

N° d'ordre : 3015

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Samuel COUVE-BONNAIRE

SYNTHESE DE DERIVES PYRIDINIQUES FONCTIONNALISES –
CETONES, CETOAMIDES ET CETOESTERS – PAR REACTION DE
CARBONYLATION DE PRECURSEURS HALOGENES

Soutenue le 06 novembre 2001 devant la commission d'examen :

M. A.	MORTREUX	Président
MM. H.	DES ABBAYES	Rapporteur
D.	NEIBECKER	Rapporteur
J. F.	CARPENTIER	Examineur, Directeur
Y.	CASTANET	Examineur, Directeur

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I : Les dérivés pyridiniques	16
I.1 L'hétérocycle pyridinique	16
I.1.1 Généralités	16
I.1.2 Réactivité	17
I.1.2.1 Substitution électrophile	17
I.1.2.2 Substitution nucléophile	18
I.1.2.3 Réaction de quaternisation	20
I.1.3 Les halogénopyridines	21
I.2 Potentialités des dérivés pyridiniques	23
I.2.1 Aroylpyridines ou cétones arylpyridiniques	24
I.2.2 Dérivés d'acides pyridylglyoxyliques	27
I.3 Conclusion	30
CHAPITRE II : Synthèse d'aroylpyridines	32
II.1 Etude bibliographique	32
II.1.1 Modes de synthèse des aroylpyridines	32
II.1.1.1 A partir de la pyridine	32
II.1.1.2 A partir d'halogénopyridines	32
II.1.1.3 A partir de pyridylsulfoxydes	34
II.1.1.4 A partir de dérivés organométalliques pyridiniques	35
II.1.1.5 A partir de la <i>N</i> -méthoxy- <i>N,N',N'</i> -triméthylurée	36
II.1.1.6 A partir d'1-aryl-1,2-propanediones	36
II.1.1.7 Par oxydation	37
II.1.1.8 Conclusion	38
II.1.2 Couplage direct de dérivés halogénés	39
II.1.2.1 Introduction	39
II.1.2.2 Couplage classique de Suzuki	40
II.1.2.2.1 Réactifs organoboriques	40

II.1.2.2.2	Substrats halogénés	41
II.1.2.2.3	Mécanisme	41
II.1.2.2.4	Influence des paramètres expérimentaux	45
II.1.2.2.5	Applications	48
II.1.3	Couplage carbonylant de dérivés halogénés	49
II.1.3.1	Introduction	49
II.1.3.2	Couplage carbonylant à l'aide de composés organoborés	50
II.1.3.3	Couplage utilisant un chlorure d'acide	52
II.2	Couplage carbonylant de dérivés aromatiques halogénés : synthèse de cétones arylpyridiniques	54
II.2.1	Dérivés halogénés du benzène	54
II.2.2	Iodopyridines	56
II.2.2.1	4-Iodopyridine	56
II.2.2.1.1	Influence de la pression de CO	56
II.2.2.1.2	Influence du noyau aromatique	57
II.2.2.1.3	Influence du solvant	57
II.2.2.1.4	Influence de la phosphine	59
II.2.2.1.5	Influence du rapport substrat / catalyseur	60
II.2.2.2	2-Iodopyridine	60
II.2.3	Bromopyridines	62
II.2.3.1	Influence de la température	62
II.2.3.2	Influence du précurseur catalytique et de la position du substituant halogène	63
II.2.3.3	Influence de la pression de CO	64
II.2.3.4	Influence des additifs	65
II.2.4	Chloropyridines	67
II.2.5	Rendements isolés	70
II.3	Réactivité de dihalogénopyridines	72
II.3.1	2,6-Dihalogénopyridines	73
II.3.1.1	2,6-Dibromopyridine	73
II.3.1.2	2,6-Dichloropyridine	74
II.3.2	3,5-Dibromopyridine	75
II.3.3	2,5-Dihalogénopyridine	76
II.4	Conclusion	78

CHAPITRE III : Synthèse de dérivés d'acides pyridylglyoxyliques	81
III.1 Etude bibliographique	81
III.1.1 Modes de synthèse de dérivés d'acides pyridylglyoxyliques	81
III.1.1.1 Par oxydation à l'oxyde de sélénium	81
III.1.1.2 Par couplage aux trialkylstannylpyridines	83
III.1.1.3 Par double carbonylation	83
III.1.1.4 Conclusion	84
III.1.2 Double carbonylation de dérivés halogénés	85
III.1.2.1 Réaction de double carbonylation	85
III.1.2.2 Catalyseurs au cobalt	86
III.1.2.3 Catalyseurs au palladium	89
III.1.2.3.1 Substrats halogénés	89
a) <i>Dérivés aliphatiques</i>	89
b) <i>Dérivés allyliques</i>	90
c) <i>Dérivés éthyléniques</i>	90
d) <i>Dérivés benzyliques</i>	91
e) <i>Dérivés aryliques</i>	91
III.1.2.3.2 Mécanisme de double carbonylation des halogénures aryliques	92
III.1.2.3.3 Synthèse d' α -cétoamides	95
a) <i>Mécanisme</i>	95
b) <i>Influence du catalyseur</i>	98
c) <i>Influence de l'amine</i>	98
d) <i>Influence du solvant</i>	99
e) <i>Influence de la pression de CO et du substrat</i>	100
III.1.2.3.4 Synthèse d' α -cétoesters	101
a) <i>Mécanisme</i>	101
b) <i>Influence de la nature du ligand phosphoré</i>	104
c) <i>Influence de l'alcool et de la base</i>	105
d) <i>Influence du solvant</i>	108
e) <i>Influence de la pression de CO</i>	108
f) <i>Influence de la température</i>	108
g) <i>Influence du substrat</i>	108
III.1.2.3.5 Synthèse d' α -cétoacides	109

III.2	Double carbonylation de dérivés pyridiniques halogénés : synthèse de dérivés d'acides pyridylglyoxyliques	110
III.2.1	Synthèse d' α -cétoamides	111
III.2.1.1	Influence du précurseur catalytique	111
III.2.1.2	Influence du solvant et de la concentration en réactif	114
III.2.1.3	Influence de la température	116
III.2.1.4	Influence de la pression de CO	118
III.2.1.5	Influence de la nature de l'amine	119
III.2.1.6	Productivité	120
III.2.1.7	Influence de la nature du substrat	121
III.2.2	Synthèse d' α -cétoesters	123
III.2.2.1	Influence du précurseur catalytique	123
III.2.2.2	Influence des quantités de réactif	126
III.2.2.3	Influence de la température	128
III.2.2.4	Evolution de la sélectivité de la réaction	128
III.2.2.5	Influence de la quantité de phosphine	129
III.2.2.6	Influence de la nature du substrat	131
III.3	Conclusion	133
 CHAPITRE IV : Synthèse asymétrique de dérivés d'acides pyridylglycoliques		136
IV.1	Etude bibliographique	136
IV.1.1	Modes de synthèse de dérivés d'acides pyridylglycoliques	136
IV.1.1.1	A partir de pyridinecarboxaldéhyde	136
IV.1.1.2	A partir de triazolopyridine	138
IV.1.1.3	Conclusion	139
IV.1.2	Réduction asymétrique d' α -cétoesters	140
IV.1.2.1	Utilisation d'auxiliaires chiraux	140
IV.1.2.2	Utilisation de « biocatalyseurs »	141
IV.1.2.3	Utilisation de dérivés chiraux du bore	142
IV.1.2.4	Hydrogénation asymétrique	145
IV.1.2.4.1	Catalyse homogène	145
	<i>a) Ligands</i>	145
	<i>b) Catalyseurs</i>	147
	<i>c) Mécanisme</i>	149

<i>d) Applications</i>	151
IV.1.2.4.2 Catalyse hétérogène	153
IV.1.2.5 Autres techniques catalytiques	154
IV.2 Réduction asymétrique d'esters pyridylglyoxyliques - Etude comparative avec les esters phénylglyoxyliques	155
IV.2.1 Hydrogénation asymétrique	155
IV.2.1.1 Obtention du 4-pyridylglycolate d'isopropyle	156
IV.2.1.2 Influence du noyau pyridinique sur la réaction	157
IV.2.2 Réduction par agent stoechiométrique	161
IV.3 Conclusion	164
CONCLUSION GENERALE	166
PARTIE EXPERIMENTALE	169
1. Généralités	169
1.1 Solvants et produits	169
1.1.1 Solvants	169
1.1.2 Gaz	170
1.1.3 Produits	170
1.2 Matériel expérimental	171
1.3 Techniques d'analyse	172
1.3.1 La RMN	172
1.3.2 L'infrarouge	172
1.3.3 La spectrométrie de masse	172
1.3.4 La chromatographie	173
1.3.5 Autres techniques	173
2. Synthèses initiales	174
2.1 Substrats iodopyridiniques	174
2.1.1 4-Iodopyridine	174
2.1.2 2-Iodopyridine et 2-iodo-5-bromopyridine	175
2.1.3 2-Chloro-4-iodo-6-méthoxy-5-(méthoxyméthyl)pyridine	176

