaï, K.Suzuki, T.Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1978**, 601.
- c) T.Mukaiyama, K.Soaï, T.Sato, H.Shimizu, K.Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1455.
- d) T.Mukaiyama, K.Suzuki, K.Soaï, T.Sato, *Chem. Lett.*, **1979**, 447.
- 96 - A.I.Meyers, G.Knaus, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1333.

- 97 - B.Weber, D.Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228.
- 98 - M.Kitamura, S.Suga, K.Kawai, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6071.
- 99 - C.Bolm, K.M.Fernandez, A.Seger, G.Raabe, *Synlett*, **1997**, 1051.
- 100 - P.I.Dosa, J.C.Ruble, G.C.Fu, *J. Org. Chem*, **1997**, *62*, 444.
- 101 - a) J.Kang, J.W.Lee, J.I.Kim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2009.
 - b) H.Nakano, N.Kumagai, H.Matsuzaki, C.Kaboto, H.Hongo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1391.
 - c) E.Rijnberg, N.J.Hovestad, A.W.Kleig, J.T.B.H.Jastrzebski, J.Boersma, M.D.Janssen, A.L.Spek, G.Van Koten, *Organometallics*, **1997**, *16*, 2847.
- 102 - a) M.Mori, T.Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6233.
 - b) G.B.Jones, R.S.Huber, B.J.Chapman, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1797.
- 103 - a) S.Vettel, C.Lutz, A.Diefenbach, G.Haderlein, S.Hammerschmit, K.Kuhling, M.-R.Mofid, T.Zimmermann, P.Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 779.
 - b) S.Berger, F.Langer, C.Lutz, P.Knochel, T.A.Mobley, C.K.Reddy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1496 ;
 - c) C.Lutz, P.Knochel, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7845.
- 104 - P.I.Dosa, G.C.Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 445.
- 105 - a) D.J.Cram, F.A.Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 22.
 - b) D.J.Cram, F.A.Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5828.
 - c) J.D.Morrison, H.S.Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, **1971**.
- 106 - a) A.Gaset, P.Andoye, A.Lattes, *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, **1975**, *25*, 13.
 - b) P.Duhamel, L.Duhamel, J.Gralak, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2013.
 - c) W.C.Still, J.H.McDonald, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1031.

- 107 - M. Tramontini, *Synthesis*, **1982**, 605.
- 108 - M.T. Reetz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1531.
- 109 - M. Reetz, M.W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 26, 1141.
- 110 - R. Amouroux, S. Ejjiyar, M. Chastrette, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1035.
- 111 - R. Méric, J. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. France*, **1973**, 327.
- 112 - a) J.E. Lynch, E.L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2943.
- b) X.C. He, E.I. Eliel, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4979.
- 113 - a) E.C. Ashby, J.T. Laemmle, *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 521.
- b) N. Kuneida, M. Kinoshita, J. Nokami, *Chem. Lett.*, **1977**, 289.
- 114 - a) M. Sawamura, Y. Ito, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, chap 7.2.
- b) M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, VCH Publishers ; New York, **1995**, chap 5.3.
- 115 - a) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10372.
- b) M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, 68, 523.
- 116 - a) R.J. Lefkowitz, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1980**, 15, 217.
- b) W.H. Frishman, *New Engl. J. Med.*, **1981**, 305. 500.
- 117 - E.J. Corey, J.O. Link, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 442.
- 118 - S. Miyano, L.D.L. Lu, S.M. Viti, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3608.

