

N° d'ordre :

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Virginie BETTE

Ingénieure ENSCL

**Hydrosilylation asymétrique de cétones fonctionnalisées
avec le PMHS : utilisation de complexes de zinc**

Soutenue le 23 octobre 2003 devant la commission d'examen :

P. GRANDCLAUDON	Président
M. LEMAIRE	Rapporteur
H. MIMOUN	Rapporteur
D. SAVOIA	Examineur
J.-C. CAILLE	Examineur
B. BERTRAND	Examineur
A. MORTREUX	Examineur
J.-F. CARPENTIER	Examineur

Remerciements

Ce travail a été effectué au sein du Groupe de Chimie Organique Appliquée du Laboratoire de Catalyse de Lille, dirigé par le Professeur André MORTREUX. Je le remercie de m'avoir accueilli pendant ces trois années et pour l'aide efficace qu'il m'a toujours apportée en tant que directeur de thèse.

Mes remerciements vont à Monsieur Pierre GRANDCLAUDON, Professeur à l'Ecole de Chimie de Lille, qui a bien voulu présider ce jury.

Je suis très honorée de la présence de Monsieur Marc LEMAIRE, Professeur à l'Université de Lyon 1, et de Monsieur Hubert MIMOUN, directeur de recherche au sein de l'entreprise Firmenich. Je leur exprime toute ma gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie particulièrement Monsieur Diego SAVOIA, Professeur à l'Université de Bologne, pour la collaboration active qu'il a apporté à cette étude. Il me fait l'honneur de prendre part à ce jury.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance envers Monsieur Jean-Claude Caille, ancien directeur du département Recherche et Développement de PPG-Sipsy, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, sa disponibilité et la vision industrielle qu'il m'a apportée. Je le remercie vivement pour sa participation à ce jury.

Ma gratitude est acquise à Monsieur Jean-François Carpentier, Professeur à l'Université de Rennes 1, qui a dirigé cette thèse avec beaucoup de compétence et d'efficacité. Sa disponibilité et son écoute malgré la distance géographique, ainsi que son inaltérable optimisme m'ont été d'un grand soutien et restent pour moi exemplaires.

Je tiens à remercier Monsieur Christian LEHMANN du Max-Planck-Institut de Mülheim et Monsieur Guy NOWOGROCKI du Laboratoire de Cristalochimie de Lille pour la détermination des structures RX, Monsieur Pierre Watkin pour les RMN ainsi que tous ceux m'ayant apporté leur aide effective, en particulier Francine, Isabelle et Sylvain ainsi que l'ensemble du personnel de L'ENSCL.

Enfin, merci à mes proches pour leur écoute et leur patience, une mention spéciale étant bien entendu accordée à Eric. Merci aussi à tous les membres anciens et actuels du laboratoire pour leur soutien actif et leur sourire : Jérôme, Jean-Luc, Thomas, Audrey, Catherinette, Estelle, Olivier, Eddy, David, Régis, Mathieu, Sophie, Lydie, Thérèse et tous les autres.

Je remercie finalement la société PPG-Sipsy et le CNRS pour avoir assuré le financement de cette thèse.

Sommaire

Introduction	9
Chapitre 1: Alcools Chiraux Fonctionnalisés et Amines Chirales.....	11
<i>I. Intérêt des alcools et amines énantiopures</i>	<i>12</i>
<i>II. Méthodes de synthèse de molécules énantiopures.....</i>	<i>13</i>
<i>III. Réduction de composés carbonylés, amination réductrice</i>	<i>16</i>
III.1. Hydrures métalliques.....	16
III.2. Hydrogénation asymétrique homogène.....	18
VI.3. Transfert d'hydrogène.....	22
VI.4. Hydrosilylation.....	24
Chapitre 2: Hydrosilylation Asymétrique de Composés Carbonylés et d'Imines	25
<i>I. Introduction.....</i>	<i>26</i>
<i>II. Catalyseurs à base de rhodium</i>	<i>26</i>
II.1. Ligands diamines.....	27
II.2. Ligands diphosphines	28
II.3. Ligands mixtes <i>P,N</i>	29
<i>III. Catalyseurs à base de titane.....</i>	<i>31</i>
III.1. Réductions chimio- et énantiosélectives de composés carbonylés	31
III.3. Réductions chimio- et énantiosélectives d'imines	34
<i>IV. Autres types de catalyseur.....</i>	<i>35</i>
IV.1. Catalyseurs à base de cuivre	35
IV.2. Catalyseurs à base d'étain	36
IV.3. Catalyseurs à base de fluorures.....	38
<i>V. Perspectives</i>	<i>40</i>
Chapitre 3: Complexes à Base de Zinc.....	41
<i>I. Propriétés physico-chimiques.....</i>	<i>42</i>
<i>II. Organozinciques ZnR_2, $RZnX$, et ZnX_2.....</i>	<i>43</i>
<i>III. Association avec des ligands O.....</i>	<i>46</i>
III.1. Ligands X: alcoolates, phénates, carboxylates.....	46
III.2. Liaisons datives.....	48
<i>IV. Association avec des ligands aminoalcools</i>	<i>51</i>

<i>V. Association avec des ligands diamines</i>	53
V.1. Complexes [Zn-bis(amino)]	53
V.2. Complexes [Zn-amino-amido]	54
<i>VI. Formation d'alcoolates de zinc</i>	56
VI.1. Ligands diiminates	57
VI.2. Ligands tridentates : Biomimétique	59
Présentation du Sujet	64
<i>I. Hydrosilylation avec des complexes de Zn</i>	65
I.1. Premiers exemples	65
I.2. Réductions chimiosélectives de composés carbonylés	65
I.3. Réductions énantiosélectives de composés carbonylés	67
<i>II. Objectifs</i>	69
Chapitre 4:	
Réduction de Composés Carbonylés et d'Imines en Milieu Aprotique et Protique	71
<i>I. Système aprotique: Zn/diamine/toluène</i>	72
I.1. Etudes préliminaires	72
I.2. Influence des différents constituants du système catalytique	77
I.3. Application à la réduction de composés carbonylés et d'imines	81
I.4. Optimisation de la structure du ligand	84
<i>II. Système de réduction dans les solvants protiques</i>	93
II.1. Mise en évidence de la réaction en milieu alcoolique	93
II.2. Application à la réduction de composés carbonylés et d'imines	97
II.3. Optimisation du système catalytique, influence des différents paramètres	108
Chapitre 5: Aspects Mécanistiques: Résultats-Discussion	122
<i>I. Système Zn/diamine/toluène</i>	123
I.1. Propositions de mécanismes	123
I.2. Complexes [diamine-ZnR ₂] et [amine-amide-ZnR]	126
I.3. Réactivité du complexe [I] vis-à-vis de dérivés carbonylés	130
I.4. Réactivité des complexes [I] et [III] vis-à-vis des silanes	136
I.5. Activité des diamines tertiaires	139
<i>II. Système Zn/diamine/MeOH</i>	141
II.1. Propositions de mécanismes	141
II.2. Confrontation avec l'expérience	144
II.3. Synthèses des complexes [diamine-Zn(OR) ₂]	147
II.4. Réactivité des complexes Zn(OR) ₂ et [diamine-Zn(OR) ₂] vis-à-vis des silanes	155
II.5. Réactivité des complexes [diamine-Zn(OR) ₂] vis-à-vis des alcools	159
Conclusion Générale	167

Partie Expérimentale	169
<i>I. Matériel et analyses</i>	<i>170</i>
<i>II. Hydrosilylation de composés carbonylés et d'imines.....</i>	<i>171</i>
II.1 Synthèses de substrats	171
II.2. Obtention de témoins racémiques.....	175
II.3. Synthèses des ligands	178
II.4. Procédures de réduction.....	184
II.5. Conditions d'analyse – Suivi chromatographique.....	185
<i>III. Synthèses et réactivité de complexes de zinc.....</i>	<i>188</i>
III.1. Synthèses de précurseurs catalytiques.....	188
III.2. Synthèses de complexes isolés.....	190
III.3. Réactivité des alcoolates de zinc	197
III.4. Réactivité des complexes isolés	198
Bibliographie.....	205
Annexes	212

Abréviations

Anal	Analyse élémentaire
acac	acétylacétonate
APTS	acide <i>paratoluènesulfonique</i>
BHT	2,6-di- <i>tertiobutyl-p</i> -crésol
bmpa	<i>N,N</i> -bis-2-(méthylthio)éthyl- <i>N</i> (2-pyridylméthyl)amine
BOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy- tris(diméthylamino)phosphonium
Bn	benzyle
CPG	Chromatographie en Phase Gaz
Cy	cyclohexyle
d	doublet
dbea	<i>N,N'</i> -dibenzyléthylènediamine
DCC	dicyclohexylcarbodiimine
DCU	<i>N,N'</i> -dicyclohexylurée
dpen	1,2-diphényl-1,2-éthanediamine
DME	1,2-diméthoxyéthane
ea	diméthylaminoéthanol
ebpe	<i>N,N'</i> -éthylènebis(1-phényléthylamine)
ee	excès énantiomérique
ed	excès diastéréomérique
2-EH	2-éthylhexanoate
H ₂ dapp	2,6-diacétylpyridine <i>bis</i> (2'-pyridylhydrazone)
HMPA	triamidure d'hexaméthylphosphate
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
IR	Infra-rouge
LADH	Liver Alcohol Deshydrogenase
m	multiplet
MS	Spectrométrie de masse
NEL	effet non linéaire

nd	non déterminé
OTf	sulfonate de trifluorométhyle
PMHS	polyméthylhydrosiloxane
ppm	partie par million
q	quadruplet
Rf	facteur de rétention
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	singulet
t	triplet
TFA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TOF	Turn Over Frequency
TON	Turn Over Number
Tp	<i>tris</i> (pyrazoyl)borate
TPP	<i>meso</i> -tétraphénylporphyrinate
sac	saccharinato

Introduction

Un objet est dit chiral lorsqu'il n'est pas superposable à son image dans un miroir. Cette propriété est omniprésente dans la nature, aussi bien à l'échelle macroscopique qu'à l'échelle moléculaire. Ainsi les mains, les pieds ou bien les coquilles d'escargots s'enroulant à droite (dextre) ou à gauche (sénestre) constituent des exemples simples de notre environnement quotidien. Au niveau moléculaire, toute molécule comportant un carbone asymétrique, c'est à dire portant quatre substituants différents, est dite «chirale». Son image dans un miroir est appelée «énantiomère». Les molécules chirales intéressent en particulier les domaines de la pharmacie, de l'agroalimentaire et de la parfumerie. Deux énantiomères d'une même molécule peuvent en effet avoir des effets physiologiques radicalement différents. Un des exemples les plus parlants reste celui de la Thalidomine[®], commercialisée dans les années 50 sous forme racémique (mélange équimolaire des deux énantiomères), dont l'énantiomère (*R*) est un sédatif, et le (*S*) est tératogène.¹ Ce cas dramatique illustre la nécessité d'étudier les propriétés biologiques de chaque énantiomère séparément, et donc de maîtriser la séparation ou la synthèse de molécules énantiopures.²

Parmi les méthodes qui ont été développées pour la synthèse de composés optiquement purs, la synthèse énantiosélective en phase homogène à l'aide de complexes organométalliques chiraux, montre une excellente efficacité et s'est développée de façon spectaculaire depuis les années 70. L'attribution du Prix Nobel 2001 à cette branche de la chimie au travers du Dr. Knowles,^{3a} du Pr. Noyori,^{3b} et du Pr. Sharpless,^{3c} traduit sa reconnaissance par la communauté scientifique internationale.

Dans ce contexte, nos travaux ont plus particulièrement porté sur l'hydrosilylation catalytique asymétrique de cétones simples ou fonctionnalisées et d'imines par un système catalytique à base de zinc, permettant d'accéder à des alcools et des amines secondaires chiraux. Nous verrons dans un premier temps l'intérêt de ce type de composés pour l'industrie et les principaux systèmes catalytiques existant pour leur synthèse. Nous nous concentrerons ensuite plus particulièrement sur les systèmes d'hydrosilylation asymétrique. Les complexes de zinc et leur utilisation en catalyse asymétrique seront ensuite évoqués. Nous présenterons enfin nos résultats.

¹ a) Sabin, T. D. *Lancet* **1974**, *1*, 165. b) Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim. Forsch.* **1979**, *29*, 1640.

² Dans le cas des molécules pharmaceutiques ne pouvant pas être purifiées par ailleurs, un excès énantiomérique ($ee = \frac{|R-S|}{|R+S|}$) de plus de 99 % est impératif. Des *ee* de l'ordre de 90 % sont sinon souvent acceptables. Blaser, H.-U. *Chem. Commun.* **2003**, 293.

³ a) Knowles, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **2002**, *41*, 1998. b) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **2002**, *41*, 2008. c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **2002**, *41*, 2024.

Chapitre 1

Alcools Chiraux Fonctionnalisés

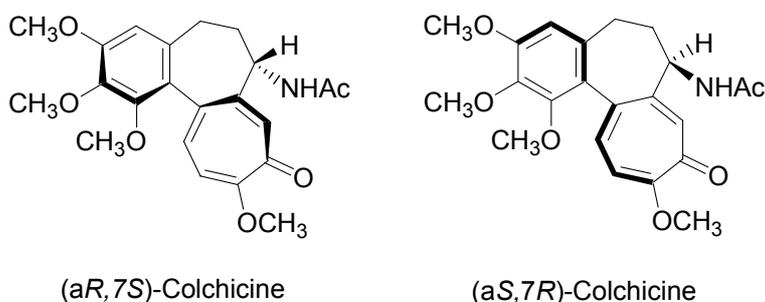
et

Amines Chirales

I. Intérêt des alcools et amines énantiopures

La chiralité intrinsèque présente dans tous les organismes vivants explique le besoin de contrôler la stéréospécificité des principes actifs. En effet, les acides aminés constitutifs des protéines sont tous de série L, et les sucres des nucléotides sont de série D. En conséquence, l'interaction entre un produit et les biorécepteurs situés sur les protéines, les polynucléotides ou les glycolipides chiraux est fortement dépendante de sa stéréochimie. Le mécanisme de reconnaissance moléculaire est ainsi dit de type clef-serrure. Il a par exemple été montré que la colchicine, alcaloïde utilisé contre la fièvre méditerranéenne et anti-cancéreux potentiel, est inactive sous sa forme (a*S*,7*R*) (schéma 1).⁴

schéma 1



L'inactivité des énantiomères des principes actifs, et leurs éventuels effets secondaires gênants ou toxiques justifient en terme de coût de production et de sécurité le développement extraordinaire des synthèses de molécules énantiomériquement pures ou enrichies. La loi de régulation de 1992 de la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis encourage également la commercialisation de médicaments sous forme du seul énantiomère utile.⁵ Les molécules énantiopures représenteraient plus de 80 % des molécules en phase de développement clinique ou préclinique,⁶ et les ventes de ces composés ont atteint 123 milliards d'euros en 2000.⁷

⁴ a) Boyé, O.; Brossi, A. *The Alkaloids, Vol. 41.*; Brossi, A, Cordell, G. A., Ed., Academic Press: San Diego, 1992, chap 3. b) Yeh, H. J. C.; Chrzanowska, M.; Brossi, A. *FEBS Letter* **1988**, 229, 82.

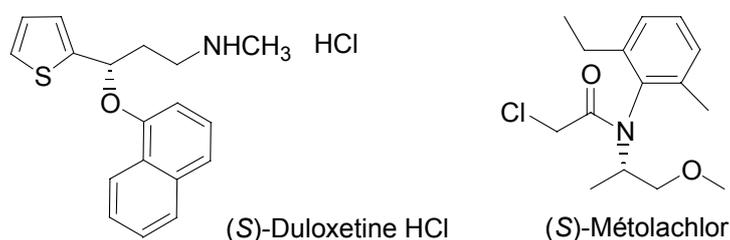
⁵ Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46.

⁶ *Information Chimie*, décembre 1999-janvier 2000, 414, 60.

⁷ Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2001**, 79, 45.

Les alcools secondaires chiraux sont des synthons extrêmement intéressants pour la synthèse asymétrique.⁸ Ils permettent d'introduire un carbone chiral dans la molécule cible, soit par réactivité de la fonction OH, soit en conservant la fonction alcool dans la molécule synthétisée. De même, des amines chirales se retrouvent dans de nombreuses molécules biologiquement actives, et l'azote est connu pour jouer un rôle important dans leur bioactivité. Le schéma 2 présente deux exemples d'utilisation de ce type de fonctionnalité. La duloxétine est un anti-dépresseur potentiel en cours de développement,⁹ tandis que le Métolachlor[®],¹⁰ herbicide développé par Novartis, est produit sous une forme enrichie (ee = 80 % (S)).

schéma 2



II. Méthodes de synthèse de molécules énantiopures

Trois approches générales existent pour la synthèse de composés énantiopurs ou enrichis.

La séparation des énantiomères par résolution classique, c'est à dire par recristallisation d'adduit diastéréoisomériques, reste utilisée pour plus de 50 % des molécules énantiopures produites.² La résolution cinétique (chimique ou enzymatique)¹¹ est une alternative très étudiée ainsi que la séparation analytique par chromatographie liquide chirale.¹² A moins qu'un recyclage du «mauvais» énantiomère ne soit possible, la perte de 50 % du produit, est néanmoins largement préjudiciable.

⁸ a) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Noyori, R., Ed.; Wiley: New York, **1994**. b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I., Ed.; VCH Publishers: Berlin, **1993**. c) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallics Compounds*, Cornils, B.; Herrmann, W. A., Ed.; VCH Publishers: New York, **1996**.

⁹ a) Wheeler, W. J.; Kuo, F. J. *Labelled Comp. Radiopharm.* **1995**, *36*, 213. b) Sorbera, L. A.; Castaner, R. M.; Castaner, J. *Drug of the future* **2000**, *25*, 907.

¹⁰ a) Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 1475. b) Blaser, H.-U.; Spindler, F. *Topics in Catalysis* **1997**, *4*, 275. c) Spindler, F.; Pugin, B. EP-A-0256982 **1988**, Ciba-Geigy AG.

¹¹ a) Faber, K.; Griengl, H. *Chirality-From Weak Bosons to the α -Helix*, Janoschek, R., Ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **1991**, chap. 6. b) Fishman, A.; Shapiro, E.; Effenburg, R.; Van Mil, J. A. N. *Chim. Oggi* **2001**, *19*, 10. c) Mikami, K. Yusa, Y.; Korenaga, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1643.

¹² Desiderlo, C.; Rudaz, S.; Veuthey, J. L.; Raggi, M.-A.; Fanali, S. *J. Sep. Sc.* **2002**, *25*, 15.

L'utilisation du «chiral pool», c'est à dire des composés énantiopurs disponibles à l'état naturel, permet idéalement d'obtenir les molécules optiquement pures sans enrichissement supplémentaire.¹³ Il s'agit principalement d'acides aminés, de terpènes, de sucres ou d'alcaloïdes. Toutefois, ces composés naturels ne sont le plus souvent accessibles que sous la forme d'un seul énantiomère, ce qui limite l'utilité de ce type de procédé.

Enfin, les synthèses énantiosélectives doivent être séparées en deux classes. Elles peuvent tout d'abord être effectuées avec l'aide d'auxiliaires chiraux, souvent tirés du «chiral pool». Ces auxiliaires, fixés avant l'étape énantiosélective sur le substrat, devront être ensuite séparés de la molécule cible, et pourront parfois être recyclés.¹⁴ La catalyse énantiosélective proprement dite utilise des catalyseurs chiraux pour transformer des substrats prochiraux en produits énantiomériquement purs. Les catalyseurs chiraux peuvent être soit fabriqués artificiellement (catalyse chimique)⁸, soit d'origine biologique (catalyse enzymatique).¹⁵ Par la suite et pour rester dans le cadre de notre travail, nous nous limiterons aux systèmes de catalyse chimique et à quelques exemples d'utilisation d'auxiliaires chiraux.

Précisons que dans la pratique une bonne énantiosélectivité n'est pas le seul critère déterminant pour l'application d'un processus au niveau industriel. La chimiosélectivité d'une réaction, ainsi que sa tolérance vis-à-vis d'autres groupements fonctionnels sont également des facteurs importants. La productivité d'un catalyseur (TON) et son activité (TOF) doivent également être suffisamment élevées pour permettre de rentabiliser ces techniques le plus souvent basées sur l'association de métaux et de ligands chiraux coûteux.¹⁶ En règle générale, le TON pour des productions à grande échelle doit se situer entre 20 000 et 50 000 et le TOF doit être de plus de 2 000 h⁻¹.^{2,10b} Ces chiffres doivent toutefois être nuancés selon le prix du catalyseur et la valeur ajoutée du produit obtenu.

De nombreuses méthodes ont été développées pour l'obtention d'alcools et d'amines chirales. Citons dans le cas des alcools quelques méthodes de création d'une liaison C-C, par exemple par addition asymétrique d'organozinciques sur des aldéhydes,¹⁷ par aldolisation

¹³ a) Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935. b) exemple récent: Gurjar, M. K.; Nagaprasad, R.; Ramana, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2873.

¹⁴ Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Essays in Contemporary Chemistry*, Quinkert, G.; Kisakuerek, M. V., Eds; Verlag Helvetica Chimica Acta: Zurich, **2001**, 283. b) Couty, F.; Evano, G.; Mathieu, H.; Rabasso, N.; Venier, O. *Actualité Chimique* **2002**, *1*, 13.

¹⁵ Bruice, T. C. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 139.

¹⁶ TON (Turn Over Number) = mol produit/ mol catalyseur, TOF (Turn Over Frequency) = mol produit/ mol catalyseur/temps de réaction.

¹⁷ a) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.

asymétrique de cétones et d'aldéhydes¹⁸ ou encore par des réactions ène-carbonyle.¹⁹ Par rapport aux réactions impliquant des aldéhydes et des cétones, les réactions de catalyse énantiosélective sur les imines se sont révélées généralement plus difficiles à développer. Les imines existent souvent sous forme de mélange d'isomères en équilibre rapide,²⁰ ce qui décroît par exemple la sélectivité dans le cas de réactions catalysées par des acides de Lewis chiraux. De plus, de nombreux acides de Lewis sont piégés par l'azote basique du substrat ou du produit. Néanmoins, des développements récents permettent la formation efficace de liaison C-C.²¹ Citons ainsi les réactions d'alkylation d'aldimines par addition d'organolithiens ou d'organozinciques,²² les réactions de Mannich asymétriques,²³ la cyanation énantiosélective des imines²⁴ ou encore les réactions d'Aza Diels Alder.²⁵ Une autre approche consiste à former directement une liaison C-O ou C-N de façon asymétrique. La dihydroxylation asymétrique²⁶ et l'aminohydroxylation asymétrique des alcènes développées par Sharpless sont ainsi des voies d'accès efficaces aux *syn*-1,2-diols ou aux *syn*- β -aminoalcools.²⁷

Ces différentes méthodes, dont la liste donnée ci-dessus est loin d'être exhaustive, sont des voies d'accès intéressantes et parfois industriellement appliquées^{18f,26b} aux alcools et amines secondaires chiraux. Néanmoins, la stratégie la plus élégante reste la réduction asymétrique catalytique de composés carbonylés ou d'imines, faciles d'accès du fait de leur haut degré d'oxydation. Concernant les alcools chiraux, elle permet de plus la formation du centre chiral

¹⁸ a) Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566. b) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. c) Sawamura, M. Ito, Y. *Catalysis Asymmetric Synthesis*, Ojima, I., Ed; VCH Publishers: New York, **2000**, 493. d) Shibasaki, M.; Groger, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1999**, *3*, 1075. e) Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1999**, *3*, 997. f) Togni, A.; Pastor, S. D.; Rihs, G. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1471.

¹⁹ Miles, W. H.; Fialcowitz, E. J.; Scott Halstead, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9925.

²⁰ McCarty, C. G. *The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond*, Patai, S., Ed.; Wiley: New York, **1970**, chap. 9.

²¹ Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

²² a) Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097. b) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797. c) Boezi, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692.

²³ a) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Chem.* **1998**, *37*, 1044. b) Shioiri, T.; Hamada, Y. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1035. c) Barret, A. G.; Seefeld, M. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2677.

²⁴ Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910.

²⁵ Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689.

²⁶ a) Becker, H.; Sharpless, K. B. *Asymmetric Oxidation Reactions*, Katsuki, T., Ed.; Oxford University Press: Oxford, **2001**, 81. b) Harvard University (Jacobsen, E. N.; Zhang, Z.; Deng, L.) WO 9.303.838 A1 **1993**; Sepracor (Gao, Y.; Nie, X.) US 5.324.860 **1994**.

²⁷ a) Bruncko, M.; Schlingloff, G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 1483. b) Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733.

dans les dernières étapes de la synthèse, évitant ainsi les problèmes de protection et de racémisation éventuelle.

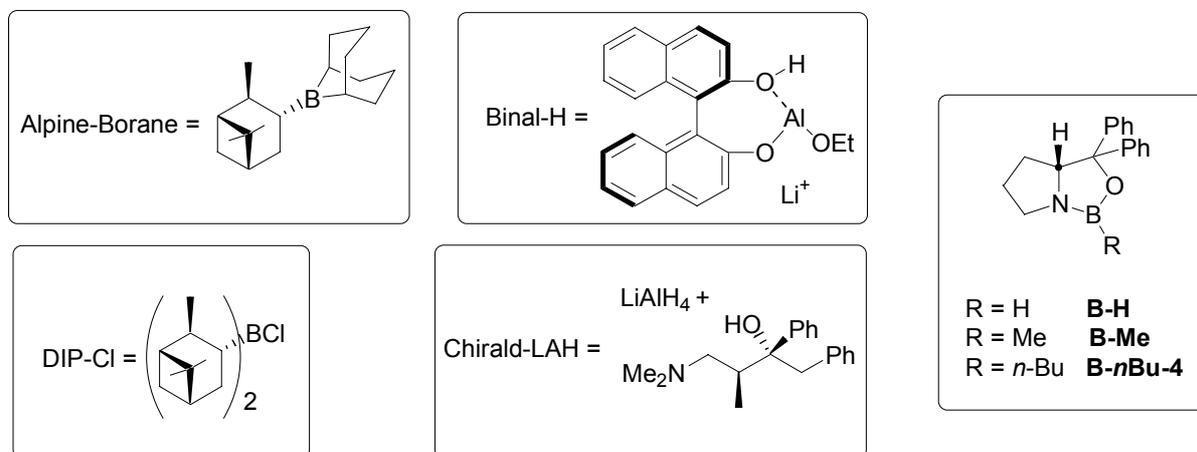
III. Réduction de composés carbonylés, amination réductrice

Les réductions asymétriques catalytiques de C=O et de C=N font appel aux mêmes types de systèmes catalytiques, et seront donc traitées parallèlement. Les réactions conduisant aux amines chirales ont été récemment rassemblées dans une revue.²¹

III.1. Hydrures métalliques

Les systèmes les plus utilisés industriellement restent ceux associant un hydrure métallique à des auxiliaires chiraux, en quantité soit stœchiométrique, soit catalytique. Citons ainsi des boranes de type Alpine-Borane[®] ou DIP-Cl[®],²⁸ des aluminates de type Chirald[®] ou Binal-H (schéma 3).²⁹

schéma 3



Une approche plus catalytique a été réalisée avec le développement du système de réduction CBS (Corey-Bakshi-Shibata), qui associe des oxazaborolidines chirales en quantité

²⁸ a) revue sur l'hydroboration asymétrique: Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Acc. Chem. Rev.*, **1992**, 25, 16. b) Alpine-Borane[®]: (i) Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 867. (ii) Midland, M. M.; McLoughlin, J. I.; Gabriel, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 159. c) DIP-Cl[®]: (i) Brown, H. C., Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1539. (ii) Dhar, R. K. *Aldrichimica Acta* **1994**, 27, 43.

²⁹ a) LAH-Chirald[®]: Yamaguchi, S.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1870. b) Binal-H: (i) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717. (ii) Bringmann, G.; Gassen, M.; Lardy, R. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10245.

catalytique à du diborane (sous forme de BH_3 complexé) en tant que réducteur.³⁰ L'efficacité de ce système est excellente, les oxazaborolidines **B-H** et **B-Me** conduisant aux meilleurs résultats (schéma 4). La société PPG-Sipsy possède la licence exclusive de ce système de réduction CBS.³¹ Une des premières applications fut la synthèse de la fluoxétine, antidépresseur commercialisé sous le nom de Prozac[®] par Eli Lilly (schéma 4),³² mais de nombreuses autres applications à la synthèse de molécules biologiquement actives sont disponibles. Nous n'en présentons qu'un exemple (schéma 5).³³

schéma 4

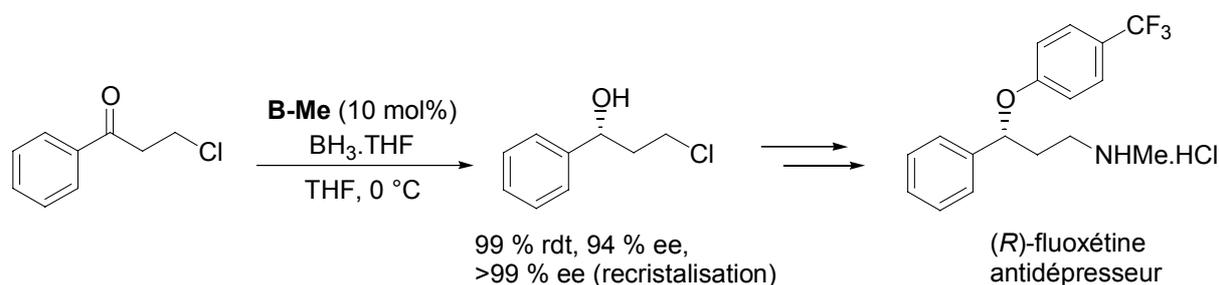
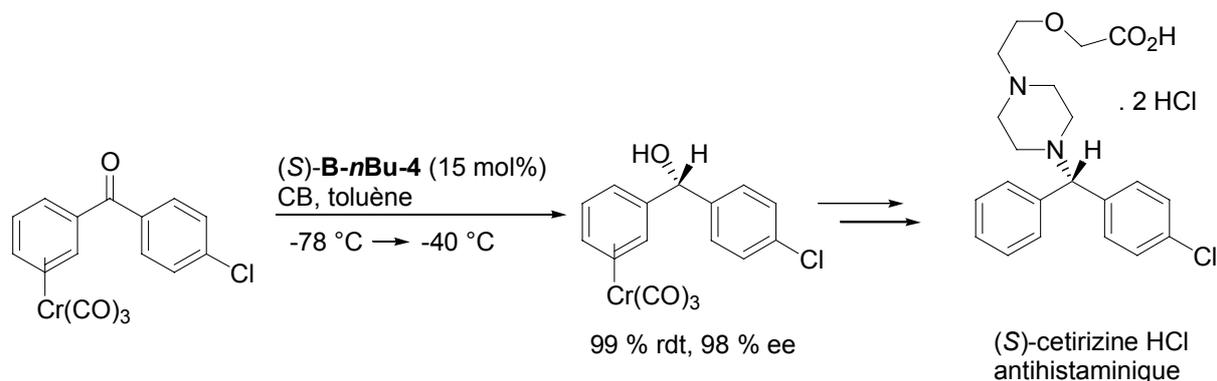


schéma 5



Les substrats réduits doivent toutefois présenter une disproportion stérique importante au niveau des substituants en α de la cétone pour permettre une bonne discrimination énantiofaciale. Les énantiosélectivités chutent considérablement pour les cétones manquant de dissymétrie stérique. La présence de fonctions susceptibles de coordonner l'atome de bore est de plus préjudiciable au processus catalytique.³⁴

³⁰ revue: Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1998**, *37*, 1986.

³¹ Caille, J. C.; Bulliard, M.; Laboue, B. *Chirality in Industry II*, Collins, A. N., Ed.; Wiley: New York **1997**, 391.

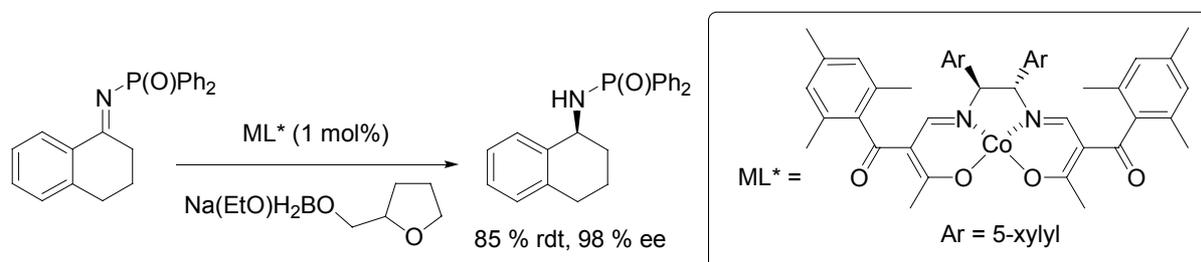
³² Corey, E. J.; Reichard, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5207.

³³ Corey, E. J.; Link, J. O.; Sarshar, S.; Shao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7103.

³⁴ Masui, M.; Shioiri, T. *Synlett* **1997**, 273.

La réduction d'imines ou de cétoimes par des boranes ne permet pas en général d'obtenir de si hauts niveaux d'énantiosélectivité. Le meilleur système développé jusqu'à présent utilise en quantité catalytique un complexe de cobalt en tant qu'inducteur asymétrique (schéma 6).³⁵

schéma 6



Ce type de réduction est donc applicable pour un grand nombre de substrats, mais comporte malgré tout des limitations. De plus, le coût élevé des hydrures métalliques ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$, catécholborane) qui doivent être employés en quantité stœchiométrique et du retraitement des déchets engendrés poussent les industriels à rechercher des solutions de substitution. Les systèmes asymétriques catalytiques permettent de répondre à certains de ces inconvénients.

III.2. Hydrogénation asymétrique homogène

Ces systèmes associent un métal de transition du groupe VIII (rhodium, ruthénium, iridium) à des ligands chiraux, le plus souvent des diphosphines ou des diamines.³⁶ Ils sont d'une très grande efficacité chimique et règlent le problème du coût des réactifs et de traitement des déchets, l'hydrogène moléculaire étant très bon marché et le procédé propre (100% d'efficacité atomique). Cette réaction a été le premier exemple d'utilisation de la catalyse énantiosélective en industrie avec la synthèse de la L-Dopa, développée par le groupe Monsanto au début des années 70.³⁷ De nombreuses études ont été menées, à la fois pour la réduction de carbonyles et d'imines.

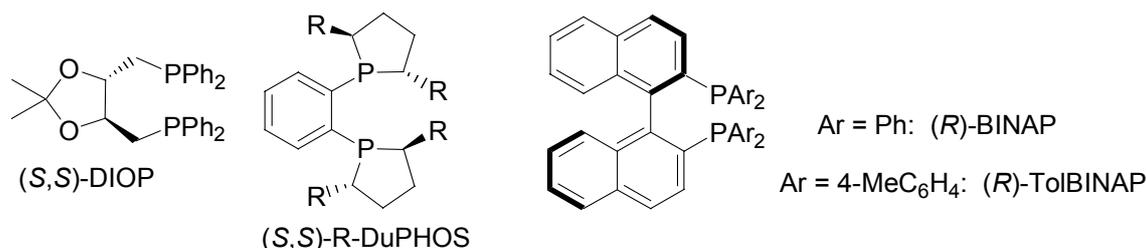
³⁵ Sugi, K. D.; Nagata, T.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 493.

³⁶ revues: a) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **2001**, *40*, 40. b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2633.

³⁷ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc. Commun.* **1972**, 10.

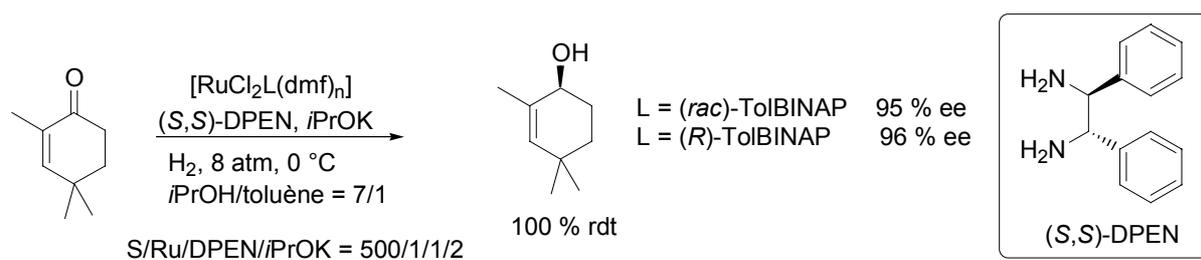
Suite aux travaux précurseurs de Kagan montrant l'efficacité du ligand DIOP pour la réduction asymétrique de cétones,³⁸ de nombreux ligands diphosphines ont été développés. Ils permettent d'accéder à d'excellentes énantiosélectivités sur les cétones fonctionnalisées (β -cétoesters, 1,3-diones, γ -aminocétones).^{36,8a} Le schéma 7 présente quelques-unes des diphosphines les plus utilisées.

schéma 7



L'introduction par Noyori de systèmes ternaires Ru-diphosphine/1,2-diamine/(CH₃)₂CHOK a permis d'effectuer très efficacement l'hydrogénation de cétones aromatiques simples et d'obtenir une très bonne chimiosélectivité dans la réduction de liaisons C=O par rapport aux liaisons C=C.³⁹ En outre, un très fort phénomène d'activation d'un complexe Ru-diphosphine racémique par une diamine énantiopure a été mis en évidence,⁴⁰ et peut être avantageusement exploité (schéma 8).

schéma 8



Cette activation asymétrique repose sur la différence de vitesses relatives entre les cycles catalytiques faisant intervenir chacun un des deux complexes diastéréoisomères formés. Ce phénomène est fortement dépendant de la structure du substrat. La possibilité d'utiliser le

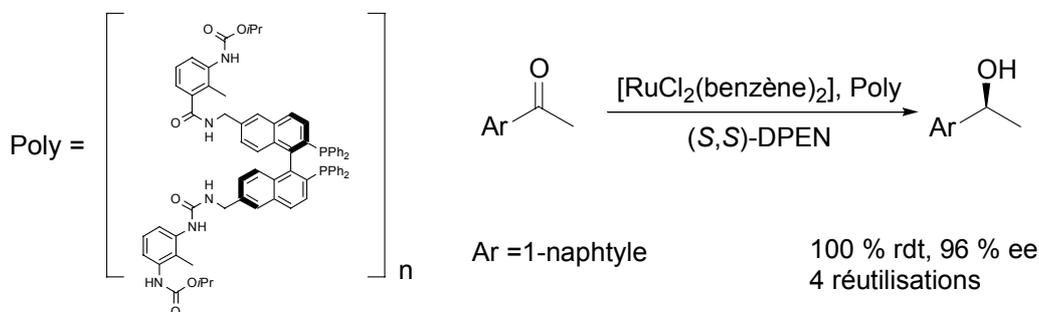
³⁸ Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.

³⁹ a) Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1998**, *37*, 1703. b) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675.

⁴⁰ Ohkuma, T.; Doucet, H.; Pham, T.; Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086.

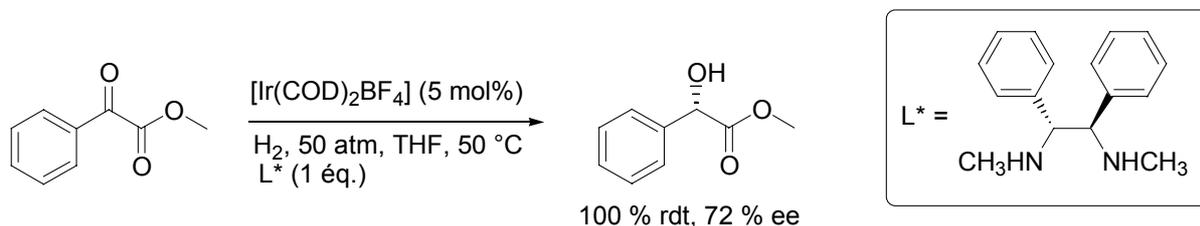
ligand diphosphine sous sa forme racémique est un grand avantage du point de vue industriel. Ces systèmes peuvent de plus être hétérogénéisés en utilisant des ligands polymériques, comme décrit dans le schéma 9.⁴¹

schéma 9



Des systèmes utilisant des ligands diamines ont par la suite été développés avec des performances énantiosélectives plus modestes, allant jusqu'à 72 % pour la réduction d' α -cétoesters avec des complexes à base d'iridium (schéma 10).⁴²

schéma 10



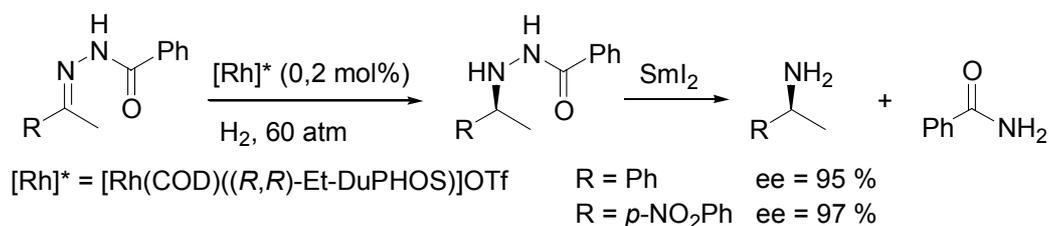
En comparaison avec la réduction des carbonyles, les systèmes Ru/diphosphine ou Rh/diphosphine ne permettent pas d'atteindre des énantiosélectivités extrêmement élevées pour la réduction d'imines (91 % ee au mieux).⁴³ Des complexes cationiques $[\text{Rh}^{(I)}\text{-DuPHOS}]$ permettent néanmoins de réduire efficacement des acylhydrazones dérivées de cétones aromatiques (schéma 11).⁴⁴

⁴¹ Halle, R.; Schulz, E.; Spagnol, M.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 643. b) Fan, Q.-H.; Ren, C.-Y.; Yeung, C.-H.; Hu, W.-H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7407.

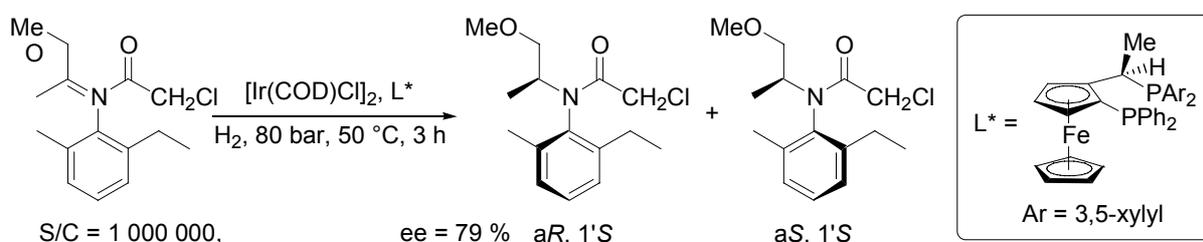
⁴² a) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.

⁴³ Kang, G.-J.; Cullen, W. R.; Fryuk, M. D.; James, B. R.; Kutney, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1466.

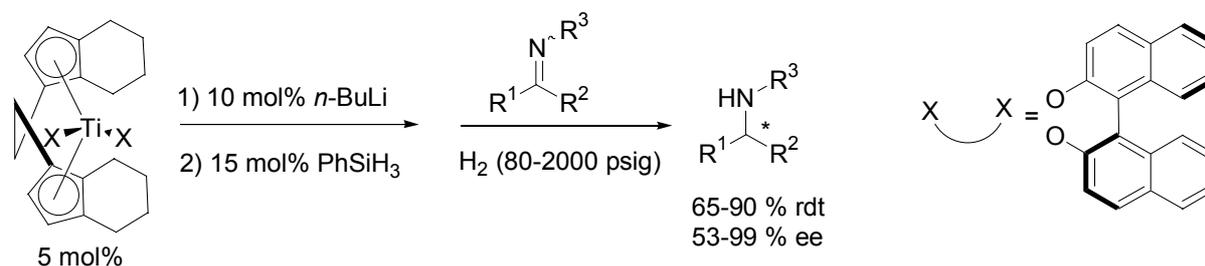
⁴⁴ Burk, M. J.; Martinez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399.

schéma 11


Malgré des résultats relativement modestes du point de vue de l'énantiosélectivité, l'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe Ir/diphosphine est appliquée industriellement pour la synthèse du Métolachlor® (schéma 12). Un ratio S/C de 1 000 000 permet d'obtenir l'amine souhaitée en 3 h avec des vitesses de rotation de l'ordre de 500 000 h⁻¹.¹⁰

schéma 12


Une avancée importante a été réalisée avec le développement par Buchwald de titanocènes chiraux, capables de réduire les imines acycliques ou aromatiques avec de bonnes ou d'excellentes énantiométries (schéma 13).⁴⁵

schéma 13


L'hydrogénation asymétrique est donc un moyen très efficace de réduction de liaisons C=O et C=N et est utilisée dans un certain nombre de synthèses industrielles. Les nombreux ligands développés⁴⁶ et les excellents résultats obtenus sur une large gamme de substrats en

⁴⁵ Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952.

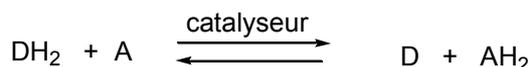
⁴⁶ La célèbre BINAP est depuis peu commercialisée par Rhodia : http://www.rhodia.co.uk/cws/news_detail.jsp. Takasago Inc. (Takaya, H.; Ohta, T.; Kumobayashi, H.) EP 0.580.336 A1 **1992**.

font la méthode de choix pour la réduction asymétrique de composés carbonylés. Cependant, son utilisation est encore limitée dans le cas de certains substrats, les esters insaturés ne pouvant par exemple pas être réduits efficacement par cette méthode. D'autres techniques de réduction, complémentaires de l'hydrogénation asymétrique, sont donc également très étudiées et apparaissent comme des alternatives intéressantes.

VI.3. Transfert d'hydrogène

Les méthodes de transfert d'hydrogène, dont le bilan est analogue à celui d'une réaction de type MPV (Merwein-Ponndorf-Verley) (schéma 14), présentent l'avantage d'utiliser des réducteurs liquides peu onéreux et peu dangereux.⁴⁷

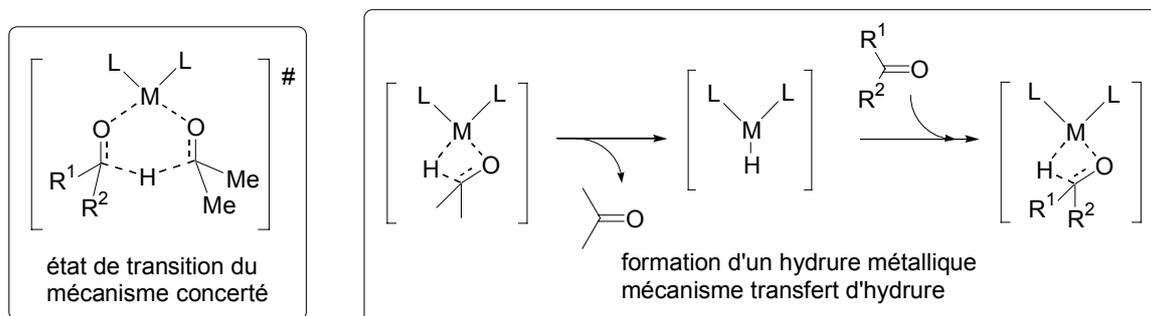
schéma 14



DH₂ : donneur d'hydrogène
A : accepteur d'hydrogène

Selon le métal catalysant la réaction, deux types de mécanismes distincts ont été évoqués (schéma 15). Les métaux du groupe principal favoriseraient le transfert direct d'hydrogène par un mécanisme concerté similaire à la réaction de MPV. Au contraire, les complexes des métaux de transition, utilisés pour les applications énantiosélectives de cette réaction, sont davantage susceptibles de former un hydruure métallique *in situ*, il serait alors juste de parler de transfert d'hydruure.

schéma 15

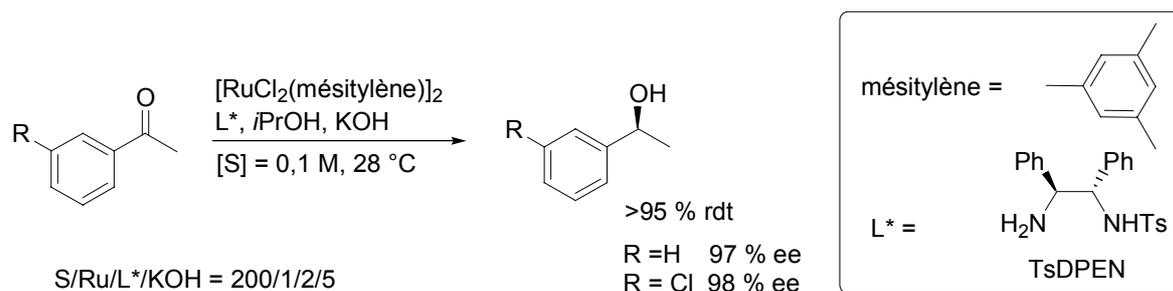


⁴⁷ revue: Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 2045.

Les donneurs d'hydrogène utilisés peuvent être soit l'isopropanol, soit l'acide formique sous forme d'azéotrope avec la triéthylamine. L'isopropanol doit être présent en large excès afin de déplacer l'équilibre alcool/cétone en faveur du processus de réduction. Néanmoins, la réversibilité de la déshydrogénation de l'isopropanol peut affecter la conversion de la réaction. Le système acide formique/triéthylamine a l'avantage de conduire à la réduction irréversible de la cétone, permettant d'atteindre des conversions quantitatives.