2.2	Précurseurs catalytiques	178
2.2.1	Complexe Pd(dba)(PCy ₃) ₂	178
2.2.2	Complexe PdCl ₂ (PPhMe ₂) ₂	179
2.2.3	Complexe Ru((S)-MeO-BIPHEP) ₂ Br ₂	180
3.	Carbonylation	180
3.1	Couplage carbonylant	180
3.1.1	Réaction et traitement	180
3.1.2	Caractéristiques des produits de réaction	181
3.2	Double carbonylation	185
3.2.1	Réaction et traitement	185
3.2.2	Caractéristiques des produits de réaction	186
4.	Synthèse asymétrique	191
4.1	Hydrogénation	191
4.2	Alpine-Borane [®]	192
4.3	Caractéristiques du 4-pyridylglycolate d'isopropyle	192
4.4	Voltammogrammes	193
BIBLIOGRAPHIE GENERALE		195

INTRODUCTION

La pyridine et ses dérivés occupent une place marquante en chimie hétérocyclique. Les propriétés particulières de ces composés, intimement liées à la présence de l'hétéroatome d'azote, leur confèrent une vaste panoplie de potentialités chimiques et biologiques qui expliquent leur importance notamment dans les secteurs agrochimiques et pharmaceutiques.

Le monoxyde de carbone, quant à lui, est une matière première de base pour l'industrie chimique. Ainsi de nombreux procédés industriels majeurs ont été développés avec succès à partir de ce substrat comme, par exemple, les procédés d'hydroformylation des oléfines, de carbonylation du méthanol en acide acétique (procédé Monsanto) et de synthèse d'anhydride acétique (procédé Eastman-Kodak). Dans ces processus, du fait de la faible réactivité intrinsèque de la molécule de monoxyde de carbone, l'emploi de catalyseurs métalliques ou organométalliques s'avère nécessaire.

De même, du fait de sa versatilité après activation puisqu'il s'avère réagir avec de nombreux types de substrats, ses potentialités en chimie fine sont de plus en plus prises en compte.¹ C'est ainsi que sont regroupées sous le terme générique de réactions de carbonylation toute une série de réactions dont quelques exemples sont présentés dans le schéma 1.

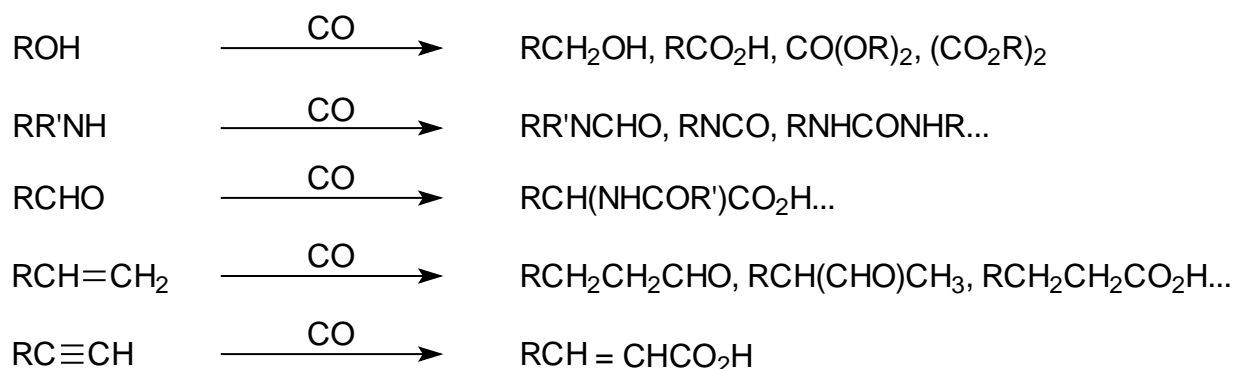


Schéma 1 : Exemples de réactions de carbonylation

¹ H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation*, Plenum Press, New York and London, **1991**.

Dans ce contexte, la carbonylation de dérivés halogénés² est d'un intérêt crucial dans la mesure où elle est la base de nombreuses réactions de carbonylation de dérivés oxygénés (les procédés Monsanto et Eastman-Kodak procèdent via la carbonylation de CH₃-I). De même, elle donne accès à toute une gamme de produits par la diversité des co-réactifs utilisables et la possibilité de double carbonylation (insertion formelle de deux molécules de monoxyde de carbone sur un même site du substrat) comme le montre le schéma suivant.

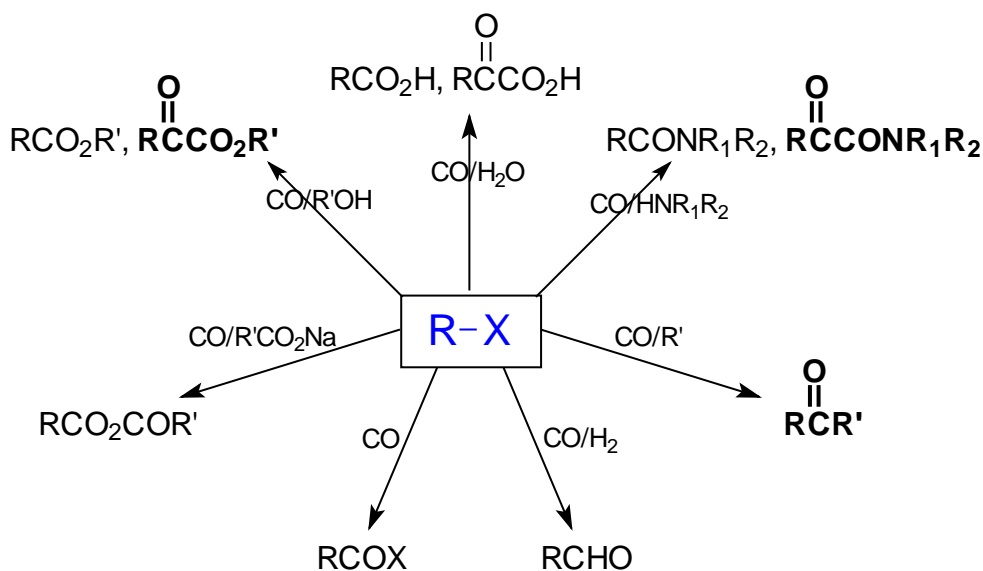


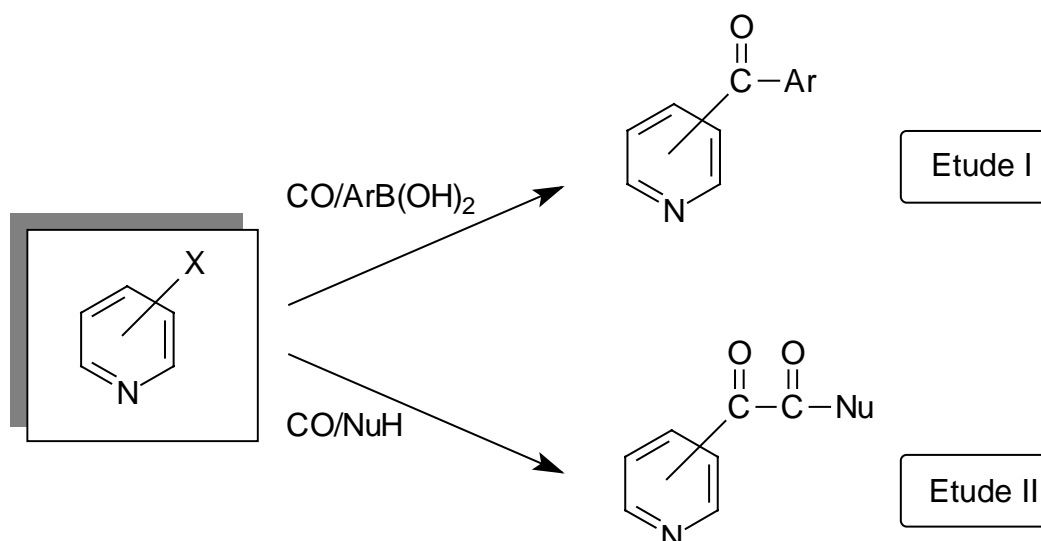
Schéma 2 : Diversité des produits issus de la carbonylation de dérivés halogénés

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de pyridines fonctionnalisées d'intérêt biologique par carbonylation d'halogénoypyridines. Le schéma 3 décrit les deux types de réaction de carbonylation qui ont été étudiés durant nos travaux.