- 119 - H.Konzett, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **1940**, 197, 27.
- 120 - E.J.Corey, J.O.Link, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 601.
- 121 - E.Beccari, A.Beretta, J.S.Lawendel, *Science*, **1953**, 118, 249.
- 122 - P.A.Searle, T.F.Molinski, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7578.
- 123 - a) J.F.Bagli, D.Kluepfel, M.St.Jacques, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1253.
- b) L.Banfi, M.G.Beretta, L.Colombo, C.Gennari, C.Scolastico, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 1614.
- c) T.Fujita, M.Yoneta, R.Hirose, S.Sasaki, K.Inoue, M.Kiuchi, S.Hirase, K.Adachi, M.Arita, K.Chiba, *BioMed. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 847.
- d) R.Hirose, N.Hamamichi, Y.Kitao, T.Matsuzaki, K.Chiba, T.Fujita, *BioMed. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 2647.
- 124 - T.Fujita, R.Hirose, N.Hamamichi, Y.Kitao, S.Sasaki, M.Yoneta, K.Chiba, *BioMed. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 1857.
- 125 - a) P.Duchene-Marullaz, G.Rispat, J.P.Perriere, *Therapie*, **1971**, 26, 155.
- b) S.Sakuraba, N.Nakajima, K.Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 1457.
- 126 - P.R.Carlier, M.M.C.Lo, P.C.K.Lo, E.Richelton, M.Tatsumi, I.J.Reynolds, T.A.Sharma, *BioMed. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 487.
- 127 - a) W.Plass, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1997**, 623, 461.
- b) D.C.Crans, A.D.Keramidas, S.S.Amin., O.P.Anderson, S.M.Miller, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1997**, 2799.
- c) W.Plass, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, 799.
- 128 - a) N.D.Chasteen, *Vanadium in Biological Systems*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1990**.

- b) H.Sigel, A.Sigel (Eds), *Metal Ions in Biological Systems*, **1995**, 31, *Vanadium and Its Role in Life*, M.Dekker, New York.
- 129 - a) T.Shioiri, Y.Hamada, *Heterocycles*, **1988**, 27, 1035.
- b) J.R.Huff, *J. Med. Chem.*, **1991**, 8, 2305.
- c) K.Hattori, H.Yamamoto, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2785.
- d) H.Shao, M.Goodman, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2582.
- 130 - a) R.M.Devant, H.E.Radunz, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2307.
- b) J.Maibaum, D.H.Rich, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 869.
- 131 - H.Umezawa, T.Aoyagi, H.Morishima, M.Matsuzaki, M.Hamada, T.Takeuchi, *J. Antibiotics*, **1970**, 23, 259.
- 132 - G.J.Hanson, J.S.Baran, T.Lindberg, G.M.Walsh, S.E.Papioannou, M.Babler, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, 132, 155.
- 133 - a) T.Murakami, H.Minamikawa, M.Hato, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 745.
- b) A.P.Kozikowski, Q.Ding, S.Spiegel, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3279.
- c) T.Laib, J.Chastanet, J.Zhu, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1709.
- 134 - S.A.Soliman, H.Abdine, S.El-Nenaey, *Austral. J. Chem.*, **1975**, 28,49.
- 135 - L.Neelakantan, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2256.
- 136 - J.T.Y.Kauhaluoma, C.W.Harwig, P.Wentworth, K.D.Janda, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2269.
- 137 - a) P.Somfai, H.M.He, D.Tanner, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 283.
- b) D.Tanner, H.M.He, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6079.
- 138 - a) A.Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 339.

- b) O.Reiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 547.
- c) D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, B.A.Anderson, D.M.Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5328.
- d) D.A.Evans, S.J.Miller, T.Lectka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6460.

- 139 - a) M.G.Burnett, V.McKee, S.M.Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1981**, 1492.
- b) S.E.Denmark, N.Nakajima, O.J.C.Nicaise, A.M.Faucher, J.P.Edwards, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4884.

- 140 - C.Bolm, K.Weickhardt, M.Zehnder, T.Ranff, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 1173.

- 141 - a) A.I.Meyers, D.R.Williams, M.Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3032.
- b) A.I.Meyers, D.R.Williams, S.White, G.W.Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3088.

- 142 - a) A.G.Myers, B.H.Yang, H.Chen, J.L.Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9361.
- b) K.Ruck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 433.

- 143 - R.S.Brinkmeyer, V.M.Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8341.

- 144 - a) I.Jacquet, J.P.Vigneron, *Tetrahedron Lett*, **1974**, 2065.
- b) J.P.Vigneron, I.Jacquet, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 939.

- 145 - a) P.A.S.Smith, D.R.Baer, *Org. React.*, **1960**, 11, 157.
- b) I.Okada, K.Ichimura, R.Sudo, *Bull. Chem. Chem. Soc. Jpn*, **1970**, 43, 1185.
- c) J.March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure*, 3rd ed. New York: Wiley, **1985**.

- 146 - A.Fürstner, *Synthesis*, **1989**, 571.

- 147 - K.Soaï, Y.Kawase, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 781.

- 148 - K.Soaï, A.Oshio, T.Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 811.
- 149 - a) A.Mi, Z.Wang, Z.Chen, Y.Jiang, A.S.C.Chan, T.K.Yang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 2641.
- b) J.M.Andres, Y.Martin, R.Pedrosa, A.Perez-Encabo, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3787.

