

N° d'ordre : 3098

**THESE**

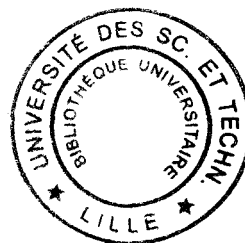
présentée à

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

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE**

par

**Anna MAJ****Synthèse d'oxydes de phosphines optiquement purs et application  
en réduction énantiosélective de cétones simples par transfert  
d'hydrogène**

Soutenue le 25 janvier 2002 devant la commission d'examen :

A. MORTREUX	Président
K. M. PIETRUSIEWICZ	Président
G. GELBARD	Rapporteur
J. JURCZAK	Rapporteur
J. C. QUIRION	Rapporteur
J. J. ZIOLKOWSKI	Rapporteur
F. AGBOSSOU	Examineur
I. SUISSE	Examineur

## Remerciements

*Ma thèse a été effectuée dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Lublin en Pologne et l'Université de Lille en France.*

*J'ai donc passé mes trois années de doctorat entre le Zakład Chemii Organicznej de l'Université de Maria Curie Skłodowska de Lublin et le Laboratoire de Catalyse de Lille de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Lille sous la direction de Messieurs K. Michał PIETRUSIEWICZ, Professeur à l'Université de Lublin et André MORTREUX, Professeur à l'Université de Lille. Je leur adresse toute ma sincère reconnaissance pour avoir dirigé cette thèse ainsi que pour l'aide efficace qu'ils m'ont toujours apportée. Merci à Monsieur PIETRUSIEWICZ de m'avoir donné la possibilité de faire cette thèse et à Monsieur MORTREUX de m'avoir accueillie dans son laboratoire. Il me fait l'honneur de présider ce jury.*

*Je tiens à souligner l'intérêt de cette cotutelle qui m'a permis d'allier un travail de synthèse organique en Pologne et un travail de catalyse homogène asymétrique en France.*

*Je suis très honorée de la présence de Messieurs Georges GELBARD, directeur de Recherches au CRNS, Jerzy JURCZAK, Professeur à l'Université de Varsovie, Jean-Charles QUIRION, Professeur à l'INSA de Rouen et Jozef ZIOLKOWSKI, Professeur à l'Université de Wrocław. Je leur exprime toute ma gratitude pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger.*

*Je tiens sincèrement à remercier Madame Isabelle SUISSE, qui a dirigé cette thèse avec beaucoup de compétences et d'efficacité. Merci pour sa gentillesse, son positivisme et pour les conseils qu'elle m'a prodigués ainsi que pour sa disponibilité.*

*Je suis très reconnaissante envers Madame Francine AGBOSSOU, responsable du thème Asymétrie au laboratoire. Je la remercie de sa gentillesse et sa disponibilité. Ses conseils et encouragements m'ont apporté une aide précieuse.*

*Je remercie également toutes les personnes qui m'ont aidée, notamment Catherine et Sylvain, ainsi que l'ensemble du personnel de l'ENSCL pour leur dévouement et leur gentillesse.*

*Enfin, je souhaite remercier tous les membres du laboratoire pour leur soutien scientifique et moral, pour leur aide et pour la tolérance vis-à-vis de mon français. Merci à Véronique, Corinne, Kathelyne, Stéphane et Samuel. Merci à tous.*

*Jednocześnie pragnę podziękować wszystkim pracownikom Zakładu Chemii Organicznej UMCS w Lubinie za okazywaną mi podczas tych kilku lat pomoc, sympatię i wsparcie duchowe.*

*Je tiens finalement à remercier le Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie qui a assuré via le Centre International des Etudiants et des Stagiaires le financement de cette thèse pendant les périodes passées en France ainsi que le Ministère des Affaires Etrangères qui a contribué au financement pour les voyages.*

## Abréviations

Bn	Benzyle
COD	Cycloocta-1,5-diène
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
d	doublet
dd	doublet dédoublé
DBTA	acide tartarique dibenzoylé
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DMF	diméthylformamide
dt	doublet de triplet
ee	excès énantiomérique
HMB	hexaméthylbenzène
IR	Infra-rouge
m	multiplet
MPV	Meerwein-Ponndorf-Verley
nd	non déterminé
F	point de fusion
FR	fréquence de rotation
ppm	partie par million
q	quadruplet
Rf	facteur de rétention
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	singulet
t	triplet
THF	tétrahydrofurane
Ts	Tosyle ou p-toluènesulfonyle

## Sommaire

<b><u>Introduction et présentation du sujet</u></b> .....	6
-----------------------------------------------------------	---

### ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

#### **Chapitre I : Alcools chiraux fonctionnalisés**

1. Pourquoi des molécules énantiomériquement pures?.....	9
2. De l'intérêt des alcools chiraux fonctionnalisés.....	10
3. Synthèse d'alcools optiquement actifs.....	12
3.1. Formation d'une liaison carbone – carbone.....	12
3.2. Formation d'une liaison carbone – oxygène.....	13
3.3. Réduction asymétrique des cétones.....	13
3.4. Réduction catalytique par l'hydrogène moléculaire.....	15

#### **Chapitre II : Hydrogénation catalytique asymétrique par transfert d'hydrogène**

1. Réaction de Meerwein-Ponndorf-Verley.....	21
2. L'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène.....	23
2.1. Principaux systèmes catalytiques.....	23
2.1.1. Nature des précurseurs catalytiques.....	23
2.1.2. Donneurs d'hydrogène.....	23
2.1.3. De l'intérêt de la base forte.....	24
2.2. Types de ligands.....	24
2.2.1. Phosphines.....	24
2.2.2. Dérivés de la pyridine.....	25
2.2.3. Ligands type bisoxazoline.....	26
2.2.4. Ligands N,S(O) et N,S.....	27
2.2.5. Diamines, (poly)urées et (thio)urées.....	28
2.2.6. Diimines.....	32
2.2.7. Diamines monotosylées.....	32
2.2.8. $\beta$ -Aminoalcools.....	35
2.2.9. Phosphinooxazolines.....	37
2.2.10. Ligands tridentates phosphinedioxazolines.....	38
2.2.11. Ligands tétradentates diamino/diphosphines .....	38

2.2.12 Aminoacides.....	39
3.1. Hydrogénation asymétrique des cétones $\alpha,\beta$ -oléfiniques et $\alpha,\beta$ -acétyléniques par transfert d'hydrogène.....	40
3.2. Hydrogénation des $\alpha$ et $\beta$ cétoesters par transfert d'hydrogène.....	41
3.3. Hydrogénation des imines par transfert d'hydrogène.....	42
3.4. Synthèse des sultames chiraux.....	42
3.5. Résolution cinétique des alcool secondaires racémiques.....	43
4. Considérations générales – Mécanismes proposés pour l'hydrogénation des cétones par transfert d'hydrogène.....	45
4.1. Transfert direct d'hydrogène.....	45
4.2. Route <i>via</i> un hydrure M-H.....	45

### **Chapitre III : Les ligands de type oxyde de phosphine en catalyse asymétrique.....**

1. La coordination des ligands de type oxyde de phosphine.....	52
2. Applications catalytiques des ligands oxyde de phosphine.....	56
2.1. Carbonylation du méthanol.....	56
2.2. Hydroformylation.....	56
2.3. Réduction asymétrique de cétones.....	58

## **RESULTATS**

### **Chapitre IV : Synthèse des ligands.....**

1. Synthèses des oxydes de phosphine optiquement purs.....	62
2. Résolution de l'oxyde de <i>tert</i> -butylphénylphosphine.....	64
3. Synthèse de l'oxyde de <i>tert</i> -butylphénylvinylphosphine optiquement pur (4).....	72
4. Synthèse des oxydes de $\beta$ -aminophosphines optiquement purs .....	74

### **Chapitre V : Hydrogénation des cétones arylées par transfert d'hydrogène**

1. Remarques générales.....	82
2. Oxydes de $\beta$ -aminophosphines portant la chiralité sur l'atome de C.....	84
3. Oxydes de $\beta$ -aminophosphines portant la chiralité sur l'atome de P.....	86
4. Oxydes de $\beta$ -aminophosphines avec des chiralités sur les atomes de carbone et de phosphore.....	89
5. Les $\beta$ -aminophosphines en hydrogénation asymétrique des cétones arylées par transfert d'hydrogène.....	94

6. Les autres ligands contenant les centres de chiralité situés sur l'atome de carbone et sur l'atome de phosphore.....	101
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **Chapitre VI : Coordination du groupement P=O et mécanismes proposés**

1. Coordination du groupement P=O sur le ruthénium en RMN.....	106
2. Coordination du groupement P=O sur le platine.....	108
3. Cycles catalytiques proposés.....	110

### **Chapitre VII : Conclusion générale.....**

115

### **Chapitre VIII : Partie expérimentale**

1. Matériel et analyses.....	118
1.1. Rampe.....	118
1.2. Solvants.....	118
1.3. Analyses.....	118
2. Substrats.....	119
3. Procédure de transfert d'hydrogène.....	119
4. Synthèses organiques.....	120
4.1. Synthèse de l'oxyde de <i>tert</i> -butylphénylphosphine <b>5</b> racémique.....	120
4.2. Résolution de l'oxyde de <i>tert</i> -butylphénylphosphine <b>5</b> en énantiomères.....	120
4.3. Synthèse de l'oxyde de (-)-( <i>S</i> )- <i>tert</i> -butylphénylvinylphosphine optiquement actif <b>4</b> .....	121
4.4. Synthèse de l'oxyde de diphenylphosphine <b>6</b> .....	121
4.5. Synthèse de ligands du type oxyde de β-aminophosphine.....	122
4.5.1. (+)-oxyde de diphenyl[2-(α-phényléthylamine)éthyl]phosphine ( <b>7</b> ).....	123
4.5.2. (+)-( <i>R<sub>P</sub></i> , <i>S<sub>C</sub></i> )-oxyde de <i>tert</i> -butylphényl[2-(α-phényléthylamine)éthyl]phosphine ( <b>8</b> ).....	123
4.5.3. (-)-( <i>R<sub>P</sub></i> , <i>R<sub>C</sub></i> )-oxyde de <i>tert</i> -butylphényl[2-(α-phényléthylamine)éthyl]phosphine ( <b>9</b> ).....	123
4.5.4. (-)-( <i>S<sub>P</sub></i> )-Oxyde de phényl[2-(α-phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine ( <b>10</b> ).....	123
4.5.5. (+)-( <i>S<sub>P</sub></i> , <i>S<sub>C</sub></i> )-oxyde de phényl[2-(α-phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine ( <b>11</b> ).....	123

4.5.6. (+)-( $S_P, R_C$ )-oxyde de phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthyl phosphine ( <b>12</b> ).....	124
4.5.7. (+)-( $R_P$ )-oxyde de ( $N$ -éthanolamine)éthylphényl <i>tert</i> -butylphosphine ( <b>13</b> ).....	124
4.5.8. (+)-( $R_P$ )-oxyde de 2-( $N$ -benzylamine)éthylphényl <i>tert</i> -butylphosphine ( <b>14</b> ).....	124
4.5.9. 2-[2-(Diphénylphosphinoyl)éthylamine]-1-phénylpropan-1-ol ( <b>15</b> ).....	124
4.5.10. 2-[2-( <i>tert</i> -butylphénylphosphinoyl)éthylamine]-3-méthylbutan-1-ol ( <b>16</b> ).....	125
4.5.11. bis-[2-( <i>tert</i> -butylphénylphosphinoyl)éthyl]benzylamine ( <b>19</b> ).....	125
4.5.12. 2-( <i>tert</i> -butylphénylphosphinoyl)éthyl]amine ( <b>20</b> ).....	125
4.5.13. $N, N'$ -Bis[2-(diphénylphosphinoyl)éthyl]cyclohexane-1,2-diamine ( <b>21</b> ).....	125
4.5.14. [2-(diphénylphosphinothionyl)éthyl](1-phényléthyl)amine ( <b>17</b> ).....	125
4.5.15. [2-(méthylphénylphosphinothionyl)éthyl](1-phényléthyl)amine ( <b>18</b> ).....	126
4.6. Synthèse des $\beta$ -aminophosphines correspondantes par réduction des oxydes de $\beta$ -aminophosphines.....	126
4.6.1. (-)-( $S_P, S_C$ )- phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine ( <b>11'</b> ).....	126
4.6.2. (-)-( $S_P, R_C$ )- phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine ( <b>12'</b> ).....	126
4.7. Oxydation en présence de $H_2O_2$ .....	127
4.8. Synthèse du thioacide de <i>tert</i> -butylphénylphosphine <b>5s</b> .....	127
5. Synthèses organométalliques.....	127
5.1. Synthèse du complexe $[RuCl_2(HMB)]_2$ ou di- $\mu$ -chloro-bis[ $\eta^6$ -hexaméthylbenzène) chlororuthénium (II)].....	127
5.2. Synthèse du complexe $PtCl_2(PhCN)_2$ ou bis(benzonitrile)dichloroplatine.....	128
5.3. Intermédiaires catalytiques.....	128
5.3.1. $PtCl_2\{(S_P, R_C)$ -oxyde de phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine}.....	128
5.3.2. $PtCl_2\{$ oxyde de diphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]phosphine}.....	128
5.3.3. $[RuCl(\eta^6$ - <i>p</i> -cymène){( $R_P, S_C$ )-oxyde de <i>tert</i> -butylphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine) éthyl]phosphine}].....	128
5.3.4. $[Ru(\eta^6$ - <i>p</i> -cymène){( $R_P, S_C$ )-oxyde de <i>tert</i> -butylphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine) éthyl] phosphine}] $SbF_6$ .....	129
<b>Références bibliographiques</b> .....	131



## Introduction et présentation du sujet

La chiralité joue un grand rôle dans la vie quotidienne. Les nombreuses substances optiquement pures, qui sont également biologiquement actives, trouvent leurs applications en agrochimie, industrie cosmétique, parfumerie et avant tout dans l'industrie pharmaceutique.

La recherche de nouvelles molécules optiquement pures et biologiquement actives constitue le centre d'intérêt de nombreux laboratoires de synthèse organique et de catalyse.

L'hydrogénation asymétrique de composés insaturés en phase homogène en présence de complexes chiraux de métaux de transition est une manière élégante pour introduire un centre asymétrique lors de la synthèse d'espèces optiquement actives. Les nombreuses applications de la catalyse asymétrique en synthèse organique ont démontré que c'est une des méthodes des plus efficaces et des plus économiques.

En tenant compte de ces éléments, il paraît évident qu'un intérêt permanent existe pour la synthèse de nouveaux ligands chiraux.

Nous avons choisi de développer une recherche dans cette thématique. Nous présenterons ici les résultats de notre étude sur la synthèse d'une nouvelle classe de ligands chiraux de type oxydes de  $\beta$ -aminophosphine. Les centres stéréogéniques présents dans ces nouvelles molécules peuvent être localisés sur les atomes de carbone et/ou les atomes de phosphore.

Ces ligands mixtes ont ensuite été appliqués à la réduction de cétones arylalkylées simples par transfert d'hydrogène, ce qui donne accès à des alcools chiraux valorisables en synthèse asymétrique.

Dans une première partie, après avoir rappelé l'importance des alcools chiraux fonctionnalisés (chapitre I), nous présenterons très brièvement les méthodes traditionnellement utilisées pour les préparer en insistant sur les résultats acquis en hydrogénation asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène (chapitre II). Ensuite dans le chapitre III, nous présenterons l'utilisation des ligands de type oxyde de phosphine en catalyse asymétrique qui, il faut le signaler, a été très peu développée.

Nos travaux seront décrits dans la dernière partie de ce mémoire dans trois chapitres, le premier ayant trait à la synthèse des ligands, le second aux tests catalytiques d'hydrogénation par transfert d'hydrogène. Enfin, nous essaierons d'étudier l'aspect mécanistique de cette réaction dans le dernier chapitre.

# Chapitre I

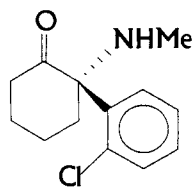
## Alcools chiraux fonctionnalisés

## 1. Pourquoi des molécules énantiomériquement pures ?

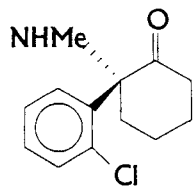
L'asymétrie est une caractéristique fondamentale de la vie. Les substances chirales sont produites et utilisées par les organismes sous une seule forme énantiomorphe. De fait, d'un point de vue biologique, c'est la discrimination chirale par les récepteurs biologiques, qui est responsable de la reconnaissance des deux énantiomères comme deux entités distinctes.

Sur le schéma 1 nous avons noté quelques exemples de différence entre les propriétés des deux énantiomères de la même substance.

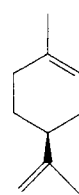
schéma 1



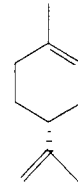
(*S*)-kétamine  
anesthésique



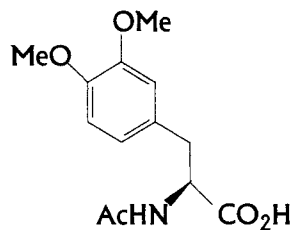
(*R*)-kétamine  
hallucinogène



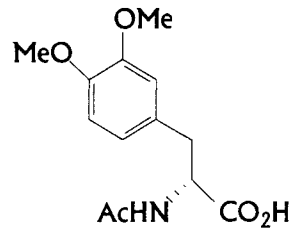
(*S*)-limonène  
odeur d'orange



(*R*)-limonène  
odeur de citron



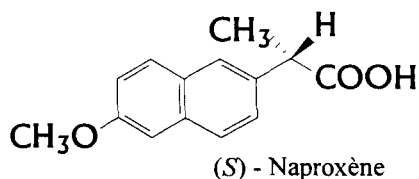
*L*-DOPA- antiparkinsonien



énantiomère *R*-DOPA  
nombreux effets  
secondaires.

D'une manière générale, l'utilisation d'un principe sous forme énantiopure présente de nombreux avantages. Par exemple le (*S*)-Naproxène (Figure 1) – un médicament du groupe NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) – est 28 fois plus actif que son deuxième énantiomère (*R*)<sup>1</sup>. L'autre énantiomère peut être inactif, (il est alors considéré comme une impureté), provoquer des effets secondaires voire être toxique.

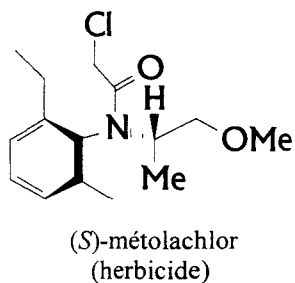
Figure 1 : Structure du (S)-Naproxène



C'est la raison pour laquelle un médicament bien souvent ne doit pas être administré sous forme racémique. Il est à noter que le développement de médicaments énantiopurs est règlementé par les autorités de tutelle (Food and Drug Administration – FDA – aux USA et Council for Proprietary Medicinal Products en Europe).

D'autres domaines comme la parfumerie et l'agrochimie sont concernés par l'utilisation de molécules optiquement pures. Un exemple très représentatif est la production par le groupe Novartis du métolachlor sous forme énantiomériquement enrichie en énantiomère (S) (ee = 80%) à raison de 10.000 à 15.000 tonnes par an (Figure 2)<sup>2</sup>.

Figure 2 : Structure du (S)-métolachlor



## 2. De l'intérêt des alcools chiraux fonctionnalisés

Les alcools chiraux fonctionnalisés et leurs dérivés sont des intermédiaires clef de la synthèse de molécules cibles, car ils présentent deux caractéristiques fondamentales :

- 1) Ils présentent un carbone asymétrique dans la molécule.

<sup>1</sup> Collins, A. N. ; Sheldake, G. N. ; Crosby, J. *Chirality in Industry*, 1992, Wiley, Engl., Chap. 15, p. 304

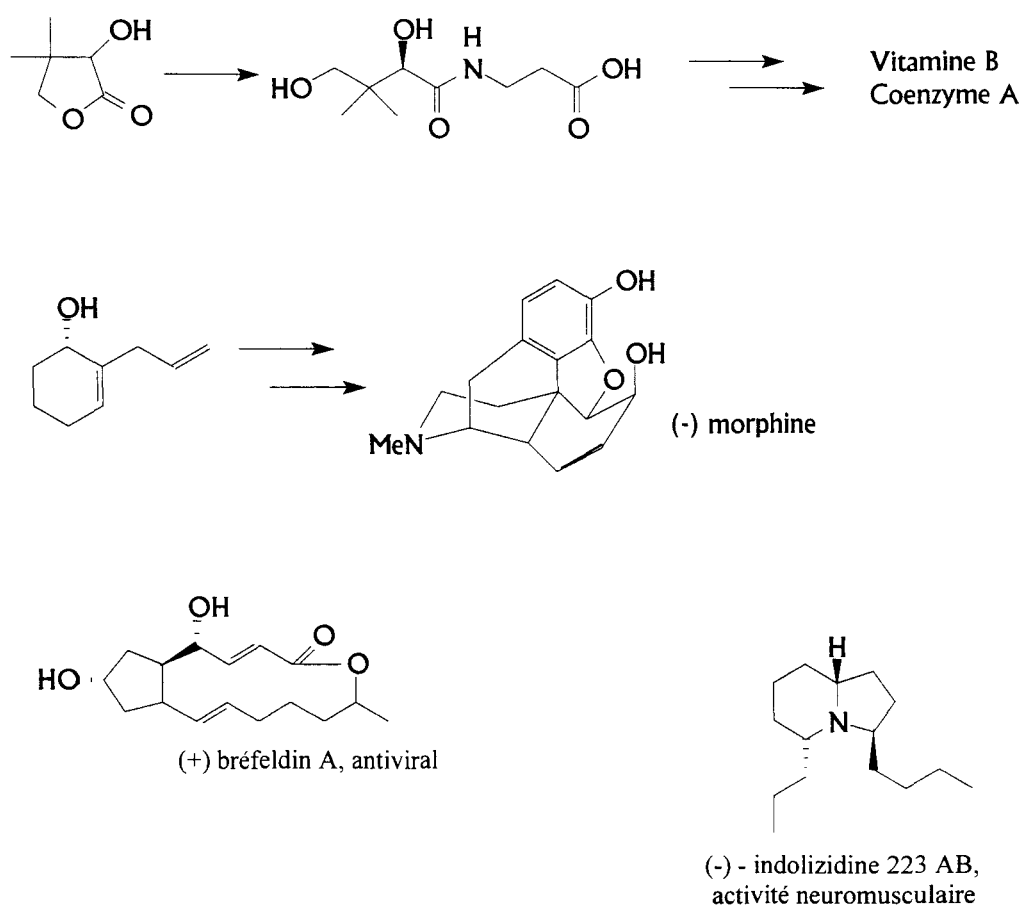
<sup>2</sup> a) Blaser, H.-U. ; Spindler, F. *Topics in Catalysis*, 1997, 4, 275

b) Togni, A. *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1475

- 2) Ils comportent une fonction alcool qui permet de poursuivre une synthèse par des transformations faciles en d'autres groupes fonctionnels comme par exemple en amine ou thiol.

Ci-dessous nous avons sélectionné quelques exemples de molécules qui sont utilisées pour la synthèse d'espèces biologiquement actives (Figure 3)<sup>3</sup>.

Figure 3 : Exemples d'alcools à intérêt pharmaceutique



<sup>3</sup> a) Agbossou, F. ; Carpentier, J.-F. ; Hapiot, F. ; Suisse, I. ; Mortreux, A. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 1615

b) Pasquier, C. ; Naili, S. ; Pelinski, L. ; Brocard, J. ; Mortreux, A. Agbossou, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 193

c) Hong, C. Y. ; Kado, N. ; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11028

d) Taber, D. F. ; Silverberg, L. J. ; Robinson, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6639

### 3. Synthèse d'alcools optiquement actifs

Comme nous l'avons vu, les molécules possédant une fonction alcool portée par un carbone asymétrique sont très importantes. C'est pour cette raison que diverses méthodes d'obtention de ces composés ont été développées. Ces méthodes peuvent être rassemblées en trois groupes<sup>4,5</sup>.

La première technique est d'utiliser un composé naturel énantiomériquement pur et de le modifier sélectivement sans racémisation. Les synthons transformés sont généralement des acides aminés, des sucres, des alcaloïdes ou des terpènes. Mais ce procédé est limité car les synthons sont accessibles sous forme d'un seul énantiomère.

La deuxième voie d'obtention d'alcools optiquement purs est la résolution d'un mélange racémique. Par cette méthode on peut obtenir les deux antipodes. Malheureusement le produit n'est obtenu qu'avec 50% de rendement. C'est l'inconvénient de cette méthode.

La dernière méthode d'obtention d'alcools chiraux fonctionnalisés est la synthèse asymétrique.

#### 3.1. Formation d'une liaison carbone-carbone

L'addition d'un nucléophile sur une double liaison C=O conduit à la formation d'un alcool. On retrouve dans ce cadre les additions d'organomagnésiens, d'organozinciques et une large gamme de réactions d'aldolisation comprenant principalement :

- L'aldolisation entre un aldéhyde et une cétone.
- L'aldolisation d'énolates d'étain sur les aldéhydes.
- Les réactions de nitroaldolisation.
- L'aldolisation d'éthers d'énols silylés sur les aldéhydes et les  $\alpha$ -cétoesters.

Le schéma 2 donne un exemple de réaction d'un organozincique avec un aldéhyde<sup>6</sup>.

---

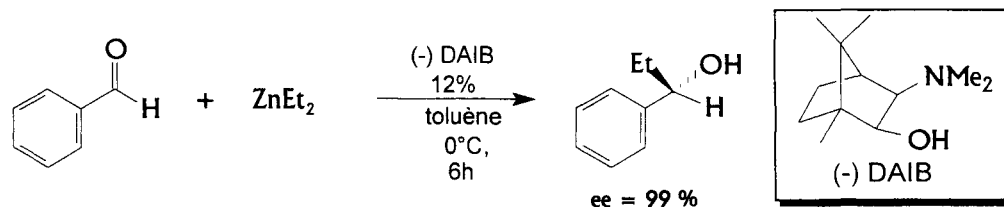
e) Taber, D. F. ; Deker, P. B. ; Silverberg, L. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5990

<sup>4</sup> Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley : New York, **1994**

<sup>5</sup> Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH : New York, **1993**

<sup>6</sup> Noyori, R. ; Suga, S. ; Kawai ; Oneda, S. ; Kitamura, M ; Ogumi, N. ; Hayashi, M ; Kaneko, T. ; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 19

schéma 2



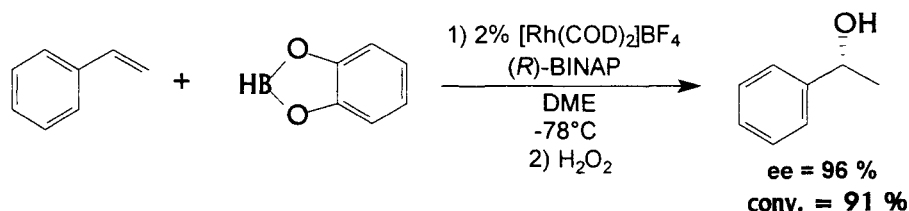
### 3.2. Formation d'une liaison carbone - oxygène

L'hydroboration d'une oléfine, suivie d'une oxydation conduit à un alcool secondaire.

Deux voies pour conduire cette réaction de façon énantiosélective sont possibles :

- avec un borane en présence par exemple d'une oxazaphospholidine chirale<sup>7</sup>
- en présence d'un catalyseur chiral à base de Rh<sup>8</sup> (schéma 3).

schéma 3



D'autres méthodes sont basées sur l'époxydation asymétrique d'une oléfine suivie de l'ouverture du cycle par un nucléophile, sur la dihydroxylation asymétrique ou sur la carbométhoxylation régiosélective d'oléfines et conduisent aussi à la production d'alcools chiraux<sup>9</sup>. Néanmoins, c'est la réduction asymétrique des cétones qui est la méthode la plus simple et la plus usitée pour la formation des liaisons C-O.

### 3.3. Réduction asymétrique des cétones.

Une des premières méthodes a consisté à greffer un auxiliaire chiral sur le substrat à réduire pour introduire l'asymétrie. Cette méthode est peu pratique et est utilisée maintenant de façon très rare.

<sup>7</sup> Brunel, J.-M. ; Chiodi, O. ; Faure, B. ; Fotiadu, F. ; Bueno, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 285

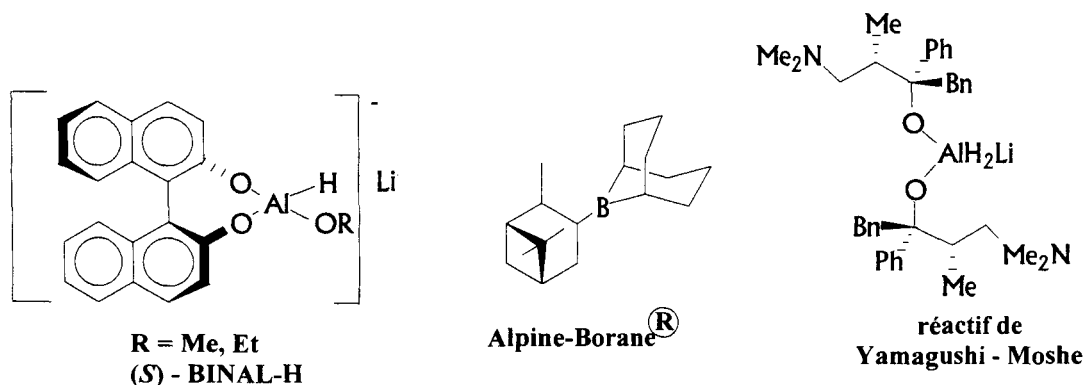
<sup>8</sup> Hayashi, T. ; Matsumoto, Y. ; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3426

<sup>9</sup> Hinterding, K. ; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2164



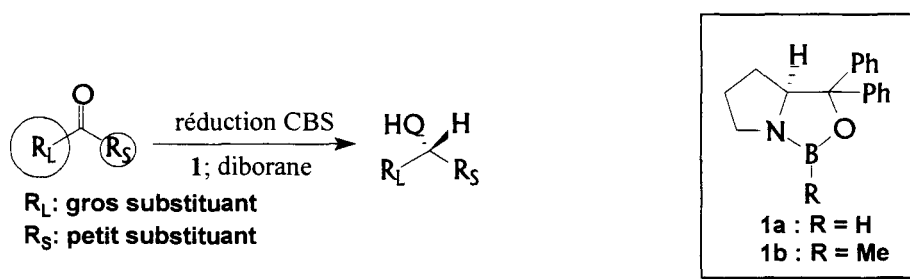
Une autre méthode, qui est basée sur la modification d'un agent réducteur conventionnel par un (ou plus) équivalent d'un ligand optiquement pur est plus efficace et donne de bons niveaux d'excès énantiomériques. Mais ces réactifs (par exemple : BINAL-H<sup>10</sup>, Alpine - Borane®<sup>11</sup> ou réactif de Yamaguchi-Mosher<sup>12</sup> (Figure 4)) nécessitent souvent l'emploi de températures très basses et surtout sont utilisés en quantités stœchiométriques<sup>13</sup>.

Figure 4 : Exemples d'agents réducteurs chiraux



Corey a développé une autre méthode plus efficace grâce à l'utilisation des oxazaborolidines (réduction CBS),<sup>14</sup>. L'agent réducteur est préparé *in situ* par mélange du (*R*)- ou (*S*)- diphenylprolinol et de BH<sub>3</sub> ou de CH<sub>3</sub>B(OH)<sub>2</sub>. Le mécanisme de ce processus est bien connu, la discrimination énantiofaciale se faisant principalement sur des critères de dissymétrie stérique des substituants de la cétone<sup>15</sup> (schéma 4).

schéma 4



<sup>10</sup> a) Noyori, R. ; Tomino, I. ; Yamada, M. ; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717

b) Noyori, R. ; Tomino, I. ; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129

<sup>11</sup> Ramachandran, P. V. ; Teodorovic, A. V. ; Gong, B. ; Brown, H. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1075

<sup>12</sup> Yamaguchi, S. ; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870

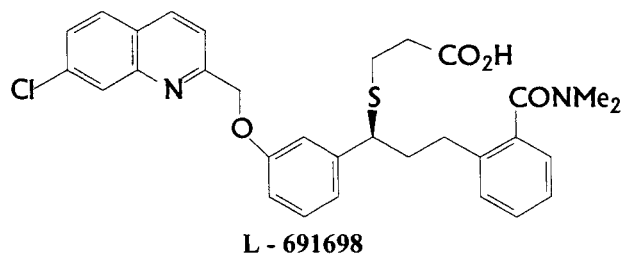
<sup>13</sup> Noyori R. ; Tomino, I. ; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5843

<sup>14</sup> Corey, E. J. ; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1986

<sup>15</sup> Caille, J. ; Bulliard, M. ; Laboue, B. *Informations Chimie juin 1995*, 369, 133

Cette méthode est utilisée aussi sur le plan industriel. La figure 5 donne un exemple d'un médicament qui est obtenu avec une étape de réduction CBS<sup>16</sup>.

Figure 5 : Structure d'un antagoniste du leukotriène D<sub>4</sub>



Malheureusement, cette méthode présente aussi ses défauts – on ne peut pas réduire énantiosélectivement les cétones manquant de dissymétrie stérique et elle est coûteuse à cause de l'utilisation en quantités stœchiométriques du réactif onéreux (BH<sub>3</sub>.THF, BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> ou catéchloroborane)<sup>17</sup>.

L'hydrosilylation asymétrique est aussi une méthode onéreuse et dans le cas de cétones fonctionnalisées (par exemple les cétoesters), elle ne conduit pas à d'excellentes énantiosélectivités.

Jusqu'à présent l'hydrogénation asymétrique (par l'hydrogène moléculaire ou par transfert d'hydrogène à partir d'un alcool) reste la méthode la plus efficace et qui présente plusieurs avantages.

### 3.4. Réduction catalytique par l'hydrogène moléculaire.

De nombreuses réactions énantiosélectives qui présentent un intérêt synthétique important dans des applications industrielles comme les réactions d'oxydation, de réduction, d'isomérisation ou de formation de liaisons carbone-carbone peuvent être catalysées efficacement en milieu homogène par des complexes organométalliques chiraux de métaux de transition.

<sup>16</sup> Larsen, L. D. ; Corley, E. G. ; King, J. A. O. ; Carroll, J. D. ; Davis, P. ; Verhoeven, T. R. ; Reider, P. J. ; Labelle, M. ; Gauthier, J. Y. ; Xiang, Y. B ; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3398

<sup>17</sup> Masui, M. ; Shioiri, T. *Synlett* **1997**, 273

La réaction catalytique s'effectue alors par une série d'étapes élémentaires dans la sphère de coordination du métal et son cours est influencé par les propriétés électroniques et stériques du ligand chiral.

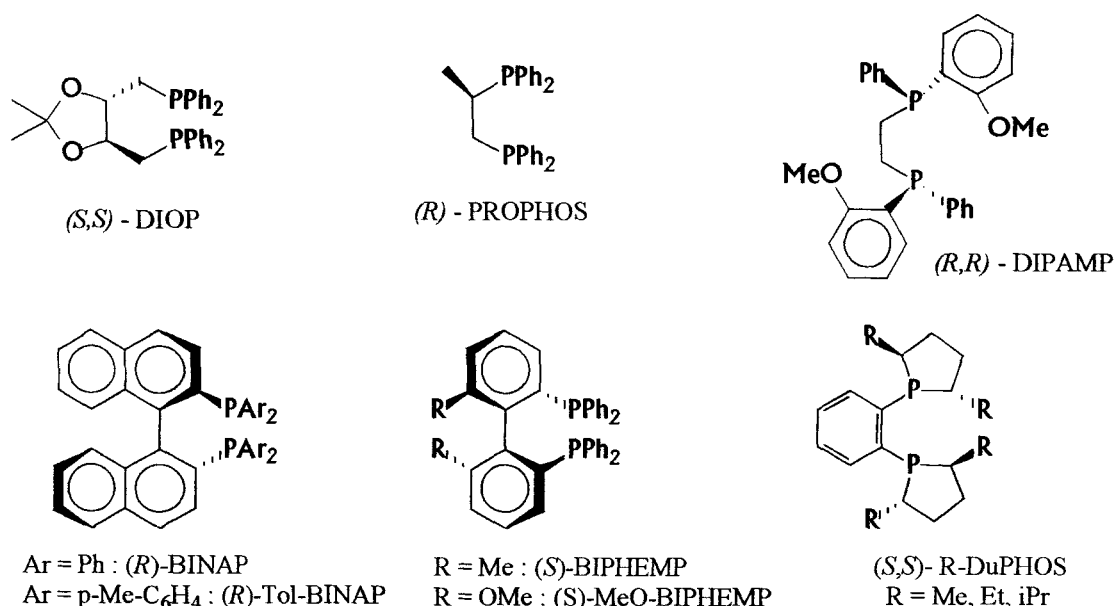
La plupart des catalyseurs développés pour l'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons sont des complexes de métaux de transition du groupe VIII, dont les principaux représentants sont le rhodium, le ruthénium et l'iridium. Le métal est souvent associé à une diphosphine chirale.

Depuis les travaux originels de Kagan<sup>18</sup>, qui démontra, avec la synthèse de la DIOP, que la chiralité d'un ligand type diphosphine pouvait induire efficacement l'asymétrie, de nombreuses diphosphines chirales ont été synthétisées.

Ces ligands varient tant par la structure de la chaîne carbonée entre les deux atomes de phosphore, que par la nature des substituants portés par ces derniers, mais aussi par le type de chiralité (atome stéréogénique, chiralité plane, chiralité atropique).

Quelques structures de diphosphines fréquemment citées dans la littérature sont représentées dans la Figure 6.

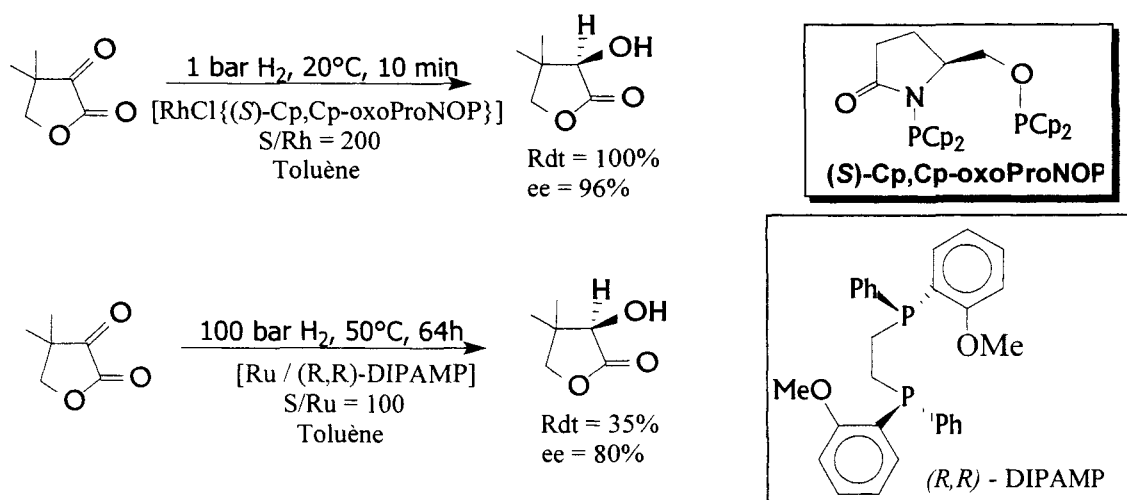
Figure 6 : Exemples de diphosphines chirales



Le schéma 5 illustre un exemple d'applications de bisphosphines optiquement pures en réduction de la cétopantoyllactone<sup>19,20,21</sup>.

<sup>18</sup> Dang, T.-P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1971, 481

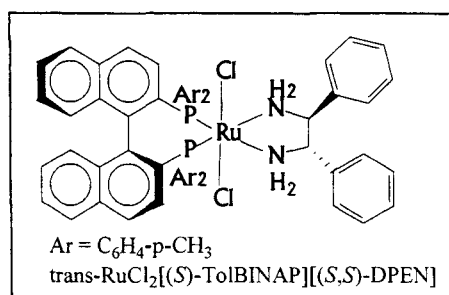
schéma 5



De nombreux systèmes catalytiques à base de métaux de transition associés à des bisphosphines ont été développés<sup>22</sup>. Malheureusement, la plupart des ligands précédemment cités conduisent à des complexes organométalliques qui ne sont pas actifs et énantiosélectifs pour l'hydrogénation asymétrique de cétones simples<sup>23</sup>.

Toutefois, une percée importante a été réalisée récemment par Noyori dans ce domaine. En effet, l'utilisation de complexes chiraux du ruthénium a conduit à un système catalytique capable d'effectuer l'hydrogénation de cétones simples avec d'excellentes énantiosélectivités. Ce système est constitué d'un complexe du ruthénium comportant une diphosphine et une diamine toutes deux chirales et est représenté sur la Figure 7.

Figure 7 : Structure du catalyseur de Noyori



<sup>19</sup> Roucoux, A. ; Devocelle, M. ; Carpentier, J.-F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Synlett* **1995**, 358

<sup>20</sup> Roucoux, A. ; Thieffry, L. ; Carpentier, J. -F., Devocelle, M. ; Méliet, C. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Organometallics* **1996**, 15, 2440

<sup>21</sup> Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Mallart, S. ; Jugé, S. ; Cailhal, N. ; Laffitte, J. A. ; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5343

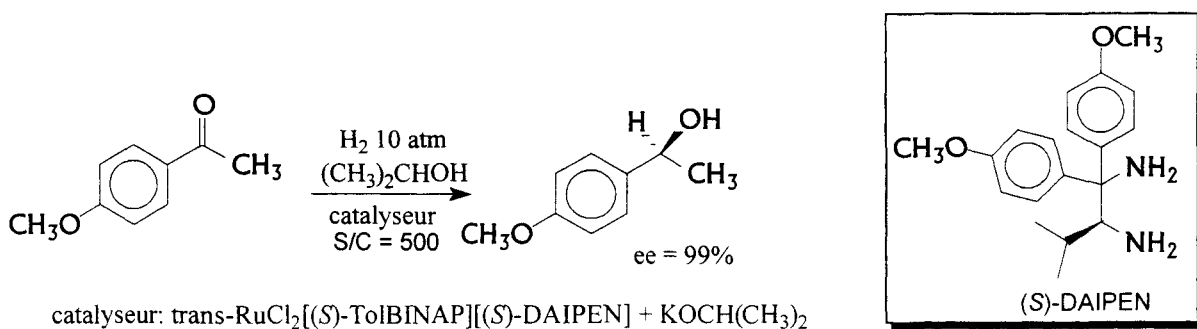
<sup>22</sup> Noyori, R., *Asymmetric catalysis in organic synthesis* **1994** Wiley, New York, Chap. 2

<sup>23</sup> Jacobsen, E. N. ; Pfaltz, A. ; Yamamoto, H. **2000**, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, chap. 6.1.3., p 23

Ce complexe a permis d'obtenir des alcools secondaires avec des excès énantiomériques de 99% (conditions : 1-10 atm d'H<sub>2</sub>, température ambiante, rapport S/Cat = 10.000-100.000)<sup>24</sup>. Le même système peut hydrogéner 601g d'acétophénone avec 2,2 mg de catalyseur ce qui correspond à un fréquence de rotation de 63 s<sup>-1</sup>).

Le schéma 8 montre un autre exemple d'utilisation effective de ce type de système dans l'hydrogénation asymétrique des cétones simples<sup>25</sup>.

schéma 8



Les valeurs des excès énantiomériques et la configuration du produit formé sont en corrélation avec la notion de paires « matched » : (*S*-BINAP et *S*-diamine ou *R*-BINAP et *R*-diamine) et « mismatched » (*R*-BINAP et *S*-diamine ou *S*-BINAP et *R*-diamine).

L'équipe de Noyori a aussi développé l'utilisation d'un mélange ternaire Ru-diphosphine/1,2-diamine\*/*i*PrOK pour effectuer la réduction de cétones aromatiques simples et l'hydrogénation préférentielle des doubles liaisons C=O par rapport aux C=C et dans lequel la diphosphine est achirale. L'effet de synergie engendré par la présence de la diamine a conduit à l'activation asymétrique d'un complexe racémique du ruthénium. Ainsi la (*S,S*)-DPEN interagit avec le complexe  $[\text{RuCl}_2((rac)\text{-Tol-BINAP})(\text{DMF})_n]$  de manière irréversible, formant deux complexes diastéréoisomériques.<sup>26</sup> En fonction de la nature de la cétone, un des deux diastéréoisomères est à la base du cycle catalytique tournant le plus vite. Cette méthode est bien évidemment très intéressante d'un point de vue économique.