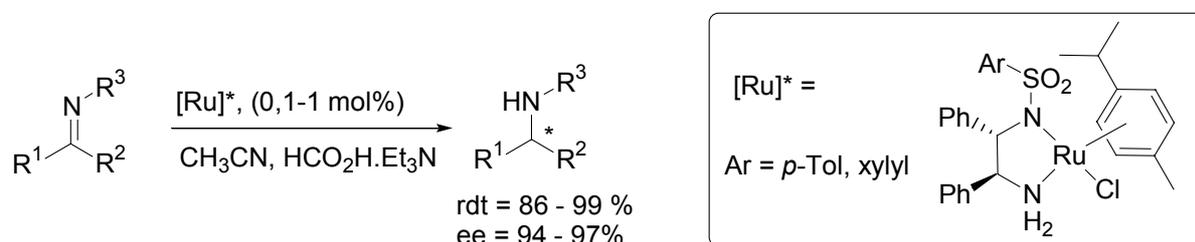
Cette réaction a principalement été développée sur les alkylaryl cétones avec des complexes de ruthénium, rhodium, ou iridium associés à différents types de ligands (diphosphines, ligands mixtes *P,N*, bisoxazoline). Ce sont surtout les β -aminoalcools et les diamines monotosylées qui ont permis des avancées intéressantes dans ce domaine. Les complexes $[\text{RuCl}_2(\text{arène})]_2$ associés à la TsDPEN sont particulièrement efficaces pour cette classe de cétones (schéma 16).⁴⁸

schéma 16



Ce même système ($[\text{Ru-arene}]/\text{Ts-DPEN}$) a été utilisé par Noyori pour la réduction d'imines cycliques, avec de très bons résultats chimio- et énantiosélectifs (schéma 17).⁴⁹

schéma 17



⁴⁸ a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562. b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521. c) Gamez, P.; Dunjic, B.; Lemaire, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5196. d) Gladiali, S.; Pinna, L.; Delogu, G.; De Martin, S.; Zassinovitch, G.; Mestroni, G. *Tetrahedron Asymm.* **1990**, *1*, 635.

⁴⁹ a) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.

Les β -aminoalcools permettent une très nette accélération de la réaction de réduction de la cétone,^{49b,50} et ont été très étudiés depuis quelques années, entre autres par notre propre groupe en coopération avec PPG-Sipsy.⁵¹

Malgré des possibilités intéressantes sur les alkylarylcétones, les limitations en termes d'énantiosélectivité et d'activité sur certaines cétones fonctionnalisées sont importantes, notamment pour les β -cétosters et α -cétosters.^{47,51} De fait, ces réductions ne sont appliquées qu'à des cétones non fonctionnalisées comme l'acétophénone.

VI.4. Hydrosilylation

L'hydrosilylation constitue une autre voie d'accès aux alcools chiraux. Ces réactions sont assez simples à mettre en œuvre et pourraient constituer une alternative intéressante à l'hydrogénation, qui nécessite l'usage de hautes pressions. Cette méthode a été intensivement étudiée entre les années 70 et le milieu des années 90. De nombreux systèmes ont été développés et seront décrits plus en détails dans le chapitre 2. Retenons toutefois dès maintenant que cette méthode permet la réduction d'imines et de cétones fonctionnalisées avec de très bonnes chimio- et énantiosélectivités. Cependant, aucun processus industriel basé sur cette technique n'a été développé à ce jour à notre connaissance.

Les paramètres mis en jeu dans ces systèmes sont nombreux: nature du métal, nature du silane, substrat, ligand, solvant, température, additif éventuel sont autant de critères influençant parfois fortement les performances, et il apparaît assez difficile de rationaliser leurs effets, peu d'études en ce sens ayant été menées jusqu'à présent.⁵² De plus, les silanes ou siloxanes utilisés en tant que donneur d'hydrure et, dans une moindre mesure, les catalyseurs associés présentent les désavantages d'être coûteux et instables à l'air. Enfin, le procédé classique d'hydrosilylation en deux étapes nécessite une étape d'hydrolyse de l'éther silylé formé, pouvant être problématique pour certains substrats fonctionnalisés. Des solutions à ces inconvénients semblent toutefois en passe d'être trouvées.

⁵⁰ a) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 233.

⁵¹ a) Everaere, K.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A.; Bulliard, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 4083. b) Everaere, K.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A.; Bulliard, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 4663. c) Everaere, K.; Scheffler, J.-L.; Mortreux, A.; Carpentier, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1899. d) Everaere, K.; Mortreux, A.; Bulliard, M.; Brussee, J.; van der Gen, A.; Nowogrocki, G.; Carpentier, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 275. e) Everaere, K.; Franceschini, N.; Mortreux, A.; Carpentier, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2569. f) Everaere, K.; Mortreux, A.; Carpentier, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*(1-2), 67.

⁵² Reyes, C.; Prock, A.; Giering, W. P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *671*, 13.

Chapitre 2

Hydrosilylation Asymétrique de Composés Carbonylés et d'Imines

I. Introduction

Depuis la découverte au début des années 70 du catalyseur de Wilkinson, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, de nombreux systèmes catalytiques à base de rhodium ont été développés pour une version asymétrique de la réaction d'hydrosilylation, en association avec une grande variété de ligands chiraux.^{8a,53} La découverte à la fin des années 80 des excellentes capacités dans ce domaine des titanocènes chiraux a constitué une avancée majeure pour la réduction de groupements carbonyles et d'imines. Des alternatives intéressantes à ces deux types de catalyseurs ont vu le jour ces dernières années, basées sur des métaux relativement peu courants pour la réduction des groupements carbonyle. Ces différents résultats ont été rassemblés dans une revue mettant l'accent sur ces systèmes originaux encore en phase de développement et parmi lesquels s'inscrivent nos propres travaux.⁵⁴ Nous rappellerons les principaux systèmes décrits jusqu'à ce jour afin de mieux situer le cadre de nos recherches.

II. Catalyseurs à base de rhodium

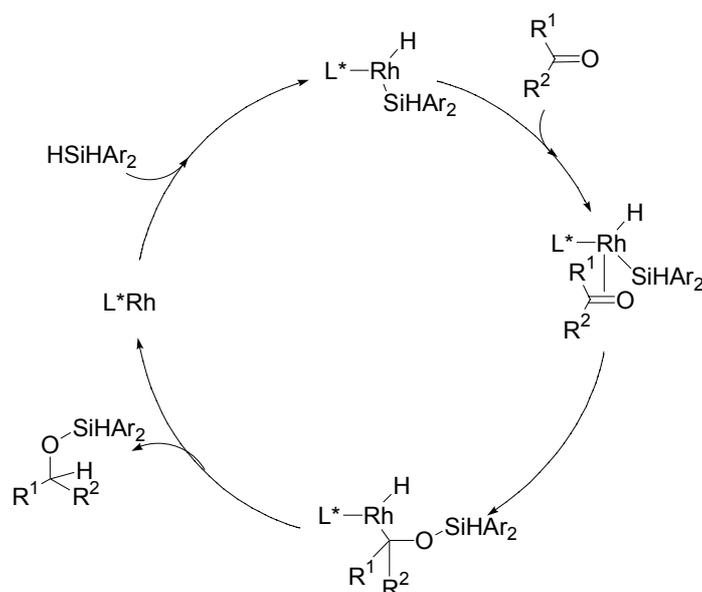
Le rhodium, sous forme de précurseur catalytique neutre ou cationique, a été le principal métal utilisé en hydrosilylation asymétrique jusqu'à l'émergence des titanocènes chiraux. Ces systèmes n'ont toutefois mené qu'à des résultats très moyens dans la réduction des imines (ee < 66 %).^{53f,55} Nous nous limiterons donc dans cette partie à la réduction des liaisons C=O.

Le mécanisme généralement admis pour ces systèmes est décrit dans le schéma 18.^{8a} L'addition oxydante du silane sur le complexe de rhodium est suivi par la coordination, puis l'insertion du carbonyle dans la liaison Rh-Si. La β -H élimination de l'adduit éther silylé permet de retrouver le précurseur catalytique rhodié. Les silanes les plus utilisés sont H_2SiPh_2 ou $(1\text{-naphtyle})_2\text{SiH}_2$, les réactions sont menées dans des solvants aprotiques (toluène, THF, Et_2O), et la réaction est suivie d'une étape d'hydrolyse acide ou basique de l'éther silylé obtenu.

⁵³ Brunner, H. *Angew. Chem.* **1983**, 95, 921. b) Ojima, I.; Hirai, K. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: London, **1985**, Vol 5, 103. c) Ojima, I. *The Chemistry of Silicon Compounds*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, **1989**, chap 25, 1479. d) Brunner, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Catalysis Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH Publishers: New York, **1993**, 303. e) Brunner, H. *Transition Met. Org. Synth.*; Beller, M.; Bolm, C., Eds.; **1998**, 2, 131. f) Nishiyama, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis, I-III*; Jacobsen, E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1999**, 1, 267.

⁵⁴ Carpentier, J.-F.; Bette, V. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 913.

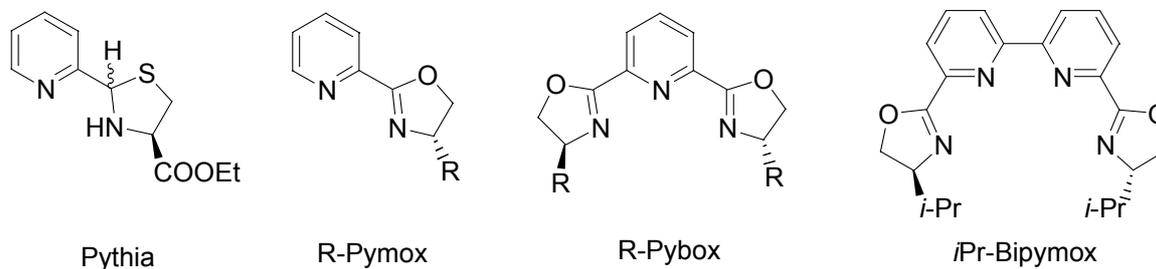
⁵⁵ Brunner, H.; Kürzinger, A.; Mahboobi, S.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm.* **1988**, 321, 73.

schéma 18: Cycle catalytique associé aux complexes du rhodium

Les ligands utilisés peuvent être classés en trois familles: les ligands *N,N*, les diphosphines et les ligands mixtes *P,N*.

II.1. Ligands diamines

L'utilisation par Brunner au début des années 80 de ligands aminés a constitué la première avancée significative dans l'hydrosilylation asymétrique par des complexes de rhodium. Parmi les ligands conduisant à des systèmes hautement énantiosélectifs, mentionnons les pyridine-thiazolidines (Pythia)⁵⁶, les pyridine-oxazolines (Pymox),⁵⁷ pyridine-bisoxazolines (Pybox)⁵⁸ ou les bipyridine-bisoxazolines tétradentates (Bipymox) (schéma 19).⁵⁹

schéma 19

⁵⁶ a) Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, *3*, 1354. b) Brunner, H.; Kürzinger, A. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 413.

⁵⁷ Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846.

⁵⁸ Nishiyama, H.; Kondo, M.; Nakamura, T.; Itoh, K. *Organometallics* **1991**, *10*, 500.

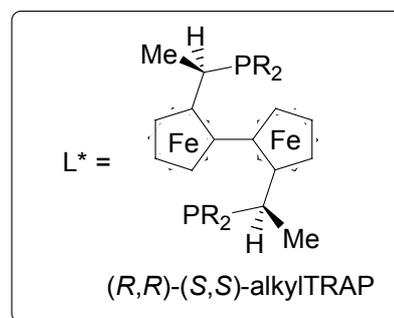
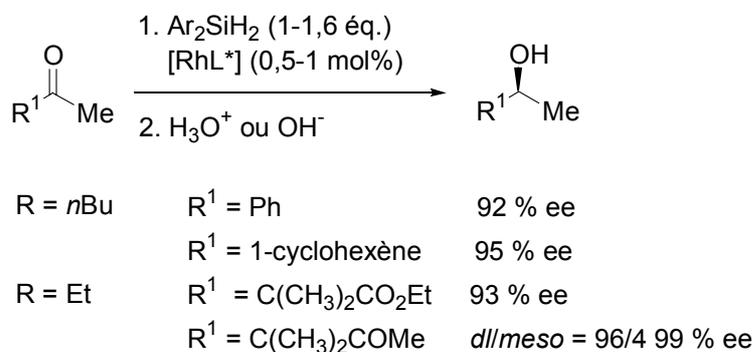
⁵⁹ Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Park, S. B.; Itoh, K. *Tetrahedron Asymm.* **1993**, *4*, 143.

L'association de ces ligands à des complexes neutres ou cationiques du rhodium catalyse la réduction des alkylarylcétones avec de hautes énantiosélectivités ($ee > 90\%$) pourvu qu'un excès de ligand soit utilisé (2-10 éq. de diamine par rapport au rhodium). De nouveaux ligands de type pyridinique ont vu le jour ces dernières années, mais n'ont pas montré de capacités inductives supérieures aux structures déjà existantes.⁶⁰

II.2. Ligands diphosphines

Les ligands diphosphines sont historiquement les premiers exploités pour cette réaction, dont la DIOP et la BINAP, rencontrées précédemment pour les réductions par hydrogénation moléculaire. Ce n'est qu'avec l'introduction de la DuPHOS⁶¹ et des ferrocénylphosphines bidentates TRAP⁶² que de hautes énantiosélectivités ont pu être atteintes ($ee > 90\%$). Ainsi, l'association de complexes cationiques du rhodium avec les alkylTRAP permet la réduction efficace (90-99 % ee) des alkylarylcétones mais aussi des dialkylcétones, des cétones α,β -insaturées, des dicétones et des α - et β -cétoesters. La variation du substituant alkyle du ligand TRAP permet l'optimisation du système catalytique selon le substrat réduit (schéma 20).

schéma 20



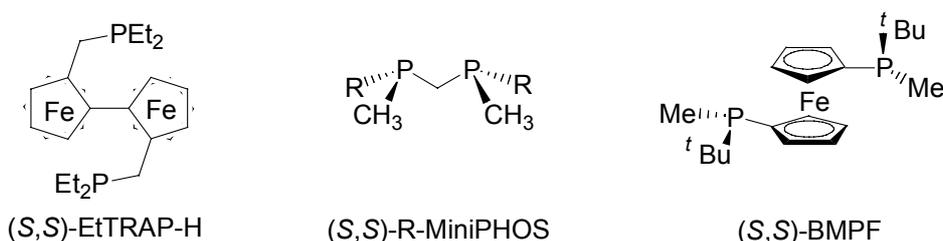
⁶⁰ a) Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K. T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 113, 726. b) Lee, S.-G.; Lim, C. W.; Song, C. E.; Kim, I. O.; Jun, C.-H. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, 8, 2927. c) Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Artus, G. R. J.; Koecher, C. *Organometallics* **1997**, 16, 2472. d) Enders, D.; Gielen, H.; Breuer, K. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, 8, 3571. e) Enders, D.; Gielen, H.; Runsink, J.; Breuer, K.; Brode, S.; Boehn, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 913. f) Chelucci, G.; Gladiali, S.; Sanna, M. G.; Brunner, H. *Tetrahedron Asymm.* **2000**, 11, 3419. g) Chelucci, G.; Saba, A.; Vignola, D.; Solinas, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1099.

⁶¹ Burk, M. J.; Feaster, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2099.

⁶² a) Sawamura, M.; Kuwano, R.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1994**, 33, 111. b) Kuwano, R.; Sawamura, M.; Shirai, J.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5239. c) Sawamura, M.; Kuwano, R.; Shirai, J.; Ito, Y. *Synlett* **1995**, 347. d) Kuwano, R.; Sawamura, M.; Shirai, J.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 485.

De nouveaux ligands efficaces ont été récemment décrits, dont le ligand EtTRAP-H,⁶³ ne possédant qu'une chiralité planaire (94 % ee sur l'acétophénone). L'introduction de P chiraux permet également d'atteindre de bonnes énantiosélectivités. Ainsi les MiniPHOS, décrits par Imamoto,⁶⁴ réduisent la 2-naphtylacétophénone avec 94 % d'énantiosélectivité. Le ligand ferrocénylbiphosphine BMPF représente le premier exemple de diphosphine *cis*-chelatée au rhodium et conduit à des énantiosélectivités de 85-92 % sur les alkylarylcétones (schéma 21).⁶⁵

schéma 21



Enfin, signalons que différents ligands de type diphosphite,^{66a} monophosphonite,^{66b} amino-triphosphite^{66c} n'induisent qu'une énantiosélectivité limitée en comparaison des systèmes décrits ci-dessus (ee < 86 % sur les alkylarylcétones).

II.3. Ligands mixtes P,N

Les groupements oxazolines en association avec une phosphine conduisent à de très bonnes énantiosélectivités principalement sur les alkylarylcétones. Des ligands de structures variées ont été développés sur cette base. Citons la BPOI,⁶⁷ la Phos-Biox⁶⁸ et la Dipof,⁶⁹ conduisant toutes à des excès énantiomériques compris entre 90 et 97 % sur ce type de substrats (schéma 22).

⁶³ Kuwano, R.; Uemura, T.; Saitoh, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1327.

⁶⁴ Yamanoi, Y.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988.

⁶⁵ Tsuruta, H.; Imamoto, T. *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 877.

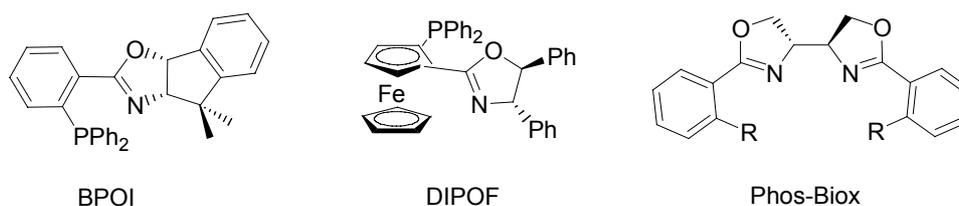
⁶⁶ a) Ini, S.; Oliver, A. G.; Tilley, T. D.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2001**, *20*, 3839. b) Haag, D.; Runsink, J.; Scharf, H. D., *Organometallics* **1998**, *17*, 398. c) Pastor, S.; Shum, S. P. *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 543.

⁶⁷ Sudo, A.; Yoshida, H.; Saigo, K. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 3205.

⁶⁸ Lee, S.-g.; Lim, C. W.; Song, C. E.; Kim, I. O. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 4027.

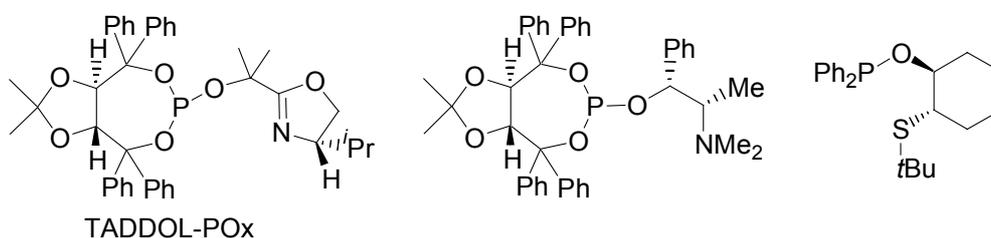
⁶⁹ a) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics* **1995**, *14*, 5486. b) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Arikawa, Y.; Ohe, K.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *381*, 545.

schéma 22



Des structures dérivées du TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-1,2-dioxolane-4,5-diméthanol) ont également été utilisées par plusieurs groupes (schéma 23).

schéma 23



L'association de ce motif avec un groupement oxazoline permet ainsi de réduire les cétones aromatiques avec au plus 86 % d'énantiosélectivité.⁷⁰ Des dérivés ont également été réalisés avec des β -aminoalcools simples.⁷¹ Un screening de ces ligands par des méthodes de spectrométrie de masse a permis de déterminer le ligand le plus efficace, donné en exemple ci dessus. Les énantiosélectivités atteintes vont de 80 à 94 % sur des cétones aromatiques simples. Des ligands mixtes *P,S* font aussi leur apparition, avec des performances énantiosélectives tout à fait intéressantes sur les cétones aromatiques, aliphatiques et certains β -cétoesters (85-99 %).⁷² De façon remarquable, ces systèmes ne nécessitent que deux équivalents de ligands mixtes *P,N*, un équivalent pour le ligand *P,S* alors qu'un excès de cinq équivalents est nécessaire à une bonne activation du catalyseur pour la plupart des ligands diamine.

⁷⁰ Heldmann, D. K.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1096.

⁷¹ Yao, S.; Meng, J.-C.; Siuzdak, G.; Finn, M. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2540.

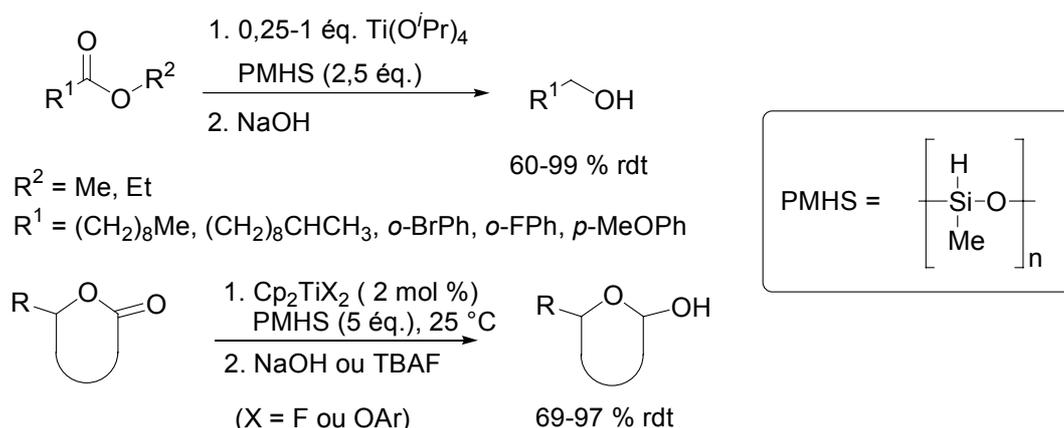
⁷² Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3534.

III. Catalyseurs à base de titane

III.1. Réductions chimio- et énantiosélectives de composés carbonylés

Le titanocène Cp_2TiPh_2 a été utilisé pour l'hydrosilylation de cétones dès 1988.⁷³ Des titanocènes de type Cp_2TiX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{OAr}$) et des alcoolates de titane issus de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ont ensuite été développés par Buchwald et utilisés pour l'hydrosilylation d'esters⁷⁴ et de lactones,⁷⁵ conduisant respectivement aux alcools primaires et lactoles. Avec ces systèmes catalytiques, le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) a rapidement avantageusement remplacé les hydrosilanes moléculaires habituellement utilisés: son association avec l'alcoolate de titane $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ permet ainsi de réduire les esters^{74b,d} et les acides carboxyliques⁷⁶ sans préactivation du catalyseur, dans des conditions aérobies et en présence de traces d'eau. Ce système est de plus compatible avec un grand nombre de groupements fonctionnels. Sa tolérance vis-à-vis des halogénures d'alkyle et d'aryle est particulièrement remarquable, l'hydrosilylation de ce type de substrats étant généralement suivie d'une déshydrohalogénéation. La réduction des lactones peut également être réalisée, soit par une combinaison de $\text{Cp}_2\text{Ti}(p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{O})_2$ et de TBAF, soit plus simplement avec le précurseur Cp_2TiF_2 (schéma 24).⁷⁵

schéma 24



⁷³ Nakano, T.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1988**, 481.

⁷⁴ a) Système Cp_2TiX_2 : (i) Berk, S. C.; Kreutzer, K. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5093. (ii) Barr, K. J.; Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4323. b) Système $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$: (i) Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751. (ii) Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7884.

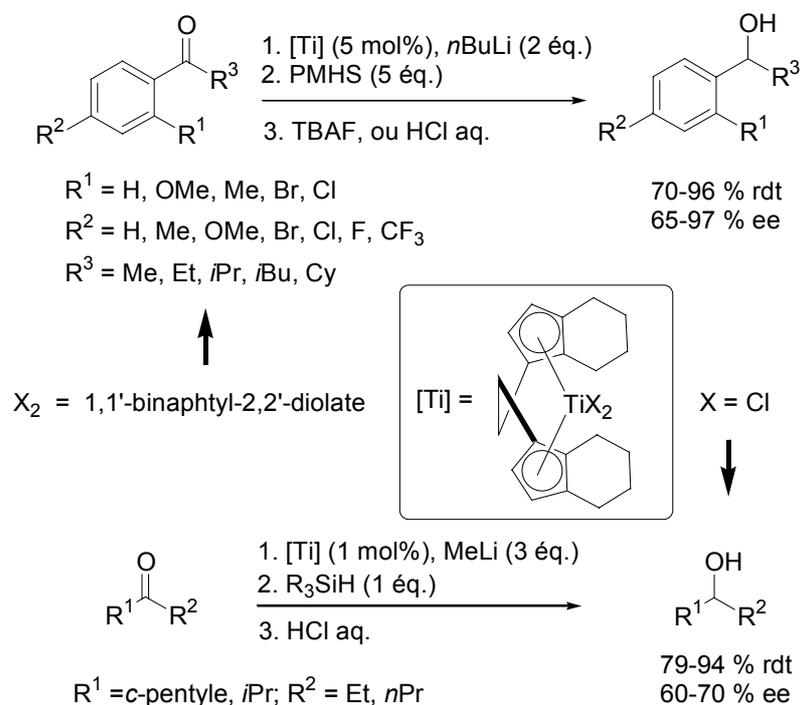
⁷⁵ Système Cp_2TiX_2 : a) Verdaguer, X.; Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12641. b) Verdaguer, X.; Hansen, M. C.; Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8522.

⁷⁶ Breeden, S.; Lawrence, N. J. *Synlett* **1994**, 833.

Les avantages du PMHS par rapport aux silanes monomériques sont remarquables: cet hydrosiloxane polymérique, co-produit de l'industrie des silicones, est en effet stable à l'air et à l'humidité, non toxique et de plus bon marché.⁷⁷ Son utilisation permet ainsi d'apporter des réponses aux limitations posées par la toxicité et le coût élevé des silanes tels que H₂SiPh₂ ou HSi(OEt)₃. Nous verrons par la suite que le PMHS est de plus en plus communément utilisé en association avec divers systèmes catalytiques, y compris en premier lieu avec le système catalytique à base de zinc faisant l'objet de notre étude.

Une version énantiosélective utilisant des *ansa*-titanocènes chiraux et le PMHS a été rapidement développée par les groupes de Haltermann⁷⁸ et de Buchwald⁷⁹, menant aux systèmes les plus efficaces à ce jour pour l'hydrosilylation énantiosélective de cétones. L'activation du précurseur catalytique (*S,S*)-(EBTHI)TiX₂ par un organolithien permet ainsi de réduire une large gamme d'alkylarylcétones (X₂ = 1,1'-binaphtyl-2,2'-diolate, R = *n*Bu) et de dialkylcétones (X = Cl, R = Me) avec des niveaux d'énantiosélectivité respectivement excellents et modérés (schéma 25)

schéma 25



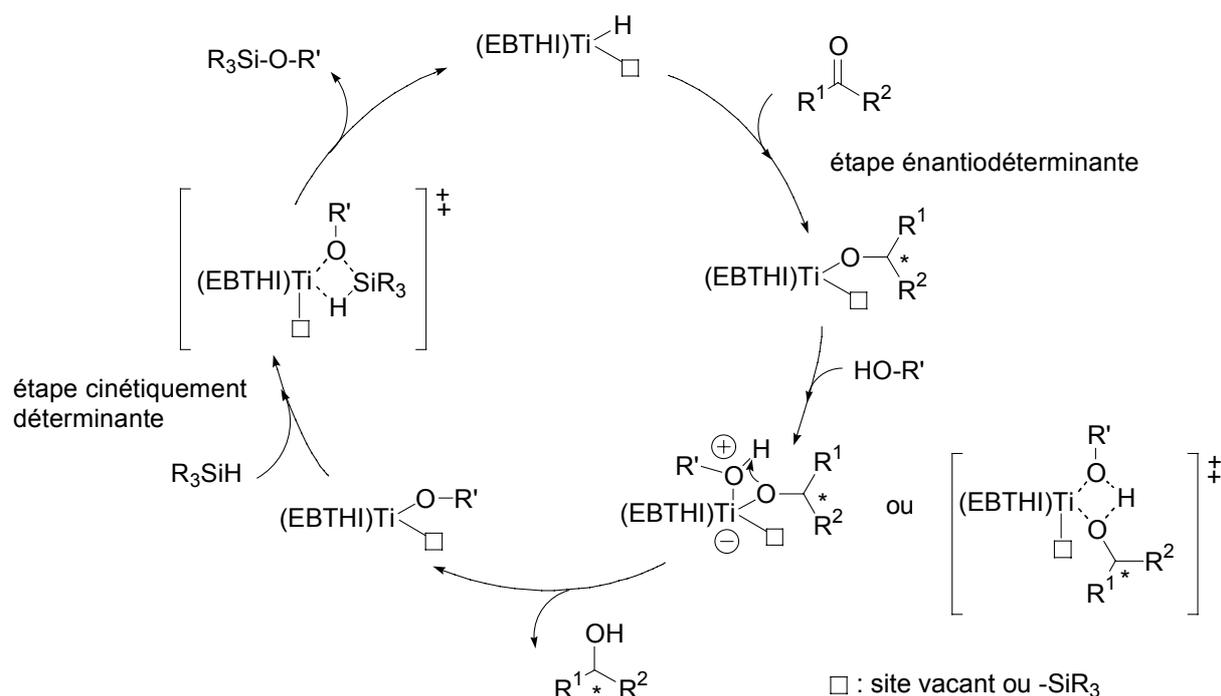
⁷⁷ Revue sur l'utilisation du PMHS: Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 3381.

⁷⁸ Haltermann, R. L.; Ramsey, T. M.; Chen, Z. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2642.

⁷⁹ a) Carter, M. B.; Schiott, B.; Gutierrez, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667. b) Xin, S.; Harrod, J. F. *J. Can. Chem.* **1995**, 999. c) Rahimian, K.; Harrod, J. F. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *270*, 830.

Un protocole optimisé, proposé par Buchwald, permet d'améliorer encore ces performances.⁸⁰ L'addition lente d'un alcool primaire au pré-catalyseur (*R,R*)-(EBTHI)TiF₂ rend inutile l'utilisation de lithien pour l'activation du catalyseur. Ainsi, de très hautes activités et énantiosélectivités ont été obtenues lors de la réduction de cétones aromatiques et α,β -insaturées (97 à 99 % d'énantiosélectivité) avec MeOH en tant qu'additif. Le mécanisme fait intervenir l'alcool dans l'étape cinétiquement déterminante et non énantiodéterminante (schéma 26).

schéma 26



Il est probable que le plus faible encombrement stérique du groupement -OR' (OMe) par rapport à -O(CHR¹R²) augmente la vitesse de la réaction de métathèse de la liaison Ti-O dans l'étape cinétiquement déterminante. En conséquence, les routes non sélectives seraient défavorisées, ce qui pourrait rendre compte des hautes énantiosélectivités enregistrées.

Peu d'autres titanocènes chiraux ont été développés jusqu'à présents, leurs performances ne sont que modestes en comparaison du système décrit par Buchwald, avec au mieux 65-85 % ee sur la réduction d'alkylarylcétones.⁸¹

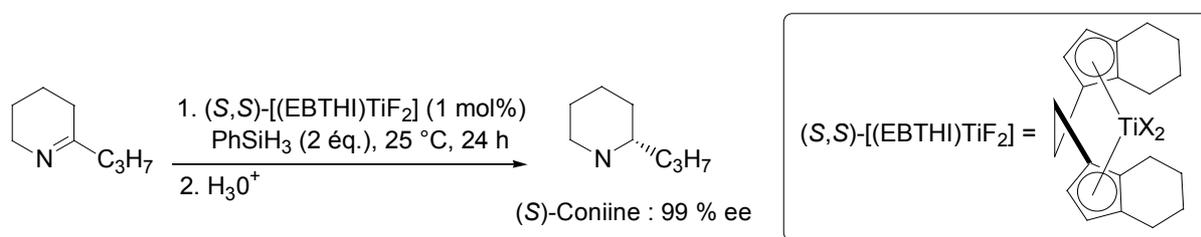
⁸⁰ Yun, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640.

⁸¹ a) Beagley, P.; Davies, P.; Adams, H.; White C. *J. Can. Chem.* **2001**, *79*, 731. b) Beagley, P.; Davies, P.; Blacker, A. J.; White, C. *Organometallics* **2002**, *21*, 5852. c) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Negro, L.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **1999**, 39. d) Zhang, W.; Yoneda, Y.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *J.*

III.3. Réductions chimio- et énantiosélectives d'imines

De très importants progrès ont pu être réalisés ces dernières années dans ce domaine. En particulier, Buchwald a développé un protocole similaire à celui décrit précédemment pour la réduction des cétones, utilisant le phénylsilane et le pré-catalyseur (EBTHI)TiF₂, au lieu de l'association de *n*BuLi avec le dérivé chloré ou l'alcoolate correspondant.⁸² Cette méthode permet l'hydrosilylation d'imines cycliques et *N*-méthylées avec de très hautes énantiosélectivités (93-99 %) et productivités (TON jusqu'à 5000). Ce système a été appliqué à la synthèse totale d'alcaloïdes pipéridiniques comme la (*S*)-coniine, un composé toxique pour l'hème (schéma 27).⁸³

schéma 27



La sensibilité de ce système aux effets stériques est cependant importante. Les *N*-benzylimines ne sont ainsi pas efficacement réduites et l'utilisation du PMHS à la place du phénylsilane rend la réduction de *N*-méthylimines difficile. Ces limitations ont pu être contournées par l'addition lente d'amines primaires pendant la réaction.⁸⁴ Une large gamme de *N*-aryl- et *N*-benzyl-imines acycliques sont ainsi réduites avec d'excellentes énantiosélectivités (91-99 %) en utilisant le PMHS et 4 équivalents d'isobutylamine ou de pipéridine (schéma 28).

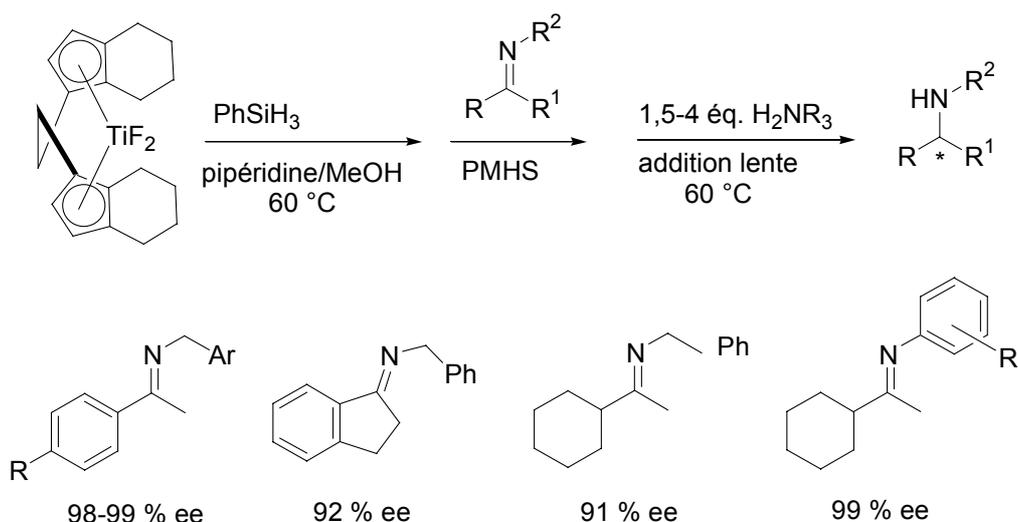
Organomet. Chem. **1999**, 574, 19. e) Bandini, M.; Bernadi, F.; Bottoni, A.; Cozzi, P. G.; Miscione G. P.; Umami-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2972.

⁸² Verdagner, X.; Lange, U. E. W.; Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6784.

⁸³ Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6344.

⁸⁴ a) Verdagner, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1103. b) Hansen, M. C.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2033. c) Hansen, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 713.

schéma 28



Les systèmes décrits précédemment, à base de rhodium ou de titane, sont les plus efficaces et les plus étudiés. Néanmoins, d'autres métaux ont été utilisés pour l'hydrosilylation énantiosélective ou seulement chimiosélective de cétones et, plus rarement, d'imines. Une documentation plus complète à ce sujet est disponible dans la revue jointe en annexe. Nous rappellerons ici simplement trois systèmes catalytiques originaux et très performants utilisant le PMHS.

IV. Autres types de catalyseur

IV.1. Catalyseurs à base de cuivre

Le potentiel réducteur du cuivre a été reconnu assez tôt, mais il a la plupart du temps été utilisé en temps que réducteur stœchiométrique, comme le réactif de Stricker, $[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]_6$. Brunner a le premier montré l'efficacité de la combinaison *in situ* de $\text{Cu}^{(I)}$ et de phosphine pour l'hydrosilylation de cétones.⁸⁵ Des systèmes catalytiques, d'abord développés pour l'hydrosilylation chimiosélective des liaisons $\text{C}=\text{C}$ de composés carbonylés α,β -insaturés,⁸⁶

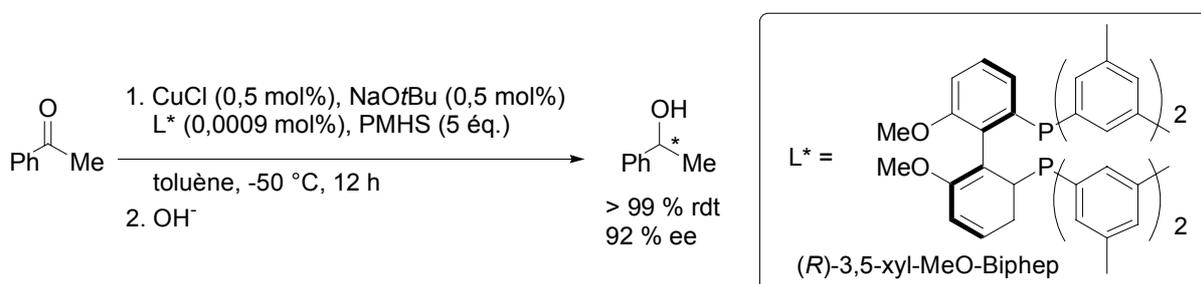
⁸⁵ Brunner, H.; Miehling, W. *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 275, C17.

⁸⁶ a) Mori, A.; Fujita, A.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **1997**, 2159. b) Ito, H.; Ishizuka, T.; Arimoto, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8887. c) Lipshutz, B. H.; Keith, J.; Papa, P.; Vivian, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4627. d) Mori, A.; Fujita, A.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4573. e) Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2779. f) Appella, D. H.; Moritani, Y.; Shintani, R.; Ferreira, E. M.;

ont pu être appliqués à la réduction de cétones et d'aldéhydes.⁸⁷ Ils associent CuH(PPh₃) au PMHS pour réduire chimiosélectivement ces substrats.

Une version énantiosélective a été développée avec la combinaison CuCl/NaOtBu/xyl-MeOBiphep/PMHS pour l'hydrosilylation de cétones aromatiques avec d'excellents rendements et énantiosélectivités.⁸⁸ Ces réductions ont lieu à basse température (-50 °C) avec extrêmement peu de ligand chiral: un ratio S/L de 100 000 permet la réduction quantitative de l'acétophénone à condition de maintenir le sel cuivrique, très peu cher, en excès par rapport au ligand (S/Cu = 200) (schéma 29).

schéma 29



Parallèlement à cette étude, Riant *et al* ont montré que CuF₂ associé à une diphosphine chirale de type Binap catalyse efficacement l'hydrosilylation de cétones aromatiques simples ou fonctionnalisées (79 % ee pour l'acétophénone).⁸⁹ Le système catalytique supporte la présence de traces d'eau et les réactions sont préférablement conduites en condition aérobie: on constate en effet une accélération en présence d'oxygène, jusqu'à présent inexpliquée.

IV.2. Catalyseurs à base d'étain

L'étain a très tôt été utilisé en association avec des méthylhydrosiloxanes, dont le PMHS, pour la réduction de composés carbonylés. Dès 1957, Nitzsche décrit la réduction de cétones aromatiques par des quantités catalytiques de dialkyl-diacylate d'étain et du PMHS dans des solvants protiques, mais nécessitant toujours un traitement acide final pour hydrolyser

Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473. g) Moritani, Y.; Appella, D. A.; Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797.

⁸⁷ Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 367.

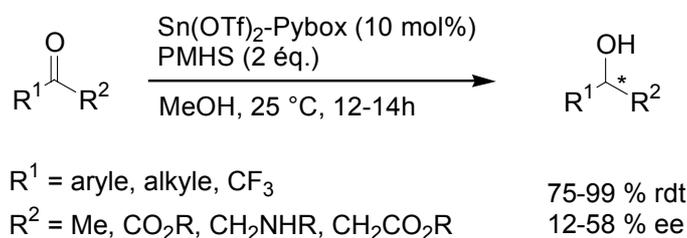
⁸⁸ a) Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12917. b) Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Noson, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045. c) Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W.; Lower, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779.

⁸⁹ a) Sirol, S.; Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111. b) Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Sirol, S.; Choppin, S.; Riant, O. *Is. J. Chem.* **2001**, *41*, 231.

l'alcoxsiloxane formé.⁹⁰ Grady et Kuivila décrivent par la suite la réduction de cétones par un hydrure d'étain^(IV) formé *in situ* par réaction stœchiométrique du PMHS sur des organostannoxanes.⁹¹ Une avancée importante a été réalisée par Lipowitz *et al* avec la description de la réduction *directe* d'aldéhydes et de cétones en alcools correspondants dans un solvant protique lorsque le PMHS est activé par une quantité catalytique d'oxyde de bisdibutylacétate d'étain (DBATO).⁹² Ces réductions ont lieu dans des conditions douces, en présence d'air et de traces d'eau, et sont tolérantes vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités. Une version immobilisée sur silice a été développée, avec des activités cependant légèrement inférieures.⁹³

Sur la base de ces travaux, une évolution récente, pouvant mener à terme à une version énantiosélective efficace, a été apportée par Lawrence *et al*. L'association de PMHS et d'une quantité substœchiométrique de triflate d'étain et de ligands chiraux de type Pybox permet de réduire chimiosélectivement un grand nombre de cétones aromatiques ainsi que des phthalimides avec de bons rendements mais de faibles énantiosélectivités (au mieux 58 % sur l'acétophénone) (schéma 30).⁹⁴ Là encore, ces réductions s'effectuent dans un solvant protique, permettant d'hydrolyser l'éther silylé *in situ* et de récupérer ainsi l'alcool produit en une étape.

schéma 30



L'application de ces systèmes à la réduction des imines a été décrite récemment.⁹⁵ Une large gamme d'imines a pu être chimiosélectivement réduite en amines correspondantes dans l'éthanol avec de bons rendements (schéma 31).

⁹⁰ Nitzsche, S.; Wick, M. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 96.

⁹¹ Grady, G. L.; Kuivila, H. G. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2014.

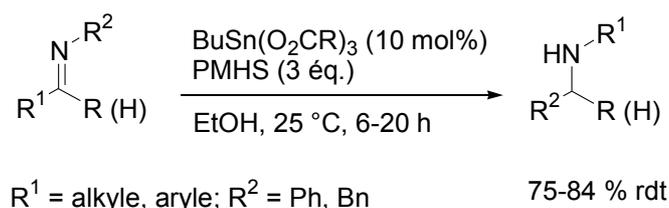
⁹² Lipowitz, J.; Bowman, S. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 162.

⁹³ Matlin, S. A.; Gandham, P. S. *Chem. Commun.* **1984**, 798.

⁹⁴ Lawrence, N. J.; Bushell, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4507.

⁹⁵ Lopez, R. M.; Fu, G. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16349.

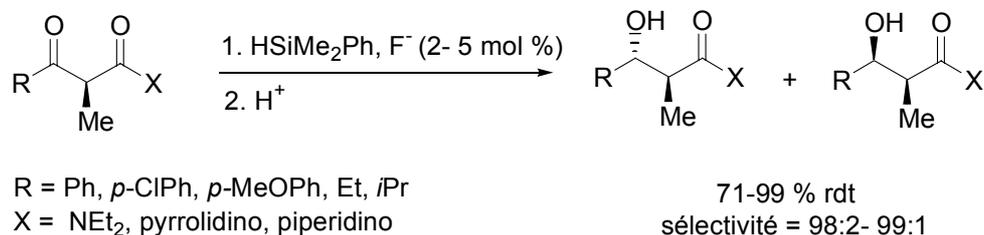
schéma 31



IV.3. Catalyseurs à base de fluorures

Des anions nucléophiles de type KF ou CsF ont d'abord été utilisés pour l'addition d'hydrosilane sur des groupements carbonyle dans des conditions hétérogènes et très dures.⁹⁶ Le tétrabutylammonium de fluorure (TBAF) a ensuite pu être utilisé en quantité catalytique dans des solvants polaires aprotiques (ex: HMPA) pour la réduction dans des conditions douces de cétones et d'aldéhydes avec des applications intéressantes, par exemple pour la synthèse d'alcools thréo avec de bonnes diastéréosélectivités (schéma 32).⁹⁷

schéma 32



Néanmoins, l'utilisation du HMPA en tant que solvant rend difficile la récupération des produits de réduction. Une des alternatives développées dans des solvants volatils et moins polaires (CH_2Cl_2 , éthers) utilise des éthers-couronnes en tant qu'agent de transfert de phase.⁹⁸ L'association du TBAF avec le PMHS permet également la réduction chimiosélective dans le THF de toute une gamme de cétones aliphatiques.⁹⁹ Dans ce cas, une quantité réellement

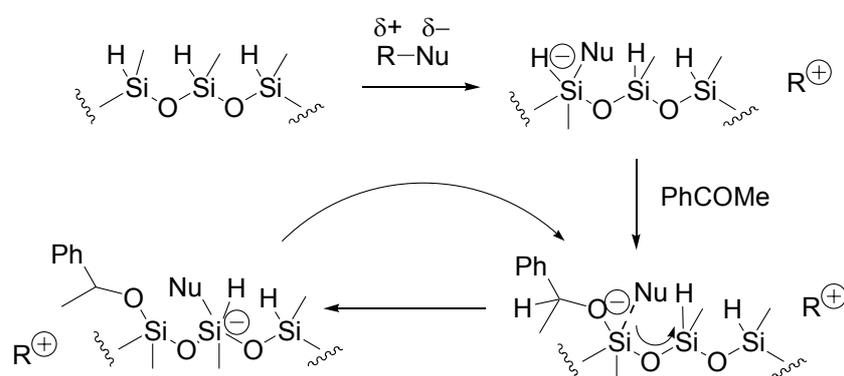
⁹⁶ a) Deneux, M.; Akhrem, I. C.; Avertissian, D. V.; Mysoff, E. I.; Volpin, M. E. *Bull. Soc. Chim. France* **1973**, 2638. b) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 172, 143. c) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2165. d) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Poirier, M.; Reye, C. *Synthesis* **1981**, 588. e) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *Synthesis* **1982**, 981. f) Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *Tetrahedron* **1983**, 39, 999.

⁹⁷ a) Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4629. b) Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8294. c) Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5405.

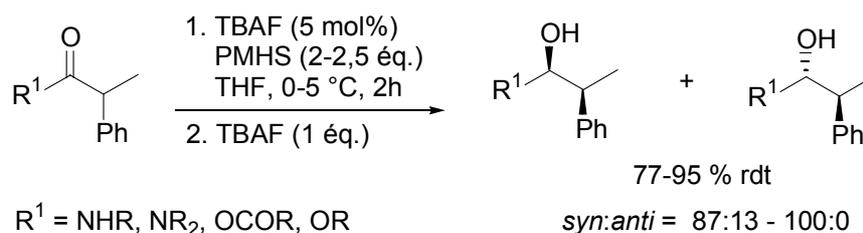
⁹⁸ a) Goldberg, Y.; Abele, E.; Shymanska, M.; Lukevics, E. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 372, C9. b) Goldberg, Y.; Abele, E.; Shymanska, M.; Lukevics, E. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 410, 127.

⁹⁹ Kobayashi, Y.; Takahisa, E.; Nakano, M.; Watatani, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1627.

catalytique de TBAF (0,02 mol%) peut être utilisée pour la conversion d'aldéhydes, cétones, acides carboxyliques et esters en alcools correspondants lors d'une procédure en deux étapes (hydrosilylation puis hydrolyse).¹⁰⁰ Le PMHS s'est montré un hydrosilane de choix pour ces réactions, avec une accélération de la réduction de l'ordre de 2 par rapport à (EtO)₂MeSiH. L'explication avancée fait intervenir un transfert intramoléculaire du nucléophile d'un noyau silicium à l'autre, tenu pour plus rapide qu'un transfert intermoléculaire dans le cas des silanes monomériques (schéma 33).

schéma 33


Une application à la réduction *syn* hautement sélective de cétones α -substituées utilisant le PMHS a ainsi été décrite par la société Pfizer (schéma 34).¹⁰¹

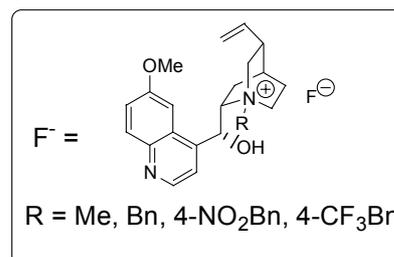
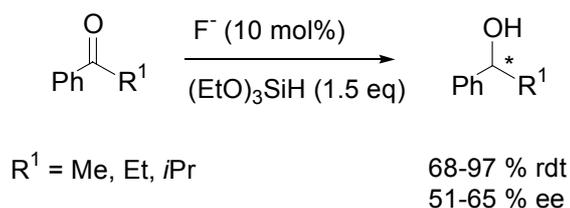
schéma 34


Enfin, une version asymétrique a été développée avec des fluorures d'ammonium chiraux. Les énantiosélectivités sont encore modestes, plus intéressantes lorsqu'un silane monomérique de type (EtO)SiH est utilisé (schéma 35). Le PMHS, en même temps qu'une accélération de la réaction, provoque en effet une chute de l'énantiosélectivité.