Chapitre 2 : Synthèse d'aminoalcools ferrocéniques

- 1 - a) R.Noyori, M.Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 49.
 - b) R.Noyori, S.Suga, S.Okada, M.Kitamura, *Pure & Appl. Chem.*, **1988**, 60, 1597.
 - c) M.Kitamura, S.Suga, M.Niwa, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 4832.
- 2 - M.Watanabe, S.Araki, Y.Butsugan, M.Uemura, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2218.
- 3 - a) C.Bolm, F.Bienewald, A.Seger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1657.
 - b) T.Shibata, K.Choji, T.Hayase, Y.Aizu, K.Soai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1235.
 - c) K.Soai, T.Hayase, K.Takai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 637.
- 4 - a) K.Soai, T.Shibata, H.Morloka, K.Choji, *Nature*, **1995**, 378, 767.
 - b) T.Shibata, H.Morioka, T.Hayase, K.Choji, K.Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 471.
 - c) T.Shibata, S.Yonekubo, K.Soai, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 659.
- 5 - L.ShengJian, J.Yaozhong, M.Aiqiao, Y.Guishu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 885.
- 6 - L.Maciejewski, S.Goetgheluck, O.Delacroix, J.Brocard, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1573.
- 7 - L.F.Battelle, R.Bau, G.W.Gokel, R.T.Oyakawa, I.K.Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 482.
- 8 - D.W.Slocum, T.R.Engelmann, C.Ernst, C.A.Jennings, W.Jones, B.Koonsvitsky, J.Lewis, P.Sheenkin, *J. Chem. Educ.*, **1969**, 46, 144.
- 9 - G.Fantin, M.Fogagnolo, A.Medici, P.Pedrini, S.Poli, M.Sinigaglia, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 883.

- 10 - K.Kawahara, Y.Arima, S.Miyano, *J. Mol. Catal.*, **1990**, *60*, L33.
- 11 - Y.Yamazaki, K.Hosono, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5769.
- 12 - S.J.Sadeghi, G.Gilardi, G.Nicolosi, A.E.G.Cass, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 517.
- 13 - a) J.D.Stewart, K.W.Reed, M.M.Kayser, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1996**, 755.
- b) V.Alphand, R.Furstoss, S.Pedragosa-Moreau, S.M.Roberts, A.J.Willetts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1867.
- 14 - S.H.Zhao, O.Samuel, H.B.Kagan, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5135.
- 15 - S.Superchi, C.Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 349.
- 16 - a) L.Palombi, F.Bonadies, A.Pazienza, A.Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1817.
- b) W.Adam, M.N.Korb, K.J.Roschmann, C.R.Saha-Möller, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3423.
- 17 - R.A.Johnson, K.B.Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, 227.
- 18 - R.A.Johnson, K.B.Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, 103.
- 19 - E.N.Jacobsen, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I.Ojima, Ed, VCH Publishers ; New York, **1993**, 159.
- 20 - O.Delacroix, S.Picart-Goetgheluck, L.Maciejewski, J.Brocard, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1835.

Chapitre 3 : Rappels Bibliographiques

- 1 - a) P.J.Cox, N.S.Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 1, 1.
- b) D.M.Hodgson, A.R.Gibbs, G.P.Lee, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 46, 14361.
- 2 - P.O.Brien, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1439.
- 3 - M.Asami, T.Ishizaki, S.Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 5, 793.
- 4 - J.P.Tierney, A.Alexakis, P.Mangeny, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 7, 1019.
- 5 - M.Asami, T.Suga, K.Honda, S.Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 36, 6425.
- 6 - M.J.Södergren, P.G.Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 10760.
- 7 - A.Hirao, S.Itsuno, S.Nakahama, N.Yamazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1981**, 315.
- 8 - S.Itsuno, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 469.
- 9 - S.Itsuno, Y.Sakurai, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 395.
- 10 - E.J.Corey, R.K.Bakshi, S.Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5551.
- 11 - a) S.Wallbaum, J.Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 1475.
- b) E.J.Corey, C.J.Helal, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1986.
- 12 - a) A.V.Rama Rao, M.K.Gurjar, V.Kaiwar, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 859.
- b) W.Behnen, C.Dauelsberg, S.Wallbaum, J.Martens, *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 2143.