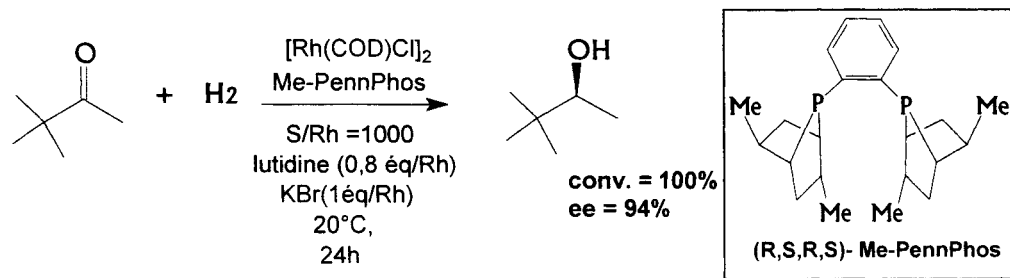
<sup>24</sup> Doucet, H. ; Ohkuma, T. ; Murata, K. ; Yokozawa, T. ; Kozawa, M. ; Katayama, E. ; England, A. F., Ikarija, T. ; Noyori, R. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1703

<sup>25</sup> Herrmann, W.A. ; Carlins, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1048

<sup>26</sup> Okuma, T. ; Doucet, H. ; Pham, T. ; Mikami, K. ; Korenaga, T. ; Terada, M. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086

Récemment, l'équipe de Zhang a étudié les catalyseurs au rhodium chélatés par une diposphine chirale : la Me-PennPhos. L'utilisation simultanée d'un ou deux additifs a permis d'obtenir les énantiosélectivités à ce jour les plus élevées pour l'hydrogénation d'alkylméthylcétones (schéma 9)<sup>27</sup>.

schéma 9



\* \* \* \* \*

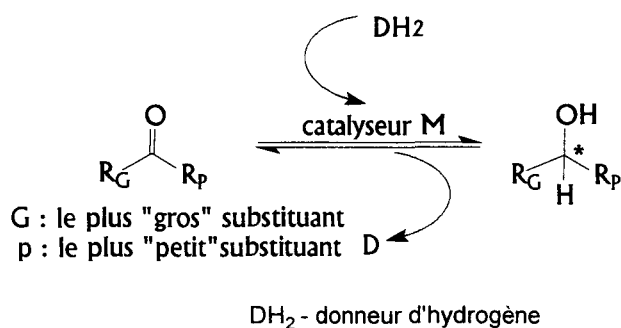
Dans le chapitre suivant, nous présenterons une méthode différente d'hydrogénation asymétrique, à savoir l'hydrogénation par transfert d'hydrogène. Cette méthode permet d'éviter les risques liés à l'utilisation de l'hydrogène moléculaire par utilisation d'un alcool comme autre source d'hydrogène.

<sup>27</sup> Jiang, Q. ; Jiang, Y. ; Xiao, D. ; Cao, P. ; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1100

Chapitre II  
Hydrogénation catalytique asymétrique  
par transfert d'hydrogène

L'hydrogénation par transfert d'hydrogène peut être définie comme la réduction de liaisons multiples à l'aide d'un donneur d'hydrogène en présence d'un catalyseur. Cette transformation peut être décrite selon le schéma 8<sup>28,29</sup>. Dans les paragraphes suivants, nous présenterons l'historique et les divers développements de cette méthode.

schéma 8



## 1. Réaction de Meerwein-Ponndorf-Verley

D'une manière générale, l'hydrogénation par transfert d'hydrogène vient de la réaction de Meerwein-Ponndorf-Verley<sup>30</sup>. Dans cette dernière, on a utilisé en quantité stœchiométrique des alcoolates d'aluminium comme promoteur et l'*isopropanol* comme donneur d'hydrogène.

Dans le schéma 9, le mécanisme de cette réaction est présenté :

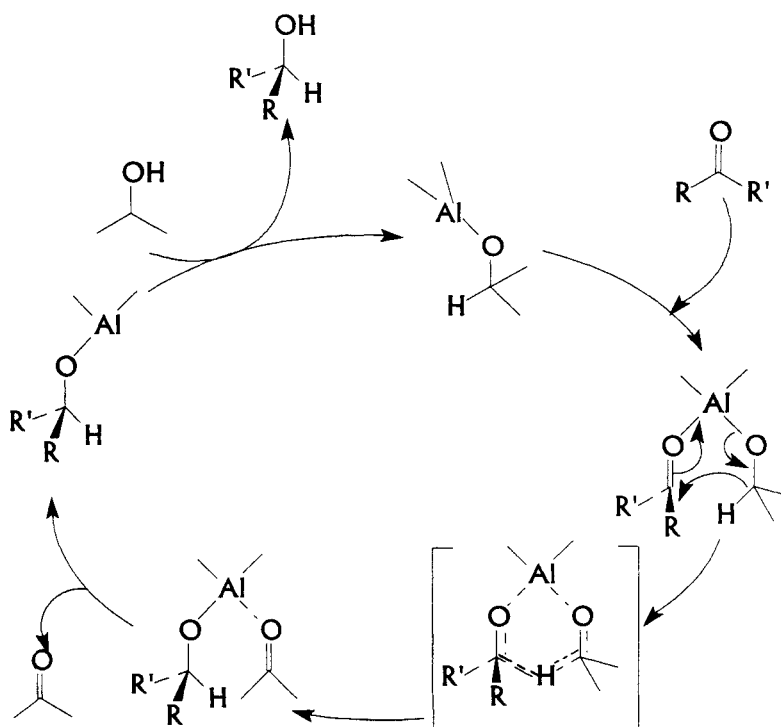
<sup>28</sup> Zassinovich, G. ; Mestroni, G. ; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1053

<sup>29</sup> Palmer, M.J. ; Wills, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, 10, 2045

<sup>30</sup> Jacobsen, E. N. ; Pfaltz, A. ; Yamamoto, H. **2000**, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, chap. 6.1.4. p 30



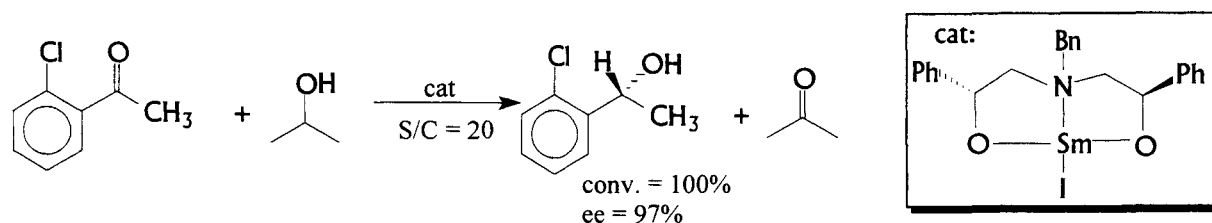
schéma 9



Dans cette réaction, nous avons le transfert direct des hydrogènes du donneur (l'*isopropanol*) vers l'accepteur (la cétone). Tous deux sont coordonnés directement au centre métallique<sup>31,32</sup>.

Une version asymétrique et catalytique de ce processus est due à l'équipe d'Evans : quelques cétones ont été ainsi réduites avec des complexes de samarium associés à un ligand tridentate chiral O,N,O, ce qui a permis d'obtenir les alcools avec d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 97% (schéma 10)<sup>33</sup>.

schéma 10



<sup>31</sup> Shiner, Jr V. J.; Whittaker, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 394

<sup>32</sup> Nasipuri, D. ; Gupta, M.D. ; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5551

<sup>33</sup> Evans, D. A. ; Nelson, S. G. ; Gagné, M. R. ; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800

D'autres systèmes catalytiques ont été employés, par exemple des alcoolates de métaux alcalins ou des lanthanides mais aussi des catalyseurs hétérogènes (oxydes de métaux ou zéolites)<sup>34,35,36,37</sup>. Mais dans ces derniers cas, les excès énantiomériques restent inférieurs à 60% avec des rapports Substrat/Catalyseur très faibles.

## 2. L'hydrogénation des cétones par transfert d'hydrogène

### 2.1. Principaux systèmes catalytiques

#### 2.1.1. Nature des précurseurs catalytiques

Les systèmes catalytiques les plus couramment utilisés pour la réduction asymétrique par transfert d'hydrogène sont les complexes de métaux de transition à base de : Ru<sup>38,39,40,41,42</sup>, Rh<sup>43</sup> et Ir<sup>44</sup> associés à un auxiliaire chiral.

Les précurseurs catalytiques sont soit synthétisés puis isolés, soit préparés directement *in situ* (méthode qui est utilisée le plus souvent). Les complexes organométalliques précurseurs sont des complexes de métaux de transition souvent commerciaux ou facilement accessibles.

#### 2.1.2. Donneurs d'hydrogène

Les sources d'hydrogène les plus souvent utilisées sont les alcools secondaires ou l'acide formique. Ce dernier est employé généralement en mélange azéotropique avec la triéthylamine<sup>45</sup>.

<sup>34</sup> Hu, X. M. ; Kellog, R. M. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 410

<sup>35</sup> Knauer, B. ; Krohn, K. *Liebigs Ann.* **1995**, 677

<sup>36</sup> de Graauw, C. F. ; Peters, J. A. ; van Bekkum, H. ; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, 1007

<sup>37</sup> Lerbun, A. ; Namy, J.-L. ; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2355

<sup>38</sup> Hashiguchi, S. ; Fujii, A. ; Takehara, J. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562

<sup>39</sup> Takehara, J. ; Hashiguchi, S. ; Fujii, A. ; Inoue, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *Chem. Comm.* **1996**, 233

<sup>40</sup> Nordin, S. J. M. ; Roth, P. ; Tarnai, T. ; Alonso, D. A. ; Brandt, P. ; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1431

<sup>41</sup> Jiang, Y. ; Jiang, Q. ; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3817

<sup>42</sup> a) Gamez, P. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 705

b) Kawamoto, A. ; Wills, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 3257

c) Rolland, A. ; Héroult, D. ; Touchard, F. ; Saluzzo, C. ; Duval, R. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 811

<sup>43</sup> Jiang, Q. ; Van Plew, D. ; Murtuza, S. ; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 797

<sup>44</sup> a) Müller, D. ; Umbricht, G. ; Weber, B. ; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232

b) Inoue, S.-I. ; Nomura, K. ; Hashiguchi, S. ; Noyori, R. ; Izawa, Y. *Chem Lett.* **1997**, 957

c) Maillard, D. ; Nguefack, C. ; Pozzi, G. ; Quici, S. ; Valadé, B. ; Sinou, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 2881

Le choix de la source d'hydrogène est un facteur très important car il a une grande influence sur la conversion de la réaction.

Parmi les alcools secondaires, l'*isopropanol* est le plus souvent employé. En effet, il est non toxique, stable, facile à manipuler ( $E_b=83^\circ\text{C}$ ), soluble dans une majorité de composés organiques, et enfin il est peu onéreux. Toutefois, sa déshydrogénation est très facilement réversible. Ainsi, l'utilisation d'un large excès d'alcool est indispensable afin de déplacer l'équilibre *isopropanol/acétone* en faveur du processus de réduction<sup>46,47</sup>.

L'utilisation du mélange azéotrope acide formique/triéthylamine permet d'obtenir 100% de conversion, puisque la réaction est d'une part exothermique et d'autre part irréversible du fait du dégagement de  $\text{CO}_2$  lors de la réduction.<sup>48</sup>

### 2.1.3. L'intérêt de la base forte

La présence d'une concentration minimale de base forte comme KOH, *iPrOK* ou *iPrONa*, qui agit comme cocatalyseur est indispensable pour initier la réaction. Elle est ajoutée pour former l'espèce active du cycle catalytique.

## 2.2. Types de ligands

Dans ce paragraphe, nous donnerons un bref aperçu des différents ligands utilisés en transfert d'hydrogène et nous comparerons leur efficacité en particulier pour la réduction des cétones arylées.

### 2.2.1. Phosphines

Les complexes contenant des diphosphines chirales<sup>49</sup> comme la DIOP, la PROPHOS et la BINAP ont été les premiers systèmes catalytiques employés dans le transfert d'hydrogène. Malheureusement, les excès énantiomériques sont faibles (50% d'ee). Genêt a décrit une série de catalyseurs à base de complexes de ruthénium de type  $[\text{RuP}_2^*\text{Br}_2]$ <sup>50</sup>. Ces catalyseurs associés avec la (*R*)-PROPHOS ont permis d'obtenir une conversion de 80% en un temps très bref (schéma 11). Néanmoins l'ee reste faible.

<sup>45</sup> Mao, J. ; Baker, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841

<sup>46</sup> Mizushima, E. ; Yamaguchi, M. ; Yamagashi, T. *J. Mol. Cat.* **1999**, *148*, 69

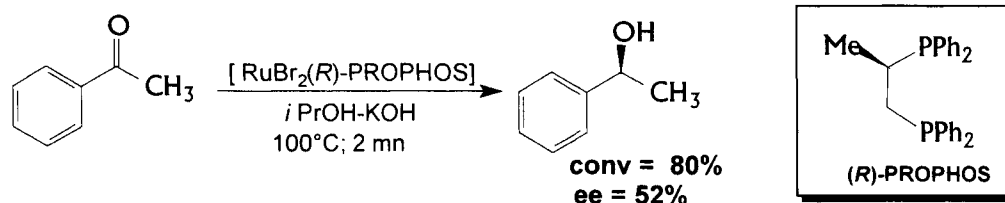
<sup>47</sup> Johnstone, R. A. W. ; Wilby, A. H. ; Entwistle, J. D. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129

<sup>48</sup> Okano, K. ; Murata, K. ; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9277

<sup>49</sup> Spogliarich, R ; Kaspar, J. ; Graziani, M ; Morandi, F. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *306*, 407

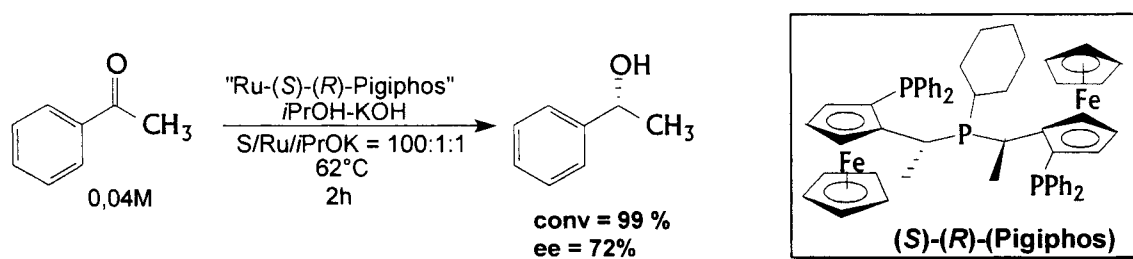
<sup>50</sup> Genêt, I.-P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Pinel, C. *Synlett*, **1993**, *7*, 478

schéma 11



L'obtention d'excès énantiomériques plus élevés a été possible grâce à l'utilisation d'un ligand diferrocényl phosphine (*S*)-(*R*)-Pigiphos<sup>51</sup> (schéma 12).

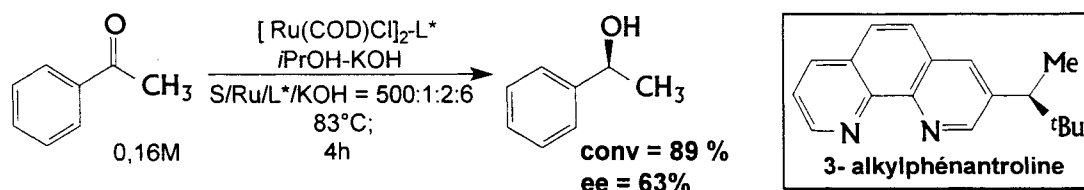
schéma 12



### 2.2.2 Dérivés de la pyridine

Des complexes de Rh<sup>52</sup> et d'Ir<sup>53</sup> associés avec des bipyridines, des phénantrolines et des imines chirales ont été utilisés dans la réduction des cétones par transfert d'hydrogène et ont conduit à des énantiosélectivités peu élevées. Cependant, l'utilisation d'une 3-alkylphénantroline a permis d'atteindre un ee de 63% (schéma 13).

schéma 13



<sup>51</sup> Barbaro, P. ; Bianchini, C. ; Togni, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 3004

<sup>52</sup> a) Gladiali, S. ; Pinna, L. ; Delogu, G. ; De Martin, S. ; Zassinovich, G. ; Mestroni, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, *1*, 635

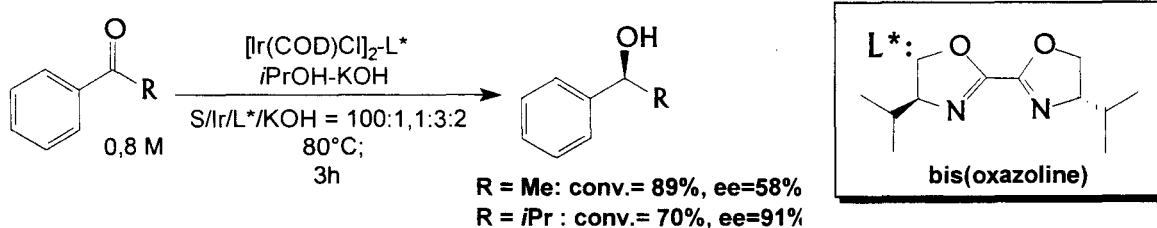
b) Botteghi, F. ; Chelucci, G. ; Chessa, G. ; Delogu, G. ; Gladiali, S. ; Soccolini, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 217

<sup>53</sup> Zassinovich, G. ; Bettella, R. ; Mestroni, G. ; Bresciani-Pahor, N. ; Geremia, S. ; Randaccio, L. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 187

### 2.2.3. Ligands type bis(oxazoline)

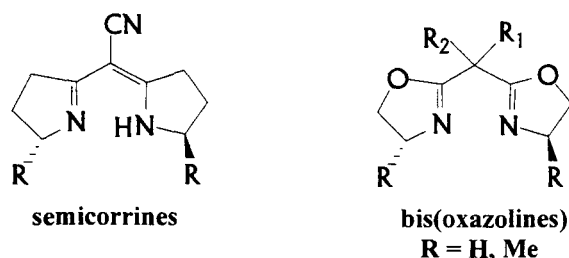
Un grand progrès au niveau de l'énantiosélectivité a été réalisé grâce à l'utilisation par Pfaltz<sup>44a</sup> en 1991 des ligands de type bis(oxazoline). Ces ligands ont permis d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 90% (schéma 14).

schéma 14



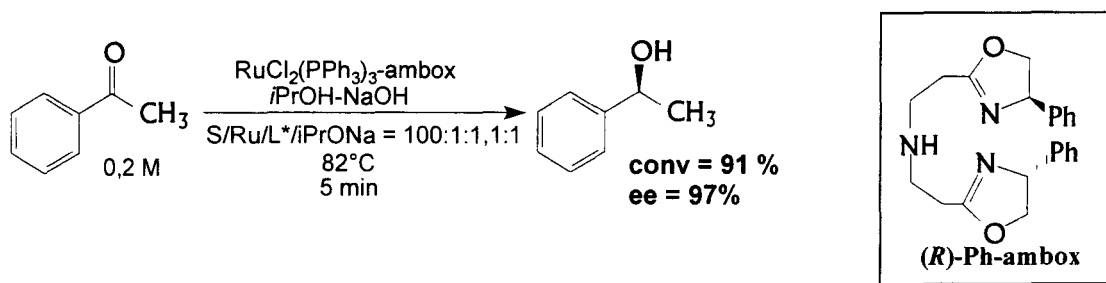
La structure précise du ligand est primordiale. Le remplacement du groupement *isopropyle* sur le noyau oxazole par un *tertiobutyle* inhibe totalement la réduction. Si l'encombrement stérique augmente par introduction d'un carbone substitué entre les deux noyaux, comme c'est le cas pour les semicorrines ou d'autres bis(oxazolines), aucune conversion n'est observée (Figure 8).

Figure 8 : Ligands semicorrines et bis(oxazoline)



Par contre, l'introduction d'une fonction amine entre les deux noyaux donne un ligand de type bis(oxazolinylméthyl)amine appelé *ambox* très efficace pour la réduction des cétones aromatiques dans l'*isopropanol*. Le niveau d'induction asymétrique franchit alors 95% d'ee. (schéma 15).<sup>41</sup>

schéma 15



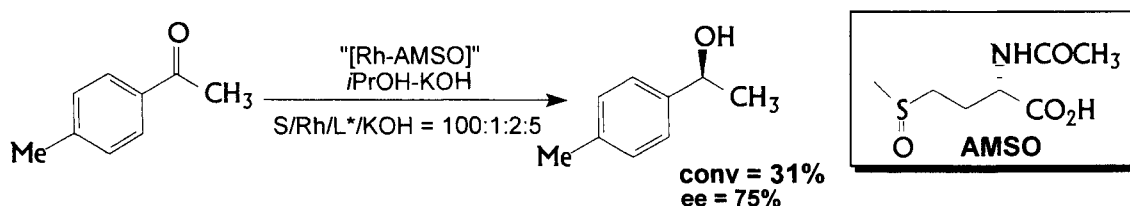
Les travaux de l'équipe de Zhang ont démontré que la présence de la fonction NH est essentielle pour obtenir de bonnes activités et énantiosélectivités, son remplacement par un groupement NCH<sub>3</sub> étant très néfaste.

En outre, il faut remarquer que lorsque le système catalytique RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> est utilisé comme précurseur, l'élimination de la triphénylphosphine libérée lors de la réaction du ligand ambox avec le précurseur ruthénié, est nécessaire. En effet, pour l'hydrogénation de l'acétophénone on peut observer l'augmentation de l'excès énantiomérique de 47% (en présence de PPh<sub>3</sub> libre) à 98% (en absence de PPh<sub>3</sub>).

#### 2.2.4. Ligands N,S(O) et N,S

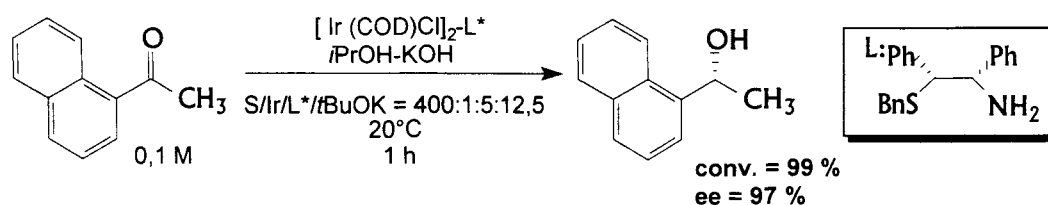
Le complexe [Rh(1,5-hexadiène)Cl]<sub>2</sub> associé avec un aminosulfoxyde, l'AMSO a été appliqué à la réduction de cétones par transfert d'hydrogène dans l'*isopropanol*. Ce système a permis d'obtenir un ee de 75% en l'alcool issu de la 4-méthylacétophénone, mais la conversion n'est pas satisfaisante (31%) (schéma 16)<sup>54</sup>.

schéma 16



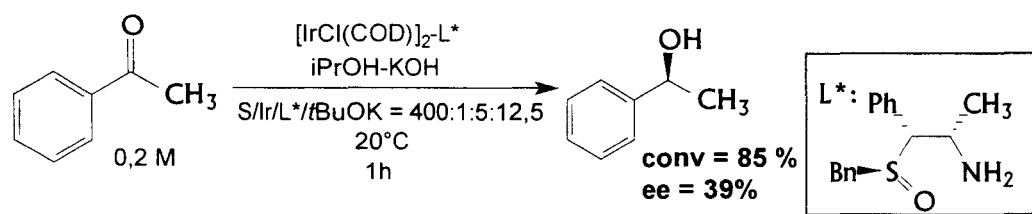
L'équipe de van Leeuwen a développé l'utilisation de ligands aminosulfures et aminosulfoxydes associés au précurseur [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub><sup>55</sup>. Des énantiosélectivités allant de 15 à 97% ont été ainsi obtenues. L'activité et la sélectivité de ce système dépendent très fortement de la source d'hydrogène utilisée (*isopropanol* ou HCOOH/NEt<sub>3</sub>) et de la température (schéma 17).

schéma 17 a



<sup>54</sup> Kvintovics, P. ; James, B. R. ; Heil, B. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 1810

schéma 17 b

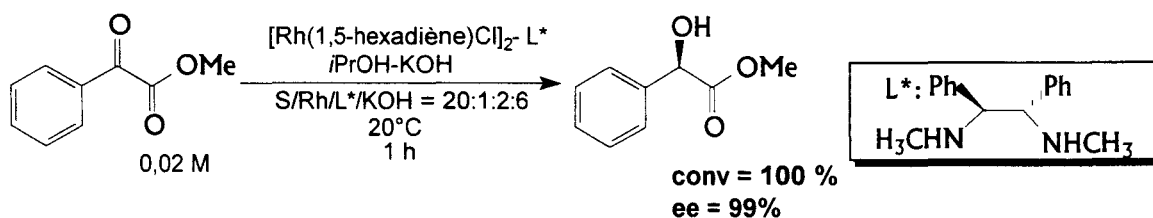


### 2.2.5. Diamines, (poly)urées et (thio)urées

L'équipe de Lemaire a mis au point des ligands diaminés à symétrie  $\text{C}_2$ <sup>56</sup>. En particulier, l'hydrogénation de l'acétophénone avec la (*S,S*)-*N,N*-diméthyl-1,2-diphényl-éthylènediamine associée à du Rh(I) a permis d'obtenir 67% d'excès énantiomérique. Mais l'activité induite par ce ligand a été très faible (il faut plusieurs jours pour obtenir une conversion totale).

De façon inattendue, le phénylglyoxylate de méthyle a pu être réduit en présence de cette diamine avec une conversion de 100% et une énantiosélectivité de 99% en une heure (schéma 18).

schéma 18



Si, sur le substrat, le groupement phényle est remplacé par un méthyle, on observe une chute dramatique de l'énantiosélectivité jusque 5% d'ee. Le complexe  $[\text{RhCl}(\text{COD})\text{diamine}]$  a pu être isolé et caractérisé par spectroscopie de masse<sup>57</sup>. En présence d'*isopropanol*, il conduit à une espèce de type *isopropoxyrhodium* sur laquelle le COD et la diamine sont coordonnés.

Par ailleurs, l'insertion d'une molécule de diamide entre deux motifs diamine a permis d'obtenir des ligands polymériques et d'hétérogénéiser ainsi le système (Figure 9). Associé au

<sup>55</sup> Petra, D. G. I. ; Kamer, P. C. J. ; Spek, A. L. ; Schoemaker, H. E. ; van Leeuwen, P. W. M. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3010

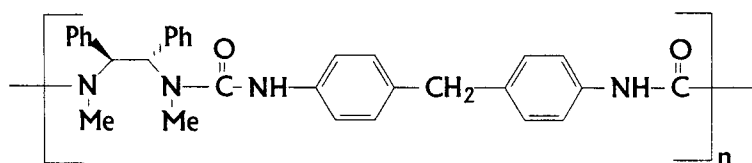
<sup>56</sup> Gamez, P. ; Fache, F. ; Mangeney, P. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *34*, 6897

<sup>57</sup> a) Bernard, M. ; Guiral, V. ; Delbecq, F. ; Fache, F. ; Sautet, P. ; Lemaire, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1441

b) Touchard, F. ; Bernard, M. ; Fache, F. ; Delbecq, F. ; Guiral, V. ; Sautet, P. ; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *567*, 133

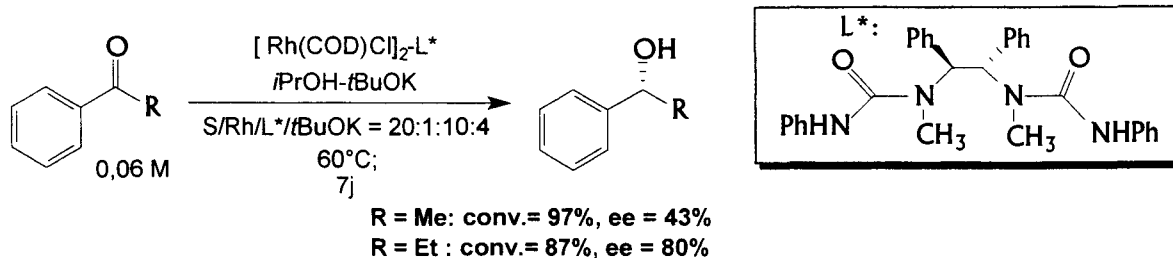
rhodium, ce système est légèrement plus performant en termes d'activité et d'énantiosélectivité et a pu être recyclé deux fois sans perdre de ses performances.<sup>58</sup>

Figure 9 : Ligand chiral polymérique



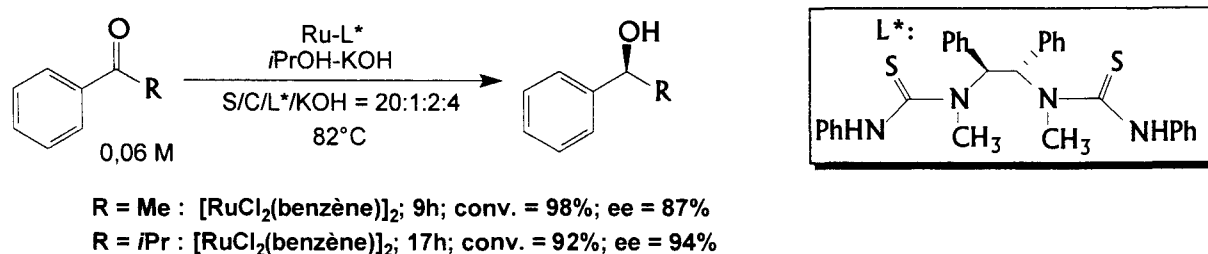
La transformation de la (*S,S*)-*N,N*-diméthyl-1,2-diphényléthylènediamine en diurée a permis aussi d'augmenter légèrement l'excès énantiomérique pour certains substrats. Ainsi une valeur de 80% d'excès énantiomérique a été observée pour l'hydrogénation de la propiophénone<sup>59</sup> (schéma 19).

schéma 19



La modification du ligand diamide en dithiourée et le remplacement du précurseur rhodié par un catalyseur ruthénié a permis de monter à 94% d'excès énantiomérique dans le cas de l'hydrogénation de l'*isobutyrophénone* (schéma 20).<sup>60</sup>

schéma 20



<sup>58</sup> Gamez, P. ; Dunjic, B. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1417

<sup>59</sup> a) Gamez, P. ; Dunjic, B. ; Lemaire, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5196

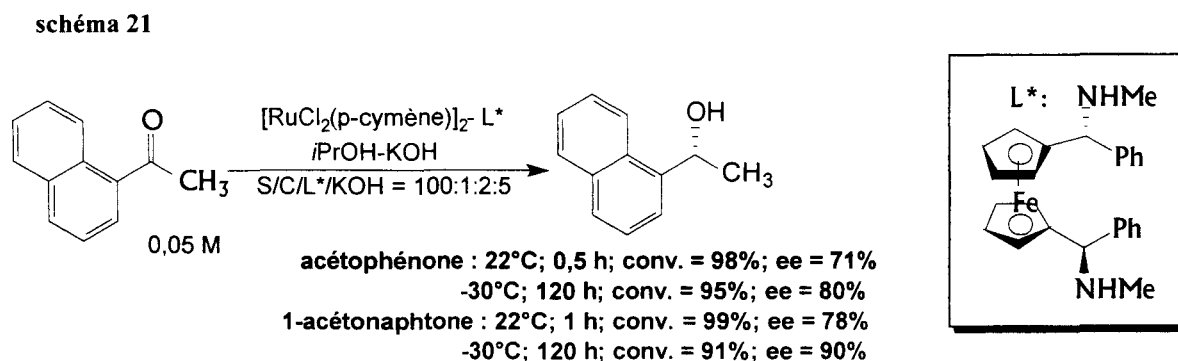
b) Touchard, F. ; Bernard, M. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *J. Mol. Catal.* **1999**, 140, 1

<sup>60</sup> Touchard, F. ; Gamez, P. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2275

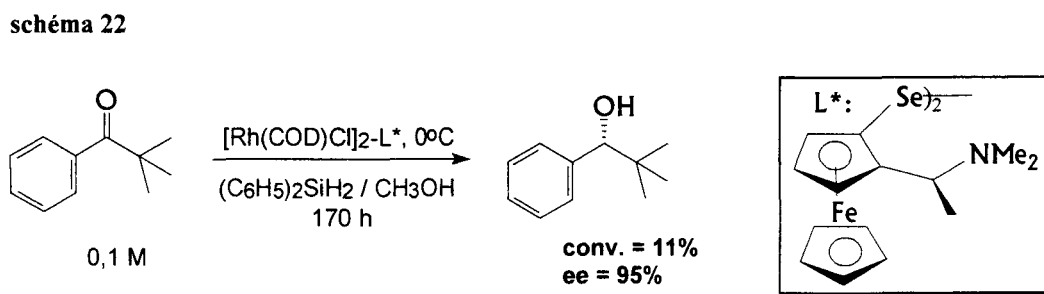


La monothiourée a conduit à de faibles résultats catalytiques ce qui confirme l'importance de la présence d'une symétrie  $C_2$  dans ce type de ligand<sup>61</sup>.

Grâce à l'utilisation par Knochel de diamines ferrocéniques, l'hydrogénation par transfert d'hydrogène peut être conduite à des températures très basses. Ces ligands, associés au ruthénium, ont formé un système catalytique très efficace. Par exemple 90% d'ee ont été atteints pour l'hydrogénation de l'acétonaphtone à  $-30^\circ\text{C}$  contre 78% d'ee à  $22^\circ\text{C}$  (schéma 21)<sup>62</sup>.



Une diamine ferrocénique sélénée a été aussi employée dans l'hydrogénation des cétones. Dans le cas de réduction de 2,2-diméthylpropiophénone, 95% d'ee ont été obtenus. A noter que dans ce cas-là, le mélange de silane et de méthanol est utilisé comme source d'hydrogène (schéma 22). Néanmoins la conversion reste faible<sup>63</sup>.



D'autres diamines se sont révélées performantes pour l'hydrogénation d'aryl-alkylcétones en présence d'iridium. Noyori a ainsi décrit l'utilisation de la (S)-DAIPEN. De

<sup>61</sup> Touchard, F. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, 8, 3319

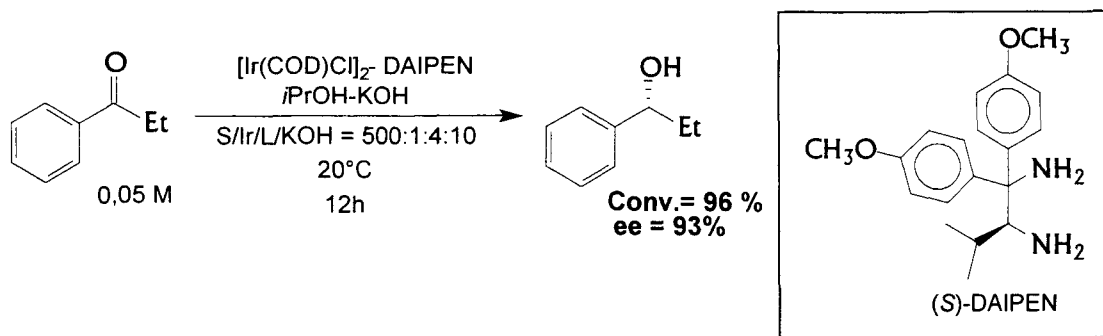
<sup>62</sup> a) Püntener, K. ; Schwink, L. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8165

b) Schwink, L. ; Ireland, T. ; Püntener, K. ; Knochel, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 1143

<sup>63</sup> Nishibayashi, Y. ; Singh, J. D. ; Arikawa, Y., Uemura, S. ; Hidai, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 531, 13

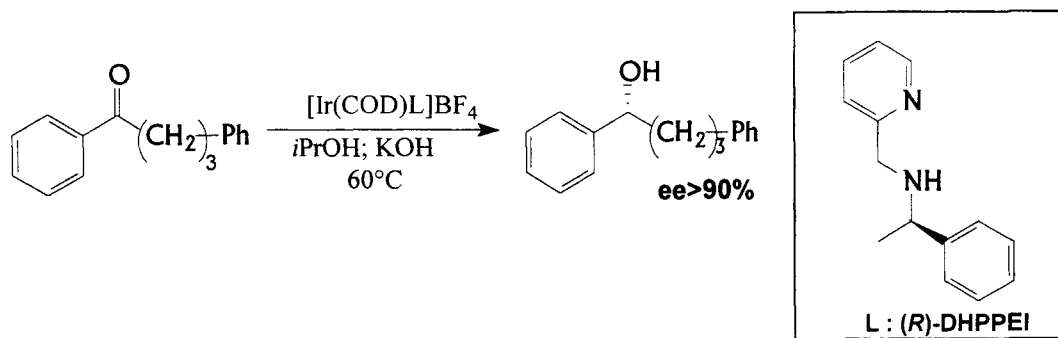
cette façon on peut obtenir le 1-phénylpropan-1-ol avec 93% d'induction asymétrique (schéma 23)<sup>64</sup>.

schéma 23



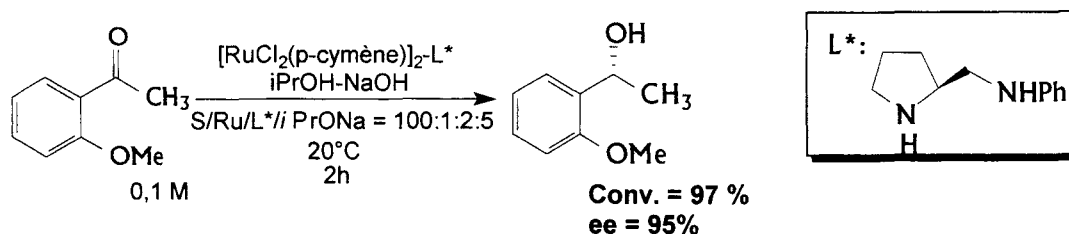
Un autre exemple très spécifique de l'utilisation d'une diamine associée à l'iridium pour l'hydrogénation de la 1,4-diphénylbutan-1-one a été décrit dans la littérature par Zassinovich (schéma 24).<sup>28</sup>

Schéma 24



Des diamines chirales, dérivées de la proline et associées au Ru (II) ont été aussi testées dans le transfert d'hydrogénation de cétones arylées. Le système catalytique est très efficace : par exemple, un excès énantiomérique de 95% a été obtenu pour l'hydrogénation de la 2-méthoxyacétophénone (schéma 25)<sup>65</sup>.

schéma 25

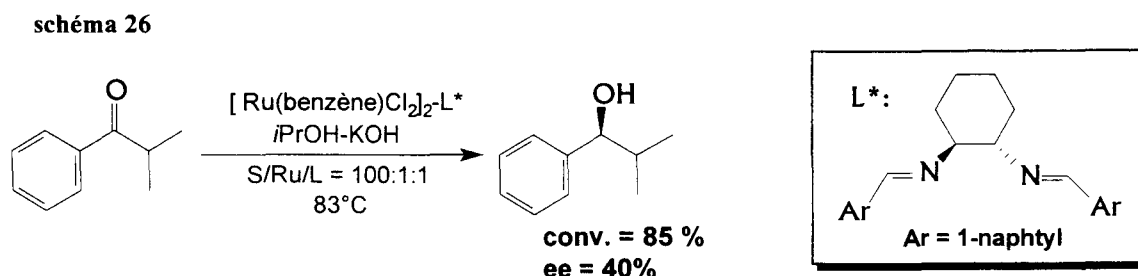


<sup>64</sup> Inoue, S.-I. ; Nomura, K. ; Hashiguchi, S. ; Noyori, R. ; Izawa, Y. *Chem. Lett.* 1997, 957

<sup>65</sup> Aitali, M. ; Allaoud, S. ; Karim, A. ; Méliet, C. ; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry* 2000, 11, 136

### 2.2.6. Diimines

Des diimines dérivées de la 1,2-cyclohexyldiamine optiquement pure associées au Ru ont été testées mais n'ont pas conduit à des catalyseurs efficaces. Les excès énantiomériques obtenus à l'aide de ces systèmes catalytiques ont été très modestes, n'excédant pas 40% d'ee (schéma 26)<sup>66</sup>.



Une version hétérogène de ces complexes associés à l'Ir(I) a permis d'obtenir 70% d'ee lors de l'hydrogénation de l'acétophénone, mais le système n'est pas recyclable<sup>67</sup>.

### 2.2.7. Diamines monotosylées

L'utilisation des diamines monotosylées a conduit à l'avancée la plus spectaculaire dans ce domaine. Noyori *et al.* ont appliqué ces ligands dans la réduction d'une grande variété de cétones en association avec un précurseur du ruthénium de type  $[RuCl_2(\text{arène})]_2$ .

Les deux sources d'hydrogène *iPrOH* ou  $HCOOH/NEt_3$  ont été utilisées avec succès et ont donné d'excellentes activités et énantiosélectivités (83-99% d'ee)(schéma 27)<sup>68</sup>. Le choix du ligand arène est important : les complexes du *p*-cymène ou du mésitylène génèrent de plus hautes activités et énantiosélectivités que les composés du benzène, mais ce dernier est plus réactif. Avec ce système, l'hexaméthylbenzène comme arène conduit à des espèces peu actives.

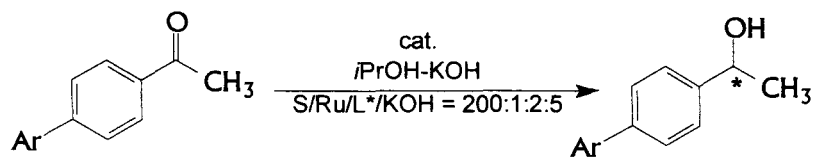
<sup>66</sup> Krasik, P. ; Alper, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4347

<sup>67</sup> Breysse, E. ; Pinel, C. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 897

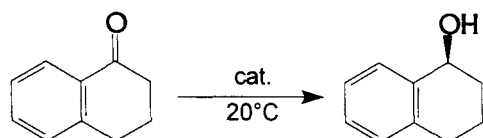
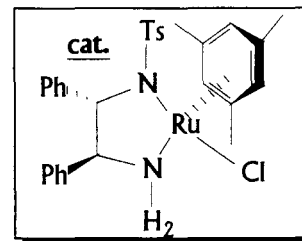
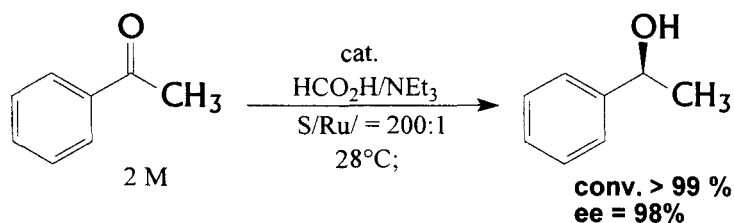
<sup>68</sup> a) Fujii, A. ; Hashiguchi, S. ; Uematsu, N. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521

b) Cossy ; J. ; Eustache, F. ; Dalko, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005

schéma 27



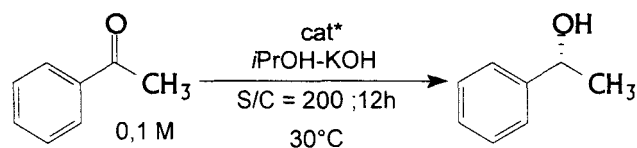
Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, conv. = 95%; ee = 97%  
 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-m-Cl; conv. = 98%; ee = 98%  
 2-naphtyl; conv. = 93%; ee = 98%



cat + KOH dans (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH conv. = 65%, ee = 97%  
 cat dans HCO<sub>2</sub>H-NEt<sub>3</sub> conv. > 99%, ee = 99%

D'autres systèmes associant des diamines monotosylées à des complexes du Rh(III), de l'Ir(III) ou de l'Ir(I) ont été aussi employés<sup>69,70</sup>. Dans le cas de Rh(III) et Ir(III,) le ligand pentaméthylcyclopentadiényle (Cp\*) a été utilisé ce qui rend ces complexes isoélectroniques avec les systèmes Ru-arène. Les sélectivités de ces systèmes sont comparables, mais on peut observer une activité beaucoup plus faible dans les cas de RhCp\*-TsDPEN et IrCp\*-TsDPEN (schéma 28).

schéma 28



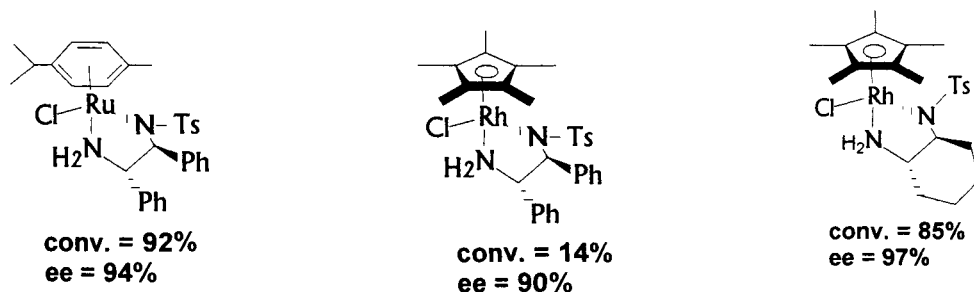
<sup>69</sup> a) Mashima, K. ; Abe, T. ; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1199

b) Mashima, K. ; Abe, T. ; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1201

<sup>70</sup> a) Murata, K. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186

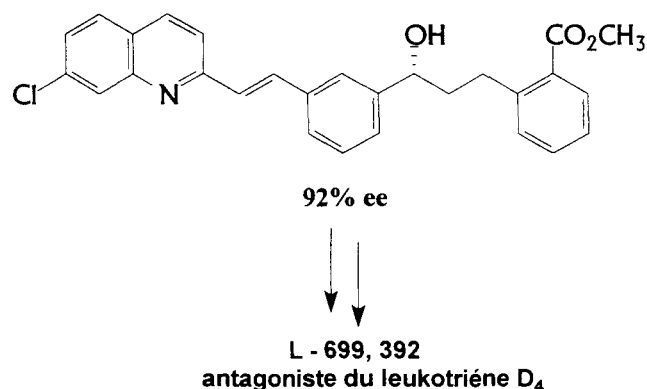
b) Thorpe, T. ; Blacker, J. ; Brown, S. M. ; Bubert, C. ; Crosby, J. ; Fitzjohn, S. ; Muxworthy, J. P. ; Williams, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4041

Cat\* = Catalyseur :



Quelques alcools fonctionnalisés ont été obtenus par réduction des cétones correspondantes avec le système  $[\text{RuCl}_2(\text{arène})]_2/\text{TsDPEN}/\text{HCO}_2\text{H}-\text{Et}_3\text{N}$  découvert par Noyori (schéma 29)<sup>71</sup>.

schéma 29



Deux voies d'hétérogénéisation du système  $[\text{RuCl}_2(\text{arène})]_2/\text{TsDPEN}/\text{HCO}_2\text{H}-\text{Et}_3\text{N}$  ont été développées.