¹⁰⁰ Drew, M. D.; Lawrence, N. J.; Fontaine, D.; Sehkri, L. *Synlett* **1997**, 989.

¹⁰¹ Nadkarni, D.; Hallissey, J.; Mojica, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 594.

schéma 35



V. Perspectives

Cette vue d'ensemble, en plus de rappeler les systèmes bien connus à base de rhodium ou de titane, met en évidence les capacités potentielles de certains systèmes émergents. Les catalyseurs à base de cuivre, d'étain et de fluorures sont extrêmement efficaces ou semblent particulièrement prometteurs, aussi bien au niveau du coût et de la facilité de la mise en œuvre que des performances chimiosélectives et énantiosélectives. Les avantages du PMHS en terme de facilité de manipulation, de faible prix et toxicité et parfois même en terme d'activité du système catalytique apparaissent ici clairement.

C'est parallèlement à ces dernières études qu'a été décrit un système catalytique à base de zinc, ayant inspiré nos travaux. Un aperçu des complexes de Zn déjà existants et caractérisés s'avère nécessaire pour la compréhension de la suite de nos travaux. Nous présenterons ensuite plus précisément notre sujet d'étude et nos objectifs.

Chapitre 3

Complexes à Base de Zinc

I. Propriétés physico-chimiques

Le zinc est un métal abondant sur terre, généralement obtenu pur à partir de la blende ZnS.¹⁰² De configuration électronique [Ar] 3d¹⁰ 4s², le zinc montre assez peu de caractéristiques propres aux métaux de transition. Les composés de Zn^(II) sont ainsi incolores et diamagnétiques. Il est souvent comparé au magnésium, en particulier si on considère qu'il se comporte comme un acide dur en formant des complexes avec des ligands donneurs O. Cependant, le zinc partage avec les métaux de transition sa tendance à former des complexes stables avec des ligands donneurs O, N et S, et avec les halogénures et les cyanures. Ce comportement le place en fait à la limite entre les acides durs et les acides mous. Cette propriété est très importante pour expliquer son activité en catalyse homogène et enzymatique.

Les composés d'état d'oxydation (+II) sont prédominants dans la chimie du zinc, les composés (+I) et les ions Zn⁺ n'ont été que très rarement et brièvement observés. Le nombre de coordination du Zn^(II) varie de 2 à 8, et une grande gamme de structures est envisageable. Les différentes possibilités sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Géométrie des complexes de zinc

Nombre de coordination	Structures	Exemple
2	Linéaire	ZnEt ₂
3	Plane	[ZnMe(NPh ₃) ₂]
4	Tétraédrique	[ZnCl ₄] ²⁻ , [Zn(NH ₃) ₄] ²⁺
	Plane	[Zn(TPP)] ²⁺
5	Bipyramidale triangle	[(bmpa)Zn(MeOH)](ClO ₄) ₂
	Bipyramidale carrée	[Zn(acac) ₂ OH ₂]
6	Octaédrique	[Zn(ea) ₂ (sac) ₂]
7	Bipyramidale pentagonale	[Zn(H ₂ dapp)(H ₂ O) ₂] ²⁺
8	Dodécahédrale déformée	[Zn(NO ₃) ₄] ²⁻

¹⁰² Prince, R. H. *Zinc: Inorganic and Coordination Chemistry, Encyclopaedia of Inorganic Chemistry*, King, B. R., Ed.; Wiley: New York, **1994**, 4434.

La stéréochimie de ces complexes dépend des contraintes stériques du ou des ligands associés. Les complexes de type tétraédrique et octaédrique sont les plus communs et des distorsions dans ces géométries apparaissent souvent lorsque les ligands sont chélatés au zinc.

II. Organozinciques ZnR_2 , $RZnX$, et ZnX_2

Les composés organozinciques sont sensibles à l'oxydation et à l'hydrolyse, mais sont toutefois moins réactifs que les analogues à base de Mg, Li ou Al. Ils peuvent être ainsi utilisés de façon plus sélective lors de l'addition à des groupements fonctionnels (ex: addition sur les composés carbonylés, *vide infra*).¹⁰² Les méthodes de synthèse de différents composés organozinciques ont été récemment rassemblées dans une revue.¹⁰³

Les dialkylzincs sont généralement monomériques et linéaires, solubles dans la plupart des solvants organiques, et très réactifs vis-à-vis de l'oxygène et de l'eau, $ZnMe_2$ et $ZnEt_2$ étant même pyrophoriques. Cependant, la liaison Zn–C est peu polaire, ce qui rend les dialkylzincs inertes aux composés carbonylés simples. La coordination de ligands donneurs modifie la structure du complexe de zinc et polarise la liaison Zn–C, rendant ces composés plus réactifs. De même, le remplacement d'un groupement alkyle par un substituant électronégatif augmente la polarité de la liaison Zn–C, par conséquent les capacités donneur du groupement alkyle et accepteur du zinc. Les complexes de zinc monoalkyles $RZnX$ ($X = \text{halogénure, OR}', \text{NR}'_2$) sont souvent associés de façon intermoléculaire, de par la capacité du groupement X à se coordonner à un second atome de zinc.¹⁰⁴ Ainsi, $MeZn(OMe)$ montre une structure tétramérique à l'état solide,¹⁰⁵ et $[MeZn(NMe_2)]_n$ est supposé être polymérique (schéma 36).¹⁰⁶ Cependant des substituants plus encombrés conduisent à des complexes monomériques comme $Zn[N(Si(CH_3)_3)]_2$ ou $Zn[N(C(CH_3)_3Si(CH_3)_3)]_2$.¹⁰⁷

¹⁰³ a) Boudier, A.; Darcel, C.; Flashmann, F.; Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748. b) Knochel, P.; Hupe, E.; Houte, H. *L'Actualité Chimique* **2003**, 4-5, 12.

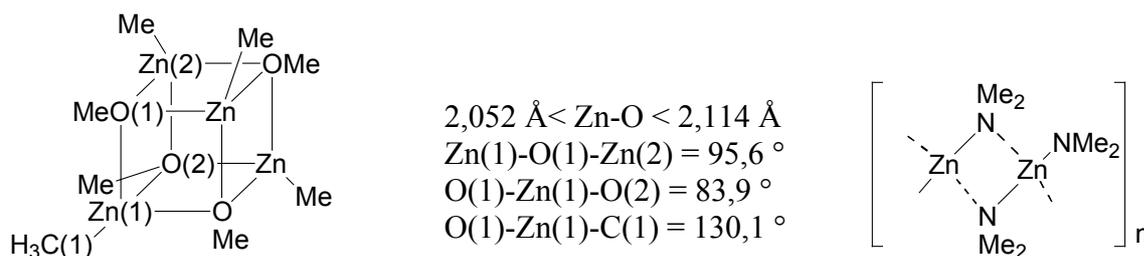
¹⁰⁴ Parkin, G. *Zinc: Organometallic Chemistry*, in *Encyclopaedia of Inorganic Chemistry*, King, B. R., Ed.; Wiley: New York, **1994**, 4451.

¹⁰⁵ Shearer, H. M. M.; Spencer, C. B. *Acta Cryst.* **1980**, *B 36*, 2046.

¹⁰⁶ Coates, G. E.; Ridley, D. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1870.

¹⁰⁷ a) Haaland, A.; Hedberg, K.; Power, P. P. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 1972. b) Rees, W. S.; Green, D. M.; Hesse, W. *Polyhedron* **1992**, *242*, 281.

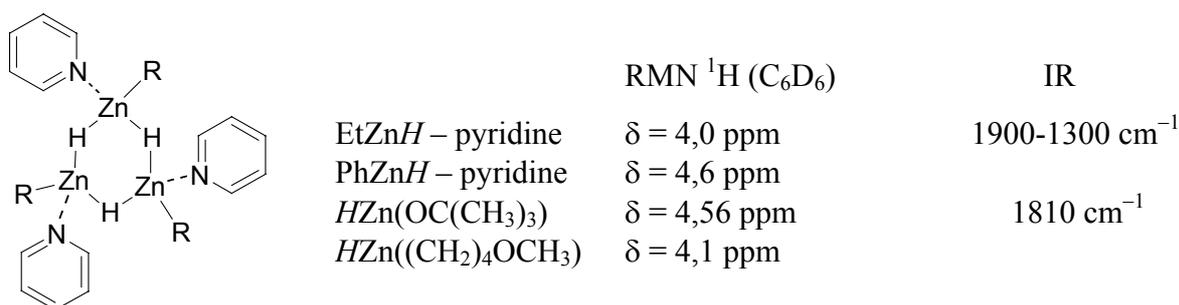
schéma 36



L'association des alcoolates de zinc et des aminates de zinc rend leur solubilisation problématique. Nous verrons toutefois que des exemples récents de rupture de ces agrégats ont été obtenus, permettant de synthétiser des composés monomériques dérivés.

Les hydrures de Zn sont généralement également polymérisés ou oligomérisés. Ainsi, ZnH_2 est une poudre blanche insoluble dans la plupart des solvants organiques.¹⁰⁸ Les hydrures d'alkylzinc HZnR ne sont pas connus en tant que tels, mais isolés sous forme de complexes de coordination avec un équivalent de pyridine, formés lors de la réaction de ZnR_2 et ZnH_2 en présence de pyridine.¹⁰⁹ Quand $\text{R} = \text{Et}$ ou Ph , les composés sont trimériques en solution et pontés par les hydrogènes (schéma 37). Le complexe $[\text{HZn}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)]_4$ a lui pu être isolé sous forme d'un tétramère.¹¹⁰ Ces hydrures de zinc, ainsi que les autres exemples présentés plus loin, présentent un signal en RMN ^1H situé entre 4 et 5 ppm dans C_6D_6 , et une vibration large proche de 1800 cm^{-1} en spectroscopie IR.

schéma 37



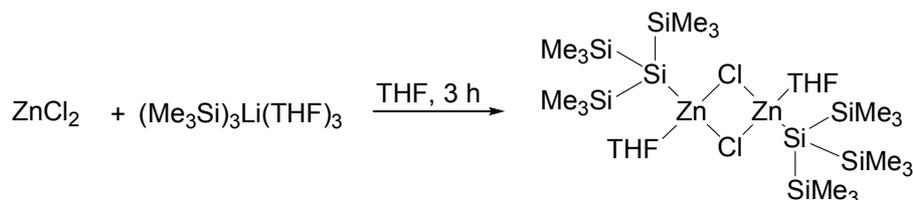
¹⁰⁸ De Koning, A. J.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 186, 159.

¹⁰⁹ a) De Koning, A. J.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 195, 1. b) Ashby, E. C.; Goel, A. B. *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 1096.

¹¹⁰ Neils, T. L.; Burtlich, J. M. *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 1607.

Enfin, il est intéressant de noter l'existence de quelques complexes de zinc comportant des liaisons Zn–Si, dont des *bis(silyl)zinc* $(t\text{Bu}_3\text{Si})_2\text{Zn}$,^{111a} $[(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}]_2\text{Zn}$,^{111b} et des halogénures de silylzinc $(t\text{Bu}_3\text{Si})\text{ZnBr}$,^{111a} $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiZnCl}$ et $\text{Ph}(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{SiZnCl}$ ^{111c} existants eux-aussi sous forme dimérique (schéma 38).

schéma 38



Ces complexes dimériques sont obtenus par réaction de ZnCl_2 ou ZnBr_2 sur les sels de lithium silylés correspondants dans le THF, qui fait partie de la sphère de coordination du zinc. Dans le cas des halogénures de zinc, le centre métallique adopte une géométrie tétraédrique déformée et forme un plan carré avec les halogènes pontants (Cl ou Br). La liaison Zn–Si, typiquement de 2,34 à 2,38 Å, semble donc assez difficile à établir. Nous n'avons pas trouvé d'exemple de formation de telles liaisons simplement par addition d'un hydrosilane tel que HSiPh_3 ou $\text{HSi}(\text{OEt})_3$ sur un composé zincique.

Les dialkylzincs R_2Zn ou les complexes de zinc monoalkyles RZnX coordonnent facilement un ligand bidentate, le plus couramment *O*- ou *N*-donneur, pour adopter des structures tétraédriques déformées mono- ou dimériques. Il est aussi possible que le substituant X comporte une fonction coordinante, permettant une coordination intramoléculaire de type LX sur le zinc. Nous présentons ici une vue générale loin d'être exhaustive des différents types de complexes existants en nous intéressant plus particulièrement aux caractéristiques spectroscopiques et à la réactivité de ces espèces.

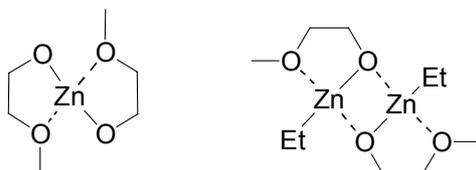
¹¹¹ a) Wiberg, N.; Amelunxen, K.; Lerner, H.-W.; Noth, H.; Appel, A.; Knizek, J.; Polborn, K. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1997**, 1861. b) Arnold, J.; Tilley, T. D.; Rheingold, A. L.; Geib, S. J. *J. Inorg. Chem.* **1987**, 26, 2106. c) Nanjo, M.; Oda, T.; Mochida, K. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 672, 100.

III. Association avec des ligands O

III.1. Ligands X: alcoolates, phénates, carboxylates

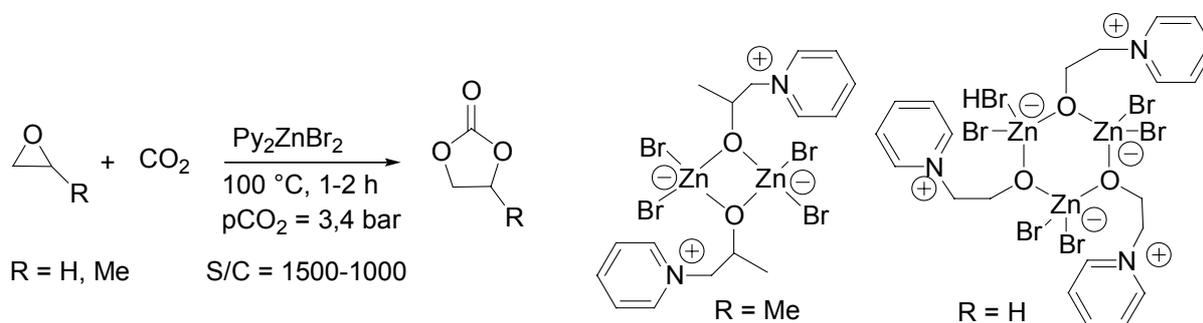
Les ligands portant des groupements –OH conduisent facilement à la formation de liaisons Zn–O. Comme nous l'avons vu dans le cas du méthanolate de zinc [EtZn(OMe)], les oxygènes liés de façon covalente au zinc peuvent également avoir un caractère pontant. L'addition de 1 ou 2 équivalents de 2-méthoxyéthanol sur ZnEt₂ conduit ainsi à des complexes monomériques ou dimériques selon la stœchiométrie de la réaction (schéma 39).¹¹²

schéma 39



Le caractère pontant des oxygènes se retrouve dans des complexes de Zn postulés comme étant des intermédiaires de la réaction de couplage entre le CO₂ et des époxydes: l'addition de complexes [L₂ZnBr₂] (L = pyridine ou pyridine substituée) sur l'oxyde d'éthylène ou de propylène mène à des complexes contenant des adduits pyridinium alcoxy pontants, dimériques ou trimériques selon l'encombrement stérique de l'époxyde (schéma 40).¹¹³

schéma 40



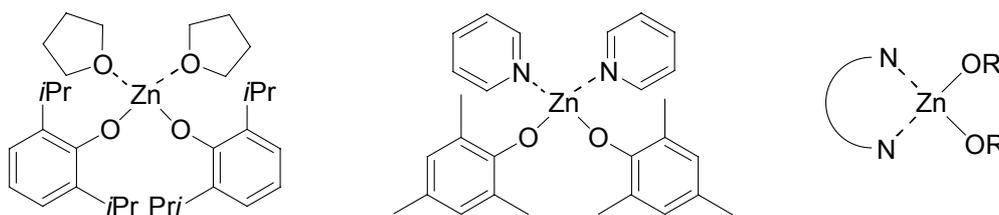
¹¹² Bell, N. A.; Kassyk, A. L. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, 250, 345.

¹¹³ Kim, H. S.; Kim, J. J.; Lee, S. D.; Lah, M. S.; Moon, D.; Jang, H. G. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 678.

Les atomes de zinc ont dans tous les cas une géométrie tétraédrique déformée et les longueurs des liaisons Zn–O sont caractéristiques des ligands alcoxy pontants: 1,95-1,98 Å.

Toujours dans le cadre des réactions d'addition de CO₂ sur des époxydes, des complexes de zinc comportant des ligands phénates non pontants ont pu être isolés et caractérisés par diffraction des rayons X. L'addition de phénol substitué sur des précurseurs de type [Zn(N(SiMe₃)₂)₂] en présence de THF ou de pyridine permet d'isoler des complexes monomériques de structure tétraédrique déformée (schéma 41).¹¹⁴ Les longueurs de liaisons sont caractéristiques: les liaisons datives Zn–O (THF) sont de 2,028 et 2,074 Å, tandis que les liaisons Zn–O covalentes sont plus courtes: 1,86 Å en moyenne dans les deux complexes représentés ici. De même la longueur de la liaison Zn–N(pyridine) dans le complexe représenté ici (2,065 Å) est du même ordre de grandeur que les autres liaisons de ce type observées dans les complexes décrits par la suite (1,99-2,20 Å, *vide infra*).

schéma 41



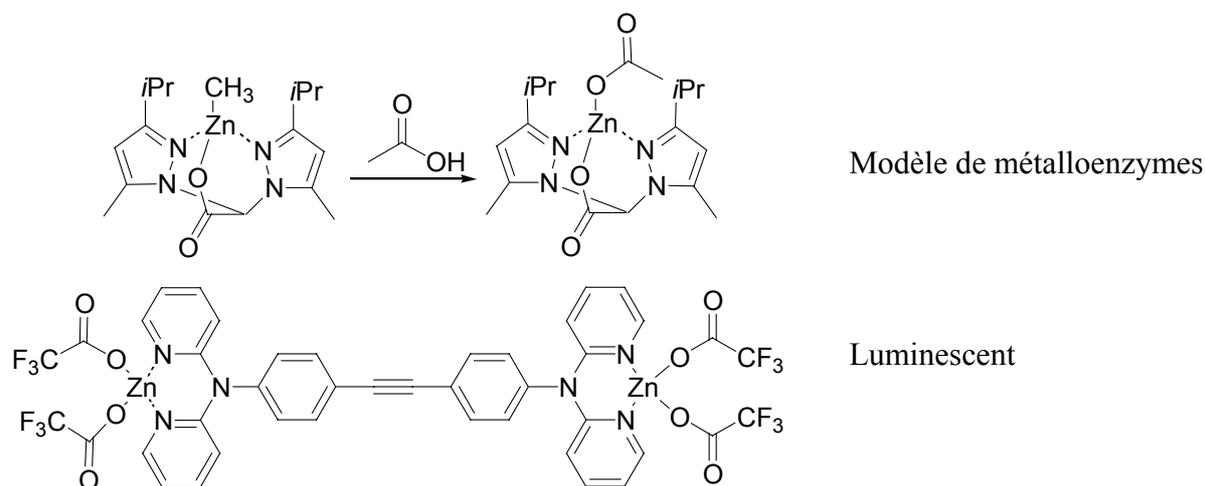
On voit ici que contrairement aux alcoolates de zinc de type Zn(OMe)₂, les agrégats potentiellement formés par les phénates de zinc peuvent être rompus par coordination d'éther ou de pyridine sur le zinc. Le composé [Zn(O-2,4,6-Me₃C₆H₂)₂(Py)₂] constitue le seul exemple à notre connaissance de complexes bis-alcoolate de zinc stabilisé sous forme monomérique par coordination d'amines.^{114c} Nous n'avons par contre pas trouvé d'exemple de complexes de zinc monomérique coordonné par une diamine secondaire et deux substituants alcoxy ou phénoxy moléculaires (schéma 41).

Des ligands de types carboxylates peuvent aussi mener à la formation de complexes de zinc pseudo-tétraédriques, par exemple par une coordination intramoléculaire avec des ligands

¹¹⁴ a) Geerts, R. L.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 1803. b) Darensbourg, D. J.; Holtcamp, M. W. *Macromolecules* **1995**, *28*, 7577. c) Darensbourg, D. J.; Holtcamp, M. W.; Struck, G. E.; Zimmer, M. S.; Niezgodna, S. A.; Rainey, P.; Robertson, J. B.; Draper, J. D.; Reibenspies, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 107.

pyrazoylacétate¹¹⁵ ou par coordination de deux molécules d'acide trifluoroacétique¹¹⁶ (schéma 42). Les longueurs Zn–O sont alors comprises entre 1,95 et 2,0 Å, et les liaisons Zn–N sont comprises entre 1,99 et 2,10 Å, dans l'ordre de grandeur attendu pour ce type de coordination.

schéma 42



III.2. Liaisons datives

Les ligands de type ROH peuvent également se coordonner par le biais d'un doublet non liant de l'atome d'oxygène sans perte de proton. C'est le cas pour des sels de zinc hexacoordonnés de type $[(ROH)_6Zn](ClO_4)_2$, $[(ROH)_6Zn](BF_4)_2$, $[(ROH)_6Zn](SiF_6)$ (R = Me, Et) (schéma 43)¹¹⁷. Ils adoptent une géométrie octaédrique déformée, avec des longueurs de liaisons Zn–O de 2,078 Å, caractéristiques des liaisons Zn–O datives. On trouve aussi des complexes de zinc pentacoordonnés par un ligand *N,S* et un alcool $[(bmpa)Zn(MeOH)](ClO_4)_2$, mimant les métalloenzymes.¹¹⁸ Les longueurs de liaisons sont dans l'ordre de grandeur attendu: Zn–O = 2,078 Å, Zn–N = 2,04-2,18 Å et Zn–S = 2,39-2,40 Å en moyenne.

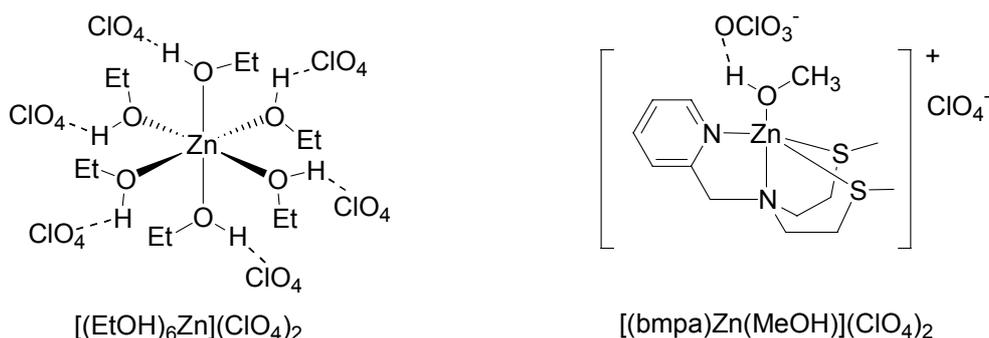
¹¹⁵ Hammes, B. S.; Kieber-Emmons, M. T.; Letizia, J. A.; Shirin, Z.; Carrano, C. J.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *346*, 227.

¹¹⁶ Kang, Y.; Seward, C.; Song, D.; Wang, S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2789.

¹¹⁷ Sudbrake, C.; Müller, B.; Vahrenkamp, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2009.

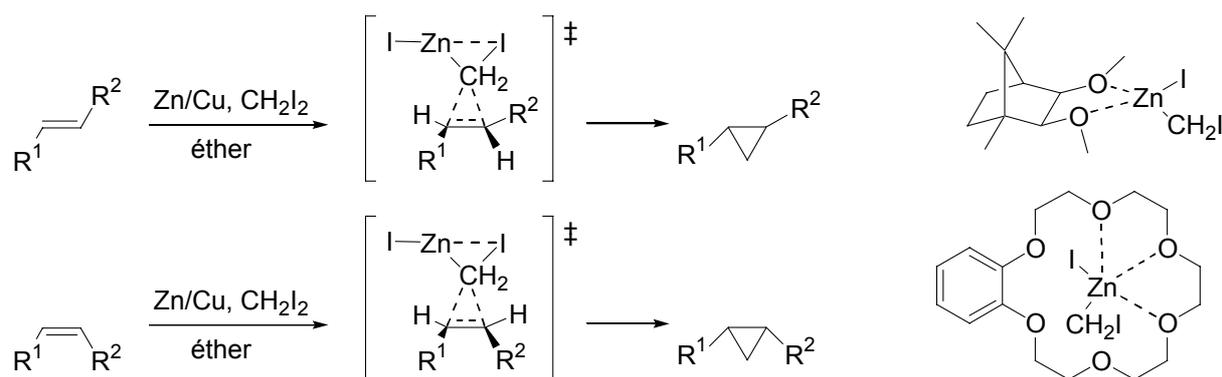
¹¹⁸ Makowska-Grzyska, M. M.; Jeppson, P. C.; Allred, R. A.; Arif, A. M.; Berreau, L. M. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 4872.

schéma 43



D'autre part, la coordination d'éthers est souvent utilisée pour mettre en évidence la formation de complexes de zinc ne pouvant pas être isolés seuls. Nous avons déjà vu l'exemple des bisphénates de zinc utilisés en copolymérisation d'époxydes et de CO_2 . Citons également les halométhylzinciques de type IZnCH_2I , supposés intervenir dans les réactions de cyclopropanation de Simmons-Smith.¹¹⁹ La très bonne chimiosélectivité de cette réaction ainsi que sa tolérance à de nombreuses fonctionnalités en font une voie d'accès très utilisée à de nombreux intermédiaires de synthèse de composés biologiquement actifs. Elle repose sur la formation *in situ* du réactif (IZnCH_2I) ou $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{X})_2$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{I}$) à partir d'un mélange, soit de Zn/Cu et CH_2I_2 (réactif de Simmons-Smith classique), soit de ZnEt_2 et XCH_2I_2 . Un intermédiaire réactionnel de type «papillon» a été postulé pour expliquer la stéréosélectivité de cette réaction (schéma 44). Des structures de ces réactifs halométhylzinciques, par exemple en association avec des éthers, ont pu être obtenues par diffraction des rayons X.¹²⁰

schéma 44

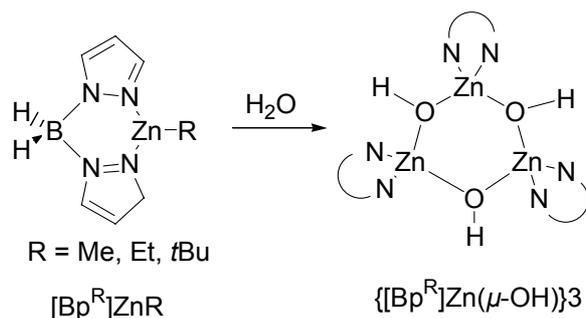


¹¹⁹ revues: a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. b) Doyle, M. P. *Catalysis Asymmetric Synthesis*, Ojima, I., Ed; VCH Publishers: New York, **1993**, 63. c) Noels, A. F.; Demonceau, A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallics Compounds*, Cornils, B.; Herrmann, W. A., Ed.; VCH Publishers: New York, **1996**, Vol 2, 733.

¹²⁰ a) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Bélanger-Gariépy, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6792. b) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 723.

Les groupements hydroxy peuvent également avoir un caractère pontant. La liaison Zn–C des complexes tricoordonnés monomériques $[\text{Bp}^{\text{R}}]\text{ZnR}'$ est réactive vis-à-vis des réactifs protiques H_2O et MeCO_2H , conduisant alors respectivement au dérivé trimérique hydroxo $\{[\text{Bp}^{\text{R}}]\text{Zn}(\mu\text{-OH})\}_3$ (schéma 45) et acétato $[\text{Bp}^{\text{R}}]\text{Zn}(\eta^2\text{-O}_2\text{CMe})$, dont la structure exacte n'a pas été déterminée.¹²¹

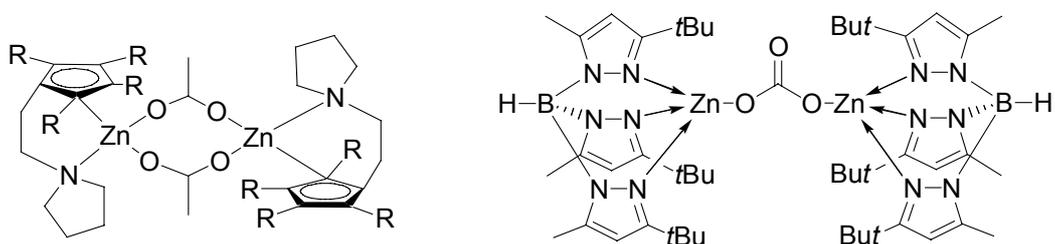
schéma 45



Le trimère $\{[\text{Bp}^{\text{tBu}}]\text{Zn}(\mu\text{-OH})\}_3$ est ponté par les oxygènes et présente deux longueurs de liaison Zn–O légèrement différentes de manière alternée autour du métallacycle Zn_3O_3 : 1,91 Å et 1,97 Å en moyenne. Ces valeurs sont typiques des liaisons Zn–O pour les groupements hydroxy pontants deux atomes de zinc (entre 1,89 et 2,01 Å).¹⁴¹

Les groupements acétato ou bicarbonato permettent souvent de ponter deux atomes de zinc, comme on peut le voir dans les exemples suivants (schéma 46).¹²²

schéma 46



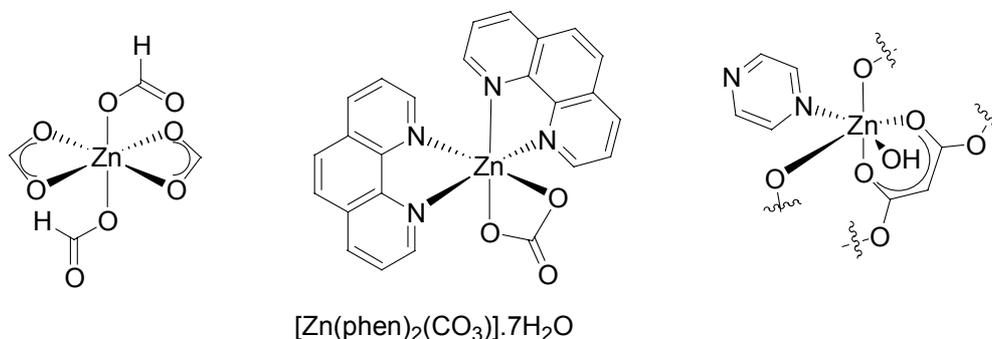
Les longueurs de liaison Zn–O de ces composés de structure tétraédrique déformée sont typiquement de l'ordre de 1,96-1,99 Å. On trouve également des complexes d'hydrogéno-

¹²¹ Looney, A.; Han, R.; Gorrell, I. B.; Cornebise, M.; Yoon, K.; Parkin, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 274.

¹²² a) Darensbourg, D. J.; Wilderson, J. R.; Yarbrough, J. C. *Organometallics* **2001**, *20*, 4413. b) Bergquist, C.; Fillebeen, T.; Morlok, M. M.; Parkin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6189.

carbonate de zinc liés de façon bidentate au zinc.¹²³ De même, les formiates de zinc admettent les deux types de coordination, monodentate ou bidentate (schéma 47).¹²⁴

schéma 47



Dans ces complexes, les atomes de zinc sont souvent de structure octaédrique déformée. Les longueurs de liaison Zn–O sont dans ce type de coordination bidentate comprises entre 2,052 et 2,166 Å. Enfin, des complexes de malonate de zinc, formant un réseau polymérique en trois dimensions adoptent eux-aussi une structure octaédrique déformée, avec des longueurs de liaison Zn–O comprises entre 2,065 et 2,181 Å (schéma 47).¹²⁵

IV. Association avec des ligands aminoalcools

Les aminoalcools ont été très tôt utilisés comme ligand du zinc. Le diméthylaminoéthanol (ea) additionnée sur ZnH_2 conduit ainsi à l'hydruure de Zn dimérique $[HZn(O(CH_2)_2NMe_2)]_2$, où l' aminoalcool joue le rôle d'un ligand LX.¹²⁶ L'hydruure de zinc est caractérisé en RMN 1H par un signal à 4,20 ou 4,47 ppm selon les auteurs et des vibrations en IR à 1740 et 1650 cm^{-1} . Il n'a pas été possible d'obtenir de caractérisation par diffraction des rayons X, mais le complexe est supposé dimérique par analogie avec des complexes analogues $[Zn\text{-diamine}]$ (*vide infra*) (schéma 48). Le complexe $[Zn(ea)_2(sac)_2]$ est un exemple de complexe hexacoordonné adoptant une structure octaédrique légèrement déformée, où le diméthylaminoéthanol se comporte comme un ligand bidentate *N,O*- donneur.¹²⁷

¹²³ Erras-Hanauer, H.; Mao, Z.-W.; Liehr, G.; Clark, T.; van Eldik, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1562.

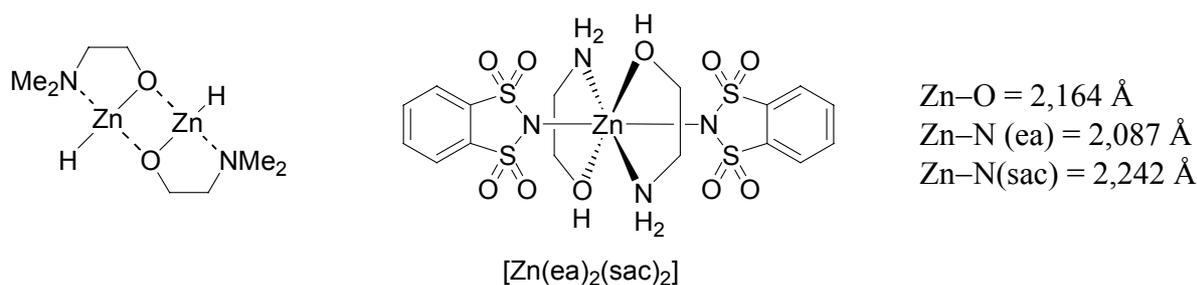
¹²⁴ Lipton, A. S.; Smith, M. D.; Adams, R. D.; Ellis, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 410.

¹²⁵ Zhang, X.; Lu, C.; Zhang, Q.; Lu, S.; Yang, W.; Liu, J.; Zhuang, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1181.

¹²⁶ a) Goeden, G. V.; Caulton, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7354. b) Bell, N. A.; Kassyk, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 345, 245.

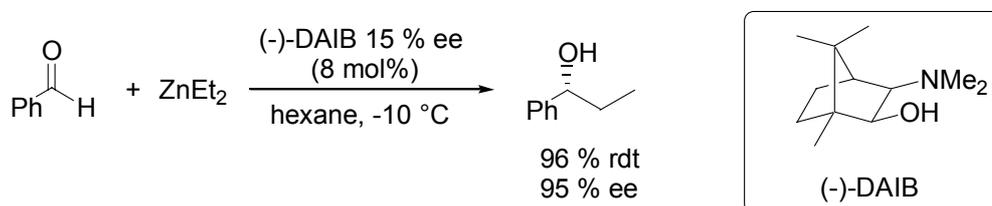
¹²⁷ Yilmaz, V. T.; Topcu, Y.; Yilmaz, F.; Thoene, C. *Polyhedron* **2001**, 3209.

schéma 48



De très nombreux complexes $[\text{Zn- aminoalcool}]$ ont été caractérisés et utilisés comme catalyseurs dans des réactions d'additions d'organozinciques sur les composés carbonylés et les imines.¹⁷ Classiquement, la présence d'une quantité catalytique d'un β -aminoalcool chiral permet d'orienter l'addition du groupement R (R = alkyle, vinyle, alkynyle) pour conduire à de très hautes énantiosélectivités. Une des caractéristiques les plus remarquables de cette réaction est le fort effet non linéaire observé lorsque le ligand associé n'est pas énantio pur. Un exemple significatif est obtenu avec la (-)-DAIB (schéma 49).¹²⁸

schéma 49

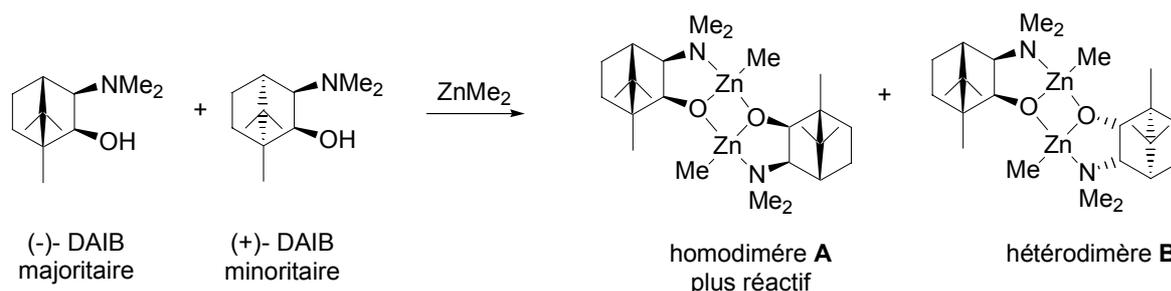


Cette activation asymétrique a fait l'objet de nombreuses publications et revues.¹²⁹ De même que dans le cas du système $[\text{Rh/diphosphine/diamine}]$ utilisé en hydrogénation asymétrique (cf Chap 1, III.2, p 18),³⁶ cet effet non linéaire positif ((+)-NEL) repose sur la formation de dimères en solution, eux-même inactifs pour la réaction d'alkylation et servant de précurseurs catalytiques. La combinaison de dialkylzinc et de β -aminoalcool non énantio pur conduit en solution soit à l'homodimère **A** soit à l'hétérodimère plus stable **B** (schéma 50).¹²⁸

¹²⁸ Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.

¹²⁹ a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 49. b) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832. c) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800.

schéma 50



Du fait de la très grande stabilité relative de l'hétérodimère **B**, l'énantiomère minoritaire (+)-DAIB est consommé par la formation de l'hétérodimère **B** et l'homodimère **A** associant deux molécules de (+)-DAIB n'est pas observé en solution. L'homodimère **A**, formé de l'énantiomère (-)-DAIB présent en excès, se dissocie plus facilement que l'hétérodimère **B** pour mener à l'espèce active monomérique $[ZnMe((-)DAIB)]$, tandis que l'énantiomère minoritaire est piégé par la formation de **B**. Ces complexes dimériques pontés par les oxygènes ont été isolés et caractérisés en diffraction des rayons X. Les atomes de zinc adoptent classiquement une structure tétraédrique déformée, et forment un plan carré avec les oxygènes pontants (angles X–Zn–Y entre 82 et 95°). Les valeurs des liaisons Zn–C (1,96 Å), Zn–N (2,19-2,25 Å) et Zn–O (1,98-2,05 Å) sont dans l'ordre de grandeur attendu pour ce type de liaisons.

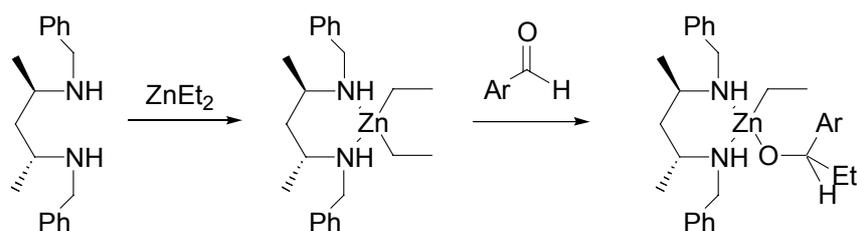
V. Association avec des ligands diamines

V.1. Complexes [Zn-bis(amino)]

Toujours dans le cadre des additions d'organozinciques sur les aldéhydes, la formation de complexes portant des ligands diamines chélatés en L_2 ont été postulés sur la base d'études RMN 1H .¹³⁰ L'insertion d'aldéhydes dans la liaison Zn–C conduirait au complexe [Zn-alcoxy-diamino] décrit dans le schéma 51.

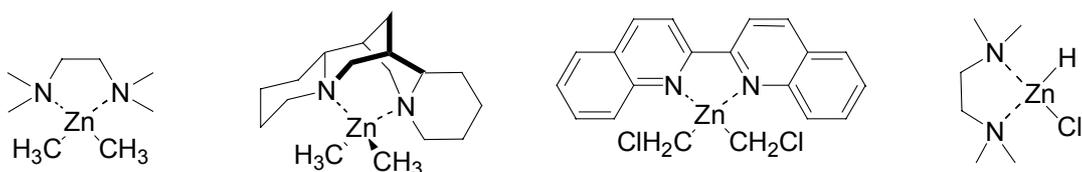
¹³⁰ Pini, D.; Mastantuono, A.; Uccello-Barretta, G.; Iuliano, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9613.

schéma 51



Des complexes monomériques portant des diamines tertiaires telles que la TMEDA, la (-)-spartéine ou des bipyridines ont également été décrits et structurellement caractérisés à l'état solide.¹³¹ Ils adoptent une structure pseudo-tétraédrique avec typiquement des longueurs de liaison Zn–N de et Zn–C respectivement de 2,22-2,26 Å et 1,97-2,01 Å (schéma 52). Un hydrure de zinc chélaté par la TMEDA est supposé adopter cette même structure.¹¹² La liaison Zn–H a été caractérisée par une vibration à 1700 cm⁻¹ dans le Nujol, et par un signal à 4,43 ppm en spectroscopie RMN ¹H dans le benzène-*d*6.

schéma 52



V.2. Complexes [Zn-amino-amido]

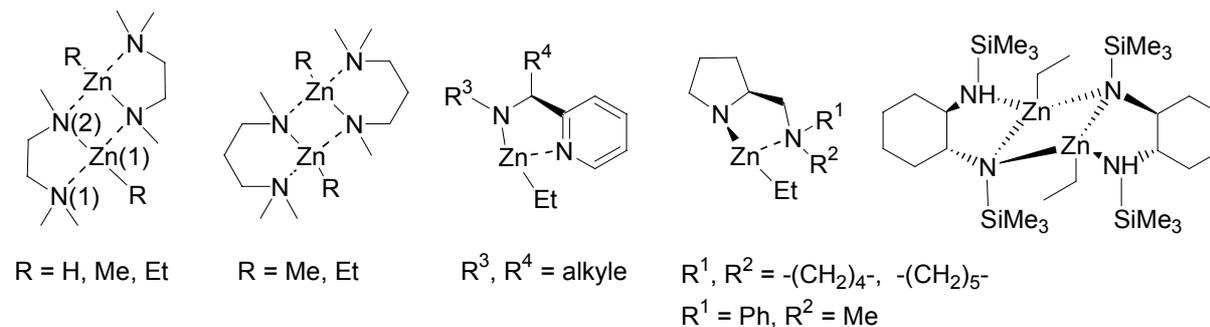
La formation de ce type de complexes a été souvent observée par addition d'une diamine primaire ou secondaire sur un dialkylzinc (ZnEt₂ ou ZnMe₂) ou sur ZnH₂.¹³² La formation de la liaison Zn–N à partir de diamines de type *N,N,N'*-triméthyléthylènediamine ou *N,N,N'*-triméthylpropylènediamine requiert un chauffage entre 40 et 70 °C pendant quelques heures,

¹³¹ a) O'Brien, P.; Hursthouse, M. B.; Motevalli, M.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 449, 1. b) Motevalli, M.; O'Brien, P.; Robinson, A. J.; Walsh, J. R.; Wyatt, P. B.; Jones, A. C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 461, 5. c) Charrette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Beauchemin, A.; Brochu, C.; Isabel, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4508.

¹³² a) Bell, N. A.; Coates, G. E. *J. Chem. Soc. (A), Inorg. Phys. Theor.* **1968**, 823. b) Bell, N. A.; Moseley, P. T.; Shearer, H. M. M.; Spencer, C. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 359. c) Bell, N. A.; Moseley, P. T.; Shearer, H. M. M.; Spencer, C. B. *Acta Cryst.* **1980**, B36, 2950. d) Chelucci, G.; Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **1991**, 47, 8251. e) Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Soccolini, F. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8993. f) Asami, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1687. g) Malik, M. A.; O'Brien, P.; Motevalli, M.; Jones, A. C. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 5076. h) Chakraborty, D.; Chen, E. Y.-K. *Organometallics* **2003**, 22, 769.

selon le ligand et l'organozincique utilisé.^{132a-c,g} D'autres auteurs reportent la formation de ce type de complexe sur la base d'analyses RMN ¹H à température ambiante au départ de ligands aminopyridine ou pyrrolidines,^{132d-f} ou lors de la coordination du *trans*-1,2-(NHSiMe₃)₂-cyclohexane (schéma 53).^{132h}

schéma 53

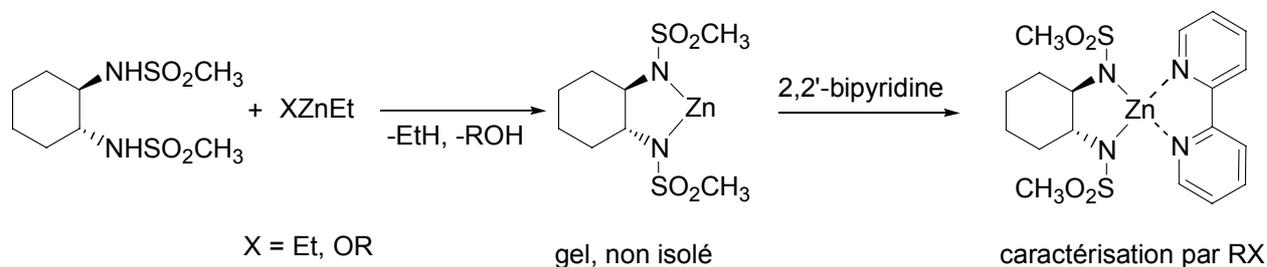


Les analyses par spectroscopie RMN ¹H et ¹³C des complexes [RZn(NMe(CH₂)₂NMe₂)] et [RZn(NMe(CH₂)₃NMe₂)] montrent l'existence des formes monomériques et dimériques en équilibre en solution. Une dilution de 50 % permet d'augmenter les intensités des signaux correspondants aux monomères. Ces mêmes complexes sont clairement dimériques à l'état solide. Chaque atome de zinc est coordonné à trois azotes et à un carbone ou un hydrogène, et adopte une structure tétraédrique déformée. Les azotes amidés (NMe) pontent les deux atomes de zinc tandis que l'azote de l'amine (NMe₂) n'est lié qu'à un seul zinc. Deux cycles à 5 ou à 6 chaînons sont ainsi formés entre le zinc et le ligand propylène- ou éthylènediamine. Les complexes [RZn(NMe(CH₂)₂NMe₂)] sont centrosymétriques, le cycle à 4 chaînons impliquant les deux atomes de zinc et les azotes amidés NMe forment un plan carré (N(2)–Zn(1)–N(2')) = 89-91°) avec une liaison Zn(1)–N(2) de 2,05 Å en moyenne tandis que la liaison Zn(1)–N(1) est plus longue (2,20 Å en moyenne) traduisant son caractère datif. Lorsque R est un alkyle, la liaison Zn–C est de 1,98 à 1,99 Å en moyenne. Dans les hydrures de zinc, formés par addition de diamine sur ZnH₂, la longueur de la liaison Zn–H est de 1,62 Å. La vibration correspondante en IR est située à 1695 cm⁻¹ dans le Nujol, le signal correspondant en RMN ¹H n'a pas pu être détecté.^{132a-c}

La formation d'un complexe [Zn-*bis*(sulfonamido)] a été postulée récemment sur la base d'études RMN pour expliquer l'énantiosélectivité des réactions observée lors de l'utilisation

en quantité catalytique de sulfonamide chirale pour la cyclopropanation d'alcools allyliques (schéma 54).¹³³

schéma 54



La déprotonation de la sulfonamide a été observée, soit à partir du diéthylzinc, soit à partir d'un complexe [ROZnEt].¹³⁴ Cette espèce [Zn-bis(sulfonamido)] n'a pas pu être cristallisée, et il est très probable que ces molécules soient fortement associées, formant des agrégats. Toutefois, l'addition de 2,2'-bipyridine permet de rompre ces agrégats, et de donner une espèce dérivée [Zn-bis(amino)-bis(sulfonamido)] monomérique. Les atomes d'azote et de zinc forment classiquement un tétraèdre légèrement déformé.¹³⁵ Les longueurs de liaisons différentes pour Zn–N(pyridine) et Zn–N(sulfonamide) (2,04 Å et 1,94 Å respectivement en moyenne) attestent de la formation de liaisons covalentes Zn–N. C'est le premier exemple de l'utilisation d'une diamine pour rompre ce type d'agrégat.

VI. Formation d'alcoolates de zinc

Deux grandes familles de complexes de zinc ont été intensivement étudiées ces dernières années d'une part du fait de leur efficacité dans des réactions de copolymérisation d'époxydes et de CO₂, d'autre part dans le but de modéliser au mieux les métalloenzymes. La réactivité de ces complexes de zinc, en particulier vis-à-vis des alcools, s'est révélée intéressante dans le cadre de notre étude. Ainsi les voies d'accès aux alcoolates de zinc mises au point pour ces deux types de complexes nous ont été utiles lors de nos propres travaux. Nous reportons donc ici les points les plus intéressants concernant ces deux familles de complexes.