- 13 - E.J.Corey, C.P.Chen, G.A.Reichard, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5547.
- 14 - a) J.Martens, C.Dauelsberg, W.Behnen, S.Wallbaum, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 347.
- b) Y.H.Kim, D.H.Park, I.S.Byun, I.K.Yoon, C.S.Park, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4511.
- 15 - A.J.Blacker, B.J.Mellor, Brevet International PCT/GB98/00862, **1998**.
- 16 - G.Zassinovich, G.Mestroni, S.Gladioli, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1051.
- 17 - a) P.Gamez, F.Fache, M.Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 705.
- b) M.Bernard, V.Guiral, F.Delbecq, F.Fache, P.Sautet, M.Lemaire, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1441.
- 18 - R.Noyori, S.Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97.
- 19 - a) T.Ohkuma, H.Doucet, T.Pham, K.Mikami, T.Korenaga, M.Terada, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1086.
- b) K.Mikami, T.Korenaga, M.Terada, T.Ohkuma, T.Pham, R.Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 4.
- 20 - a) K.Püntener, L.Schwink, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 45.
- b) L.Schwink, T.Ireland, K.Püntener, P.Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1143.
- 21 - a) R.Ter Halle, E.Schulz, M.Lemaire, *Synlett*, **1997**, 1257
- b) C.Bellefon, N.Tanchoux, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3677.
- c) K.Mashima, T.Abe, K.Tani, *Chem. Lett.*, **1998**, 1201.
- d) K.Murata, T.Ikariya, R.Noyori, **1999**, *64*, 2186.
- 22 - a) J.Takehara, S.Hashiguchi, A.Fujii, S.I.Inoue, T.Ikariya, R.Noyori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 233.

- b) R.Noyori, S.Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97.

- 23 - M.Palmer, T.Walsgrove, M.Wills, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5226.

- 24 - D.A.Alonso, D.Guijarro, P.Pinho, O.Temme, P.G.Andersson, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2749.

- 25 - a) K.Soaï, H.Hayashi, H.Hasegawa, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1987.
 - b) K.Soaï, S.Niwa, Y.Yamada, H.Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4841.
 - c) S.Niwa, K.Soaï, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2717.

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

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

- 28 - G.Chelucci, G.A.Pinna, A.Saba, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2571.

- 29 - a) M.Yoshioka, T.Kawakita, M.Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1657.
 - b) H.Takahashi, T.Kawakita, M.Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7095.

- 30 - a) M.Rozema, C.Eisenberg, H.Lütjens, R.Ostwald, K.Belyk, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3115.
 - b) L.Schwink, P.Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9007.
 - c) C.Guo, J.Qiu, X.Zhang, D.Verdugo, M.L.Larter, R.Christie, P.Kenney, P.J. Walsh, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4145.
 - d) D.J.Ramon, M.Yus, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5651.

- 31 - M.Cernerud, A.Skrinning, I.Bergère, C.Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3437.

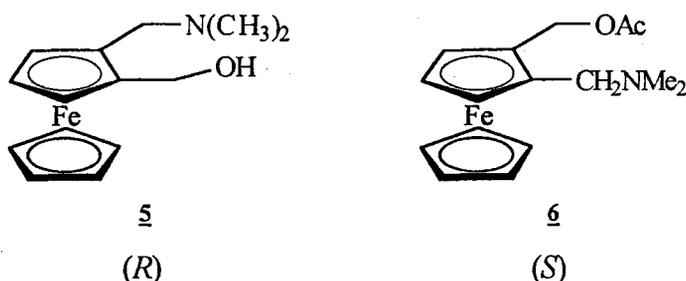
- 32 - a) R.Noyori, M.Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 49.
- b) K.Soaï, S.Niwa, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 833.
- 33 - P.A.Chaloner, S.A.Perera, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3013.
- 34 - K.Soaï, S.Yokoyama, T.Hayasaka, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4264.
- 35 - N.Oguni, T.Omi, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2823.
- 36 - K.Soaï, A.Ookawa, K.Ogawa, T.Kaba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 467.
- 37 - A.A.Smaardijk, H.Wynberg, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 135.
- 38 - W.M.Dai, H.J.Zhu, X.J.Hao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 5971.