Le premier chapitre de ce mémoire est consacré aux généralités et aux potentialités des dérivés pyridiniques.

Schéma 3 : Réactions de carbonylation d'halogénoypyridines étudiées durant nos travaux

² a) T. A. Weil, L. Cassar, M. Foa, *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Ed. I. Wender et P. Pino, Wiley Interscience, New-York, **1977**, vol. 2, pp 517-543. b) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Ed. A. R. Katritzky, Academic Press, London, **1985**, pp 348-381. c) J. Gauthier-Lafaye, R. Perron, *Industrial Applications of Homogeneous Catalysis*, Ed. F. Petit et A. Mortreux, D. Reidel Publishing Co., Dordrecht, **1988**, pp 19-64. d) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Tokyo, **1995**, pp 188-209.



Le second chapitre traite de la réaction de couplage carbonylant (Etude I). Elle dérive de la réaction de Suzuki effectuée sous pression de monoxyde de carbone. Très peu décrite dans la littérature, cette réaction, en présence d'acide arylboronique (réactif type de Suzuki) permet l'obtention d'un ensemble d'arylpypyridines, intermédiaires potentiels dans la synthèse de nombreuses molécules biologiquement actives.

La réaction de double carbonylation (Etude II) est le sujet de la troisième partie de ce mémoire. Elle conduit à la synthèse de dérivés d'acides pyridylglyoxyliques (amides et esters), qui se révèlent également être des intermédiaires potentiels dans la synthèse de molécules d'intérêt pharmaceutique comme la camptothécine. De plus, bien qu'assez connus avec les dérivés aryliques et benzyliques, les exemples de double carbonylation à partir de substrats pyridiniques sont très rares dans la littérature.

La dernière partie de nos travaux (schéma 4 : Etude III) est consacrée à la réduction asymétrique des dérivés d'acides pyridylglyoxyliques obtenus lors de l'étude précédente. L'intérêt de la chimie énantiosélective n'est plus à démontrer dans ces temps où le développement de médicaments énantio-purs est quasiment imposé par les autorités de tutelle (Council for Proprietary Medicinal Products en Europe et la FDA – Food and Drug Administration aux USA). De plus, dans ce domaine en plein essor, ces substrats n'ont été la base d'aucune étude particulière.

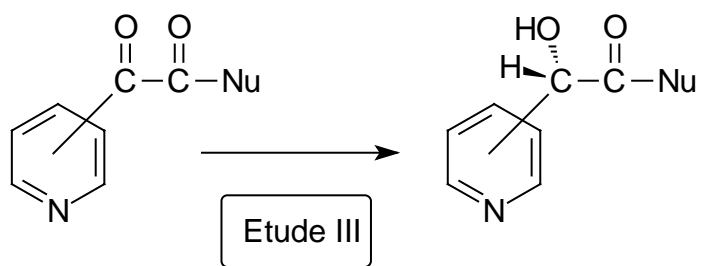


Schéma 4 : Réduction asymétrique des dérivés d'acides pyridylglyoxyliques

Ces trois thèmes feront dans un premier temps l'objet d'un point bibliographique. Les différentes techniques de synthèse des molécules ciblées y seront décrites ainsi que les connaissances relatives aux modes de synthèse choisis : couplage carbonylant, double carbonylation et réduction asymétrique. Les résultats expérimentaux seront relatés et discutés à la suite de cette partie bibliographique.

I.3 CONCLUSION

Les dérivés pyridiniques occupent donc une place prépondérante dans la chimie des hétérocycles. Les propriétés électroniques et basiques de la pyridine ont été et sont toujours à la base de nombreuses recherches et applications en chimie organique.

Les halopyridines sont les matières premières de synthèses d'hétérocycles fonctionnalisés pour les deux réactions de carbonylation abordées durant nos travaux : couplage carbonylant et double carbonylation. Dans chaque cas, l'étude a débuté avec des dérivés iodés. Ces études sur les modèles simples (4-iodo³¹ et 2-iodo³²) ont permis de mettre en évidence l'influence des différents paramètres expérimentaux afin de déterminer les « conditions idéales » que nous avons cherché à généraliser par la suite aux halogénures pyridiniques commerciaux de réactivité moindre (bromures, chlorures).

Les applications décrites dans le chapitre précédent forment un éventail riche et vaste de potentialités des dérivés pyridiniques et démontrent leur importance dans de nombreux domaines scientifiques. Les deux dernières applications, pharmaceutique et agrochimique, sont les plus importantes pour ce type de composés et constituent nos domaines d'intérêts. En effet, les composés synthétisés durant nos travaux peuvent, en tant qu'intermédiaires réactionnels, entrer dans la conception de nombreuses molécules d'intérêts thérapeutiques et biologiques. La mise au point de méthodes de synthèses efficaces et générales de ces divers composés carbonylés constitue donc un objectif susceptible d'intéresser les chimistes de nombreux domaines.

Les résultats obtenus lors de la synthèse des cétones arylpyridiniques, issues du couplage carbonylant, seront décrits dans un premier temps avant de relater les travaux sur les dérivés pyridylglyoxyliques issus de la réaction de double carbonylation.

³¹ C. Coudret, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3543.

³² R. C. Corcoran, S. H. Bang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6757.

II.4 CONCLUSION

Le couplage carbonylant entre une halogénopyridine et l'acide phénylboronique constitue une méthode efficace d'obtention des synthons benzoylpyridines, substrat de base dans la synthèse de nombreuses molécules d'intérêt biologique.

L'influence de divers paramètres expérimentaux a été étudiée. Un solvant de type éther (anisole ou THF) est profitable au bon déroulement de la réaction. L'utilisation de ligand basique se révèle crucial avec les substrats pyridiniques non activés car il facilite leur addition oxydante sur le centre métallique. L'augmentation de la pression de CO améliore les sélectivités en cétone, néanmoins une pression relativement faible de 5 bars est souvent suffisante pour obtenir de très bons résultats. L'utilisation d'un excès de phosphine dans le milieu réactionnel est déconseillée car il peut, selon la nature du ligand, conduire à une quantité importante de produit d'homocouplage.

Le doublet non liant de l'hétéroatome d'azote du cycle pyridinique semble intervenir à plusieurs niveaux durant la réaction. Il semble constituer une gêne stérique vis-à-vis de l'étape d'addition oxydante et favoriser l'étape d'insertion de CO avec les 2-halogénopyridines. Cette dernière hypothèse est soutenue par le fait que les sélectivités sont meilleures avec les pyridines halogénées en position 2 qu'en position 4 alors que l'effet électroattracteur, reconnu comme défavorisant l'insertion de CO, est plus fort en position 2. L'effet stérique de ce doublet non-liant ne semble pas gêner l'insertion de CO dans la molécule.

L'étude globale sur le couplage carbonylant d'halogénopyridines a confirmé :

- l'ordre de réactivité des différents halogènes : $I \gg Br \gg Cl$
- l'influence de l'hétéroatome d'azote de la pyridine sur la réactivité du substrat. En effet, la position du substituant halogène sur l'hétérocycle pyridinique entraîne des différences de réactivité qui nous permettent de proposer le classement suivant :



Elle a aussi montré qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser un iodure (KI, NaI) avec les dérivés bromés de la pyridine pour l'obtention de bons rendements en cétone. L'ordre de réactivité des noyaux aromatiques est le suivant : halogénopyridine \rangle halogénobenzène

Le problème d'addition oxydante avec les dérivés chlorés n'a pu être résolu totalement. L'utilisation d'un ligand de type carbène a toutefois conduit à un gain significatif de réactivité en particulier en début de réaction. Ce résultat permet d'entrevoir une nouvelle étude attractive que nous n'avons pu mener à bien faute de temps.

Les sélectivités en benzoylpyridine sont les meilleures décrites à ce jour pour de tels composés. Les rendements isolés sont très bons, de l'ordre de 80% pour chaque isomère (positions 2, 3 et 4 sur le noyau pyridinique).