¹³³ a) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584. b) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390.

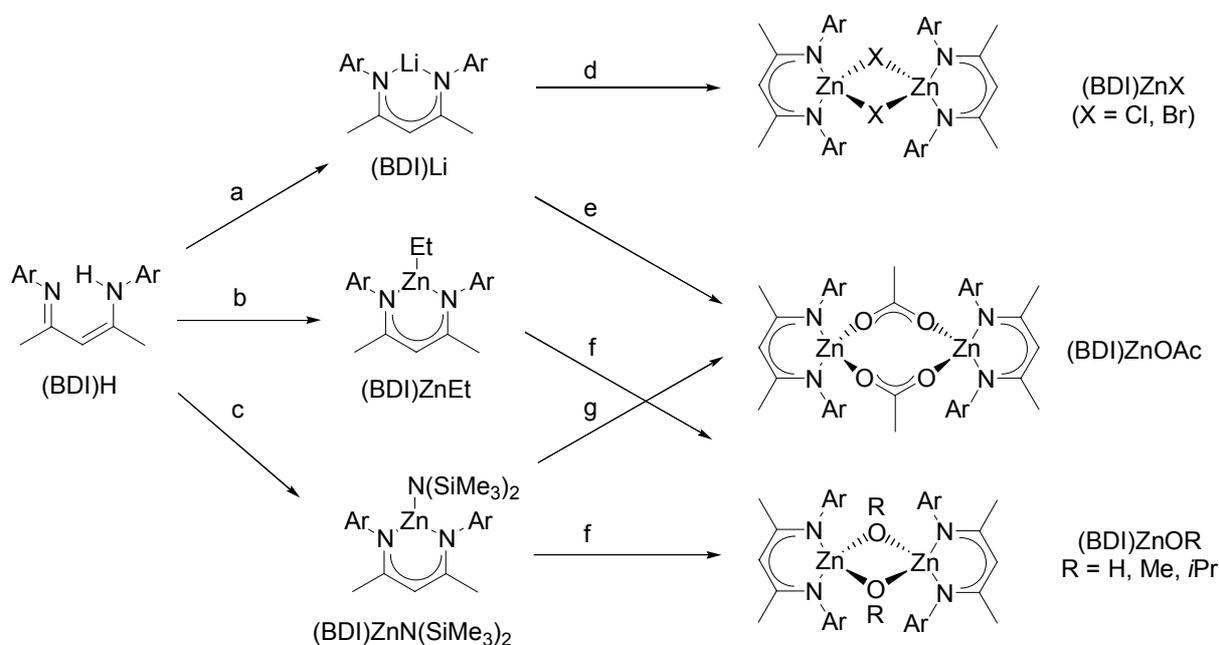
¹³⁴ pKa des sulfonamides = 9-11 ; pKa des alcools = 16-19.

¹³⁵ Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; Wilson, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1998**, *37*, 1149.

VI.1. Ligands diiminates

Les complexes [Zn-diiminato] trouvent des applications en copolymérisation d'époxydes et de CO₂¹³⁶ et en polymérisation de lactides et de lactones optiquement actives par ROP (Ring Opening Polymerization).¹³⁷ Toute une gamme de complexes portant des groupements alkyle, acétato, amido, alcoxy et des halogénures ont pu être synthétisés suivant différentes procédures (schéma 55). Mis à part les complexes monomériques [(BDI)ZnEt] et [(BDI)Zn(N(SiMe₃)₂)], tous les complexes formés sont dimériques et pontés μ -X à l'état solide (X = Cl, Br, OAc, OH, OMe, O*i*Pr). Le zinc adopte pour chaque dimère une structure pseudo-tétraédrique, les ligands diiminates sont légèrement déformés.

schéma 55: Synthèses des complexes [Zn-diiminato]



Conditions: (a) *n*BuLi; (b) ZnEt₂; (c) Zn(N(SiMe₃)₂); (d) ZnX₂; (e) Zn(OAc)₂; (f) ROH; (g) HOAc.

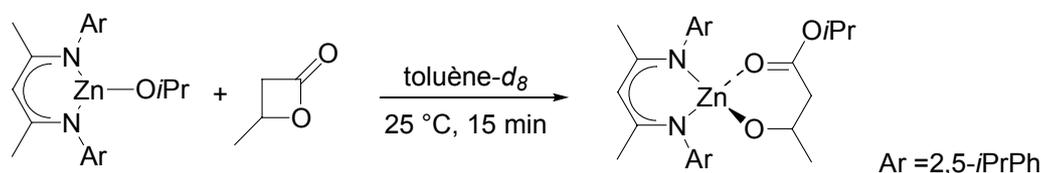
Dans le cadre de notre étude, il est intéressant de noter la réactivité des liaisons Zn–C et Zn–N vis-à-vis des alcools. Ces deux types de complexes conduisent à des alcoolates de zinc

¹³⁶ a) Cheng, M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11018. b) Cheng, M.; Ovitt, T.; Hustad, P. D.; Coates, G. W. *Polym. Prepr.* **1999**, *40*, 542. c) Cheng, M.; Moore, D. R.; Reczek, J. J.; Chamberlain, B. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8738. d) Chisholm, M. H.; Gallucci, J. C.; Zhen, H. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5051. e) Chisholm, M. H.; Gallucci, J. C.; Phomphrai, K. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2785. f) Eberhardt, R.; Allmendiger, M.; Luinstra, G. A.; Rieger, B. *Organometallics* **2003**, *22*, 211. g) Yu, K.; Jones, C. W. *Organometallics* **2003**, *22*, 2571.

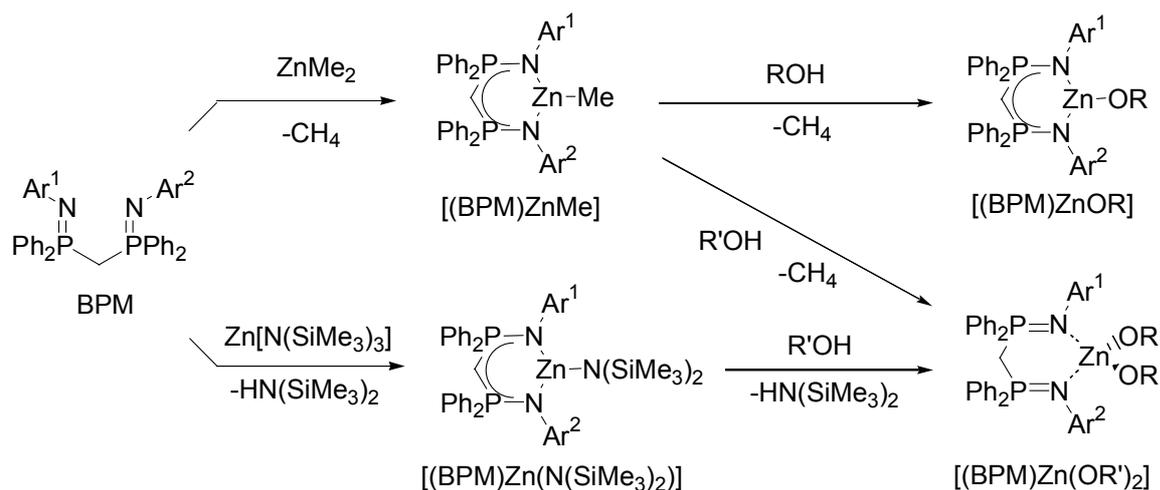
¹³⁷ a) Cheng, M.; Attygalle, A. B.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11583. b) Rieth, L. R.; Moore, D. R.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15248.

[(BDI)ZnOR] par addition d'un équivalent d'alcool ROH. Cependant, ces dérivés ne peuvent pas être isolés lorsque le ligand BDI est peu encombré (Ar = 2-*i*PrPh); le complexe [(BDI)₂Zn] est alors directement obtenu. Ces complexes [(BDI)ZnOR] ont une structure tétraédrique déformée, avec des longueurs de liaison Zn–O de 1,93 à 1,98 Å dans l'ordre de grandeur attendu pour les groupements alcoxy terminaux pontants. [(BDI)Zn(N(SiMe₃)₂)] réagit de plus proprement avec l'eau pour donner le dérivé hydroxy [(BDI)ZnOH], isostructural des complexes [(BDI)ZnOR], avec des liaisons Zn–O de 1,98 et 1,97 Å, là encore dans les normes attendues pour des groupements hydroxy pontants. L'addition d'un équivalent de β-butyrolactone sur ces complexes conduit au produit de monoinserterion [(BDI)Zn(OCH(Me)CH₂CO₂*i*Pr)], observé en RMN ¹H (schéma 56).^{136d,137b}

schéma 56



Des complexes analogues ont été synthétisés avec des ligands *bis*(phosphiniminato) méthyle (BPM), et les mêmes types de réactivités ont pu être observés (schéma 57).¹³⁸

 schéma 57 : Synthèses des complexes [Zn-*bis*(phosphiniminato)]


Ar¹ = Ar² = 2,4,6-triméthylphényle
 Ar¹ = 2,4,6-triméthylphényle; Ar² = phényle

R = -CPh₃, 2,4-di-*t*BuPh
 R' = Me, *i*Pr, Ph, SiPh₃

¹³⁸ Hill, M. S.; Hitchcock, P. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4694.

La réactivité des dérivés alkylés ou aminés vis-à-vis des alcools est là aussi intéressante: l'addition d'un équivalent d'alcool fortement encombré sur les complexes [(BPM)ZnMe] mène aux complexes monomériques [(BPM)ZnOR] (Zn–O compris entre 1,83 et 1,86 Å selon l'encombrement de l'alcool), tandis que l'addition d'un équivalent d'alcool peu encombré comme MeOH, *i*PrOH ou PhOH mène à la protonation du ligand BPM et la coordination d'un deuxième groupement alcoxy en plus de l'élimination attendue de méthane ou d'hexaméthylsilane. Dans ce dernier cas, seulement 50 % du complexe de départ est converti, le reste demeurant inchangé. Ce comportement est probablement lié à la taille du réactif R'OH, trop peu encombré pour éviter la protonolyse rapide du complexe intermédiaire [(BPM)ZnOR']. Le complexe [(BPM)Zn(OSiPh₃)₂] est le premier composé *bis(trisorganosiloxy)zinc* à être isolé et caractérisé par diffraction des rayons X. La coordination à deux groupements –OSiPh₃ donne au zinc une structure pseudo-tétraédrique, les longueurs de liaisons Zn–O de 1,894 et 1,887 Å traduisent leur caractère covalent, les longueurs Zn–N varient entre 2,067 et 2,081 Å.

VI.2. Ligands tridentates : Biomimétique

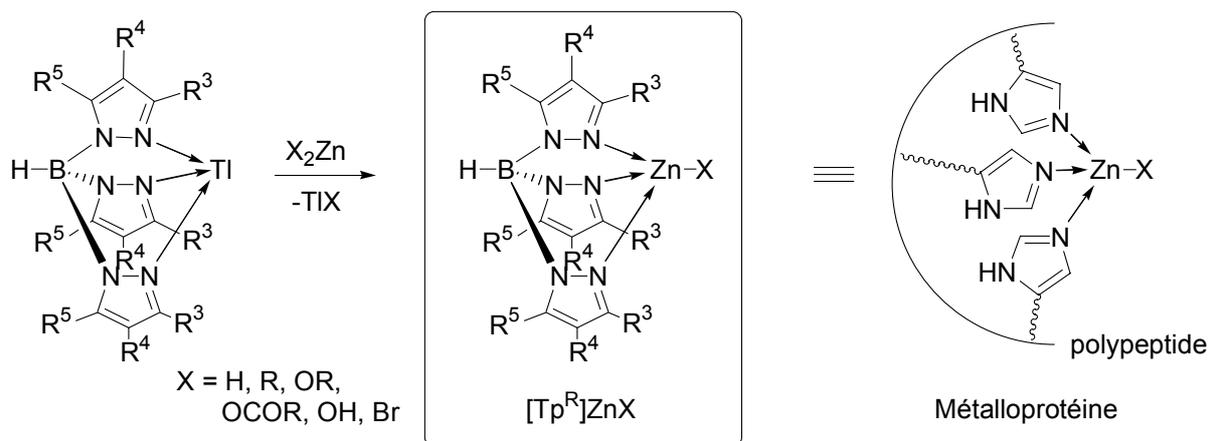
Une des plus importantes applications des complexes de zinc est la modélisation des métalloprotéines,^{104,139} notamment dans le but de mieux comprendre le mécanisme de la LADH (Liver alcohol dehydrogenase), enzyme capable d'oxyder les alcools en aldéhydes et en cétones.¹⁴⁰ Les meilleurs modèles développés à ce jour sont de type [Tp^R]ZnX (Tp^R = *tris*(R-pyrazoyl)borate) et peuvent être substitués par différents groupements (X = H, R, OR, OCOR, OH, halogénures). Un grand nombre de dérivés alkylés a été synthétisé et caractérisé par les équipes de Parkin et de Vahrenkamp (schéma 58).^{121,141}

¹³⁹ a) Trofimenko, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 943. b) Hikichi, S.; Akita, M.; Moro-oka, Y. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *198*, 61.

¹⁴⁰ Lipscomb, W. N.; Sträter, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375.

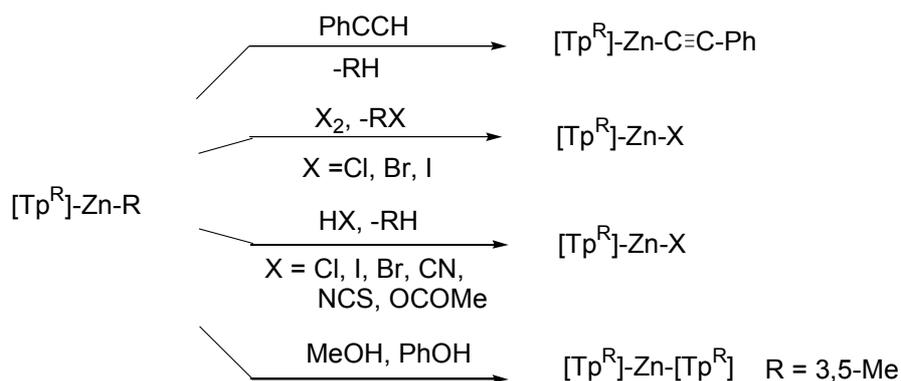
¹⁴¹ a) Alsasser, R.; Powell, A. K.; Trofimenko, S.; Vahrenkamp, H. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 685. c) Bergquist, C.; Parkin, G. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 422. c) Bergquist, C.; Storrie, H.; Koutcher, L.; Bridgewater, B. M.; Friesner, R. A.; Parkin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12651. d) Walz, R.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *314*, 58.

schéma 58



Le mode de coordination η^3 du ligand $[\text{Tp}^{\text{R}}]$ est confirmé par diffraction des rayons X. Les atomes de zinc adoptent une structure tétraédrique déformée, avec des longueurs de liaisons Zn–N variant légèrement selon l'encombrement stérique du ligand $[\text{Tp}^{\text{R}}]$, de l'ordre de 2,05-2,10 Å. Ces composés sont stables vis-à-vis de CO_2 et O_2 , et permettent de synthétiser toute une gamme de dérivés par réaction avec des halogénures, des acides carboxyliques ou des alcynes vrais. Il n'a cependant pas été possible d'obtenir des dérivés alcoxy par réaction de ces composés avec des alcools: le complexe sandwich $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}]_2\text{Zn}$ hexacoordiné est dans ce cas majoritairement obtenu (schéma 59).¹²¹

schéma 59



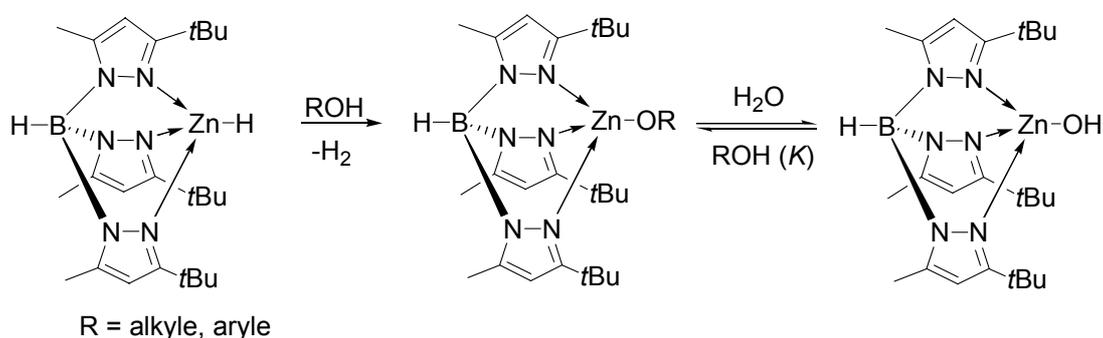
Des hydrures de Zn ont également été synthétisés par métathèse de ZnH_2 sur $[\text{Tp}^{\text{R}}]\text{Tl}$, menant aux premiers hydrures de Zn monomériques isolés. L'hydruire n'a pas été localisé en diffraction des rayons X, mais des signaux caractéristiques apparaissent en spectroscopie IR (1770 cm^{-1}) et RMN ^1H (5,35-5,36 ppm).^{141b} La coordination trigonale du ligand $[\text{Tp}^{\text{R}}]$ suggère clairement une structure globale tétraédrique, avec l'hydruire en position axiale. Les

valeurs enregistrées pour les longueurs de liaison Zn–N et les angles N–Zn–N sont proches des valeurs trouvées pour les $[\text{Tp}^{\text{R}}]\text{Zn–R}$.

La synthèse de dérivés alcoxy-Zn a constitué une étape importante, ces composés étant considérés comme des intermédiaires réactionnels dans l'oxydation d'alcools par la LADH. Des complexes $[\text{Tp}^{\text{R}}]\text{Zn–OR}$ monomériques peuvent ainsi être obtenus quantitativement et caractérisés par l'addition d'alcools sur les hydrures correspondants (schéma 60).¹⁴¹ La longueur des liaisons Zn–O (1,82-1,87 Å) est comparable à celles enregistrées pour d'autres complexes de Zn portant un alcoxy terminal. Les structures sont là-encore de type tétraédrique légèrement déformée.

Ces dérivés alcoylés peuvent également être formés à partir des complexes hydroxy correspondants: en effet, les complexes $[\text{Tp}^{\text{R}}]\text{Zn–OH}$ sont en équilibre dans R'OH avec les complexes $[\text{Tp}^{\text{R}}]\text{Zn–OR}'$ (schéma 60).^{141,142}

schéma 60



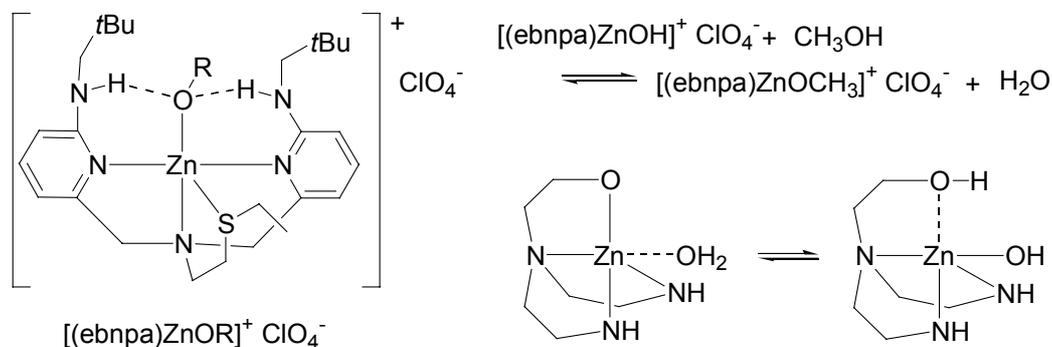
La constante d'alcoolyse K de cette réaction est dépendante des substituants du ligand $[\text{Tp}^{\text{R}}]$ et de l'alcool ROH . Pour les alcools aliphatiques, elle décroît selon la séquence $\text{R} = \text{Me} > \text{Et} > i\text{Pr} > t\text{Bu}$. Pour les alcools aromatiques, des substituants attracteurs favorisent la formation d'aryloxy-Zn en stabilisant davantage la charge négative portée par l'oxygène du complexe par rapport à l'oxygène de ArO–H . L'équilibre entre la forme hydroxy et alcoxy de complexes de Zn a également été étudié avec des complexes de Zn chargés pentacoordonnés, plus proches des métalloenzymes à modéliser (schéma 61).¹⁴³ Des calculs ont montré que,

¹⁴² a) Alsasser, R.; Trofimenko, S.; Looney, A.; Parkin, G.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4098. b) Looney, A.; Han, R.; McNeill, K.; Parkin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4690.

¹⁴³ a) Garner, D. K.; Fitch, S. B.; McAlexander, L. H.; Bezold, L. M.; Arif, A. M.; Berreau, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9970. b) Xia, J.; Shi, Y.; Miao, Q.; Tang, W. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 70.

dans une même molécule, la déprotonation de l'alcool est thermodynamiquement plus favorisée que la déprotonation de l'eau.^{143b} Ces deux isomères sont toutefois en équilibre en solution.

schéma 61



Cet aperçu non-exhaustif des principaux types de complexes de zinc existants nous donne une vue d'ensemble des caractéristiques spectroscopiques et de la réactivité de ces espèces. Un récapitulatif des caractéristiques trouvées pour les liaisons Zn–H est reporté dans le tableau 2, les ordres de grandeur des différents types de liaisons Zn–O et Zn–N sont donnés dans le tableau 3. Les études précédentes portant sur l'hydrosilylation de composés carbonyles par des complexes de zinc ont constitué la base de notre travail, et sont présentées dans la prochaine partie.

Tableau 2: Caractéristiques de la liaison Zn–H dans différents composés

Composé	δ RMN 1H (ppm) ^[a]	IR (cm ⁻¹)	RX (Å)	ref
EtZnH – pyridine	4,0	1900-1300		109
PhZnH – pyridine	4,6	-		109
HZn(OC(CH ₃) ₃)	4,56	1810		110
[HZnCl(TMEDA)]	4,43	1700		112
[HZn(NMe(CH ₂) ₂ NMe ₂)]	non observé	1695	1,62	132
[Tp ^R]Zn–H	5,35-5,36	1770	-	141

^[a] solvant: benzène-*d*₆.

Tableau 3 : Longueurs de liaisons Zn–O et Zn–N dans différents complexes

Type de liaison	Type de composé	Longueur (Å)	ref
Zn–O dative	$[(\text{ROH})_6\text{Zn}](\text{ClO}_4)_2$	2,078	117
	$[\text{Zn}(\text{ea})_2(\text{sac})_2]$	2,164	127
	$[(\text{THF})_2\text{Zn}(\text{OAr})_2]$	2,028-2,074	114
Zn–O pontant	$[\text{MeZnOMe}]_4$	2,052-2,114	105
	$[\text{Zn}(\text{aminoalcools})_2]$	1,98-2,05	128
	$[(\text{BDI})\text{ZnOR}]_2$	1,93-1,98	137-137
Zn–O covalent	$[(\text{Py})_2\text{Zn}(\text{OAr})_2]$	1,84-1,88	114
	$[(\text{BPM})\text{Zn}(\text{OSiPh}_3)_2]$	1,88-1,89	138
	$[\text{Tp}^{\text{R}}]\text{Zn–OR}$	1,82-1,87	141
	RCOO–Zn	1,95-2,0	116-117
Zn–N dative : Py–Zn	Py–ZnOCOR	1,99-2,10	116-117
Zn–N dative : $\text{R}_3\text{N–Zn}$	$[\text{Zn}(\text{ea})_2(\text{sac})_2]$	2,087-2,242	127
	$[(\text{TMEDA})\text{ZnMe}_2]$	2,22-2,26	132
	$[\text{RZn}(\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2)]$	2,20	132
Zn–N dative : Iminate–Zn	$[(\text{BDI})\text{ZnX}]$	1,93-2,01	137-137
Zn–N covalent	$[\text{RZn}(\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2)]$	2,05	132
	$[\text{Zn-bis}(\text{amino})\text{-bis}(\text{sulfonamido})]$	1,94	133
	$[(\text{BDI})\text{Zn}(\text{N}(\text{SiMe}_3)_2)]$	1,89	137-137

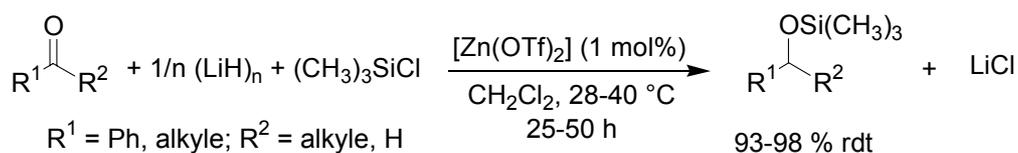
Présentation du Sujet

I. Hydrosilylation avec des complexes de Zn

I.1. Premiers exemples

Le zinc est connu depuis plus de 20 ans pour catalyser les réactions de silylation réductive de composés carbonylés par une quantité stœchiométrique d'hydrure métallique et de chlorotriméthylsilane. Une combinaison $\text{ZnCl}_2/\text{NaH}/\text{NaOtBu}$ a tout d'abord été utilisée,¹⁴⁴ avant que le triflate de zinc ne soit associé avec LiH, un hydrure métallique pourtant peu réactif.¹⁴⁵ Dans ces systèmes, le zinc a essentiellement un rôle d'acide de Lewis permettant d'activer l'hydrure métallique sous forme de base et/ou de nucléophile. Les cétones aromatiques ou aliphatiques ainsi que les aldéhydes non énolisables sont alors converties dans des conditions douces en éthers de triméthylsilyle des alcools correspondants avec d'excellents rendements (schéma 62).

schéma 62



Pratiquement tous les sels de zinc insolubles dans les solvants organiques usuels (ZnX_2 ; X = Cl, OPh, SPh, OAc, OTf etc) ainsi que le zinc métallique se sont montrés actifs pour ces réactions. La relative stabilité de LiH par rapport à NaH permet d'utiliser ce dernier système à grande échelle pour la réduction de composés carbonylés.

I.2. Réductions chimiosélectives de composés carbonylés

Mimoun a récemment décrit un autre système efficace pour la réduction chimiosélective de composés carbonylés, utilisant le PMHS et des hydrures de zinc.¹⁴⁶ L'espèce zincique active est générée *in situ* à partir de carboxylates de zinc et d'un agent réducteur tel que NaBH_4 , LiAlH_4 , CH_3MgCl ou le dihydrobis(2-méthoxyéthoxy)aluminat de sodium (SDMA ou

¹⁴⁴ Brunet, J. J.; Besozzi, D.; Caubère, P. *Synthesis* **1982**, 721.

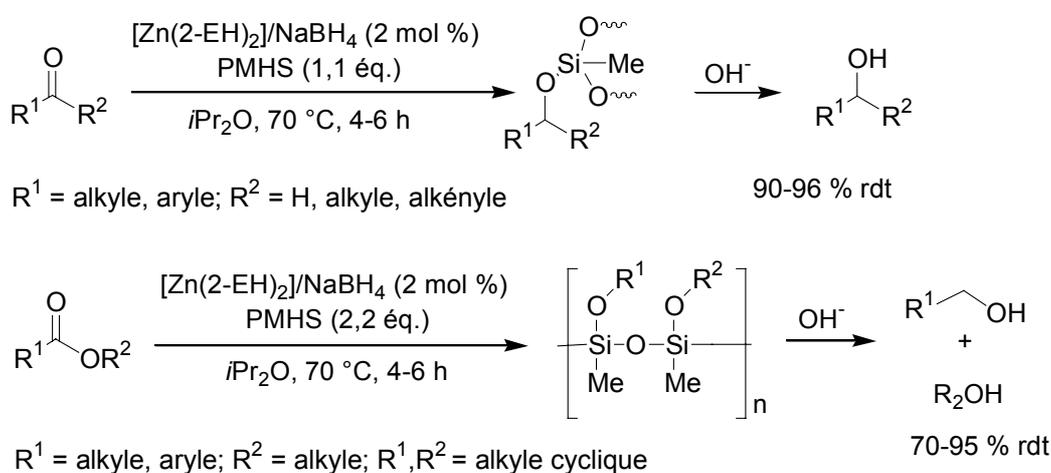
¹⁴⁵ Ohkuma, T.; Hashiguchi, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 217.

¹⁴⁶ Mimoun, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2582.

Vitride®). Ce système a l'avantage d'être très soluble, stable à l'air et de ne pas disproportionner le PMHS, évitant la formation de résidus gommeux et la gélification du milieu réactionnel. Il est donc applicable pour la réduction à grande échelle de composés carbonyles variés.

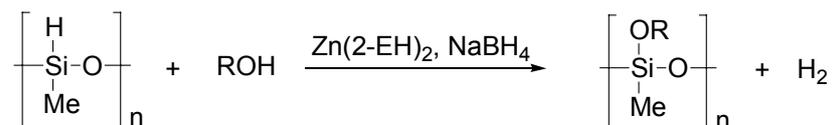
Les aldéhydes, les cétones aliphatiques, les esters et les lactones sont ainsi réduits en alcools correspondants, avec une chimiosélectivité totale vis-à-vis des liaisons C=C et de bons rendements (>90 %) en présence de 1-2 mol% de $[\text{Zn}(\text{2-EH})_2]/\text{NaBH}_4$ et de 1,1 ou 2,2 équivalents de PMHS (schéma 63).

schéma 63



Un certain nombre de groupements fonctionnels sont inertes ou très peu réactifs dans ces conditions réactionnelles: nitriles, lactames, nitrobenzène, oxydes de phosphine. D'autres types de carboxylates métalliques ($\text{Co}^{\text{(II)}}$, $\text{Mn}^{\text{(II)}}$, $\text{Fe}^{\text{(II)}}$, $\text{Sn}^{\text{(II)}}$ et $\text{Cd}^{\text{(II)}}$) activés par NaBH_4 catalysent ces réductions, mais sont cependant moins efficaces que le système à base de zinc. Contrairement aux systèmes à base de fluorure d'ammonium (cf Chap 2, IV.3, p 38),¹⁰⁰ le PMHS ne provoque pas d'augmentation significative de la vitesse de réduction par rapport à d'autres silanes (dialkylsilanes, trialkoxysilanes). Le triméthoxysilane est même avantageusement utilisé à la place du PMHS dans le cas de substrats très encombrés. Les trialkyl- et triarylsilanes sont par contre inefficaces (Et_3SiH , Ph_3SiH).

L'addition d'alcool sur le PMHS en présence de $\text{Zn}(\text{2-EH})_2$ activé par NaBH_4 mène rapidement et de manière quantitative à température ambiante à l'éther silylé correspondant (schéma 64).

schéma 64

La réactivité du système vis-à-vis des alcools justifie l'emploi de solvants aprotiques pour les réductions de composés carbonylés par les systèmes $\text{Zn(2-EH)}_2 / \text{NaBH}_4 / \text{silane}$. Cette réaction de déshydrogénation du PMHS n'a toutefois pas lieu en l'absence de NaBH_4 .

Il est possible d'utiliser un autre type de complexes de zinc pour les réductions de composés carbonylés. En effet, si ZnEt_2 seul n'est pas actif, son association avec des diamines telles que la TMEDA permet d'arriver à un système tout aussi efficace pour catalyser les réactions d'hydrosilylation, sans avoir besoin d'une activation par un hydrure métallique. Un système énantiosélectif a été développé à partir de cette constatation.

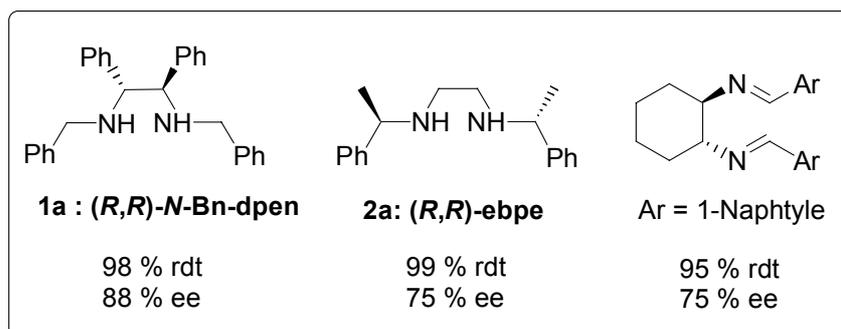
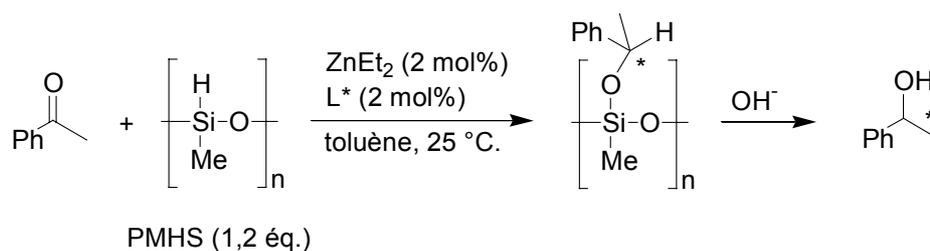
I.3. Réductions énantiosélectives de composés carbonylés

L'association d'un ligand bidentate chiral (diamine ou diimine) à un précurseur zincique, (ZnEt_2 ou la combinaison $\text{Zn(2-EH)}_2/\text{Vitride}$) permet de catalyser les réactions d'hydrosilylation avec de bonnes énantiosélectivités.¹⁴⁷ Les deux types de précurseurs catalytiques sont également actifs, et les énantiosélectivités obtenues dans chaque cas sont très proches. L'activation de l'espèce zincique par la coordination d'un ligand bidentate est classique (ex: alkylation des aldéhydes, cf Chap 3, IV, p 51).¹²⁸ La réaction est dite accélérée par le ligand: 0,04 mol% de ligand sont ainsi suffisants pour activer 2 mol% de ZnEt_2 .

L'acétophénone a été choisie comme substrat modèle pour l'optimisation de la structure du ligand. Ces réductions sont réalisées dans le toluène, une étape finale d'hydrolyse est nécessaire pour libérer l'alcool en solution. Les ligands de symétrie C_2 sont d'une manière générale plus efficaces. Des diimines peuvent mener à des énantiosélectivités intéressantes, néanmoins les meilleurs résultats sont obtenus avec le diéthylzinc associé à des 1,2-diamines secondaires: *N,N'*-dibenzyl-1,2-diphényl-1,2-éthanediamine (*N*-Bn-dpen) et la *N,N'*-éthylènebis(1-phényléthylamine) (ebpe) (schéma 65).¹⁴⁷

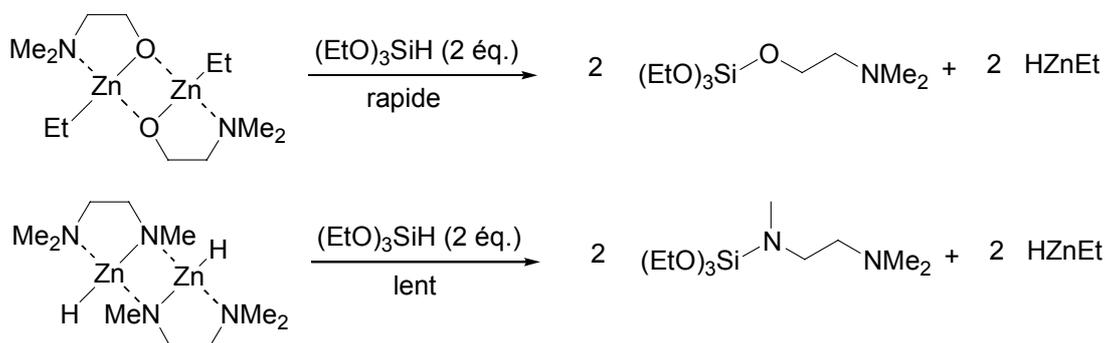
¹⁴⁷ Mimoun, H.; Saint Laumer, J. Y.; Giannini, L.; Scopelliti, R.; Floriani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158.

schéma 65



Les ligands β -aminoalcools, largement utilisés pour d'autres réactions en association avec le zinc, ne sont pas adaptés aux réactions d'hydrosilylation. En effet, ils sont facilement déplacés du centre métallique sur le PMHS, de par la plus grande stabilité de la liaison Si–O ($193,5 \pm 2,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$) par rapport à la liaison Zn–O ($67,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$).¹⁴⁸ Mimoun a ainsi mis en évidence la différence de réactivité des complexes isolés $[\text{EtZn}(\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2)]_2$ et $[\text{HZn}(\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2)]$ vis-à-vis du triéthoxysilane (schéma 66).

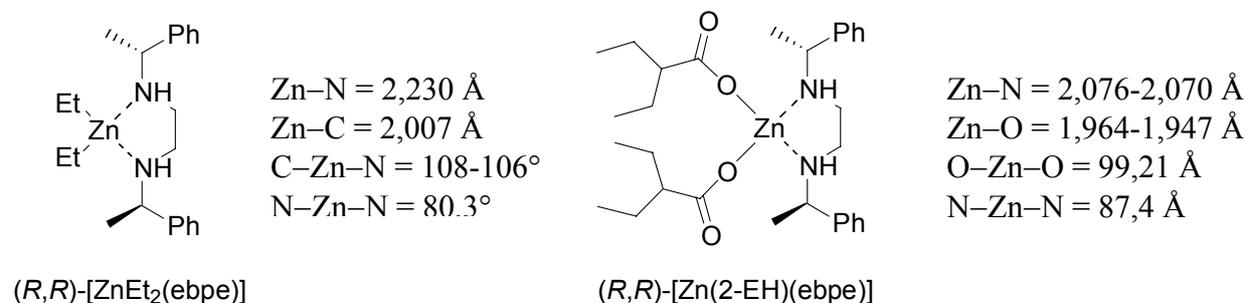
schéma 66



¹⁴⁸ Si–O: Kvande, H.; Wahlbeck, P. G. *High Temp. High Pressures* **1976**, 8, 45. Zn–O: Grade, M.; Hirschwald, W.; Stolze, F. *Z. Phys. Chem. Frankfurt am Main* **1976**, 100, 165.

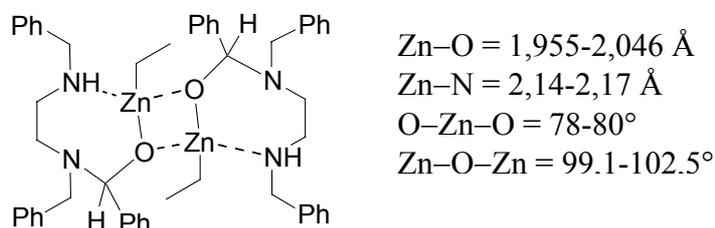
L'addition de ligand ebpe **2a** sur le diéthylzinc ou le *bis*(2-éthylhexanoate) de zinc conduit aux complexes monomériques pseudo-tétraédriques représentés dans le schéma 67, avec des valeurs d'angles et de liaisons Zn–N et Zn–O tout à fait classiques.

schéma 67



D'autre part, un complexe dimérique de Zn montrant l'insertion du benzaldéhyde dans la liaison Zn–N suggère une participation active du ligand diamine dans le cycle catalytique (comportement non "ancillaire") (schéma 68).

schéma 68



Les centres métalliques adoptent une géométrie tétraédrique légèrement déformée et forment un plan carré avec les oxygènes pontants. Différents cycles catalytiques ont été proposés, dont un faisant intervenir un métallacycle à 7 chaînons analogue au complexe précédemment isolé. Nous reviendrons sur ces considérations mécanistiques au cours de notre étude.

II. Objectifs

Le système précédemment développé par Mimoun était potentiellement intéressant pour notre partenaire industriel: outre ses bonnes performances chimiosélectives et les bons niveaux d'énantiosélectivité atteints sur certains substrats, le faible coût et la stabilité du

PMHS, la simplicité des ligands diamines et le prix relativement bon marché des précurseurs zinciques sont particulièrement attractifs. Toutefois, son champ d'application en réductions chimiosélectives était limité aux esters, aux cétones et aldéhydes saturés ou insaturés, et aux cétones simples pour les réductions énantiosélectives.

L'objectif de cette étude était de parvenir à développer un système de réduction chimio- et énantiosélectif utilisant le PMHS et efficace pour une plus large gamme de substrats, susceptibles de présenter un intérêt pour l'industrie pharmaceutique ou l'agroalimentaire: cétones aromatiques et hétéroaromatiques, α - et β -cétoesters, imines.

A cette fin, nous avons dans un premier temps examiné les capacités réductrices du système [Zn]/diamine associé au PMHS sur quelques substrats modèles. Les possibilités d'optimisation de ce système dans les conditions aprotiques ont été étudiées, nous nous sommes notamment appliqués à améliorer l'énantiosélectivité de ces réductions sur les alkylarylcétones. De plus, dans le souci de simplifier le mode opératoire et sur la base des travaux de Lawrence *et al* sur les triflates d'étain,⁹⁴ nous avons tenté de mener les réductions dans des solvants protiques. Ces conditions réactionnelles permettent de s'affranchir de l'étape d'hydrolyse et conduisent alors à une procédure en une étape. Différents paramètres ont été étudiés afin d'optimiser ces réductions dans les solvants protiques. L'étude de ces deux systèmes catalytiques en milieu aprotique et protique, principalement appliqués à la réduction de composés carbonylés et quelque peu étendus à la réduction des imines, fait l'objet du prochain chapitre. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'aspect mécanistique de ces deux systèmes réactionnels, en cherchant notamment pour chacun d'entre eux à isoler et caractériser des complexes pouvant être impliqués dans les cycles catalytiques. Cet aspect de notre travail est reporté dans le chapitre 5.

Chapitre 4

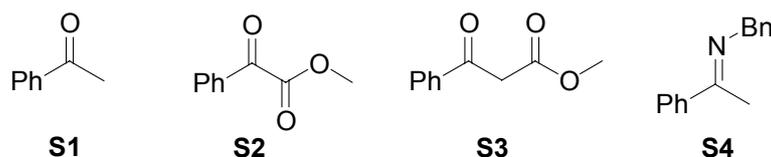
Réduction de Composés Carbonylés et d'Imines en Milieu Aprotique et Protique

I. Système aprotique: Zn/diamine/toluène

I.1. Etudes préliminaires

Afin d'étudier les capacités de réduction du système catalytique [Zn/diamine]/PMHS sur les cétones aromatiques simples, les α - et β -cétoesters et les imines, nous avons choisi quatre substrats modèles simples, décrits dans le schéma 69: l'acétophénone **S1**, le phénylglyoxylate de méthyle **S2**, le benzoylacétate de méthyle **S3** et la *N*-benzylméthylphénylimine **S4**. Les études préliminaires visant à définir au mieux notre système catalytique ont été effectuées principalement avec l'acétophénone **S1** et le phénylglyoxylate de méthyle **S2** qui présentent deux types de fonction carbonyle différents par leur environnement stérique et électronique.

schéma 69



Les réductions dans le toluène procèdent en deux étapes, une étape d'hydrolyse de l'éther silylé obtenu dans un premier temps étant nécessaire pour libérer l'alcool correspondant en solution. Nous nous sommes placés dans des conditions standards proches de celles utilisées par Mimoun. Lors d'une expérience-type, le substrat puis le PMHS sont ajoutés à la solution de précurseur métallique et de ligand dans le toluène. Les réductions sont menées à température ambiante, le suivi de la réaction est effectué par CPG sur des échantillons hydrolysés en milieu basique ou acide suivant les substrats.

Notre première préoccupation a été de déterminer le système catalytique optimal pour la réduction des substrats cibles. Dans cette optique nous avons examiné l'efficacité de différents types de précurseurs catalytiques pour la réduction de l'acétophénone **S1** et du phénylglyoxylate de méthyle **S2**. Mimoun a montré que différents métaux peuvent être utilisés lors des réductions de cétones aromatiques simples,¹⁴⁶ nous avons pu vérifier ces résultats en comparant l'activité en catalyse de carboxylates de cobalt, cadmium, manganèse et zinc activés ou non par le vitride, ainsi que des triflates de cuivre et de zinc et le diéthylzinc (tableau 4).

Tableau 4: Utilisation de différents métaux, [M]/diamine/toluène ^[a]

Entrée	Substrat	Précurseur catalytique	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
1	S1	Co(2-EH) ₂ /vitride	18	65	70 (<i>S</i>)
2	“	Cu(OTf) ₂	24	0	-
3	“	Zn(2-EH) ₂ /vitride	18	>99	70 (<i>S</i>)
4	“	ZnEt ₂	18	>99	76 (<i>S</i>)
5	S2	Co(2-EH) ₂	6	10	41 (<i>R</i>)
6	“	Co(2-EH) ₂ /vitride	6	54	41 (<i>R</i>)
7	“	Cd(2-EH) ₂ /vitride	6	41	26 (<i>R</i>)
8	“	Mn(2-EH) ₂ /vitride	6	0	-
9	“	Zn(OTf) ₂	6	0	-
10	“	Zn(2-EH) ₂	6	50	33 (<i>R</i>)
11	“	Zn(2-EH) ₂ /LiAlH ₄	6	22	30 (<i>R</i>)
12	“	Zn(2-EH) ₂ /vitride	1	>99	32 (<i>R</i>)
13	“	ZnEt ₂	6	>99	28 (<i>R</i>)

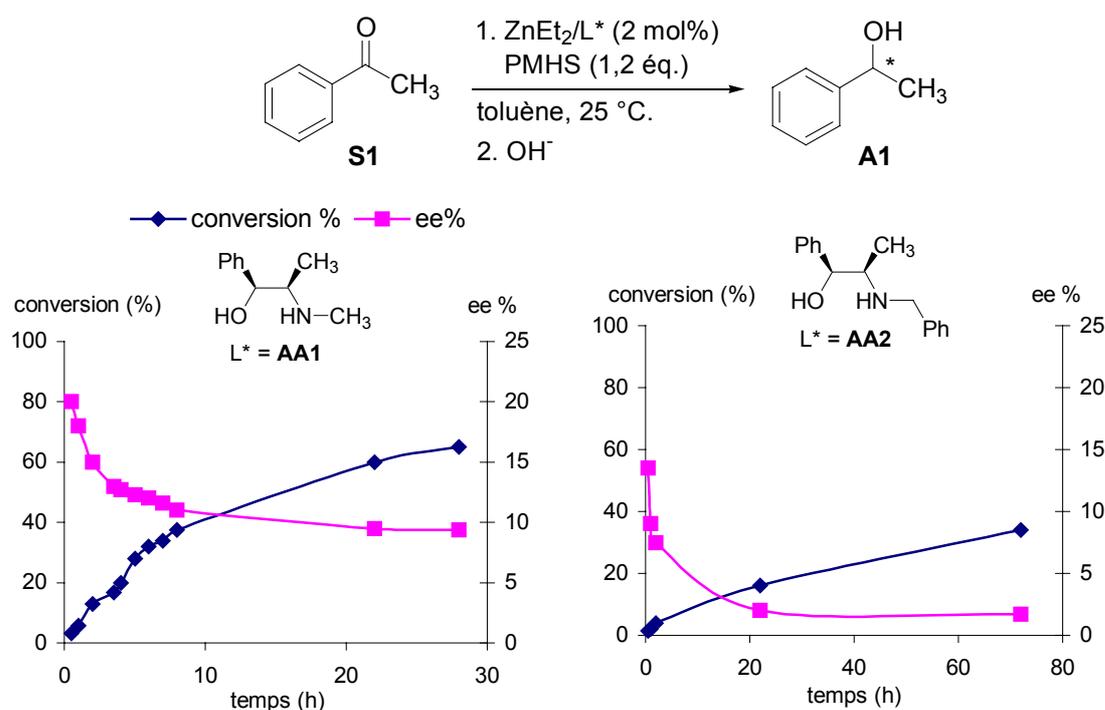
^[a] S/[M]/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Les carboxylates de manganèse se sont montrés inefficaces, alors que les triflates de zinc et de cuivre (entrées 2, 9) ne sont pas adaptés pour nos réactions, le métal étant rapidement réduit en présence d'hydrosilane en Cu⁽⁰⁾ et Zn⁽⁰⁾. Les carboxylates de cobalt et de cadmium sont relativement actifs avec des énantiosélectivités intéressantes dans la réduction de l'acétophénone (70 % ee, entrée 1) mais des conversions limitées dans les conditions utilisées (41-65 % dans les réductions de **S1** ou **S2**, entrées 1, 5, 6, 7). Cependant, leurs performances sont nettement en deçà de celles des carboxylates de zinc (entrées 3, 12) ou du diéthylzinc (entrées 4, 13). Ces résultats montrent que l'activation des carboxylates de zinc par le vitride est nécessaire pour obtenir des conversions totales, le phénylglyoxylate de méthyle n'étant que partiellement réduit en l'absence d'activateur (entrée 10) ou en présence d'un autre hydrure métallique (entrée 11). Les activités et énantiosélectivités obtenues avec l'association Zn(2-EH)₂/vitride/diamine et ZnEt₂/diamine sont très proches mais toutefois légèrement supérieures avec le diéthylzinc lors de la réduction de l'acétophénone dans ces conditions

(entrées 3, 12). Le bon niveau d'énantiosélectivité obtenu sur l'acétophénone nous a poussé à favoriser l'utilisation de diéthylzinc pour la suite de cette étude.