La première a consisté à copolymériser un dérivé vinylique de la TsDPEN avec le styrène et le divinylbenzène. Associé au ruthénium, ce ligand supporté a conduit à un système effectivement recyclable mais peu énantiosélectif (schéma 30a)<sup>72</sup>.

Pour la deuxième voie, le ligand a été greffé sur un support de type résine de Merrifield<sup>73</sup>. Ce dernier a permis de réduire l' $\alpha$ -chloroacétophénone  $\text{PhCOCH}_2\text{Cl}$  en présence d'acide formique ou d'isopropanol avec 90% de rendement et 95% d'excès énantiomérique. Ce système a été employé plusieurs fois pour l'hydrogénation de l'acétophénone et les résultats sont identiques à ceux obtenus en phase homogène mais avec un temps de réaction

<sup>71</sup> King, A. O. ; Corley, E. G. ; Andersson, R. K. ; Larsen, R. D. ; Verhoeven, T. R. ; Reider, P. J. ; Xiang, Y. B. ; Belley, M. ; Leblanc, Y. ; Labelle, M. ; Prasit, P. ; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731

<sup>72</sup> Ter Halle, R. ; Schulz, E. ; Lemaire, M. *Synlett* **1997**, 1257

<sup>73</sup> Bayston, D. J. ; Travers, C. B. ; Polywka, M. E. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 2015

beaucoup plus important (et d'autant plus long que le nombre de recyclages augmente) (schéma 30b).

schéma 30 a

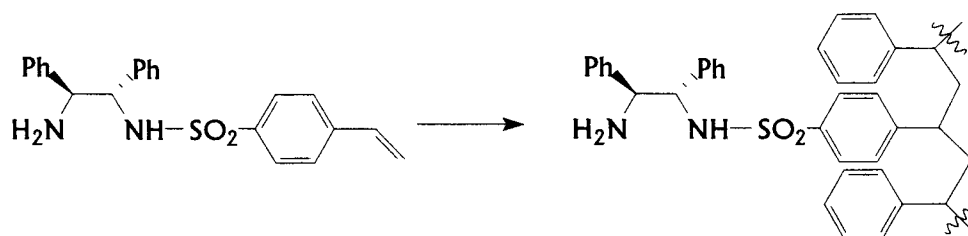
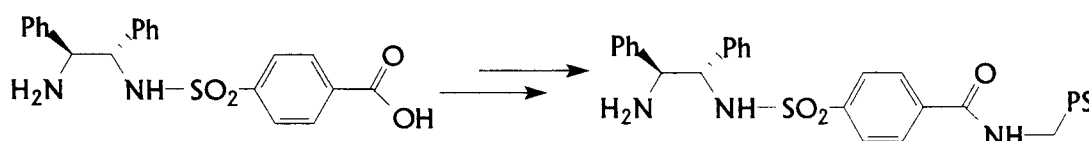
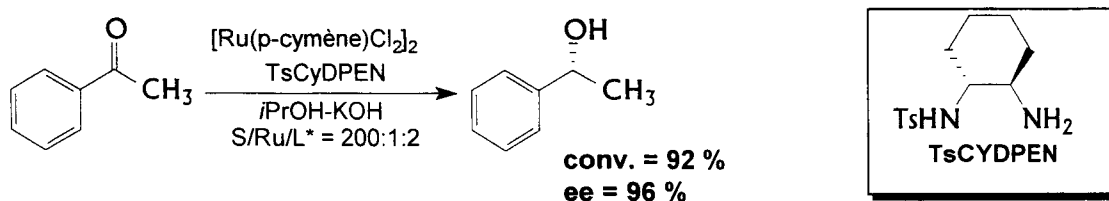


schéma 30 b



Le dérivé monosulfonylé de la 1,2-cyclohexyldiamine optiquement pure associé à du Ru(II) a permis d'obtenir 92% d'ee dans le cas de la réduction de l'acétophénone avec l'*isopropanol* comme donneur d'hydrogène et 94% dans le mélange HCO<sub>2</sub>H/Et<sub>3</sub>N (schéma 31).

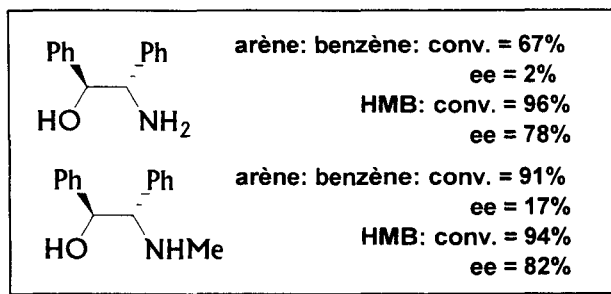
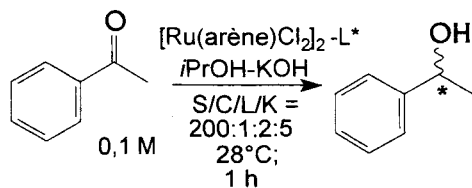
schéma 31



### 2.2.8. β-Aminoalcools

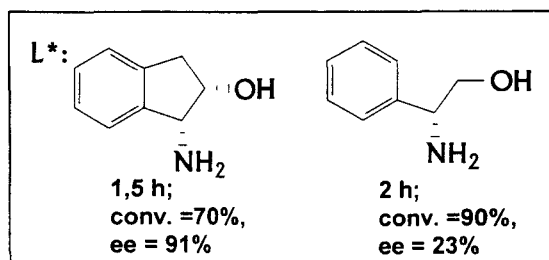
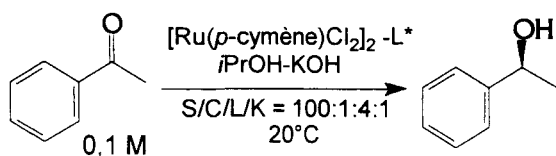
En présence de β-aminoalcools racémiques, une accélération de la vitesse de réaction de transfert a été observée par Noyori.<sup>39,74</sup> C'est la raison pour laquelle l'utilisation de β-aminoalcools chiraux pour le transfert d'hydrogène a été particulièrement développée par son équipe. Ainsi le groupe de Noyori a décrit l'utilisation du 2-amino-1,2-diphényléthanol et de l'éphédrine comme ligand dans le transfert d'hydrogène des cétones simples. De même que pour les diamines monotosylées, ils ont observé que le choix du ligand arène est très important pour l'activité et l'énantiosélectivité (schéma 32).

schéma 32



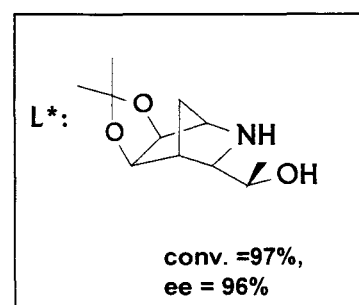
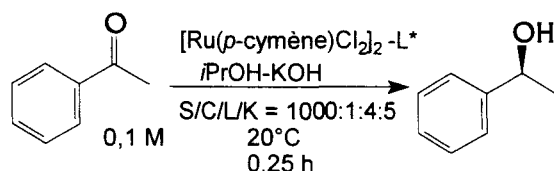
Wills et collaborateurs ont développé un système similaire basé sur des complexes du Ru du type  $[\text{RuCl}_2(\text{arène})]_2$  associés au *cis*-1-amino-2-indanol et ses dérivés<sup>75,76</sup>. La différence entre les stéréosélectivités obtenues avec les ligands *cis*-1-amino-2-indanol (91% d'ee) et phénylglycinol (23% d'ee) a démontré l'importance de la rigidité de la structure du ligand (schéma 33)

schéma 33



Le groupe de Andersson a associé un dérivé 2-azanorbornylé à des complexes du ruthénium. De bonnes énantiosélectivité (ee=96%) et activité (conv.=97%) ont été observées pour l'hydrogénation de l'acétophénone. L'augmentation de l'encombrement stérique par introduction de deux groupements méthyles en position  $\alpha$  du groupement hydroxyle conduit à un ligand peu actif et pas du tout énantiosélectif (schéma 34)<sup>40</sup>.

schéma 34



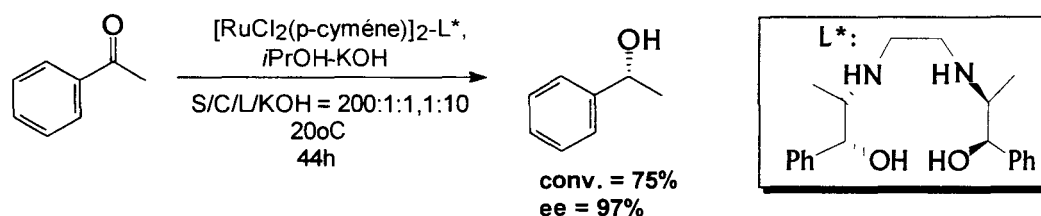
<sup>74</sup> Noyori, R. ; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97

<sup>75</sup> Palmer, M. J. ; Walsgrove, T. ; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5226

<sup>76</sup> Wills, M. ; Gamble, M. ; Palmer, M. ; Smith, A. ; Studley, J. ; Kenny, J. *J. Mol. Catal.* **1999**, 146, 139

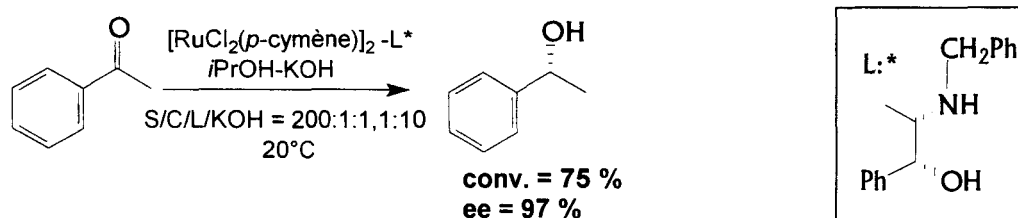
Van Leeuwen a développé un ligand tétradentate, le  $\{N,N'$ -bis[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl]-1,2-diaminoéthane $\}$  associé au  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ . Ce ligand donne pour l'hydrogénation de l'acétophénone une énantiosélectivité élevée (90% d'ee) (schéma 35).

schéma 35



De plus Van Leeuwen et Frost ont aussi étudié des dérivés N-acylés et N-benzylés de la noréphédrine qui s'avèrent très performants pour la réduction de l'acétophénone (schéma 36)<sup>77,78,79</sup>.

schéma 36



### 2.2.9. Phosphinooxazolines

Helmchen a décrit l'utilisation des complexes de phosphinooxazolines associés à du Ru (II) en transfert d'hydrogène des cétones aromatiques dans l'*isopropanol*<sup>80</sup>. Des dérivés ferrocéniques de phosphinooxazolines sont aussi bien appliqués dans ces réactions. Les excès énantiomériques obtenus avec ces ligands sont très bons (84–96%) (schéma 37)<sup>81</sup>.

<sup>77</sup> Petra, D. G. I. ; Kamer, P. C. J. ; van Leeuwen, P. W. N. M. ; Goubitz, K. ; van Loon, A. M. ; de Vries, J. G. ; Schoemaker, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2335

<sup>78</sup> Petra, D. G. I. ; Reek, J. N. ; H. ; Handgraaf, J.-W. ; Meijer, E. J. ; Dierkes, P. ; Kamer, P. C. J. ; Brussee, J. ; Schoemaker, H. E. ; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, 2818

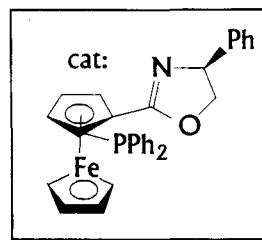
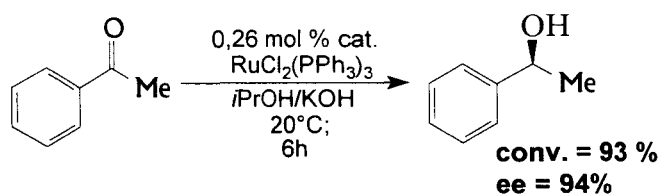
<sup>79</sup> Frost C. G. ; Mendonça, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, 11, 1845

<sup>80</sup> Langer, T. ; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1381

<sup>81</sup> Sammakia, T. ; Strangland, E. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6104



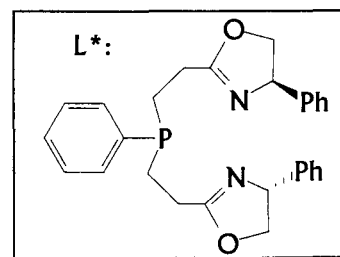
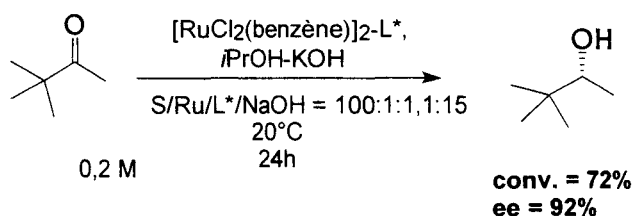
schéma 37



### 2.2.10. Ligands tridentates phosphinedioxazolines

L'équipe de Zhang a décrit le transfert d'hydrogène avec une série de ligands contenant une phosphinedioxazoline. Ce système catalytique a permis d'obtenir des excès énantiomériques jusqu'à 92% pour des cétones aliphatiques (schéma 38)<sup>82</sup>.

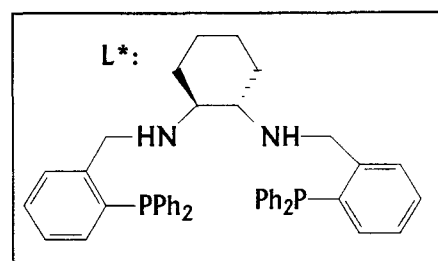
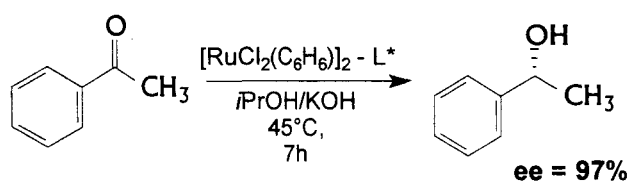
schéma 38



### 2.2.11. Ligands tétradentates diamino/diphosphines

Des ligands tétradentates diamino/diphosphines N<sub>2</sub>/P<sub>2</sub> associés au Ru(II) ont été appliqués dans l'hydrogénation d'arylalkylcétones. Des excès énantiomériques jusque 97% ont été obtenus pour l'hydrogénation de l'acétophénone<sup>83</sup> (schéma 39).

schéma 39



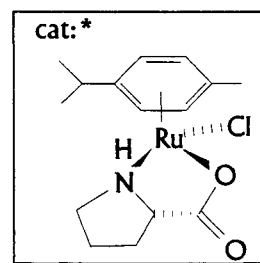
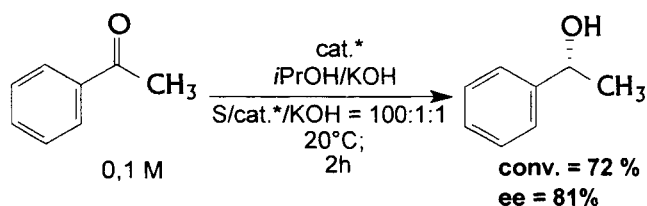
<sup>82</sup> Jiang, Y. ; Jiang, Q. ; Zhu, G. ; Zhang, X., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 215

<sup>83</sup> Gao, J.-X. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *Organometallics* **1996**, 15, 1087

### 2.2.12 Aminoacidates

L'équipe de Furukawa a développé l'utilisation de complexes du Ru associés à des  $\alpha$ -aminoacidates (qui sont des composés naturels chiraux). Les meilleurs résultats ont été observés pour l'hydrogénation avec le complexe issu de la proline. Dans le cas de l'hydrogénation de l'acétophénone, 81% d'ee a été obtenu (schéma 40)<sup>84</sup>.

schéma 40



Une stéréosélectivité de 92% a été observée pour l'hydrogénation de l' $\alpha$ -tétralone, mais la conversion a été très faible (8%). La version ionique de ce système a été étudiée par le groupe d'Oro<sup>85,86</sup>. Néanmoins, les conversions restent encore très faibles.

\* \* \* \* \*

En marge de nos rappels bibliographiques sur l'hydrogénation par transfert des cétones arylées, notons que cette méthode a également été appliquée à la réduction de nombreux autres substrats.

Dans les paragraphes suivants, nous présenterons les différentes applications de cette méthode à la synthèse de molécules optiquement actives fonctionnalisées.

<sup>84</sup> Ohta, T.; Nakahara, S.-I.; Shigemura, Y.; Hattori, K.; Furukawa, I. *Chem. Lett.* **1998**, 491

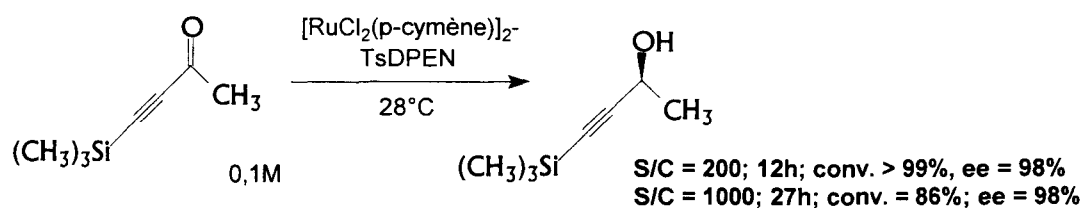
<sup>85</sup> Carmona, D.; Lahoz, F. J.; Atencio, R.; Oro, L. A.; Pilar Lamata, M.; Viguri, F.; San José, E.; Vega, C.; Reyes, J.; Joo, F.; Katho, A. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1544

<sup>86</sup> Katho, A.; Carmona, D.; Viguri, F.; Remacha, C. D.; Kovacs, J.; Joo, F.; Oro, L. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 593-594, 299

### 3.1. Hydrogénation asymétrique des cétones $\alpha,\beta$ -oléfiniques et $\alpha,\beta$ -acétyléniques par transfert d'hydrogène

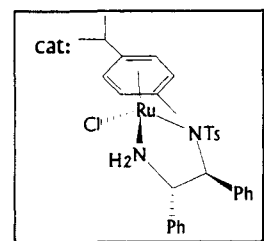
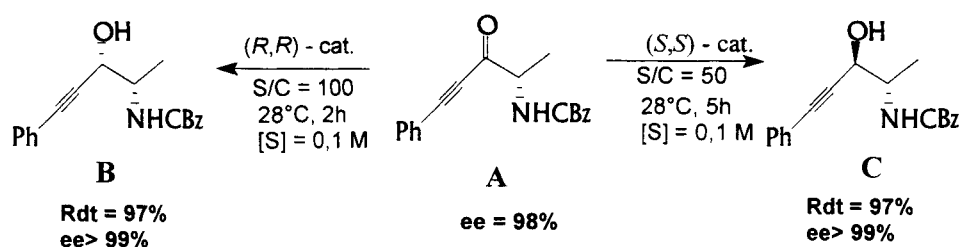
Le groupe de Noyori a reporté quelques exemples d'hydrogénation par transfert de substrats acétyléniques. Les réactions sur ces produits sont très chimiosélectives puisque seule la liaison C=O est réduite. La réaction peut être conduite avec un rapport substrat/catalyseur élevé (schéma 41)<sup>87</sup>. Les systèmes catalytiques utilisés dans le cas de la réduction des substrats acétyléniques sont souvent des complexes du ruthénium de type  $[\text{RuCl}_2(\text{arène})]_2$  associés à une diamine chirale. Le *p*-cymène et le mésitylène sont apparus comme les meilleurs ligands aréniques.

schéma 41



Dans le cas de cétones possédant déjà un premier centre d'asymétrie, Noyori a confirmé que la configuration du catalyseur régit la stéréosélectivité de la réaction de réduction du substrat chiral. Ainsi, l'hydrogénation de la cétone **A** avec un catalyseur de configuration (*R,R*) conduit à un alcool **B** de configuration (3*S*, 4*S*) avec un excès énantiomérique supérieur à 99%, tandis que le catalyseur de configuration (*S,S*) conduit à l'alcool propargylique (3*R*, 4*S*) **C** avec également un ee supérieur à 99% (schéma 42).

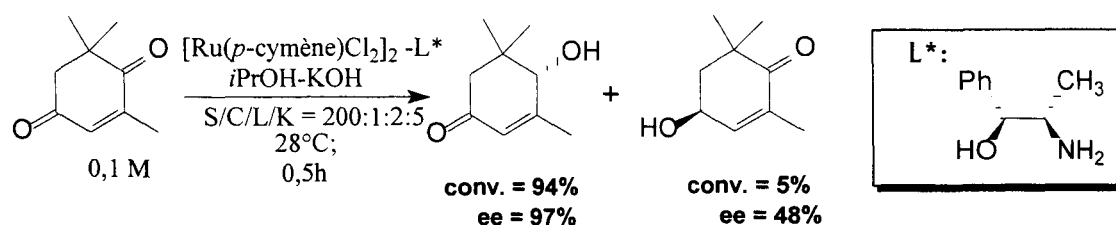
schéma 42



<sup>87</sup> Matsumura, K. ; Hashiguchi, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738

Un autre exemple de transfert d'hydrogène sur des cétones  $\alpha$ -oléfiniques a été reporté par la société Hoffmann-La Roche qui utilise des  $\beta$ -aminoalcools pour obtenir le 4-hydroxyisophorone à partir de la cétoisophorone. Le 4-hydroxyisophorone est un intermédiaire clé dans la synthèse de produits pharmaceutiques (schéma 43)<sup>88</sup>.

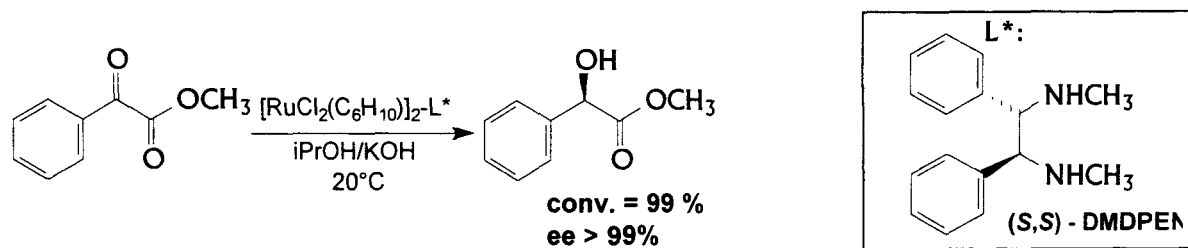
schéma 43



### 3.2. Hydrogénation d' $\alpha$ - et $\beta$ -cétoesters par transfert d'hydrogène

La réduction stéréosélective par transfert d'hydrogène des cétoesters a été relativement peu décrite dans la littérature. Le schéma 44 montre la réduction du phénylglyoxalate de méthyle en mandélate de méthyle selon un processus très énantiosélectif.<sup>42</sup>

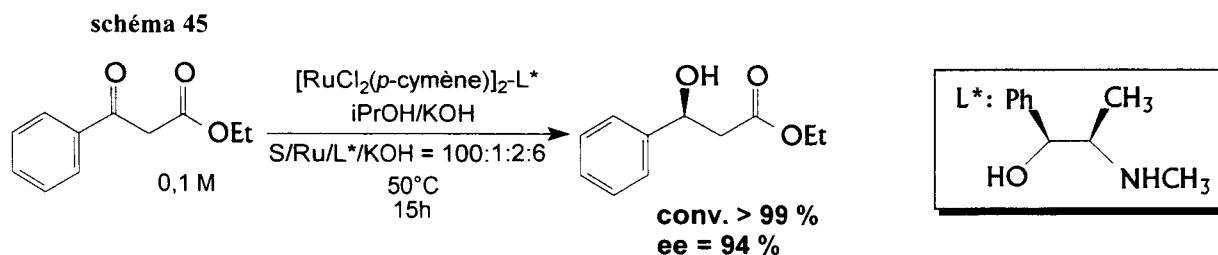
schéma 44



Des systèmes  $[RuCl_2(\text{arène})]_2/\beta$ -aminoalcool ont également été utilisés avec succès pour le transfert d'hydrogène de  $\beta$ -cétoesters (schéma 45)<sup>89</sup>.

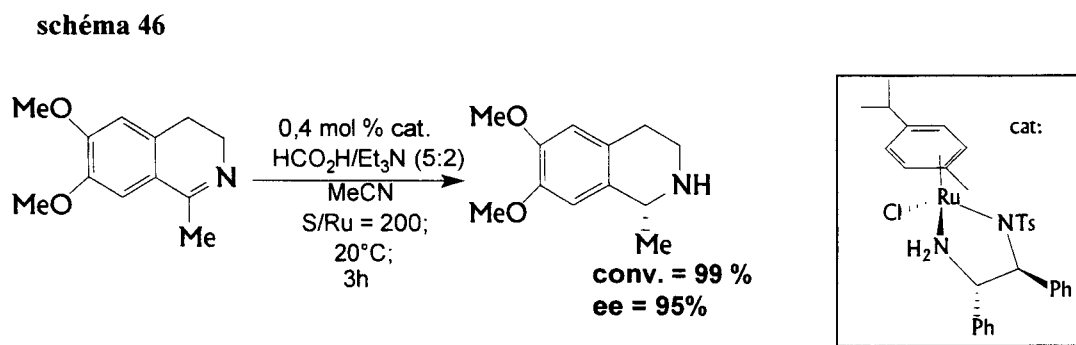
<sup>88</sup> Hennig, M. ; Püntener, K. ; Scalone, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1849

<sup>89</sup> Everaere, K ; Carpentier, J.-F. ; Mortreux, A. ; Bulliard, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 4663



### 3.3. Hydrogénation des imines par transfert d'hydrogène

Outre les cétones, la réaction de transfert d'hydrogène a été appliquée à d'autres substrats. En particulier, les imines ont pu être réduites facilement avec des ee allant jusque 95%. Ce domaine a été développé par le groupe de Noyori. Nous présentons ci-après un exemple représentatif (schéma 46)<sup>90</sup>.



Noyori a montré que le système  $[\text{RuCl}_2(\text{arène})]_2/\text{TsDPEN}/\text{HCO}_2\text{H-NEt}_3$  est 1000 fois plus actif dans le cas de la réduction d'imines en comparaison des cétones. Les études ont montré que le propan-2-ol ne pouvait pas être utilisé comme source d'hydrogène dans ce cas et que l'ajout d'acétonitrile ou de DMF au milieu réactionnel était nécessaire pour obtenir de bonnes performances catalytiques.

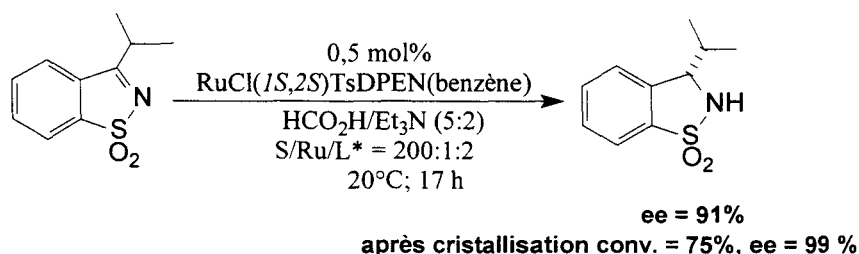
### 3.4. Synthèse des sultames chiraux

Une application de la réduction des imines est la synthèse de sultames optiquement purs. L'utilisation du ligand de Noyori (TsDPEN) dans les réductions a permis d'obtenir des sultames avec des ee allant jusque 91%. L'excès énantiomérique a pu être augmenté jusque 99% par cristallisation (schéma 47)<sup>91</sup>.

<sup>90</sup> Uematsu, N. ; Fujii, A. ; Hashiguchi, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916

<sup>91</sup> Ahn, K. ; Ham, C. ; Kim, S.-K. ; Chao, C.-W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7047

schéma 47

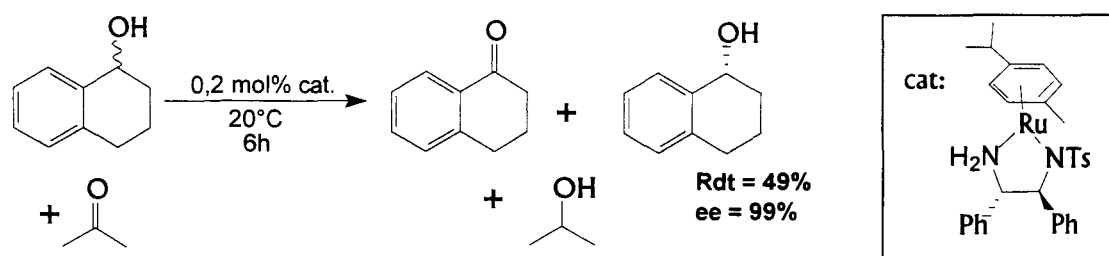


### 3.5. Résolution cinétique des alcools secondaires racémiques

Une autre application du transfert d'hydrogène est la résolution cinétique d'alcools secondaires racémiques du fait de la réversibilité de cette réaction.<sup>92,93</sup> L'alcool racémique est placé sous conditions de transfert d'hydrogène en présence d'acétone et seul un des énantiomères est oxydé car il existe une différenciation cinétique entre les deux énantiomères en présence du catalyseur : à la fin de la réaction, le mélange contient un des énantiomères pur en mélange avec la cétone obtenue.

Noyori a démontré le grand potentiel de cette méthode en utilisant son système [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymène)]<sub>2</sub>/TsDPEN. La résolution de l' $\alpha$ -tétralol est un bon exemple de l'efficacité de ce processus (schéma 48)<sup>94</sup>.

schéma 48



Le schéma 49 montre quelques exemples d'alcools secondaires chiraux obtenus par résolution cinétique d'alcools racémiques<sup>94</sup>.

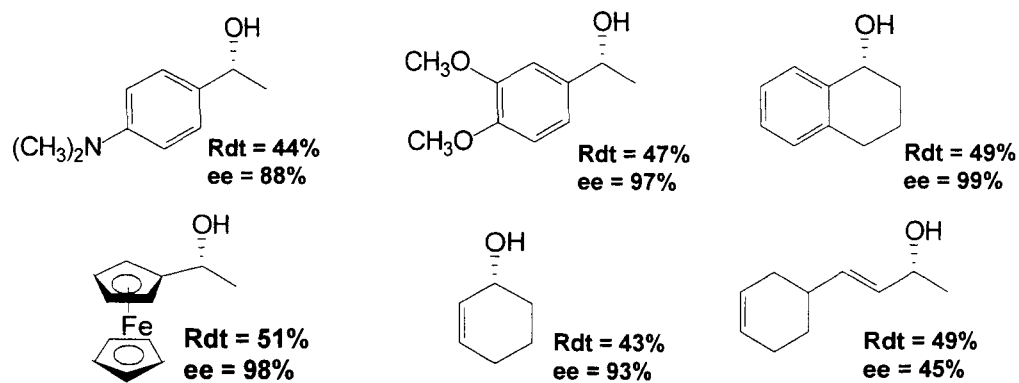
<sup>92</sup> a) Kagan, H. B. ; Fiaud, J. C. *Stereochem.* **1988**, 18, 249

b) Brown, J. M. *Chem. Ber.* **1989**, 25, 279

<sup>93</sup> Noyori, R. ; Tokunaga, M. ; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, 68, 36

<sup>94</sup> Hashiguchi, S. ; Fujii, A. ; Haack, K.-J. ; Matsumura, K. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 288

schéma 49



\* \* \* \* \*

En conclusion, l'hydrogénation asymétrique de cétones par réduction par transfert d'hydrogène est une méthode des plus attractives. L'utilisation de cette dernière pour l'obtention d'alcools chiraux reste encore à développer, mais cette voie est très prometteuse.

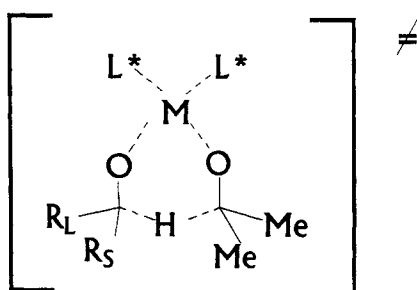
## 4. Considérations générales - Mécanismes proposés pour l'hydrogénation des cétones par transfert d'hydrogène

D'un point de vue mécanistique, deux possibilités sont envisageables : un processus concerté de transfert direct d'hydrogène, similaire à celui de la réduction de Merwein – Ponndorf - Verley ou un processus impliquant une espèce hydrure M–H. Le mécanisme réel dépend du précurseur catalytique et du donneur d'hydrogène.

### 4.1. Transfert direct d'hydrogène

C'est le premier modèle qui a été proposé pour la réduction par transfert d'hydrogène. L'hydrogène est transféré sur le substrat selon un processus concerté. Dans ce mécanisme, l'accepteur et le donneur d'hydrogène sont coordonnés sur le centre métallique, ce qui aboutit à la formation d'un état de transition constitué d'un cycle à 6 chaînons (Figure 10)<sup>31</sup>.

Figure 10 : Proposition d'état de transition en transfert direct d'hydrogène



Néanmoins, c'est le mécanisme impliquant une espèce hydrure M–H qui est le plus souvent invoqué lorsque la réaction est réalisée en présence d'un catalyseur organométallique.

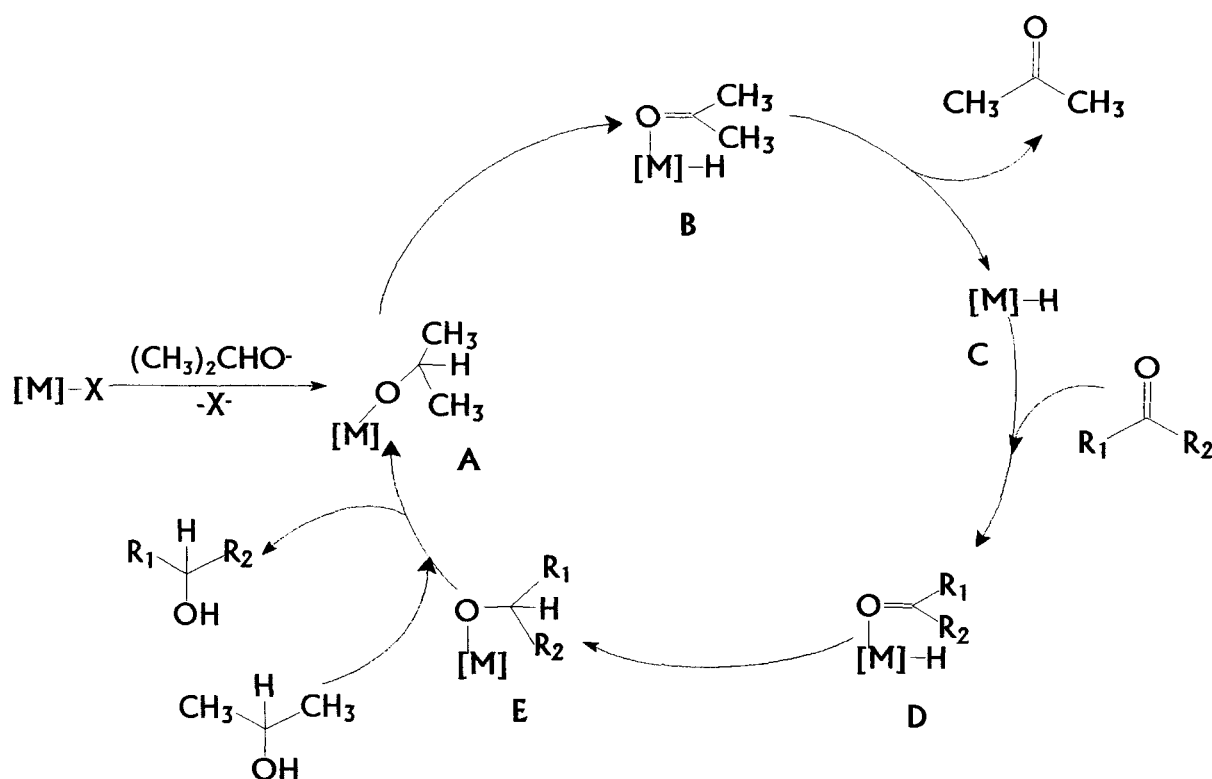
### 4.2. Route via un hydrure M-H

Le mécanisme généralement accepté est décrit dans le schéma 50 dans lequel M-X est un complexe de métal de transition (M = Rh ou Ru, X = ligand anionique). Cette voie implique la participation d'une espèce hydrure-métal M-H (C) formée suite à une  $\beta$ -H



élimination de l'acétone de l'intermédiaire A via l'espèce B. La cétone prochirale vient se coordonner sur cet hydruure (D) pour former le deuxième alcoolate (E) après insertion dans la liaison [M]-H. La substitution de l'alcool dans E par l'isopropanol conduit à l'alcool chiral désiré et au métal 2-propioxyde (A).

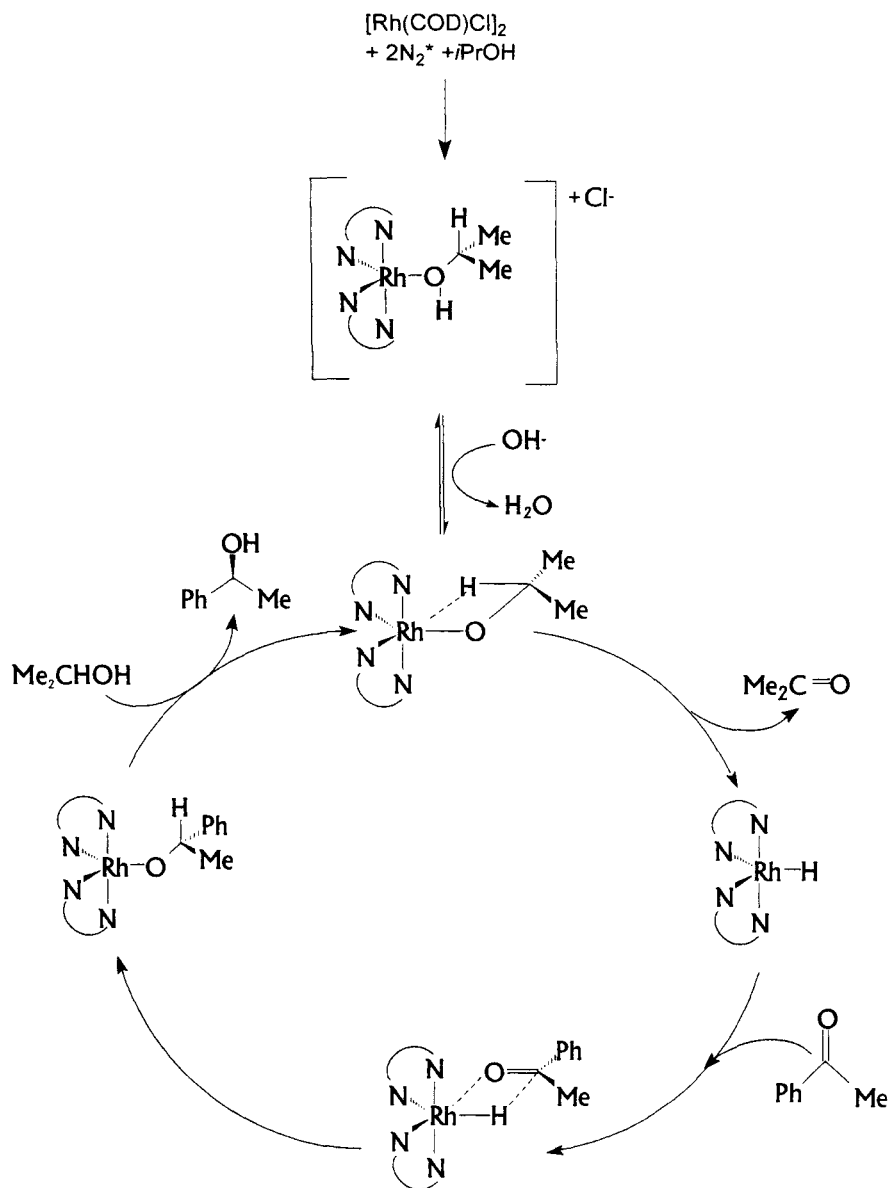
schéma 50



Sur la base d'une étude par spectroscopie ultra-violet, ce mécanisme a pu être confirmé par Gladiali dans le cas de la réduction de cétones à l'aide du système Rh(I)/phénantrolines (schéma 51)<sup>52a</sup>. Dans ce mécanisme, les deux molécules de phénantroline restent coordonnées au centre métallique tout au long du cycle catalytique.