A partir des pyridines dihalogénées, il est possible d'orienter la réaction vers les produits dicouplés monocétoniques ou dicétoniques. Cette orientation est essentiellement régie par la pression de monoxyde de carbone. Du fait de la multiplicité des sites réactifs, les sélectivités et, par conséquent, les rendements en composés cétoniques (43% à 71%) sont moins élevés qu'avec les pyridines monohalogénées. Les différents essais d'obtention sélective d'autres intermédiaires de réaction se sont révélés infructueux. Une astuce de synthèse nous a tout de même permis de récupérer l'intermédiaire réactionnel 2-benzoyl-5-bromopyridine avec une sélectivité de 90% et un rendement de 78%. Cette étude de régiosélectivité avec les substrats dihalogénés a confirmé les ordres de réactivité énoncés précédemment.

L'influence des effets stériques, dûs à la présence de substituants divers sur la pyridine ou sur l'acide arylboronique, reste à évaluer pour compléter cette étude du point de vue synthétique. L'application aux dérivés à squelette pyridinique (pyrimidine, quinoléine) permettra de rehausser l'intérêt de cette réaction vis-à-vis de l'obtention d'intermédiaires pour la synthèse de produits biologiquement actifs.

En résumé, la première partie de notre sujet, la synthèse d'aroylpyridines, a donc été remplie avec succès. Ayant privilégié l'aspect synthétique de cette réaction, nous n'avons pu mener en parallèle une approche de son mécanisme qui aurait permis de confirmer ou d'infirmer les hypothèses émises lors de ce travail ; une étude mécanistique est donc à entreprendre.

Nous allons dès à présent aborder notre deuxième sujet d'intérêt, la synthèse de dérivés d'acides pyridylglyoxyliques.

III.3 CONCLUSION

La double carbonylation d'iodopyridines se révèle une réaction plus ou moins efficace pour l'obtention de dérivés d'acides pyridylglyoxyliques.

L'effet électroattracteur de l'atome d'azote en positions 2 et 4 active la liaison carbone-iodo et facilite ainsi l'étape d'addition oxydante sur l'espèce palladiée active zérovalente.

Les résultats sont globalement meilleurs pour la synthèse de cétoamides que pour celle de cétoesters. En effet la cétoestérification ne donne de bons résultats qu'avec la 4-iodopyridine dépourvue de tout autre substituant. Il faudrait tout de même effectuer cette réaction sur une iodopyridine substituée moins fortement que (**S3**) pour affirmer définitivement ce propos. Cette différence de sélectivité en produit dicarbonylé entre les réactions de cétoamidation et de cétoestérification est bien connue.^{124,128,138,141} Elle serait due en grande partie à la différence de réactivité entre l'amine et l'alcool moins nucléophile, ce dernier nécessitant la présence d'une base pour le bon déroulement de la réaction. De nombreux processus ont donc une réactivité différentes selon qu'ils se déroulent en milieu aminé ou alcoolique. C'est le cas notamment de la réduction *in situ* de catalyseur à base de palladium(II) en espèce catalytique active.

Les cétoamides sont isolés avec de très bons rendements pour les 4-iodopyridines **S1** et **S3** avec des valeurs de 90% et 82% respectivement. L'encombrement stérique du substrat ne semble pas influencer la sélectivité en cétoamide. La 2-iodopyridine **S2** donne des résultats relativement moyens (52% de rendement isolé). La faible sélectivité en cétoamide semble être liée à la présence du doublet non liant de l'azote à proximité du centre palladié qui interagit directement avec l'amine aux abords de la sphère de coordination du métal. L'intervention de ce doublet électronique est encore plus flagrante pour la réaction de cétoestérification avec une activité catalytique et une sélectivité en cétoester très faibles.

Les cétoesters issus de la 4-iodopyridine sont obtenus avec les meilleures sélectivités décrites pour ce type de réaction : 70-75%. Les autres cétoesters sont obtenus avec des sélectivités plus basses de 16% et 31% respectivement pour **S2** et **S3**.

Cette fois, l'encombrement stérique de l'iodopyridine polyfonctionnelle **S3** semble avoir une influence sur la réaction de cétoestérification en favorisant la dissociation d'une phosphine en solution et en orientant par la même occasion la réaction vers la formation d'ester.

Divers paramètres expérimentaux, nature du précurseur catalytique, solvant, agent nucléophile, température, pression et nature du substrat ont été évalués. La nature du précurseur catalytique s'avère être un facteur déterminant pour obtenir une bonne sélectivité en produit dicarboxylé. Il existe un optimum de température pour laquelle la sélectivité en composé dicarboxylé est maximale.

Nous nous sommes encore une fois focalisés sur l'utilité synthétique de cette réaction en délaissant quelque peu la partie mécanistique. Il reste donc encore à entreprendre une étude mécanistique qui permettrait d'éclairer certains points inhérents aux processus catalytiques et d'appuyer certaines hypothèses émises durant cette étude.

La réaction avec la 3-iodopyridine devra également être étudiée pour compléter la partie synthèse de dérivés d'acides pyridylglyoxyliques à partir d'iodopyridines.

La partie suivante concerne la réduction des cétoesters isopropyliques synthétisés par double carbonylation de la 4-iodopyridine **S1**. Le comportement des esters pyridylglyoxyliques dans ce type de réaction n'a encore fait l'objet d'aucun article dans la littérature.

IV.3 CONCLUSION

La réduction asymétrique du 4-pyridylglyoxylate d'isopropyle a été abordée de deux manières différentes, par hydrogénation et par action d'un agent stoechiométrique. Ces deux modes de réduction conduisent aux mêmes résultats, des réactions quantitatives, 90% de rendement isolé en α -hydroxyesters, mais des énantiosélectivités décevantes ne dépassant pas les 25%.

Au niveau de l'hydrogénation asymétrique, l'influence néfaste du noyau pyridinique a été démontrée par étude de la réduction du phénylglyoxylate de méthyle effectuée en présence d'additifs à squelette pyridinique. La présence de pyridine libre dans le milieu réactionnel fait chuter l'énantiosélectivité. Aucune protection de la pyridine (*N*-oxyde, pyridinium, alkylpyridinium) ne s'est révélée totalement efficace pour recouvrer la valeur d'ee obtenue en absence totale de composé pyridinique dans le milieu. Ces différents résultats semblent démontrer que la pyridine se complexe sur le métal et modifie par la même occasion l'espèce active catalytique.

Néanmoins cette explication n'est peut-être pas la seule raison de la faible énantiosélectivité de la réaction d'hydrogénation de l'ester pyridinique. Effectivement, la deuxième étude de réduction par l'Alpine-Borane[®], agent stoechiométrique, a montré que les effets électroniques particuliers de notre substrat n'étaient vraisemblablement pas étrangers à la faible stéréodifférenciation de la réaction. En effet, contrairement à l'hydrogénation asymétrique, la réduction du phénylglyoxylate de méthyle en présence de pyridine et d'un excès d'agent réducteur n'affecte ni le rendement ni l'énantiosélectivité de la réaction. Les actions conjuguées de complexation de la pyridine sur les centres actifs (ruthénium, rhodium, bore) et d'effets électroniques particuliers de cet α -cétoester hétéroaromatique (effets électroattracteurs de chaque côtés de la fonction carbonyle) pourraient expliquer les faibles résultats obtenus au niveau de la stéréosélectivité. L'impact de ces deux phénomènes est néanmoins difficile à déterminer. Ils interviendraient au niveau de la coplanarité cétone-aryle et bouleverseraient ainsi le mode d'induction asymétrique du catalyseur en n'impliquant plus une approche particulière de l'agent de réduction, de nature catalytique ou stoechiométrique.

**CONCLUSION
GENERALE**

Au cours de ce travail, différentes études que nous pouvons rassembler sous deux grands thèmes distincts, la carbonylation et la réduction asymétrique, ont été abordées. La pyridine et notamment les halogénoypyridines sont à la base de nos travaux. Comme nous l'avons répété à maintes reprises tout au long de ce mémoire, l'intérêt des composés à structure pyridinique n'est plus à prouver.

Dans un premier temps, nous avons démontré l'efficacité de la réaction de couplage carbonylant, catalysée au palladium, entre une halogénoypyridine et le réactif de Suzuki, l'acide phénylboronique. Ainsi, pour n'importe quelles positions de l'halogène - iode ou brome - sur le noyau pyridinique, le contrôle des paramètres expérimentaux a permis la synthèse quasi-quantitative des motifs aroylpyridines correspondants. Ces composés sont relativement intéressants dans la mesure où ils peuvent intervenir dans la synthèse de divers dérivés pharmaceutiques ou agrochimiques (cf. § I.2 p. 24-29).

Un des principaux débouchés de cette étude est le développement d'une nouvelle méthode de synthèse efficace d'aroylpyridines à partir de chloropyridines. En effet, ces substrats sont économiquement très attractifs et bien que cette étude doit encore être approfondie, il s'est avéré que la réaction n'était non plus seulement envisageable mais potentiellement viable d'après nos derniers résultats.