Nous nous sommes ensuite intéressés au choix du ligand modèle pouvant être associé au diéthylzinc. Nous avons voulu avant tout vérifier les mauvais résultats enregistrés par Mimoun avec les ligands β -aminoalcools. En effet, les β -aminoalcools sont communément utilisés par notre laboratoire, par exemple dans des réactions de transfert d'hydrogène asymétrique.⁵¹ Faciles d'accès et bon marché, leur utilisation en tant que ligand associé au zinc aurait constitué un atout supplémentaire à ce système catalytique. Nous avons donc testé l'efficacité de deux ligands simples commerciaux pour la réduction de l'acétophénone **S1**: la (1*S*, 2*R*)-(+)-éphédrine **AA1** et la (1*S*, 2*R*)-*N*-benzylnoréphédrine **AA2** (figure 1).

Figure 1: Utilisation de ligands aminoalcools, $\text{ZnEt}_2/\text{L}^*/\text{toluène}$ ^[a]

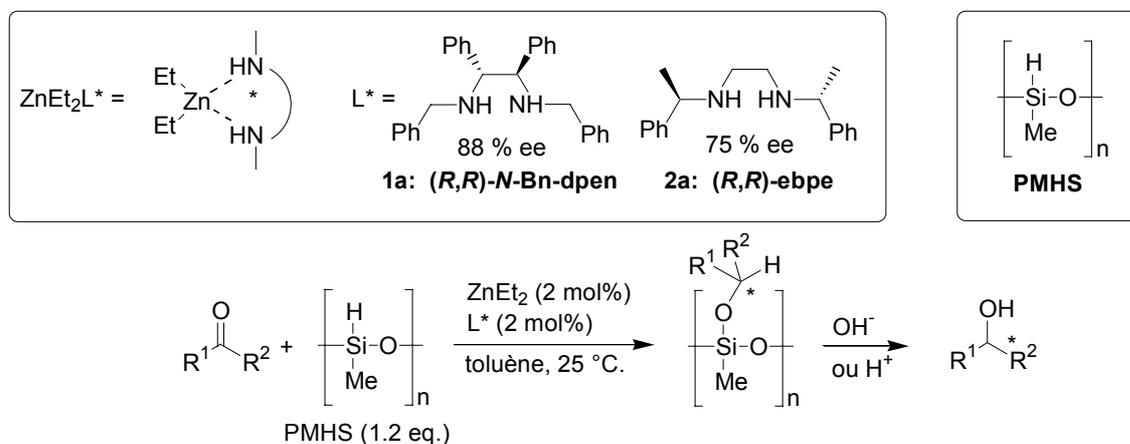


^[a] $\text{S1}/\text{ZnEt}_2/\text{L}^* = 50:1:1$, $[\text{S1}] = 0,89 \text{ M}$, PMHS = 1,2 éq., produit majoritaire de configuration (*R*)

La perte d'activité et la baisse d'énantiosélectivité avec la conversion s'accordent avec l'interprétation proposée par Mimoun d'un transfert irréversible de l'aminoalcool sur le PMHS. Au vu de ces résultats préliminaires, nous nous sommes concentrés sur les ligands de type diamine décrits par Mimoun comme étant les plus efficaces. L'étude des réactions dans le toluène a donc été menée avec le diéthylzinc associé à des 1,2-diamines. La *N,N'*-éthylènebis(1-phényléthylamine) (**ebpe 2a**) a été choisie comme ligand modèle pour ses

bonnes performances énantiosélectives sur les cétones simples et sa facilité d'accès (schéma 70).

schéma 70: Système de réduction dans le toluène

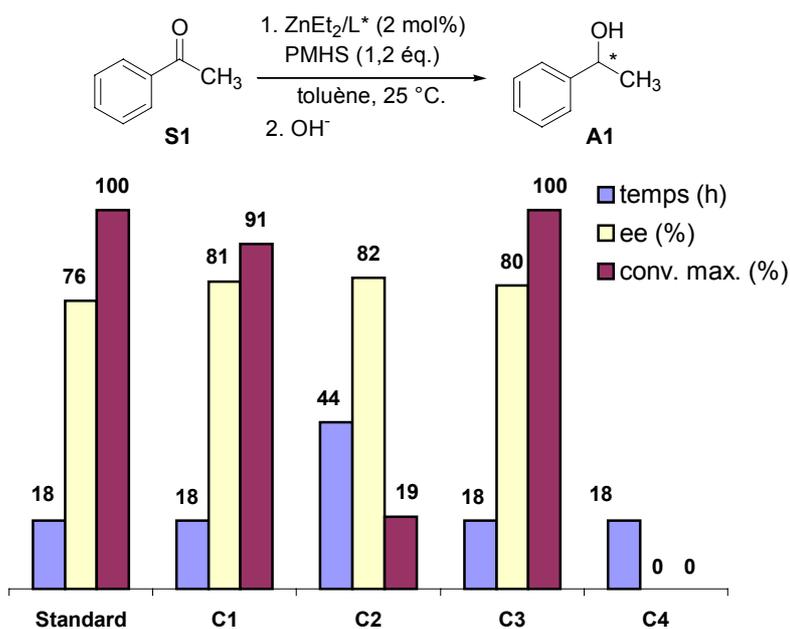


Les conditions expérimentales ont également été étudiées. Les conditions standards des réactions dans le toluène utilisent un équivalent de diamine/[Zn], sans pré-activation de l'espèce active, à température ambiante (**Standard**, tableau 5). Nous avons fait varier l'ordre d'addition des constituants du système catalytique, ainsi que les conditions réactionnelles, en maintenant constants les concentrations et les rapports molaires. Le tableau 5 indique l'ordre d'addition des différents réactifs et les conditions particulières de température examinées. Les résultats des tests catalytiques de réduction de l'acétophénone sont rapportés dans la figure 2.

Tableau 5: Variation du mode opératoire, réduction de l'acétophénone **S1** ^[a]

Standard	C1	C2	C3	C4
Temp. Amb.	Temp. Amb.	-20°C	Pré-activation	Pré-activation
diamine	toluène	diamine	diamine	diamine
toluène	ZnEt ₂	toluène	toluène	toluène
ZnEt ₂	Substrat	ZnEt ₂	ZnEt ₂	ZnEt ₂
Substrat	PMHS	Substrat	Substrat (1 éq. / [Zn])	PMHS
PMHS	diamine	PMHS	Substrat	Substrat
			PMHS	
			40°C	50°C
			2,5 h	1 h

^[a] **S1**/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50/1/1, [**S1**] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq.

Figure 2: Effet de la variation des conditions réactionnelles, ZnEt₂/diamine/toluène ^[a]

^[a] **S1**/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [**S1**] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq., produit majoritaire de configuration (*S*). temps de réaction non optimisé

La diminution de la température de réaction induit comme souvent une légère augmentation de l'énantiosélectivité (figure 2, **C2**). D'une part, la différence d'énergie entre les deux états de transition diastéréoisomériques est augmentée par la baisse de température, la différenciation entre ces deux états étant alors plus efficace. D'autre part, la diminution de l'agitation thermique permet une rigidification des états de transition et donc un meilleur transfert de l'information chirale. Dans notre cas la réduction est toutefois beaucoup trop lente pour que cette propriété puisse être exploitée. Il peut par contre être avantageux de modifier l'ordre d'addition des réactifs en ajoutant le ligand diamine en dernier (**C1/Standard**): l'excès énantiomérique est amélioré de 5 points, ce qui est déjà intéressant à ces niveaux d'énantiosélectivité ($\Delta\Delta G^\ddagger = 0,15$ kcal/mol), alors que la conversion est presque totale. Enfin une pré-activation du catalyseur avec un équivalent de diamine et un équivalent de substrat n'a que peu d'influence par rapport aux conditions **C1**, puisque l'activité et l'énantiosélectivité obtenues ne sont pas supérieures. On voit de plus qu'un chauffage prolongé de l'ensemble des constituants du système catalytique avant addition du substrat mène à son inactivation.

Par commodité, nous avons conservé dans la suite de notre étude les conditions définies comme standard, proches de celles de Mimoun: le diéthylzinc (2 mol%) est ajouté à une

solution de diamine (2 mol%) dans le toluène à température ambiante, le substrat puis le PMHS sont ensuite additionnés sans temps d'attente ni pré-activation. Nous verrons toutefois que les conditions **C1** seront utilisées ponctuellement lors de l'optimisation de la structure du ligand diamine.

1.2. Influence des différents constituants du système catalytique

Afin d'améliorer les performances de notre système catalytique, l'influence de ses différents constituants a été étudiée. L'effet de la variation du substituant alkyle du zinc aussi bien du point de vue stérique qu'électronique (R = Et, R = *i*Pr, R = Ph) a été examiné lors des réductions des substrats **S1** et **S2** (tableau 6).

Tableau 6: Système ZnR₂/diamine/toluène: Effet de la variation de R^[a]

Entrée	Substrat	ZnR ₂ R	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
14	S1	Et	18	>99	76 (<i>S</i>)
15	“	<i>i</i> Pr	40	>99	76 (<i>S</i>)
16	“	Ph	18	31	82 (<i>S</i>)
17	S2	Et	6	>99	28 (<i>R</i>)
18	“	<i>i</i> Pr	1	>99	33 (<i>R</i>)
19	“	Ph	4	31	48 (<i>R</i>)

^[a] S/ZnR₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq.– ^[b] temps de réaction non optimisé.

L'augmentation de l'encombrement stérique du substituant alkyle influe nettement sur l'activité du système. Ainsi, on note une nette perte d'activité sur la réduction de l'acétophénone **S1** ou du phénylglyoxylate de méthyle **S2** lorsque R = Ph. Les conversions de **S1**, **S2** sont ainsi lentes et partielles avec ZnPh₂ (entrées 16, 19). La configuration absolue des produits n'est pas modifiée par le changement de précurseurs catalytiques. La variation du substituant alkyle n'a de plus qu'un effet relativement modeste sur les énantiosélectivités obtenues. Ainsi, elles ne sont que peu modifiées par rapport au diéthylzinc avec le diisopropylzinc (inchangé pour **S1**, 33 % ee sur **S2** au lieu de 28 % ee, $\Delta\Delta G^\ddagger = 65.10^{-3}$ kcal/mol, entrées 15, 18), et plus nettement améliorées avec le diphénylzinc (82 % ee sur **S1** au lieu de 76 % ee, $\Delta\Delta G^\ddagger = 0,19$ kcal/mol). Cet effet est plus visible à des niveaux

d'énantiosélectivité plus modestes: ainsi l'utilisation de ZnPh_2 au lieu de ZnEt_2 permet de gagner 20 points d'énantiosélectivité lors de la réduction du phénylglyoxylate de méthyle **S2** (de 28 à 48 % ee, $\Delta\Delta G^\ddagger = 0,28$ kcal/mol). Malgré l'intérêt de ce précurseur catalytique au point de vue énantiosélectif, l'utilisation du diphenylzinc à la place du diéthylzinc est cependant peu avantageuse du fait des très faibles vitesses de conversions associées et du coût de ce réactif.

Le ligand associé au diéthylzinc a été le second constituant étudié. Nous nous sommes ainsi intéressés à l'influence du nombre d'équivalents de ligand diamine par rapport au précurseur métallique. Les performances des systèmes catalytiques basés sur le rhodium associé à des diamines sont par exemple très dépendantes du nombre d'équivalent de ligand. Une nette augmentation de l'activité et de l'énantiosélectivité est ainsi obtenue avec un rapport Rh/diamine de 1/5 ou plus.⁵⁴ Mimoun a montré que les réductions dans le toluène peuvent être menées avec un défaut de ligand diamine par rapport au Zn, et nous avons voulu vérifier ce point. Les résultats obtenus avec un défaut ou un excès de diamine par rapport au précurseur zincique sont reportés dans le tableau 7.

Tableau 7: Système ZnEt_2 /diamine/toluène: Influence de la quantité de ligand^[a]

Entrée	Substrat	S1/ ZnEt_2 /(<i>R,R</i>)-ebpe	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
20	S1	50 : 1 : 1	18	>99	76 (<i>S</i>)
21	“	50 : 1 : 5	40	>99	76 (<i>S</i>)
22	“	50 : 1 : 10	18	>99	76 (<i>S</i>)
23		100 : 2 : 1	40	>99	76 (<i>S</i>)

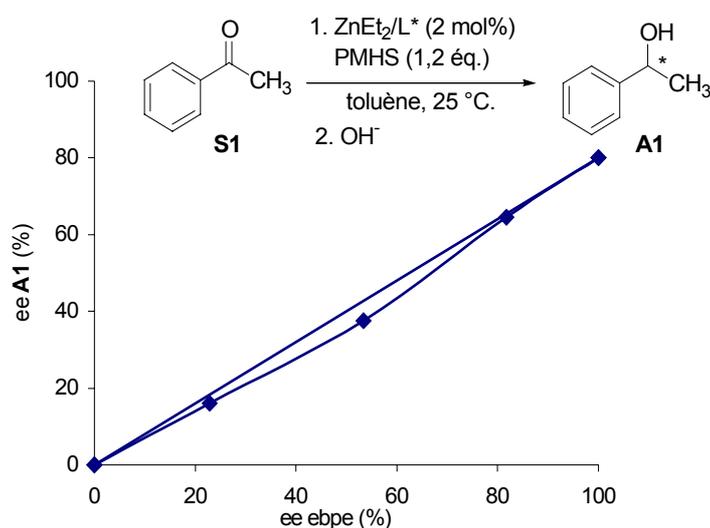
^[a] PMHS = 1,2 éq., [S1] = 0,89 M – ^[b] temps de réaction non optimisé.

L'utilisation d'un excès de diamine n'apporte ici aucun avantage, puisque ni l'activité ni l'énantiosélectivité de la réduction de l'acétophénone ne sont améliorées avec 5 ou 10 équivalents de diamine par rapport au zinc (entrées 21, 22). D'autre part, nous avons pu vérifier, sans aller jusqu'aux niveaux atteints par Mimoun (0,04 mol% de ligand pour 2 mol% de zinc), qu'il est également possible de mener à bien ces réductions avec un défaut de ligand par rapport au zinc, sans altération notable de l'efficacité du système (entrée 23).

Il nous est également apparu intéressant d'étudier l'influence de la pureté optique du ligand diamine utilisé. En effet, nous avons vu dans le chapitre 3 que les complexes de zinc portant

des ligands aminoalcools se trouvent souvent sous forme de dimères. Ceux-ci peuvent conduire à de forts effets non-linéaires pouvant être très avantageux, en particulier lors des réactions d'alkylation d'aldéhydes par des organozinciques.¹⁴⁹ D'autre part la formation de complexes dimériques [Zn-amino-amido] est souvent décrite, la plupart du temps à la suite d'un chauffage à 40-70 °C pendant quelques heures, mais également pour des diamines secondaires à température ambiante.¹³² De telles espèces dimériques sont donc tout à fait susceptibles d'intervenir lors des réductions catalysées par notre système catalytique ZnEt₂/diamine/PMHS. Nous avons donc voulu vérifier dans les conditions standard si un effet non-linéaire, indice de la possible intervention de dimère lors du cycle catalytique, pouvait être détecté et/ou exploité à notre avantage. La réduction de l'acétophénone a donc été réalisée avec le ligand ebpe **2a** non énantiopur et majoritairement (*R,R*) (figure 3).

Figure 3: Système ZnEt₂/diamine/toluène: Effet de la variation de la pureté optique du ligand



^[a] **S1**/ZnEt₂/*(R,R)*-ebpe = 50:1:1, [**S1**]=0,89 M, PMHS = 1,2 équ., produit majoritaire de configuration (*S*)

Nous n'avons pu observer qu'un très léger effet non-linéaire négatif ((-)-NLE), bien loin des NLE très importants observés dans le cas des réactions d'alkylation d'aldéhydes, et non-indicatif de l'intervention ou non d'espèces dimériques lors des réactions.

Enfin, l'influence du silane sur les résultats catalytiques a été examinée. L'activité du PMHS pour la réduction de l'acétophénone dans le toluène a été comparée à celle obtenue avec des mono-, di- et trialkylsilanes (tableau 8).

¹⁴⁹ Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.

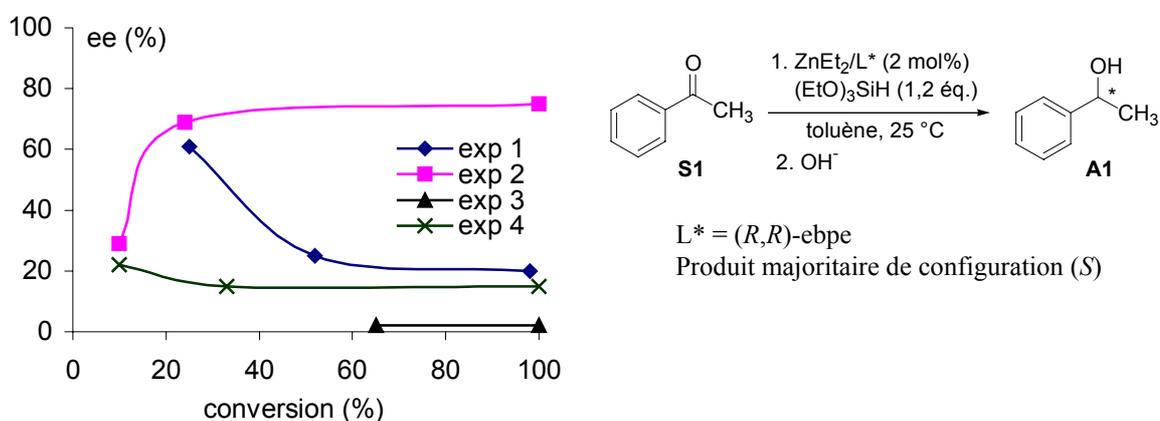
Tableau 8: Système ZnEt₂/diamine/toluène: Réduction de **S1** avec différents silanes ^[a]

Entrée	Silane	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
24	PMHS	18	>99	76 (<i>S</i>)
25	H ₃ SiPh	18	>99	76 (<i>S</i>)
26	H ₂ SiEt ₂	18	>99	81 (<i>S</i>)
27	H ₂ SiPh ₂	5	>99	79 (<i>S</i>)
28	HSiEt ₃	48	0	-
29	HSiPh ₃	48	3	79 (<i>S</i>)

^[a] **S1**/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [**S1**] = 0,89 M, silane = 1,2 éq. - ^[b] temps de réaction non optimisé.

Il apparaît que les monoalkyl- ou dialkylsilanes mènent à des activités voisines, avec des conversions totales assez rapides dans le toluène (5-18 h), équivalentes ou meilleures que le PMHS (entrées 25-27). Les excès énantiomériques obtenus sont du même ordre de grandeur (75-80 % ee) et la configuration obtenue est identique. Comme Mimoun l'avait par ailleurs constaté, les réactions sont extrêmement lentes avec les trialkylsilanes, voire inexistantes (entrées 28, 29). Nous n'avons donc pas constaté d'activité particulière liée au PMHS, comme cela avait été observé avec d'autres systèmes catalytiques.¹⁰⁰ Toutefois, les avantages de ce silane polymérique par rapport aux silanes monomériques en terme de prix, de toxicité et de stabilité justifient son utilisation.

Il faut signaler que des résultats non reproductibles sont obtenus avec le triéthoxysilane, pourtant structurellement très proche du PMHS (figure 4).

Figure 4: Réduction de l'acétophénone **S1** avec (EtO)₃SiH.

L'excès énantiomérique varie significativement avec la conversion, soit positivement, soit négativement selon l'expérience. Ce comportement n'a été observé dans aucun autre cas pour les réactions dans le toluène catalysées par $\text{ZnEt}_2/\text{ebpe}$. Nous n'avons pas pu trouver d'explication rationnelle à ce comportement.

I.3. Application à la réduction de composés carbonylés et d'imines

La capacité de réduction du système $\text{ZnEt}_2/\text{diamine}/\text{toluène}$ dans les conditions standard a été examinée pour les quatre substrats modèles définis plus hauts. Les résultats sont regroupés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Système $\text{ZnEt}_2/\text{diamine}/\text{toluène}$: Réduction des substrats modèles

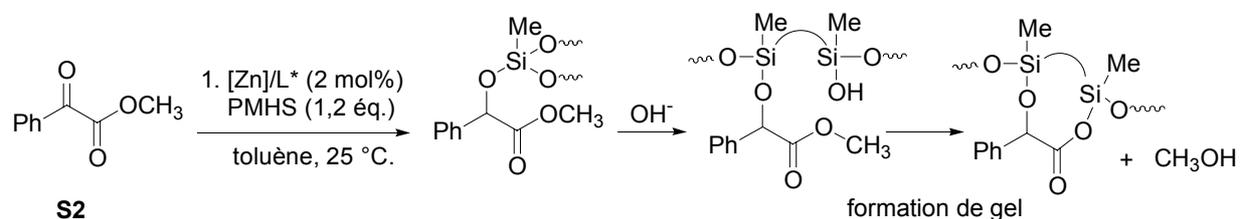
Entrée	Substrat	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
30	S1	18	>99	76 (<i>S</i>)
31	S2	6	>99	28 (<i>R</i>)
32	S3	18	0	-
33	S4	18	0	-

^[a] $\text{S}/[\text{M}]/(\text{R,R})\text{-ebpe} = 50:1:1$, $[\text{S}] = 0,89 \text{ M}$, $\text{PMHS} = 1,2 \text{ éq.}$ – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Ce système s'est montré efficace pour la réduction des alkylarylcétones telles que l'acétophénone avec une chimiosélectivité totale, une activité raisonnable (conversion totale en 18 h, $\text{TOF} = 2,7 \text{ h}^{-1}$) et de bons excès énantiomériques (entrée 30). L' α -cétoester modèle **S2** est réduit quantitativement et chimiosélectivement dans le toluène (entrée 31). Cette chimiosélectivité totale est attestée par analyse RMN ^1H des bruts de réaction avant hydrolyse et est remarquable si l'on considère la réactivité de ce même système catalytique vis-à-vis des esters dans des conditions plus dures (70 °C dans le diisopropyléther).¹⁴⁶ L'étape d'hydrolyse des éthers silylés obtenus à partir des α -cétoesters est particulièrement délicate et doit être menée en condition acides assez douces (APTS 0,1 mol% dans MeOH) pour éviter des réactions de transestérification intra- et intermoléculaires avec le PMHS en conditions

basiques (schéma 71). Cette étape d'hydrolyse s'est révélée handicapante pour les esters plus légers tels que les pyruvates d'éthyle ou de méthyle, qui n'ont pas pu être isolés après réaction.

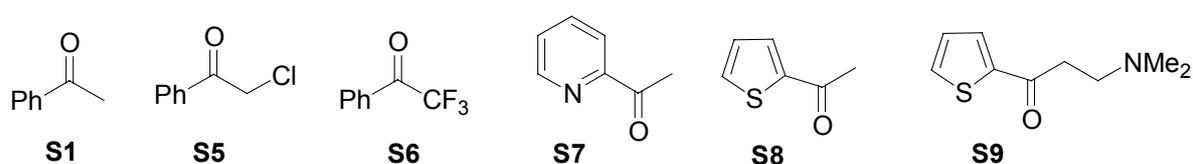
schéma 71:



Les β -cétoesters tels que **S3** ne sont quant à eux pas réduits par ce système catalytique (entrée 32). Les analyses RMN des bruts de réaction ne montrent aucune trace d'éventuel produit éther silylé ou d'éther d'énol silylé. On peut penser que le substrat forme avec le zinc des espèces [Zn-acac] inactives, inhibant alors le catalyseur. Il est intéressant de noter que de manière comparable, les α -cétoamides sont réduits quantitativement et chimiosélectivement tandis que le système est aussi inefficace dans le cas des β -cétoamides. Enfin, les imines telles que **S4** ne sont pas réduites dans ces conditions (entrée 33).

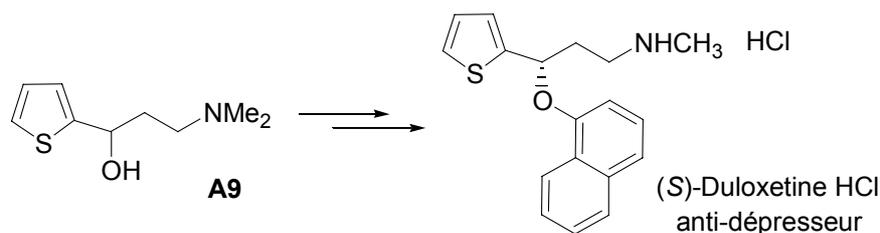
Au vu des bons résultats obtenus sur l'acétophénone, différentes cétones aromatiques et hétéroaromatiques ont été utilisées pour évaluer l'influence de la structure du substrat et les possibilités de généralisation de ce système catalytique (schéma 72).

schéma 72



En particulier, la réduction de l'aminocétone **S9** aurait constitué une application intéressante de ce système. Le produit de réduction, l'aminoolcool **A9**, est un intermédiaire réactionnel dans la synthèse de la duloxétine, anti-dépresseur actuellement développé par Eli Lilly (schéma 73). Les résultats obtenus pour ces différents substrats sont reportés dans le tableau 10.

schéma 73

Tableau 10: Système ZnEt₂/diamine/toluène: Réduction de cétones aromatiques^[a]

Entrée	Substrat	temps ^[b] (h)	τ max. (%).	ee conf. (%)
34	S1	18	>99	76 (<i>S</i>)
35	S5	18	43	62 (<i>R</i>)
36	S6	1	>99	27 (<i>R</i>)
37	S7	4	69	17 (<i>R</i>)
38	S8	48	>99	78 (<i>R</i>)
39	S9	48	>80	35 (<i>R</i>)

^[a] S/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq. - ^[b] temps de réaction non optimisé.

Le système catalytique est affecté par la présence de groupements en α de la cétone. En effet, des conversions partielles sont obtenues dans la réduction de l' α -chloroacétophénone **S5** (entrée 35). Il est possible que le chlore désactive partiellement ou inhibe le catalyseur par coordination sur l'atome de zinc. Dans le cas de **S6**, la présence d'un groupement très électroattracteur et non-coordinant en α de la cétone permet au contraire d'accélérer très significativement la réaction, en même temps que l'on constate une nette baisse d'énantiosélectivité (27 % ee au lieu de 76 % ee pour **S1**, entrée 36). Des facteurs électroniques et stériques associés au groupement -CF₃ pourraient rendre compte de l'excès énantiomérique modeste de cette réduction. D'autre part, ce système n'est pas systématiquement applicable aux cétones incluant un hétéroatome dans le cycle catalytique (entrées 37-39). Si le thiophène **S8**, très proche de l'acétophénone au point de vue stérique et électronique, est réduit avec une activité et un excès énantiomérique comparables (78 % ee), la réduction de l'acétylpyridine **S7** s'effectue difficilement et avec un très faible excès énantiomérique (17 % ee). Dans le cas de l'aminocétone **S9**, la chimiosélectivité et l'énantiosélectivité de la réduction sont moindres que ce qui serait attendu au vu des bons

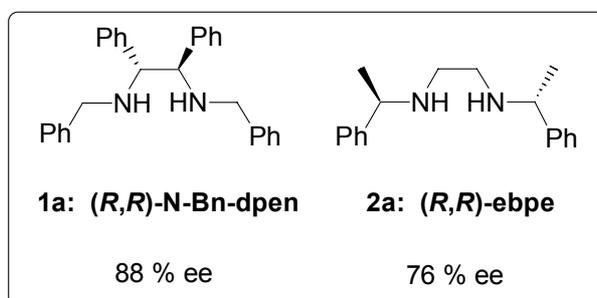
résultats obtenus avec le thiophène (80 % de chimiosélectivité, 35 % ee). Le doublet libre de la pyridine dans **S7** et du groupement amine en β de la cétone dans **S9** pourrait entrer en concurrence avec le ligand diamine pour la coordination du zinc, et rendre ainsi compte des modestes énantiosélectivités enregistrées.

La généralisation de ce système catalytique paraît donc limité aux alkylarylcétones ne portant pas de fonctions potentiellement coordinantes telles que les amines ou les chlorures. Les bons excès énantiomériques obtenus sur l'acétophénone nous ont poussés à tenter d'optimiser la structure du ligand associé au diéthylzinc afin d'améliorer encore l'énantiosélectivité de cette réaction.

I.4. Optimisation de la structure du ligand

Pour cette partie de notre étude, nous nous sommes concentrés sur la réduction de l'acétophénone, choisie comme substrat-modèle, par le système ZnEt_2 /diamine/PMHS dans le toluène. Les niveaux d'énantiosélectivité obtenus par Mimoun étaient déjà encourageants avec 88% pour la *N*-Bn-dpen (schéma 74).¹⁴⁷

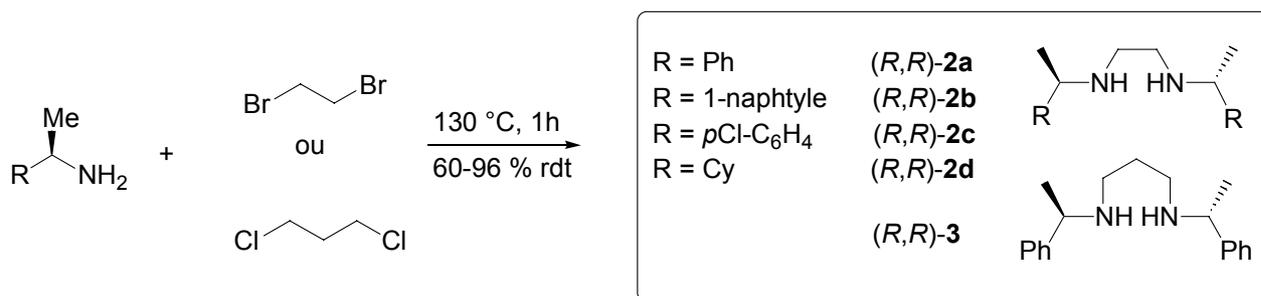
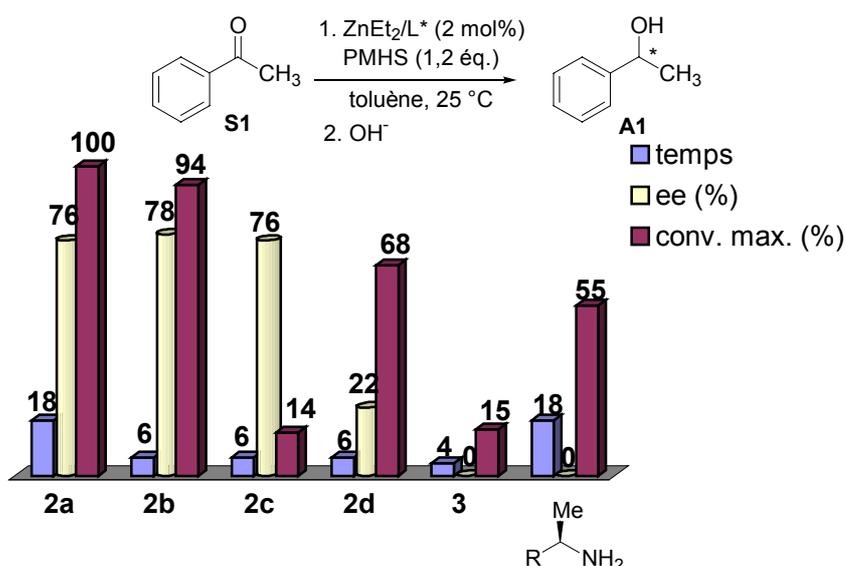
schéma 74



Nous appuyant sur ces résultats, nous nous sommes dirigés vers des 1,2-diamines de symétrie C_2 . Les diamines de ce type sont très utilisées en synthèse organique en tant que réactif, base ou ligand, particulièrement dans les réactions catalysées par des métaux de transition, et leur structure se retrouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives.¹⁵⁰ Nous avons d'abord examiné les performances énantiosélectives des ligands dérivés de l'ebpe **2a**. Ces ligands sont obtenus simplement par addition des amines chirales simples sur le dibromoéthane ou le dichloropropane (schéma 75, figure 5).¹⁴⁷

¹⁵⁰ revues: a) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2580. b) Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161. c) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.

schéma 75

Figure 5: Réduction de **S1**, ligands de type ebpe et amine simple^[a]

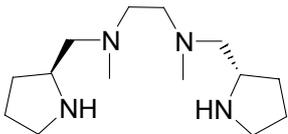
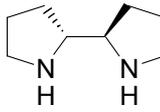
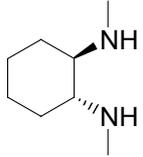
^[a] **S1**/ZnEt₂/L* = 50:1:1, [**S1**] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq., temps de réaction non optimisé.

Les dérivés arylés (**2b**, **2c**) conduisent à des énantiosélectivités similaires (76-78 % ee). Les produits obtenus avec les ligands (*R,R*) sont tous de même configuration absolue (*S*). Si l'encombrement stérique plus important des groupements naphtyle n'est pas handicapant pour l'activité du système (**2b**), la présence de chlore ralentit considérablement la réduction (**2c**). Rappelons que le même système Zn/ebpe/toluène réduit difficilement l' α -chloro-acétophénone. Ceci semble donc confirmer qu'une partie de l'espèce zincique est immobilisée par coordination des groupements chlorés. L'espèce active en catalyse conduit à la même énantiosélectivité que l'ebpe. L'utilisation du dérivé cyclohexyle (**2d**) modifie considérablement la réactivité du système, avec des conversions plus lentes et un excès énantiomérique nettement inférieur. Cette baisse peut être imputée à des facteurs stériques ou électroniques. D'autre part, un pont propylénique liant les deux azotes (**3**) semble trop souple pour permettre une bonne énantiodifférentiation lors de la réduction. Enfin, l'utilisation de deux équivalents de 1-phényléthylamine à la place de la diamine **2a** ne conduit là encore qu'à

une conversion partielle racémique. Le caractère bidentate du ligand et la présence d'un pont éthylénique semblent donc des critères importants à conserver.

Des 1,2-diamines secondaires et C_2 symétriques ne possédant pas de groupements aromatiques n'ont conduit qu'à des excès énantiomériques nuls ou très modérés (schéma 76).¹⁵¹

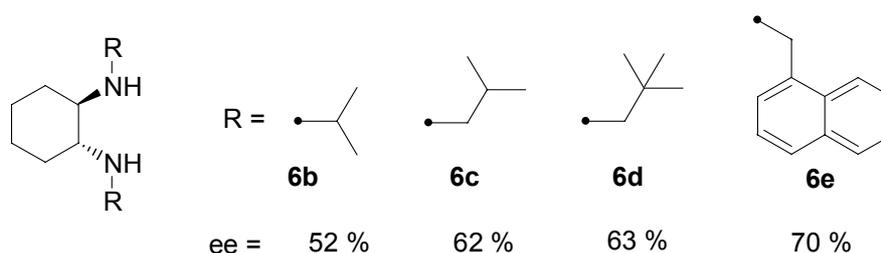
schéma 76

	 (<i>R,R</i>)-4	 (<i>R,R</i>)-5	 (<i>R,R</i>)-6a
τ max. (%) ^[a]	91	>99	>99
temps ^[b] (h)	16	18	48
ee conf. (%)	0	22 (<i>R</i>)	39 (<i>R</i>)

^[a] $S1/ZnEt_2/L^* = 50:1:1$, $[S1] = 0,89$ M, PMHS = 1,2 éq. - ^[b] temps de réaction non optimisé.

Ces résultats sont cohérents avec les premiers essais décrits par Mimoun: si un encombrement stérique plus important sur le substituant de l'azote permet d'améliorer l'énantiosélectivité de la réduction, une nette augmentation de l'excès énantiomérique est toutefois visible dès qu'un substituant naphthyle est introduit en α de l'azote (schéma 77).¹⁴⁷

schéma 77

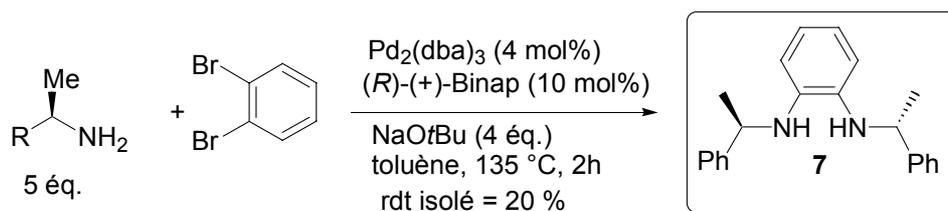


D'autre part, la *bisaniline* **7** a pu être synthétisée par couplage palladié d'amine primaire chirale sur le dibromobenzène (schéma 78),¹⁵² et conduit à la réduction racémique et très partielle de l'acétophénone (conv. < 5 %).

¹⁵¹ Nous remercions le Prof. Alexakis pour le don gracieux des ligands **5** et **6a**. Le ligand **4** était disponible au laboratoire.

¹⁵² Rivas, F. M.; Riaz, U.; Diver, S. T. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1703.

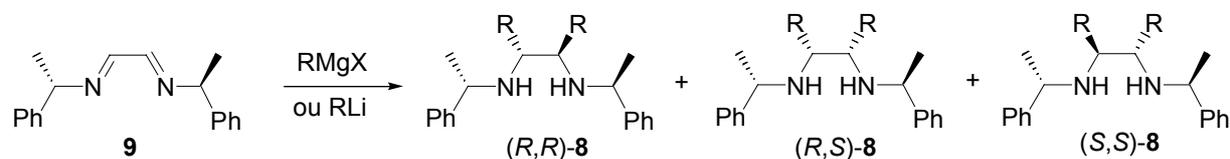
schéma 78



La différence de réactivité des doublets libres des azotes peut rendre compte en partie de la différence d'activité entre **7** et **2a**. La présence d'un groupement aromatique n'est donc pas suffisante pour induire une bonne activité et énantiosélectivité, les ligands portant un substituant de type benzylique sur l'azote sont les plus intéressants.

Les bons résultats obtenus par Mimoun avec les ligands de type dpen nous ont incité à associer les deux types de centres chiraux présents sur ces diamines, en α de l'azote sur le pont éthylénique et sur le bras benzylique, pour obtenir des diamines de type **8** (schéma 79).¹⁵³

schéma 79



La double addition de réactifs organométalliques sur les 1,2-bisimines **9** dérivées du glyoxal et de 2 équivalents d'amine chirale simple est la voie de synthèse privilégiée de ces composés **8**. La 1-phényléthylamine est choisie comme amine chirale de départ dans la plupart des études menées sur ce sujet en raison de son faible coût et des très bonnes diastéréosélectivités obtenues lors de l'étape d'addition des réactifs organométalliques. Des organomagnésiens et des organolithiens permettent ainsi de synthétiser avec de bons rendements et diastéréosélectivités des dérivés allyle, aryle et alkyle.¹⁵⁴ L'addition d'organolithiens sur les 1,2-bisimines **9** est en particulier étudiée par le groupe du Prof.

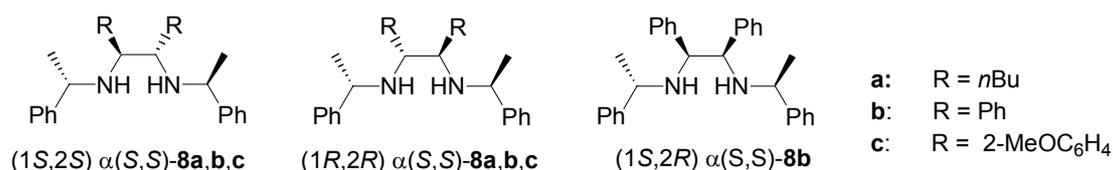
¹⁵³ Dans ce schéma, la configuration des diamines obtenues par ces méthodes est celle des centres chiraux sur le pont éthylénique; la chiralité en α de l'azote sur le bras benzylique, provenant de la 1-phényléthylamine, est (*S*).

¹⁵⁴ a) Enders, D.; Meiers, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 2261. b) Neumann, W. L.; Rogic, M. M.; Dunn, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5865. c) Bambridge, K.; Begley, M. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3391. d) Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *Synthesis* **1999**, 228.

Savoia, de l'Université de Bologne.^{155,156} C'est dans ce contexte que s'est mise en place la collaboration de notre groupe de travail avec l'équipe du Prof. Savoia, intéressée par d'éventuelles applications en catalyse homogène des 1,2-diamines obtenues au cours de leurs recherches.

Pour plus de facilité lors des discussions, nous adopterons la convention suivante: la chiralité en α de l'azote sur le bras benzylique sera notée $\alpha(S,S)$, la chiralité présente sur le bras éthylénique sera noté $(1S,2S)$, $(1R,2R)$ ou $(1S,2R)$. Les deux types de centres chiraux sont capables de promouvoir de bonnes énantiosélectivités. En les associant, nous espérons obtenir un effet d'assistance (synergie) intramoléculaire lors de l'étape d'éntio-différentiation. Les 1,2-diamines **8a-c**, synthétisées par addition des organolithiens correspondants, ont donc été testées en catalyse (schéma 80, tableau 11).

schéma 80

Tableau 11: Réduction de **S1** par **8a,b,c**^[a]

Entrée	1,2-diamine	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
40	$(1S,2S) \alpha(S,S)$ - 8a	44	78	67 (<i>R</i>)
41	$(1R,2R) \alpha(S,S)$ - 8a	48	44	33 (<i>R</i>)
42	$(1S,2S) \alpha(S,S)$ - 8b	170	56	84 (<i>R</i>)
43	$(1R,2R) \alpha(S,S)$ - 8b	72	4	<5
44	$(1S,2R) \alpha(S,S)$ - 8b	48	11	37 (<i>R</i>)
45	$(1S,2S) \alpha(S,S)$ - 8c	288	66	91 (<i>R</i>)
46	$(1R,2R) \alpha(S,S)$ - 8c	216	30	25 (<i>R</i>)
47 ^[c]	$(1S,2S) \alpha(S,S)$ - 8c	72	57	87 (<i>R</i>)

^[a] **S1**/ZnEt₂/L* = 50:1:1, [**S1**] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq. – ^[b] temps de réaction non optimisé. – ^[c] conditions **C1**.

¹⁵⁵ D. Savoia: Dipartimento di Chimica 'G. Ciamician', Università di Bologna, via Selmi 2, 40126 Bologna, Italy. Tel.: + 39-51-2099571. e-mail: savoia@ciam.unibo.it.

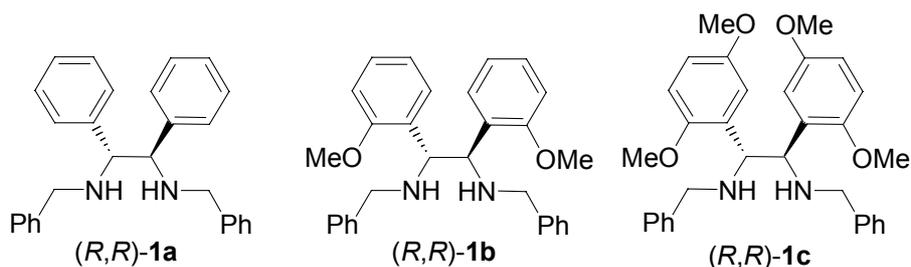
¹⁵⁶ a) Alvaro, G.; Pacioni, P.; Savoia, D. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 726. b) Martelli, G.; Morri, S.; Savoia, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8367. b) Alvaro, G.; Grepioni, F.; Grilli, S.; Martelli, G.; Savoia, D. *Synthesis*, **2000**, 581. b) Fiorelli, C.; Maini, L.; Martelli, G.; Savoia, D.; Zazetta, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8679.

L'encombrement stérique de ces diamines est important et les conversions sont beaucoup plus lentes qu'avec les ligands **2**, en particulier pour les dérivés phényle (**8b**) et *o*-méthylphényle (**8c**) (entrées 43-46). Les diastéréoisomères de chiralité (1*S*,2*S*) α (*S,S*) (entrées 40, 42, 45) forment la paire dite "matched" de ces diamines, les deux centres chiraux orientant alors la réduction préférentiellement vers le même énantiomère. On s'aperçoit en effet d'après nos propres résultats et ceux publiés par Mimoun *et al* que la (*S,S*)-**1a** et la (*S,S*)-**2a** conduisent toutes les deux majoritairement à l'énantiomère (*R*) du 1-phényléthanol. Les excès énantiomériques obtenus sont cohérents avec cette interprétation, les paires dites "mismatched" conduisant à des résultats nettement inférieurs (entrées 41, 43, 46). La chiralité située sur le bras benzylique semble être décisive pour l'orientation de la réduction, la diamine "mismatched" (1*R*,2*R*) α (*S,S*)-**8a** conduisant toujours à l'énantiomère (*R*) (entrée 41). La paire dite "matched" du ligand **8c** conduit ainsi au meilleur excès énantiomérique atteint par ce système avec 91 % au lieu de 88 % jusqu'à présent pour le ligand **1a** (entrée 45). La gêne à la libre rotation des groupements phényle due à la présence de groupements méthoxy en *ortho* pourrait rendre compte de la meilleure énantiosélectivité de **8c** par rapport à **8b**. D'autre part, les conditions de réaction **C1** menant à une énantiosélectivité accrue avec l'ebpe **2a** (81 % au lieu de 76 % ee) se sont montrées avec le ligand **8c** au contraire moins efficaces (87 % au lieu de 91 % ee, entrée 47). L'énantiosélectivité maximale atteinte est donc de 91 %.

Malgré cette bonne performance, ces résultats sont décevants si l'on considère qu'aucun effet de synergie entre les deux centres chiraux n'a pu être obtenu. Le ligand (1*S*,2*S*) α (*S,S*)-**8b** (entrée 42) conduit en effet simplement à une valeur moyennée des excès énantiomériques obtenus pour chaque centre chiral séparément (**1a** = 88 % ee, **2a** = 76 % ee). Il n'est donc pas souhaitable de multiplier les centres chiraux. Au contraire, si l'on considère le ligand **8c**, l'excès énantiomérique atteint de 91 % pourrait être en fait une valeur moyenne des excès énantiomériques propres au ligand **2a** et à la diamine dérivée de la dpen ne portant pas de substituants méthyle sur le bras benzylique. Selon ce raisonnement, un tel ligand pourrait alors conduire à plus de 95 % d'énantiosélectivité.

Notre intérêt s'est donc porté sur des ligands dérivés de la dpen et, en accord avec le Prof. Savoia, en premier lieu sur le ligand **1b**, analogue non méthylé de notre meilleur ligand **8c** (schéma 81). Le ligand **1c** portant un second groupement méthoxy en *mé*ta de chaque phényle est également potentiellement intéressant.

schéma 81



Plusieurs voies de synthèse ont été envisagées pour ces composés. Le couplage au Zn des imines correspondantes conduit au mélange des diastéréoisomères (R,R) , (S,S) et (S,R) de **1b** (schéma 82). Les tentatives de séparations des ligands (R,R) et (S,S) -**1b** par chromatographie ou par recristallisation d'adduits aminaux chiraux n'ont cependant pas été concluantes.

schéma 82

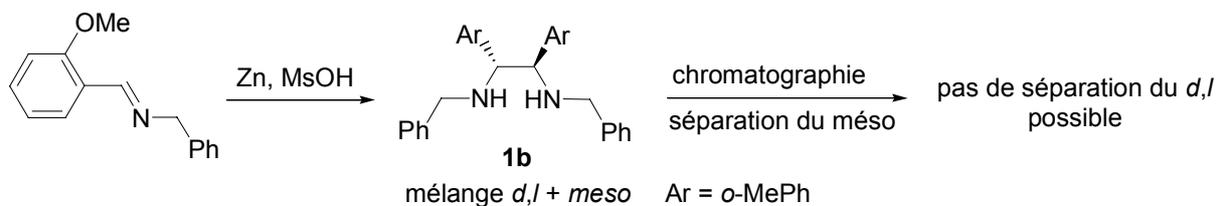
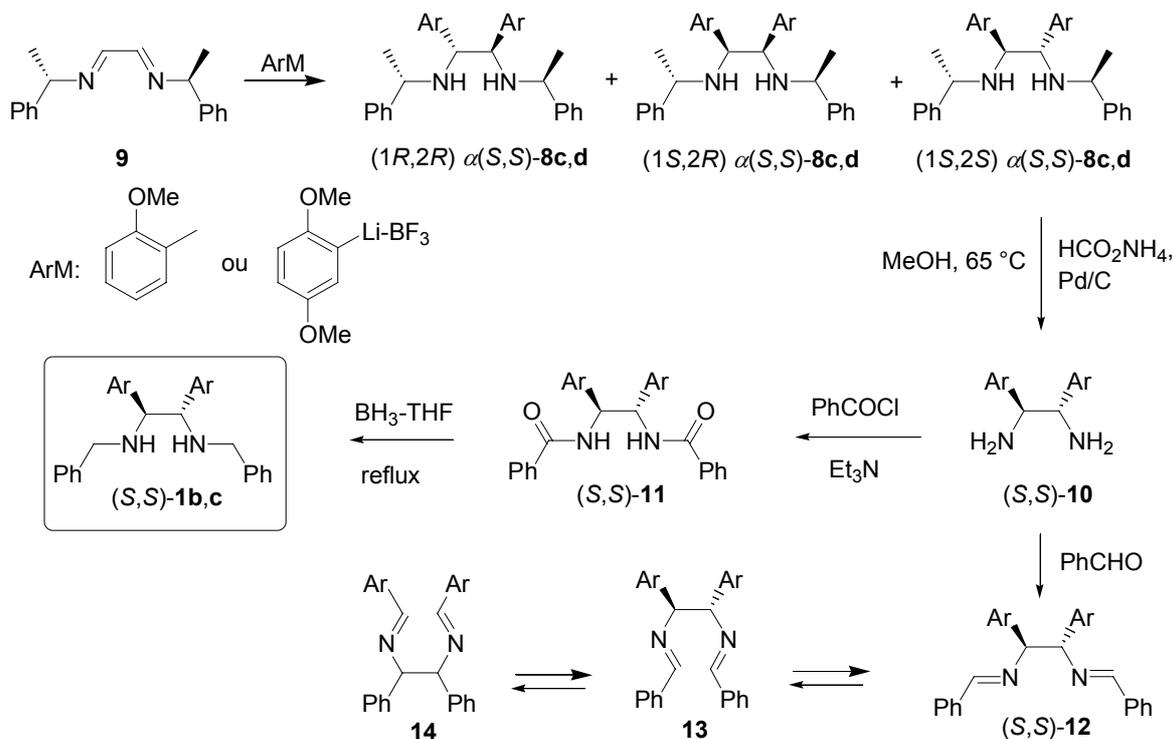


schéma 83 : Voie de synthèse retenue



Une autre possibilité consiste à passer par les diamines hybrides ebpe-dpen **8c** et **8d** dont les différents diastéréoisomères sont séparables par chromatographie sur gel de silice (schéma 83). Le clivage du bras benzylique fournit les diamines primaires optiquement actives **10**. Les dérivés *N*-benzoylés **11** ont pu être préparés, puis réduits en diamines recherchées **1b** et **1c**. Notons qu'il n'est pas envisageable de passer par les *bis*benzylimines **12**: l'isomérisation de **13** en **14** a été décrite et provoque la racémisation partielle de ce composé.¹⁵⁷

Les puretés chimiques et optiques des diamines **1b** et **1c** préparées sont difficiles à estimer et plusieurs lots ont été testés (tableau 12).