<sup>52</sup> a) Gladiali, S. ; Pinna, L. ; Delogu, G. ; De Martin, S. ; Zassinovich, G. ; Mestroni, G. *Tetrahedron : Asymmetry* 1990, 1, 635

schéma 51

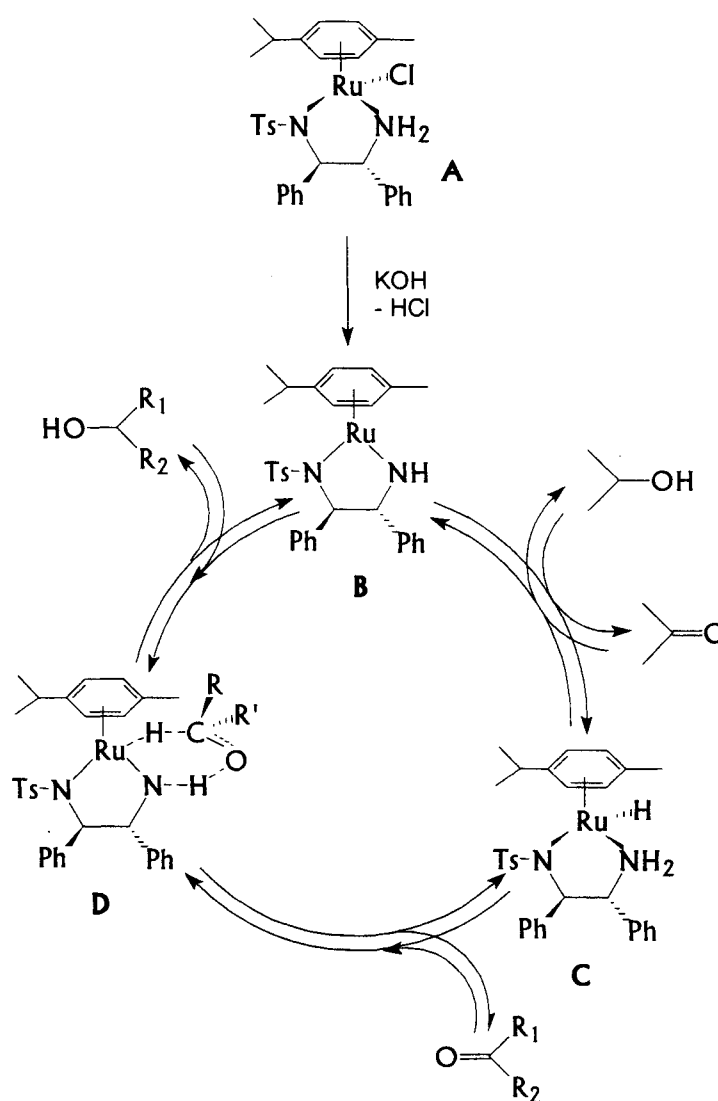


L'équipe de Lemaire a établi que le mécanisme proposé par Gladiali avec les phénantrolines ne peut pas être appliqué à ses ligands diamminés associés au complexe  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ <sup>95</sup>. En effet, sur la base de calculs théoriques menés sur les complexes  $[\text{RhH}(\text{NH}_3)_4]$  et  $[\text{RhH}(\text{NH}_3)_3]$  comme modèles, ils ont démontré que seul un ligand diamminé peut être coordonné au rhodium puisque le cyclooctadiène reste lié au métal et qu'il occupe une position équatoriale dans le complexe bipyramide trigonal.

<sup>95</sup> Maud, B. ; Guiral, V. ; Delbecq, F. ; Fache, F. ; Sautet, P. ; Lemaire, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1441

Tout-à-fait récemment, Noyori<sup>96</sup> a montré que ce dernier mécanisme ne pouvait satisfaire ses observations sur les systèmes du type ruthénium/amine primaire ou secondaire. Dans ce cas, la présence d'une fonction NH sur le ligand est primordiale pour l'activité catalytique. Noyori a réussi à isoler et à caractériser les intermédiaires catalytiques, ce qui l'a conduit à proposer le cycle catalytique suivant (schéma 52). L'espèce catalytique clé est l'hydruide de ruthénium **C**. Le transfert d'hydrogène de **C** à la cétone prochirale se fait grâce à un mécanisme concerté à six centres décrit sur l'intermédiaire **D** dans lequel il existe une liaison hydrogène entre l'hydrogène du NH du ligand et l'oxygène de la cétone à réduire. Des calculs théoriques<sup>96</sup> sur la transformation modèle formaldéhyde → méthanol ont corroboré l'existence de cet intermédiaire **D**.

schéma 52



<sup>96</sup> Yamakawa, M. ; Hisashi, I. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466

Le sens de l'énantiosélectivité dépend de la chiralité du cycle intermédiaire à 6 chaînons qui contient le ruthénium et l'azote, mais son amplitude dépend des substituants portés par le ligand amine.

\* \* \* \*

Après ce résumé bibliographique concernant les réactions d'hydrogénation par transfert, le chapitre suivant a pour objet les oxydes de phosphine dans la littérature et plus particulièrement leur utilisation en catalyse homogène.

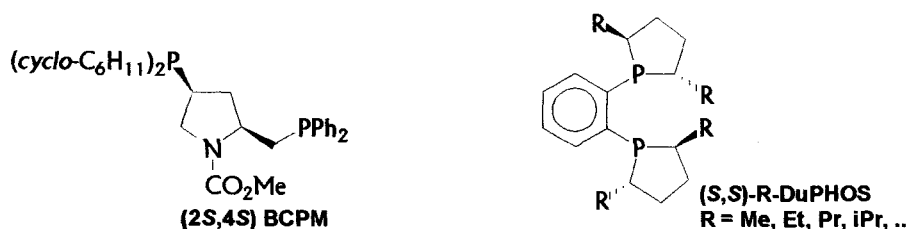
## Chapitre III

# Les ligands de type oxyde de phosphine en catalyse homogène

L'emploi général des diphosphines chirales dans le développement de la catalyse asymétrique est justifié d'un point de vue historique. Le début de l'hydrogénation en phase homogène remonte à 1966 avec la découverte par Wilkinson du précurseur catalytique  $(\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3)^{97}$ . Les premiers excès énantiomériques ont été obtenus par Horner et Knowles grâce à une monophosphine chirale<sup>98</sup>. Ce succès a été nettement amélioré en utilisant des diphosphines optiquement actives qui sont capables de générer une induction asymétrique élevée lors de l'hydrogénation de précurseurs d'acides aminés<sup>99</sup>.

Malheureusement, les synthèses de phosphines chirales sont souvent délicates et nécessitent de nombreuses étapes de synthèse ce qui rend leur coût final élevé. Par exemple la synthèse de BCPM (figure 11) et de ses dérivés nécessite une douzaine d'étapes à partir du chlorhydrate de l'ester éthylique de la 4-hydroxy-L- proline<sup>100</sup>. Les ligands phospholanes tels que les DuPHOS, sont préparés à partir de diols-1,4 optiquement purs, eux-mêmes obtenus par hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétosters en présence du complexe "Ru-BINAP", suivie d'un couplage électrochimique de Kolbe<sup>101</sup>. La synthèse requiert donc des techniques spéciales.

figure 11 : Diphosphines chirales



Par contre, les synthèses et l'utilisation d'oxydes de phosphines sous forme énantiomériquement pure sont beaucoup plus simples. Les oxydes de phosphines sont de plus stables en présence d'air et d'eau et peuvent donc être manipulés sans précaution et/ou technique particulière.

Cependant, les oxydes de phosphine chiraux ont été très peu utilisés en catalyse homogène. La littérature se limite à quelques exemples d'hydroformylation d'oléfines et de carbonylation du méthanol auxquels nous rajouterons la réduction asymétrique de cétones en présence de boranes et de ligands phosphinamides.

<sup>97</sup> Osborn, J. A. ; Jardine, F. H. ; Young, J. F. ; Wilkinson, J. J. *Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711

<sup>98</sup> a) Horner, L. ; Siegel, H. ; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942

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

<sup>99</sup> Dumont, W. ; Poulin, J. C. ; Dang, T.-P. ; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8295

<sup>100</sup> Takahashi, H. ; Hattori, M. ; Chiba, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4477

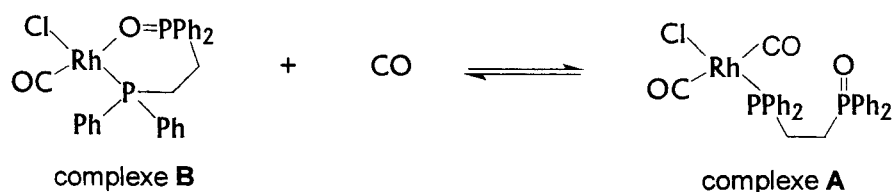
<sup>101</sup> Burk, M.J ; Feaster, J. E. ; Nugent, W. A. ; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125

## 1. La coordination des ligands de type oxyde de phosphine

A notre connaissance, peu de travaux relatent l'étude de la coordination des oxydes de phosphine sur des complexes de métaux de transition. Nous donnons ci-après les seuls exemples trouvés dans la littérature.

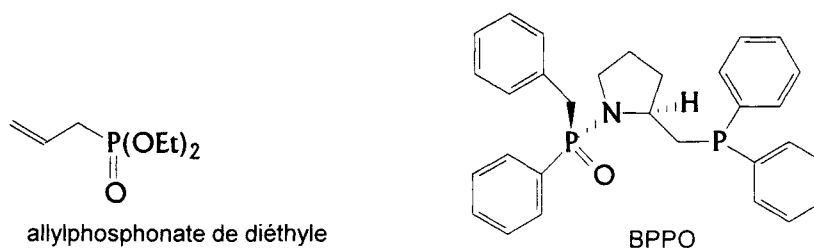
Le premier résultat de coordination du ligand mixte phosphine-oxyde de phosphine  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$  sur l'atome de rhodium a été présenté par Wegman et Abatjoglou<sup>102</sup>. Ils ont montré que la réaction de  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  avec  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$  conduit à un complexe *cis*- $\text{RhCl}(\text{CO})_2[\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2]$  dans lequel le ligand mixte phosphine-oxyde de phosphine est un ligand bidentate qui est coordonné au rhodium par le groupe phosphine et aussi par l'oxyde de phosphine (complexe **B**, schéma 53)

schéma 53



Sous pression élevée de monoxyde de carbone, ces auteurs ont observé la décooordination partielle du ligand. Le groupe  $\text{P}=\text{O}$  se sépare rapidement du centre métallique et un nouveau complexe **A** est formé dans lequel le ligand mixte est monodentate (schéma 53). Une coordination similaire du groupe oxyde de phosphine a été observée par Le Gall<sup>103</sup> et Buono<sup>104</sup> dans les complexes comportant respectivement l'allylphosphonate de diéthyle et le BPPO, correspondant au (*R<sub>P</sub>*)-benzylphényl[2-(*S*)-diphénylphosphinométhylpyrrolidine-1-yl]-oxyde de phosphine (figure 12).

figure 12 : ligands comportant un oxyde de phosphine



<sup>102</sup> Wegman, R. W. ; Abatjoglou, A. G. ; Harrison, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1891

<sup>103</sup> a) Le Gall, I. ; Laurent, P. ; Toupet, L. ; Salaün, I.-Y. ; Des Abbayes, H. *Organometallics* **1997**, *16*, 3579

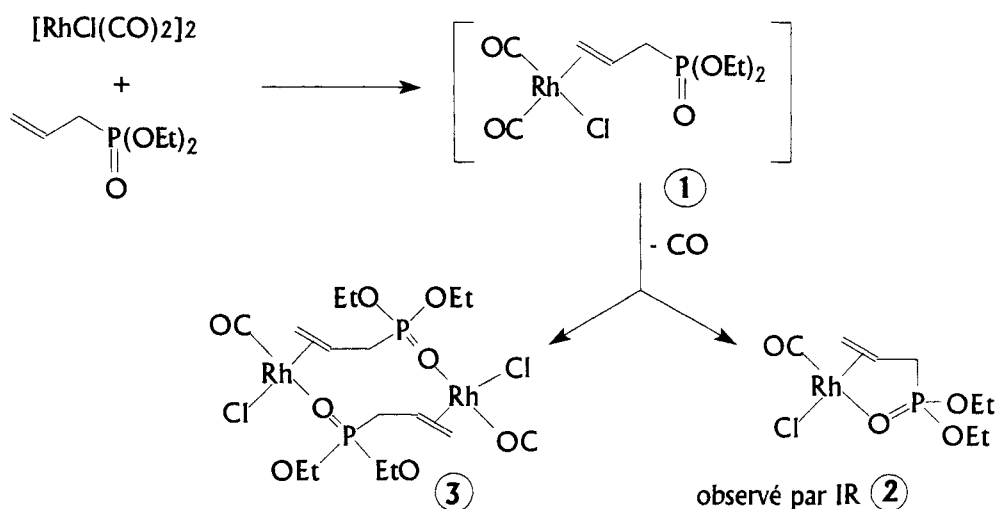
b) Le Gall, I. ; Laurent, P. ; Soulier E. ; Salaün, I.-Y. ; Des Abbayes, H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 13

<sup>104</sup> Faure, B. ; Pardigon, O. ; Buono, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11577

Ces deux ligands peuvent se coordonner au centre métallique de façon monodentate ou bidentate. Par exemple, la combinaison du dimère  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  et de l'allylphosphonate dans le dichlorométhane conduit en première étape à la seule coordination de la double liaison  $\text{C}=\text{C}$  de l'allylphosphonate (complexe **1**, schéma 54). Puis on observe par IR une décarbonylation qui conduit à un complexe dans lequel l'allylphosphonate est aussi coordonné au rhodium par le groupe  $\text{P}=\text{O}$  (complexe **2**, schéma 54).

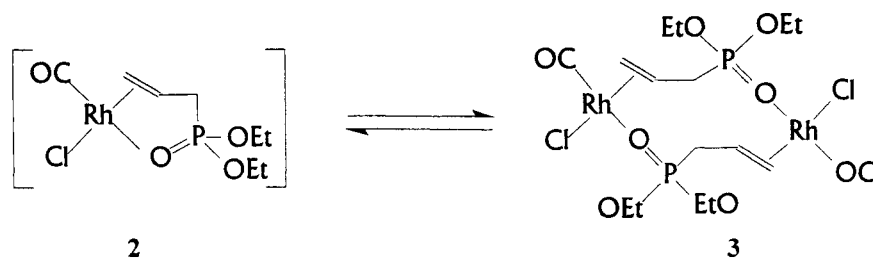
Néanmoins le seul produit qui a pu être isolé est le dimère **3** (schéma 54).

schéma 54



Ce complexe **3**, en présence de  $\text{CO}$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , peut se transformer rapidement en complexe **2**. Ce changement confirme la caractère hémilabile du ligand allylphosphonate (schéma 55).

schéma 55

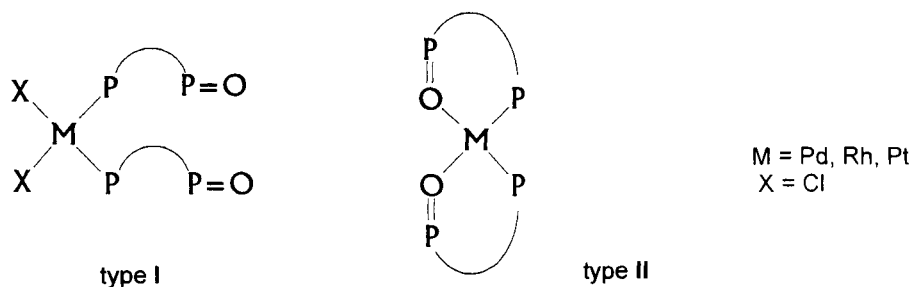


De la même façon, le ligand BPPO est capable de se coordonner de manière mono et/ou bidentate : dans le premier cas par une liaison forte entre les deux sites mous que sont le centre métallique et la phosphine (type I sur le schéma 56) et dans le deuxième cas par une



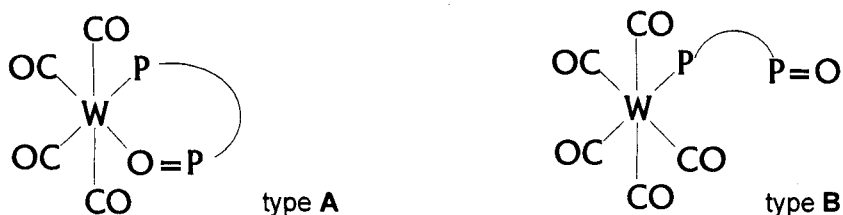
liaison faible entre la fonction oxyde de phosphine dure et le centre métallique mou (type II sur le schéma 56).

schéma 56



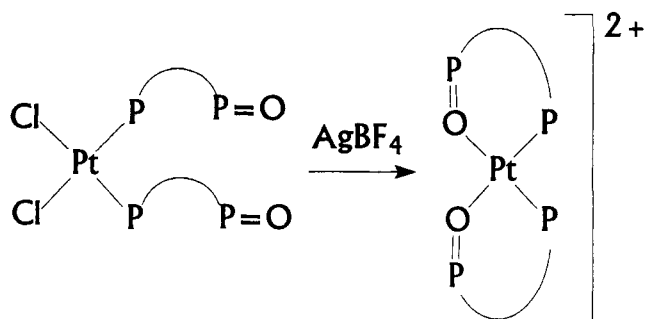
La réaction entre le BPPO et un équivalent de  $[W(CO)_6]$  conduit à un mélange de deux complexes **A** et **B**, dans lesquels le ligand BPPO existe sous forme bidentate (**A**) et monodentate (**B**), avec un rapport  $A/B = 75/25$  (schéma 57).

schéma 57



La réaction de deux équivalents de BPPO avec le précurseur  $[PtCl_2(COD)]$  conduit à un complexe dans lequel le ligand mixte phosphine-oxyde de phosphine se coordonne sur le platine de façon monodentate (schéma 58) et où les deux ligands se trouvent en position cis. La transformation de ce complexe covalent en espèce cationique par traitement avec  $AgBF_4$  permet la chélation du ligand BPPO par ses fonctions oxyde de phosphine.

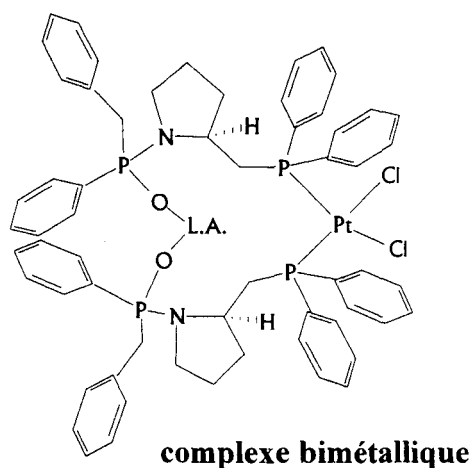
schéma 58



Cette labilité du groupement P=O dans le complexe du platine a permis la synthèse d'un complexe bimétallique dans lequel la phosphine est coordonnée sur l'atome de platine alors que l'oxyde de phosphine se lie avec d'autres centres métalliques comme le titane ou l'étain (schéma 59).

schéma 59

**L.A. = acide de Lewis**



Un autre complexe du platine avec la (*S*)-BINAP monoxydée comme ligand a été préparé par réaction entre  $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$  et la (*S*)-BINAPO et son comportement en solution a été étudié. Le caractère hémilabile du ligand a pu être mis en évidence, la coordination de l'oxygène du P=O dépendant des conditions opératoires (solvant, température).<sup>105</sup>

Récemment, l'équipe de Faller a publié les synthèses et les caractérisations de complexes du ruthénium<sup>106,107,108,109</sup> et de l'osmium<sup>110</sup> comportant des ligands bidentates phosphine-oxyde de phosphine du type  $\text{PPh}_2\text{PCH(R)P(O)Ph}_2$  ou de la BINAPO. Les auteurs montrent que la présence d'un substituant R et donc d'un centre chiral dans le squelette du ligand influence fortement le mode de coordination sur le centre métallique conduisant à de hautes diastéréosélectivités dans la formation des complexes métalliques.

<sup>105</sup> Gladiali, S. ; Alberico, E. ; Pulacchini, S. ; Kollar, L. *J. Mol. Catal.* **1999**, 143, 155

<sup>106</sup> Faller, J. W. ; Patel, B. P. ; Albrizzio, M. A. ; Curtis, M. *Organometallics* **1999**, 18, 3096

<sup>107</sup> Faller, J. W. ; Grimmond, B. J. ; Curtis, M. *Organometallics* **2000**, 19, 5174

<sup>108</sup> Faller, J. W. ; Parr, J. *Organometallics* **2000**, 19, 1829

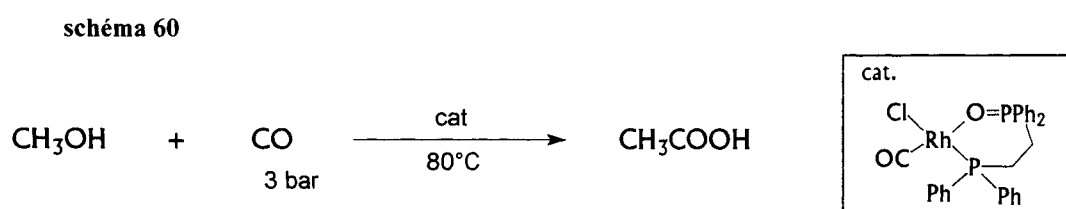
<sup>109</sup> Faller, J. W. ; Liu, X. ; Parr, J. *Chirality* **2000**, 12, 325

<sup>110</sup> Faller, J. W. ; Parr, J. *Organometallics* **2000**, 19, 3556

## 2. Applications catalytiques des ligands oxyde de phosphine

### 2.1 Carbonylation du méthanol

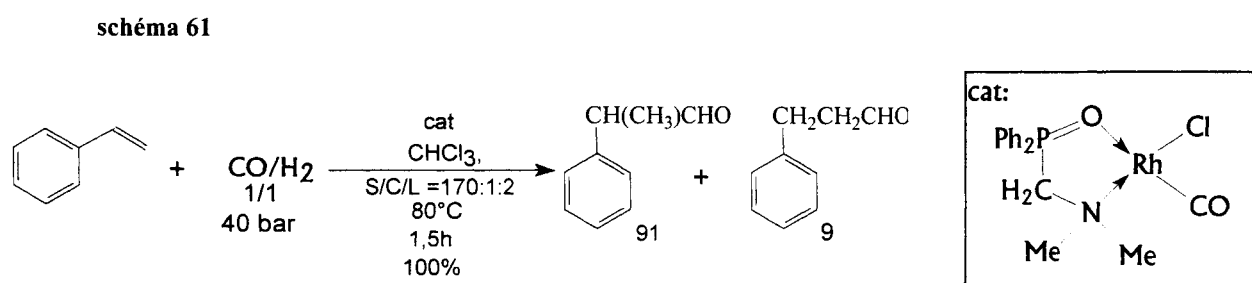
L'équipe de Wegman a mené une étude sur la carbonylation du méthanol à l'aide du complexe  $\text{RhCl}(\text{CO})_2[\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2]$  dans des conditions douces ( $T = 80^\circ\text{C}$ ,  $P_{\text{CO}}=3 \text{ bar}$ ). Le substrat est totalement carbonylé avec un  $\text{TOF} = 400 \text{ h}^{-1}$  (schéma 60).<sup>102</sup>



### 2.2 Hydroformylation.

Le précurseur catalytique du rhodium  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  modifié par des ligands possédant une fonction  $\text{P}=\text{O}$  a été utilisé en hydroformylation du styrène.<sup>103b,111,112,113</sup>

La réaction donne de bons résultats : la conversion est souvent de 100% et les rapports branché/linéaire de 91/9 (schéma 61) .



L'espèce catalytique  $\text{RhCl}(\text{CO})\text{L}$  a été identifiée et caractérisée par IR et RMN, ce qui a prouvé la coordination du  $\text{P}=\text{O}$  sur le rhodium.

Dans la plupart des cas décrits par ces auteurs, ces ligands qui contiennent une fonction oxyde de phosphine donnent de meilleurs résultats (conversions plus élevées, temps de réaction moindres (schéma 62)) comparativement à leurs homologues phosphines .

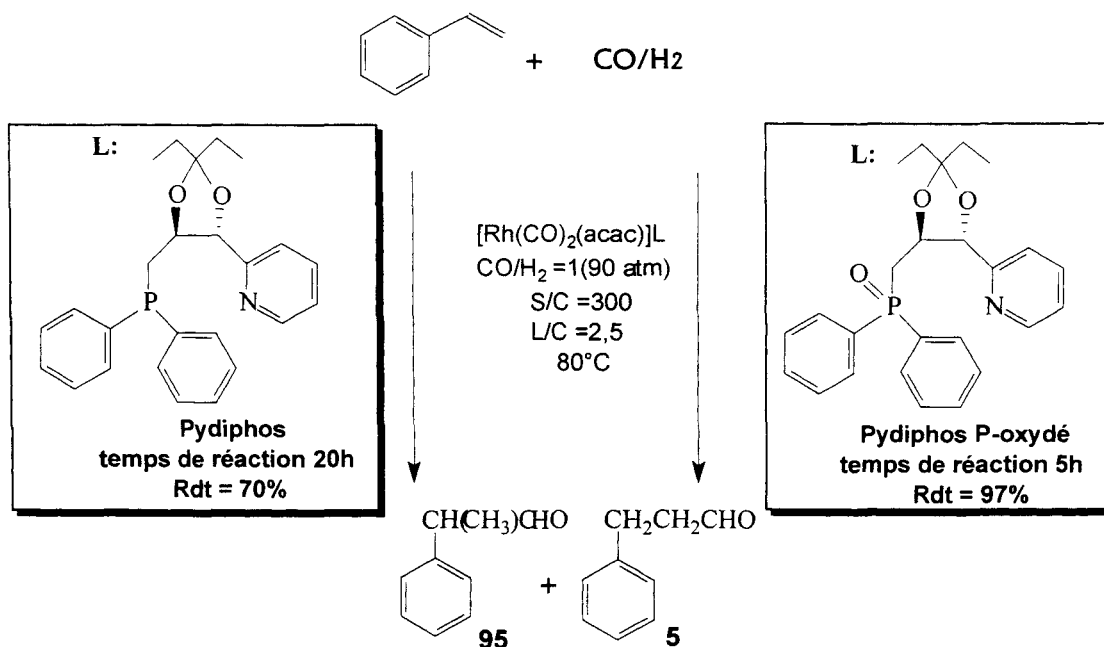
<sup>102</sup> Wegman, R. W. ; Abatjoglou, A. G. ; Harrison, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1891

<sup>111</sup> Abu-Gnim, C. ; Amer, I. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 115

<sup>112</sup> Abu-Gnim, C. ; Amer, I. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 516, 235

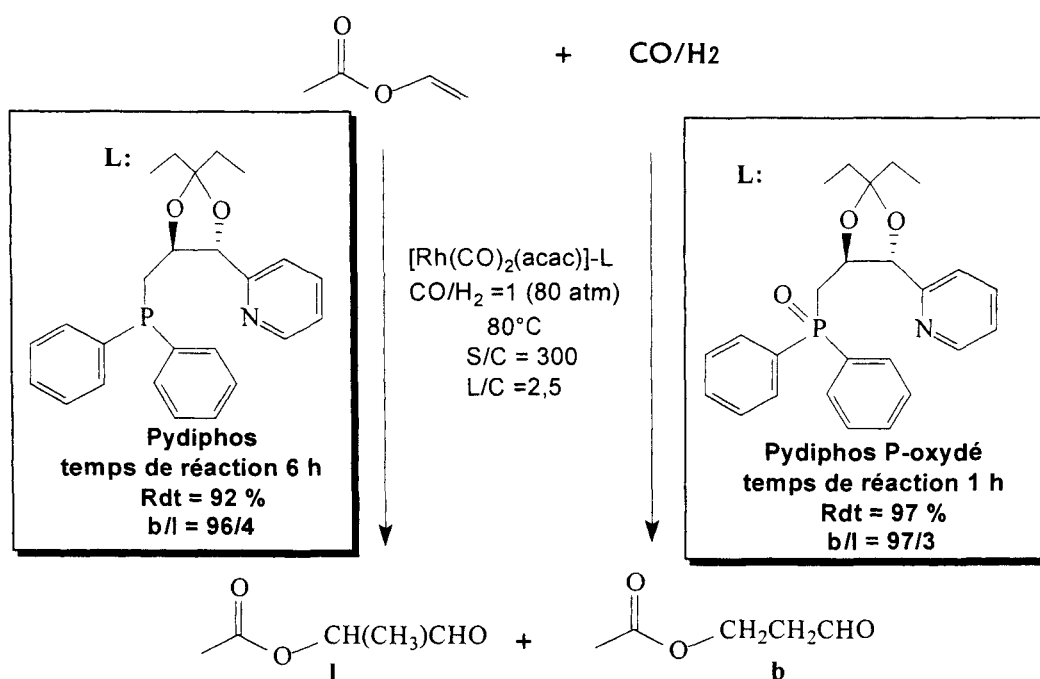
<sup>113</sup> Basoli, C. ; Botteghi, C. ; Cabras, M. A. ; Chelucci, G. ; Marchetti, M. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 488, C20

schéma 62



Beaucoup de substrats différents ont été testés en hydroformylation avec des complexes du rhodium modifiés par les ligands amino-oxyde de phosphine. Dans la plupart des cas, comme pour le styrène, les complexes possédant les ligands avec la fonction oxyde de phosphines ont été les meilleurs catalyseurs pour cette réaction. Un autre exemple est donné dans le schéma 63. Néanmoins quel que soit le substrat utilisé, les excès énantiomériques obtenus avec les ligands pydiphos et pydiphos oxydé se sont révélés très faibles.

schéma 63



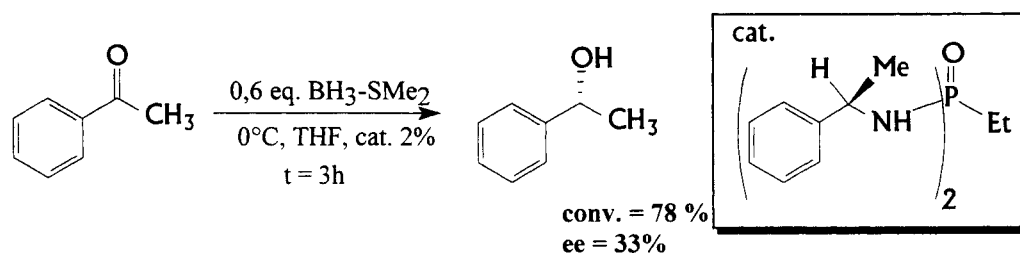
Pour expliquer ces résultats, les auteurs mettent en avant une décoordination plus facile du P=O formant ainsi un site vacant sur le métal. La coordination de la fonction P=O a été observée par IR et RMN. Dans le cas de l'IR la variation de la fréquence  $\nu_{\text{P=O}}$  de 1260 à 1215  $\text{cm}^{-1}$  a été notée.

Le complexe chiral  $\text{PtCl}_2(\text{BINAPO})$  a aussi été utilisé en hydroformylation du styrène<sup>105</sup> en présence de  $\text{SnCl}_2$  à 70-100°C et sous 90 bar de  $\text{CO}/\text{H}_2$ . Les conversions restent néanmoins assez faibles (<60%) avec des ee de l'ordre de 30%.

### 2.3. Réduction asymétrique de cétones.

Le premier essai de réduction de cétones avec des ligands de type N-P=O est dû à Wills et ses collaborateurs<sup>114</sup>. Pour la réduction de l'acétophénone en présence de borane, les catalyseurs actifs permettaient d'atteindre de bons niveaux de conversion, mais les excès énantiomériques étaient assez faibles (schéma 64). Ceux-ci ont par la suite été améliorés jusque 83% en modifiant la structure des ligands.<sup>115</sup>

schéma 64



\* \* \* \* \*

Ce petit nombre d'exemples d'utilisation d'oxydes de phosphine en catalyse homogène nous montre que les ligands de ce type présentent quelques avantages par rapport aux ligands phosphines. Le métallacycle peut s'ouvrir rapidement par décoordination de la fonction oxyde de phosphine du centre métallique pour conduire à un site de coordination vacant.

<sup>114</sup> Burns, B. ; Studley, J. R. ; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7105

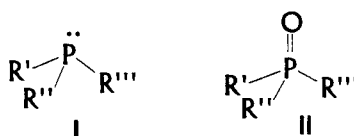
<sup>115</sup> Gamble, M. P. ; Smith, A. R. C. ; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6068

# Chapitre IV

## Synthèse des ligands

Le phosphore dans les composés tri (I figure 1) et pentacoordonnés (II figure 1) peut être considéré comme possédant 4 groupements et peut donc adopter une configuration tétraédrique. Lorsque les substituants R sont tous différents, cela entraîne la formation de molécules non superposables à leurs images dans un miroir. Ces composés peuvent donc exister sous deux formes énantiomères.

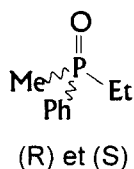
figure 1 : Dérivés phosphorés tri et pentavalents



Malheureusement, les molécules phosphorées optiquement pures ne sont pas accessibles à partir du « chiral pool ». Toutes celles qui sont déjà connues ont été obtenues par synthèses.<sup>116</sup>

Meisenheimer et Lichtenstadt ont été les premiers à obtenir et à caractériser, en 1911, un composé phosphoré sous ses deux formes énantiomériques. L'oxyde d'éthylméthylphénylphosphine (figure 2) a ainsi été séparé par résolution du mélange racémique en utilisant l'acide (+)-bromocamphorosulfonique comme agent de résolution<sup>117</sup>.

figure 2 : Structure de l'oxyde d'éthylméthylphénylphosphine



Ces travaux sont à la base de l'histoire des composés organophosphorés optiquement purs dont le centre d'asymétrie est sur l'atome de phosphore.

Mais ce n'est réellement que depuis les années 1960 que la recherche de molécules incluant des structures de type essentiellement I mais aussi II a suscité un intérêt croissant. Ceci provient de la reconnaissance du potentiel d'utilisation des dérivés phosphorés chiraux. Ainsi, par exemple, ils peuvent fournir des ligands inducteurs d'asymétrie lorsqu'ils sont associés à des métaux de transition, catalyseurs de transformations énantiosélectives.

<sup>116</sup> Valentine, Jr. D. *Asymmetric Synthesis*, Academic Press 1984, 3, 263

<sup>117</sup> Meisenheimer, J. ; Lichtenstadt, L. *Chem. Ber.* 1911, 44, 456

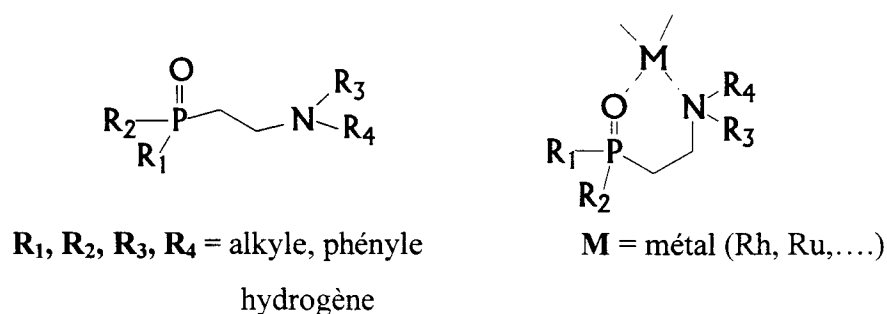
Néanmoins, l'accès à des ligands de type **I** possédant un phosphore chiral n'est pas toujours aisé, même pour les plus classiques. Les méthodes de synthèses utilisées jusqu'à présent ne sont pas suffisamment aisées et/ou universelles. De plus, leur stabilité chimique et stéréochimique n'est pas, bien souvent, satisfaisante.

En raison de ces difficultés, il est particulièrement intéressant de trouver des ligands qui sont plus facilement accessibles et plus stables que les phosphines elles-mêmes. De ce point de vue, les oxydes de phosphine apparaissent intéressants à développer. De plus, il est admis que les ligands phosphorés les plus performants possèdent une deuxième fonction capable de se coordonner à un métal de transition (diphosphines, aminophosphines, ...). C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers des ligands comportant à la fois une fonction P=O et une seconde fonctionnalité.

Parmi les différentes structures envisageables, la seconde fonction que nous avons ciblée pour les synthèses est une fonction amine. Nous avons donc décidé de développer la synthèse d'oxydes d'aminophosphines. Ces entités peuvent être utilisées directement comme ligands chiraux pour la catalyse ou transformées en vue d'avoir accès à d'autres auxiliaires chiraux.

De plus, parmi les nombreuses structures aminophosphorées envisageables, nous avons sélectionné des structures aboutissant à un cycle de chélation à 6 chaînons (figure 3), ce qui nous a conduit à des molécules de type oxyde de  $\beta$ -aminophosphine.

figure 3 : ligands de type oxyde de  $\beta$ -aminophosphine

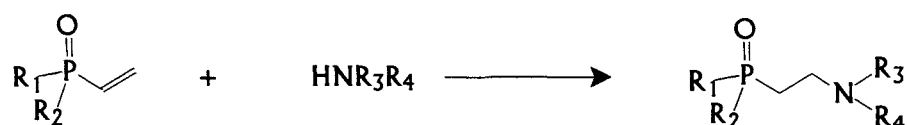




## 1. Synthèses des oxydes de phosphines optiquement purs

La synthèse de tels composés peut être envisagée par réaction d'un oxyde de phosphine vinylique énantiomériquement pur avec une amine (schéma 1).

Schéma 1



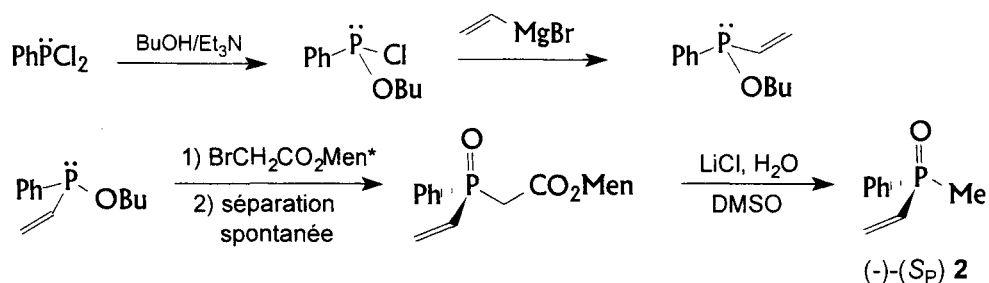
Il existe dans la littérature seulement deux exemples d'oxydes de phosphine vinyliques optiquement purs : l'oxyde de méthylphénylvinylphosphine (**2**)<sup>118</sup> et l'oxyde d'*o*-anisylphénylvinylphosphine (**3**)<sup>119</sup> (figure 4).

figure 4: l'oxyde de méthylphénylvinylphosphine et l'oxyde d'*o*-anisylphénylvinylphosphine



Malheureusement, seul le premier, l'oxyde de méthylphénylvinylphosphine **2** est accessible facilement en grandes quantités selon le schéma de synthèse suivant (schéma 2).

schéma 2



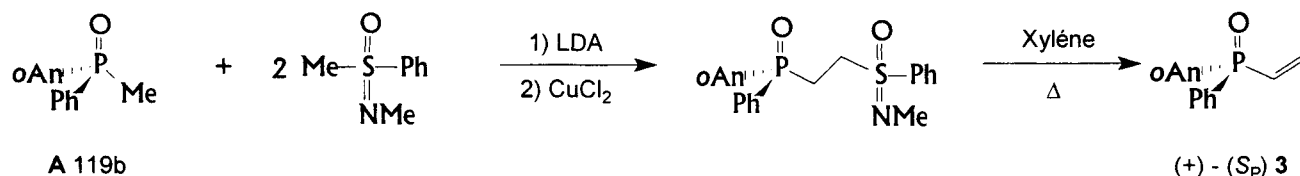
<sup>118</sup> Bodalski, R. ; Rutkowska-Olma, E. ; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2353

<sup>119</sup> a) Johnson, C. R. ; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2170

b) Korpiun, O. ; Lewis, R. A. ; Chickos, J. ; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4842

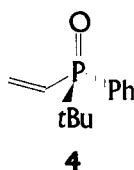
Par contre, la synthèse du composé **3** est difficile et ne donne pas facilement accès à des quantités convenables de produit. La synthèse de l'*o*-anisylphénylvinylphosphine **3** à partir de l'oxyde de phénylméthylanisyle optiquement pur est représentée sur le schéma 3. Il faut noter que ce dernier est obtenu en 8 étapes.<sup>119b</sup>

schéma 3



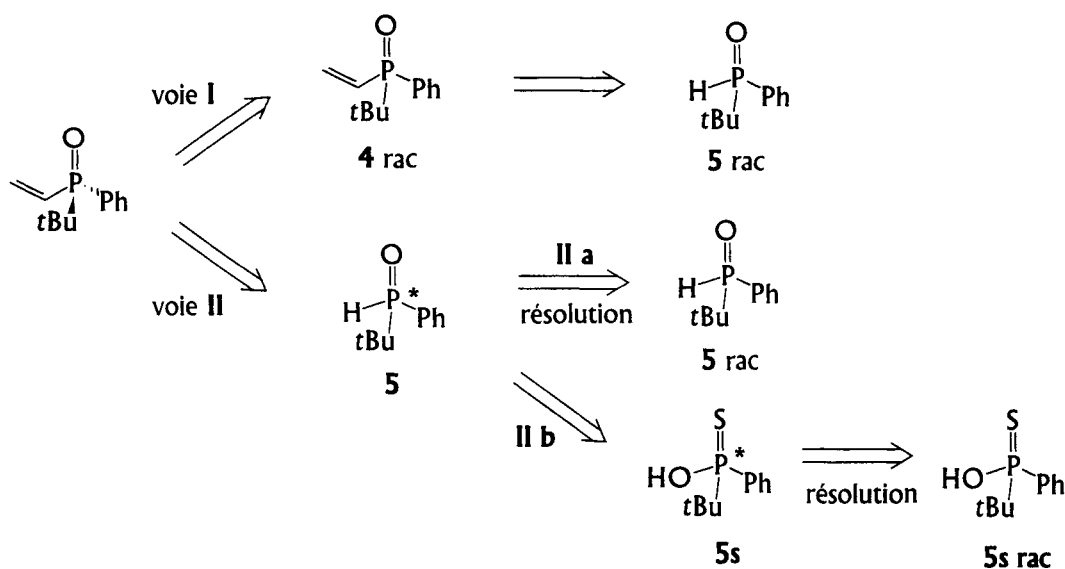
Devant la difficulté à obtenir cet oxyde **3**, nous avons décidé de synthétiser un autre oxyde de phosphine optiquement pur afin d'avoir un deuxième intermédiaire pour la synthèse des oxydes de β-aminophosphines.

Notre choix s'est porté sur l'oxyde de *tert*butylphénylvinylphosphine **4** (figure 5), sa synthèse pouvant être envisagée facilement selon deux voies. L'analyse rétrosynthétique est donnée dans le schéma 4.

figure 5 : oxyde de *tert*butylphénylvinylphosphine

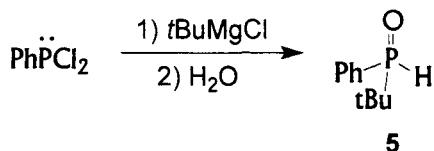
La première méthode (voie I) consiste en la résolution de l'oxyde de *tert*-butylphénylvinylphosphine racémique obtenu à partir de l'oxyde secondaire de *tert*-butyle et de phényle. La seconde voie (voies IIa et IIb) passe par la synthèse de l'oxyde secondaire de *tert*-butylphénylphosphine H(*t*Bu)PhP=O optiquement pur qui est le précurseur de l'oxyde de *tert*-butylphénylvinylphosphine.

schéma 4



Nous avons décidé de suivre la voie **IIa** parce qu'il existe dans la littérature<sup>120,121,122,123</sup> plusieurs précédents concernant la synthèse de l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine non racémique. De plus, la formation de la *tert*-butylphénylphosphine **5** sous forme racémique est bien décrite (schéma 5) et donne facilement accès à de grandes quantités de substrat<sup>124</sup>.

schéma 5



Nous avons donc choisi d'effectuer la résolution du mélange racémique de l'oxyde de phosphine secondaire.