Chapitre 3 : Tests catalytiques des ligands synthétisés

- 1 - M.J.Södergren, P.G.Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 10760.
- 2 - I.Reiners, J.Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 277.
- 3 - P.A.Chaloner, E.Langadianou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 5185.
- 4 - R.Noyori, M.Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 49.
- 5 - M.Watanabe, S.Araki, Y.Butsugan, M.Uemura, *J. Org. Chem*, **1991**, *56*, 2218.
- 6 - G.Nicolosi, A.Patti, R.Morrone, M.Piattelli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1639.
- 7 - a) T.Hayashi, M.Tajika, K.Tamao, M.Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3718.
- b) T.Hayashi, M.Konishi, M.fukushima, M.Kagotami, M.Tajika, M.Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 180.

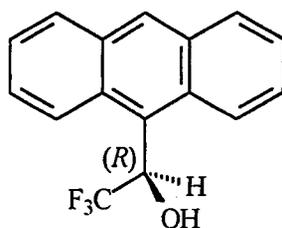
Alcool de Pirkle

La pureté optique de l'aminoalcool **5** et de l'aminoester **6** a été vérifiée par RMN ^1H par comparaison des spectres des composés racémiques et des composés optiquement pur.



L'ajout d'un équivalent d'alcool de Pirkle¹ provoque, lorsque les conditions sont favorables, un dédoublement de certains pics.

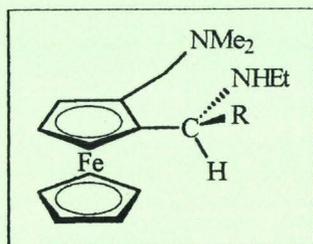
L'alcool de Pirkle est le (-)-(*R*)-2,2,2-(9-anthryl)-trifluoroéthanol. Il forme un complexe avec le dérivé à analyser.



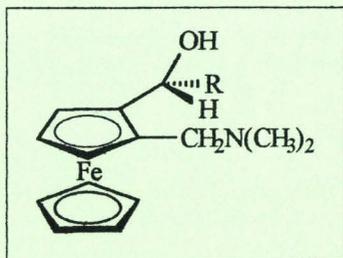
Dans chacun des cas, l'ajout de l'alcool de Pirkle se traduit par un dédoublement du pic relatif au $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Les pics relatifs aux hydrogènes entre l'azote et le ferrocène se dédoublent également. La référence choisie est cependant le groupement diméthylamino en raison de son allure (singulet), de son intensité (relative à trois protons) et de son déplacement chimique (vers 2,15 ppm).

¹ W.H.Pirkle, J.Dennis, *Top. Stereochem.*, 1983, 13, 263.

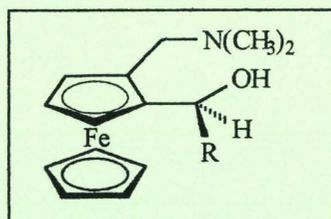
PRINCIPAUX LIGANDS SYNTHETISES



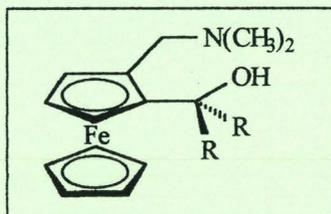
R = CH ₃	<u>8</u>
n-C ₄ H ₉	<u>9</u>
t-C ₄ H ₉	<u>10</u>
C ₆ H ₅	<u>11</u>



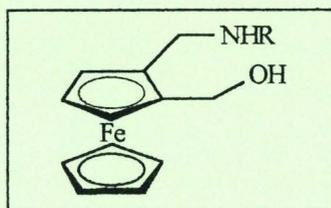
R = CH ₃	<u>53</u>
C ₂ H ₅	<u>52</u>



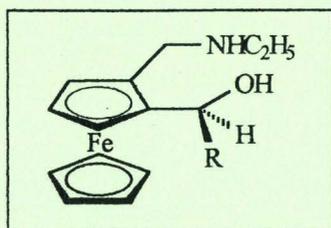
R = CH ₃	<u>53</u>
n-C ₄ H ₉	<u>63</u>
C ₆ H ₅	<u>64</u>



R = CH ₃	<u>67</u>
n-C ₄ H ₉	<u>68</u>
C ₆ H ₅	<u>69</u>



R = C ₂ H ₅	<u>70</u>
t-C ₄ H ₉	<u>71</u>



R = C ₂ H ₅	<u>72</u>
-----------------------------------	-----------