Tableau 12: Réduction de **S1** par **1b,c**^[a]

Entrée	1,2-diamine	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
48	<i>(R,R)</i> - 1b	18	15	75 (<i>S</i>)
		96	89	83 (<i>S</i>)
49	<i>(R,R)</i> - 1b	40	18	82 (<i>S</i>)
		72	>99	83 (<i>S</i>)
50	<i>(R,R)</i> - 1c	96	94	86 (<i>S</i>)
51	<i>(R,R)</i> - 1c	40	40	87 (<i>S</i>)
52	<i>(S,S)</i> - 1c	72	>99	84 (<i>R</i>)

^[a] **S1**/ZnEt₂/L* = 50:1:1, [**S1**] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Les résultats indiquent des performances énantiosélectives pour les ligands **1b** et **1c** en-deçà de nos espérances, avec des énantiosélectivités bien inférieures à 91 %. L'encombrement au niveau des groupements phényle portés par le pont éthylénique ne semble donc pas suffisant pour améliorer l'énantiosélectivité de cette réaction, d'autres facteurs encore non déterminés doivent entrer en jeu. Les interactions ligand-subsstrats sont en tout cas encore mal comprises.

D'après cette étude sur le système ZnEt₂/diamine/toluène, les possibilités de ce système de réduction dans le toluène apparaissent assez limitées en terme de champ d'activité. Il est toutefois remarquable qu'une chimiosélectivité totale soit obtenue pour les α -cétoesters compte-tenu de la réactivité de ce même système sur les esters dans des conditions légèrement plus dures. Son intérêt principal réside en fait dans les bonnes énantiosélectivités atteintes sur les cétones aromatiques simples, potentiellement applicables à des substrats plus complexes. Nous sommes ainsi parvenu à améliorer l'énantiosélectivité de notre système

¹⁵⁷ Vögtle, F.; Goldschmitt, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1973**, *12*, 767.

ZnEt₂/diamine/toluène en obtenant 91 % d'excès énantiomérique dans la réduction de l'acétophénone, avec toutefois une vitesse de conversion très faible. Cette valeur est déjà compétitive et peut être comparée aux performances des complexes de rhodium associés au diphosphines de type EtTRAP-H, MiniPHOS ou BMPF (85-92 % ee sur les alkylarylcétones).^{63,64,65} A ces bons résultats énantiosélectifs, il faut ajouter les avantages propres au PMHS (faible coût, facilité d'utilisation, faible toxicité) ainsi que le relatif faible coût du précurseur zincique. Ces points font de ce système, malgré ses limitations, un outil complémentaire intéressant pour la réduction des cétones aromatiques simples.

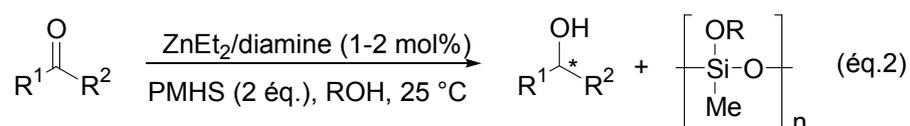
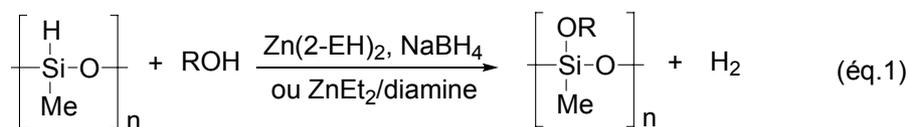
Toutefois, une importante limitation de ce système catalytique dans le toluène est liée aux difficultés d'hydrolyse rencontrées par exemple lors de la réduction des α -cétoesters. Pour s'affranchir de cette étape d'hydrolyse, nous avons alors procédé à des essais en présence de solvant alcoolique, afin d'obtenir le produit réduit directement en solution. Ce second système Zn/diamine associé au PMHS en milieu protique fait l'objet de la suite de ce travail.

II. Système de réduction dans les solvants protiques

II.1. Mise en évidence de la réaction en milieu alcoolique

Au début de cette étude, il paraissait assez improbable de pouvoir effectuer l'hydrosilylation de liaisons C=O catalysée par des complexes de zinc dans les solvants protiques. En effet, Mimoun a mis en évidence la déshydrogénation du PMHS dans les alcools en présence de carboxylate de zinc activé par NaBH₄, menant ainsi rapidement à la formation de siloxanes. Nous avons pour notre part observé la même réactivité en présence de ZnEt₂ associé à une diamine (schéma 84, éq. 1). Cependant l'exemple du système catalytique à base d'étain développé par Lawrence *et al*, permettant l'hydrosilylation de cétones aromatiques dans le méthanol,⁹⁵ nous a incité à introduire volontairement du méthanol dans le milieu réactionnel. Nous espérons de cette façon obtenir *in situ* la protonolyse de l'éther silylé supposé se former dans un premier temps. Nous avons ainsi constaté que les composés carbonylés sont réduits quantitativement et chimiosélectivement en présence de méthanol, pourvu qu'un excès de PMHS soit présent en solution (schéma 84, éq. 2).

schéma 84



Il est probable que l'activité du système [Zn]/diamine/ROH soit le fait d'une compétition cinétique entre la réduction du carbonyle (éq. 2) et celle de déshydrogénation du PMHS (éq. 1). L'espèce zincique formée en solution favoriserait alors davantage la première réaction.

Dans une première hypothèse, nous pensons que la coordination de la diamine sur le zinc permettrait d'éviter la formation d'agrégats de diméthoxyzinc. Ce composé est en effet connu pour se former rapidement lors de l'addition d'alcools sur les dialkylzincs, sous forme d'agrégats polymériques insolubles dans la plupart des solvants organiques.¹⁰² Cette espèce zincique n'a jamais été utilisée à notre connaissance en tant que précurseur catalytique. Pour

cette raison, les réductions avec le système dit «dans les solvants protiques» sont en fait de façon standard menées dans un mélange 80/20 de toluène et d'alcool. D'après cette première hypothèse, le solvant alcoolique n'aurait alors comme rôle que celui de promouvoir l'hydrolyse *in situ* des éthers silylés issus de la réduction du carbonyle. Nous reviendrons par la suite largement sur cette première conception. Par souci d'homogénéité et sauf mention contraire, ces conditions ont néanmoins été appliquées lors de notre étude pour tous les tests. Les réactions en présence d'alcool présentent le grand avantage d'éviter une seconde étape d'hydrolyse, handicapante pour certains substrats comme nous l'avons vu précédemment. Elles peuvent ainsi être suivies sur le plan analytique de manière simple et efficace par injection directe d'échantillons en CPG. Des analyses RMN de bruts de réactions ont de plus permis de confirmer la chimiosélectivité de ces réactions.

Comme précédemment pour le système Zn/diamine/toluène, nous avons cherché à déterminer le système catalytique le plus adapté pour une étude plus large, en vérifiant dans un premier temps si d'autres métaux que le zinc pouvaient être efficaces dans les solvants protiques. Les performances de différents types de précurseurs catalytiques ont ainsi été comparées lors des réductions de **S1** et **S2** en présence d'alcool. Les résultats sont reportés dans le tableau 13.

Tableau 13: Utilisation de différents métaux, [M]/diamine/ROH^[a]

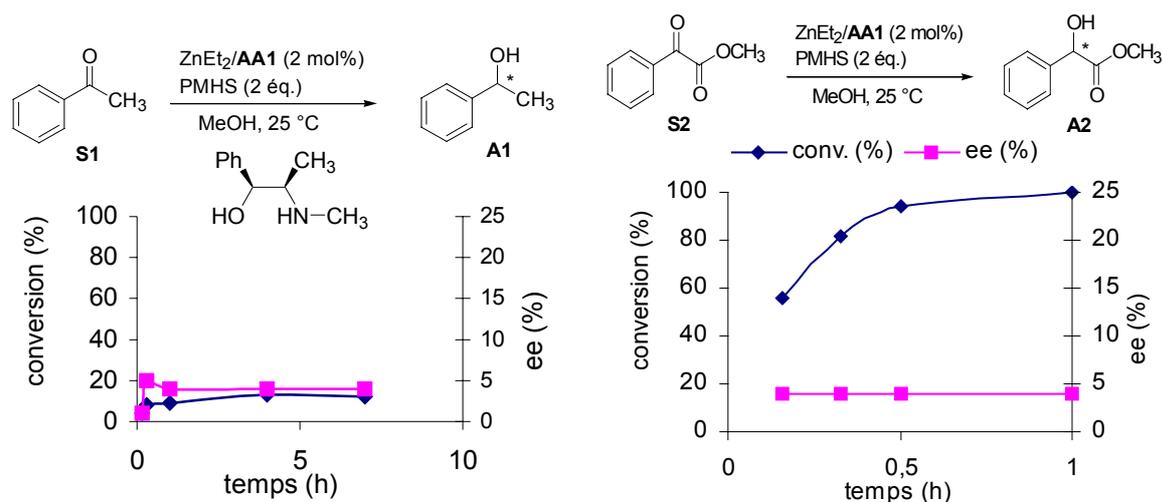
Entrée	Substrat	Précurseur catalytique	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
53	S1	Zn(2-EH) ₂ /vitride	2	50	40 (<i>S</i>)
54	“	ZnEt ₂	2	100	48 (<i>S</i>)
55	S2	Co(2-EH) ₂ /vitride	2	100	38 (<i>R</i>)
56	“	Cu(OTf) ₂	2	0	-
57	“	Mn(2-EH) ₂ /vitride	2	14	0
58	“	Fe(2-EH) ₂	2	22	0
59	“	Zn(2-EH) ₂ /vitride	1	100	28 (<i>R</i>)
60	“	ZnEt ₂	1	100	30 (<i>R</i>)

^[a] S/[M]/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20 – ^[b] temps de réaction non optimisé.

De même que lors des réactions dans le toluène, les carboxylates de cobalt montrent des performances en terme d'activité et d'énantiosélectivité proches du diéthylzinc (entrée 55). Le carboxylate de zinc semble cette fois nettement moins efficace pour la réduction de l'acétophénone **S1**, avec une conversion seulement partielle et une énantiosélectivité moindre (entrée 53, 50 % conv., 40 % ee). L'activité légèrement supérieure du diéthylzinc par rapport aux autres précurseurs catalytiques envisagés (entrées 54, 60) nous a incité à nous tourner à nouveau vers ce précurseur catalytique pour la suite de notre étude.

Le comportement dans ce type de solvant des ligands β -aminoalcools, facilement accessibles et très peu chers, a là aussi été examiné. Des essais ont donc été effectués avec l'éphédrine **AA1** lors de la réduction de l'acétophénone **S1** et du phénylglyoxylate de méthyle **S2**. Les résultats sont portés dans la figure 6.

Figure 6: Utilisation d'un ligand β -aminoalcool^[a]



^[a]S/ZnEt₂/(1*S*,2*R*)-AA1 = 50:1:1, [S]=0,85 M, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène =80/20, produits majoritaires de configuration (*R*).

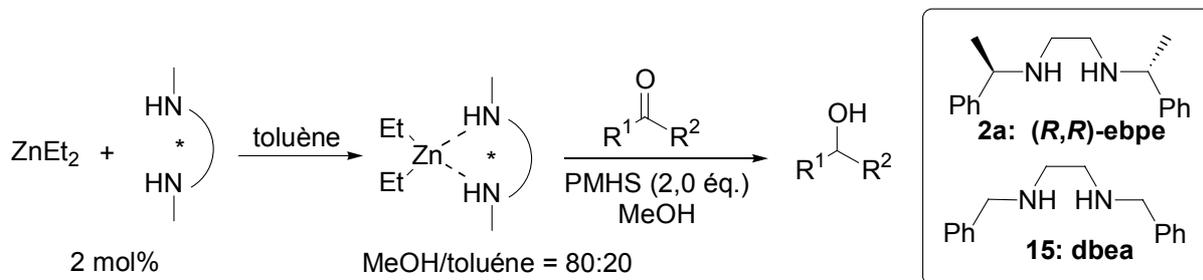
La combinaison ZnEt₂/AA1 est, suivant le substrat, soit totalement inefficace, soit non énantiomérique dans les solvants protiques. Plusieurs explications à ces différents comportements sont envisageables. D'une part, un transfert du ligand aminoalcool sur le PMHS, comme lors des réactions dans les solvants aprotiques, est toujours possible. Cette hypothèse correspondrait assez bien au profil observé lors de la réduction de l'acétophénone **S1**: la conversion est rapidement limitée à moins de 20 %, ce qui indique une inactivation de l'espèce catalytique, possiblement par décoordination du ligand aminoalcool, peut-être par

transfert sur le PMHS. D'autre part, la réduction rapide du phénylglyoxylate de méthyle **S2** semble indiquer que l'espèce zincique reste dans ce cas activée. Toutefois, cette réduction est très faiblement énantiosélective (< 5 % ee). Ce manque de transmission de l'information chirale pourrait être dû à la structure même du ligand employé, inefficace dans ce cas pour induire une bonne énantiodifférentiation. Une autre possibilité consiste à considérer une décoordination partielle du ligand aminoalcool par compétition avec la coordination d'un groupement méthoxy sur le zinc. Ceci conduirait alors à une perte d'information chirale.

Nous n'avons pas mené d'expérience complémentaire avec des ligands β -aminoalcool, préférant nous concentrer sur les ligands diamines, nettement plus efficaces sur nos substrats modèles. Il est toutefois intéressant de noter dès maintenant la différence importante de comportement de ce système catalytique dans les solvants protiques suivant le substrat utilisé, caractéristique que nous retrouverons au cours de notre étude.

Le système retenu pour une étude plus large des capacités dans les solvants polaires utilise donc le diéthylzinc associé à des ligands diamines de symétrie C_2 de type ebpe **2a**. Nous avons également utilisé un ligand diamine achiral commercial analogue, la dbea **15** (*N,N'*-dibenzyléthylènediamine) pour mener des tests uniquement chimiosélectifs (schéma 85).

schéma 85



Lors d'une expérience standard, le diéthylzinc (2 mol%) est ajouté à une solution de diamine (2 mol%) dans le toluène. Le substrat, l'alcool (le plus souvent le méthanol) puis le PMHS sont tour à tour ajoutés à température ambiante. Le suivi de la réaction est effectué par CPG.

II.2. Application à la réduction de composés carbonylés et d'imines

Les mêmes substrats modèles que lors des réductions dans le toluène ont été choisis pour évaluer dans un premier temps les capacités du système catalytique dans les solvants protiques (schéma 86).¹⁵⁸ Les résultats sont portés dans le tableau 14, avec en comparaison les performances obtenues pour ces mêmes substrats dans le toluène.

schéma 86

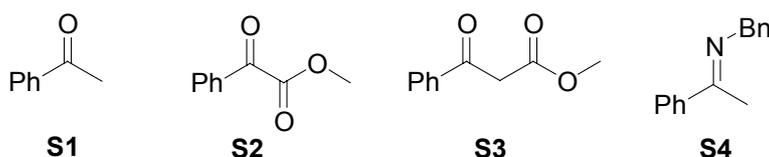


Tableau 14 : Réduction des substrats modèles par le système ZnEt₂/diamine/MeOH^[a]

Entrée	Substrat	Solvant	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
61	S1	MeOH	1	>99	48 (S)
62	S1	toluène	18	>99	76 (S)
63	S2	MeOH	0,3	>99	34 (R)
64	S2	toluène	6	>99	28 (R)
65	S3	MeOH	18	40	43 (R)
66	S3	toluène	18	0	-
67	S4	MeOH	3	55	4 (R)
68	S4	toluène	18	0	-

^[a] S/[M]/(R,R)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, PMHS = 2,0 équ., MeOH/toluène = 80/20 – ^[b] temps de réaction non optimisé.

D'une manière générale, nous constatons une nette augmentation de la vitesse de réduction lorsqu'un solvant alcoolique est introduit dans le milieu. L'acétophénone **S1** est ainsi totalement réduite en 1 h contre 10 % de conversion dans le même temps dans le toluène (entrées 61/62). Le phénylglyoxylate de méthyle **S2** est réduit très rapidement en moins de 20 min avec 2 équivalents de PMHS et un TOF de 167 h⁻¹. Cette réaction est de plus

¹⁵⁸ a) Bette, V.; Mortreux, A.; Lehmann, C. W.; Carpentier, J.-F. *Chem. Commun.* **2003**, 332-333. b) Bette V., Mortreux A., Carpentier J.-F., *Chemical Industries, Vol. 89: Catalysis of Organic Reactions*; D.G. Morell Ed., M. Dekker; **2003**, chap. 36, 477.

chimiosélective vis-à-vis de la fonction ester (entrée 63). Nous avons d'autre part été très intéressés de constater la bonne réactivité de ce système en présence de méthanol vis-à-vis de substrats énolisables tels que le β -cétoester **S3** ou bien vis-à-vis des imines telles que **S4** (entrées 65, 67). Rappelons que ces deux types de substrats ne sont pas réduits dans le toluène (entrées 66, 68). Cependant, les énantiosélectivités atteintes sont toutes modestes ou très faibles (4-48 % ee). En particulier, l'énantiosélectivité sur l'acétophénone chute sévèrement, passant de 76 % à 48 %.

Chaque type de substrat a été étudié plus en détail afin de vérifier les possibilités de généralisation de ce système catalytique dans les solvants protiques. Les mêmes cétones aromatiques et hétéroaromatiques que précédemment ont ainsi été testées avec le système ZnEt₂/ebpe/MeOH (tableau 15).

Tableau 15: Réduction d'alkylaryl cétones par le système ZnEt₂/diamine/MeOH^[a]

Entrée	Substrat	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
69	S1	1	>99	48 (<i>S</i>)
70	S5	1	>99	42 (<i>R</i>)
71	S6	1	>99	32 (<i>R</i>)
72	S7	28	68	14 (<i>R</i>)
73	S8	18	72	55 (<i>R</i>)
74	S9	18	13	nd

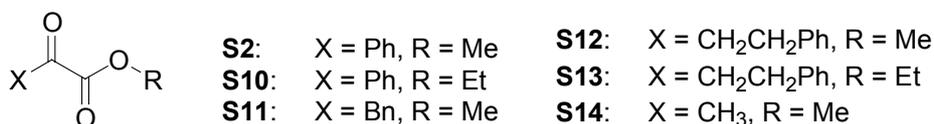
^[a] S/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20 - ^[b] temps de réaction non optimisé.

Comme pour l'acétophénone **S1**, les réductions des cétones simples sont beaucoup plus rapides que dans le toluène. En particulier la présence de chlore potentiellement coordinant sur le zinc ne modifie pas la réactivité du système dans MeOH, la réaction est ainsi quantitative en 1 h au lieu de 43 % de conversion en 18 h dans le toluène pour l' α -chloroacétophénone **S5** (entrée 70). Cependant ce système catalytique a lui aussi ses limites:

l'acétylpyridine **S7** n'est pas plus facilement réduite (entrée 72), et le thiophène **S8** et l'aminocétone **S9** le sont moins efficacement que dans le toluène (entrées 73-74). D'autre part, l'énantiosélectivité chute très nettement dans le cas de l'acétophénone **S1**, de l' α -chloroacétophénone **S5** ou du thiophénone **S8**. Cette tendance n'est toutefois pas générale et semble beaucoup dépendre du substrat réduit. Ainsi, la trifluoroacétophénone **S6** bénéficie d'une légère augmentation de l'énantiosélectivité avec 32 % au lieu de 27 % de ee (entrée 71).

Les réductions d' α -cétoesters éthyliques et méthyliques ont été plus particulièrement étudiées. Les α -cétoesters testés sont représentés dans le schéma 87, et les résultats catalytiques sont regroupés dans le tableau 16.

schéma 87

Tableau 16: Réduction d' α -cétoesters par le système ZnEt₂/diamine/ROH^[a]

Entrée	Substrat	ROH R	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
75	S2	Me	0,3	>99	34 (<i>R</i>)
76 ^[c]	S2	Me	0,5	>99	34 (<i>R</i>)
77	S10	Et	1	>99	34 (<i>R</i>)
78	S11	Me	24	68	21 (<i>S</i>)
79	S12	Me	24	>99	25 (<i>R</i>)
80	S13	Et	24	85	12 (<i>R</i>)
81	S14	Me	6	>99	13 (<i>R</i>)
82 ^[d]	S10	Me	0,1	>99 (50 % A10)	-

^[a] S/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., ROH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé. – ^[c] PMHS = 1,2 éq. – ^[d] transestérification : 50 % **A10**, 50 % **A2**.

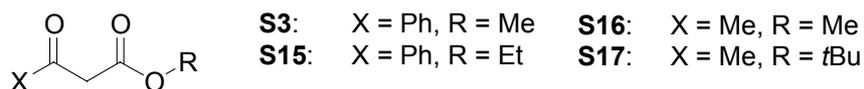
Les α -cétoesters sont réduits rapidement et quantitativement par le système dans les solvants protiques avec d'excellentes chimiosélectivités. La chimiosélectivité sur la réduction du substrat **S11** n'est pas totale (80 %), mais ce cétoester est lui-même relativement instable (entrée 78). Les α -cétoesters légers tels que le pyruvate de méthyle **S14** sont réduits sans

problème par notre système catalytique, ce qui n'était pas le cas dans le toluène (entrée 81). La suppression de l'étape d'hydrolyse est ici un avantage important. Les α -hydroxyesters **S2-S14** directement libérés en solution peuvent être isolés par précipitations-recristallisations successives dans le pentane. On récupère ainsi l' α -hydroxyester **A2** avec 67 % de rendement isolé après deux recristallisations successives. Notons d'autre part qu'il est possible de parvenir rapidement à la réduction totale du phénylglyoxylate de méthyle en utilisant un très léger excès de PMHS (1,2 éq., entrée 76). Cette possibilité semble toutefois fortement dépendre du substrat utilisé, c'est-à-dire sans doute de la compétition cinétique entre la réduction du carbonyle et le couplage déshydrogénant du PMHS avec le méthanol. Les excès énantiomériques obtenus pour cette gamme de substrats sont tous modestes (13-34 % ee), dans le même ordre de grandeur que les résultats obtenus dans le toluène: le phénylglyoxylate de méthyle **S2** est ainsi réduit avec 34 % ee dans MeOH contre 28 % ee dans le toluène.

Le méthanol s'est globalement montré le meilleur solvant pour les réactions avec le système ZnEt₂/diamine/ROH. En effet, si la réduction du phénylglyoxylate d'éthyle **S10** dans l'éthanol s'effectue sans perte d'activité ou de chimiosélectivité notable (entrée 77), d'autres α -cétoesters éthyliques tels que **S13** sont moins facilement réduits que leur analogues méthylés (entrées 79, 80). D'autre part, la réduction de substrats éthyliques dans le méthanol conduit à une transestérification partielle du produit de réduction (entrée 82).¹⁵⁹ Le méthanol conduit à de meilleures réactivités mais ne pourra donc pas être utilisé dans le cas des esters éthyliques, à moins d'attendre la transestérification complète en série méthylique des hydroxyesters obtenus.

Ces observations sur les α -cétoesters ont été complétées par une étude des réductions de différents β -cétoesters, représentés dans le schéma 88. Les résultats en catalyse sont rassemblés dans le tableau 17.

schéma 88



¹⁵⁹ Un article récent décrit l'utilisation du diéthylzinc comme catalyseur de transestérification: Chavan, S. P.; Shivasankar, K.; Sivappa, R.; Kale, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8583.

Tableau 17: Réduction de β -cétoesters par le système $\text{ZnEt}_2/\text{diamine}/\text{ROH}$ ^[a]

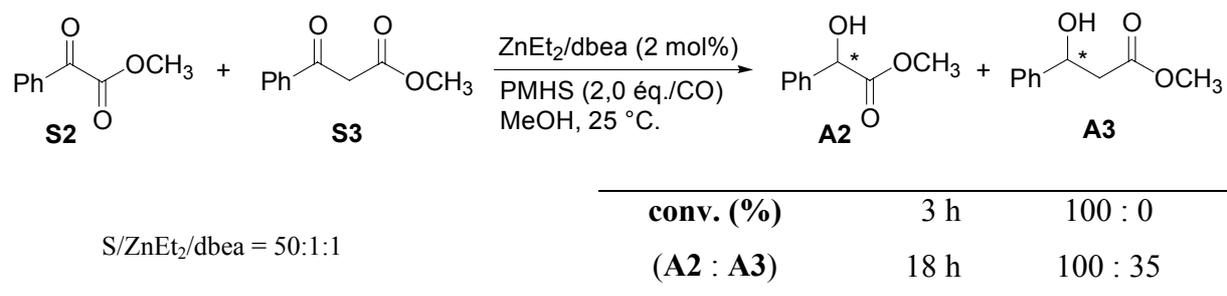
Entrée	Substrat	ROH (R)	PMHS (éq.)	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee (%) (conf.)
83 ^[c]	S3	Me	2	18	52	-
	“	“	+2	+ 18	90	-
84	“	“	2	18	40	43 (R)
85	“	“	5	24	76	47 (R)
86	S15	Et	2	72	24	38 (R)
87	S16	Me	2	6	68	22 (S)
88	“	“	5	1	100	17 (S)
89	S17	<i>t</i> Bu	2	48	42	nd
90	S17	Me	2	8	93	nd

^[a] S/ ZnEt_2 /(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, ROH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé. – ^[c] S/ ZnEt_2 /dhea = 50:1:1.

Contrairement au système $\text{ZnEt}_2/\text{diamine}/\text{toluène}$, les substrats énolisables sont compatibles avec le système dans les solvants protiques. Ainsi, les β -cétoesters sont réduits chimiosélectivement en β -hydroxyesters correspondants. Cependant, les conversions ne sont pas quantitatives, à moins d'augmenter significativement la quantité de PMHS dans le milieu (entrées 83, 85, 88). Trois hypothèses sont envisageables pour expliquer ce phénomène:

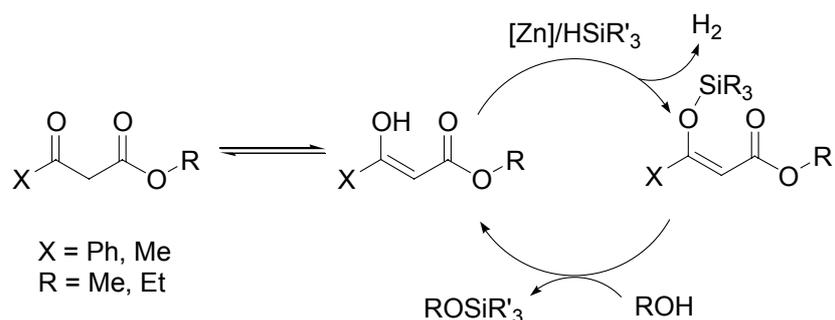
(i) la formation d'un complexe de type [Zn-acac] inhibant le catalyseur pourrait expliquer ces faibles conversions. Toutefois, l'ajout de 2 équivalents supplémentaires de PMHS après un premier arrêt de la conversion (entrée 83) montre que le système catalytique est toujours potentiellement actif. De plus, la présence du benzoylacétate de méthyle **S2** n'inhibe pas la réduction du phénylglyoxylate de méthyle **S3** (schéma 89).

schéma 89



(ii) considérant le caractère énolisable des β -cétoesters, la forme énol présente en solution est susceptible de réagir avec le PMHS pour conduire à l'éther d'énol silylé correspondant. Celui-ci serait alors hydrolysé *in situ* en présence d'alcool pour revenir à l'énol libre de départ, donc au substrat. Une partie des sites de réduction du PMHS serait ainsi consommée, et le catalyseur serait partiellement monopolisé pour effectuer cette réaction secondaire (schéma 90).

schéma 90: Formation de l'éther d'énol silylé.

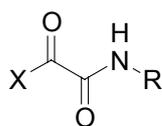
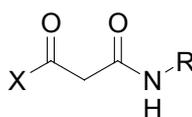


(iii) enfin, on peut considérer la réaction de déshydrogénation du PMHS comme étant en compétition cinétique avec la réaction de réduction du carbonyle. Si la vitesse de cette dernière est relativement plus lente, on aura une consommation du PMHS, conduisant à une réduction partielle du substrat.

Nous pouvons d'autre part comparer les résultats obtenus avec des esters méthyliques, éthyliques ou *tertiobutyliques* dans les différents solvants. La vitesse de réduction diminue significativement avec l'encombrement des alcools, particulièrement dans le *tertiobutanol* (entrée 89). La réduction du β -cétoester *tertiobutylique* **S17** s'effectue dans le méthanol sans transestérification notable, avec une conversion bien supérieure à celle obtenue dans *tBuOH* (entrée 90). On y peut y voir la conséquence de l'effet de solvation ou l'indication de l'intervention du solvant dans le cycle catalytique.

Au vu de la bonne réactivité de ce système vis-à-vis des α - et β -cétoesters, nous avons étendu son application aux α - et β -cétoamides, représentés dans le schéma 91. Les mêmes comportements se retrouvent lors de la réduction de ces substrats dans le méthanol (tableau 18).

schéma 91

**S18:** X = Ph, R = Bn**S19:** X = Bn, R = Bn**S20:** X = Ph, R = Bn**S21:** X = CH₃, R = CH₃**S22:** X = CH₃, R = Ph**Tableau 18:** Réduction des β -cétoamides par le système ZnEt₂/diamine/MeOH^[a]

Entrée	Substrat	PMHS	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
91	S18	2,0	1	>99	15 (R)
92	S19	2,0	18	>99	15 (R)
93	S20	2,0	48	70	26 (R)
94	“	5,0	1	>99	26 (R)
95	S21	2,0	18	75	20 (R)
96	S22	1,0	18	75	28 (R)
97	“	10	1	>99	28 (R)

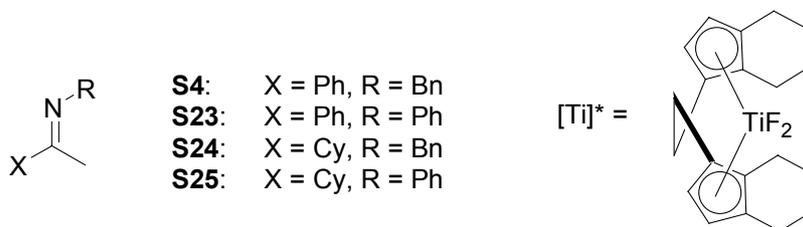
^[a] S/ZnEt₂/(R,R)-cbpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

La réduction des α -cétoamides **S18**, **S19** est rapide et quantitative dans le méthanol, et chimiosélective vis-à-vis de la fonction carbonyle (la fonction amide n'est pas réduite) (entrées 91, 92). La conversion des β -cétoamides **S20**, **S21**, **S22** n'est par contre que partielle avec 1,0 ou 2,0 équivalents de PMHS (entrées 93, 95, 96). Un excès de PMHS est là encore nécessaire pour obtenir des conversions totales (entrées 94, 97). Les α - et β -hydroxyamides obtenus sont insolubles dans le pentane et sont facilement isolés de manière quantitative par précipitations-recristallisations successives dans ce solvant. On atteint ainsi au bout d'une seule purification 98 % de rendement sur l' α -hydroxyamide **A18**. Comme pour les α - et β -cétoesters, les énantiosélectivités obtenues restent très modestes pour tous les substrats testés (15-28 % ee).

Enfin, la réduction des imines a été étudiée plus en détail en testant la réactivité du système sur différents substrats, représentés dans le schéma 92. Comme nous l'avons vu précédemment, les imines sont des substrats plus difficiles à réduire que les composés carbonylés (cf Chap 1, II, p 14),²⁰ et le fait même d'y parvenir avec notre système catalytique est suffisamment remarquable pour être mentionné. Rappelons que ces substrats ne sont pas réduits dans le toluène. Les résultats obtenus sur les imines sont reportés dans le tableau 19.

Nous avons porté en regard de nos résultats les performances atteintes par le meilleur système d'hydrosilylation des imines, basé sur le titanocène [(EBTHI)]TiF₂ développé par Buchwald (cf. Chap 2, III.3, p 34)⁸⁴ et dont la structure est rappelée dans le schéma 92.

schéma 92

Tableau 19: Réduction d'imines par le système ZnEt₂/diamine/MeOH^[a]

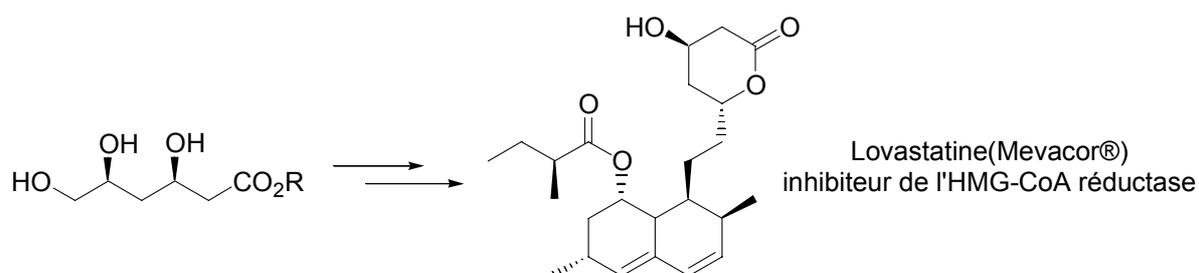
Entrée	Substrat	PMHS	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)	[Ti]*	
						conv. (%)	ee (%)
98	S4	2	3	55	4 (R)	95	98
		+ 2	+ 2	67			
99	S23	2	48	30	nd	100	13
100	S24	2	1	100	<2	96	91
101	S25	2	18	65	0	63	99
		+2	+ 18	100	0		

^[a] S/ZnEt₂/(R,R)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Sauf pour **S24**, réduite rapidement et quantitativement (entrée 100), un excès de PMHS est nécessaire pour obtenir de bonnes conversions. La conversion maximale pour les autres imines est atteinte au bout de quelques heures, le silane semble donc être consommé rapidement (entrées 98, 99, 101). Le catalyseur reste cependant actif, comme le montre l'augmentation de la conversion après un nouvel ajout de PMHS (entrée 98). Il est possible que la réaction de déshydrogénation du PMHS par addition sur MeOH soit beaucoup plus rapide que la réaction de réduction de l'imine. Les différences importantes de réactivité entre les différentes imines indique que le substrat est vraisemblablement là encore impliqué dans l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique. Les excès énantiomériques obtenus lors de la réduction de ces imines sont quasiment nuls, ce qui contraste très nettement avec les très bons résultats observés par Buchwald sur la plupart des imines. Les bonnes chimiosélectivités promues par notre système catalytique sont néanmoins intéressantes.

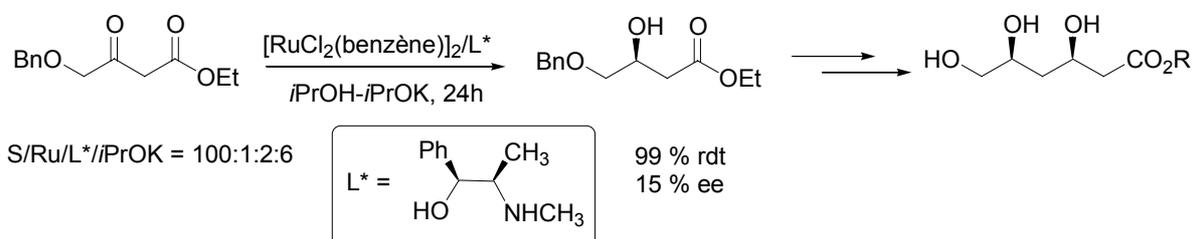
Même si ce système n'est pas très performant pour les réductions énantiosélectives de composés carbonylés et d'imines, l'utilisation du méthanol en tant que solvant dans ces réactions catalytiques apporte de grands avantages par rapport au système dans le toluène, au point de vue de l'éventail des substrats réduits, de la rapidité de la réaction et de la chimiosélectivité. Les bons résultats chimiosélectifs obtenus avec des substrats énolisables nous ont incités à tester l'applicabilité de ce système catalytique à la réduction diastéréosélective de substrats 1,3-dicétoniques. Ce type de réaction aurait permis de valoriser notre système dans le méthanol. Les β,δ -dihydroxyesters sont en effet des synthons intéressants pour l'industrie pharmaceutique: ils sont par exemple utilisés dans la synthèse d'inhibiteurs de type méviniques de la réductase HMG-CoA, permettant de lutter contre l'hypercholestérolémie (schéma 93).¹⁶⁰

schéma 93



La synthèse de ce type de substrats a déjà été étudiée par notre groupe par le biais de réduction par transfert d'hydrogène permettant d'accéder à un précurseur β -hydroxyester (schéma 94),¹⁶¹ ou par ouverture d'un intermédiaire tétrahydrofurannique formé lors de la synthèse du 6-chloro-5-hydroxy-3-oxohexanoate de *tertiobutyle* (schéma 95).¹⁶²

schéma 94

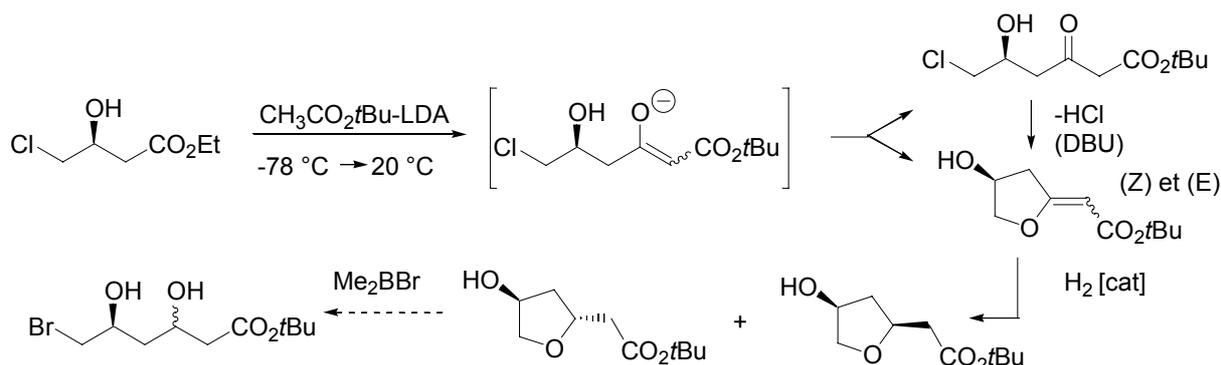


¹⁶⁰ a) Rosen, T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4909. b) Blandin, V.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *12*, 3421. c) Blandin, V.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 309.

¹⁶¹ Everaere, K.; Franceschini, N.; Mortreux, A.; Carpentier, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2569.

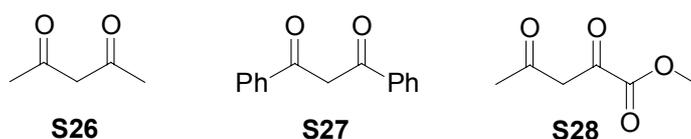
¹⁶² Scheffler, J.-L.; Bette, V.; Mortreux, A.; Nowogrocki, G.; Carpentier, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2679.

schéma 95



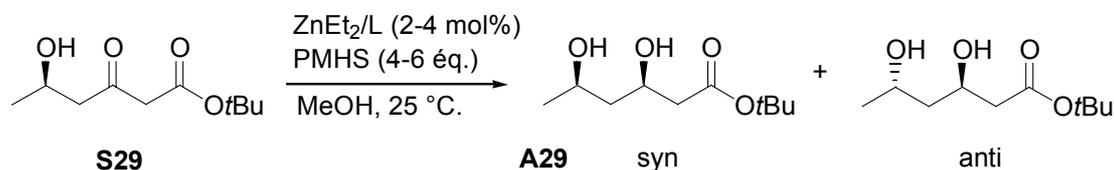
Dans cette optique, nous avons tenté la réduction de différents substrats 1,3-dicétones. Les 1,3-dicétones **S26**, **S27** ainsi que le β,δ -cétoesters **S28** n'ont pas pu être réduits efficacement (schéma 96). Les analyses RMN H^1 montrent que le PMHS n'est pas déshydrogéné, ce qui signifie que l'espèce catalytique est totalement inhibée ou ne se forme pas.

schéma 96



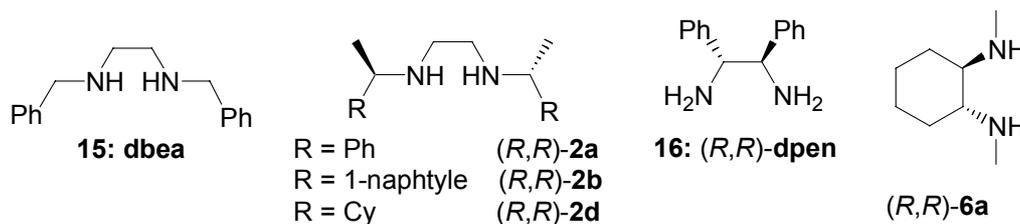
Par contre, des conversions quantitatives ont pu être obtenues avec le 5-hydroxy-3-oxohexanoate de *tertiobutyle* **S29** (schéma 97).

schéma 97



La diastéréosélectivité de cette réduction a été examinée avec le ligand achiral dba **15** ainsi que différents ligands chiraux (schéma 98). Les résultats sont rassemblés dans le tableau 20.

schéma 98

Tableau 20: Réduction de **S29** par le système ZnEt₂/diamine/MeOH^[a]

Entrée	Ligand	Conf. S29	PMHS (ég.)	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	e.d. (%) (conf)
102	15	<i>S</i>	6	24	>99	50 (<i>syn</i>)
103	(<i>R,R</i>)- 2a	<i>S</i>	6	12	>99	42 (<i>syn</i>)
104	(<i>R,R</i>)- 2a	<i>R</i>	4	4	>99	58 (<i>syn</i>)
105	(<i>S,S</i>)- 2a	<i>R</i>	4	4	>99	42 (<i>syn</i>)
106	(<i>R,R</i>)- 2b	<i>R</i>	4	3	>99	37 (<i>syn</i>)
107	(<i>R,R</i>)- 2d	<i>R</i>	4	4	>99	56 (<i>syn</i>)
108	(<i>R,R</i>)- 16	<i>R</i>	2	3	>99	50 (<i>syn</i>)
109	(<i>S,S</i>)- 16	<i>R</i>	2	18	>99	50 (<i>syn</i>)
110	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>R</i>	2	18	>99	39 (<i>syn</i>)

^[a] **S29**/ZnEt₂/diamine = 25:1:1, MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Le ligand achiral **15** permet de promouvoir la réduction du substrat (*S*) ou (*R*)-**S29** avec une diastéréosélectivité intéressante de 50 % (*syn*) (entrée 102). Nous avons tenté d'améliorer cette diastéréosélectivité en utilisant quelques ligands chiraux de structure proche et disponibles au laboratoire. Il est ainsi intéressant de noter que la chiralité de la dpen **16**, diamine primaire, n'influence aucunement la diastéréosélectivité de cette réaction (entrées 108, 109). Une diamine secondaire semble donc nécessaire pour permettre une transmission de l'information chirale. Cependant, il n'a pas été possible d'améliorer significativement les résultats obtenus avec le ligand achiral. Le meilleur excès diastéréomérique (e.d.) a été obtenu avec le ligand (*R,R*)-ebpe **2a** sur le substrat de configuration (*R*) (entrée 104). Ces résultats sont déjà assez intéressants même s'ils restent nettement inférieurs aux diastéréosélectivités promues par d'autres systèmes catalytiques tels que l'hydrogénation asymétrique (92-94 % e.d.).¹⁶⁰ Ce sujet mériterait une étude spécifique d'optimisation de la structure du ligand

associé, en s'éloignant peut-être davantage de la structure de symétrie C_2 de nos ligands diamine. Celle-ci n'a pas pu être menée faute de temps.

II.3. Optimisation du système catalytique, influence des différents paramètres

Nous avons tenté d'améliorer les performances de notre système catalytique vis-à-vis de la réduction des composés carbonylés en étudiant deux substrats modèles, l'acétophénone **S1** et le phénylglyoxylate de méthyle **S2**. Notre but était d'une part de tenter d'améliorer si possible l'activité et l'énantiosélectivité de ces réductions afin de valoriser notre système et d'autre part de cerner les facteurs influençant ces réactions. Nous espérons ainsi apporter quelques éléments permettant de mieux comprendre le mécanisme impliqué lors de ces réductions dans les solvants protiques qui sont, rappelons le, tout à fait inhabituelles. Dans cette optique, plusieurs paramètres ont été examinés, menant parfois à des développements inattendus.

Un premier pas a consisté à vérifier l'influence du substituant alkyle du précurseur catalytique ZnR_2 sur les réductions. De même que lors de l'étude du système dans le toluène, des essais de réduction ont été menés sur l'acétophénone **S1** et le phénylglyoxylate de méthyle **S2** avec le diisopropylzinc et le diphenylzinc (tableau 21).

Tableau 21: Système ZnR_2 /diamine/MeOH : Effet de la variation de ZnR_2 ^[a]

Entrée	Substrat	ZnR_2 R	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	e.e. (%) (conf)
111	S1	Et	1	>99	48 (S)
112	“	<i>i</i> Pr	2	>99	48 (S)
113	“	Ph	1	>99	48 (S)
114	S2	Et	1	>99	34 (R)
115	“	<i>i</i> Pr	1	>99	33 (R)
116	“	Ph	1	>99	31 (R)

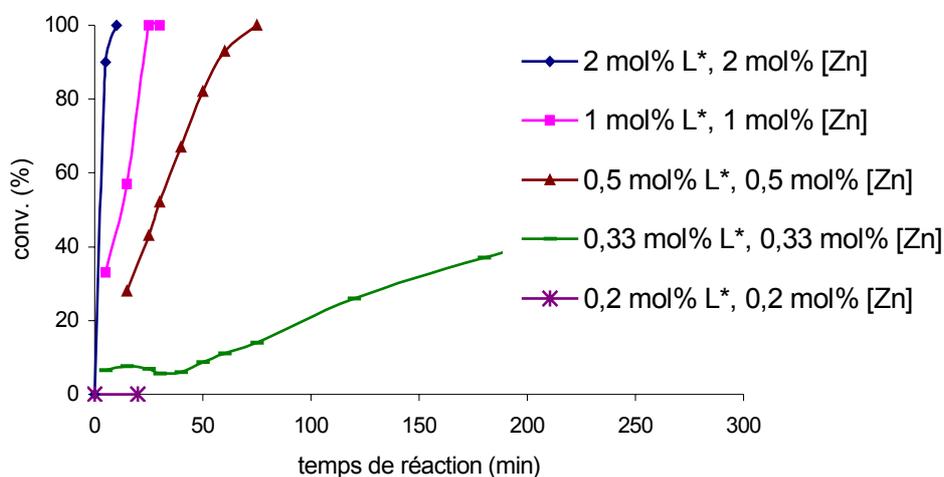
^[a] S/ ZnR_2 /(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20.

L'activité de la réaction n'est pas affectée par la modification du précurseur ZnR_2 . Les conversions sont toujours rapides (moins de 2 h dans tous les cas). De plus, l'influence du

substituant alkyle sur les énantiosélectivités obtenues semble extrêmement limité, voire nulle. Nous n'observons en effet que de légères variations d'énantiosélectivité lors de la réduction de **S2**, de l'ordre de 2 % de ee. Les configurations absolues des produits sont également indépendantes de la nature de R. Ces résultats suggèrent que, contrairement aux réactions dans le toluène, la nature du substituant alkyle ne joue aucun rôle lors des réductions dans les solvants protiques. Nous verrons par la suite que cette conclusion sera confirmée.

Nous avons ensuite examiné l'influence du ligand en observant dans un premier temps l'effet d'un excès ou d'un défaut de ligand par rapport au diéthylzinc. Nous avons constaté que l'utilisation d'un large excès de ligand chiral par rapport au zinc (10 éq.) n'apporte aucune amélioration au système catalytique, ni du point de vue de l'activité du système, ni du point de vue de l'énantiosélectivité de la réduction. Nous nous sommes donc surtout intéressés à la possibilité de diminuer la charge en ligand chiral lors de la réduction du phénylglyoxylate de méthyle **S2**. La conversion de **S2** a ainsi été suivie pour des quantités de catalyseur de 2, 1, 0,5, 0,33 et 0,2 mol%, en gardant dans un premier temps le rapport $\text{ZnEt}_2/(\text{R,R})\text{-ebpe}$ constant (figure 7).