## 2 Résolution de l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine

La première étape de notre synthèse des oxydes de  $\beta$ -aminophosphines a consisté en l'obtention de l'oxyde de *tert*-butylphénylvinylphosphine comme décrit dans la littérature<sup>124</sup> (cf

<sup>120</sup> Michalski, J. ; Skrzypczynski, Z. *J. Org. Chem.* **1975**, *97*, C31

<sup>121</sup> Haynes, R.,K. ; Lam, W. W.-L. ; Williams, I. D. ; Yeung, L.-L. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 2052

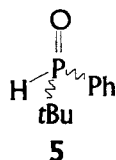
<sup>122</sup> Olemanczuk, J. ; Mikolajczyk, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 223

<sup>123</sup> Pietrusiewicz, K. M. ; Maj, A. M. ; Wiczorek, W. *Phosphorus, Sulfur* **1999**, *147*, 323

<sup>124</sup> Hoffmann, H. ; Schellenbeck, P. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1134

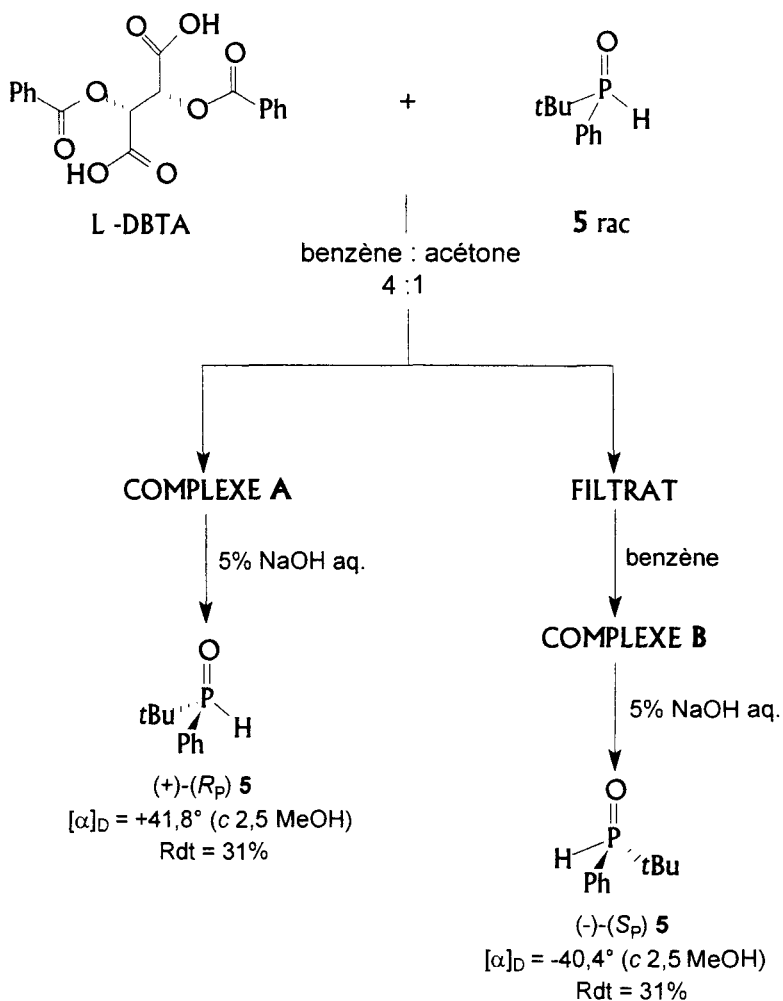
schéma 5). Puis, nous avons élaboré une méthode préparative de résolution de l'oxyde de *tert*butylphénylphosphine **5** (figure 6).

figure 6 : oxyde secondaire de phosphine de *tert*butyle et de phényle



Cette résolution a été réalisée classiquement en présence d'un agent de résolution énantiomériquement pur l'acide (*L*)-tartariqué dibenzoylé noté DBTA. Cette méthodologie est bien connue pour cette étape<sup>125,126,127,128</sup>. La procédure de résolution est présentée sur le schéma 6.

schéma 6



<sup>125</sup> Horner, L. ; Simons, G. *Phosphorus, Sulfur* **1984**, 19, 65

<sup>126</sup> Brunner, H. ; Pieronczyk, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1979**, 18, 620

<sup>127</sup> Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R. *Org. Synth.* **1989**, 67, 20

<sup>128</sup> Bestman, H. J. ; Lienert, J. ; Heid, E. *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 3875

L'oxyde de phosphine **5** racémique et un équivalent de *L*-DBTA sont dissous dans un mélange benzène/acétone (4:1) porté à reflux. Après refroidissement et abandon de la solution pendant 17 heures à température ambiante, nous avons observé la formation de grands cristaux parallélépipédiques **A** (jusqu'à 1 cm) assemblés en étoiles. Ce solide **A** a été isolé par filtration et lavé avec un mélange benzène/acétone (4 :1) (schéma 6). Une analyse radiocristallographique (détaillée ci-dessous) des cristaux **A** a montré qu'il s'agissait d'un complexe entre l'oxyde de phosphine et le DBTA et a permis de préciser la configuration (*R*) de l'oxyde de phosphine.

Le lavage des cristaux **A** en solution dans  $\text{CHCl}_3$  avec une solution aqueuse de soude à 5% nous a permis de séparer le *L*-DBTA. Nous avons ainsi isolé l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine optiquement actif de configuration (*R*). L'oxyde (+)-**5** de *tert*-butylphénylphosphine est obtenu avec un rendement global de 31%, et son pouvoir rotatoire est de  $+41,8^\circ$  (*c* 2,5 ; MeOH).

Le filtrat issu de la première filtration a été valorisé pour obtenir le second énantiomère (*S*). Pour cela, les solvants ont d'abord été évaporés. Le mélange brut est dissout dans le benzène à chaud. Après refroidissement et abandon de la solution à température ambiante pendant 24 heures, de grands cristaux blancs parallélépipédiques **B** ont été isolés par filtration et lavés avec du benzène. Une analyse radiocristallographique du complexe **B** isolé (détaillée ci-dessous) montre que l'oxyde de phosphine **5** présente une configuration (*S*). L'énantiomère (*S*) a été libéré du complexe **B** comme l'énantiomère (*R*) par lavage avec une solution de NaOH à 5%. L'énantiomère (*S*) a été obtenu avec le même rendement 31% et un  $[\alpha]_D = -40,4^\circ$  (*c* 2,5 ; MeOH).

### Détermination de la pureté optique de (+)-**5** et (-)-**5**

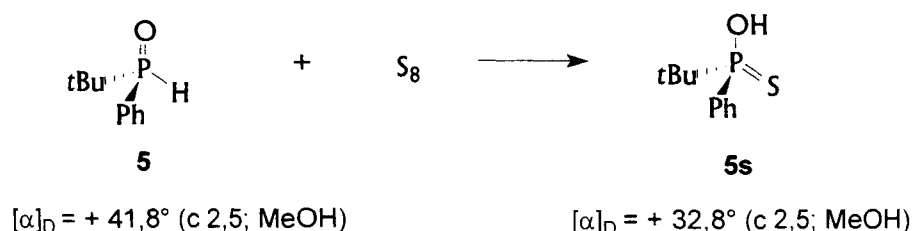
Les valeurs de rotation mesurées pour les produits issus de la résolution sont de  $+41,8^\circ$  pour le (+)-**5** et de  $-40,4^\circ$  pour le (-)-**5**. Les synthèses de (+)-**5** et (-)-**5** avaient déjà été décrites dans la littérature. Elles étaient basées sur la réduction de l'acide de *tert*-butylphénylphosphine en présence de nickel de Raney<sup>129</sup>. Des valeurs de rotation différentes des nôtres avaient été données. L'énantiomère (*S*) a ainsi été revendiqué optiquement pur avec successivement des valeurs de rotation de  $-28,8^\circ$ <sup>120</sup> et  $-35,0^\circ$ <sup>129</sup>. L'énantiomère (*R*) reporté avait une valeur

<sup>129</sup> Freeman, R. ; Haynes, W. A. ; Loughlin, C. ; Mitchell, C. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 647

absolue encore inférieure. Il n'est donc pas déraisonnable de penser à une pureté optique très élevée dans notre cas en considérant les valeurs que nous avons mesurées.

Nous avons d'abord voulu déterminer la pureté optique par corrélation chimique. Il est bien connu que l'oxydation d'un oxyde de phosphine par le soufre S<sub>8</sub> aboutit à un acide thiophosphoré avec rétention totale de la configuration sur l'atome de phosphore<sup>130</sup>. Nous avons donc réalisé cette transformation (schéma 7).

schéma 7



Nous avons obtenu le thioacide du *tert*-butylphénylphosphine **5s** avec une déviation de la lumière  $[\alpha]_{\text{D}} = +32,8^{\circ}$ . Cette valeur est plus élevée que celle donnée antérieurement pour ce thioacide énantiomériquement pur  $[\alpha]_{\text{D}} = +29,7^{\circ}$ .<sup>130</sup> Nous n'avons donc pas pu conclure sur la pureté optique de notre oxyde **5**.

Indépendamment, l'équipe de Gasparrini<sup>131</sup> a réussi à séparer les deux énantiomères de l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine **5** par chromatographie préparative HPLC avec une très haute pureté optique. La séparation a été effectuée sur une colonne (*R,R*)-DACH-DNB-CSP avec le mélange de solvants *n*-hexane/CHCl<sub>3</sub>/2-propanol : 70/20/10. L'énantiomère (*R*) est sorti en premier avec un excès énantiomérique supérieur à 99,9%. De même, l'énantiomère (*S*) a été obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99,9% et la valeur de  $[\alpha]_{\text{D}}$  est de  $-41,7^{\circ}$ . Ces derniers résultats ne sont pas publiés.

<sup>130</sup> Horner, L. ; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 175

<sup>131</sup> a) Gasparrini, F. ; Lunazzi, L. ; Misiti, D. ; Villani, C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 163

b) Brandi, A. ; Cicchi, S. ; Gasparrini, F. ; Maggio, F. ; Villani, C. ; Koprowski, M. ; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 2017

## Optimisation de la procédure de résolution

D'un point de vue stabilité, il est intéressant de noter que les composés (+)-**5** et (-)-**5** peuvent être distillés ( $T = 50^{\circ}\text{C}$ ,  $P = 0,1 \text{ mmHg}$ ). Toutefois nous avons observé un début de racémisation après 48 heures à température ambiante à l'état solide. Néanmoins, (+)-**5** et (-)-**5** peuvent être conservés au congélateur pendant 7 jours sans racémisation.

Dans la pratique, nous avons toujours libéré l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine énantiomériquement pur de ses complexes avec le *L*-DBTA juste avant la réaction suivante.

Nous avons appliqué cette résolution à des quantités importantes de composé **5** racémique (52 g). A partir d'une telle quantité, nous avons isolé 50 g du complexe **A** (LDBA/(+)-**5**) après la première cristallisation. La pureté optique de ce complexe est aussi de 100%. Toutefois, la séparation des oxydes de phosphine énantiomériquement purs (+)-**5** et (-)-**5** à partir des complexes **A** et **B** n'a été réalisée qu'à partir d'au plus 2 g de **A** ou de **B**.

Nos travaux sur l'optimisation de la résolution de l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine en énantiomères ont montré que le complexe **A** diastéréoisomériquement pur peut aussi être obtenu facilement par cristallisation dans l'éther éthylique ou l'acétate d'éthyle. Les cristaux du complexe **A** se forment après mélange des solutions d'oxyde de phosphine et du *L*-DBTA à température ambiante. Néanmoins, l'obtention du complexe **B** a toujours exigé une cristallisation à partir d'une solution benzénique chaude.

Nous avons aussi tenté d'utiliser la méthode de « half quantity »<sup>132</sup> qui emploie seulement 0,5 équivalent d'agent de résolution pour 1 équivalent d'oxyde de phosphine secondaire ce qui est donc plus économique. Mais nous n'avons pas obtenu de cristaux de **A** purs. Des cristaux se forment effectivement mais sont piégés dans une huile contenant un mélange de **A** et de **B**.

Ensuite pour augmenter le rendement chimique en complexe **A**, nous avons essayé de racémiser le mélange restant de **A** et **B** dans le filtrat. Pour cela, nous avons chauffé le filtrat à reflux dans le benzène pendant 72 heures puis nous avons évaporé le solvant. Le résidu obtenu a été recristallisé dans un mélange benzène : acétone (4:1). Néanmoins, une nouvelle cristallisation n'a pas permis d'obtenir des cristaux du complexe **A** pur.

<sup>132</sup> Brandt, J. ; Gais, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 6, 909

Dans le tableau 1 nous résumons quelques données physico-chimiques des oxydes de *tert*-butylphénylphosphine énantiomériquement purs et de leurs complexes **A** et **B** diastéréoisomériquement purs.

**tableau 1** : Données physico-chimiques des oxydes secondaires et de leurs complexes avec le DBTA

composé	Rdt (%)	F (°C)	$[\alpha]_D$ (c 2,5 ; MeOH)	ee(%)
complexe <b>A</b>	35	178	-66°	100
complexe <b>B</b>	35	139	-92°	100
( <i>R</i> )- <i>t</i> BuPhP(O)H	31	46	+41,8°	100
( <i>S</i> )- <i>t</i> BuPhP(O)H	31	46	-40,4°	96,6

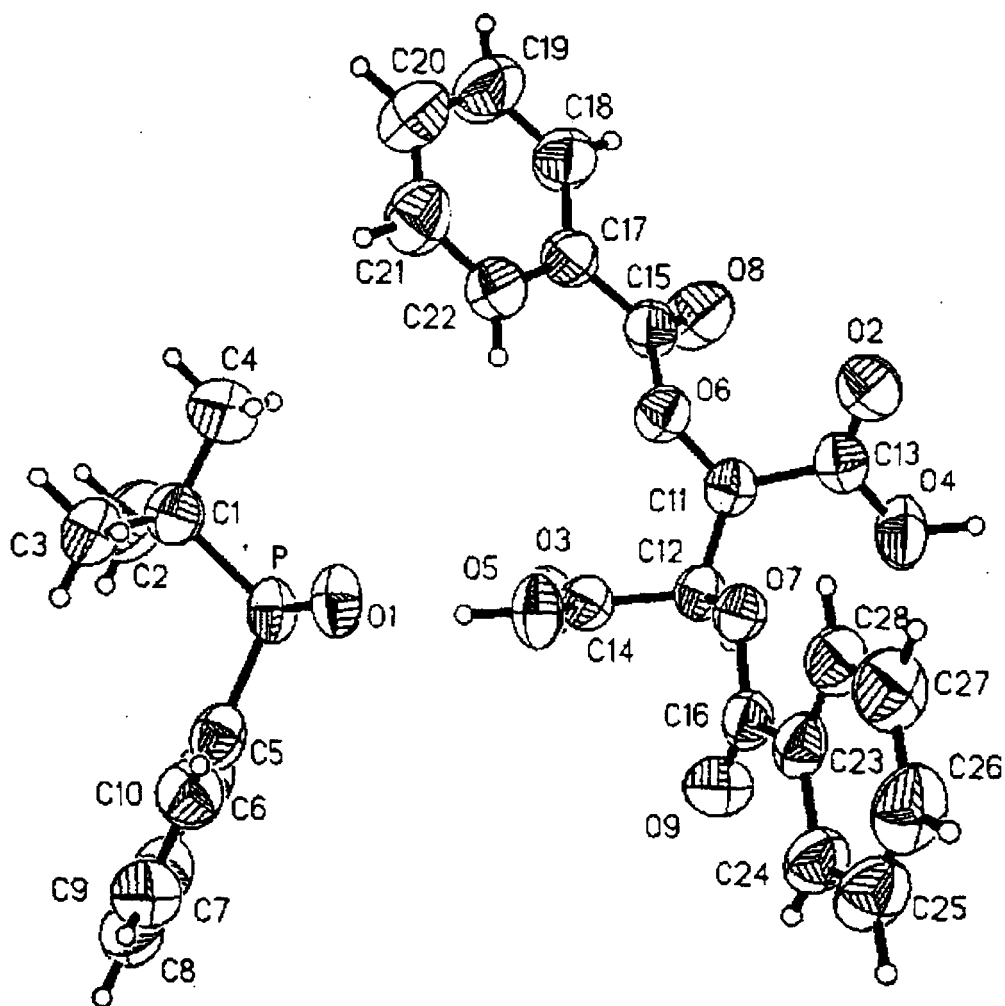
complexe **A** : (*R*)-*t*BuPhP(O)H et L-DBTA ; complexe **B** : (*S*)-*t*BuPhP(O)H et L-DBTA

### Structures RX des complexes **A** et **B**

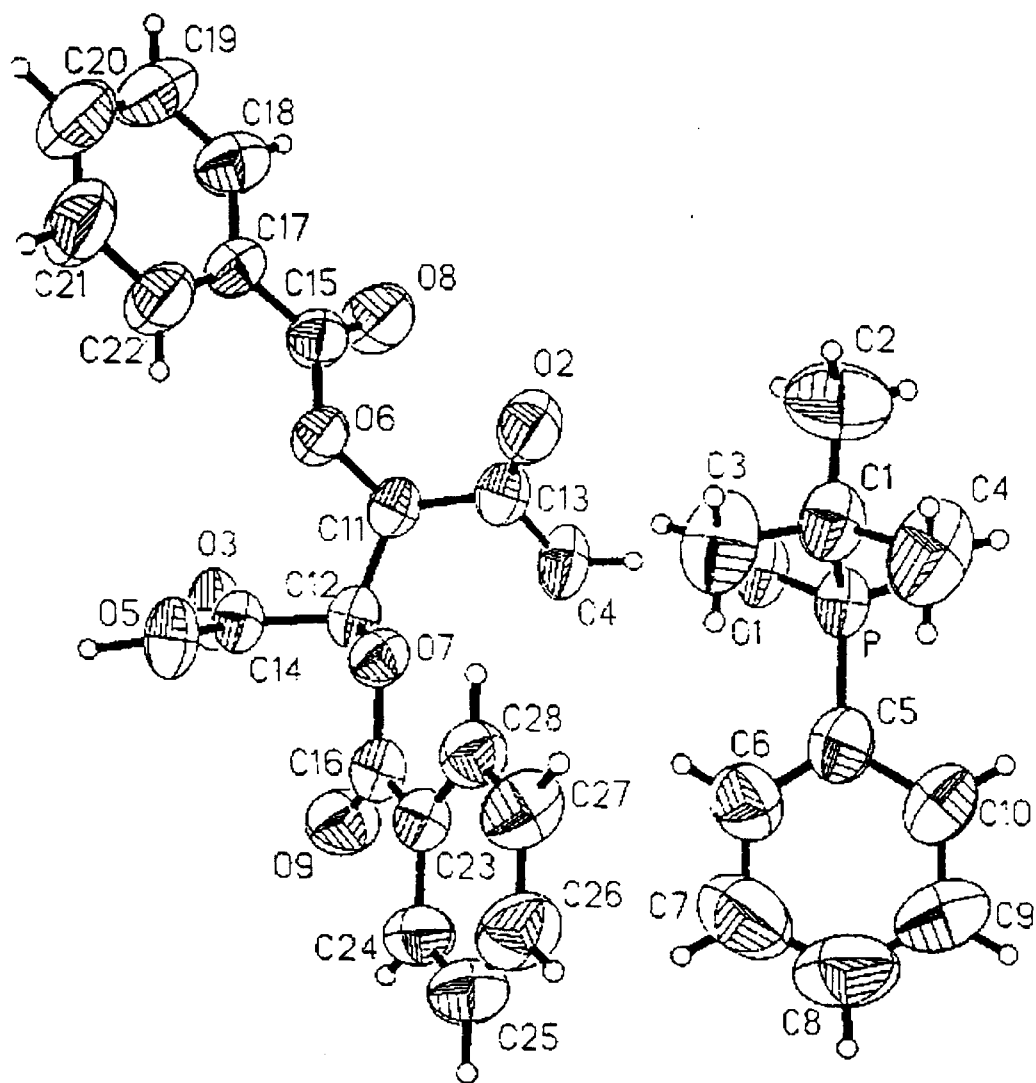
La structure moléculaire des complexes **A** et **B** diastéréoisomériquement purs a été établie par diffraction des rayons X (figures 7 et 8).



figure 7 : Structure RX du complexe A

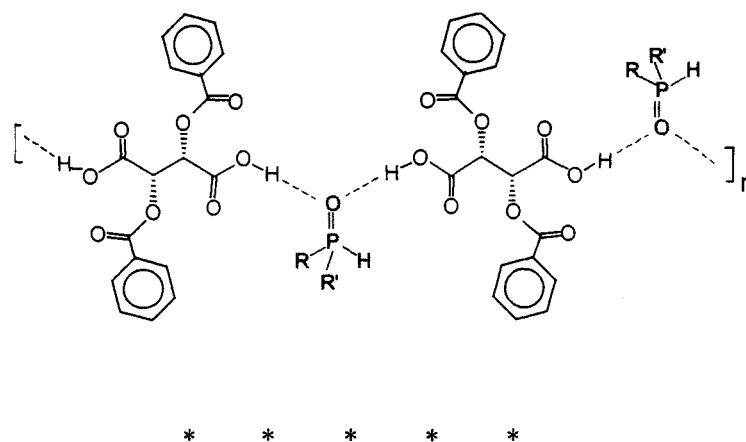


**figure 8** : Structure RX du complexe B



Dans ces complexes, une molécule d'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine (**5**) est liée à deux molécules de *L*-DBTA. Le groupe P=O de l'oxyde *tert*-butylphénylphosphine interagit simultanément par liaisons hydrogène avec deux groupements carboxyliques de deux molécules différentes de *L*-DBTA. Par conséquent, les molécules sont assemblées sous la forme de longues chaînes (figure 9).

figure 9 : Structure polymérique de A et de B



Notre procédure de résolution est simple et donne accès facilement à plusieurs grammes des deux diastéréoisomères DBTA/oxyde de *tert*-butylphénylphosphine en une seule résolution. Les deux énantiomères de l'oxyde secondaire de phosphine (+)-**5** et (-)-**5** peuvent être ensuite libérés facilement de leurs complexes avec le *L*-DBTA. Les produits présentent une stabilité suffisante pour être utilisés directement dans les étapes ultérieures de synthèse sous réserve de les conserver à froid.

### 3 Synthèse de l'oxyde de *tert*-butylphénylvinylphosphine optiquement pur **4**

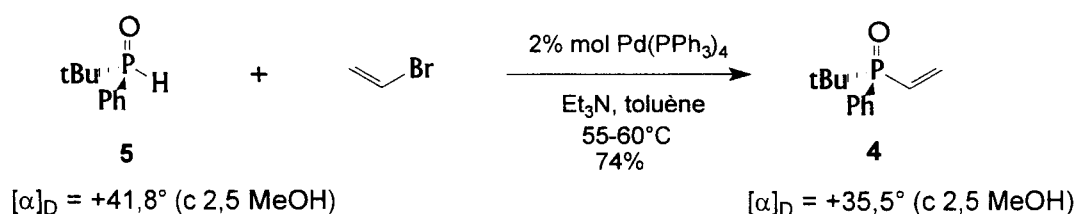
Nous avons d'abord tenté une synthèse de l'oxyde de *tert*-butylphénylvinylphosphine **4** par réaction de Heck entre l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine énantiomériquement pur et le bromure de vinyle en présence d'un complexe du palladium (schéma 8).<sup>133,134,135</sup>

<sup>133</sup> Zhang, J. ; Xu, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 1606

<sup>134</sup> Zhang, J. ; Xu, Y. ; Huang, G. ; Guo, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1955

<sup>135</sup> Xu, Y. ; Wei, H. ; Zhang, J. ; Huang, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 949

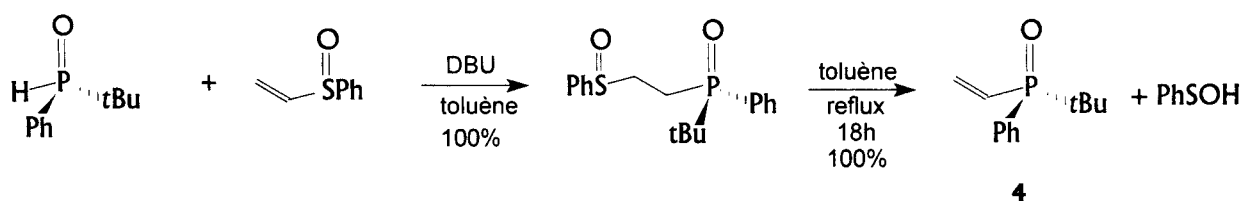
schéma 8



Une réaction de ce type avait déjà été décrite à partir de l'oxyde de phosphine substitué par des groupements méthyle et *isopropyle*. La catalyse se fait avec rétention de configuration. Cependant, bien que la réaction ait été conduite dans des conditions douces, le composé **4** a été isolé avec un  $[\alpha]_D$  de  $+35,5^\circ$  ce qui est bien inférieur en valeur absolue à celui obtenu pour l'oxyde (*S*) optiquement pur ( $[\alpha]_D = -73^\circ$ ).<sup>136</sup> Dans notre cas, il y a eu une racémisation dans les conditions de réaction. De fait, cette racémisation a aussitôt été observée lors du chauffage de **5** optiquement pur dans le toluène en présence ou non du catalyseur.

L'oxyde de *tert*-butylphénylvinylphosphine énantiomériquement pur a été obtenu par transfert de la fonction vinylique du sulfoxyde de phényle et vinyle sur l'oxyde de phosphine **5** (schéma 9). Cette méthode qui a été élaborée dans notre laboratoire se fait avec rétention de configuration sur le centre phosphoré.<sup>137</sup>

schéma 9

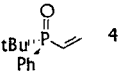


Dans le tableau 2 nous présentons quelques données physico-chimiques de l'oxyde de *tert*-butylphénylvinylphosphine énantiomériquement pur (**4**) synthétisé.

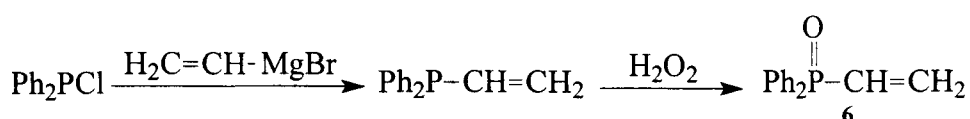
<sup>136</sup> Pietrusiewicz, K. M. *Phosphorus, Sulfur* 1996, 109-110, 573

<sup>137</sup> Pietrusiewicz, K. M ; Salamonczyk, G. M. ; Holody, W. Résultats non publiés

**tableau 2 : Données physico-chimiques de 4**

Composé	$[\alpha]_D$ (c 2,5 ; CHCl <sub>3</sub> )	ee (%)	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm) CDCl <sub>3</sub>
 4	-73°	100	38

En marge de cette synthèse, nous avons aussi réalisé la synthèse de l'oxyde de diphenylvinylphosphine qui ne possède donc pas de chiralité sur le phosphore selon un protocole décrit dans la littérature (schéma 10)<sup>138</sup>.

**schéma 10**

\* \* \* \* \*

Après s'être garanti un accès facile aux précurseurs vinyliques, l'étape suivante est consacrée à la synthèse des oxydes de  $\beta$ -aminophosphines. La production des ces dérivés directement sous forme énantiomériquement pure constitue la meilleure solution synthétique.

#### 4. Synthèse des oxydes de $\beta$ -aminophosphines optiquement purs et des $\beta$ -aminophosphines correspondantes

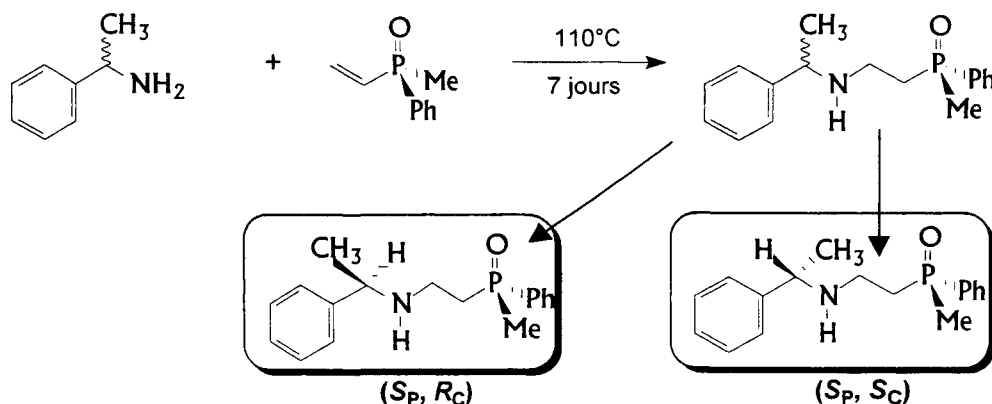
La synthèse des oxydes de  $\beta$ -aminophosphines peut être réalisée à partir d'oxydes de phosphine vinyliques par réaction d'addition avec des amines primaires ou secondaires. Cette réaction peut être effectuée en présence ou en absence d'un catalyseur basique. Notre synthèse a été menée selon une procédure déjà décrite dans la littérature<sup>138b</sup>. L'oxyde de (*S*)–

<sup>138a</sup> Yuanyao, X. ; Jiawhi, X. ; Huiju, G. *Synthesis* **1986**, 8, 691

<sup>b</sup> Pietrusiewicz, K. M. ; Zablocka, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1991

méthylphénylvinylphosphine<sup>139</sup> est chauffé en présence d'un excès de *L* ou *D*- $\alpha$ -phényl-éthylamine qui tient lieu de solvant (schéma 11).

schéma 11

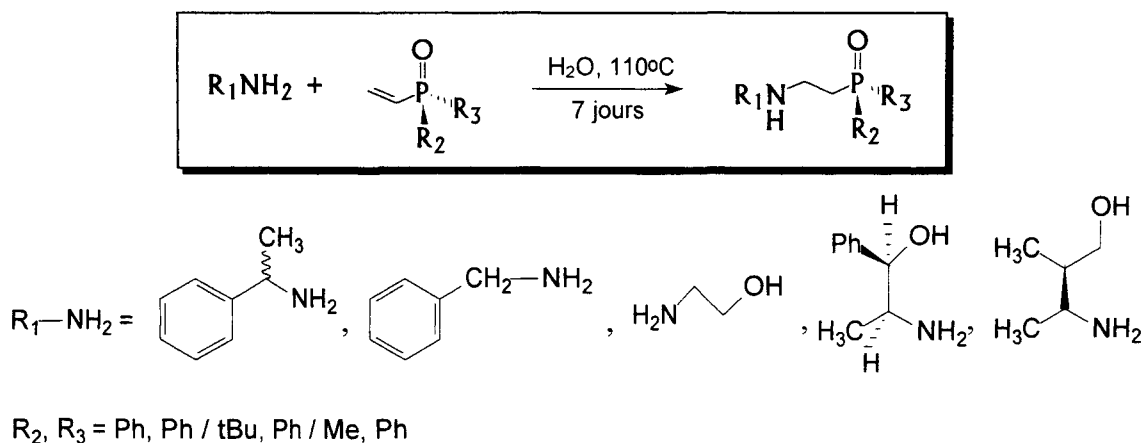


Les produits obtenus ont montré des propriétés physiques et chimiques identiques à celles décrites dans la littérature pour ces composés.

La modification de procédure que nous avons mise en place est basée sur l'utilisation de l'eau comme solvant, ce qui a alors conduit à une conversion totale du substrat.

L'application de cette réaction a permis d'obtenir une large gamme d'oxydes de  $\beta$ -aminophosphine avec différentes parties phosphorées et aminées (schéma 12).

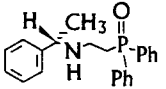
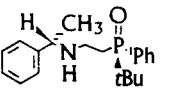
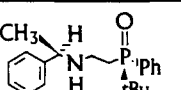
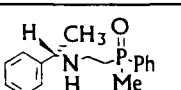
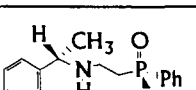
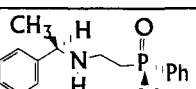
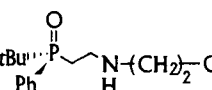
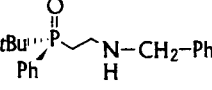
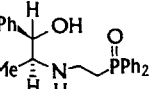
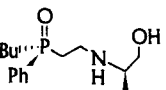
schéma 12



<sup>139</sup> Pietrusiewicz, K. M. ; Zablocka, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1987

Dans tous les cas, nous n'avons pas observé la formation de produit d'épimérisation du centre phosphoré. Les ligands synthétisés selon le schéma 12 sont présentés dans le tableau 3.

**tableau 3** : Oxydes de  $\beta$ -aminophosphines synthétisés : F (°C),  $[\alpha]_D$  et  $\delta$  (ppm) dans  $CDCl_3$

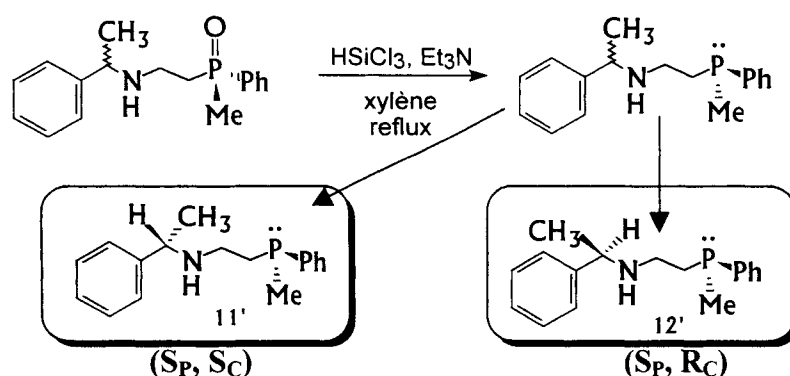
entrée	ligand	F (°C)	$[\alpha]_D$	$\delta^{31}P$ (ppm)
1	 7	176-177	-24 (c 2,5 ; $CHCl_3$ )	32
2	 8	69-77	-56,6 (c 2,5 ; $CHCl_3$ )	49
3	 9	semi-solide	+30,6 (c 2,5 ; $CHCl_3$ )	49
4	 10	semi-solide	-22 (c 5,3 ; $CHCl_3$ )	36,1
5	 11	76-77	+27,3 (c 5,3 ; $CHCl_3$ )	36,1
6	 12	huile	-56,1 (c 3,2 ; $CHCl_3$ )	36,1
7	 13	huile	+40,4 (c 3,2 ; $CHCl_3$ )	48
8	 14	huile	+38 (c 3,2 ; $CHCl_3$ )	47
9	 15	huile	-32 (c 3,2 ; $CHCl_3$ )	31
10	 16	huile	+48 (c 3,2 ; $CHCl_3$ )	50

Pour comparer l'activité catalytique des ligands de type oxyde de  $\beta$ -aminophosphine avec des ligands de type  $\beta$ -aminophosphine, nous avons réalisé la réduction de la fonction  $P=O$ . Ce processus, mené en présence de silanes comme réducteurs est bien décrit dans la littérature<sup>140</sup>. Il permet d'obtenir des phosphines avec de hauts niveaux d'énantiosélectivité. La réaction peut s'effectuer avec rétention ou inversion de configuration sur l'atome de phosphore en fonction des conditions opératoires.

<sup>140</sup> Marsi, K. L. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 265

Dans notre cas, nous avons réalisé la réduction des oxydes de  $\beta$ -aminophosphines **11** et **12** avec le trichlorosilane en présence de triéthylamine dans le xylène à reflux<sup>141,142</sup>. Après 17 heures de réaction, nous avons observé une conversion totale et il y a inversion de configuration sur l'atome de phosphore (schéma 13).

schéma 13



Le tableau 4 présente quelques données physicochimiques des ligands de type  $\beta$ -aminophosphines **11'** et **12'**.

tableau 4 :  $[\alpha]_D$  et  $\delta$  (ppm) dans  $\text{CDCl}_3$  des ligands  $\beta$ -aminophosphines **11'** et **12'**

entrée	ligand	$[\alpha]_D$	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
1	<b>11'</b>	-5,6 (c 3,2 ; $\text{CHCl}_3$ )	-40
2	<b>12'</b>	-24,3 (c 3,4 ; $\text{CHCl}_3$ )	-40

Néanmoins, la réduction des oxydes de  $\beta$ -aminophosphines **8** et **9** portant un substituant *t*Bu sur le phosphore en présence du trichlorosilane<sup>143</sup>, de phénylsilane<sup>142</sup> ou du réactif de Schwartz<sup>144</sup> ne donne pas de bons résultats. Dans ces cas, nous n'avons pas observé la formation de la phosphine correspondante.

<sup>141</sup> Smart, S. E. *Org. Synth.* **1988**, 67, 20

<sup>142</sup> Kosolapoff, G. M. ; Maier, L. *Organic Phosphorus Compounds*, **1972**, Vol. 3, Ed. Wiley-Interscience, 408

<sup>143</sup> Nauman, K.; Zon G. ; Mislow, K. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7012

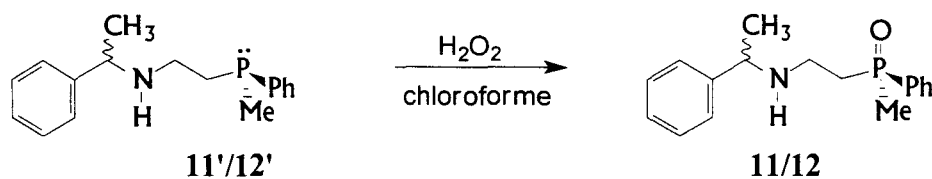
<sup>144</sup> Zablocka, M. ; Delest, B.; Igau, A.; Skowronska, A.; Majoral, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 34, 5997



Ensuite, nous avons confirmé la pureté optique des aminophosphines obtenues. Il est bien connu que l'oxydation de phosphines par  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>145</sup> aboutit à des oxydes de phosphine avec rétention totale de la configuration du centre phosphoré.

Nous avons donc réoxydé les aminophosphines **11'** et **12'** en présence d'eau oxygénée (schéma 14) : les oxydes obtenus possèdent un pouvoir rotatoire identique en valeur absolue à ceux des oxydes initiaux **11** et **12**, ce qui confirme que la réduction par le trichlorosilane est bien stéréospécifique.

schéma 14



En plus de ces synthèses, nous avons aussi effectué l'oxydation des phosphines par le soufre  $\text{S}_8$ , ce qui conduit à des  $\beta$ -aminothiophosphines (schéma 15). Les données physico-chimiques sont résumées dans le tableau 5.

schéma 15

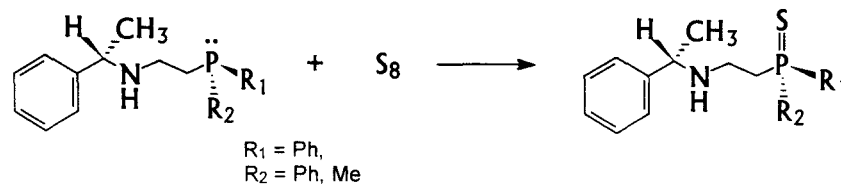


tableau 5 : Données physico-chimiques des ligands thiophosphorés

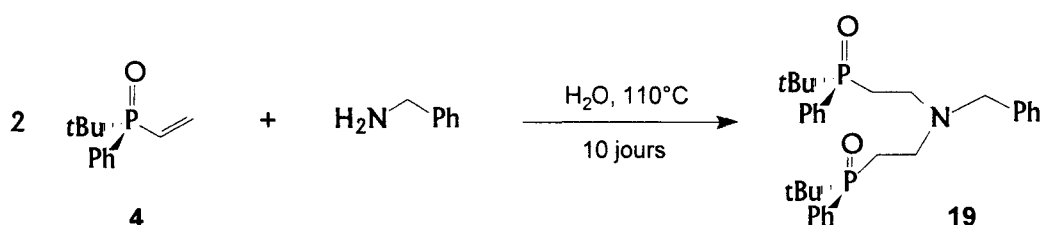
entrée	ligand	$[\alpha]_D$	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
13	17	$-26^\circ$ (c 3,2 ; $\text{CHCl}_3$ )	41,5
14	18	$+32^\circ$ (c 3,2 ; $\text{CHCl}_3$ )	46

<sup>145</sup> Horner, L. *Pure App. Chem.* **1964**, 9, 225-230

Ce type d'oxydation est aussi décrit dans la littérature et s'effectue avec une conversion totale et rétention de configuration sur l'atome de phosphore.<sup>146</sup> Par conséquent nous pouvons penser que nos  $\beta$ -aminothiophosphines **17** et **18** sont optiquement pures.

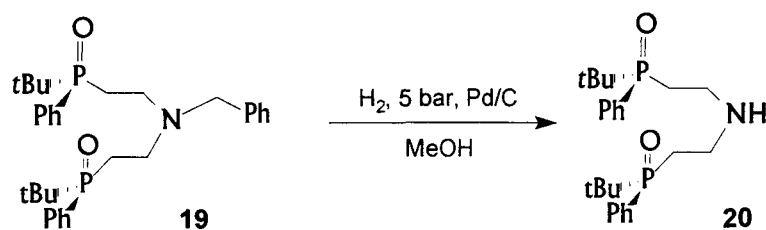
Vu la facilité de synthèse des oxydes de  $\beta$ -aminophosphines, nous avons décidé d'élargir la gamme des ligands par des composés comportant deux fonctions P=O. Pour cela, nous avons réalisé l'addition de la benzylamine sur deux équivalents d'oxyde de *tert*-butylphénylvinylphosphine **4** (schéma 16).

schéma 16



Nous avons obtenu le bisoxyde de  $\beta$ -aminophosphine **19** avec 43% de rendement et un  $[\alpha]_D$  égal à  $+6,1^\circ$  ( $c$  2,9 ; MeOH). La fonction NH qui est très importante dans la réduction par transfert d'hydrogène a été obtenue par hydrogénolyse du groupement benzylique en présence de palladium sur charbon (schéma 17)<sup>147</sup>.

schéma 17



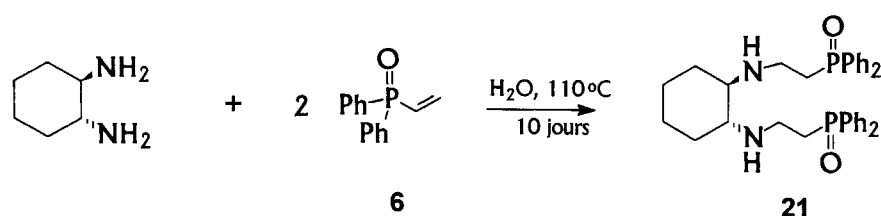
De la même façon, nous avons réalisé l'addition de deux molécules d'oxyde de diphénylvinylphosphine **6** sur une molécule de *trans*-1,2-diaminocyclohexane<sup>148</sup>. Nous avons obtenu le bisoxyde de  $\beta$ -aminophosphine **21** avec 72% de rendement et un  $[\alpha]_D$  de  $+12,5^\circ$  (schéma 18).

<sup>146</sup> Horner, L. ; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 175

<sup>147</sup> Pala, G. ; Mantegani, A. ; Zugne, E. *Tetrahedron* **1970**, 26, 1275

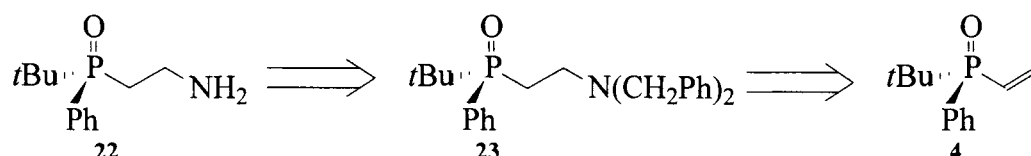
<sup>148</sup> Galsbol, F. ; Steenbol, P. ; Sondergaard, B. ; Sorensen, A. *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 9

schéma 18



Nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse d'un ligand chiral portant un groupement P=O et une amine primaire. Une addition d'ammoniaque sur le substrat 4 dans nos conditions (H<sub>2</sub>O ; 110°C) ne conduit pas au composé attendu 22. Nous avons donc essayé de synthétiser ce composé selon le principe présenté dans le schéma 19.

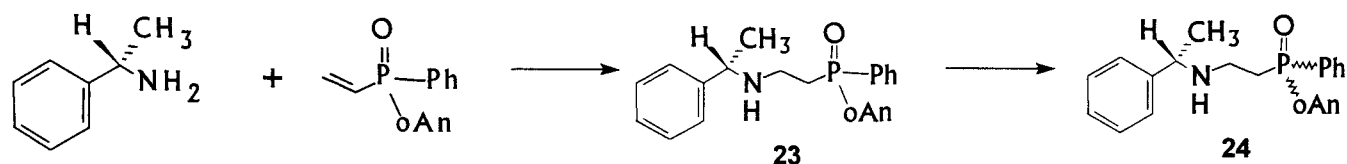
schéma 19



Nous avons obtenu l'oxyde de β-aminophosphine 23 facilement. Mais la réduction des deux fonctions benzyles ne marche pas et nous avons pas observé le produit final 22.

Finalement nous avons essayé de compléter notre gamme de ligands par des composés chiraux portant deux groupements aryliques différents sur l'atome de phosphore (schéma 20). Pour cela nous avons tenté la résolution du mélange (*R<sub>P</sub>*, *S<sub>C</sub>*) et (*S<sub>P</sub>*, *S<sub>C</sub>*) 24 des adduits obtenus par réaction de la *L*-α-phényléthylamine avec l'oxyde d'anisylphénylphosphine racémique. Malheureusement, nous n'avons pas pu séparer ce mélange par les méthodes classiques de résolution.

schéma 20



En conclusion, nous avons donc présenté dans ce chapitre l'addition des amines aux oxydes vinyliques de phosphines comme une méthode très efficace et facile pour l'obtention d'une large gamme d'oxydes de β-aminophosphines optiquement purs.

Chapitre V  
Hydrogénation de cétones arylées par  
transfert d'hydrogène

Comme nous l'avons indiqué dans les chapitres précédents, l'hydrogénation asymétrique par transfert d'hydrogène des cétones simples mais aussi fonctionnalisées a fait l'objet d'un grand nombre de travaux. Des ligands très variés ont été appliqués avec succès dans le cadre de cette nouvelle méthode.

Les ligands présentant une fonction amine secondaire ayant présenté un grand intérêt dans ces réactions de transfert, nous nous sommes orientés vers cette réaction, ce qui donne facilement accès à des alcools secondaires chiraux. Cette méthode présente l'avantage d'être simple à mettre en oeuvre.