Une approche régiosélective avec des dihalogénoypyridines a également été entreprise. Bien qu'en modulant essentiellement la pression de monoxyde de carbone nous soyons capables d'obtenir des composés mono- ou dicétoniques, les résultats sont moins bons que les précédents à cause de la multiplicité des sites réactifs sur la pyridine.

Dans la deuxième partie, nous avons entrepris la synthèse de dérivés d'acides pyridylglyoxyliques, inconnus pour la plupart dans la littérature, par double carbonylation d'iodopyridines catalysée au palladium. Les résultats sont cette fois plus tranchés.

La synthèse d' α -cétoamides se révèle très efficace, notamment avec les 4-iodopyridines. Une fois encore, les paramètres expérimentaux – nature du solvant, nature du précurseur catalytique, nature du substrat, température, pression de CO... – influencent énormément la réaction. La recherche de conditions « idéales » est primordiale à l'obtention de bons rendements.

La synthèse d' α -cétoesters, composés plus intéressants que les amides précédents d'un point de vue synthétique, ne conduit à de bons résultats qu'avec la 4-iodopyridine vierge de tout autre substituant, ce qui limite quelque peu la réaction.

Suivant le milieu réactionnel, aminé – synthèse de cétoamides – ou alcoolique, – synthèse de cétoesters – certaines espèces catalytiques semble réagir différemment.

Il est tout de même bon de noter que les deux types de réaction énoncés précédemment, couplage carbonylant et double carbonylation, fournissent, à quelques exceptions près, les meilleurs résultats synthétiques décrits dans la littérature pour ce type de composés hétéroaromatiques. Au niveau de ces deux réactions de carbonylation :

- des études mécanistiques doivent être entreprises dans le but d'améliorer la compréhension de ces réactions et de répondre aux hypothèses émises durant ce travail.
- l'influence néfaste du doublet non liant de l'azote à proximité du métal se fait ressentir durant la réaction de double carbonylation sur la sélectivité en dérivés cétoacides.
- l'effet électroattracteur de l'azote augmente la réactivité du substrat par rapport au palladium et plus précisément, il facilite l'étape d'addition oxydante.
- dans le but de compléter la partie synthétique de ces travaux, une étude de l'influence de substituants sur les cycles aromatiques du substrat pyridinique et/ou de l'acide arylboronique doit être envisagée en couplage carbonylant de même que l'extension de la réaction de double carbonylation à la 3-iodopyridine et aux iodopyridines substituées.

Le dernier chapitre de ce mémoire est consacrée à la réduction asymétrique d' α -cétoesters pyridiniques et l'obtention de dérivés d'acides pyridylglycoliques. Ces deux types de composés entrent dans un nouveau schéma de synthèse catalytique de la camptothécine.

Deux types d'approche ont été envisagés : l'hydrogénation asymétrique et la réduction par agent chiral stoechiométrique, l'Alpine-Borane[®]. Les rendements en α -hydroxyesters pyridiniques sont quasi-quantitatifs mais les énantiosélectivités sont relativement basses quelle que soit la technique utilisée. D'autres techniques sont à envisager comme l'hydrosilylation, le transfert d'hydrogène ou encore l'alkylation asymétrique. Celle-ci permettrait d'introduire directement un groupement éthyle, présent sur le carbonyle du squelette pyridylglyoxylique de la camptothécine.

Toutes ces études ont démontré la versatilité du noyau pyridinique dans différentes réactions essentiellement catalytiques. De même, l'influence électronique de la pyridine a été abordée et visualisée brièvement en fin d'études par voltampérométrie cyclique. Les effets exacts de la structure électronique particulière de cet hétérocycle restent encore obscurs pour le moment.

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

- 1 H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation*, Plenum Press, New York and London, **1991**.
- 2 a) T. A. Weil, L. Cassar, M. Foa, *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Ed. I. Wender et P. Pino, Wiley Interscience, New-York, **1977**, vol. 2, pp 517-543.
b) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Ed. A. R. Katritzky, Academic Press, London, **1985**, pp 348-381.
c) J. Gauthier-Lafaye, R. Perron, *Industrial Applications of Homogeneous Catalysis*, Ed. F. Petit et A. Mortreux, D. Reidel Publishing Co., Dordrecht, **1988**, pp 19-64.
d) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Tokyo, **1995**, pp 188-209.
- 3 a) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Traité de chimie organique, 2^e édition*, DeBoeck Université, Bruxelles, **1995**, ch. 25, p. 1000.
b) A. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. Jongh, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. L. Stevens, *Chimie organique*, vol 3, Ediscience International, Paris, **1994**, ch 28.6, p. 765.
- 4 A. J. Boulton, A. McKillop, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol 2, part 2A, eds. A. J. Boulton et A. McKillop, Pergamon Press, Oxford, **1984**, ch 2.02, p 29.
- 5 E. W. Thomas, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2184.
- 6 a) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059.
b) G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. Het. Chem.* **1991**, *52*, 187.
c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- 7 W. Adam, A. Grimson, R. J. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2598.
- 8 a) F. Trécourt, M. Mallet, O. Mongin, B. Gervais, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8373.
b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 49.
c) D. L. Comins, H. Hong, J. K. Saha, G. Jianhua *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5120.
- 9 R. Radinov, C. Chanév, M. Haimova, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4793.
- 10 P. Gros, Y. Fort, P. Caubère, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.1*, **1997**, 3597.
- 11 F. Mongin, A. Tognini, F. Cottet, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1749.
- 12 J. Verbeek, L. Brandsma, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3857.
- 13 M. Mallet, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3035.
- 14 J. Porwisiak, W. Dmowski, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12259.
- 15 R. Gallo, C. Roussel, U. Berg, *Adv. Het. Chem.* **1988**, *43*, 180.
- 16 N. Mentschutkin, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1879**, *195*, 334.
- 17 a) E. M. Arnett, R. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5892.
b) H. Castejon, K. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2139.
c) L. W. Deady, O. L. Korytsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 451.
d) U. Berg, R. Callo, J. Metzger, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2621.
- 18 a) W. J. le Noble, T. Asano, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1778.
b) M. Sawada, Y. Takai, C. Chong, T. Hanafusa, S. Misumi, Y. Tsuno, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5065.

- c) C. D. Johnson, I. Roberts, P.G. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1981**, 409.
- 19** J. I. Seeman, R. Galzerano, K. Curtis, J. C. Schug, J. W. Viers, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5982.
- 20** J. P. Kutney, R. Greenhouse, *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 119.
- 21** E. H. Rodd, *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, second edition, vol IV, part F*, eds S. Coffey, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, **1976**, p. 162.
- 22** F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4339.
- 23** F. Trécourt, B. Gervais, M. Mallet, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1673.
- 24** a) D. L. Comins, J. K. Saha, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7995.
b) L. Bérillon, A. Lepêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **1998**, 1359.
c) M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.
- 25** a) F. S. Yates, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol 2, Part 2A, eds A. J. Boulton et A. McKillop, Pergamon Press, Oxford, **1984**, ch. 2.08, p. 395.
b) M. Balasubramanian, J. G. Keay, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol 5, eds A. McKillop, Pergamon Press, Oxford, **1995**, ch. 5.06, p. 245.
- 26** S. Couve-Bonnaire, J. -F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3689.
- 27** a) S. Couve-Bonnaire, J. -F. Carpentier, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3717. b) S. Couve-Bonnaire, J. -F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 289.
- 28** pour quelques travaux récents :
- a) D. Subrahmanyam, V. M. Sarma, A. Venkateswarlu, V. R. S. Thungathurthi, A. S. S. V. Srinivas, C. V. Krishna, D. S. Deevi, S. A. Kumar, M. J. Babu, N. Damodaran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 369.
b) M. -L. Bannasar, C. Juan, J. Bosch, *Chem. Commun.* **2000**, *24*, 2459.
c) K. A. Werbovets, A. K. Bhattacharjee, J. J. Brendle, J. P. Scovill, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1741.
d) S. -S. Jew, E. -Y. Roh, H. -J. Kim, M. G. Kim, H. -G. Park, *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 3985.
e) R. T. Brown, L. Jianli, C. A. M. Santos, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 859.
f) M. Toyota, C. Komori, M. Ihara, *Heterocycles* **2000**, *52*, 591.
g) K. Tagami, N. Nakazawa, S. Sano, Y. Nagao, *Heterocycles* **2000**, *53*, 771.
- 29** S. Couve-Bonnaire, *Rapport de DEA de Chimie Organique et Macromoléculaire*, univ. Lille I, **1997-1998**.
- 30** a) D. L. Comins, M. F. Baevsky, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10971.
b) D. L. Comins, H. Hong, G. Jianhua, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5331.
c) D. L. Comins, J. K. Saha, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7995.
- 31** C. Coudret, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3543.
- 32** R. C. Corcoran, S. H. Bang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6757.
- 33** a) T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595.
b) T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726.
- 34** a) T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Murata, H. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5373.
b) T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Murata, H. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 9713.