Figure 7: Système $\text{ZnEt}_2/\text{diamine}/\text{MeOH}$, $[\text{Zn}]/\text{diamine} = 1:1$ ^[a]

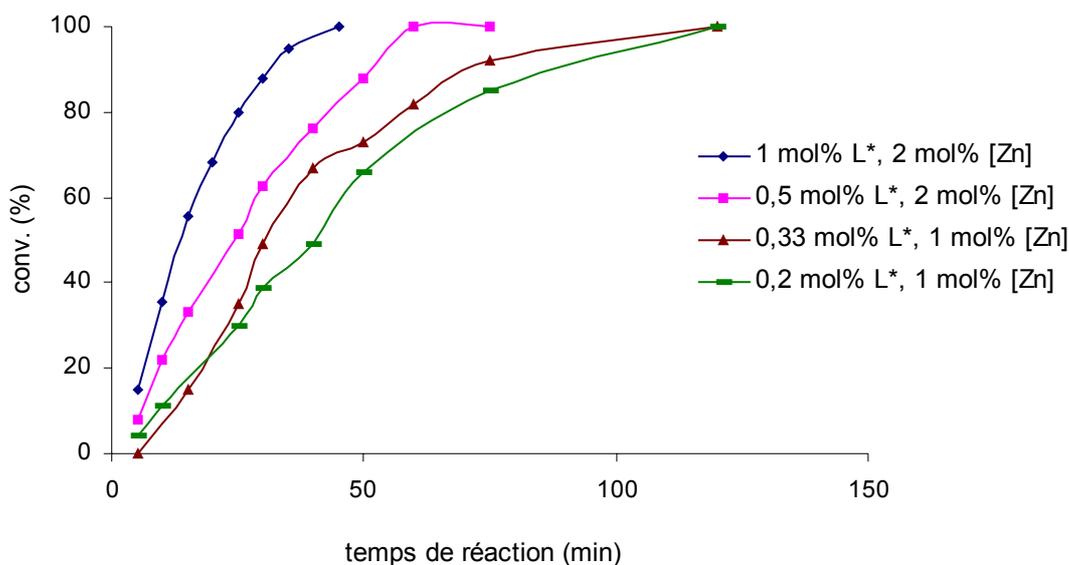


^[a] $\text{L}^* = (\text{R,R})\text{-ebpe}$, $[\text{S2}] = 0,85 \text{ M}$, $\text{PMHS} = 2,0 \text{ éq.}$, $\text{MeOH}/\text{toluène} = 80/20$.

Les excès énantiomériques restent invariants au cours de la conversion, et quelle que soit la charge de catalyseur utilisée. Il est apparu assez difficile de baisser conjointement le pourcentage de précurseur catalytique et de diamine. Un effet de seuil est en effet visible à partir de 0,33 mol% de catalyseur dans le milieu: la conversion reste très faible pendant 50 min avant de suivre une cinétique linéaire. Pour des quantités de catalyseur plus faibles (0,2

mol%), il n'est plus possible d'obtenir de conversion. Cependant l'utilisation d'une quantité fixe de 1-2 mol% de Zn dans le milieu permet d'effectuer efficacement les réductions avec 0,2 mol% de ligand chiral, tout en maintenant l'énantiosélectivité de la réaction constante (figure 8).

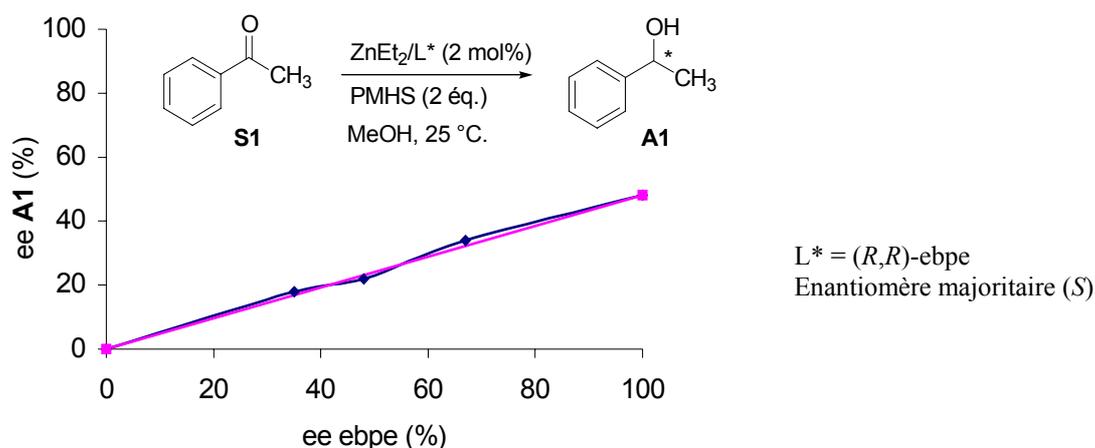
Figure 8: Système ZnEt_2 /diamine/MeOH, $[\text{Zn}]/\text{diamine} = 2:1 - 1:0,2$ ^[a]



^[a] $[\text{S2}] = 0,85 \text{ M}$, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20.

L'effet de seuil n'est plus présent comme précédemment pour 0,33 mol% de catalyseur et de bonnes activités sont obtenues avec 0,2 mol% de ligand et 1 mol% de ZnEt_2 (TOF = 340 h^{-1} à 85 % de conversion). Il est très probable que l'excès d'espèce zincique permet de purifier le milieu réactionnel et d'éviter la désactivation du catalyseur, comme cela avait été constaté par Mimoun dans le toluène.¹⁴⁷ La possibilité de travailler efficacement avec une charge en ligand assez faible est ainsi intéressante pour la valorisation de notre système catalytique.

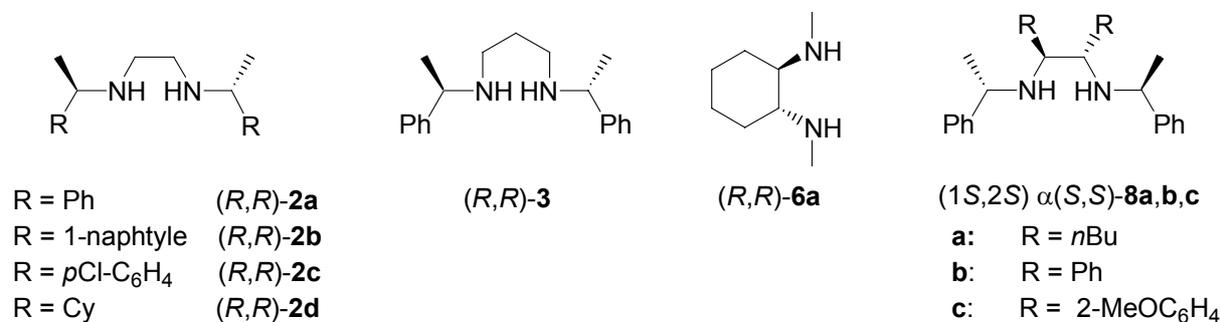
D'autre part, pour les mêmes raisons que précédemment dans le toluène, la réduction de l'acétophénone **S1** avec un ligand non-énantiopur a été effectuée afin de vérifier si un effet non-linéaire était observé. Comme on peut le voir dans la figure 9, aucun NLE n'a pu être détecté. Nous n'avons donc pas d'indication que des complexes de type dimériques soient impliqués dans les réactions d'hydrosilylation avec le PMHS et les complexes de zinc.

Figure 9 : Utilisation d'un ligand non énantiopur, système ZnEt₂/diamine/MeOH^[a]


^[a] S1/ZnEt₂/L* = 50:1:1, [S1] = 0,85 M, PMHS = 2,0 \u00e9q., MeOH/toluene = 80/20.

Nous avons enfin tent\u00e9 d'am\u00e9liorer les r\u00e9sultats \u00e9nantios\u00e9lectifs en utilisant quelques-uns des ligands diamine d\u00e9velopp\u00e9s dans le cadre de l'\u00e9tude du syst\u00e8me catalytique dans le tolu\u00e8ne. Leur structure est rappel\u00e9e dans le sch\u00e9ma 99 et les r\u00e9sultats catalytiques sont regroup\u00e9s dans le tableau 22.

sch\u00e9ma 99



Tous les ligands test\u00e9s, m\u00eame tr\u00e8s encombr\u00e9s comme **8c** (tableau 22, entr\u00e9e 125), conduisent \u00e0 la conversion rapide et quantitative du ph\u00e9nylglyoxylate de m\u00e9thyle **S2**. Il est ainsi remarquable que la pr\u00e9sence de chlore dans le ligand **2c** ne g\u00eane pas l'activit\u00e9 du syst\u00e8me (entr\u00e9e 119). Rappelons que l' α -chloroac\u00e9toph\u00e9none est r\u00e9duite rapidement en pr\u00e9sence de m\u00e9thanol au contraire du syst\u00e8me dans le tolu\u00e8ne. D'autre part, l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 de ces r\u00e9ductions est constante avec la conversion quel que soit le ligand test\u00e9. Quelques-unes des tendances observ\u00e9es lors des r\u00e9actions dans le tolu\u00e8ne se retrouvent dans le m\u00e9thanol. Ainsi, un groupement cyclohexyle d\u00e9favorise consid\u00e9rablement l'\u00e9nantio-

différenciation de la réaction (entrée 120), tandis qu'un groupement aryle quel qu'il soit conduit au même niveau d'énantiosélectivité (entrées 117-119). Cependant, un groupement benzylique ne semble ici pas être absolument nécessaire: le ligand **6a** conduit ainsi à une énantiosélectivité comparable à celle promue par l'ebpe **2a** (entrée 122). D'autre part, un pont propylénique (**3**) est là aussi trop souple pour transmettre correctement l'information chirale (9 % ee, entrée 121). Enfin, il n'a pas été possible d'améliorer l'énantiosélectivité en utilisant les ligands **8a-c**, conduisant pourtant dans le toluène aux meilleurs résultats énantiométriques enregistrés sur l'acétophénone **S1** (entrées 123-125).

Tableau 22 : Effet de la variation de la structure du ligand diamine, réduction de **S2**^[a]

Entrée	Ligand	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
117	(<i>R,R</i>)- 2a	0,3	>99	34 (<i>R</i>)
118	(<i>R,R</i>)- 2b	1	>99	22 (<i>R</i>)
119	(<i>R,R</i>)- 2c	1	>99	28 (<i>R</i>)
120	(<i>R,R</i>)- 2d	1	>99	2 (<i>S</i>)
121	(<i>R,R</i>)- 3	1	>99	9 (<i>R</i>)
122	(<i>R,R</i>)- 6a	4	>99	30 (<i>R</i>)
123	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) α (<i>S,S</i>)- 8a	1	>99	28 (<i>S</i>)
124	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) α (<i>S,S</i>)- 8b	2	>99	13 (<i>S</i>)
125	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) α (<i>S,S</i>)- 8c	18	>99	21 (<i>S</i>)

^[a] **S2**/ZnEt₂/L* = 50:1:1, [**S2**] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

L'énantiosélectivité des réductions dans le méthanol semble donc difficilement améliorable par simples modifications empiriques de la structure du ligand diamine. Il apparaît de plus que l'optimisation de la structure du ligand est très dépendante du solvant et du substrat utilisés.

Nous avons enfin examiné l'influence du silane, dernier composant de ce système réactionnel. Le PMHS a été comparé avec différents hydrosilanes lors des réductions de **S1** et **S2** dans le méthanol (tableau 23).

Tableau 23: Effet de la variation du silane, système ZnEt₂/diamine/MeOH^[a]

Entrée	Substrat	Silane	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
126	S1	PMHS	1	>99	48 (<i>S</i>)
127	“	H ₃ SiPh	0,6	36	45 (<i>S</i>)
128	“	H ₂ SiEt ₂	1,5	>99	40 (<i>S</i>)
129	“	H ₂ SiPh ₂	0,5	>99	43 (<i>S</i>)
130	“	HSi(OEt) ₃	0,6	80	43 (<i>S</i>)
131	“	HSiEt ₃	72	0	-
132	S2	PMHS	0,5	>99	34 (<i>R</i>)
133	“	H ₃ SiPh	0,6	32	29 (<i>R</i>)
134	“	H ₂ SiEt ₂	2	>99	30 (<i>R</i>)
135	“	H ₂ SiPh ₂	0,5	>99	30 (<i>R</i>)
136	“	HSi(OEt) ₃	0,6	98	31 (<i>R</i>)
137	“	HSiEt ₃	96	0	-
138	“	HSiPh ₃	96	28	31 (<i>R</i>)

^[a] S/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S] = 0,85 M, silane = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

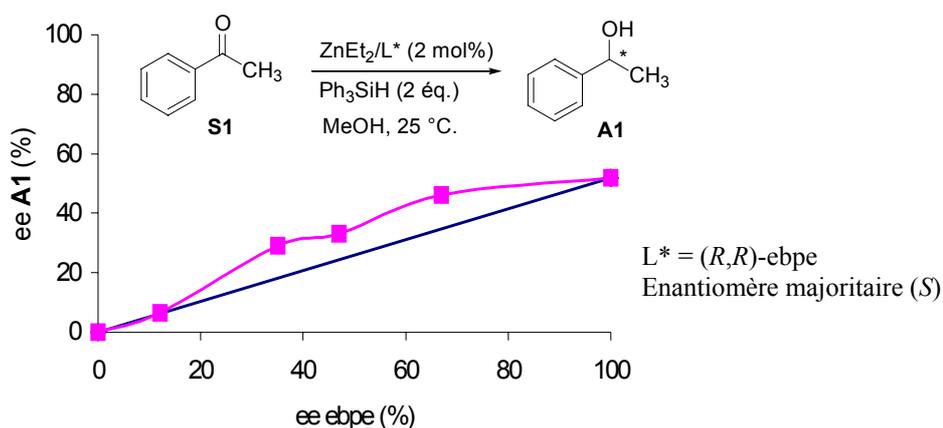
Les dialkylsilanes (entrées 128,129/134,135) conduisent à des vitesses de réaction et des énantiosélectivités comparables à celles obtenues avec le PMHS. La conversion est par contre rapidement bloquée pour le monoalkylsilane H₃SiPh (entrées 127, 133). La réaction de couplage du MeOH sur l'hydrosilane pourrait être dans ce cas beaucoup plus rapide que pour le PMHS ou les dialkylsilanes. Le triéthoxysilane conduit cette fois à des résultats reproductibles et cohérents, avec une activité proche de celle du PMHS (entrées 130, 136). Avec le triéthylsilane, la conversion est bloquée très rapidement (entrées 128, 137). On peut penser que la réduction du carbonyle est lente et défavorisée par l'encombrement stérique. Les sites de réduction du silane seraient alors consommés par méthanolyse. Dans tous ces cas, l'excès énantiomérique est constant avec la conversion.

La réduction de l'acétophénone par le triphénylsilane est un cas particulier:

(i) d'une part, la réaction est très lente, mais va à conversion totale.

(ii) d'autre part, nous avons pu mettre en évidence un léger effet non-linéaire positif ((+)-NLE) dans le cas de la réduction de l'acétophénone **S1** par le système ZnEt_2 /diamine/MeOH avec Ph_3SiH et le ligand (*R,R*)-ebpe non énantiopur. Rappelons qu'aucun NLE n'est observée avec le PMHS (figure 10).

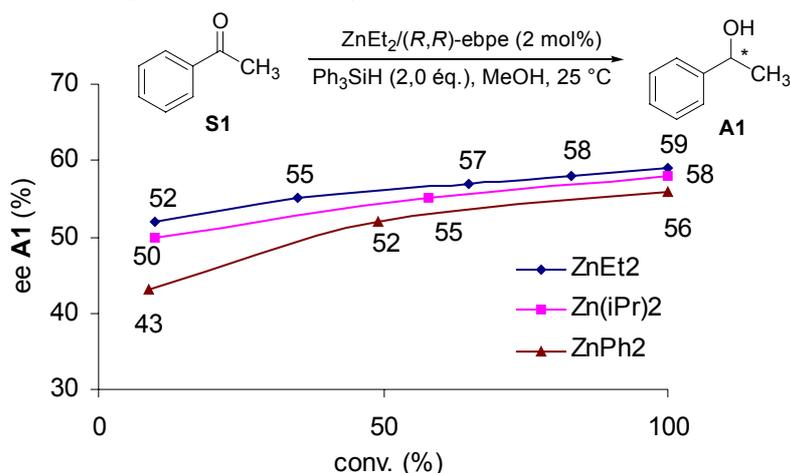
Figure 10: Utilisation d'un ligand non énantiopur, système ZnEt_2 /diamine/MeOH. ^[a]



^[a] **S1**/ ZnEt_2 / L^* = 50:1:1, [**S1**] = 0,85 M, Ph_3SiH = 2,0 éq., MeOH/toluene = 80/20.

L'énantiomère (*S*) du 1-phényléthanol est le produit majoritairement obtenu. Les énantiosélectivités indiquées sont obtenues à conversion totale. Le léger (+)-NLE observé avec le triphénylsilane pourrait traduire dans ce cas l'intervention d'espèce dimériques dans le cycle catalytique. Cependant, il n'est pas suffisamment important pour être exploitable, et n'a pas pu être reproduit avec les autres substrats et les autres silanes.

(iii) enfin, un phénomène d'augmentation de l'énantiosélectivité de la réaction avec la conversion, cette fois reproductible dans la tendance générale, est systématiquement observé pour la réduction de ce substrat, conduisant à des excès énantiomériques en moyenne 10 points plus élevés qu'avec le PMHS. Ce phénomène d'auto-induction catalytique est observé quel que soit le précurseur zincique utilisé: ZnEt_2 , ZnPh_2 , $\text{Zn}(i\text{Pr})_2$ et uniquement avec cet hydrosilane (figure 11).

Figure 11: Système ZnEt_2 /diamine/MeOH, effet d'auto-induction avec Ph_3SiH .^[a]

[a] $\text{S1}/\text{ZnEt}_2/(R,R)\text{-ebpe} = 50:1:1$, $[\text{S1}] = 0,85 \text{ M}$, $\text{Ph}_3\text{SiH} = 2,0 \text{ éq.}$, $\text{MeOH}/\text{toluène} = 80/20$.

Dans une première hypothèse, cette légère auto-induction pourrait être liée à la vitesse de réduction très lente avec ce silane. La coordination du 1-phényléthanol chiral produit sur l'espèce zincique serait alors possible, l'espèce formée serait un alcoolate de zinc chiral. Des complexes comparables sont par exemple formés lors de l'insertion d'aldéhyde dans une liaison $\text{Zn}-\text{C}$ (cf Chap 3, V.1, p 53).¹³⁰ L'alcool chiral formé pourrait ainsi être responsable de l'effet d'auto-induction observé. Il n'a pas été possible de généraliser ce phénomène, qui apparaît être très spécifique de l'acétophénone et du triphénylsilane.

Afin d'évaluer l'hypothèse précédente, nous avons essayé de reproduire et de provoquer cet effet d'auto-induction chirale par l'introduction dans le milieu d'un alcool chiral, soit en tant qu'additif, soit en tant que solvant. Nous espérons ainsi améliorer notablement l'énantiosélectivité de ces réductions. Ce phénomène étant très spécifique, nous avons utilisé en tant qu'additifs chiraux le 1-phényléthanol et le 1-indanol sur des substrats proches de l'acétophénone, avec le ligand achiral dbea **15** ou le ligand chiral ebpe **2a** associés au diéthylzinc. Les structures des substrats et des ligands sont indiquées dans le schéma 100.

schéma 100

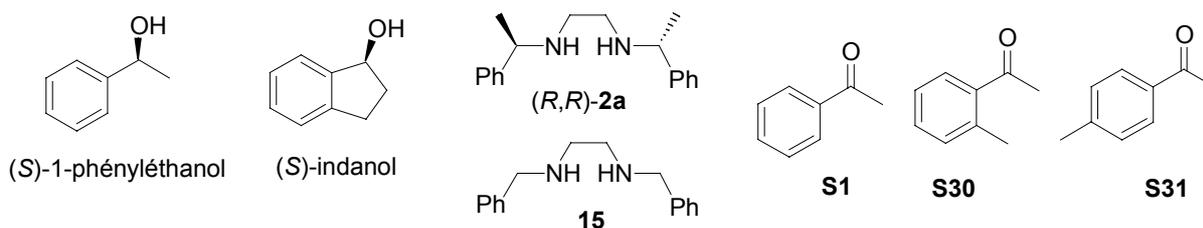


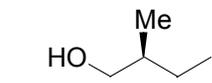
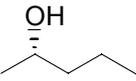
Tableau 24: Effet de l'utilisation d'alcools chiraux^[a]

Entrée	Substrat	Silane	Ligand	Additif chiral	ee conf (%)
139	S1	Ph ₃ SiH	(<i>R,R</i>)- 2a	aucun	59 (<i>S</i>)
140	“	Ph ₃ SiH	15	(<i>S</i>) 1-Phényléthanol	0
141	S30	Ph ₃ SiH	15	(<i>S</i>) 1-Phényléthanol	0
142	S1	Ph ₃ SiH	(<i>R,R</i>)- 2a	(<i>R</i>) 1-Indanol	45 (<i>S</i>)
143	“	PMHS	(<i>R,R</i>)- 2a	(<i>S</i>) 1-Indanol	47 (<i>S</i>)
144	“	PMHS	(<i>R,R</i>)- 2a	(<i>R</i>) 1-Indanol	47 (<i>S</i>)
145	S31	Ph ₃ SiH	(<i>R,R</i>)- 2a	(<i>R</i>) 1-Phényléthanol	54 (<i>S</i>)

^[a] S/ZnEt₂/ligand = 50:1:1, [S] = 0,85 M, silane = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20, conversions totales après 1h.

Les additifs chiraux (50-10 éq./substrat) réagissent avec le diéthylzinc et la diamine pendant 1 h à température ambiante avant ajout des autres réactifs. Nous n'avons observé aucune induction asymétrique dans la réduction par Ph₃SiH des différents substrats avec le système ZnEt₂/d₂bea **15** achiral (entrées 140, 141) et aucune modification de l'énantio-sélectivité n'a pu être mesurée avec le système ZnEt₂/(*R,R*)-**2a** chiral (entrées 142-145). Ces additifs chiraux se sont également montrés inefficaces dans le toluène. Deux solvants chiraux ont ensuite été utilisés (tableau 25).

Tableau 25: Réduction de l'acétophénone **S1** dans des solvants chiraux^[a]

Entrée	Solvant	Ligand	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
146		15	4	93	0
147	 (<i>S</i>) 2-méthylbutanol	(<i>R,R</i>)- 2a	2 18 96	15 60 85	47 (<i>S</i>) 52 (<i>S</i>) 53 (<i>S</i>)
148	 (<i>S</i>) <i>sec</i> -butanol	15	96	96 (96 h)	0

^[a] **S1**/ZnEt₂/ligand = 50:1:1, [**S1**] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., ROH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Malgré l'utilisation de solvant chiral, aucune induction asymétrique n'est obtenue avec la dbca **15** (entrées 146, 148). Une légère augmentation de l'excès énantiomérique a toutefois pu être observée avec le ligand chiral, sans parvenir à améliorer les résultats obtenus dans le méthanol avec Ph_3SiH (entrée 147). Ce résultat est cependant indicatif de la possible intervention du solvant alcoolique dans le cycle mécanistique. Travailler dans des solvants chiraux paraît cependant difficilement réalisable au vu du coût et de l'encombrement souvent important de ces solvants.

Une autre voie pour améliorer les performances énantiosélectives du système dans le méthanol a été d'étudier l'influence du solvant. Celui-ci apparaît, d'après les études précédentes, jouer de façon évidente sur la chimio- et l'énantiosélectivité de ces réactions. Nous avons voulu vérifier s'il n'était pas possible en diminuant notablement la proportion de méthanol dans le milieu de parvenir à conserver à la fois la bonne réactivité due à sa présence, et les bonnes énantiosélectivités obtenues dans le toluène. Nos réactions ont été de façon standard menées dans un mélange MeOH/toluène de 80/20. L'effet de la variation des proportions de méthanol et de toluène dans le milieu réactionnel a donc été examiné pour la réduction de l'acétophénone **S1** et du phénylglyoxylate de méthyle **S2**. Les résultats sont regroupés dans le tableau 26.

Tableau 26: Influence de la proportion de MeOH dans le milieu^[a]

Entrée	Substrat	MeOH (%) (éq. / CO)	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
149	S1	0 (0)	1	10	76 (<i>S</i>)
150	“	10 (2,8)	1	42	56 (<i>S</i>)
151	“	80 (22)	1	>99	48 (<i>S</i>)
152	S2	0 (0)	4	69	28 (<i>R</i>)
153	“	10 (2,8)	1	40	35 (<i>R</i>)
154	“	80 (22)	1	>99	34 (<i>R</i>)

^[a] S/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, PMHS = 2,0 éq. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Les essais menés sur l'acétophénone **S1** et le phénylglyoxylate de méthyle **S2** montrent que 10 % de MeOH dans le milieu, c'est-à-dire 2,8 équivalents molaires rapportés au substrat, sont suffisants pour modifier considérablement la réactivité du système. L'activité du système

catalytique diminue cependant notablement lors de la baisse du pourcentage de MeOH, avec seulement respectivement 42 % et 40 % de conversion en 1 h pour l'acétophénone et le phénylglyoxylate de méthyle (entrées 150, 153). D'autre part, on note dans le cas de l'acétophénone une nette chute de l'excès énantiomérique avec seulement 2,8 équivalents de méthanol (56 % ee au lieu de 76 %). En revanche l'effet inverse est obtenu avec le phénylglyoxylate de méthyle **S2**, avec une légère augmentation de l'énantiosélectivité (entrée 154). Il ne semble pas possible de combiner les avantages de bonne énantiosélectivité et de haute activité en jouant sur les proportions des solvants protiques et aprotiques.

Ce système apparaît enfin assez robuste, puisque ni des conditions légèrement acides, ni la présence d'eau ne sont véritablement gênantes pour la réduction de ces substrats en milieu protique (tableau 27, entrées 156, 158). Il n'est donc pas nécessaire de travailler dans des conditions strictement anhydres, ce qui paraît avantageux pour d'éventuelles applications industrielles.

Tableau 27: Réductions en conditions acides ou aqueuses^[a]

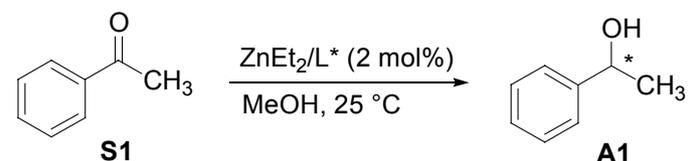
Entrée	Substrat	Conditions	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf. (%)
155	S1	standard	1	>99	48 (<i>S</i>)
156	“	5 % H ₂ O	1	85	49 (<i>S</i>)
157	S2	standard	1	>99	34 (<i>R</i>)
158	“	1 % APTS	1	92	24 (<i>R</i>)

^[a] S/ZnEt₂/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Rappelons que, dans notre hypothèse de départ, nous avons supposé que la coordination de la diamine au dialkylzinc en milieu aprotique permettait d'éviter la formation d'une espèce alcoolate de zinc. Les différences de comportement observées d'une manière générale en présence ou non d'un solvant protique, l'indifférence du système vis-à-vis du substituant alkyle du précurseur dialkylzinc, ainsi que sa tolérance à la présence de traces d'eau nous ont conduit à remettre en cause cette hypothèse de départ et à nous interroger fortement sur le rôle exact du méthanol lors de ces réductions, et sur le type d'espèce zincique réellement active. Une possibilité évidente, appuyée par le résultat obtenu dans un alcool chiral (tableau 25, entrée 148), était la formation d'une espèce [Zn-alcoxy] dans le milieu réactionnel, avec la perte en conséquence des substituants alkyles sur le zinc.

La modification des conditions expérimentales permet de vérifier cette hypothèse. L'influence de l'ordre d'addition des différents réactifs lors de la réduction de l'acétophénone **S1** a été examinée, les conditions expérimentales sont indiquées dans le tableau 28.

Tableau 28: Effet de la variation de l'ordre d'addition des constituants du système catalytique ZnEt₂/diamine/MeOH^[a]



^[a] **S1**/ZnEt₂/L* = 50:1:1, [**S1**] = 0,85 M
 MeOH/toluène = 80/20 sauf **C8**
 L* = (*R,R*)-ebpe, PMHS = 2,0 éq.

Ordre d'addition	Standard	C5	C6	C7	C8
1	(<i>R,R</i>)-ebpe	(<i>R,R</i>)-ebpe	(<i>R,R</i>)-ebpe	toluène	MeOH
2	toluène	toluène	toluène	ZnEt ₂	
3	ZnEt ₂	ZnEt ₂	ZnEt ₂	Substrat	ZnEt ₂
4	Substrat	Substrat	PMHS	MeOH	(<i>R,R</i>)-ebpe
5	MeOH	PMHS	Substrat	PMHS	Substrat
6	PMHS	MeOH	MeOH	(<i>R,R</i>)-ebpe	PMHS
τ max. (%) (temps^[b])	>99 (1 h)	>99 (18 h)	>99 (18 h)	>99 (4 h)	>99 (1 h)
ee conf. (%)	48 (<i>S</i>)	48 (<i>S</i>)	50 (<i>S</i>)	49 (<i>S</i>)	50 (<i>S</i>)

^[b] temps de réaction non optimisé.

Il apparaît bien que l'ordre d'addition des réactifs n'a pas d'influence, ni sur l'activité du système catalytique, ni sur les énantiosélectivités obtenues. En particulier, contrairement à notre première hypothèse, la coordination de la diamine sur le zinc ne doit pas avoir lieu nécessairement avant l'ajout de MeOH dans le milieu (**C7**). La présence de solvant aprotique n'est donc logiquement pas nécessaire et les réactions peuvent en effet être menées directement dans l'alcool seul (**C8**). Or il est connu que l'addition sur ZnEt₂ d'un large excès de MeOH conduit rapidement à l'alcoolyse complète de ZnEt₂ et à la formation de Zn(OMe)₂.¹⁶³

Il semble donc très probable que Zn(OMe)₂ ou EtZn(OMe) soient des précurseurs catalytiques de notre système, formés *in situ*. Afin de le vérifier, nous avons synthétisé ces

¹⁶³ Breiting, D. K.; Zybille, C. E. *Zinc and its Compounds, Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*, Hermann, W. A., Ed.; Thieme Verlag: Stuttgart, 1999.

alcooolates de zinc par addition d'un ou de deux équivalents d'alcool sur ZnEt_2 pour former soit le mono- soit le *bis*alcooolate de zinc.¹⁶³ Les composés EtZn(OMe) et Zn(OMe)_2 se sont montrés tout aussi actifs que le précurseur ZnEt_2 (tableau 29).

Tableau 29: Réduction de **S1** par des alcooolates de zinc^[a]

Entrée	Précurseur catalytique	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
159	ZnEt_2	1	>99	48 (S)
160	EtZnOMe	1	>99	48 (S)
161	Zn(OMe)_2	1	>99	48 (S)
162	Zn(OMe)_2 ^[c]	1	37	47 (S)
		72	82	49 (S)
163	Zn(OH)_2	1	15	45 (S)
		72	>99	48 (S)

^[a] $\text{S1}/[\text{Zn}]/(R,R)\text{-ebpe} = 50:1:1$, $[\text{S1}] = 0,85 \text{ M}$, $\text{PMHS} = 2,0 \text{ éq.}$, $\text{MeOH/toluène} = 80/20$. - ^[b] temps de réaction non optimisé. - ^[c] $\text{S1}/\text{Zn(OMe)}_2/(R,R)\text{-ebpe} = 500/1/1$.

L'acétophénone **S1** est réduite aussi rapidement et avec le même niveau d'énantiosélectivité par les alcooolates de zinc que par le diéthylzinc (entrées 160, 161). Ces résultats sont significatifs et corroborent les résultats précédemment décrits. Les niveaux d'énantiosélectivité identiques quelle que soit l'espèce zincique utilisée montrent que le substituant alkyle des précurseurs ZnR_2 ne joue aucun rôle lors de l'étape d'induction asymétrique. D'autre part, la quantité de Zn(OMe)_2 peut être ramenée à 0,2 mol% (S/C = 500) sans qu'il y ait de perte totale de l'activité catalytique, contrairement à ce qui est observé avec ZnEt_2 (entrée 162).

Ces alcooolates de zinc sont toutefois très sensibles à l'hydrolyse et doivent être manipulés en condition anhydre pour éviter leur hydrolyse. Etant donné la tolérance du système ZnEt_2 /diamine à la présence de traces d'eau, nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'utiliser un précurseur catalytique encore plus simple, Zn(OH)_2 . En effet, de nombreuses études sur des complexes de type porphyrine ont montré que les groupements hydroxy s'échangent avec des groupements méthoxy en milieu méthanolique (cf Chap 3, VI.2, p 59).^{141,142} Le même type d'échange hydroxy-alcoxy a probablement lieu dans notre milieu réactionnel: il est ainsi possible d'utiliser Zn(OH)_2 , synthétisé simplement à partir de ZnCl_2 ,¹⁶³ pour promouvoir la réaction de réduction de l'acétophénone dans le méthanol (entrée 163). Des énantiosélectivités identiques sont obtenues, la réduction étant toutefois plus lente qu'avec Zn(OMe)_2 , sans doute à cause de l'équilibre entre Zn(OH)_2 et Zn(OMe)_2 . En

effet, si on considère Zn(OH)_2 comme étant lui-même inactif, une partie de l'espèce catalytique n'est alors pas disponible, bloquée sous la forme dihydroxy en équilibre avec le *bis*alcoolate de zinc.

Nous avons donc montré le grand intérêt du système basé sur des précurseurs zinciques associés à des diamines dans les solvants protiques. Si ce système ne permet pas d'atteindre de hautes énantiosélectivités, il est toutefois appréciable par ses capacités de réduction chimiosélective de substrats variés, composés carbonylés ou imines. Sa mise en œuvre est simple et comporte peu de contraintes. Les conditions de réactions sont douces et le système tolère très bien les traces d'eau ou d'acide. La quantité de ligand utilisé peut être facilement ramenée à 0,2 mol% pourvu que 1 mol% de ZnEt_2 reste présent en solution. Si le dialkylzinc est relativement onéreux et instable, il est également envisageable d'utiliser Zn(OH)_2 , obtenu à partir de ZnCl_2 ou disponible commercialement,¹⁶⁴ en tant que précurseur catalytique. Ce système présente alors par rapport à NaBH_4 , réducteur chimiosélectif souvent employé en industrie, les avantages de pouvoir être utilisé en quantité catalytique ou substoechiométrique, d'employer en quantité stoechiométrique un silane «propre», stable et peu cher, et d'éviter la production de déchets borés nécessitant par la suite un traitement spécifique. De plus, quelques éléments ont été apportés en faveur de l'intervention d'alcoolates de zinc dans le cycle catalytique de ce système de réduction dans les solvants protiques.

Globalement, nous avons mis en évidence dans ce chapitre la grande différence de comportement du système ZnEt_2 /diamine/PMHS selon que le solvant soit protique ou aprotique. L'étude de son intérêt et de ses limitations dans ces deux types de solvant a montré d'une part les très bonnes énantiosélectivités obtenues sur les alkylarylcétones simples dans le toluène, d'autre part les excellentes activités et chimiosélectivités promues dans le méthanol pour une large gamme de substrats. La compréhension des mécanismes impliqués dans ces deux solvants fait l'objet du prochain chapitre.

¹⁶⁴ Zn(OH)_2 est commercialisé par: Junsei Chemical Co, City Chemical, ICN Biomedicals, Inc. et Alfa Aesar.

Chapitre 5

Aspects Mécanistiques: Résultats-Discussion

Nous avons vu dans les parties précédentes les grandes différences de réactivité du système ZnEt₂/diamine selon le solvant utilisé, protique ou aprotique, et ce, aussi bien du point de vue chimiosélectivité qu'énantiosélectivité. Ceci implique sans doute des espèces actives, ainsi que peut-être des mécanismes, totalement différents. D'autre part, la recherche de diamines chirales menant à de hauts excès énantiomériques s'est avérée, malgré de bons résultats, assez difficile, la relation entre la structure du ligand et l'énantiosélectivité du catalyseur résultant n'étant pas bien appréhendée.

L'étude de ces mécanismes était donc intéressante à deux points de vue :

- d'une part, en essayant d'isoler et de caractériser des intermédiaires probables pour les réactions ayant lieu dans le toluène, nous visions à pouvoir à terme mieux comprendre les interactions ligand-substrat et ainsi concevoir de manière rationnelle un ligand idéalement adapté au système (Zn/diamine/toluène).
- d'autre part, la compréhension du mécanisme de réduction dans le méthanol était digne d'intérêt, compte tenu du caractère exceptionnel de ce mode de réduction. Les énantiosélectivités faibles à modérées systématiquement obtenues quel que soit le ligand, le substrat, le silane et les conditions de réaction utilisés sont par elles-mêmes intrigantes.

Nous avons donc examiné conjointement les mécanismes possibles pour ces deux types de réaction bien distincts.

I. Système Zn/diamine/toluène

I.1. Propositions de mécanismes

Comme nous l'avons vu précédemment, la réduction dans les solvants aprotiques se déroule de manière "classique": le composé obtenu après la réduction catalytique est l'éther silylé du produit attendu, son énantiosélectivité est déjà fixée. Mimoun, qui étudia en premier ce système, proposa trois mécanismes différents sur la base d'études RMN et structurales d'intermédiaires organométalliques.¹⁴⁷

La fonction carbonyle pourrait être réduite par transfert d'hydrure à partir d'une espèce hydrure de Zn [A] (Mécanisme A, schéma 101). Celle-ci serait éventuellement formée par

réaction d'un hydrosilane sur une espèce [diamine-ZnR₂].¹³² On aurait alors insertion du groupe carbonyle dans la liaison Zn–H pour donner une espèce telle que [B]. La réactivité de ce type d'hydrures de Zn vis-à-vis de groupements carbonyles a déjà été montrée.^{147,112}

schéma 101: Mécanisme A

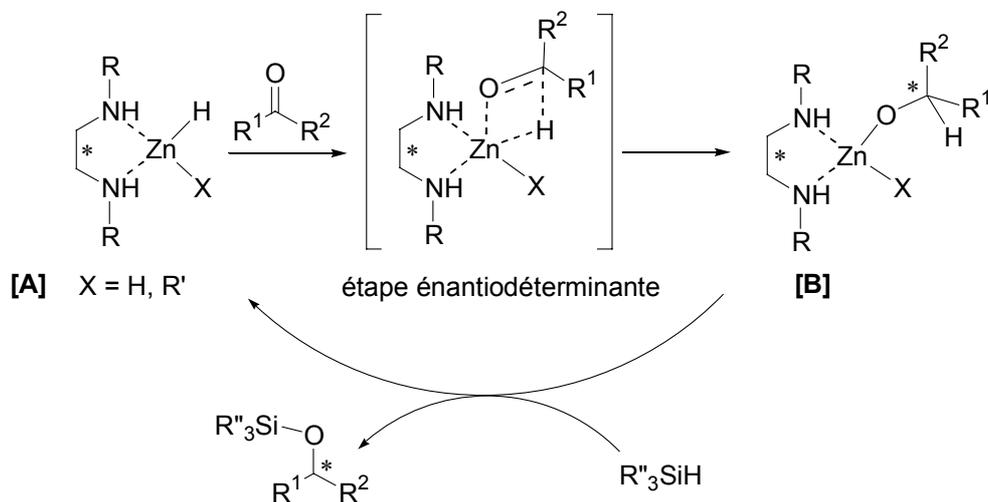
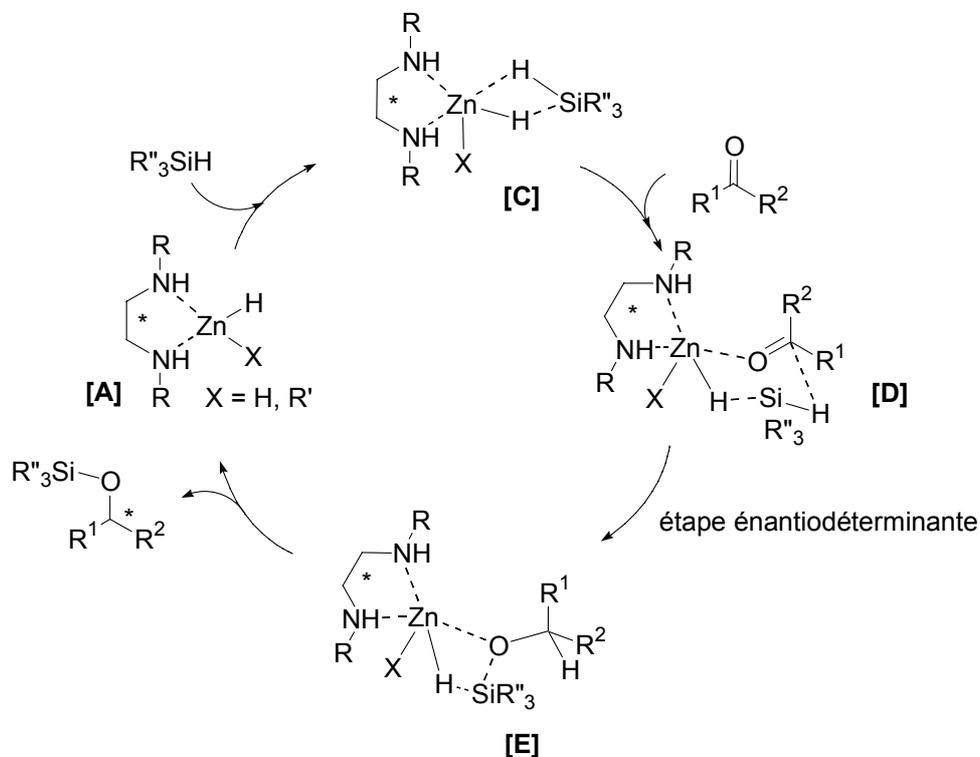


schéma 102: Mécanisme B

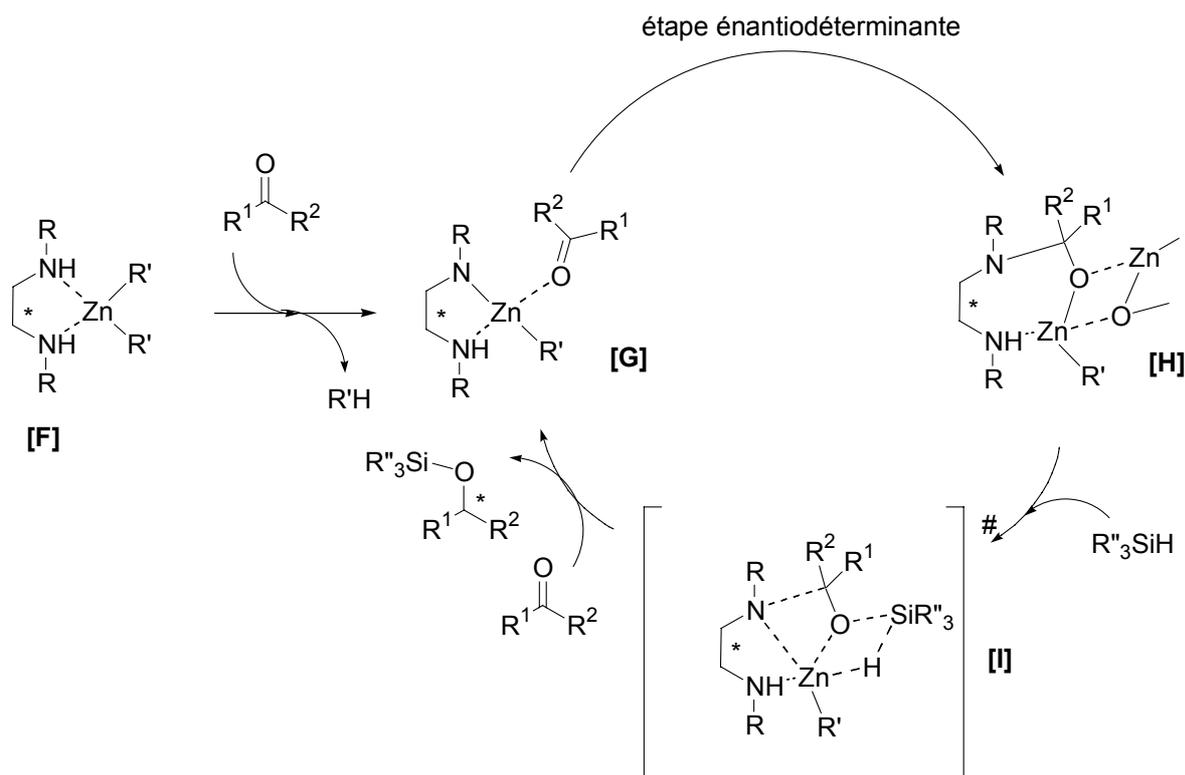


Une autre possibilité (Mécanisme B, schéma 102) consiste à former, au départ du même précurseur [A], un adduit [Zn-Si] [C], le Zn acide de Lewis activant la liaison Si–H par la

formation d'un complexe pentavalent. Le silane serait alors impliqué dans l'étape énantiodéterminante d'insertion du groupement carbonyle dans la liaison Zn–H(Si). Ce mécanisme a été inspiré par le constat des différences de réactivité du système selon le silane utilisé, dans le cas de la réduction d'esters.

Ces deux mécanismes reposent sur un comportement ancillaire du ligand diamine, c'est à dire ne subissant pas de transformation chimique pendant la réaction. Le dernier mécanisme évoqué par Mimoun (Mécanisme C, schéma 103) introduit au contraire une participation active du ligand diamine, à travers la formation d'une espèce [Zn-amino-amido] lors de la coordination de la fonction carbonyle et l'élimination d'un équivalent d'alcane (éthane si R' = Et). Cette proposition est basée sur l'obtention de composés d'insertion de type [H], isolés et caractérisés par diffraction des RX.

schéma 103: Mécanisme C



Pour tenter de valider ou d'infirmer ces mécanismes, nous avons pour notre part synthétisé et caractérisé différents complexes de Zn, et avons testé leur réactivité en catalyse et vis-à-vis de silanes.

I.2. Complexes [diamine-ZnR₂] et [amine-amide-ZnR]

Notre premier objectif a été de synthétiser des complexes [diamine-ZnR₂], se formant apparemment de façon évidente lors de l'addition du ligand diamine au diéthylzinc. L'addition de dbea à une solution de ZnEt₂ mène rapidement à la formation d'un seul complexe, [ZnEt(dbea)] [I], caractérisé en solution par RMN et à l'état solide par diffraction des RX (schéma 104, figure 12).^{158a}

schéma 104

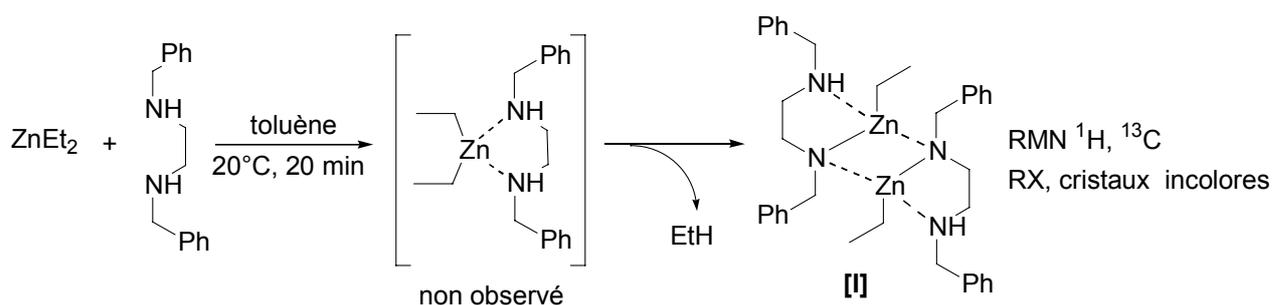
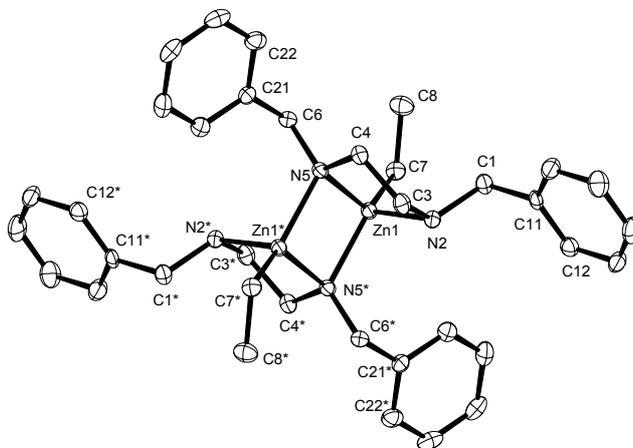


Figure 12:



Structure moléculaire de [I] : les atomes d'hydrogènes sont omis par souci de clarté. Longueurs de liaisons (Å) et angles (°) principaux: Zn(1)–C(7) 1,991(2); Zn(1)–N(5) 2,0580(16); Zn(1)–N(5)* 2,0893(17); Zn(1)–N(2) 2,1784(17); N(5)–Zn(1)* 2,0893(17); C(7)–Zn(1)–N(5) 129,91(8); C(7)–Zn(1)–N(5)* 123,47(7); C(7)–Zn(1)–N(2) 115,70(8); N(5)–Zn(1)–N(5)* 93,46(6); N(5)–Zn(1)–N(2) 99,31(7); N(5)*–Zn(1)–N(2) 83,87(7), Zn(1)–N(5)–Zn(1)* 86,54(6).