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux problèmes d'activité catalytique liés à cette nouvelle classe de ligands et surtout aux énantiosélectivités qui en résultent.

A notre connaissance, l'hydrogénation asymétrique avec les ligands de type oxyde de  $\beta$ -aminophosphine n'a jamais été étudiée. Alors que nos travaux étaient déjà commencés, Van Leeuwen a cependant décrit l'utilisation de ligands  $\delta$ -aminosulfoxydes et de leurs dérivés réduits dans les réactions de transfert d'hydrogène.<sup>55</sup>

## 1. Remarques générales

Pour évaluer nos nouveaux ligands, nous avons choisi des substrats simples, à savoir l'acétophénone, la propiophénone et l'*isobutyrophénone* comme modèles.

Dans les paragraphes précédents, nous avons démontré que le choix du système catalytique est un paramètre essentiel dans la réaction d'hydrogénation par transfert.

D'une manière générale, nous avons utilisé comme précurseurs catalytiques des complexes ruthéniés de type  $[\text{RuCl}_2(\text{arène})]_2$  qui sont peu onéreux, performants et simples à mettre œuvre. Pour nos études, nous avons choisi les deux arènes suivants : le *para*-cymène (*p*-cymène) et l'hexaméthylbenzène (HMB) (figure 10). Le complexe  $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cymène})]_2$  est commercial. Les autres précurseurs aréniques sont généralement synthétisés en appliquant une réduction de Birch.<sup>149</sup> Dans le cas de l'hexaméthylbenzène, l'intermédiaire nécessaire est l'hexaméthylcyclohexadiène mais il n'est pas accessible par réduction de l'hexaméthyl-

---

<sup>149</sup> Bennett, M. A. ; Smith, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* 1974, 233

-benzène. Le  $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2$  est donc obtenu par déplacement du *p*-cymène du complexe  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  par l'hexaméthylbenzène et ce dans l'hexaméthylbenzène fondu.<sup>150</sup>

figure 10 : Structure des précurseurs ruthéniés



Les conditions expérimentales utilisées pour tous les tests de cette étude sont les suivantes :

- le rapport substrat/catalyseur (S/C) est fixé, sauf précision, à 100,
- 2 équivalents de ligand chiral par ruthénium sont utilisés,
- 5 équivalents de KOH par métal,
- la concentration en substrat dans l'*isopropanol* est de 0,1 mole/l.

Pour préparer le catalyseur, on fait d'abord réagir le précurseur  $[\text{RuCl}_2(\text{arène})]_2$  avec le ligand dans l'*isopropanol* en chauffant sous azote à 80°C pendant 20 minutes. Durant cette période, la solution initialement orangée vire au rouge, ce qui doit correspondre à la rupture de la liaison Ru-Cl dans le dimère. Ensuite le substrat est dissout dans l'*isopropanol*, mélangé à la solution catalytique et finalement la solution de KOH dans *iPrOH* est ajoutée. Le suivi de la réaction (conversion et énantiosélectivité) est effectué par CPG (cf. partie expérimentale).

L'activité catalytique est représentée par le  $\text{TOF}_{50}$  « Turn Over Frequency » (Fréquence de rotation, FR) exprimé en mole de produit par mole de précurseur ruthénié initialement introduit et par heure et qui est calculé à 50% de conversion. Les temps de réaction ne sont pas toujours optimisés.

Les réactions dans lesquelles le catalyseur est bloqué sont marquées systématiquement dans le texte. Dans les cas où la cinétique de la réaction est vraiment très lente, les réactions ont été stoppées à des taux de conversion < 50%.

<sup>150</sup> Bennett, M. A. ; Matheson, T. W. ; Robertson, G. B. ; Smith, A. K. ; Trucker, P. A. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1014

## 2. Oxydes de $\beta$ -aminophosphines portant la chiralité sur l'atome de carbone

Tout d'abord, nous avons réalisé la réduction des cétones modèles par transfert d'hydrogène (schéma 21) en présence de complexes du ruthénium associés à des oxydes de  $\beta$ -aminophosphines portant un seul centre d'asymétrie situé sur l'atome de carbone en  $\alpha$  de l'amine (figure 11).

schéma 21

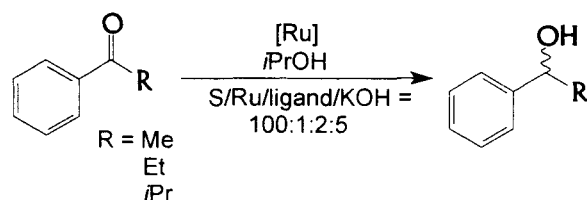
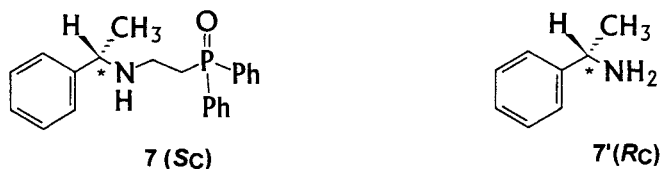


figure 11 : Ligands à chiralité carbonée



Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 6.

**Tableau 6** : Hydrogénation par transfert de cétones arylées de type  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)R}$  en présence de ligands portant la chiralité sur l'atome de C et associés à  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2^a$

entrée	ligand	R	temps (h)	conv. (%)	ee (%)	conf.
1	7	Me	18	22	34	R
2		Me	25	22	34	R
3 <sup>b</sup>		Me	1	31	15	R
4 <sup>b</sup>		Et	1	17	11	R
5 <sup>b</sup>		iPr	1	17	0	-
6	7'	Me	2	97	24	S
7 <sup>c</sup>		Me	1	80	22	S

a) S/Ru/L/KOH = 100 / 1 / 2 / 5 ; [S] = 0,1M ; T = 20°C, b) réaction réalisée à 60°C c) L/Ru = 4 / 1

Le premier système catalytique a été construit en combinant le précurseur  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  et le ligand 7 (entrée 1). Dans ce cas l'acétophénone est réduite lentement. En effet,

après 18h à température ambiante nous avons mesuré une conversion de 22% et une énantiosélectivité de 34%. Pour augmenter la vitesse, nous avons réalisé la réaction à 60°C : après 4 heures nous avons obtenu le phényléthan-2-ol avec 84% de conversion. Néanmoins, l'énantiosélectivité a diminué à 15% (entrée 2).

L'hydrogénation de la propiophénone et de l'*isobutyrophénone* nous donne aussi des conversions et des énantiosélectivités très faibles (entrées 4 et 5). Dans le cas de l'*isobutyrophénone* après 18 h à 60°C nous avons obtenu 22% de conversion avec une énantiosélectivité nulle. Nous supposons une décomposition du catalyseur lors du chauffage, la couleur rouge de la solution n'ayant pas été obtenue lors de la préparation de la solution catalytique.

Il est à noter que lorsque la catalyse est effectuée en présence de l'amine chirale simple ne comportant pas de groupement P=O (**7'**, 4 équivalents), nous observons un accroissement de la vitesse qui s'accompagne d'une diminution de l'énantiosélectivité (de 22% de conversion en 18 h à 97% en 2 h et de 34 à 24% d'ee ).

La plus grande stéréodifférenciation observée pour les oxydes de  $\beta$ -aminophosphine peut être expliquée par la formation de l'espèce catalytique **I** (figure 12), caractérisée par la présence d'un ruthénium chiral lié à la formation du métallacycle.

figure 12 : Structures supposées des espèces actives

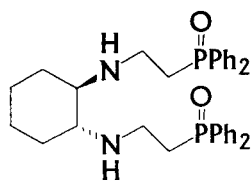


Dans le cas de l'amine, la formation de l'espèce **II** (figure 12) est plus probable et ne donne pas lieu à une chiralité sur le centre métallique.

Nous avons aussi effectué l'hydrogénation par transfert d'hydrogène en présence du ligand potentiellement tétradentate **21** (figure 13) qui possède deux centres d'asymétrie situés sur les atomes de carbone dans la partie aminée. Les résultats sont donnés dans le tableau 7.



figure 13 : Ligand potentiellement tétradentate



21

**Tableau 7:** Hydrogénation par transfert de l'acétophénone de type  $C_6H_5C(O)R$  en présence de ligands portant deux centres de chiralité et de  $[RuCl_2(HMB)]_2^a$ 

entrée	ligand	R	temps (h)	conv. (%)	ee (%)	conf.
1	<b>21</b>	Me	72	61	61	R
2		Me	3	27	61	R

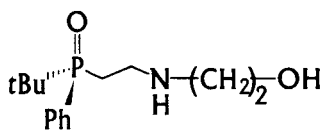
a) S/Ru/L/KOH = 100 / 1 / 2 / 5 ; [S] = 0,1M ; T = 20°C,

La réduction de l'acétophénone en présence du système  $[RuCl_2(HMB)]_2/21$  est très lente (61% de conversion après 72 h à température ambiante) ce qui doit être dû à un encombrement stérique trop important de ce ligand tétradentate. Toutefois nous avons noté un niveau d'énantiosélectivité intéressant (61% d'ee).

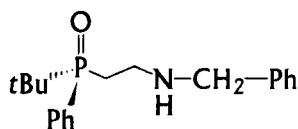
### 3. Oxydes de $\beta$ -aminophosphines portant la chiralité sur l'atome de phosphore

Afin de savoir si l'oxyde de phosphine participait directement à l'énantiosélectivité, nous avons testé des ligands dont le centre d'asymétrie se situe seulement sur l'atome de phosphore. Pour cela nous avons réalisé la réduction des cétones en présence des ligands **13** et **14** (figure 14).

figure 14 : Ligands à chiralité sur l'atome de phosphore



13 (Rp)



14 (Rp)

Comme premier précurseur catalytique, nous avons choisi  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ . Les résultats sont résumés dans le tableau 8.

**Tableau 8** : Résultats obtenus en transfert d'hydrogène des cétones arylées de type  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{R}$  en présence de ligands portant la chiralité sur l'atome de P et de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ <sup>a</sup>

entrée	ligand	R	temps (h)	conv. (%)	ee (%)	conf.
1	<b>13</b>	Me	0,08	88	9	R
2		Me	0,25	93	10	R
3		Et	1	88	12	R
4		Et	2	97	12	R
5		<i>i</i> Pr	17	80	6	S
6	<b>14</b>	Me	4	82	13	R

a) S/Ru/L/KOH = 100 / 1 / 2 / 5 ; [S] = 0,1M ; T = 20°C

Le transfert d'hydrogène sur l'acétophénone en présence du ligand **13** (entrée 1) est très rapide (en 15 min, 93% de conversion), mais l'énantiosélectivité est faible (10% d'ee). Dans le cas de la propiophénone et de l'*isobutyrophénone* nous avons aussi obtenu de bonnes conversions. Néanmoins, le niveau d'énantiosélectivité reste très bas (6% d'ee dans le cas de l'*isobutyrophénone*). Il faut noter que pour ce dernier substrat, nous avons observé une inversion de la configuration de l'alcool final. Les résultats obtenus en présence du ligand **14** sont comparables (pour l'acétophénone 82% de conversion et 13% d'ee).

Ensuite nous avons modifié le système catalytique. Pour cela nous avons poursuivi les tests en présence de complexes du ruthénium portant un autre ligand arénique, le HMB (tableau 9). De façon inattendue dans le cas de l'hydrogénation de l'acétophénone en présence de **13**, l'énantiosélectivité a augmenté jusqu'à 38%. Mais la réaction s'est arrêtée à 49% de conversion (entrée 1).

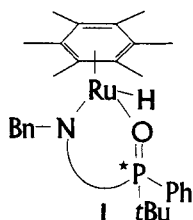
Les meilleurs résultats ont été observés dans la réduction de l'*isobutyrophénone* en présence du ligand **14** (entrée 7) : après 24 h à température ambiante une conversion de 98% et un excès énantiomérique de 47% ont été obtenus.

**Tableau 9:** Hydrogénation par transfert des cétones arylées de type  $C_6H_5COR$  en présence de ligands portant la chiralité sur l'atome de P et de  $[RuCl_2(HMB)]_2$ <sup>a</sup>

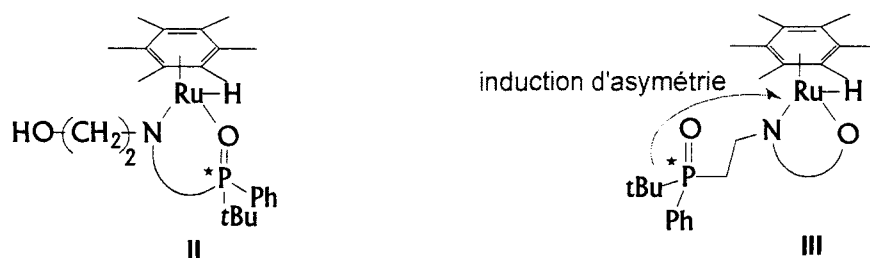
entrée	ligand	R	temps (h)	conv. (%)	ee (%)	conf.
1	<b>13</b>	Me	0,5	49	38	R
2		Et	3	27	34	R
3		<i>i</i> Pr	3	62	6	S
4		<i>i</i> Pr	17	80	6	S
5	<b>14</b>	Me	0,5	70	28	R
6		Me	1,5	93	18	R
7		<i>i</i> Pr	2	98	<b>47</b>	R

<sup>a</sup>) S/Ru/L/KOH = 100 / 1 / 2 / 5 ; [S] = 0,1M ; T = 20°C

Dans le cas du ligand **14**, la chélation aboutit à la formation de diastéréoisomères de type I (figure 15) qui participent à la catalyse.

**figure 15 :** Structure supposée de l'espèce active portant le ligand **14**


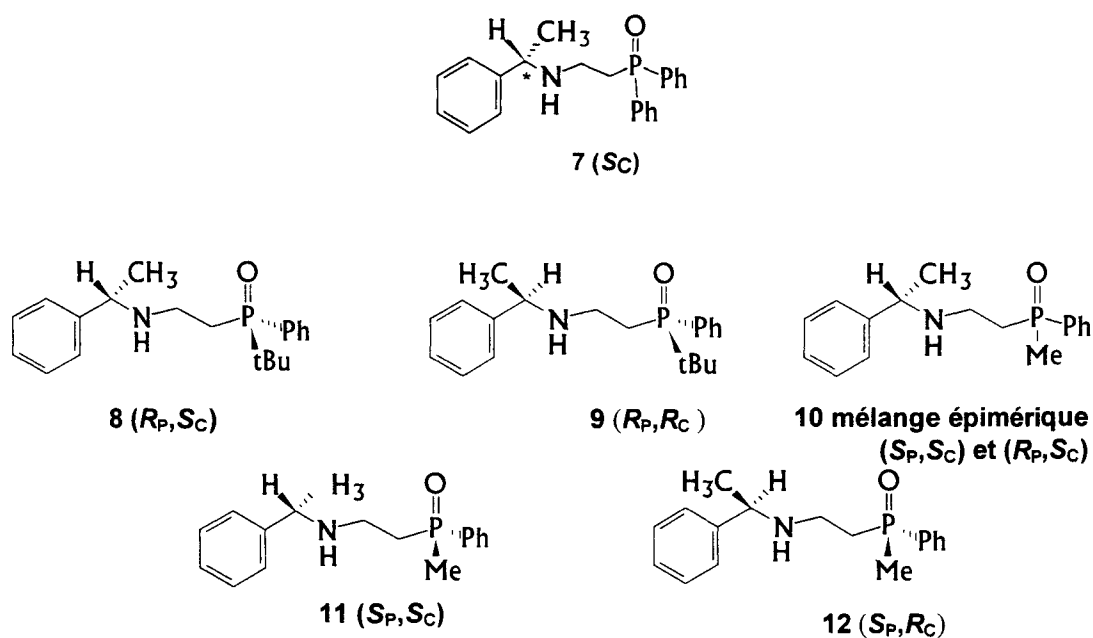
Dans le cas du ligand **13**, deux autres modes de fixation (II et III dans la figure 16) sont accessibles. Le poids que chacun d'eux représente dans le milieu catalytique aboutit aux activités et énantiosélectivité globales mesurées.

**figure 16 :** Structure supposée de l'espèce active portant le ligand **13**


## 4. Oxydes de $\beta$ -aminophosphines avec les chiralités sur les atomes de carbone et de phosphore

Afin d'améliorer les performances des ligands portant une seule chiralité sur l'atome de carbone ou sur l'atome de phosphore, nous avons envisagé de moduler sa structure de base et d'introduire un deuxième centre d'asymétrie. Les variations entraînées par les différents substituants portés par l'atome de phosphore et les différentes configurations au niveau de l'atome de carbone ont été explorées. Tout d'abord, les ligands **8**, **9**, **10**, **11** et **12** (figure 17) ont été testés dans la réduction par transfert d'hydrogène des cétones arylées avec le  $[\text{Ru}^{\text{II}}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$  comme précurseur métallique (tableau 10). Le ligand **7** correspondant à l'oxyde de phosphine présentant deux phényles sur le phosphore et n'ayant donc qu'un seul centre d'asymétrie a été ajouté à titre comparatif.

figure 17



**Tableau 10:** Hydrogénation par transfert de cétones arylées de type  $C_6H_5C(O)R$  en présence de ligands portant la chiralité sur les atomes de C et P et associés au  $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2^a$ 

entrée	ligand	R	temps (h)	conv. (%)	ee (%)	conf.
1	<b>7</b>	Me	18	22	34	<i>R</i>
2		Me	25	22	34	<i>R</i>
3	<b>8</b>	Me	0,5	93	50	<i>R</i>
4 <sup>b</sup>		Me	0,25	91	36	<i>R</i>
5		Et	1	70	35	<i>R</i>
6		<i>i</i> Pr	1	63	28	<i>S</i>
7	<b>9</b>	Me	1	93	43	<i>S</i>
8		Et	1	81	30	<i>S</i>
9	<b>10</b>	Me	2	37	43	<i>R</i>
10		<i>i</i> Pr	1	36	15	<i>S</i>
11	<b>11</b>	Me	1	95	55	<i>R</i>
12	<b>12</b>	Me	3	91	39	<i>S</i>

a) S/Ru/L/KOH = 100 / 1 / 2 / 5 ; [S] = 0,1M ; T = 20°C, b) réaction réalisée à 60°C

Comme nous l'avons déjà présenté dans le paragraphe V.2, le transfert d'hydrogène sur l'acétophénone en présence du ligand **7** est très lent (après 18 h, 22% de conversion et 34% d'ee) et la réaction est bloquée à ce stade. Le remplacement du groupement phényle sur l'atome de phosphore par un *t*Bu a permis d'augmenter nettement la vitesse de la réaction. A température ambiante nous avons obtenu 93% de conversion après 0,5 h. Notons également que le changement de la nature du substituant entraîne aussi une augmentation du niveau de l'énantiosélectivité de 34% (pour le ligand **7**) à 50% (ligand **8**) voire à 55% d'ee (ligand **11**) (entrées 1 vs 3 vs 11).

La configuration de l'alcool final est déterminée par la configuration du carbone dans la partie aminée. Le transfert d'hydrogène sur l'acétophénone en présence du ligand **11** dans lequel les configurations sont  $S_P, S_C$  donne un alcool final de configuration *R* (entrée 11). Le changement de configuration sur l'atome de carbone (soit  $S_P, R_C$ , ligand **12**) conduit à une inversion de configuration sur l'alcool (entrée 12). Un test réalisé en présence du ligand **10** dans lequel se trouve un mélange 50/50 des diastéréoisomères  $S_P, S_C$  et  $S_P, R_C$  confirme cette tendance (entrée 9).

Nous avons ensuite étudié l'influence de l'encombrement stérique du groupement alkyle du substrat. En fait, lorsque le groupement devient de plus en plus volumineux, on observe, quel que soit le ligand, une diminution de l'activité et de l'énantiosélectivité. Ainsi, l'*isobutyrophénone* donne les conversions et les énantiosélectivités les plus faibles (entrées 6 et 10).

Toutefois, cette dernière tendance n'a pas été confirmée en présence du complexe ruthénié  $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2$  comme ligand arénique (tableau 11).

**Tableau 11** : Hydrogénation par transfert de cétones arylées de type  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{R}$  en présence de ligands portant la chiralité sur les atomes de C et de P et associés à  $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2^a$

entrée	ligand	R	temps (h)	conv. (%)	ee (%)	conf.
1	<b>8</b>	Me	1	95	45	<i>R</i>
2		Et	1	96	10	<i>R</i>
<b>3</b>		<i>iPr</i>	<b>1</b>	<b>85</b>	<b>84</b>	<b><i>R</i></b>
4 <sup>b</sup>		<i>iPr</i>	2,5	99	80	<i>R</i>
5	<b>9</b>	<i>iPr</i>	1	62	60	<i>R</i>
6	<b>11</b>	Me	0,1	93	50	<i>R</i>
7		<i>iPr</i>	3	93	76	<i>R</i>
8	<b>12</b>	Me	0,25	91	22	<i>S</i>
9		<i>iPr</i>	3	93	65	<i>S</i>

a) S/Ru/L/KOH = 100 / 1 / 2 / 5 ; [S] = 0,1M ; T = 20°C, b) réaction réalisée à 0°C

De façon inattendue, le substrat le plus encombré, l'*isobutyrophénone* conduit aux meilleurs résultats en termes d'énantiosélectivité quel que soit le ligand employé (entrées 3, 5, 7, 9). Par exemple, le ligand **8** donne 84% d'ee ce qui est le meilleur résultat avec ce type de ligand. Nous avons essayé d'améliorer cette valeur. Pour cela, nous avons réalisé le transfert d'hydrogène sur l'*isobutyrophénone* à basse température (entrée 4). Néanmoins des résultats similaires ont été obtenus.

Les ligands **8** et **11** conduisent systématiquement aux meilleurs résultats au niveau de l'activité et de l'énantiosélectivité comparativement à leurs diastéréoisomères **9** et **12**. Par contre le remplacement du méthyle par un *tertiobutyle* n'engendre pas de différence flagrante.

Par la suite, nous avons donc essentiellement travaillé avec les ligands **8** et **11**, et plus particulièrement le **8** qui est plus facilement accessible.

En résumé, la présence d'un groupement alkyle sur l'atome de phosphore apparaît essentielle pour deux raisons :

1. Elle crée un nouveau centre d'asymétrie sur le ligand ce qui a permis d'augmenter l'énantiosélectivité.
2. Elle permet d'augmenter les vitesses de réaction.

Ces deux raisons permettent de supposer la participation du groupement P=O du ligand dans le cycle catalytique.

Enfin, nous avons modifié nos systèmes catalytiques en utilisant différents métaux de transition. Notre choix s'est porté sur les plus classiques, à savoir le rhodium et l'iridium. Le ligand **8** a été utilisé pour ces différentes réactions (tableau 12). Ces systèmes ont été testés sur l'acétophénone et l'*isobutyrophénone*.

**Tableau 12** : Résultats obtenus en transfert d'hydrogène de cétones arylées de type  $C_6H_5C(O)R$  en présence de différents précurseurs catalytiques associés au ligand **8**<sup>a</sup>

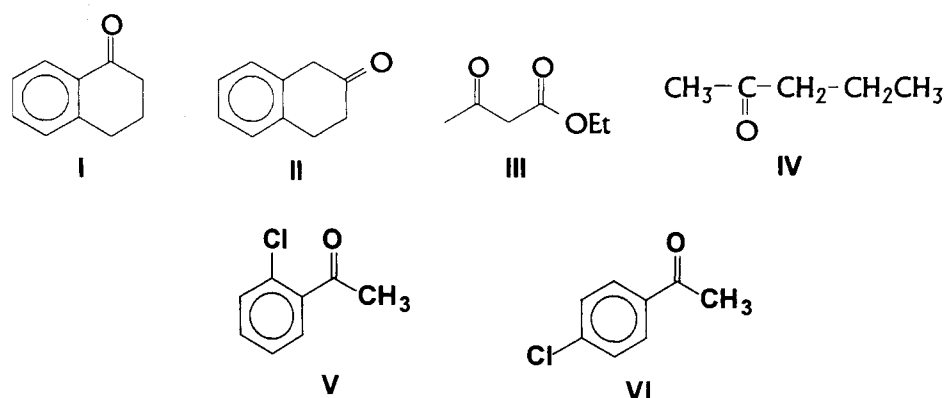
entrée	R	précurseur	Temps (h)	conv. (%)	ee (%) (conf.)
1	Me	<b>A</b>	0,5	93	50 ( <i>R</i> )
2	Me	<b>B</b>	1	95	45 ( <i>R</i> )
3	Me	<b>C</b>	17	18	11 ( <i>R</i> )
4	Me	<b>D</b>	17	16	0
5	<i>i</i> Pr	<b>A</b>	1	63	28( <i>S</i> )
6	<i>i</i> Pr	<b>B</b>	1	85	84 ( <i>R</i> )
7	<i>i</i> Pr	<b>C</b>	17	15	3

a)  $S/Ru/L/KOH = 100 / 1 / 2 / 5$  ;  $[S] = 0,1M$  ;  $T = 20^\circ C$  ; b) **A**=[ $RuCl_2(p\text{-cymène})$ ]<sub>2</sub> ; **B**=[ $RuCl_2(HMB)$ ]<sub>2</sub> ; **C**= [ $RhCl(COD)$ ]<sub>2</sub> ; **D**=[ $IrCl(COD)$ ]<sub>2</sub>

En fait seuls les systèmes basés sur le ruthénium permettent d'obtenir des conversions et des énantiosélectivités satisfaisantes. Nous avons donc toujours travaillé avec ces derniers.

Ensuite, nous avons voulu élargir la gamme de substrats. Pour cela nous avons testé les substrats **I** – **IV** (figure 18) en présence de complexes du Ru (**II**) associés au ligand **8**. Les résultats sont donnés dans le tableau 13.

figure 18

**Tableau 13** : Transfert d'hydrogène sur différents substrats en présence des ligands **8** et **11**<sup>a)</sup>

entrée	ligand	substrat	[Ru]	temps (h)	conv. (%)	ee (%)
1	<b>8</b>	<b>I</b>	<b>B</b>	1	12	82
2	<b>8</b>		<b>B</b>	24	60	42
3	<b>8</b>	<b>II</b>	<b>B</b>	24	100	15
4	<b>8</b>	<b>III</b>	<b>A</b>	17	86	18
5	<b>8</b>	<b>IV</b>	<b>A</b>	1	26	21
6	<b>8</b>		<b>A</b>	48	84	21
7	<b>11</b>	<b>V</b>	<b>B</b>	1	99	37 ( <i>R</i> )
8	<b>11</b>	<b>VI</b>	<b>B</b>	1,5	98	20 ( <i>R</i> )

a) S/Ru/L/KOH = 100 / 1 / 2 / 5 ; [S] = 0,1M ; T = 20°C ; b) **A**=[RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymène)]<sub>2</sub> ; **B**=[RuCl<sub>2</sub>(HMB)]<sub>2</sub>

Le transfert d'hydrogène sur l' $\alpha$ -tétralone **I** en présence du ligand **8** associé au [RuCl<sub>2</sub>(HMB)]<sub>2</sub> donne 82% d'ee avec une conversion de 12% après une heure de réaction. Mais le produit se racémise lentement et à 60% de conversion nous avons observé seulement 42% d'induction asymétrique (entrées 1 et 2). La  $\beta$ -tétralone **II** est hydrogénée avec une conversion totale mais l'énantiosélectivité est très faible. De même, la réduction de l'acétoacétate d'éthyle **III** en présence de [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymène)]<sub>2</sub> donne une conversion correcte (86%) mais le niveau d'énantiosélectivité est aussi faible (18% d'ee) (entrée 4). Quant à la pentan-2-one **IV**, qui est une cétone simple, le transfert d'hydrogène est très long et après 48h nous avons observé 84% de conversion avec seulement 21% d'ee. Ce dernier résultat est



néanmoins tout-à-fait comparable à celui que nous avons eu en utilisant le système de Noyori Ru/éphédrine.<sup>39</sup>

En dernier lieu, nous avons testé l'acétophénone substituée par le chlore en position ortho V et para VI (figure 18) du cycle benzénique. La réduction par transfert d'hydrogène de ces substrats suit les mêmes tendances en termes d'activité que celles trouvées pour l'acétophénone non substituée. Néanmoins le niveau d'énantiosélectivité atteint pour les alcools finaux est bien inférieur au phényléthan-2-ol (entrées 7 et 8). Ainsi, l'introduction du chlore en position para entraîne une chute sévère de l'énantiosélectivité de 20% (entrée 8).

Devant ces résultats peu concluants, nous nous sommes intéressés aux ligands eux-mêmes en les modifiant afin d'améliorer leurs performances catalytiques.

\* \* \* \* \*

Ainsi, après avoir étudié le comportement des oxydes de  $\beta$ -aminophosphines, nous avons voulu les comparer aux  $\beta$ -aminophosphines correspondantes. Malheureusement, nous ne pouvons pas réduire la fonction P=O dans les composés contenant le substituant *t*Bu. En conséquence, nous avons choisi pour ces expériences l'oxyde de  $\beta$ -aminophosphine substitué par le groupement méthyle comme modèle. Ce composé est accessible sous ses deux formes diastéréoisomères différentes de par la configuration sur l'atome de carbone.

## 5. Les $\beta$ -aminophosphines en hydrogénation asymétrique des cétones arylées par transfert d'hydrogène

L'oxyde de  $\beta$ -aminophosphine 11 et la  $\beta$ -aminophosphine correspondante 11' (figure 19) ont été testés dans la réduction par transfert d'hydrogène de cétones arylées en présence de complexes du ruthénium (II) qui sont les précurseurs les plus efficaces dans le cas de nos ligands (schéma 22).

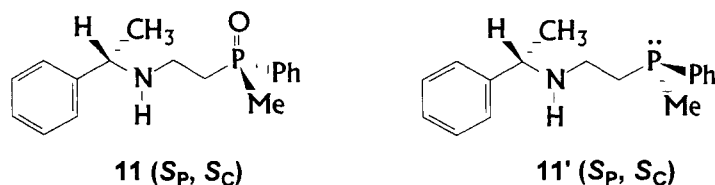
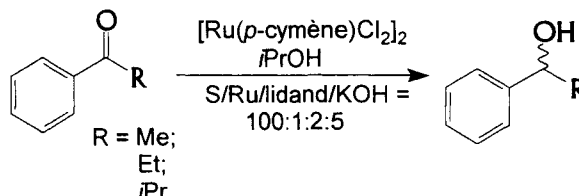
figure 19 : Structure du ligand oxydé **11** et de la phosphine correspondante **11'**

schéma 22

**Tableau 14:** Comparaison entre l'oxyde de  $\beta$ -aminophosphine **11** et la  $\beta$ -aminophosphine **11'** en transfert d'hydrogène des cétones arylées de type  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)R}$  en présence de  $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$  <sup>[a]</sup>

entrée	ligand	R du substrat	temps (h)	conv.(%)	FR <sub>50</sub> (h <sup>-1</sup> )	ee (%) conf.
1	<b>11</b>	Me	1	95	667	55 ( <i>R</i> )
2		Et	3	94	161	53 ( <i>R</i> )
3		<i>i</i> -Pr	24	22	-	8 ( <i>S</i> )
4	<b>11'</b>	Me	17	95	38	57 ( <i>S</i> )
5		Et	24	85	16	57 ( <i>S</i> )
6		<i>i</i> -Pr	24	74	6	13 ( <i>R</i> )

<sup>[a]</sup> S/Ru/L/KOH = 100 : 1 : 2 : 5, [S] = 0,1 M, T = 20°C

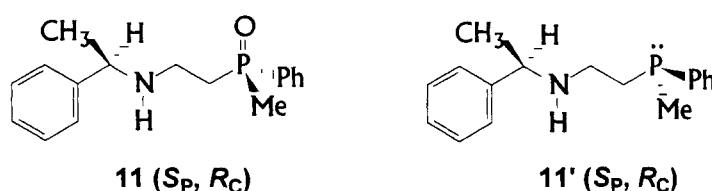
Les premiers tests catalytiques effectués en présence de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  (tableau 14) montrent qu'avec ces ligands **11** et **11'**, les plus hautes activités catalytiques et énantiosélectivités sont observées dans le cas de la réduction de l'acétophénone. L'introduction d'un substituant alkyle plus encombrant sur le substrat diminue de façon significative les activités (FR inférieurs) et les valeurs de l'ee jusque 8% pour la réduction de l'*isobutyrophénone* (entrée 3).

Il faut noter que les valeurs des excès énantiomériques sont à peine plus élevées dans le cas du ligand de type  $\beta$ -aminophosphine bien que l'on puisse supposer une meilleure proximité du centre chiral sur le métal dans le cas de la phosphine comparativement à l'oxyde de phosphine. Par contre, une activité catalytique bien plus importante est observée dans le

cas des ligands contenant la fonction P=O, sauf dans le cas de l'*isobutyrophénone* (entrées 3 et 6). Pour cette dernière nous pouvons noter par ailleurs une inversion de configuration sur le produit final.

Les ligands **12** et **12'** (figure 20), diastéréoisomères des composés **11** et **11'** ont été également testés en réduction par transfert d'hydrogène de ces mêmes substrats et aussi en présence de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  (tableau 15).

figure 20 : Structure du ligand oxydé **12** et de la phosphine correspondante **12'**



**Tableau 15** : Comparaison entre l'oxyde de  $\beta$ -aminophosphine **12** et la  $\beta$ -aminophosphine **12'** en transfert d'hydrogène des cétones arylées de type  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{R}$  en présence de  $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ <sup>[a]</sup>

entrée	ligand	R du substrat	Temps	conv.	FR <sub>50</sub>	ee (%)
			(h)	(%)	(h <sup>-1</sup> )	conf.
1	<b>12</b>	Me	3	91	161	39 (S)
2		Et	3	92	125	34 (S)
3		<i>i</i> -Pr	17	48	5	5 (R)
4	<b>12'</b>	Me	4	93	142	23 (S)
5		Et	17	71	49	18 (S)
6 <sup>[b]</sup>		<i>i</i> -Pr	3	44	27	6 (S)

<sup>[a]</sup>S/Ru/L/KOH = 100 : 1 : 2 : 5, [S] = 0,1 M, T = 20°C ; <sup>[b]</sup> la réaction est arrêtée

De même que pour le système catalytique précédent, les meilleurs résultats en termes d'activité catalytique et d'énantiosélectivité sont observés dans le cas de l'acétophénone, mais le niveau d'énantiosélectivité reste très modeste par rapport à celui obtenu avec les ligands **11** et **11'**.

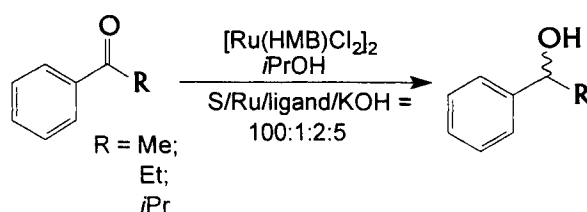
L'effet défavorable de l'encombrement stérique du substituant alkyle sur le substrat est aussi observé : l'*isobutyrophénone* est réduite plus lentement que l'acétophénone (entrées 1/3 et 4/6). Ceci est aussi marqué au niveau de l'énantiosélectivité, la stéréosélectivité passant par exemple de 39% pour l'acétophénone à 5% pour l'*isobutyrophénone* dans le cas du ligand oxydé.

De même que pour les ligands **11** et **11'**, nous avons observé avec l'oxyde de  $\beta$ -aminophosphine **12** et dans le cas de l'*isobutyrophénone* un changement de configuration sur l'alcool final.

Dans le cas de ces ligands comportant un méthyle sur l'atome de phosphore, c'est le ligand possédant une fonction P=O qui donne à nouveau les meilleurs résultats au niveau de l'activité et de la stéréosélectivité.

Nous avons ensuite continué cette étude avec notre second précurseur catalytique, le  $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2$  (schéma 23).

schéma 23



Le tableau 16 résume les tests catalytiques conduits avec les ligands **11** et **11'**.

**Tableau 16** : Comparaison entre l'oxyde de  $\beta$ -aminophosphine **11** et la  $\beta$ -aminophosphine **11'** en transfert d'hydrogène des cétones arylées de type  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)R}$  en présence de  $[\text{Ru}(\text{HMB})\text{Cl}_2]_2$  <sup>[a]</sup>

entrée	ligand	R du substrat	Temps (h)	conv.(%)	FR <sub>50</sub> ( <sup>-1</sup> h)	ee (%) conf.
1	<b>11</b>	Me	0,1	93	<b>6250</b>	50 ( <i>R</i> )
2		Et	0,25	95	1667	0 (-)
3		<i>i</i> -Pr	3	93	250	<b>76 (<i>R</i>)</b>
4	<b>11'</b>	Me	1,5	93	211	49 ( <i>S</i> )
5		Et	2,5	65	6	9 ( <i>R</i> )
6		<i>i</i> -Pr	17	92	10	<b>80 (<i>R</i>)</b>

<sup>[a]</sup> S/Ru/L/KOH = 100 : 1 : 2 : 5, [S] = 0,1 M, T = 20°C

Tout d'abord, nous remarquons que le remplacement du ligand arénique du précurseur  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  par l'hexaméthylbenzène permet d'augmenter nettement l'activité du système. Néanmoins dans le cas de l'hydrogénation de l'acétophénone, l'énantiosélectivité reste au même niveau, environ 50% d'ee (entrées 1 et 4). En ce qui concerne l'alcool issu de

la propiophénone, on observe une chute radicale de l'énantiosélectivité. Un alcool racémique est même obtenu avec le ligand **11** (entrée 2).

L'*isobutyrophénone* qui donne des mauvais résultats en présence de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  peut être réduite en présence de ligand **11'** et de  $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2$  avec une conversion de 92% (entrée 6) et une valeur élevée de l'énantiosélectivité, 80% d'ee après 17 heures.

Nous avons continué notre étude avec ce précurseur catalytique en présence des ligands **12** et **12'**. Les résultats sont résumés dans le tableau 17.

**Tableau 17** : Comparaison entre l'oxyde de  $\beta$ -aminophosphine **12** et la  $\beta$ -aminophosphine **12'** en transfert d'hydrogène des cétones arylées de type  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{R}$  en présence de  $[\text{Ru}(\text{HMB})\text{Cl}_2]_2$ <sup>[a]</sup>

entrée	ligand	R du substrat	temps (h)	conv. (%)	FR <sub>50</sub> ( <sup>-1</sup> h)	ee (%) conf.
1	<b>12</b>	Me	0,25	91	1204	22 ( <i>S</i> )
2		Et	1	97	769	16 ( <i>S</i> )
3		<i>i</i> -Pr	3	93	158	<b>65 (<i>S</i>)</b>
4	<b>12'</b>	Me	4	71	111	19 ( <i>S</i> )
5		Et	17	57	7	43 ( <i>R</i> )
6		<i>i</i> -Pr	43	83	3	<b>78 (<i>S</i>)</b>

<sup>[a]</sup>S/Ru/L/KOH = 100 : 1 : 2 : 5, [S] = 0,1 M, T = 20°C

Les tendances observées pour les ligands **11** et **11'** sont confirmées avec la deuxième paire de diastéréoisomères **12** et **12'**. Les meilleurs résultats sont obtenus lors du transfert d'hydrogène sur l'*isobutyrophénone* (78% d'ee) en présence du ligand de type  $\beta$ -aminophosphine. Le dérivé oxydé **12** donne aussi les meilleures activités catalytiques tandis que le niveau d'énantiosélectivité reste plus faible.

Nous avons regroupé les quatre meilleurs résultats dans le tableau suivant (tableau 18).

**Tableau 18** : Performances obtenues en transfert d'hydrogène sur l'*isobutyrophénone* en présence de  $[\text{Ru}(\text{HMB})\text{Cl}_2]_2$ <sup>[a]</sup>

entrée	ligand	Configuration du ligand	Temps (h)	Conv. (%)	FR <sub>50</sub> (h <sup>-1</sup> )	ee (%) conf.
3/tab.16	<b>11</b>	S <sub>P</sub> ,S <sub>C</sub>	3	93	250	<b>76 (R)</b>
6//tab.16	<b>11'</b>	S <sub>P</sub> ,S <sub>C</sub>	17	92	10	<b>80 (R)</b>
3/tab.17	<b>12</b>	S <sub>P</sub> ,R <sub>C</sub>	3	93	158	<b>65 (S)</b>
6//tab.17	<b>12'</b>	S <sub>P</sub> ,R <sub>C</sub>	43	83	3	<b>78 (S)</b>

<sup>[a]</sup>S/Ru/L/KOH = 100 : 1 : 2 : 5, [S] = 0,1 M, T = 20°C

Au vu de ces résultats, on peut dire que la configuration absolue du produit formé est déterminée par le centre de chiralité situé sur l'atome de carbone sans tenir compte de la configuration et du degré d'oxydation du phosphore.

Dans le cas des deux diastéréoisomères des oxydes de phosphine **11** et **12** et de ceux des phosphines **11'** et **12'**, le précurseur catalytique contenant le *p*-cymène comme substituant arénique est le plus approprié pour la réduction de l'acétophénone et de la propiophénone.

Les changements de configuration observés pour l'*isobutyrophénone* sont difficiles à expliquer sur la base de la corrélation entre la configuration du ligand et celle de l'alcool formé. Néanmoins, le centre situé sur l'atome de carbone peut avoir une plus grande influence pour les ligands oxydés. Cette tendance est sans doute plus faible dans le cas des phosphines.

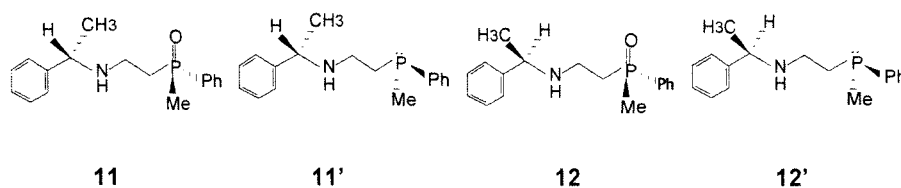
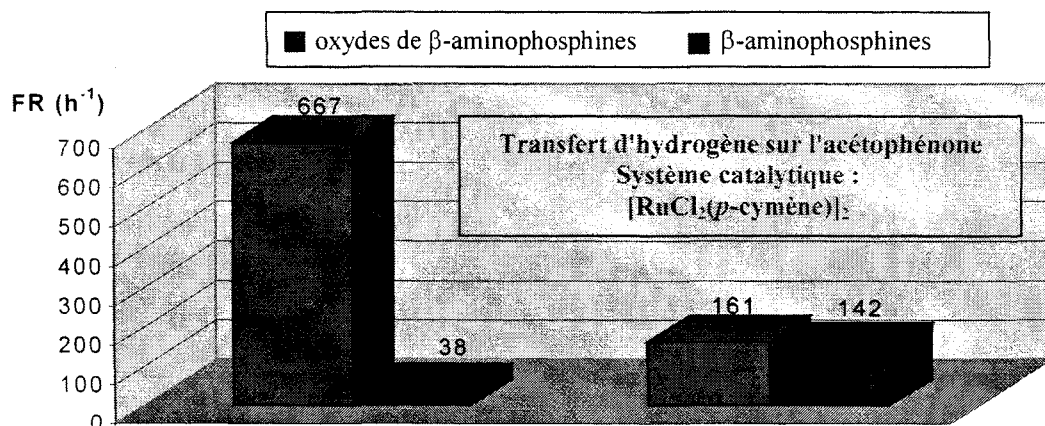
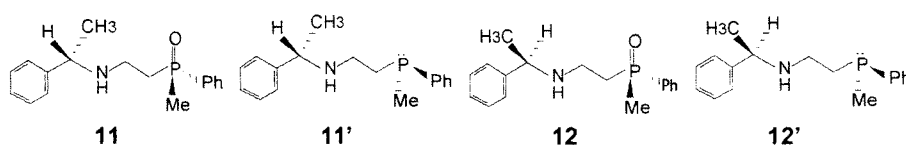
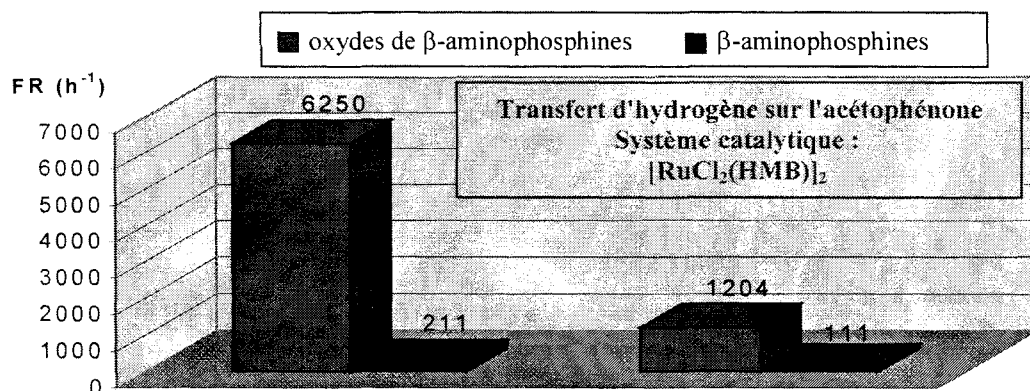
Dans le cas des ligands **11** et **11'**, les centres stéréogéniques ont des effets synergiques permettant d'obtenir les meilleurs résultats.