- 35 C. K. F. Hermann, Y. P. Sachdeva, J. F. Wolfe, *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1061.
- 36 N. Furukawa, T. Shibutani, K. Matsumura, H. Fujihara, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3899.
- 37 Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1781.
- 38 a) Y. Yamamoto, A. Yanagi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1731.
b) Y. Yamamoto, A. Yanagi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2003.
- 39 P. Jutzi, U. Gilge, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *246*, 163.
- 40 Y. Yamamoto, H. Ouchi, T. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1028.
- 41 D. J. Hlasta, J. J. Court, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1773.
- 42 R. De Kimpe, M. Keppens, G. Fonck, *Chem. Commun.* **1996**, 635.
- 43 B. M. Choudary, V. Bhuma, N. Narender, *Ind. J. Chem., Sect. B* **1996**, *35B*, 281.
- 44 a) I. Mohammadpoor-Baltork, M. M. Sadeghi, N. Mahmoodi, B. Khamarehsh, *Indian J. Chem., Sect. B* **1997**, *36B*, 438.
b) I. Mohammadpoor-Baltork, A. R. Hajipour, H. Mohammadi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1649.
c) A. R. Hajipour, N. Mahboobkhah, *Ind. J. Chem., Sect. B* **1998**, *37B*, 285.
- 45 a) A. R. Hajipour, N. Mahboobkhah, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3143.
b) A. R. Hajipour, I. Mohammadpoor-Baltork, G. Kianfar, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2655.
- 46 a) F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reaction*, Wiley-VCH, **1998**.
b) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
- 47 a) L. N. Pridgen, *J. Heterocyclic Chem.* **1975**, *12*, 443.
b) K. Tamao, S. Kodama, I. Nakajima, M. Kumada, A. Minato, K. Suzuki, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3347.
c) V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602.
- 48 a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
b) S. L. Hargreaves, B. L. Pilkington, S. E. Russell, P. A. Worthington, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1653.
- 49 J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- 50 a) N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314.
b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- 51 a) A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178.
b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213. c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- 52 C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696.
- 53 a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
b) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447.
c) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392.
- 54 a) M. Murata, K. Suzuki, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8569.
b) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164.
- 55 a) K. Kudo, M. Sato, M. Hidai, Y. Uchida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2820.
b) M. Hidai, M. Kokura, Y. Uchida, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *52*, 431.
c) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177.

- d) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.
- e) E. I. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi, *Chem. Commun.* **1986**, 1338.
- 56** F. R. Hartley, S. Patai, *The Chemistry of Metal-Carbon Bond*, Wiley, New-York, **1985**.
- 57** a) P. Fitton, J. E. McKeon, *Chem. Commun.* **1968**, 4.
 b) P. Fitton, M. P. Johnson, J. E. McKeon, *Chem. Commun.* **1968**, 6.
 c) P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.
 d) J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434.
 e) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531.
- 58** T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.
- 59** J. C. Norrild, H. Eggert, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1479.
- 60** a) A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933.
 b) F. Ozawa, T. Ito, Y. Nakamura, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868.
 c) F. Ozawa, K. Kurihara, T. Tamamoto, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399.
 d) F. Ozawa, K. Kurihara, M. Fujimori, T. Hidaka, T. Toyoshima, A. Yamamoto, *Organometallics* **1989**, *8*, 180.
- 61** F. Ozawa, A. Yamamoto, *Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 773.
- 62** a) B. H. Lipshutz, J. A. Sclafani, P. A. Blomgren, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2139.
 b) C. Griffiths, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2487.
- 63** a) K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8661.
 b) R. Franzén, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 957.
- 64** E. B. Mubofu, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Green Chem.* **2001**, *122*, 12051.
- 65** A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- 66** J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- 67** A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 10.
- 68** a) D. Zim, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.
 b) U. C. Dyer, P. D. Shapland, P. D. Tiffin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1765.
- 69** R. Stürmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 22.
- 70** M. G. Andreu, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2000**, 2475.
- 71** a) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2163.
 b) W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93.
 c) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.
 d) C. J. Matthews, P. J. Smith, T. Welton, *Chem. Commun.* **2000**, 1249.
 e) V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 186.
 f) C. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 595.
 g) F. Favre, *Thèse de doctorat en Chimie*, Paris VI, **2000**.
- 72** H. Zhang, F. Y. Kwong, Y. Tian, K. S. Chan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6886.
- 73** G. W. Kabalka, R. M. Pagni, C. M. Hair, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1423.
- 74** E. Paetzold, G. Oehme, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *152*, 69.
- 75** K. -C. Kong, C. -H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313.
- 76** a) F. C. Fischer, E. Havinga, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 21.

- b) S. Gronowitz, V. Bobosic, K. Lawitz, *Chem. Scripta* **1984**, *23*, 120.
- c) T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207.
- 77** a) I. Hanisch, R. Brückner, *Synlett* **2000**, *3*, 374.
- b) B. Jiang, C. –G. Yang, *Heterocycles* **2000**, *53*, 1489.
- c) M. Sasaki, K. Noguchi, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1425.
- d) H. Takakura, K. Noguchi, M. Sasaki, K. Tachibana, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1090.
- 78** a) M. Sabat, C. R. Johnson, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1089.
- b) P. N. Collier, A. D. Campbell, I. Patel, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7115.
- 79** B. U. W. Maes, O. R'Kyek, J. Kosmrlj, G. L. F. Lemièrè, E. Esmans, J. Rozenski, R. A. Dommissè, A. Haemers, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1323.
- 80** a) R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Lieberman, R. A. Reamer, D. M. Tschaen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. S. Lo, L. T. Rossano, A. S. Brookes, D. Meloni, J. R. Moore, J. F. Arnett, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391.
- b) V. Lisowski, M. Robba, S. Rault, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4193.
- c) S. Sakamuri, C. George, J. Flippen-Anderson, A. Kozilowski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2055.
- d) P. R. Eastwood, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3705.
- e) C. Enguehard, J. –L. Renou, V. Collot, M. Hervet, S. Rault, A. Gueiffier, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6572.
- f) Y. Liu, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8717.
- g) A. E. Sutton, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 547.
- 81** a) P. N. Taylor, M. J. O'Connell, L. A. McNeill, M. J. Hall, R. T. Aplin, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3456
- 82** a) A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723.
- b) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.
- 83** a) M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *28*, 2601.
- b) A. M. Echavarrén, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557.
- 84** Y. Tamaru, H. Ochiai, Y. Yamada, Z. –I. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3869.
- 85** N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4819.
- 86** Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Akita, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C17.
- 87** Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 2049.
- 88** H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation*, ch. 12, p. 227, Plenum Press, New York and London, **1991**.
- 89** a) T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *205*, C27.
- b) W. F. Goure, M. E. Wright, P. D. Davis, S. S. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6417.
- 90** T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6923.
- 91** a) P. E. Garrou, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4115.
- b) G. K. Anderson, R. J. Cross, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 712.
- c) R. J. Cross, J. Gemmill, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 2317.
- d) G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598.
- e) A. Yamamoto *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1027.