Nous avons aussi comparé l'activité de ces systèmes catalytiques en calculant la FR<sub>50</sub>. Les histogrammes de la figure 21 permettent de visualiser facilement les résultats. Généralement nous avons noté une valeur de FR plus élevée dans le cas des ligands du type oxyde de β-aminophosphine **11** et **12**. Par exemple, le transfert d'hydrogène sur l'acétophénone en présence de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2/11$  conduit à 95% de conversion et 55% d'ee après une heure (FR<sub>50</sub> = 667 h<sup>-1</sup>) tandis que l'utilisation de **11'** comme auxiliaire chiral a permis d'obtenir sur cette réaction le même niveau de conversion (95%) et d'énantiosélectivité (57%) mais après 17 heures (FR<sub>50</sub> = 38 h<sup>-1</sup>).

Le système  $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2/11$  est encore beaucoup plus actif. 93% de conversion et 50% d'ee sont obtenus après six minutes (FR<sub>50</sub> = 6250 h<sup>-1</sup>) (schéma 24).

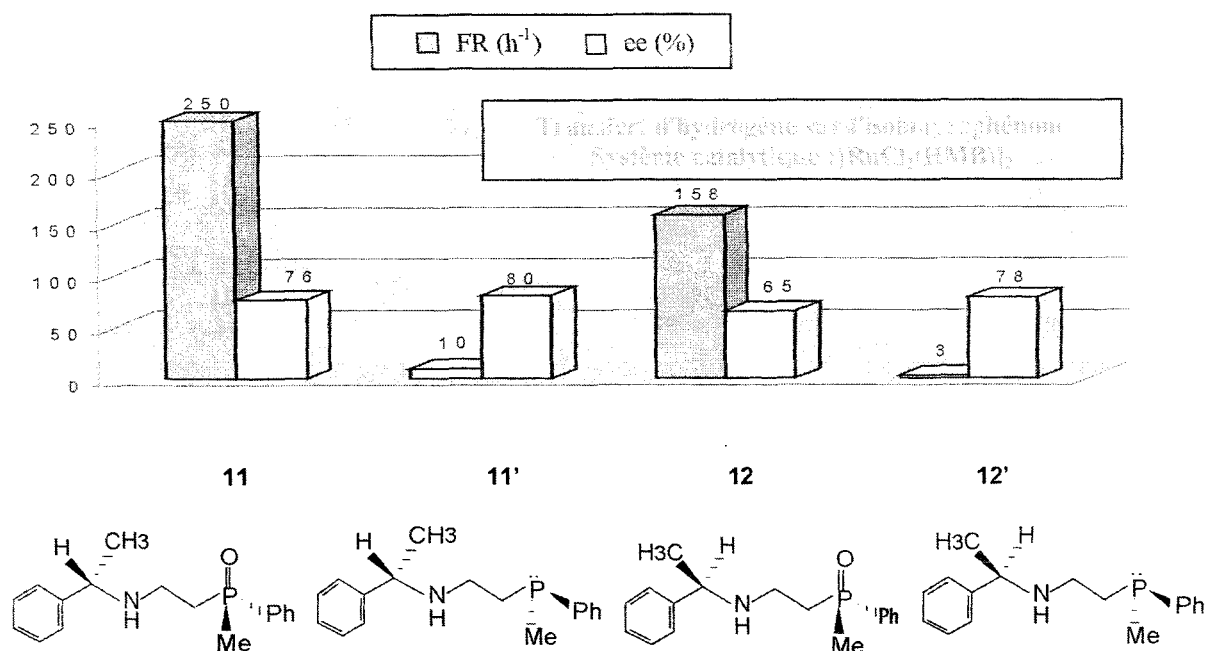


Figure 21 : Comparaison des valeurs de FR entre les oxydes de  $\beta$ -aminophosphines et les  $\beta$ -aminophosphines



La valeur de FR calculée lors de l'hydrogénation de l'*isobutyrophénone*, qui donne les meilleurs résultats en termes d'énantiosélectivité, est plus basse et égale à  $250 \text{ h}^{-1}$  pour le ligand **11** et à  $158 \text{ h}^{-1}$  pour ligand **12** (figure 22).

Figure 22 : Les meilleurs résultats obtenus en hydrogénation par transfert sur l'isobutyrophénone en présence de  $[\text{Ru}(\text{HMB})\text{Cl}_2]_2$



L'activité catalytique plus élevée dans le cas des ligands oxydés n'est pas à ce jour réellement rationalisée. Nous essaierons néanmoins dans le dernier chapitre de proposer une explication à ces résultats en se basant sur des mécanismes réactionnels en accord avec les résultats expérimentaux. Le même niveau d'induction asymétrique obtenu en présence des ligands de type oxyde de phosphine et phosphine permet de supposer que les deux ligands se trouvent coordonnés au métal de façon similaire et par conséquent que l'oxygène de la fonction P=O se trouve, sinon lié, tout du moins très proche du centre métallique ; les 47% d'excès énantiomérique obtenus avec le ligand **14** en transfert d'hydrogène sur l'isobutyrophénone (tableau 9 ; entrée 7) confirme aussi la possibilité de coordination du P=O au ruthénium.

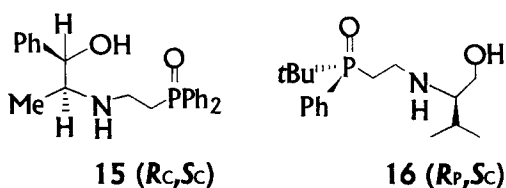
## 6. Les autres ligands contenant des centres de chiralité situés sur l'atome de carbone et sur l'atome de phosphore

En plus de ces ligands dérivés de l' $\alpha$ -phényléthylamine, les autres oxydes de  $\beta$ -aminophosphines synthétisés ont aussi été testés en transfert d'hydrogène sur l'acétophénone.

Tout d'abord, nous avons utilisé des dérivés d'aminoalcools (éphédrine et valinol) substitués par les oxydes de phosphines (figure 23).



figure 23 : Structures des ligands 15 et 16



Les résultats sont regroupés dans le tableau 19.

**Tableau 19 :** Hydrogénation de l'acétophénone en présence des ligands dérivés des aminoalcools **15** et **16** en présence de  $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2$

entrée	ligand	temps (h)	conv. (%)	ee (%)	conf.
1	<b>15</b>	0,5	94	93	<i>R</i>
2	<b>16</b>	17	76	39	<i>R</i>

$\text{S/Ru/L/KOH} = 200 : 1 : 2 : 5$ ,  $[\text{S}] = 0,1 \text{ M}$ ,  $\text{T} = 20^\circ\text{C}$

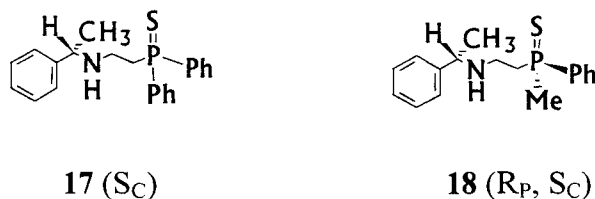
La réduction de l'acétophénone en présence du dérivé de l'éphédrine substituée par l'oxyde de diphenylphosphine **15** associé au  $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2$  conduit à une bonne conversion (94%) et aussi à une bonne énantiosélectivité (93%, entrée 1). Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par Noyori<sup>37</sup> ( $t=1\text{h}$ ,  $\text{conv.}=95\%$ ,  $\text{ee}=91\%$ ) qui utilise directement l'éphédrine comme ligand et il semble vraisemblable que seul l' aminoalcool joue un rôle dans la catalyse, le groupement oxyde de phosphine n'intervenant qu'au niveau de l'activité qui est plus faible dans notre cas.

Un autre ligand de ce type est le valinol substitué par l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine **16**. Ce ligand permet d'obtenir 76% de conversion et 39% d'ee (tableau 14, entrée 2). Là encore, le résultat est le même que celui obtenu seulement en présence de l' aminoalcool simple. La présence de la fonction  $\text{P}=\text{O}$  n'a modifié ni l'activité ni la stéréosélectivité de la réaction.

Dans ce cas encore, ce sont certainement les groupements OH et NH qui conduisent à la formation du métallacycle avec le ruthénium. L'oxyde de phosphine se trouve alors éloigné de la sphère de coordination du métal et ne joue donc plus aucun rôle.

Ensuite nous avons testé en transfert d'hydrogénation sur l'acétophénone deux ligands possédant une fonction thiophosphorée (figure 22). Les résultats sont regroupés dans le tableau 20.

figure 24 : Structures des ligands 17 et 18

**Tableau 20** : Hydrogénation de l'acétophénone en présence de ligands sulfurés **17** et **18** et de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ 

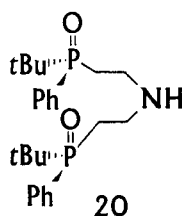
entrée	ligand	temps (h)	conv. (%)	ee (%)	conf.
1	<b>17</b>	0,5	95	38	<i>R</i>
2	<b>18</b>	24	6	7	<i>R</i>

<sup>[a]</sup>S/Ru/L/KOH = 100 : 1 : 2 : 5, [S] = 0,1 M, T = 20°C

Le ligand **17** substitué par deux groupements phényles sur le phosphore donne après une demie-heure 95% de conversion et 38% d'ee (tableau 20). Ces résultats sont meilleurs que ceux obtenus en présence du ligand oxydé correspondant (tableau 1 ; entrée 1). Le changement d'un groupement phényle par un substituant méthyle conduit au ligand **18** qui cette fois-ci est inactif (6% de conversion et 7% d'ee - entrée 2). Cette très grande différence de comportement entre les ligands P=S et P=O est intéressante et nécessiterait une attention particulière.

Nous avons aussi examiné le ligand tridentate **20** comportant deux fonctions oxyde de phosphine optiquement pures et une fonction amine (figure 23). Ce ligand a été testé en transfert d'hydrogène de l'acétophénone en présence du  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  comme précurseur catalytique conformément aux travaux de Zhang.<sup>53</sup> Néanmoins la conversion est modeste, 37% après 44 heures et l'énantiosélectivité faible. (< à 10%)

figure 25 : Structure du ligand 20



\* \* \* \* \*

Les résultats montrent que les oxydes de  $\beta$ -aminophosphines permettent d'obtenir de bien meilleures activités que les  $\beta$ -aminophosphines. Ils présentent de plus l'avantage d'être plus stables. Par la suite, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à leur mode d'action au sein du cycle catalytique. Pour ce faire, nous avons étudié la coordination éventuelle de ces composés sur le centre métallique.

Chapitre VI  
Coordination du groupement P=O sur un  
métal de transition  
Mécanismes proposés

D'après les résultats que nous avons obtenus en catalyse avec les ligands oxydes de  $\beta$ -aminophosphines, nous avons déjà suggéré la participation "active" du groupement P=O au sein de l'espèce active. Deux faits majeurs vont dans ce sens :

1- L'utilisation de ligands optiquement purs avec un seul centre d'asymétrie situé sur l'atome de phosphore conduit à des alcools chiraux.

2- La modification de l'environnement du phosphore en changeant les substituants conduit à des résultats catalytiques différents.

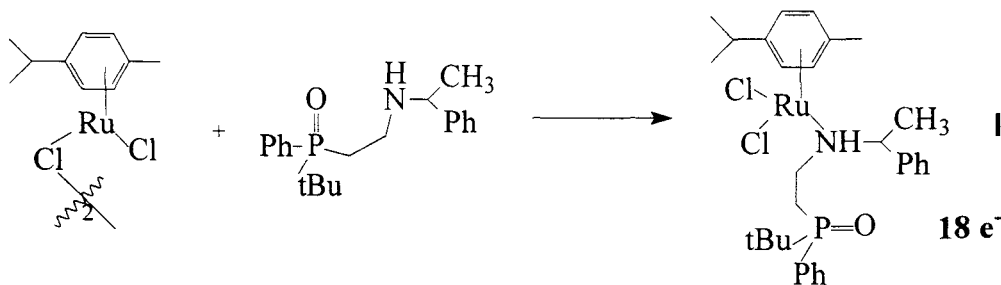
De plus la littérature relate quelques exemples de coordination effective de l'oxygène d'un oxyde de phosphine sur différents métaux et en particulier sur le ruthénium.

Nous avons donc cherché à développer les synthèses des complexes précurseurs entre le ruthénium et nos ligands et à effectuer leurs caractérisations par des méthodes spectroscopiques. Nous nous sommes focalisés sur le ligand **8** comportant un *tert*iobutyle sur le phosphore qui a donné de bons résultats catalytiques et qui est le plus accessible.

## 1 Coordination du groupement P=O sur le ruthénium en RMN

De la même façon que Noyori a réussi à isoler le précurseur par réaction entre le  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$  et le ligand TsDPEN, nous avons cherché à préparer un complexe similaire par réaction entre le ruthénium et le ligand **8**. Nous avons tout d'abord chauffé le mélange du précurseur ruthénié et du ligand dans l'isopropanol (schéma 36). Après évaporation du solvant et recristallisation dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éther (1/1), nous avons obtenu une poudre marron qui correspond au précurseur ruthénié clivé **I**.

Schéma 36

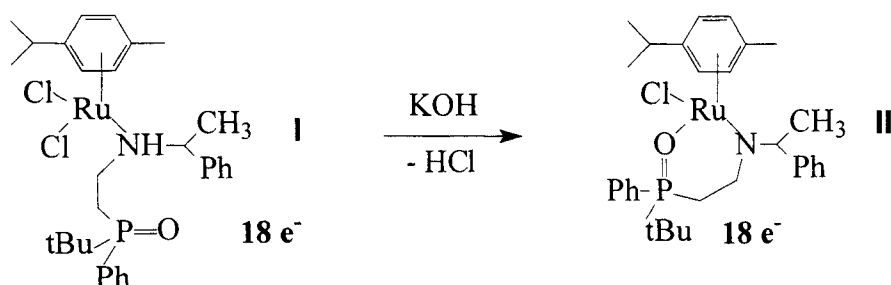


De nombreuses tentatives de cristallisation ont été effectuées mais se sont toujours révélées infructueuses.

L'étude RMN en  $^{31}\text{P}$  du composé obtenu permet de conclure à la formation du complexe **I**. En effet les déplacements chimiques du phosphore sur le ligand libre et sur le complexe sont quasi identiques et respectivement égaux à 49 et 51 ppm ce qui nous indique que la partie P=O est toujours libre. De plus l'analyse du spectre RMN du  $^1\text{H}$  montre que le déplacement chimique de l'hydrogène lié à l'azote est différent dans le ligand libre et celui coordonné passant respectivement d'une valeur de 2,49 ppm à 1,55 ppm. Ce blindage de l'ordre de 0,9 ppm est en accord avec les données de Noyori pour la coordination de la TsDPEN sur le ruthénium : en effet, pour la (S,S)-TsDPEN libre, l'hydrogène fixé sur l'azote a un déplacement de 4,05 ppm tandis que celui coordonné sur le ruthénium résonne à 3,26 ppm.

Par la suite nous avons ajouté un équivalent de potasse afin d'effectuer la chélation du ligand sur le ruthénium selon le schéma 37.

schéma 37

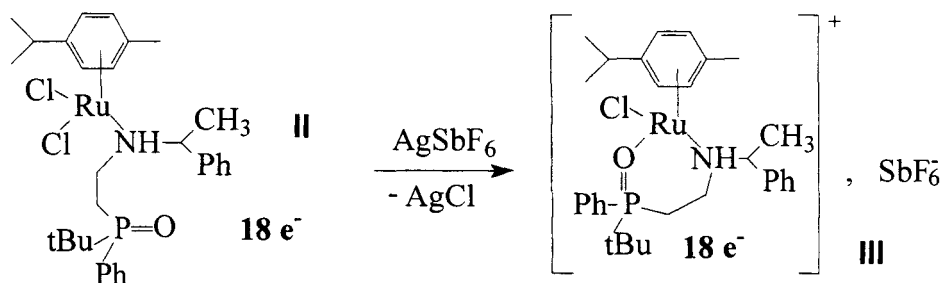


L'analyse du spectre de RMN du  $^{31}\text{P}$  n'a cependant pas permis de conclure à la formation de **II** puisqu'aucune modification du déplacement chimique du phosphore n'a été observée. L'ajout d'un excès de KOH ou de triéthylamine comme décrit par Noyori n'a pas non plus conduit *a priori* à l'espèce souhaitée.

Nous avons cependant observé en présence de  $\text{AgSbF}_6$  l'apparition d'un signal à 65 ppm en plus du signal à 49 ppm. La valeur de 65 peut correspondre au phosphore d'une fonction P=O liée au ruthénium d'après les valeurs données par Faller pour ses complexes (68,5 ppm pour P(V) dans  $[(\eta^6\text{-Cy})\text{RuCl}(\eta^2\text{-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P(O)Ph}_2)]\text{-}[\text{SbF}_6]$ )<sup>106</sup>. Il semblerait donc qu'un équilibre existe entre l'espèce monodentate **II** et l'espèce bidentate **III**, (schéma 38).

Cet équilibre se trouve néanmoins déplacé nettement en faveur du complexe **II**. Le ratio entre les deux calculé d'après le spectre RMN du  $^{31}\text{P}$  est en effet de 85/15 : **II/III**.

Schéma 38



Malheureusement, ni le complexe **II** ni le **III** n'ont pu être cristallisés.

Enfin, nous avons additionné de la potasse sur le mélange soit en quantité équimolaire, soit en excès afin d'obtenir le composé actif à 16 électrons. Placé en présence de la propiophénone dans les conditions de catalyse, nous avons obtenu l'alcool correspondant avec un excès énantiomérique de 39% (valeur obtenue par réaction "classique" : 35%). On peut donc penser que ces espèces ruthéniées sont bien les précurseurs dans le cycle catalytique.

Ces résultats ne nous permettent pas de conclure définitivement sur la coordination de la fonction oxyde de phosphine sur le ruthénium mais le caractère bidentate du ligand apparaît fort probable soit à un instant donné dans le cycle catalytique soit en équilibre avec un complexe monodentate.

Nous avons néanmoins pu mettre en évidence la coordination d'un oxyde de phosphine sur le platine, métal qui a été décrit dans la littérature avec ce type de coordinat. Nous présentons dans le paragraphe suivant les résultats obtenus.

## 2 Coordination du groupement P=O sur le platine en RMN

Nous avons donc étudié le mode de coordination des oxydes de phosphines en utilisant le platine comme métal. En effet, ce dernier présente plusieurs avantages : des complexes

similaires ont déjà été décrits dans la littérature<sup>104, 105</sup> et l'analyse des spectres RMN du  $^{31}\text{P}$  est facilitée par le couplage existant entre le  $^{31}\text{P}$  et le  $^{195}\text{Pt}$ .

Nous avons donc fait réagir le ligand **7** (diphénylphosphinylé) et le **12** contenant un méthyle sur le phosphore avec  $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$  ou  $\text{PtCl}_2(\text{COD})$  dans le chloroforme. Dans le tableau 21 nous rassemblons les déplacements chimiques observés pour les différents complexes en solution.

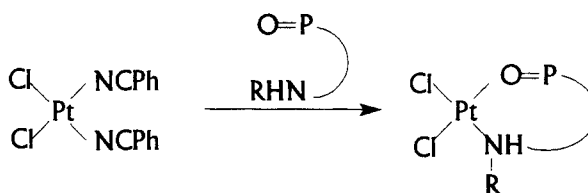
**Tableau 21** : Déplacements chimiques des complexes du Pt en solution par RMN dans  $\text{CDCl}_3$

entrée	ligand	Précurseur catalytique	$\delta^{31}\text{P}$	
			Ligand libre	précurseur + ligand
1	<b>7</b>	$\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$	32	33,5
2	<b>12</b>	$\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$	36,8	52,3

En présence du ligand **7**, les déplacements chimiques du phosphore entre le ligand libre et celui dans le complexe sont identiques. On peut donc supposer que le ligand **7** ne se trouve pas coordonné par le groupement P=O et *a priori* seule l'amine se trouve coordonnée par déplacement d'un benzonitrile.

Par contre avec le ligand **12** qui présente une chiralité sur l'atome de phosphore, nous avons observé un  $\Delta\delta$  de 15,5 ppm. Cette valeur est en accord avec les données de Buono<sup>104</sup> sur la coordination bidentate de son ligand BPPO sur le platine. Dans son cas, il faut noter que l'addition d'un sel d'argent du type  $\text{AgBF}_4$  est nécessaire pour induire ce mode de coordination. En effet si le complexe est neutre, Buono n'observe pas de coordination du P=O. Les déplacements chimiques entre la BPPO "libre" et celle coordonnée sont très différents, à savoir avec un  $\Delta\delta$  variant de 10,7 à 16,7 ppm. Au vu de ces valeurs, on peut donc concevoir que dans notre cas la fonction P=O est effectivement coordonnée au platine avec le ligand **12** conduisant à un complexe décrit dans le schéma 39.

**Schéma 39**

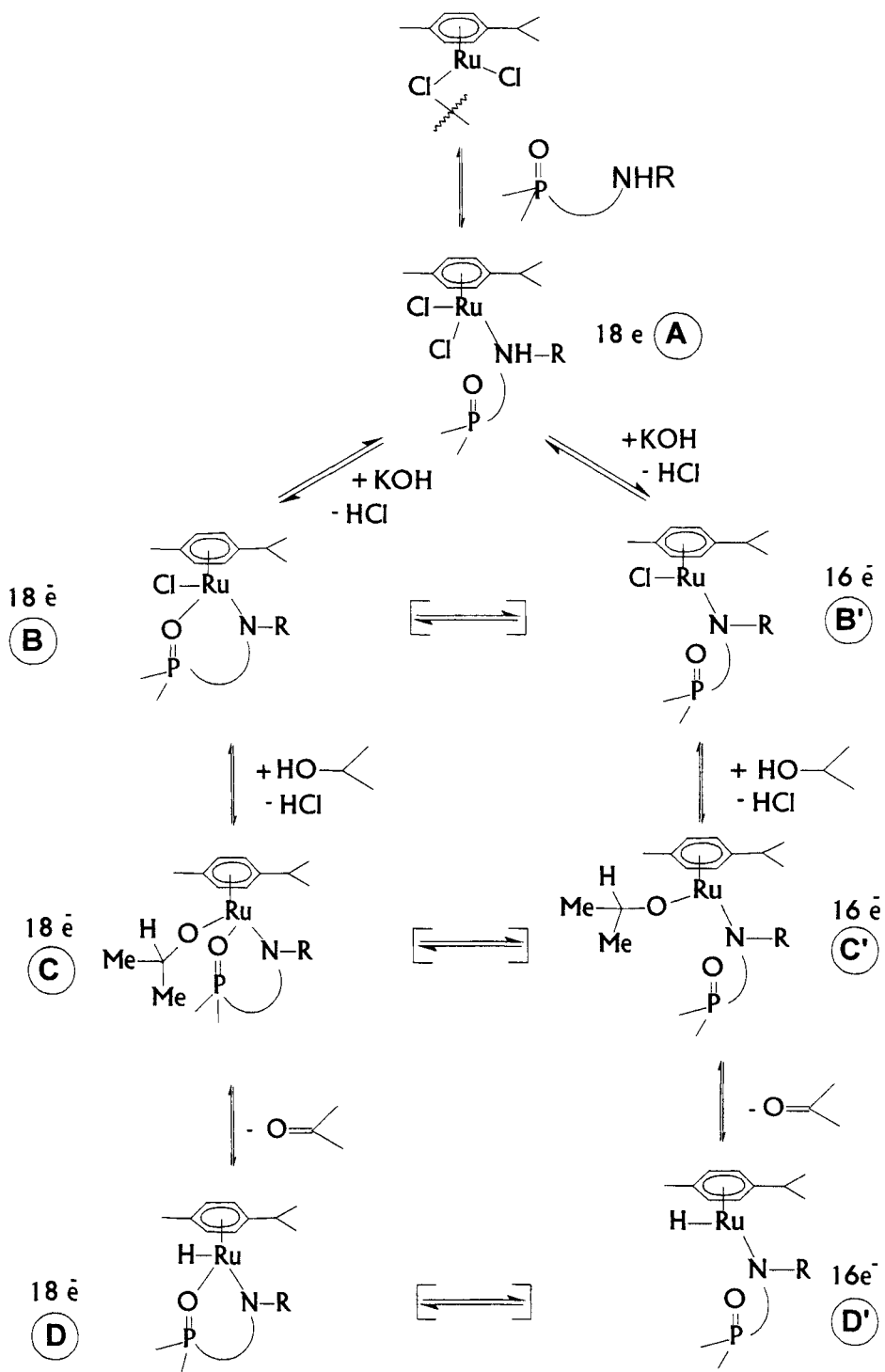




### 3 Cycles catalytiques proposés

A partir de nos observations expérimentales, des hypothèses mécanistiques basées sur les travaux de Noyori peuvent être proposées. Nous avons envisagé l'existence de différents chemins réactionnels, l'un faisant intervenir l'oxyde de  $\beta$ -aminophosphine comme ligand chélatant, l'autre laissant la fonction P=O libre. Ces deux voies existeraient de façon concomitantes. La première partie des cycles catalytiques est décrite dans le schéma **40**.

Schéma 40



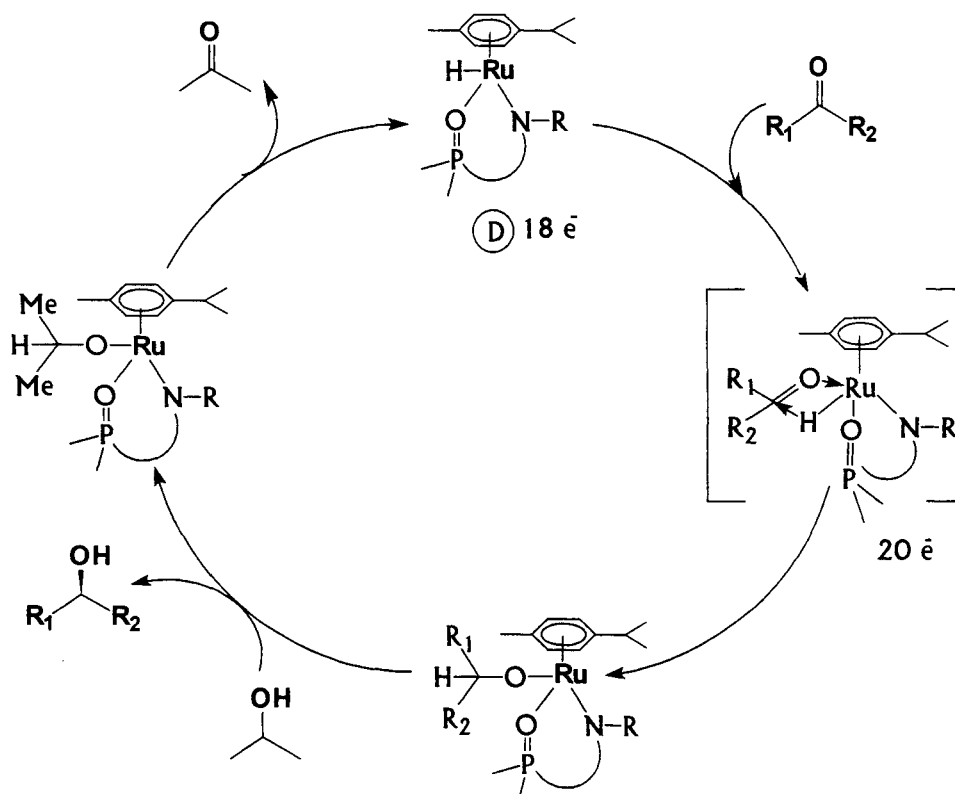
La première étape correspond au clivage du dimère ruthénié  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  en présence du ligand et à la formation d'une espèce à 18 électrons (**A**).

En fonction de la chélation effective ou non du ligand, deux routes similaires sont à envisager. Après ajout de la potasse, il y a alors élimination de l'acide chlorhydrique et formation d'une liaison  $\sigma$  Ru-N (**B** ou **B'**). La substitution du chlore par l'alcool *isopropylique*, suivie de l'élimination de l'acétone conduit alors à l'hydruire de ruthénium, intermédiaire clé du cycle catalytique (**D** ou **D'**).

A ce niveau du cycle, on peut considérer que l'effet chélatant du ligand confère une stabilité au précurseur catalytique et que l'espèce **D** à 18  $e^-$  pourrait être majoritaire.

A partir de **D**, le schéma 41 décrit un premier cycle catalytique.

Schéma 41

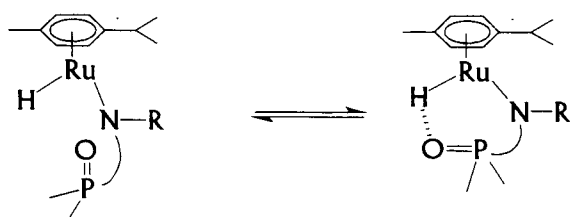


L'association de la cétone prochirale conduit à un intermédiaire à  $20e^-$  peu stable. Son évolution par insertion de la cétone dans la liaison Ru-H vers un alcoxyruthénium, suivie de l'élimination de l'alcool chiral permet de retrouver l'hydruire initial.

La formation de cet intermédiaire à  $20e^-$  nous permet néanmoins de justifier l'activité plus importante obtenue dans le cas des oxydes de phosphines par rapport aux phosphines. En effet, si l'on considère que l'insertion de la cétone dans la liaison hydruure comme une réaction nucléophile du Ru-H avec le carbonyle, la présence d'une phosphine sur le métal favorise la rétrodonation du métal vers les orbitales d vides du phosphore ce qui diminue le caractère "hydruure" de l'hydrogène et défavorise par là même la réaction. Par contre dans le cas des ligands oxydés, la rétrodonation étant quasi inexistante, le caractère hydruure de l'hydrogène est renforcé ce qui explique une activité plus importante dans ce cas-là. En définissant qu'effectivement l'activité est liée au caractère nucléophile de la liaison Ru-H, on comprend alors l'effet néfaste du ligand diphénylphosphinylé comparativement aux autres coordinats oxydés puisque dans ce cas le caractère donneur du ligand est diminué et donc le caractère hydruure de l'hydrogène lié au ruthénium. On peut de plus concevoir une gêne stérique plus importante autour du ruthénium lorsque le phosphore est directement coordonné sur le métal du fait de la présence des substituants méthyle et phényle.

Si l'on part de l'espèce à  $16 e^-$  il est facile de concevoir l'association de la cétone prochirale pour conduire à une espèce à  $18 e^-$ , puis par un chemin similaire à celui décrit dans le schéma 41, l'alcool chiral peut être obtenu. Dans ce cas, cette hypothèse justifie alors difficilement les stéréosélectivités obtenues dans le cas des ligands dont la chiralité est portée par le phosphore. En effet, si l'oxygène n'est pas lié au ruthénium, la chaîne carbonée du ligand est flexible et le P=O peut se trouver éloigné de la sphère de coordination. C'est pourquoi nous envisageons dans ce cas l'existence d'une liaison hydrogène entre l'hydruure de ruthénium et l'oxygène de l'oxyde de phosphine comme décrit dans le schéma 42. Celle-ci rigidifierait la structure de l'intermédiaire et laisserait le phosphore à proximité du centre métallique. Malheureusement devant la complexité des mélanges réactionnels et la difficulté d'effectuer des analyses spectroscopiques sur des solutions diluées, nous n'avons pas pu confirmer cette hypothèse.

Schéma 42



Parmi les différentes hypothèses formulées, aucune n'a de caractère exclusif. En effet, les différents intermédiaires peuvent exister en même temps et les résultats observés d'un point de vue activité ou énantiosélectivité dépendent de leur vitesse de formation et de leurs énergies des états de transition.

# Chapitre VII

## Conclusion générale

En conclusion, nous avons atteint deux objectifs dans cette étude.

Tout d'abord, nous avons synthétisé une nouvelle classe de composés optiquement purs de type oxyde de  $\beta$ -aminophosphines. Pour cela, nous avons mis au point puis optimisé une méthode de résolution de l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine racémique en ses deux énantiomères avec des puretés optiques allant jusque 100 %. Ces oxydes secondaires ont ensuite été transformés en leurs dérivés vinyliques. L'addition de ces derniers à des amines primaires a conduit aux oxydes de  $\beta$ -aminophosphines désirés. L'utilisation d'eau comme solvant dans ces réactions d'addition a permis d'obtenir des rendements allant jusque 100%. Les oxydes de  $\beta$ -aminophosphines synthétisés sont stables en présence d'eau et d'air.

Ensuite, nous avons montré que les oxydes de  $\beta$ -aminophosphines sont des ligands actifs en transfert d'hydrogène sur des cétones arylées simples. En présence de complexes du ruthénium, ils ont formé des systèmes catalytiques ayant de bonnes activités (jusqu'à 100% de conversion en quelques minutes) et de hautes énantiosélectivités (jusqu'à 84% d'ee).

Nos études montrent que la chiralité sur l'atome de phosphore a une influence sur l'énantiosélectivité. En présence de ce seul centre chiral, un ee de 47% a été atteint. Cette valeur est nettement améliorée si un deuxième centre est présent à proximité de l'amine. De plus nous avons montré que nos coordinats oxydés sont nettement plus actifs que leurs homologues réduits dans nos conditions de catalyse.

Ce travail démontre bien que les oxydes de phosphines peuvent être des ligands attractifs pour la catalyse asymétrique et méritent un développement plus détaillé, en particulier leurs utilisations dans d'autres réactions de catalyse homogène asymétrique telles l'hydrogénation ou l'hydroformylation d'oléfines doivent être envisagées.

Chapitre VIII  
Partie expérimentale



## 1. Matériel et analyses

### 1.1 Rampe

Les synthèses des phosphines ont été effectuées sous atmosphère d'argon. Les autres réactions organiques ne sont pas sensibles à l'air et à l'humidité et elles ont été réalisées dans des conditions normales.

Les tests catalytiques et les synthèses organométalliques ont été réalisées sous atmosphère inerte à l'aide d'une rampe mixte vide-azote (azote U ; Air Liquide).

### 1.2 Solvants

Le méthanol, l'*isopropanol* et le benzène anhydres sont obtenus par distillation sur  $\text{CaH}_2$  sous azote et sont ensuite stockés en tube de Schlenk. Le chloroforme a été distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  et l'acétone sur  $\text{CaSO}_4$ . Le THF et l'heptane ont été préalablement séchés sur  $\text{CaCl}_2$ , déperoxydés par passage sur alumine basique puis distillés sur un amalgame sodium/potassium. L'éther diéthylique anhydre a été obtenu par distillation sur sodium métallique. La triéthylamine est préalablement séchée sur KOH puis distillée sous azote.

### 1.3 Analyses

Les spectres RMN ont été obtenus sur un appareil BRUKER AC 300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) et RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) sont réalisés, sauf précision, à 23°C et sont référencés par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutérié ( $\text{CDCl}_3$ ).

Les analyses CPG ont été réalisées sur un appareil Chrompack CP 9001 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne chirale Chirasil-DEX CB (25m x 0,25 mm, Chrompack) alimentée avec de l'hydrogène U comme gaz vecteur.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à 25°C soit sur un polarimètre Perkin Elmer 241 MC dans une cellule de 0,05 dm soit sur un Perkin Elmer 343 dans une cellule de 1 dm.

## 2. Substrats

Les substrats commerciaux sont utilisés sans purification supplémentaire. Les oxydes de phosphines, l'oxyde de diphenylphosphine<sup>138</sup>, l'oxyde de phenylméthylvinylphosphine<sup>118</sup> et la *trans*-(1,2)-cyclohexyldiamine<sup>148</sup> sont obtenus selon des modes opératoires décrits dans la littérature.

## 3. Procédure de transfert d'hydrogène<sup>74</sup>

Une solution composée de  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$  (6,2 mg ; 0,01 mmol) et de (+)-(*R<sub>p</sub>,S<sub>C</sub>*)-oxyde de *tert*-butylphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]phosphine (**8**) (13,1 mg ; 0,04 mmol) dans l'*isopropanol* (5 ml) est portée à 80°C pendant 20 min. Après refroidissement de la solution colorée en rouge dans le cas des ligands de type oxyde de phosphine ou en orange pour les autres ligands, la cétone aromatique (2 mmol) dans l'*isopropanol* (14 ml) est additionnée. L'ajout final d'*isopropylate* de potassium (1 ml ; 0,12 M dans l'*isopropanol* ; 0,12 mmol) constitue le début (temps  $t_0$ ) de la réaction. L'évolution de la réaction est suivie en analysant des prises d'essais par CPG.

Conditions d'analyse : les conversions et les énantiosélectivités ont été déterminées par chromatographie phase gazeuse sur un chromatographe CP-9003 (Chrompack) muni d'un détecteur FID et avec une colonne chirale Chirasil-DEX CB de longueur 25 mètres. Les conditions d'analyse sont  $P(\text{H}_2) = 0,8$  bar et  $T = 115^\circ\text{C}$ . Seul l'excès énantiomérique de la  $\beta$ -tétralone a été déterminé par HPLC sur une colonne chirale Chirapak AD,  $\lambda = 254$  nm, hexane/*i*PrOH : 0,49 / 0,01 ml/mn,  $t_R = 22,5$  et 28,4 mn).

Les configurations absolues sont attribuées à l'aide d'échantillons optiquement purs ou grâce aux données de la littérature.

<sup>138</sup> a) Yuanyao, X. ; Jiawhi, X. ; Huiju, G. ; *Synthesis* **1986**, 8, 691-692

b) Bildstein, B. ; Fritw, S. ; *Phosphorus, Sulfur* **1990**, 47, 341-347

<sup>148</sup> Galsbol, F. ; Steenbol, P. ; Sondergaard, B. ; Sorensen, *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 9

<sup>118</sup> Bodalski, R. ; Rutkowska-Olma, E. ; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron* **1981**, 36, 2353

<sup>74</sup> Noyori, R. ; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97

## 4. Synthèses organiques

### 4.1. Synthèse du *tert*-butylphénylphosphine 5 racémique

L'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine 5 racémique a été obtenu selon une méthode décrite dans la littérature.<sup>126</sup>

Dans un ballon de 2000 ml comportant une ampoule à brome, un agitateur, un réfrigérant et le thermomètre, le magnésium (38,8 g ; 1,6 mol) et un cristal d'iode sont placés dans 200 ml d'éther éthylique. Ensuite le chlorure de *tert*-butyle (148 g ; 1,6 mol) dans 100 ml d'éther éthylique est ajouté goutte à goutte pendant 5 heures sous azote. La dichlorophénylphosphine (71,2 g ; 0,4 mol) dans d'éther éthylique (100 ml) est alors ajoutée goutte à goutte entre -10°C et -15°C. L'ensemble est ensuite agité pendant une heure à cette même température puis une heure à température ambiante. Ensuite une solution à 25% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (600 ml) est ajoutée avec une précaution. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite par 5 x 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Toutes les solutions organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Les solvants sont éliminés par distillation. Le produit est purifié par distillation sous vide 105-110°C/0,1 mmHg. Rdt = 96%, cristaux blancs ; F = 46°C ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): δ = 48,6 ppm ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,25 (d, J = 7 Hz, 9H) ; 4,35 (s, 1H) ; 7,4-7,6 (m, 5H)

### 4.2. Résolution du *tert*-butylphénylphosphine 5 en énantiomères :

L'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine 5 racémique (53 g ; 0,291 mol) et l'acide tartarique dibenzoylé, le *L*-DBTA, (110,5 g ; 0,291 mol) sont dissous dans un mélange benzène/acétone (4:1) (780 ml) porté à reflux. Après refroidissement et attente de la solution pendant 17 heures à température ambiante, de grands cristaux blancs parallélépipédiques sont récupérés par filtration et lavés avec un mélange benzène/acétone (4:1) : {57 g ; Rdt = 35% ; F = 176-178°C ; [α]<sub>D</sub> = -66,6° ; (c 2,5 ; MeOH) }. L'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine optiquement actif (*R*) est séparé du *L*-DBTA par lavage des cristaux du complexe en solution dans CHCl<sub>3</sub> avec une solution (4 x 300 ml) de NaOH à 5% et ensuite lavé à l'eau (1 x 200 ml). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous vide {16 g ; Rdt = 31% ; F = 48°C ; [α]<sub>D</sub> = +41,8° ; (c 2,5 ; MeOH) ; 100% d'ee ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 48,6 ppm ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,25 (d, J = 7 Hz, 9H) ; 4,35 (s, 1H) ; 7,4-7,6 (m, 5H)

<sup>126</sup> Hoffmann, H. ; Schellenbeck, P. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1134

Le filtrat issu de la première filtration a été valorisé pour obtenir l'énantiomère (*S*). Pour cela, les solvants ont d'abord été évaporés. Le mélange brut est dissout dans du benzène (500 ml) à chaud. Après refroidissement et abandon à température ambiante pendant 24 heures de la solution, de grands cristaux blancs parallélépipédiques sont isolés par filtration et lavés avec du benzène {56 g ; Rdt = 34% ; F = 137°C ;  $[\alpha]_D = -87,8^\circ$  (c 2,5 ; MeOH)}. L'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine optiquement actif (*S*) est séparé de son complexe de manière analogue à l'énantiomère (*R*). L'énantiomère (*S*) est ainsi obtenu avec le même rendement : 16 g ; Rdt = 31% ; F = 48°C ;  $[\alpha]_D = -40,4^\circ$  (c 2,5 ; MeOH) ; 96,6% d'ee; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 48,6$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,25$  (d,  $J = 7$  Hz , 9H) ; 4,35 (s, 1H) ; 7,4-7,6 (m, 5H)

#### 4.3. Synthèse du (-)-*tert*-butylphénylvinylphosphine optiquement actif 4

Une solution composée de (+)-(*R*)-*tert*-butylphénylphosphine **5** (2,72 g ; 0,015 mol), de phénylvinylsulfoxyde (2,28 g ; 0,015 mol) et de DBU (2,28 g ; 0,015 mol) dans 30 ml de toluène est agitée à température ambiante pendant 6 jours sous argon. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 18 heures. Le solvant est éliminé sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange chloroforme/méthanol (10:1). Rdt = 99%, cristaux blancs ;  $[\alpha]_D = -73^\circ$  (c 2,5 ;  $\text{CHCl}_3$ ) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 38$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,25$  (d,  $J = 15$  Hz , 9H) ; 6,2-6,8 (m, 3H) ; 7,4-7,6 (m, 5H).

*Méthode catalytique :* Le (+)-(*R*)-*tert*-butylphénylphosphine **5** (2 g ; 0,011 mole), la triéthylamine (1,5 ml ; 0,011 mole), le  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,25 mg ; 0,22 mmoles) et le toluène (8 ml) sont portés à 55-60°C pendant 2 jours. Après refroidissement, un précipité blanc est récupéré par filtration. Le filtrat de couleur brun-rouge est concentré sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle /éther éthylique (3:1). Rdt = 74%, cristaux blancs ;  $[\alpha]_D = -35,5^\circ$  (c 2,5 ;  $\text{CHCl}_3$ ) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 38$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,1-1,25$  (d,  $J = 15$  Hz , 9H) ; 6,2-6,8 (m, 3H) ; 7,4-7,6 (m, 5H).

#### 4.4. Synthèse de l'oxyde de diphénylvinylphosphine 6

L'oxyde de diphénylvinylphosphine **6** a été obtenu selon une méthode décrite dans la littérature.<sup>138</sup>

Dans un ballon de 1000 ml comportant une ampoule à brome, un agitateur et le thermomètre, le magnésium (18,25 g ; 0,75 mol) et un cristal de iode sont chauffés dans 200 ml d'éther éthylique. L'ensemble est refroidi à 0°C. Une solution de chlorure d'allyle (220 ml ; 0,5 mol) dans 200 ml d'éther éthylique est ensuite ajoutée goutte à goutte pendant 4 h puis l'ensemble est ramené à température ambiante. L'excès de magnésium est séparé. Le mélange est refroidi à 0°C et une solution de diphénylchlorophosphine (27,6 g ; 0,125 mol) dans 30 ml d'éther éthylique est ajoutée goutte à goutte. Ensuite le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 1 heure. Une solution de 50 g de NH<sub>4</sub>Cl dans 250 ml d'eau est alors ajoutée avec précaution. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite par 3 x 50 ml d'éther. Toutes les solutions organiques sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les solvants sont éliminés par distillation. La diphénylvinyldiphosphine ainsi obtenue est purifiée par distillation sous vide. Rdt = 34%.

#### *Oxydation de la diphénylvinyldiphosphine en 6*

La diphénylvinyldiphosphine en solution dans du dichlorométhane est agitée vigoureusement. Le mélange H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (1:1) est ajouté goutte à goutte. L'ensemble est agité 2 heures. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml), les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après élimination du solvant, une poudre blanche est obtenue. Rdt = 100% ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 24,3 ppm ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 6,2-6,8 (m, 3H) ; 7,4-7,8 (m, 10H).

### **4.5. Synthèse des ligands de type oxyde de β-aminophosphine**

#### **4.5.1. (+)-oxyde de diphényl[2-(α-(R)-phényléthylamine)éthyl]phosphine (7)**

Une solution composée d'oxyde de diphénylvinyldiphosphine **6** (0,1 g ; 0,44 mmol) et de (+)-(R)-(α-phényléthylamine) (3 ml ; 0,0233 mol) dans 5 ml d'eau est portée à 110°C pendant 7 jours. Les phases sont séparées, la phase organique séchée sur MgSO<sub>4</sub> et l'excès d'amine est éliminé sous vide 50°C/0,1 mmHg (Kugelrohr). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange chloroforme/méthanol (10:1). Rdt = 98%, poudre blanche, [α]<sub>D</sub> = -24,0° (c 2,5 ; MeOH) ; F = 176-177°C ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 32 ppm ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,25 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,65 (s, 1H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 7 Hz, 1H), 7,3-7,8 (m, 15H)

**4.5.2. (+)-(R<sub>P</sub>,S<sub>C</sub>)-oxyde de *tert*-butylphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]phosphine (8)**

Une solution composée d'oxyde de (+)-(R)-*tert*-butylphénylvinylphosphine **4** (0,1 g ; 0,51 mmol) et de (+)-(R)-( $\alpha$ -phényl)éthylamine (3 ml ; 0,0233 mol) dans 5 ml d'eau est chauffée à 110°C pendant 7 jours. Les phases sont séparées, la phase organique séchée sur MgSO<sub>4</sub> et l'excès d'amine est éliminé sous vide 50°C/0,1mmHg (Kugelrohr). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange chloroforme/méthanol (10 :1). Rdt = 98%, cristaux blancs ; F= 77°C ;  $[\alpha]_D = -56,6^\circ$  (c 2,5 ; CHCl<sub>3</sub>) ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 49$  ppm ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,25 (d, *J* = 14 Hz, 9H) ; 1,5 (d, *J* = 13 Hz, 3H) ; 2,15-2,3 (m, 2H) ; 2,7-2,9 (m, 2H) ; 3,57 (dd, *J* = 7 Hz, 1H) ; 7,2-7,6 (m, 10H)

Les autres ligands (**9-21**) ont été préparés de manière analogue à **8**. Cependant, pour les composés **19** et **21**, deux équivalents exactement d'oxyde de phosphine pour un équivalent d'amine ont été utilisés.

**4.5.3. (-)-(R<sub>P</sub>,R<sub>C</sub>)-oxyde de *tert*-butylphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]phosphine (9)**

Rdt = 98%, semisolide;  $[\alpha]_D = +30,6^\circ$  (c 2,5 ; CHCl<sub>3</sub>) ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 49$  ppm ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 1,25$  (d, *J* = 14 Hz, 9H) ; 1,5 (d, *J* = 13 Hz, 3H) ; 2,15-2,3 (m, 2H) ; 2,83 (m, 2H) ; 3,57 (dd, *J* = 7 Hz, 1H) ; 7,2-7,6 (m, 10H)

**4.5.4. (-)-(S<sub>C</sub>)-Oxyde de phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (10)**

Rdt = 96%, semisolide;  $[\alpha]_D = -22,0^\circ$  (c 5,3 ; CHCl<sub>3</sub>) ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 36,1$  ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 1,25$  (d, *J* = 7 Hz, 3H) ; 1,65 (d, *J* = 13 Hz, 3H) ; 1,8-2,25 (m, 3H), 2,5-2,9 (m, 2H), 3,62 (dd, *J* = 7 Hz, 1H), 7,3-7,8 (m, 10H) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 16,52$ , (d, *J* = 70 Hz), 23,89 ; 32,12 (d, *J* = 69 Hz), 40,65 ; 57,88 ; 126,29 ; 126,7 ; 128,17 ; 128,4 (d, *J* = 11,4 Hz) ; 129,65 (d, *J* = 9,2 Hz) ; 131,4 ; 133,2 (d, *J* = 95,8 Hz) ; 144,6

**4.5.5. (+)-(S<sub>P</sub>,S<sub>C</sub>)-oxyde de phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (11):**

Rdt = 96%, huile jaunâtre qui cristallise dans l'éther diéthylique ; F= 77°C ;  $[\alpha]_D = +27,3^\circ$  (c 5,3 ; CHCl<sub>3</sub>) ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 36,1$  ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 1,25$  (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,65 (d, *J* = 13 Hz, 3H) ; 1,8-2,25 (m, 2H), 2,5-2,9 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,3-7,8 (m, 10H) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 16,52$ , (d, *J* = 70 Hz) ; 23,89 ; 32,12 (d, *J* = 9 Hz) ;

129,75 (d,  $J = 9$  Hz) ; 131,5 (d,  $J = 2$  Hz) ; 133,8 (d,  $J = 96$  Hz) ; 144,9. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 16,35$ , (d,  $J = 69,8$  Hz), 23,71 ; 31,8 (d,  $J = 69,3$  Hz), 40,65 ; 57,88 ; 126,29 ; 126,7 ; 128,17 ; 128,4 (d,  $J = 11,4$  Hz), 129,65 (d,  $J = 9,2$  Hz), 131,4 ; 133,2 (d,  $J = 95,8$  Hz), 144,6

#### 4.5.6. (+)-(S<sub>P</sub>,R<sub>C</sub>)-oxyde de phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (12) :

Rdt = 98% ; huile incolore  $[\alpha]_{\text{D}} = -56,1^\circ$  (c 3,2 ;  $\text{CHCl}_3$ ) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 36,1$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,23$  (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,65 (d,  $J = 13$  Hz, 3H) ; 1,8-2,2 (m, 2H), 2,5-2,87 (m, 2H), 3,65 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,3-7,75 (m, 10H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 16,35$ , (d,  $J = 69,8$  Hz), 23,71 ; 31,8 (d,  $J = 69,3$  Hz), 40,65 ; 57,88 ; 126,29 ; 126,7 ; 128,17 ; 128,4 (d,  $J = 11,4$  Hz), 129,65 (d,  $J = 9,2$  Hz), 131,4 ; 133,2 (d,  $J = 95,8$  Hz), 144,6

#### 4.5.7. (+)-(R<sub>P</sub>)-oxyde de (*N*-éthanolamine)éthylphényl*tert*-butylphosphine (13)

Rdt = 95% ; huile incolore  $[\alpha]_{\text{D}} = +40,4^\circ$  (c 3,2 ;  $\text{CHCl}_3$ ) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 48$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,23$  (d,  $J = 16$  Hz, 9H) ; 2,1-2,25 (m, 2H), 2,5 (m, 2H) 2,75-2,87 (m, 2H) ; 2,95-3,1 (m, 2H) ; 3,2-3,3 (s, 1H) ; 7,3-7,75 (m, 5H)

#### 4.5.8. (+)-(R<sub>P</sub>)-oxyde de 2-(*N*-benzylamine)éthylphényl*tert*-butylphosphine (14)

Rdt = 95% ; huile incolore  $[\alpha]_{\text{D}} = +38,4^\circ$  (c 3,2 ;  $\text{CHCl}_3$ ) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 49,5$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,23$  (d,  $J = 16$  Hz, 9H), 1,65 (d,  $J = 13$  Hz, 2H) ; 1,8-2,2 (m, 2H), 2,5-2,87 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 7,2-7,36 (m, 5H) ; 7,42-7,56 (m, 3H) ; 7,65-7,75 (m, 2H).

#### 4.5.9. 2-[2-(Diphénylphosphinoyl)éthylamine]-1-phénylpropan-1-ol (15)

Rdt = 85% ; huile incolore  $[\alpha]_{\text{D}} = -32^\circ$  (c 3,2 ;  $\text{CHCl}_3$ ) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 31$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,8-0,9$  (d,  $J = 7$  Hz, 3H) ; 2,35-2,5 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,9-3 (m, 1H), 3,7-3,9 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 5H) ; 7,25-7,55 (m, 10H)

#### 4.5.10. 2-[2-(*tert*-butylphénylphosphinoyl)éthylamine]-3-méthylbutan-1-ol (16)

Rdt = 95% ; huile incolore  $[\alpha]_D = +48,0^\circ$  (c 3,2 ;  $\text{CHCl}_3$ ) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 50$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,9$  (d,  $J = 7$  Hz , 6H) ; 1,23 (d,  $J = 16$  Hz , 9H) ; 1,65-1,75 (m , 1H) ; 2,25-2,45 (m, 1H), 2,6-2,87 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,9 (d, 2H), 7,3-7,55 (m, 5H)

#### 4.5.11. bis-[2-(*tert*-butylphénylphosphinoyl)-éthyl]benzylamine (19)

Rdt = 43% ; huile incolore  $[\alpha]_D = +6,1^\circ$  (c 2,9 ; MeOH) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 47,6$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,23$  (d,  $J = 15$  Hz , 18H) ; 1,9-2,3 (m, 4H), 2,5-2,7 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,1-7,6 (m, 15H)

#### 4.5.12. 2-(*tert*-butylphénylphosphinoyl)éthyl]amine (20)

Ce composé a été obtenu en réduisant **19** par l'hydrogène moléculaire en présence de palladium déposé sur charbon : le composé **19** (0,11 g ; 0,21 mmol), le palladium sur charbon (70 mg ; 0,07 mmol) et le méthanol (15 ml) sont placés dans un autoclave de 50 ml qui est ensuite pressurisé sous hydrogène (5 bars). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 5 heures. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange chloroforme/méthanol (10:1) : Rdt = 72%, huile jaunâtre  $[\alpha]_D = +5,9^\circ$  (c 2,9 ; MeOH) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 48,5$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,23$  (d,  $J = 14$  Hz , 9H) ; 2,2-2,3 (m, 4H), 2,55-2,7 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1 (s, 1H), 7,35-7,6 (m, 10H)

#### 4.5.13. *N,N'*-Bis[2-(diphénylphosphinoyl)éthyl]cyclohexane-1,2-diamine (21)

Rdt = 72% ; cristaux blancs  $[\alpha]_D = +12,5^\circ$  (c 2,9 ; MeOH) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 35$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,2$  (m, 4H) ; 1,3-1,4 (m, 4H), 1,6-1,7 (m, 4H), 2,45-2,75 (m, 6H), 7,25-7,5 (m, 20H)

#### 4.5.14. [2-(diphénylphosphinothionyl)éthyl](1-phényléthyl)amine (17)

Rdt = 96%, semisolide ;  $[\alpha]_D = -26,0^\circ$  (c 2,5 ; MeOH) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 41,5$  ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,25$  (d,  $J = 7$  Hz , 3H) ; 1,8-2,25 (m, 2H), 2,5-2,9 (m, 2H), 3,62 (d,  $J = 7$  Hz , 1H), 7,3-7,8 (m, 15H)



#### 4.5.15 [2-(méthylphénylphosphinothionyl)éthyl](1-phényléthyl)amine (18)

96%, semisolide;  $[\alpha]_D = +32,0^\circ$  (c 2,5 ; MeOH) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 46$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,25$  (d,  $J = 7$  Hz , 3H), 1,65 (d,  $J = 13$  Hz , 3H) ; 1,8-2,25 (m, 2H), 2,5-2,9 (m, 2H), 3,62 (d,  $J = 7$  Hz , 1H), 7,3-7,8 (m, 10H)

### 4.6. Synthèse des $\beta$ -aminophosphines correspondantes par réduction des oxydes de $\beta$ -aminophosphines

#### 4.6.1. (-)-(S<sub>P</sub>,S<sub>C</sub>)-phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (11')

Une solution de (+)-(S<sub>P</sub>,S<sub>C</sub>)-oxyde de phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (11) (0,58 g ; 0,21 mmole) et triéthylaminé (0,98 ml, 0,7mmol) dans 15 ml de xylène est agitée sous azote. Le trichlorosilane est ajouté goutte à goutte (0,714 ml ; 0,7 mmole). L'ensemble est agité une heure à 100°C puis une heure à 120°C et est ensuite porté à reflux pendant 10 heures. 10 ml de solution à 30% de NaOH sont ajoutés et la solution est chauffée à 60°C jusqu'à décoloration totale. La phase aqueuse est extraite avec du toluène (3 x 10 ml), les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse de 30% de NaOH et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après élimination du solvant, une huile incolore est obtenue. Le produit est purifié sur colonne d'alumine Rdt = 87% ;  $[\alpha]_D = -5,6^\circ$  (c 3,2 ; CHCl<sub>3</sub>) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = -40$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,23$  (d,  $J = 7$  Hz , 3H), 1,65 (d,  $J = 13$  Hz , 3H) ; 1,8-2,2 (m, 2H), 2,5-2,87 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 7,3-7,75 (m, 10H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 16,35$ ; (d,  $J = 69,7$  Hz) ; 23,71 ; 31,8 (d,  $J = 69,3$  Hz) ; 40,65 ; 57,88 ; 126,29 ; 126,7 ; 128,17 ; 128,4 (d,  $J = 11,4$  Hz) , 129,65 (d,  $J = 9$  Hz) , 131,4 ; 133,2 (d,  $J = 96$  Hz).

#### 4.6.2. (-)-(S<sub>P</sub>,R<sub>C</sub>)-phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (12')

Le protocole expérimental est le même que celui suivi pour le (-)-(S<sub>P</sub>,S<sub>C</sub>)-phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (11') décrit précédemment. Rdt = 87% ;  $[\alpha]_D = -24,3$  (c 3,2 ; CHCl<sub>3</sub>) ; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = -40$  ppm ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,23$  (d,  $J = 7$  Hz , 6H) ; 1,75-2,0 (m, 2H), 2,4-2,7 (m, 2H), 3,65-3,8 (m, 1H), 7,3-7,75 (m, 10H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 16,35$ , (d,  $J = 69,7$  Hz) ; 23,71 ; 31,8 (d,  $J = 69,3$  Hz) , 40,65 ; 57,88 ; 126,29 ; 126,7 ; 128,17 ; 128,4 (d,  $J = 11,4$  Hz) , 129,65 (d,  $J = 9$  Hz) , 131,4 ; 133,2 (d,  $J = 96$  Hz).

#### 4.7. Oxydation en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à eau et d'une ampoule à brome, la (-)-(S<sub>P</sub>,S<sub>C</sub>)-phényl[2-(α-phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (**11'**) en solution dans du dichlorométhane est agitée vigoureusement. Le mélange H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (1:1) est ajouté goutte à goutte. L'ensemble est agité 2 heures. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml), les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après élimination du solvant, une huile incolore est obtenue. Rdt = 98% ; [α]<sub>D</sub> = +56,1° (c 3,2 ; CHCl<sub>3</sub>) ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 36,1 ppm ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,23 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,65 (d, *J* = 13 Hz, 3H) ; 1,8-2,2 (m, 2H), 2,5-2,87 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 7,0-7,6 (m, 10H) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 16,35, (d, *J* = 69,7 Hz), 23,71 ; 31,8 (d, *J* = 69,3 Hz), 40,65 ; 57,88 ; 126,29 ; 126,7 ; 128,17 ; 128,4 (d, *J* = 11,4 Hz), 129,65 (d, *J* = 9,2 Hz), 131,4 ; 133,2 (d, *J* = 95,8 Hz).

#### 4.8. Synthèse du thioacide de *tert*-butylphénylphosphine **5s**

La (*R*<sub>P</sub>) *tert*-butylphénylphosphine **5** (100 mg ; 0,549 mmol) et du soufre (35,1 mg ; 1,098 mmol) sont agités dans 7 ml d'éther diéthylique pendant 48 heures. L'éther diéthylique est ensuite évaporé et remplacé par du méthanol. L'excès de soufre est éliminé par filtration. Le produit est obtenu après évaporation du solvant sous forme d'une poudre jaune. Rdt = 100% ; [α]<sub>D</sub> = +32,8° (c 2,5 ; MeOH) ; RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 98,2 ppm ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,1 (d, *J* = 17,6 Hz, 9H), 7,35-7,5 (m, 5H) ; 7,75-7,85 (m, 1H)

### 5. Synthèses organométalliques

Tous les précurseurs catalytiques utilisés sont stables à l'air. Les complexes [Rh(COD)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, Ir(COD)Cl<sub>2</sub> et [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymène)]<sub>2</sub> sont commerciaux.

#### 5.1. Synthèse du complexe [RuCl<sub>2</sub>(HMB)]<sub>2</sub> ou di-μ-chloro-bis[η<sup>6</sup>-hexaméthylbenzène]chlororuthénium (II)]<sup>150</sup>

<sup>150</sup> Bennett, M. A. ; Matheson, T. W. ; Robertson, G. B. ; Smith, A. K. ; Tucker, P. A. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1014

Il a été synthétisé par déplacement de l'arène. Le  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$  (0,2 g ; 0,3 mmol) est agité dans de l'hexaméthylbenzène fondu (0,2 g ; 12,3 mmol) pendant 2 heures à une température supérieure à 170°C. L'excès d'hexaméthylbenzène est éliminé par sublimation et le composé restant est lavé à l'heptane puis séché sous vide. Rdt : 49%, poudre rouge - RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,03$  (s ; 18 H ; 6  $\text{CH}_3$ ). - RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 16,85$  (6  $\text{CH}_3$ ), 132,08 (6  $\text{C}_q$ ).

## 5.2. Synthèse du complexe $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$ ou bis(benzonitrile)dichloroplatine

Le mélange de chlorure de platine (0,5 g ; 1,88 mmol) et de benzonitrile (13 ml, 0,127 mol) est agité à 110°C sous azote jusqu'à dissolution complète. Le milieu réactionnel est filtré à chaud. Après refroidissement, une poudre jaune du complexe  $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$  est formée. Le produit est lavé à l'hexane : Rdt = 90% RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7,4\text{-}7,8$

## 5.3. Intermédiaires catalytiques

### 5.3.1. $\text{PtCl}_2\{(\text{S}_P, \text{R}_C)\text{-oxyde de phényl[2-(\alpha\text{-phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine}\}$

Un mélange composé de  $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$  (118 mg ; 0,25 mmol) et (+)- $(\text{S}_P, \text{R}_C)$ -oxyde de phényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]méthylphosphine (**12**) (71,7 mg ; 0,25 mmol) et du toluène (16 ml) est porté à 55°C pendant 2,5 h. Le produit obtenu a été analysé par RMN  $^{31}\text{P}$  en solution. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 36,8$  ppm ; 52,3 ppm

### 5.3.2. $\text{PtCl}_2\{\text{oxyde de diphényl[2-(\alpha\text{-phényléthylamine)éthyl]phosphine}\}$

Un mélange composé de  $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$  (118 mg ; 0,25 mmol) et de (+)-oxyde de diphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]phosphine (**7**) (87,2 mg ; 0,25 mmol) et du toluène (16 ml) est porté à 55°C pendant 2,5 h. Le produit a été analysé par RMN  $^{31}\text{P}$  en solution. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 33,5$  ppm.

### 5.3.3. $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})\{(\text{R}_P, \text{S}_C)\text{-oxyde de } tert\text{-butylphényl[2-(\alpha\text{-phényléthylamine)éthyl]phosphine}\}]$

Un mélange de  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$  (0,122 g ; 0,4 mmol), de  $(\text{R}_P, \text{S}_C)$ -oxyde de *tert*-butylphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]phosphine} (0,131g ; 0,4 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

(10 ml) est agité 4 h à température ambiante. Le produit est analysé par RMN  $^{31}\text{P}$  en solution. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 51$  ppm.

**5.3.4.  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})\{(R_P, S_C)\text{-oxyde de } tert\text{-butylphényl}[2\text{-}(\alpha\text{-phényléthylamine)}\text{éthyl}]\text{phosphine}\}]\text{SbF}_6$**

Un mélange de  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$  (0,106 g ; 0,35 mmol), de  $(R_P, S_C)$ -oxyde de *tert*-butylphényl[2-( $\alpha$ -phényléthylamine)éthyl]phosphine} (0,114g ; 0,35 mmol), de  $\text{AgSbF}_6$  (0,119g ; 0,35 mmol) dans du dichlorométhane (10 ml) est agité 4 h à température ambiante sous azote. Le produit est analysé en solution. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 54,6$  pm (signal principal); 65,9 pm.

# Chapitre IX

## Références bibliographiques

- <sup>1</sup> Collins, A. N. ; Sheldake, G. N. ; Crosby, J. *Chirality in Industry*, 1992, Wiley, Engl., Chap. 15, p. 304
- <sup>2</sup> a) Blaser, H.-U. ; Spindler, F. *Topics in Catalysis*, 1997, 4, 275  
b) Togni, A. *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1475
- <sup>3</sup> a). Agbossou, F. ; Carpentier, J.-F. ; Hapiot, F. ; Suisse, I. ; Mortreux, A. *Coord. Chem. Rev.* 1998, 178, 1615  
b). Pasquier, C. ; Naili, S. ; Pelinski, L. ; Brocard, J. ; Mortreux, A. Agbossou, F. *Tetrahedron : Asymmetry* 1998, 9, 193  
c). Hong, C. Y. ; Kado, N. ; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 11028  
d). Taber, D. F. ; Silverberg, L. J. ; Robinson, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 6639  
e). Taber, D. F. ; Dekker, P. B. ; Silverberg, L. J. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5990
- <sup>4</sup> Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley : New York, 1994
- <sup>5</sup> Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH : New York, 1993
- <sup>6</sup> Noyori, R. ; Suga, S. ; Kawai ; Oneda, S. ; Kitamura, M ; Ogumi, N. ; Hayashi, M ; Kaneko, T. ; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* 1990, 382, 19
- <sup>7</sup> Brunel, J.-M. ; Chiodi, O. ; Faure, B. ; Fotiadu, F. ; Buono, G. *J. Organomet. Chem.* 1997, 528, 285
- <sup>8</sup> Hayashi, T. ; Matsumoto, Y. ; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 3426
- <sup>9</sup> Hinterding, K. ; Jacobsen, E. N. ; *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2164
- <sup>10</sup> a) Noyori, R. ; Tomino, I. ; Yamada, M. ; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6717  
b) Noyori, R. ; Tomino, I. ; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 3129
- <sup>11</sup> Ramachandran, P. V. ; Teodorovic, A. V. ; Gong, B. ; Brown, H. C. *Tetrahedron : Asymmetry* : 1994, 5, 1075
- <sup>12</sup> Yamaguchi, S. ; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 1870
- <sup>13</sup> Noyori R. ; Tomino, I. ; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 5843
- <sup>14</sup> Corey, E. J. ; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* , 1998, 37, 1986
- <sup>15</sup> Caille, J. ; Bulliard, M. ; Laboue, B. *Informations Chimie*, juin 1995, 369, 133-136
- <sup>16</sup> Larsen, L. D. ; Corley, E. G. ; King, J. A. O. ; Carroll, J. D. ; Davis, P. ; Verhoeven, T. R. ; Reider, P. J. ; Labelle, M. ; Gauthier, J. Y. ; Xiang, Y. B. ; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3398
- <sup>17</sup> Masui, M. ; Shioiri, T. *Synlett* 1997, 273
- <sup>18</sup> Dang, T.-P. ; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. ; Chem. Comm.* 1971, 481
- <sup>19</sup> Roucoux, A. ; Devocelle, M. ; Carpentier, J.-F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Synlett* 1995, 358
- <sup>20</sup> Roucoux, A. ; Thieffry, L. ; Carpentier, J. -F., Devocelle, M. ; Méliet, C. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Organometallics* 1996, 15, 2440
- <sup>21</sup> Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Mallart, S. ; Jugé, S. ; Cailhal, N. ; Laffitte, J. A. ; *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5343
- <sup>22</sup> Noyori, R. , *Asymmetric catalysis in organic synthesis* 1994 Wiley, New York, Chap. 2
- <sup>23</sup> Jacobsen, E. N. ; Pfaltz, A. ; Yamamoto, H. 2000, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, chap. 6.1.3., p 23
- <sup>24</sup> Doucet, H. ; Ohkuma, T. ; Murata, K. ; Yokozawa, T. ; Kozawa, M. ; Katayama, E. ; England, A. F., Ikariya, T. ; Noyori, R. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1998, 37, 1703
- <sup>25</sup> Herrmann, W.A. ; Carlins, B. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1048
- <sup>26</sup> Okuma, T. ; Doucet, H. ; Pham, T. ; Mikami, K. ; Korenaga, T. ; Terada, M. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 1086
- <sup>27</sup> Jiang, Q. ; Jiang, Y. ; Xiao, D. ; Cao, P. ; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1998, 37, 1100
- <sup>28</sup> Zassinovich, G. ; Mestroni, G. ; Gladiali, S. *Chem. Rev.* 1992, 92, 1053
- <sup>29</sup> Palmer, M.J. ; Wills, M. *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, 10, 2045
- <sup>30</sup> Jacobsen, E. N. ; Pfaltz, A. ; Yamamoto, H. 2000, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin Heiderberg, chap. 6.1.4., p 30
- <sup>31</sup> Shiner, Jr V.J. ; Whittaker, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 394
- <sup>32</sup> Nasipuri, D. ; Gupta, M.D. ; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5551
- <sup>33</sup> Evans, D. A. ; Nelson, S. G. ; Gagné, M. R. ; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9800
- <sup>34</sup> Hu, X. M. ; Kellog, R. M. ; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1996, 115, 410
- <sup>35</sup> Knauer, B. ; Krohn, K. ; *Liebigs Ann.* 1995, 677
- <sup>36</sup> de Graauw, C. F. ; Peters, J. A. ; van Bekkum, H. ; Huskens, J. *Synthesis* 1994, 1007
- <sup>37</sup> Lerbun, A. ; Namy, J.-L. ; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2355
- <sup>38</sup> Hashiguchi, S. ; Fujii, A. ; Takehara, J. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7562
- <sup>39</sup> Takehara, J. ; Hashiguchi, S. ; Fujii, A. ; Inoue, S. -L. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *Chem. Comm.* 1996, 233
- <sup>40</sup> Alonso, D. A. ; Guijarro, D. ; Pinho, P. ; Temme, O. ; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2749
- <sup>41</sup> Jiang, Y. ; Jiang, Q. ; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 3817
- <sup>42</sup> a) Gamez, P. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry* 1995, 6, 705  
b) Kawamoto, A. ; Wills, M. *Tetrahedron : Asymmetry* 2000, 11, 3257
- <sup>43</sup> Jiang, Q. ; Van Plew, D. ; Murtuza, S. ; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 797
- <sup>44</sup> a) Müller, D. ; Umbrecht, G. ; Weber, B. ; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* 1991, 74, 232

- b) Inoue, S.-I. ; Nomura, K. ; Hashiguchi, S. ; Noyori, R. ; Izawa, Y. *Chem. Lett.* **1997**, 957
- c) Maillard, D. ; Nguéfacq, Ch. ; Pozzi, G. ; Quici, S. ; Valadé, B. ; Sinou, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 2881
- d) Rolland, A. ; Hérault, D. ; Touchard, F. ; Saluzzo, Ch. ; Duval, R. ; Lemaire ; M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 811
- <sup>45</sup> Mao, J. ; Baker, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841
- <sup>46</sup> Mizushima, E. ; Yamaguchi, M. ; Yamagashi, T ; *J. Mol. Catal.* **1999**, *148*, 69
- <sup>47</sup> Johnstone, R. A. W. ; Wilby, A. H. ; Entwistle, J. D. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129
- <sup>48</sup> Okano, K. ; Murata, K. ; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9277
- <sup>49</sup> Spogliarich, R. ; Kaspar, J. ; Graziani, M. ; Morandi, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *306*, 407
- <sup>50</sup> Genêt, I.-P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Pinel, C. *Synlett* **1993**, *7*, 478
- <sup>51</sup> Barbaro, P. ; Bianchini, C. ; Togni, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 3004
- <sup>52</sup> a) Gladiali, S. ; Pinna, L. ; Delogu, G. ; De Martin, S. ; Zassinovich, G. ; Mestroni, G. ; *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, *1*, 635
- b) Botteghi, F. ; Chelucci, G. ; Chessa, G. ; Delogu, G. ; Gladiali, S. ; Soccolini, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 217
- <sup>53</sup> Zassinovich, G. ; Bettella, R. ; Mestroni, G. ; Bresciani-Pahor, N. ; Geremia, S. ; Randaccio, L. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *370*, 187
- <sup>54</sup> Kvintovics, P. ; James, B. R. ; Heil, B ; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 1810
- <sup>55</sup> Petra, D. G. I. ; Kamer, P. C. J. ; Spek, A. L. ; Schoemaker, H. E. ; van Leeuwen, P. W. M. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3010
- <sup>56</sup> Gamez, P. ; Fache, F. ; Mangeney, P. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1993**, *34*, 6897
- <sup>57</sup> a) Bernard, M. ; Guiral, V. ; Delbecq, F. ; Fache, F. ; Sautet, P. ; Lemaire, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1441
- b) Touchard, F. ; Bernard, M. ; Fache, F. ; Delbecq, F. ; Guiral, V. ; Sautet, P. ; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 133
- <sup>58</sup> Gamez, P. ; Dunjic, B. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1417
- <sup>59</sup> a) Gamez, P. ; Dunjic, B. ; Lemaire, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5196
- b) Touchard, F. ; Bernard, M. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *J. Mol. Catal.* **1999**, *140*, 1
- <sup>60</sup> Touchard, F. ; Gamez, P. ; Fache, F. ; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2275
- <sup>61</sup> Touchard, F. ; Fache, F. ; Lemaire, M. ; *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, *8*, 3319
- <sup>62</sup> a) Püntener, K. ; Schwink, L. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8165
- b) Schwink, L. ; Ireland, T. ; Püntener, K. ; Knochel, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 1143
- <sup>63</sup> Nishibayashi, Y. ; Singh, J. D. ; Arikawa, Y. ; Uemura, S. ; Hidai, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *531*, 13
- <sup>64</sup> Inoue, S.-I. ; Nomura, K. ; Hashiguchi, S. ; Noyori, R. ; Izawa, Y. *Chem. Lett.* **1997**, 957-958
- <sup>65</sup> Aitali, M. ; Allaoud, S. ; Karim, A. ; Méliet, C. ; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1367- 1374
- <sup>66</sup> Krasik, P. ; Alper, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4347
- <sup>67</sup> Breysse, E. ; Pinel, C. ; Lemaire, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 897
- <sup>68</sup> a) Fujii, A. ; Hashiguchi, S. ; Uematsu, N. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521
- b) Cossy ; J. ; Eustache, F. ; Dalko, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005
- <sup>69</sup> a) Mashima, K. ; Abe, T. ; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1199
- b) Mashima, K. ; Abe, T. ; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1201
- <sup>70</sup> a) Murata, K. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2186
- b) Thorpe, T. ; Blacker, J. ; Brown, S. M. ; Bubert, C. ; Crosby, J. ; Fitjohn, S. ; Muxworthy, J. P. ; Williams, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4041
- <sup>71</sup> King, A. O. ; Corley, E. G. ; Andersson, R. K. ; Larsen, R. D. ; Verhoeven, T. R. ; Reider, P. J. ; Xiang, Y. B. ; Belley, M. ; Leblanc, Y. ; Labelle, M. ; Prasit, P. ; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* , **1993**, *58*, 3731
- <sup>72</sup> Ter Halle, R. ; Schulz, E. ; Lemaire, M. *Synlett*, **1997**, 1257
- <sup>73</sup> Bayston, D. J. ; Travers, C. B. ; Polywka, M. E. C. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1998**, *9*, 2015
- <sup>74</sup> Noyori, R. ; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102
- <sup>75</sup> Palmer, M. J. ; Walsgrove, T. ; Wills, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5226-5228
- <sup>76</sup> Wills, M. ; Gamble, M. ; Palmer, M. ; Smith, A. ; Studley, J. ; Kenny, J. *J. Mol. Catal.* **1999**, *146*, 139
- <sup>77</sup> Petra, D. G. I. ; Kamer, P. C. J. ; van Leeuwen, P. W. N. M. ; Goubitz, K. ; van Loon, A. M. ; de Vries, J. G. ; Schoemaker, H.E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2335
- <sup>78</sup> Petra, D. G. I. ; Reek, J. N ; H. ; Handgraaf, J.-W. ; Meijer, E. J. ; Dierkes, P. ; Kamer, P. C. J. ; Brussee, J. ; Schoemaker, H. E. ; van Leeuwen, P. W. N. M., *Chem. Eur. J.* **2000**, 2818
- <sup>79</sup> Frost C. G. ; Mendonça, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1845-1848
- <sup>80</sup> Langer, T. ; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381
- <sup>81</sup> Sammakia, T. ; Strangland, E. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104
- <sup>82</sup> Jiang, Y. ; Jiang, Q. ; Zhu, G. ; Zhang, X., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 215

- <sup>83</sup> Gao, J.-X. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *Organometallics*, **1996**, *15*, 1087
- <sup>84</sup> Ohta, T. ; Nakahara, S.-I. ; Shigemura, Y. ; Hattori, K. ; Furukawa, I. *Chem. Lett.* **1998**, 491
- <sup>85</sup> Carmona, D. ; Lahoz, F. J. ; Atencio, R. ; Oro, L. A. ; Pilar Lamata, M. ; Viguri, F. ; San José, E. ; Vega, C. ; Reyes, J. ; Joo, F. ; Katho, A. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1544
- <sup>86</sup> Katho, A. ; Carmona, D. ; Viguri, F. ; Remacha, C. D. ; Kovacs, J. ; Joo, F. ; Oro, L. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *593-594*, 299
- <sup>87</sup> Matsumura, K. ; Hashiguchi, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738
- <sup>88</sup> Hennig, M. ; Püntener, K. ; Scalone, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1849
- <sup>89</sup> Everaere, K. ; Carpentier, J.-F. ; Mortreux, A. ; Bulliard, M. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1999**, *10*, 4663
- <sup>90</sup> Uematsu, N. ; Fujii, A. ; Hashiguchi, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916
- <sup>91</sup> Ahn, K. ; Ham, C. ; Kim, S.-K. ; Chao, C.-W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7047
- <sup>92</sup> a) Kagan, H. B. ; Fiaud, J. C. *Stereochem.* **1988**, *18*, 249  
b) Brown, J. M. *Chem. Ber.* **1989**, *25*, 279
- <sup>93</sup> Noyori, R. ; Tokunaga, M. ; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 36
- <sup>94</sup> Hashiguchi, S. ; Fujii, A. ; Haack, K.-J. ; Matsumura, K. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 288
- <sup>95</sup> Maud, B. ; Guiral, V. ; Delbecq, F. ; Fache, F. ; Sautet, P. ; Lemaire, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1441
- <sup>96</sup> Yamakawa, M. ; Hisashi, I. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466
- <sup>97</sup> Osborn, J. A. ; Jardine, F. H. ; Young, J. F. ; Wilkinson, J. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711
- <sup>98</sup> a) Horner, L. ; Siegel, H. ; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942  
b) Knowles, W. S. ; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1968**, 1445
- <sup>99</sup> Dumont, W. ; Poulin, J. C. ; Dang, T.-P. ; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8295
- <sup>100</sup> Takahashi, H. ; Hattori, M. ; Chiba, M. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4477
- <sup>101</sup> Burk, M.J. ; Feaster, J. E. ; Nugent, W. A. ; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10125
- <sup>102</sup> Wegman, R. W. ; Abatjoglou, A. G. ; Harrison, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1891
- <sup>103</sup> a) Le Gall, I. ; Laurent, P. ; Toupet, L. ; Salaün, I.-Y. ; Des Abbayes, H. *Organometallics* **1997**, *16*, 3579  
b) Le Gall, I. ; Laurent, P. ; Soulier, E. ; Salaün, I.-Y. ; Des Abbayes, H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 13
- <sup>104</sup> Faure, B. ; Pardigon, O. ; Buono, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11577
- <sup>105</sup> Gladiali, S. ; Alberico, E. ; Pulacchini, S. ; Kollar, L. *J. Mol. Catal.* **1999**, *143*, 155
- <sup>106</sup> Faller, J. W. ; Patel, B. P. ; Albrizzio, M. A. ; Curtis, M. ; *Organometallics* **1999**, *18*, 3096
- <sup>107</sup> Faller, J. W. ; Grimmond, B. J. ; Curtis, M. *Organometallics* **2000**, *19*, 5174
- <sup>108</sup> Faller, J. W. ; Parr, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 1829
- <sup>109</sup> Faller, J. W. ; Liu, X. ; Parr, J. *Chirality*, **2000**, *12*, 325
- <sup>110</sup> Faller, J. W. ; Parr, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 3556-3561
- <sup>111</sup> Abu-Gnim, C. ; Amer, I. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 115
- <sup>112</sup> Abu-Gnim, C. ; Amer, I. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *516*, 235
- <sup>113</sup> Basoli, C. ; Botteghi, D. ; Cabras, M. A. ; Chelucci, G. ; Marchetti, M. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *488*, C20
- <sup>114</sup> Burns, B. ; Studley, J. R. ; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7105
- <sup>115</sup> Gamble, M. P. ; Smith, A. R. C. ; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6068
- <sup>116</sup> Valentine, Jr. D. *Asymmetric Synthesis*, Academic Press **1984**, *3*, 263
- <sup>117</sup> Meisenheimer, J. ; Lichtenstadt, L. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 456
- <sup>118</sup> Bodalski, R. ; Rutkowska-Olma, E. ; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron* **1981**, *36*, 2353
- <sup>119</sup> a) Johnson, C. R. ; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2170  
b) Korpiun, O. ; Lewis, R. A. ; Chickos, J. ; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842
- <sup>120</sup> Lam, W. W.-L. ; Haynes, R. K. ; Yeung, L.-L. ; Chan, E. W.-K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4733
- <sup>121</sup> Michalski, J. ; Skrzypczynski, Z. *J. Org. Chem.* **1975**, *97*, C31
- <sup>122</sup> Olemanczuk, J. ; Mikolajczyk, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 223
- <sup>123</sup> Pietrusiewicz, K. M. ; Maj, A. M. ; Wiczorek, W. *Phosphorus, Sulfur* **1999**, *147*, 323
- <sup>124</sup> Hoffmann, H. ; Schellenbeck, P. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1134
- <sup>125</sup> Horner, L. ; Simons, G. *Phosphorus, Sulfur* **1984**, *19*, 65
- <sup>126</sup> Brunner, H. ; Pieronczyk, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 620
- <sup>127</sup> Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Noyori, R. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 20
- <sup>128</sup> Bestman, H. J. ; Lienert, J. ; Heid, E. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3875
- <sup>129</sup> Freeman, R. ; Haynes, W. A. ; Loughin, C. ; Mitchell, C. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 4
- <sup>130</sup> Horner, L. ; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 175
- <sup>131</sup> a) Gasparrini, F. ; Lunazzi, L. ; Misiti, D. ; Villani, C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 163  
b) Brandi, A. ; Cicchi, S. ; Gasparrini, F. ; Maggio, F. ; Villani, C. ; Koprowski, M. ; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, 2017
- <sup>132</sup> Brandt, J. ; Gais, H.-J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *6*, 909
- <sup>133</sup> Zhang, J. ; Xu, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 1606



- <sup>134</sup> Zhang, J. ; Xu, Y. ; Huang, G. ; Guo, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1955
- <sup>135</sup> Xu, Y. ; Wei, H. ; Zhang, J. ; Huang, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 946
- <sup>136</sup> Pietrusiewicz, K. M. *Phosphorus, Sulfur* **1996**, 109-110, 573
- <sup>137</sup> Pietrusiewicz, K. M. ; Salamonczyk, G. M. ; Holody, W. Résultats non publiés
- <sup>138</sup> Bildstein, B. ; Fritw, S. ; *Phosphorus, Sulfur* **1990**, 47, 341
- <sup>139</sup> Pietrusiewicz, K. M. ; Zablocka, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1987
- <sup>140</sup> Jurisati, E. ; Escalante, J. ; León-Romo, J. L. ; Reyes, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 715
- <sup>141</sup> Marsi, K. L. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 265
- <sup>142</sup> Smart, S. E. *Org. Synth.* **1988**, 67, 20
- <sup>143</sup> Nauman, K.; Zon G. ; Mislow, K. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7012
- <sup>144</sup> Zablocka, M. ; Delest, B.; Igau, A.; Skowronska, A.; Majoral, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 34, 5997
- <sup>145</sup> Horner, L. *Pure App. Chem.* **1964**, 9, 225
- <sup>146</sup> Horner, L. ; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 175
- <sup>147</sup> Pala, G. ; Mantegani, A. ; Zugne, E. *Tetrahedron* **1970**, 26, 1275
- <sup>148</sup> Galsbol, F. ; Steenbol, P. ; Sondergaard, B. ; Sorensen, *Acta. Chem. Scand.* **1972**, 26, 9
- <sup>149</sup> Bennett, M. A. ; Smith, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1974**, 233
- <sup>150</sup> Bennett, M. A. ; Matheson, T. W. ; Robertson, G. B. ; Smith, A. K. ; Trucker, P. A. *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 1014

# SYNTEZA OPTYCZNIE CZYNNYCH TLENKÓW $\beta$ -AMINOFOSFIN I ICH ZASTOSOWANIE W ENANCJOSELEKTYWNEJ REDUKCJI PROSTYCH KETONÓW METODĄ PRZENIESIENIA WODORU

## abstrakt:

Ligandy zawierające atom fosforu są powszechnie znane i stosowane w katalizie asymetrycznej. Niemniej, ich synteza jest trudna a otrzymywane ligandy są bardzo często nietrwałe. Wady te niestety ograniczają ich zastosowanie w katalizie asymetrycznej.

W związku z tym zainteresowałam się syntezą nowych optycznie czynnych tlenków winylofosfin, w których centrum stereogeniczne jest usytuowane na atomie fosforu. Związki te są trwałe w atmosferze powietrza i dodatkowo mogą być użyte do syntezy chiralnych ligandów. W szczególności, służą one do otrzymywania serii tlenków  $\beta$ -aminofosfin, które z powodzeniem zastosowałam jako chiralne ligandy w uwodornieniu prostych ketonów metodą przeniesienia wodoru, katalizowanym kompleksami rutenu. Ligandy te pozwalają zapewnić wysoki poziom indukcji asymetrycznej (84% ee) w prezentowanym uwodornieniu ketonów. W przedstawionej pracy porównałam także aktywności systemów katalitycznych opartych na ligandach typu tlenków  $\beta$ -aminofosfin i odpowiednich  $\beta$ -aminofosfin, a otrzymane wyniki wykazały korzystny wpływ grupy fosfinotlenkowej.

Uwzględniając wyniki różnych eksperymentów zaproponowałam odpowiedni mechanizm.

# SYNTHESIS OF OPTICALLY PURE PHOSPHINE OXIDES AND APPLICATION IN ENANTIOSELECTIVE REDUCTION OF SIMPLE KETONES BY HYDROGEN TRANSFER

## Abstract

The phosphorous ligands are well known and used often in asymmetric catalysis. Nevertheless, numerous are those of which the syntheses are particularly difficult and in addition the obtained ligands are often unstable to the air. These defects limit therefore their development in asymmetric synthesis.

We are interested in the synthesis of new optically pure vinylic phosphine oxides in which the asymmetric center is located on the atom phosphorus. These compounds present the advantage of be stable to the air and can be used for different purposes.

In particular, we have obtained in only one step, some  $\beta$ -aminophosphine oxides that have been used with success as ligands in the hydrogen transfer reactions of simple ketones in presence of ruthenium complexes. A wide class of chiral ligands has thus been perfected in which a stereogenic center is located on the phosphorous atom. These ligands are able to generate good levels of asymmetric induction in reduction of the ketones (up to 84% of enantiomeric excess). Their catalytic activity has also been compared to the one of the corresponding  $\beta$ -aminophosphines and the obtained results have showed the beneficial effect of the phosphine oxide group.

At last, a mechanism taking the different experimental observations into account has been proposed.