- f) A. Yamamoto, Y. Kayaki, K. Nagayama, I. Shimizu, *Synlett* **2000**, 7, 925.
- 92** C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.
- 93** E. Negishi, K. W. Chiu, T. Yosida, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1676.
- 94** a) C. S. Cho, K. Itotani, S. Uemara, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 443, 253.
b) G. W. Kabalka, R. R. Malladi, D. Tejedor, S. Kelley, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 999.
- 95** a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1613.
b) J. W. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 669.
c) J. W. Labadie, D. Tueting, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4634.
- 96** a) M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 40, 3109.
b) N. A. Bumagin, D. N. Koreleve, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3057.
- 97** a) M. J. Taylor, T. Z. Hoffman, J. T. Yli-Kauhaluoma, R. A. Lerner, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12783.
b) M. J. Taylor, J. T. Yli-Kauhaluoma, J. A. Ashley, P. Wirsching, R. A. Lerner, K. D. Janda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1133.
- 98** A. J. L. Cooper, J. Z. Ginos, A. Meister, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 321.
- 99** a) F. Ozawa, H. Yanagihara, A. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 415.
b) I. Ojima, T. Tanaka, T. Kogure, *Chem. Lett.* **1981**, 823.
c) H. H. Wasserman, R. Amici, R. Frechett, J. H. Van Duzer, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 869.
d) J. -F. Carpentier, A. Mortreux, *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, 8, 1083.
e) A. Roucoux, L. Thieffry, J. -F. Carpentier, M. Devocelle, C. Meliet, F. Agbossou, A. Mortreux, *Organometallics* **1996**, 15, 2440.
- 100** D. Jerchel, J. Heider, H. Wagner, *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 613, 153.
- 101** R. B. Moffett, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 475
- 102** G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2719.
- 103** A. Yamamoto, T. Yamamoto, F. Ozawa, *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 57, 1799.
- 104** a) E. Zbiral, E. Werner, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2001.
b) M. K. Nurullaeva, U. M. Azizov, E. E. Mikhlina, K. F. Turchin, V. A. Silin, L. N. Yakhontov, *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)* **1986**, 20, 340.
c) M. K. Nurullaeva, U. M. Azizov, V. A. Azimov, E. E. Mikhlina, R. A. Dubinskii, *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)* **1988**, 22, 690.
d) I. P. Andrews, N. J. Lewis, A. McKillop, A. S. Wells, *Heterocycles* **1994**, 38, 713.
- 105** P. Powell, M. H. Sosabowski, *J. Chem. Res. (M)* **1995**, 10, 2422.
- 106** O. Roelen, *Angew. Chem. (a)*. **1948**, 60, 62.
- 107** W. Reppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 582, 1.
- 108** a) N. Douja, J. -F. Carpentier, Y. Castanet, C. Biot, J. Brocard, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3719.
b) G. G. Wu, Y. Wong, M. Poirier, *Org. Lett.* **1999**, 1, 745.
c) Y. Bessard, J. -P. Roduit, *Tetrahedron* **1999**, 55, 393.
d) Y. Bessard, R. Crettaz, *Heterocycles* **1999**, 51, 2589.
e) A. El-Ghatoury, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7757.
f) J. J. Song, N. K. Yee, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 605.

- 109 R. Perron, Fr. Pat. 2.297.200, **1976** to Rhône-Poulenc.
- 110 H. Alper, H. des Abbayes, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, C11.
- 111 K. Younis, I. Amer, *Organometallics* **1994**, *13*, 3120.
- 112 J. Collin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *6*, 976.
- 113 R. Perron, U.S. Pat. 4.152.352, **1979**.
- 114 H. des Abbayes, A. Buloup, *Chem. Commun.* **1978**, 1090.
- 115 a) M. El Chahawi, Belg. Pat. 877229, **1979**.
 b) M. Foà, A. Moro, A. Gardano, L. Cassar, U.S. Pat. 4.351.952, **1982**.
 c) J. Gauthier-Lafaye, R. Perron, Eur. Pat. 108698, **1983**.
 d) M. Foà, F. Francalanci, *J. Mol. Catal.* **1987**, *41*, 89.
- 116 L. Cassar, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1980**, *333*, 208.
- 117 a) H. Alper, *Adv. Organomet. Chem.* **1981**, *19*, 183.
 b) H. Alper, H. Arzoumanian, J. F. Petrigiani, M. Saldanamaldonado, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 340.
- 118 F. Francalanci, A. Gardano, L. Abis, T. Fiorani, M. Foà, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *243*, 87.
- 119 a) F. Francalanci, E. Bencini, A. Gardano, M. Vicenti, M. Foà, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C27.
 b) M. Miura, F. Akase, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2623.
 c) M. Miura, F. Akase, M. Shinohara, M. Nomura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1021.
 d) T. Kashimura, K. Kudo, S. Mori, N. Sugita, *Chem. Lett.* **1986**, 483.
- 120 M. Foà, F. Francalanci, E. Bencini, A. Gardano, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 293.
- 121 a) J. Wolfram, U.S. Pat. 4.544.505, **1983**.
 b) J. Y. Lee, J. Wolfram, U. S. Pat. 4.492.798, **1984**.
 c) E. Monflier, A. Mortreux, F. Petit, *Applied. Catal.* **1993**, *102*, 53.
 d) E. Monflier, A. Mortreux, *J. Mol. Catal.* **1994**, *88*, 295.
 e) J. Y. Lee, J. T. Welter, U. S. Pat. 4.473.706, **1984**.
 f) B. Fell, H. Chrobaczeck, *Chem. Zeitung* **1984**, *108*, 291.
 g) H. Urata, Y. Ishii, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4407.
- 122 T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, C64.
- 123 F. Ozawa, H. Soyama, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3383.
- 124 A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 433.
- 125 T. -I. Son, H. Yanagihara, F. Ozawa, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1251.
- 126 Y. -S. Lin, A. Yamamoto, *Organometallics* **1998**, *17*, 3466.
- 127 F. Ozawa, H. Soyama, H. Yanagihara, I. Aoyama, H. Takino, K. Izawa, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3235.
- 128 T. Sakakura, H. Yamashita, T. -A. Kobayashi, T. Hayashi, M. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5733.
- 129 F. Ozawa, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1982**, 865.
- 130 a) J. -T. Chen, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1506.
 b) A. Sen, J. -T. Chen, W. M. Vetter, R. R. Whittle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 148.
 c) T. M. Huang, J. -T. Chen, G. H. Lee, Y. Wang, *Organometallics* **1991**, *10*, 175.
- 131 F. Ozawa, T. Sugimoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1984**, *3*, 692.
- 132 a) F. Ozawa, L. Huang, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, C9.

- b) L. Huang, F. Ozawa, K. Osakada, A. Yamamoto, *Organometallics* **1989**, *8*, 2065.
- c) L. Huang, F. Ozawa, A. Yamamoto, *Organometallics* **1990**, *9*, 2603.
- d) L. Huang, F. Ozawa, A. Yamamoto, *Organometallics* **1990**, *9*, 2612.
- 133** J. I. Kim, C. M. Ryu, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1987**, *8*, 246.
- 134** a) J. B. Sheridan, S. H. Han, G. L. Geoffroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8097.
b) J. B. Sheridan, J. R. Johnson, B. M. Handwerker, G. L. Geoffroy, *Organometallics* **1988**, *7*, 3404.
- 135** a) S. Sabo-Etienne, A. –M. Larssonneur, H. des Abbayes, *Chem. Commun.* **1989**, 1671.
b) P. Laurent, J. –Y. Salauen, G. L. Gall, M. Sellin, H. des Abbayes, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *466*, 175.
c) M. Sellin, D. Luart, J. –Y. Salauen, P. Laurent, L. Toupet, H. des Abbayes, *Chem. Commun.* **1996**, 857.
- 136** A. Yamamoto, F. Ozawa, K. Osakada, L. Huang, T. I. Son, N. Kawasaki, M. K. Doh, *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 687.
- 137** F. Ozawa, T. Sugimoto, Y. Yuasa, M. Santra, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1984**, *3*, 683.
- 138** F. Ozawa, N. Kawasaki, H. Okamoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1987**, *6*, 1640.
- 139** N. Kawasaki, K. Masuzoe, F. Ozawa, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *361*, C37.
- 140** F. Ozawa, S. Chikaoka, X. –Z. Cao, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *424*, 173.
- 141** a) H. Yamashita, T. Sakakura, T. –A Kobayashi, M. Tanaka, *J. Mol. Catal.* **1988**, *48*, 69.
b) H. Yamashita, T. –A. Kobayashi, T. Sakakura, M. Tanaka, *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 333
- 142** D. J. Milstein, *Chem. Commun.* **1986**, 817.
- 143** B. Morin, A. Hirschauer, F. Hugues, D. Commereuc, Y. Chauvin, *J. Mol. Catal.* **1986**, *34*, 317.
- 144** a) M. Tanaka, T. –A. Kobayashi, T. Sakakura, H. Itatani, S. Danno, K. Zushi, *J. Mol. Catal.* **1985**, *32*, 115.
b) F. Ozawa, N. Kawasaki, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1985**, 567.
- 145** a) Y. Castanet, A. Mortreux, F. Petit, *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, 313.
b) J. –F. Carpentier, Y. Castanet, A. Mortreux, F. Petit, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 31.
- 146** M. Tanaka, T. –A. Kobayashi, T. Sakakura, *Chem. Commun.* **1985**, 837.
- 147** T. –A. Kobayashi, H. Yamashita, T. Sakakura, M. Tanaka, *J. Mol. Catal.* **1987**, *41*, 379.
- 148** T. –A. Kobayashi, T. Sakakura, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2721.
- 149** T. A. Stephenson, S. M. Morehouse, A. R. Powel, J. P. Heffer, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3622.
- 150** F. Ozawa, I. Yamagami, M. Nakano, F. Fujisawa, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1989**, 125.
- 151** Z. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 739.
- 152** T. Migita, T. Nagai, K. Kiuchi, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2869.
- 153** W. Sauermilch, *Chem. Ber.* **1957**, *89*, 833.
- 154** F. Zymalkowski, W. Schauer, *Arch. Pharm.* **1957**, *290*, 267.
- 155** C. A. Teleha, R. A. Greenberg, R. J. Chorvat, *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 145.
- 156** a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**.
b) M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis*, VCH : Weinheim, **1995**.
- 157** E. Juaristi, *Anales de Química Int. Ed.* **1997**, *93*, 135.
- 158** a) J. C. Caille, M. Bulliard, B. Laboue, *Information Chimie* **1995**, *369*, 133.

- b) S. Itsuno, *Organic Reactions* **1998**, chap. 2, 52.
- c) T. Okhuma, R. Noyori, *Carbonyl Hydrogenation in Transition Metals for Organic Syntheses*, eds M. Beller, C. Bolm, Wiley, Weinheim, **1998**, Vol. 2., p. 25.
- d) T. Okhuma, R. Noyori, *Hydrogenation of Carbonyl Groups*, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, eds E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Berlin, **1999**, Vol. 1, p. 199.
- 159** H. Fujitsu, E. Matsumura, K. Takeshita, I. Mochida, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1981**, 2650.
- 160** Y. -Y. Chu, C. -S. Yu, C. -J. Chen, K. -S. Yang, J. -C. Lain, C. -H. Lin, K. Chen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6993.
- 161** a) Y. Kawai, K. Hida, M. Tsujimoto, S. -I. Kondo, K. Kitano, K. Nakamura, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 99.
- b) M. M. Kayser, M. D. Mihovilovic, J. Kearns, A. Feicht, J. D. Stewart, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6603.
- c) K. Ishihara, H. Yamaguchi, H. Hamada, K. Nakamura, N. Nakajima, *J. Mol. Catal. B : Enzym.* **2000**, *10*, 419.
- d) S. Rodríguez, M. M. Kayser, J. D. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1547
- 162** a) H. -J. Federsel, *Endeavour* **1994**, *18*, 164.
- b) M. Wada, M. Kataoka, H. Kawabata, Y. Yasohara, N. Kisaki, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 208.
- c) G. L. Forrest, B. Gonzalez, *Chem. Biol. Interact.* **2000**, *129*, 21.
- 163** M. M. Midland, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553.
- 164** a) H. C. Brown, G. G. Pai, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1531.
- b) H. C. Brown, G. G. Pai, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384.
- c) H. C. Brown, B. T. Cho, W. S. Park, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3396.
- d) H. C. Brown, B. T. Cho, W. S. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1231.
- e) H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.
- f) H. C. Brown, M. Srebnik, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1577.
- g) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, S. A. Weissman, S. Swaminathan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6328.
- 165** M. M. Midland, D. C McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867.
- 166** a) A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Tamazaki, *Chem. Commun.* **1981**, 315.
- b) S. Itsuno, M. Nakano, H. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2039.
- 167** E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
- 168** W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- 169** L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.
- 170** T. -P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- 171** W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
- 172** F. Spindler, U. Pittelkow, H. U. Blaser, *Chirality* **1991**, *3*, 370.
- 173** M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125.
- 174** a) A. Mortreux, F. Petit, G. Buono, G. Peiffer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *4*, 631.
- b) C. Hatat, A. Karim, N. Nokel, A. Mortreux, F. Petit, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3675.
- c) F. Agbossou, J. -F. Carpentier, F. Hapiot, I. Suisse, A. Mortreux, *Coor. Chem. Rev.* **1998**, *180*, 1615.
- 175** K. Inoguchi, S. Sakuraba, K. Achiwa, *Synlett* **1992**, 169.

- 176** A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- 177** R. Schmid, M. Cereghetti, B. Heiser, P. Schönholzer, H. –J. Hansen, *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 897.
- 178** R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 370.
- 179** A. Miyashita, H. Karino, J. Shimamura, T. Chiba, K. Nagano, H. Nohira, H. Takaya, *Chem. Lett.* **1989**, 1849.
- 180** a) F. Spindler, B. Pugin, H. –U. Blaser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 558.
b) H. W. Krause, A. K. Bhatnagar, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 265.
c) R. Spogliarich, E. Farnetti, J. Kaspar, M. Graziani, E. Cesarotti, *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, 19.
d) K. Mashima, T. Akutagawa, X. Zhang, H. Takaya, T. Taketomi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 213.
- 181** a) D. F. Taber, L. J. Silverberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4227.
b) R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.
c) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutawaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- 182** T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, S. Akutawaga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922.
- 183** a) K. Mashima, Y. –I. Matsumara, K. –H. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutawaga, H. Takaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 609.
b) M. Kitamura, M. Tokunaya, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 1.
c) M. Kitamura, M. Tokunaya, T. Ohkuma, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163.
d) M. Kitamura, M. Tokunaya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053.
- 184** B. Heiser, E. A. Broger, Y. Cramer, *Tetrahedron:Asymmetry* **1991**, *2*, 51.
- 185** a) J. P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, M. C. Caño De Andrade, J. A. Laffitte, *Tetrahedron:Asymmetry* **1994**, *5*, 665.
b) J. P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M. C. Caño De Andrade, S. Darses, C. Galopin, J. A. Laffitte, *Tetrahedron:Asymmetry* **1994**, *5*, 675.
- 186** M. Chiba, T. Takahashi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3675.
- 187** S. Toros, B. Heil, L. Kollar, L. Marko, *Acta. Chim. Hong.* **1985**, *119*, 135.
- 188** J. A. Gladysz, Y. –H. Huang, *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 298.
- 189** a) A. Roucoux, M. Devocelle, J. –F. Carpentier, F. Agbossou, A. Mortreux, *Synlett* **1995**, 358.
b) C. Pasquier, S. Naili, L. Pelinski, J. Brocard, A. Mortreux, F. Agbossou, *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 193.
- 190** M. L. Tommasino, C. Thomazeau, F. Touchard, M. Lemaire, *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 1813.
- 191** a) K. Mashima, K. –H. Kusano, N. Sato, Y. –I. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.
b) T. Chiba, A. Miyashita, H. Nohira, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2351.
- 192** H. –U. Blaser, *Tetrahedron:Asymmetry* **1991**, *2*, 843.
- 193** A. Solladie-Cavallo, C. Marsol, F. Hoemel, F. Garin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4741.
- 194** M. Bartok, B. Torok, K. Balazsik, T. Bartok, *Catalysis Lett.* **2001**, *73*, 127.
- 195** R. L. Augustine, S. K. Tanielyan, L. K. Doyle, *Tetrahedron:Asymmetry* **1993**, *4*, 1803.

- 196** R. Wandeler, N. Kunzle, M. S. Schneider, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2001**, *200*, 377.
- 197** C. Leblond, J. Wang, J. Liu, A. T. Andrews, Y. –K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4920.
- 198** J. L. Margitfalvi, E. Tálas, M. Hegedûs, *Chem. Commun.* **1999**, 645.
- 199** J. W. D. Carneiro, C. D. B. de Oliveira, F. B. Passos, D. A. G. Aranda, P. R. N. de Souza, O. A. C. Antunes, *J. Mol. Catal. (A). Chem.* **2001**, *170*, 235.
- 200** a) H. Brunner, H. Nishiyama, K. Itoh, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, ed I. Ojima, VCH: New York, **1993**, ch. 6, p.303.
b) R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 485.
- 201** a) P. Gamez, F. Fache, P. Mangeney, M. Lemaire, *Tetrahedron:Asymmetry* **1993**, *34*, 6897.
b) P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, *6*, 705.
- 202** A. Giroux, C. Nadeau, Y. Han, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7601.
- 203** T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659.
- 204** a) G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 785.
b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5675.
c) M. Masui, T. Shioiri, *Synlett* **1997**, *3*, 273.
- 205** J. Einhorn, J. L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1791.
- 206** M. F. Rettig, P. M. Maitlis, *Inorg. Synth.* **1977**, *17*, 134.
- 207** M. Huser, *Thèse de docteur ingénieur*, Strasbourg, **1988**.
- 208** J. M. Jenkins, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 770.