A l'état solide, ce complexe est un dimère [Zn-amino-amido] centrosymétrique où le zinc adopte une coordination pseudo-tétraédrique et où les azote amidures (N(5) et N(5)*) pontent les deux atomes de zinc (figure 12). Il en résulte un cycle à 4 chaînons (Zn(1)–N(5)–Zn(1)*–N(5)*) quasiment plan carré comme l'attestent les angles de liaison N–Zn–N, compris entre 83,87° et 99,31°. Deux cycles à 5 chaînons sont formés avec les diamines chélatantes (Zn(1)–

N(2)–C(3)–C(4)–N(5)). La liaison Zn(1)–N(5) impliquant l'azote de l'amidure (2,058 Å) est logiquement plus courte que la liaison Zn(1)–N(2) impliquant l'azote de l'amine (2,178 Å), ce qui traduit son caractère covalent. Ces longueurs de liaison Zn–N ainsi que les angles N–Zn–N sont comparables à ceux observés dans des complexes alkyles ou hydrures de Zn similaires (Chap.3, V.2.).¹³²

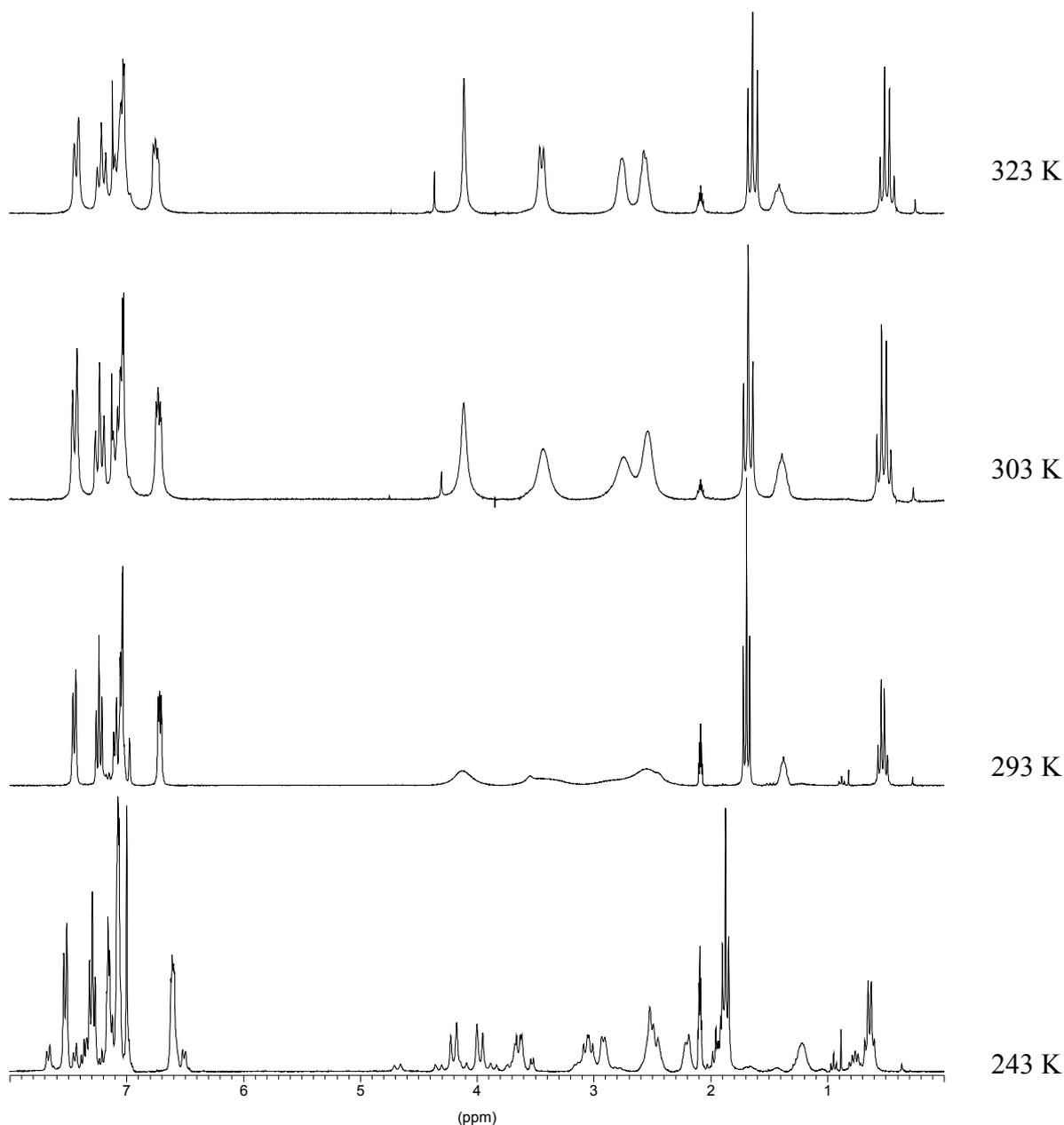
Ce complexe montre, en solution dans le toluène à 298 K, un comportement dynamique, visualisé en spectroscopie RMN ¹H par des signaux larges au niveau des protons du pont éthylénique de la diamine (figure 13). En chauffant au-delà de la température ambiante, on observe un affinement progressif de ces signaux et à 323 K, l'équilibre est presque rapide à l'échelle de temps de la RMN, avec une seule série de signaux correspondants à la structure de [I]. A basse température (253 K), l'équilibre est lent à l'échelle de temps de la RMN et au moins deux séries de signaux bien résolus sont observées, l'une étant majoritaire (ratio 5:1). Le même phénomène est observé en RMN du ¹³C où, à basse température on observe plusieurs séries de signaux correspondants à la diamine. En plus de 4 signaux majoritaires correspondants aux 4 CH₂ non équivalents de la dbca, on retrouve 1 ou 2 séries de signaux minoritaires, difficiles à attribuer entièrement. Une attribution des signaux ¹H et ¹³C à basse température a été réalisée par des expériences de corrélation COSY et HETCOR à 253 K et 233 K (cf annexes).

Ce comportement dynamique pourrait s'expliquer de trois manières :

(i) on peut tout d'abord envisager un équilibre en solution entre les formes monomère et dimère de ce complexe.

(ii) d'autre part, sous sa forme dimérique, l'azote lié de façon covalente au zinc établit également une liaison dative avec le second atome de zinc. Sa configuration est fixée, cet atome d'azote est donc chiral. On peut alors envisager l'existence de diastéréoisomères en solution.

(iii) il est enfin possible que les deux séries de signaux observés soient dues à des isomères de conformation. En effet, selon la façon dont l'azote N(2) établit sa liaison dative avec le zinc, le pont éthylénique de la diamine et le groupement benzylique lié à N(2) seront rejetés vers l'extérieur du cycle à 4 (Zn(1)-N(5)), ou au contraire approchés.

Figure 13: Spectres RMN ^1H du complexe [I] à 243, 293, 303 et 323 K.

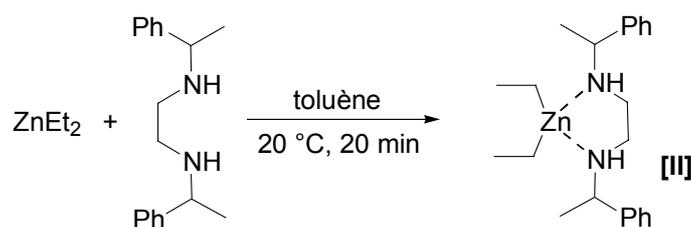
D'une manière générale, l'équilibre monomère-dimère ainsi que les associations de diastéréoisomères sont dépendants de la concentration des complexes en solution, ainsi que de la température.^{132g,165} Toutefois, nous avons observé que les proportions de ces signaux ne varient pas dans un domaine de concentration de 0,03-0,06 M, ni avec la température (233-253 K). Les deux premières hypothèses semblent donc peu probables. La dernière possibilité, l'existence d'isomères de conformation, serait cohérente avec l'affinement des signaux de la

¹⁶⁵ exemple d'étude de complexe de Zn mono- ou dimérique en solution par spectroscopie RMN en température variable: Rieth, L. R.; Moore, D. R.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15239.

diamine observé à basse température. Dans cette hypothèse, les calculs des données thermodynamiques de cet équilibre, basés sur les spectres RMN réalisés aux différentes températures ont été entrepris et sont en cours. Toutefois, les spectres sont complexes et il n'est pas certains que nous parvenions à calculer des valeurs de ΔG^\ddagger et ΔH^\ddagger fiables pour ces composés.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, la formation de ce type de complexe amine-amidure, nécessitant l'élimination d'un équivalent d'alcane, a souvent été décrite dans des conditions assez dures à partir de diamines portant une seule fonction amine secondaire telles que la *N,N,N'*-triméthyléthylènediamine (40-70°C, 5-6 h).^{132a} Il a donc paru surprenant de parvenir à éliminer aussi facilement et rapidement l'éthane, à température ambiante en 20 min, et sans avoir besoin de la coordination d'une cétone, comme cela est suggéré par Mimoun dans le mécanisme C (formation de [G]). Cependant, le même type de réactivité a été décrit parallèlement à notre étude par Chakraborty *et al* lors de la coordination d'une diamine secondaire, le *trans*-1,2-(NHSiMe₃)₂-cyclohexane.^{132h} L'obtention du complexe [I] est non seulement rapide et facile, mais aussi directe: il n'a pas été possible d'observer un éventuel complexe intermédiaire [diamine-ZnR₂] (tel que [A] dans les schémas 101 et 102). Nous pouvons opposer à cela l'addition de l'ebpe sur ZnEt₂ qui, à l'inverse de la dbea, mène au complexe attendu [Zn-*bis*(amino)] [II] de type [A] comme décrit par Mimoun et Floriani (schéma 105).¹⁴⁷

schéma 105



La différence de réactivité des diamines dbea et ebpe ne peut être, a priori, attribuée qu'à la seule gêne stérique provoquée par le substituant méthyle sur le méthylène benzylique de l'ebpe. Celle-ci pourrait être défavorable à l'activation de la liaison N–H pour la réaction de métathèse σ entre N–H et Zn–C.

Ces deux complexes ont été testés en catalyse pour la réduction de l'acétophénone (tableau 30). Ils ont montré des vitesses de réduction et des énantiosélectivités (pour [II]) tout à fait

comparables à celles obtenues lorsque les espèces catalytiques sont formées *in situ* (entrées 166, 167). Cela montre soit que ces deux complexes sont effectivement formés dans le milieu réactionnel et peuvent être considérés comme intermédiaires réactionnels, soit qu'ils peuvent mener aux espèces actives de la même façon que ZnEt_2 et la diamine libre.

Tableau 30: Réduction de l'acétophénone **S1** par les complexes isolés **[I]** et **[II]**^[a]

Entrée	Complexe	Ligand	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
164	ZnEt_2	dbea	18	>99	-
165	ZnEt_2	(<i>R,R</i>)-ebpe	18	>99	76 (<i>S</i>)
166	[I]	-	16	90	-
167	(<i>R,R</i>)- [II]	-	18	45 >99	80 (<i>S</i>) 80 (<i>S</i>)

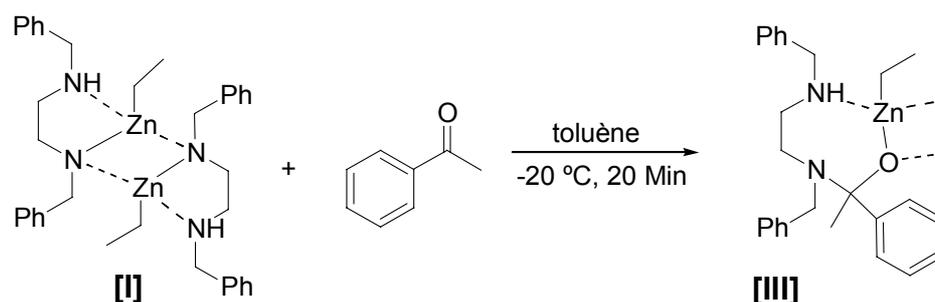
^[a] $\text{S1}/\text{ZnEt}_2/(\text{R,R})\text{-ebpe} = 50:1:1$ ou $\text{S1}/[\text{Zn}] = 50:1$, $[\text{S1}] = 0,89 \text{ M}$, $\text{PMHS} = 1,2 \text{ éq.}$ - ^[b] temps de réaction non optimisé.

I.3. Réactivité du complexe **[I]** vis-à-vis de dérivés carbonylés

Au complexe $[\text{ZnEt}(\text{dbea})]$ **[I]** précédemment isolé, nous avons ajouté différents types de dérivés carbonylés, soit réduits efficacement par le système dans le toluène (acétophénone, phénylglyoxylate de méthyle), soit au contraire non réduits (benzoylacétate de méthyle). L'objectif était de vérifier si des complexes d'insertion pouvaient se former (de type **[H]** dans le mécanisme C proposé par Mimoun, schéma 103) dans le cas des cétones aromatiques simples et des α -cétoesters. Nous nous attendions au contraire à la formation de complexes $[\text{Zn-diamine-acac}]$ dans le cas des β -cétoesters, le zinc se trouvant alors piégé, ce qui pourrait expliquer la non-réduction de ces substrats dans le toluène.

L'addition équimolaire d'acétophénone sur le complexe **[I]** à $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ permet d'obtenir une poudre blanche qu'il n'a pas été possible de recristalliser. Toutefois, les caractérisations en solution par RMN ^1H et ^{13}C sont assez cohérentes avec la structure du complexe **[III]** résultant de l'insertion de la fonction carbonyle dans la liaison Zn-N (amidure) (schéma 106). La formation de ce complexe est proposée par analogie à ce qui a été décrit par Mimoun *et al* avec le même substrat et le complexe de l'ebpe.

schéma 106



Le produit obtenu montre là aussi un comportement fluxionnel au niveau des protons benzyliques et du pont éthylénique. On voit à basse température apparaître 2 séries de signaux, l'une fortement majoritaire. Les signaux obtenus en RMN, assez proches de ceux qui sont attendus, n'ont pas pu être totalement attribués malgré les différentes expériences basse température et 2D effectuées. En particulier, la corrélation C-H semble indiquer que le signal situé à 5,5 ppm en RMN ^1H correspond à un signal situé à 105 ppm en RMN ^{13}C , ce qui traduirait la présence d'un groupement énolique. Les proportions entre H aromatiques et H de la diamine ne correspondent de plus pas tout à fait au complexe attendu [III]. Utilisé tel quel en réduction de l'acétophénone, il a montré une activité comparable à la combinaison ZnEt_2 -dhea (tableau 31).

Tableau 31: Réduction de l'acétophénone par le complexe isolé [III]^[a]

Entrée	Complexe	Ligand	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
168	ZnEt_2	dhea	18	>99	-
169	[III]	-	4 18	71 >99	-

^[a] $\text{S1}/\text{ZnEt}_2/(R,R)\text{-ebpe} = 50:1:1$ ou $\text{S1}/[\text{III}] = 50:1$, $[\text{S1}] = 0,89 \text{ M}$, PMHS = 1,2 éq. - ^[b] temps de réaction non optimisé.

Suivant le même protocole que pour l'acétophénone, l'addition équimolaire de phénylglyoxylate de méthyle à $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ sur le complexe [I] permet d'obtenir une poudre blanche. Cette dernière n'est que faiblement soluble dans les solvants usuels, rendant les analyses RMN difficiles. Les signaux observés en RMN du ^1H comme du ^{13}C sont larges et n'ont pu être résolus à basse température. Des cristaux incolores se sont formés après plusieurs jours en solution à basse température ($-30 \text{ }^\circ\text{C}$) dans un mélange pentane/toluène

(2/1). Les analyses par diffraction des RX ont montré qu'il s'agissait de la 3-hydroxy-1,4-dibenzyl-pipérazine-2-one (figure 14).

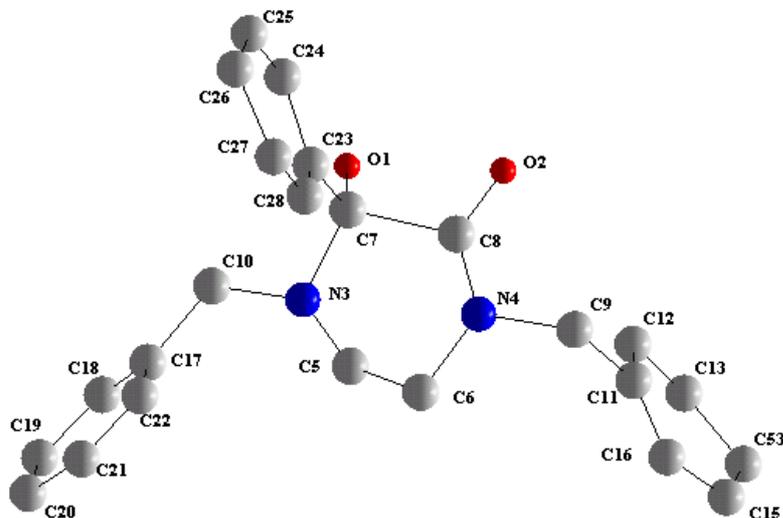
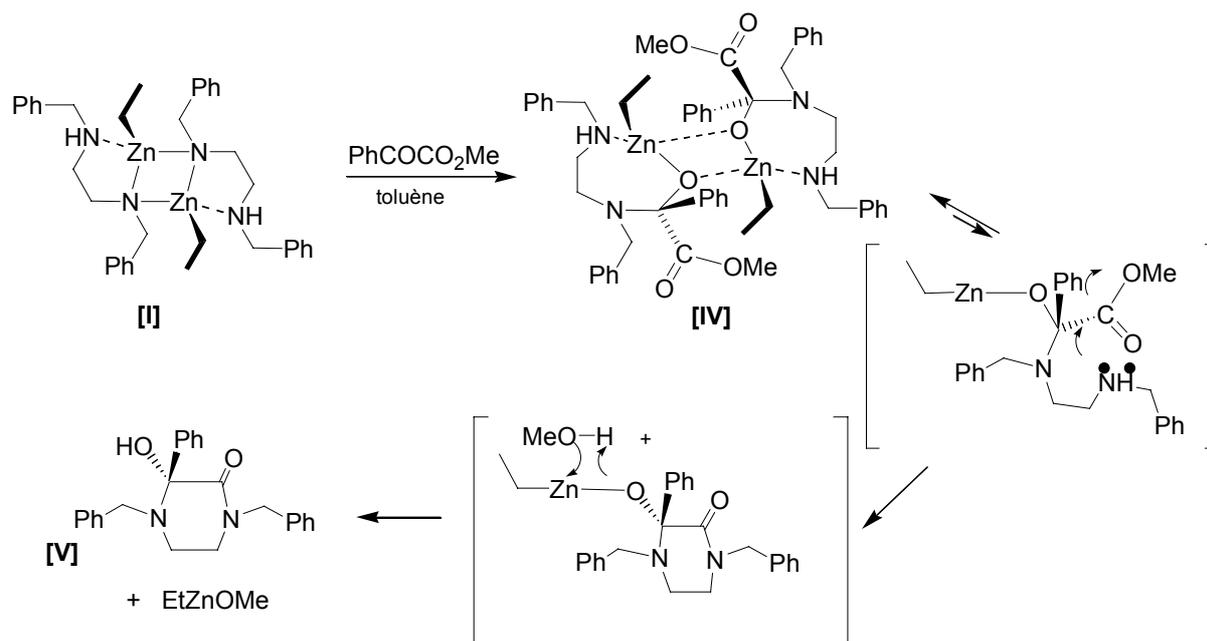


Figure 14 : Structure moléculaire de [V]: les atomes d'hydrogènes sont omis par souci de clarté. Longueurs de liaisons (Å) et angles (°) principaux: O(1)–C(7) 1.457(10); O(2)–C(8) 1.230(9); N(3)–C(7) 1.465(10); N(4)–C(8) 1.360(11); N(3)–C(5) 1.476(11); C(8)–N(4)–C(6) 122.9(7); N(4)–C(8)–C(7) 119.2(8); O(1)–C(7)–N(3) 109.2(6); N(3)–C(7)–C(8) 113.6 (7).

La pipérazinone [V] a pu être isolée plus simplement en quantité significative par extraction dans le pentane à partir de la poudre du brut (rdt = 50 %) démontrant qu'elle est le produit de dégradation principal du produit primaire. Sa caractérisation en solution par RMN ^1H , ^{13}C et 2D ^1H - ^1H et ^1H - ^{13}C corrobore la structure cristallographique déterminée à l'état solide. Sa formation s'explique fort probablement par la dégradation d'un complexe primaire d'insertion de l' α -cétoester dans la liaison Zn–N(amidure) du complexe [I], tel que [IV], ce qui plaide en faveur d'un mécanisme de type C, ou du moins en faveur de la formation possible d'un complexe d'insertion dans la liaison Zn–N (schéma 107).

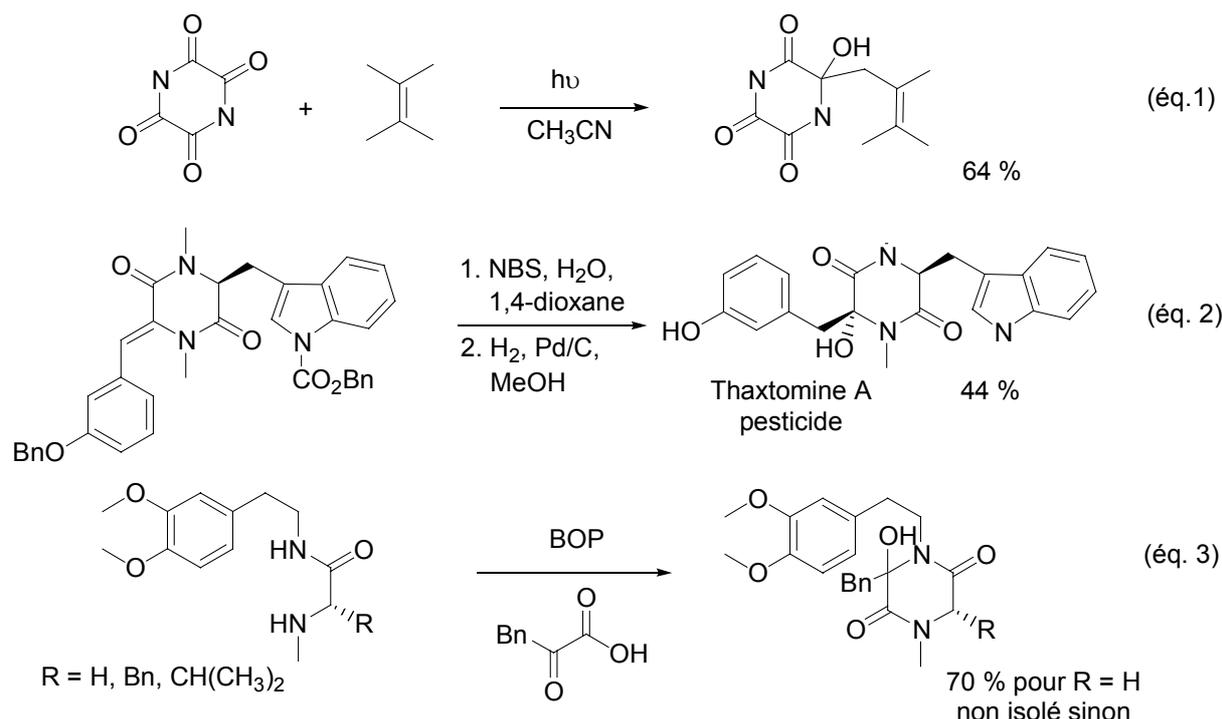
schéma 107 : Voie probable de formation de l'hydroxypipérazinone [V]

Les pipérazines portant à la fois une fonctionnalité cétone et un hydroxy vicinal sont rares. Nous n'avons trouvé dans la bibliographie que des exemples de dérivés pipérazine-2,5-dione ou 2,3,5-trione. Ceux-ci peuvent être synthétisés par réduction photochimique de pipérazinetétrone, par réduction/oxydation d'une liaison alcène exocyclique ou par condensation d'une fonction cétone sur une amine en présence du réactif de Castro (schéma 108, eq 1, 2, 3).^{166,167} Les composés analogues à l'hydroxypipérazinone [V], jamais synthétisés à notre connaissance, présentent un intérêt certain comme intermédiaire de réaction, la fonction hydroxy pouvant être par la suite fonctionnalisée ou utilisée telle quelle dans un principe actif. Un exemple des activités biologiques potentielles des molécules contenant un cycle pipérazine est donné dans le schéma 108 avec la thaxtomine A, qui montre une activité pesticide (eq. 2). La voie de synthèse de [V] est de plus originale et en elle-même intéressante.

¹⁶⁶ a) Gelin, J.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Chene, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3473. b) (i) Nakagawa, M.; Kodato, S.; Hongu, M.; Tomohiko, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6217. (ii) Aoyama, H.; Ohnota, M.; Sakamoto, M.; Omote, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 247. c) Zawadzka, A.; Leniewski, A.; Maurin, J. K.; Wojtasiewicz, K.; Czarnocki, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 997.

¹⁶⁷ Réactif de Castro: hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

schéma 108



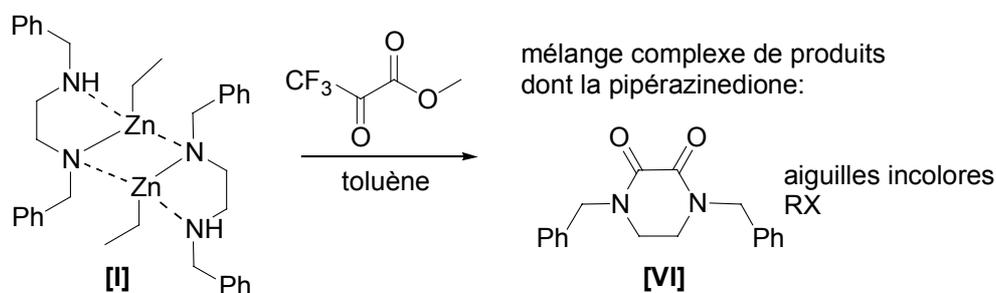
Afin de vérifier la spécificité et l'intérêt cette méthode de synthèse, nous avons essayé de synthétiser [V] sans passer par le complexe isolé [I]. Nous avons ainsi procédé à l'addition équimolaire de phénylglyoxylate de méthyle sur la dbca libre. La réaction est menée dans le toluène à reflux pendant une nuit et conduit à un mélange de produits, partiellement séparés par chromatographie sur gel de silice. L'hydroxypipérazinone [V] est ainsi isolée avec un rendement de 38 %, des produits secondaires pouvant correspondre à l'amide non cyclisée (2 %) et à l'imine non cyclisée (2 %) sont également séparés. D'autres produits minoritaires n'ont pas pu être isolés et caractérisés. Cette méthode de synthèse mène donc effectivement au produit cherché, la sélectivité de la réaction est cependant assez faible et la purification difficile. D'autre part, en présence d'un acide de Lewis tel que ZnCl₂, et dans ces mêmes conditions réactionnelles, un mélange complexe de produits est obtenu, aucun ne correspondant à l'hydroxypipérazinone [V] ni aux autres produits de réaction précédemment isolés. Il semble donc avéré que le zinc ne joue pas seulement un rôle d'acide de Lewis lors de la formation de [V]. Ceci est un élément de plus en faveur de la voie de synthèse par dégradation d'un complexe [IV] transitoirement formé (schéma 107).

Il nous a ensuite paru intéressant de tenter de généraliser cette réaction en utilisant d'une part l'ebca (diamine chirale) à la place de la dbca (diamine achirale), et d'autre part d'autres α -cétoesters. Dans un premier essai, l'addition équimolaire de phénylglyoxylate de méthyle à

-20 °C sur le complexe (*S,S*)-[ZnEt₂(ebpe)] [II], formé *in situ*, suivi de 2 h d'agitation à température ambiante n'a pas permis d'obtenir de réaction. Un chauffage prolongé à 60 °C pourrait aider à la formation d'une liaison Zn-N covalente, probablement nécessaire pour former un complexe analogue à [IV] et obtenir par la suite une pipérazinone.

D'autre part, une synthèse analogue a été tentée avec un autre α -cétoester, le trifluoropyruvate de méthyle. L'addition de ce substrat à -20 °C sur le complexe isolé [I] dans le toluène mène après évaporation du solvant et trituration dans le pentane à la précipitation d'une poudre blanche. De même que dans le cas de [V], les signaux observés en RMN du ¹H comme du ¹³C pour cette poudre blanche sont larges et peu indicatifs. Une extraction au pentane de cette poudre ne fournit qu'une faible quantité de produit dont les analyses par RMN ¹H et ¹³C ne montrent pas de signaux susceptibles de correspondre à l'hydroxypipérazinone attendue. Une extraction du brut réactionnel au diéthyléther permet d'obtenir une poudre blanche, mélange de cinq espèces fluorées d'après les analyses RMN ¹⁹F. Nous n'avons pas pu les identifier formellement ou les séparer. Des cristaux adéquats pour la diffraction des RX se sont formés à température ambiante dans le toluène et montrent, en plus des espèces fluorées détectées en RMN ¹⁹F, la formation de pipérazinedione [VI], représentée dans le schéma 109.¹⁶⁸

schéma 109



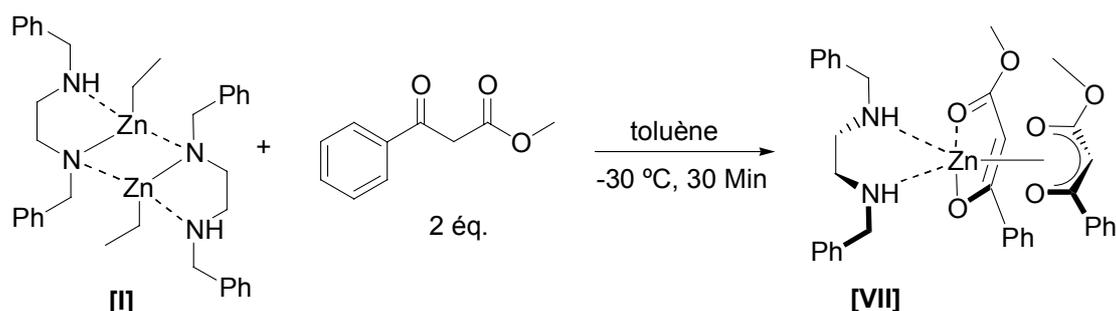
Au vu de ces résultats préliminaires, il apparaît donc assez difficile de généraliser cette réaction à d'autres types d' α -cétoesters. Toutefois, il serait intéressant de mener des études complémentaires afin de cerner la gamme d' α -cétoesters utilisables (substrats aromatiques et/ou aliphatiques) et d'introduire un ou plusieurs centres chiraux dans ces pipérazinones. Cela doit être réalisable en jouant sur les conditions de la réaction, en particulier sur la température. Malgré les difficultés rencontrées pour la généralisation de cette réaction, la formation du composé [V] semble bien découler de l'insertion du phénylglyoxylate de

¹⁶⁸ La pipérazinedione [VI] étant obtenue de façon très minoritaire (< 2%), nous n'avons pas spéculé sur la formation de ce composé.

méthyle dans la liaison Zn–N du complexe [I] et constitue donc un élément appuyant le mécanisme C.

Afin de compléter cet aspect de l'étude du cycle catalytique dans le toluène, nous nous sommes finalement intéressés à la réactivité du complexe [ZnEt(dbea)] [I] vis-à-vis d'un substrat ne pouvant pas être réduit en condition aprotique par notre système catalytique. L'addition de 2 équivalents par Zn de benzoylacétate de méthyle à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ nous a permis d'isoler après lavage au pentane à froid une poudre blanche (rdt = 65 %). Il n'a pas été possible d'obtenir des cristaux adéquats pour la diffraction de ce composé pour l'instant. Sa caractérisation en solution par spectroscopie RMN montre cependant clairement la coordination de 2 équivalents de β -cétoester par diamine, laissant penser que le zinc est hexacoordonné avec une structure octaédrique (schéma 110).

schéma 110



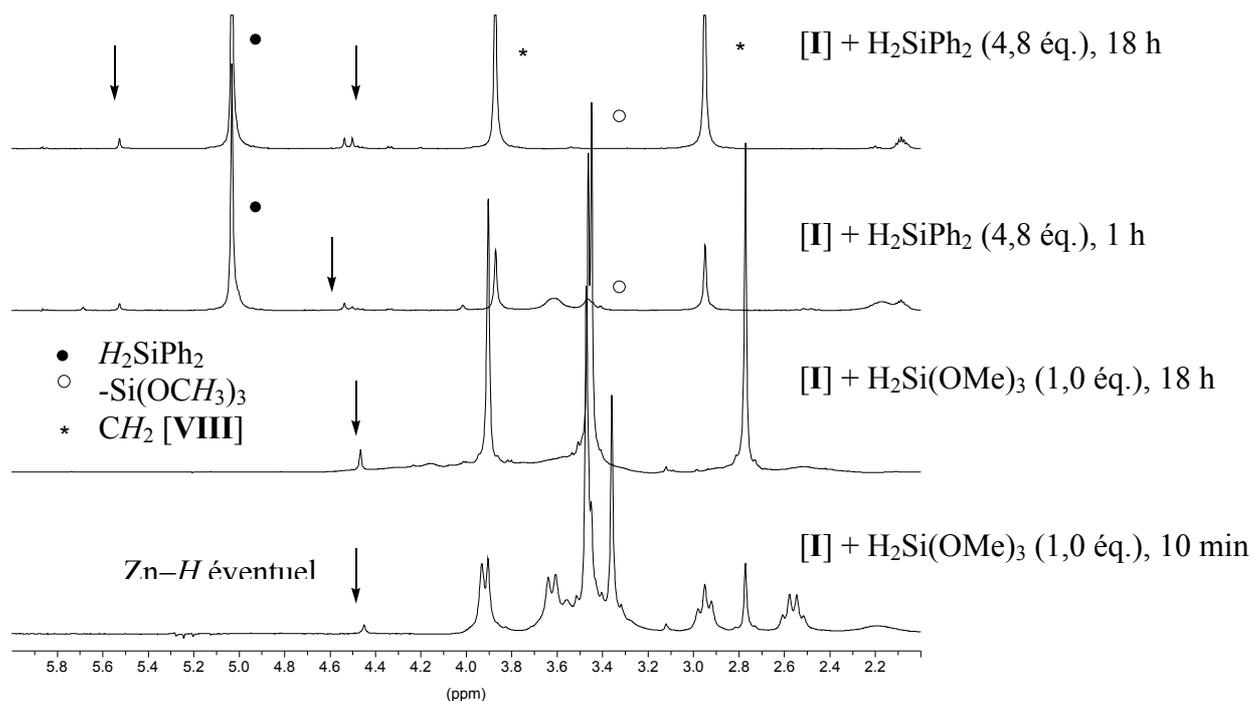
Nous avons vu dans le chapitre 3 que le zinc adopte souvent une structure octaédrique dans le cas de coordination bidentate de ligands hydrogénocarbonates ou formiates.^{123,125} Les analyses élémentaires sur ce composé sont cohérentes avec la formule proposée. D'autre part, ce complexe s'est montré inactif pour la réduction de l'acétophénone dans le toluène. Cela semble bien indiquer que la formation d'un tel complexe [Zn-acac] est responsable de l'inhibition du précurseur catalytique lors de la réduction du benzoylacétate de méthyle.

I.4. Réactivité des complexes [I] et [III] vis-à-vis des silanes

Deux des mécanismes envisagés par Mimoun passent par la formation d'un hydrure de Zn. Nous avons voulu vérifier la possibilité de former une telle espèce en additionnant aux complexes isolés [I] et [III] précédemment décrits deux silanes moléculaires, modèles du PMHS: H_2SiPh_2 et $\text{HSi}(\text{OMe})_3$.

Les additions d'un excès de H_2SiPh_2 (4,8 éq./Zn) ou d'un équivalent molaire de $\text{HSi}(\text{OMe})_3$ sur le complexe [I] ont été menées en tube RMN et suivie par RMN ^1H (figure 15).

Figure 15 : Addition de H_2SiPh_2 (4,8 éq.) et $\text{HSi}(\text{OMe})_3$ (1,0 éq.) sur $[\text{ZnEt}(\text{dbera})]$ [I] (les flèches indiquent les signaux pouvant correspondre à des groupements Zn-H).

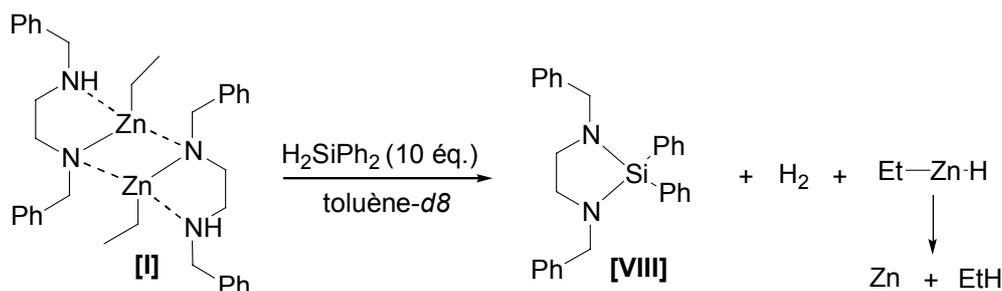


Dans les deux cas, nous avons pu observer la modification des déplacements chimiques des signaux correspondant au ligand au cours du temps, avec la disparition rapide du silane de départ lors de l'addition de 1 équivalent de $\text{HSi}(\text{OMe})_3$ ($\sim 30\%$ restant après 5 min, $\sim 20\%$ après 10 min). Dans les deux cas, de l'éthane (δ 0,8 ppm) apparaît au bout de quelques heures alors que disparaissent progressivement les signaux correspondant aux groupements éthyles. De plus, il est intéressant de noter la présence de signaux fins entre 5,50 et 4,50 ppm, qui se situent dans la zone supposée des espèces Zn-H .

Ces signaux pourraient correspondre à des fonctions Zn-H d'espèces zinciques intermédiaires, mais néanmoins également à des fonctions Si-H d'espèces transitoires. Après 18 h, on note dans ces deux expériences la présence d'un dépôt gris de Zn métallique, ce qui semble indiquer que s'il y a eu formation d'une espèce de type $[\text{diamine-Zn}(\text{H})\text{Et}]$, cette espèce s'est ensuite décomposée. Dans le cas de l'addition de $\text{HSi}(\text{OMe})_3$, les signaux obtenus après 48 h sont relativement simples et ne correspondent à aucun des produits de départ. Il n'a toutefois

pas été possible d'identifier les produits présents en solution. L'addition de H_2SiPh_2 en excès conduit après 18 h à une seule espèce diamine majoritaire en solution, probablement non coordonnée au Zn, et différant également de la diamine libre. On peut supposer une réaction de couplage entre la diamine et le silane pour former une diamine silylée cyclique **[VIII]**, selon le schéma suivant :

schéma 111



De nombreuses diamines cycliques analogues ont été décrites¹⁶⁹ et la synthèse de **[VIII]** a été réalisée suivant un de ces modes opératoires afin de vérifier la formation de ce composé *in situ*.¹⁷⁰

L'addition d'excès de H_2SiPh_2 (5,0 éq.) sur le complexe **[III]** a été menée en tube RMN et suivie par RMN ^1H entre 273 et 293 K. De nombreux signaux correspondant à des espèces transitoires apparaissent au cours du temps (évolution suivie sur 6 h), aussi bien en ^1H qu'en ^{13}C , si bien qu'il est très difficile d'interpréter ces spectres. Notons toutefois que les signaux semblant correspondre à la forme énolique de l'acétophénone sont toujours présents (δ 110 ppm et 77 ppm en ^{13}C , δ 5,5-5,7 ppm en ^1H). Au moins 2 séries de signaux attribuables au ligand diamine sont visibles en RMN ^{13}C (δ 53-47 ppm), et le signal correspondant aux CH_3 des groupements éthyle est légèrement déplacé vers les hauts champs par rapport au complexe de départ (1,53 ppm contre 1,65 ppm). On retrouve d'autre part là-aussi des signaux à δ 4,50 et 5,52 ppm qui pourraient correspondre à une espèce Zn-H . Après une nuit, nous observons un dépôt métallique gris au fond du tube RMN. Il est donc possible qu'il y ait là aussi formation d'une espèce Zn-H transitoire, mais cela ne peut pas être affirmé. La complexité

¹⁶⁹ a) Kummer, D.; Rochow, E. G. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1450. b) Henglein, F. A.; Lienhard, K. *Makromol. Chem.* **1959**, *32*, 218. c) Haaf, M.; Schmedake, T. A.; Paradise, B. J.; West, R. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1526.

¹⁷⁰ Les signaux observés *in situ* diffèrent légèrement de ceux observés dans le toluène- d_8 avec la diamine isolée **[VIII]**. Des analyses sont en cours afin de déterminer si cette différence est attribuable à la présence de zinc dans le milieu ou bien si l'espèce formée *in situ* ne correspond pas à **[VIII]**.

des spectres RMN ne permet pas de suggérer un schéma susceptible de rendre compte des diverses réactions ayant lieu lors de l'addition d'hydrosilane sur l'espèce [III].

I.5. Activité des diamines tertiaires

Le mécanisme C proposé par Mimoun exclut *de facto* les diamines tertiaires, celles-ci ne pouvant pas former de liaison Zn–N(amidure). Il est pourtant intéressant de remarquer que ce même auteur indique des énantiosélectivités significatives obtenues avec des diamines tertiaires pour la réduction de l'acétophénone dans le toluène. Nous avons voulu vérifier ce point en utilisant la *N,N'*-diméthyle-ebpe **17** (schéma 112, tableau 32).

schéma 112

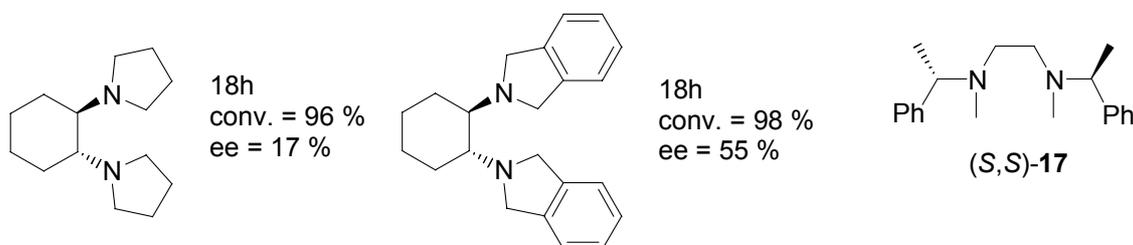


Tableau 32: Activité des diamines tertiaires, réduction de l'acétophénone **S1**^[a]

Entrée	Ligand	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
170	dbea	18	>99	-
171	(<i>R,R</i>)-ebpe	18	>99	76 (<i>S</i>)
172	(<i>S,S</i>)- 17	18	5	-
		24	10	8 (<i>R</i>)
		48	10	10 (<i>R</i>)

^[a] **S1**/ZnEt₂/L = 50:1:1, [**S1**] = 0,89 M, PMHS = 1,2 éq. - ^[b] temps de réaction non optimisé.

La réactivité du système avec une diamine tertiaire est clairement bien en-deçà de ce qui est obtenu avec les diamines secondaires avec une conversion et un excès énantiomérique très faibles (entrée 172). Ce point appuie donc la possibilité de passer par un mécanisme de type C dans le toluène, sans toutefois exclure les autres types de mécanisme.

Nous avons donc pu synthétiser et caractériser différents complexes de Zn associés à des diamines. Le complexe [Zn-amino-amido] a été aisément obtenu par réaction directe du diéthylzinc sur une diamine secondaire et totalement caractérisé. La formation de complexe [Zn-acac] à partir de cette espèce zincique par addition de β -cétoester permet d'expliquer l'inactivité du système catalytique vis-à-vis des substrats énolisables. D'autre part, la réactivité du complexe [ZnEt(dbea)] à l'addition d'autres substrats cétoniques plaide en faveur d'un mécanisme de type C : la formation du produit hydroxypipérazinone, probablement issu de la dégradation d'un complexe d'insertion du phénylglyoxylate de méthyle dans la liaison Zn-N, montre du moins que ce type de réaction d'insertion est susceptible de se produire. Il semblerait alors intéressant d'utiliser la modélisation moléculaire sur ces complexes d'insertion afin d'optimiser la structure du ligand diamine associé. Il convient cependant de rester prudent puisqu'il n'a pas été démontré que ces espèces constituent véritablement des intermédiaires du cycle catalytique mis en jeu. Les expériences menées en tube RMN tendent en effet à montrer qu'il est possible de générer une espèce Zn-H réactive par addition de silane, même si cette espèce n'a pas pu être formellement identifiée et semble instable dans les conditions de nos expériences. Il semble ainsi qu'un mécanisme de type A ou B passant par un transfert d'hydrure sur le substrat à partir d'un hydrure de Zn ne puisse pas être éliminé.

Une démarche similaire a été entreprise dans le but de mieux de comprendre le mécanisme intervenant lors des réactions dans les solvants protiques et les réactivités extrêmement différentes observées dans ces solvants.

II. Système Zn/diamine/MeOH

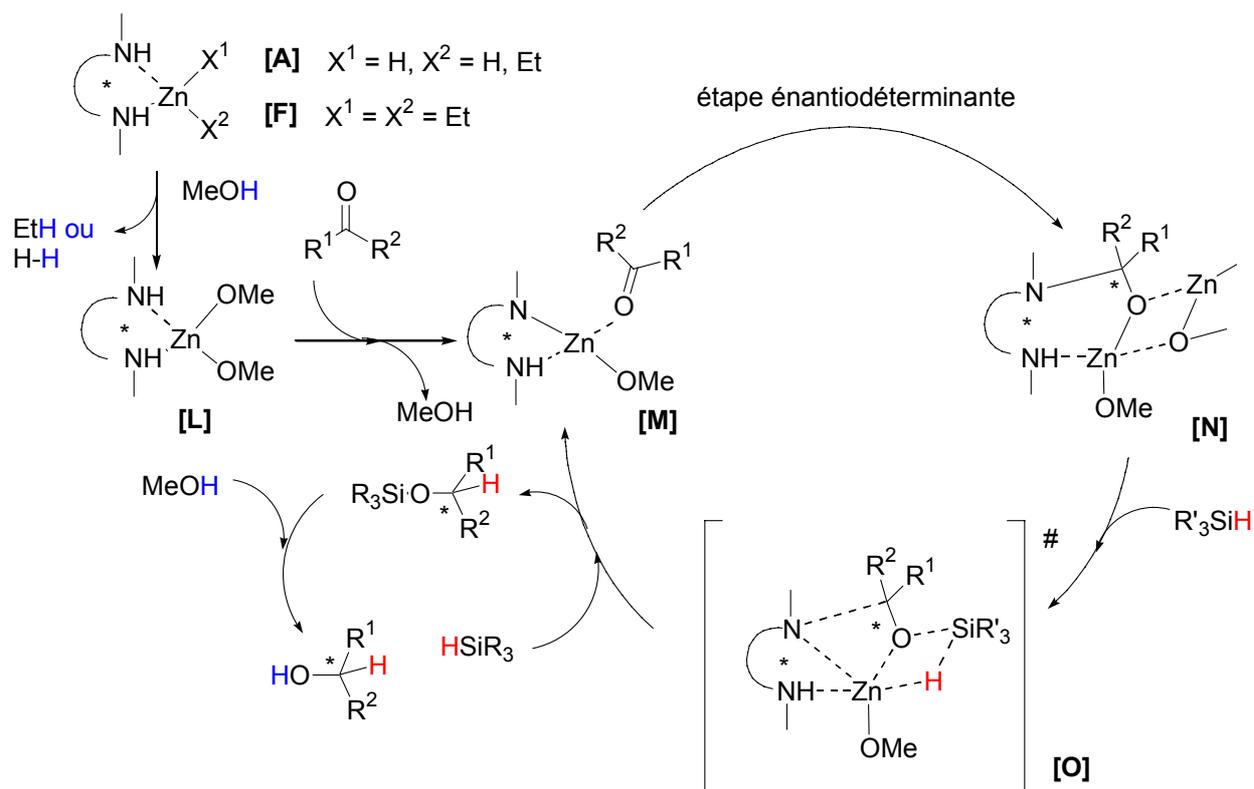
II.1. Propositions de mécanismes

Nous avons montré les différences de réactivité importantes du système selon le solvant utilisé. L'indifférence de l'ordre d'addition des réactifs dans le cas du système dans MeOH, ainsi que la possibilité d'utiliser directement des précurseurs de type $Zn(OMe)_2$ ou $Zn(OH)_2$ indiquent que le cycle catalytique mis en jeu dans MeOH passe sans doute par une espèce [Zn-alcoxy-diamine]. Plusieurs mécanismes reposant sur cette hypothèse sont alors possibles.

Nous pouvons tout d'abord envisager un cycle mécanistique proche du cycle C proposé par Mimoun pour les réactions dans le toluène (Mécanisme A', schéma 113). A partir d'un complexe [diamine- ZnR_2] ([F]) ou [diamine- $Zn(H)X$] ([A]), l'addition de MeOH mènerait à la formation d'une espèce [diamine- $Zn(OR)_2$] [L]. La coordination d'une fonction carbonyle permettrait le départ d'un équivalent de MeOH et la formation d'une liaison Zn-N(amidure) ([M]), dans laquelle viendrait s'insérer le groupement carbonyle ([N]). L'addition d'un hydrosilane permettrait alors par un mécanisme concerté de libérer l'éther silylé du produit attendu. Sa méthanolyse *in situ* par le méthanol présent en solution conduirait à l'alcool libre.

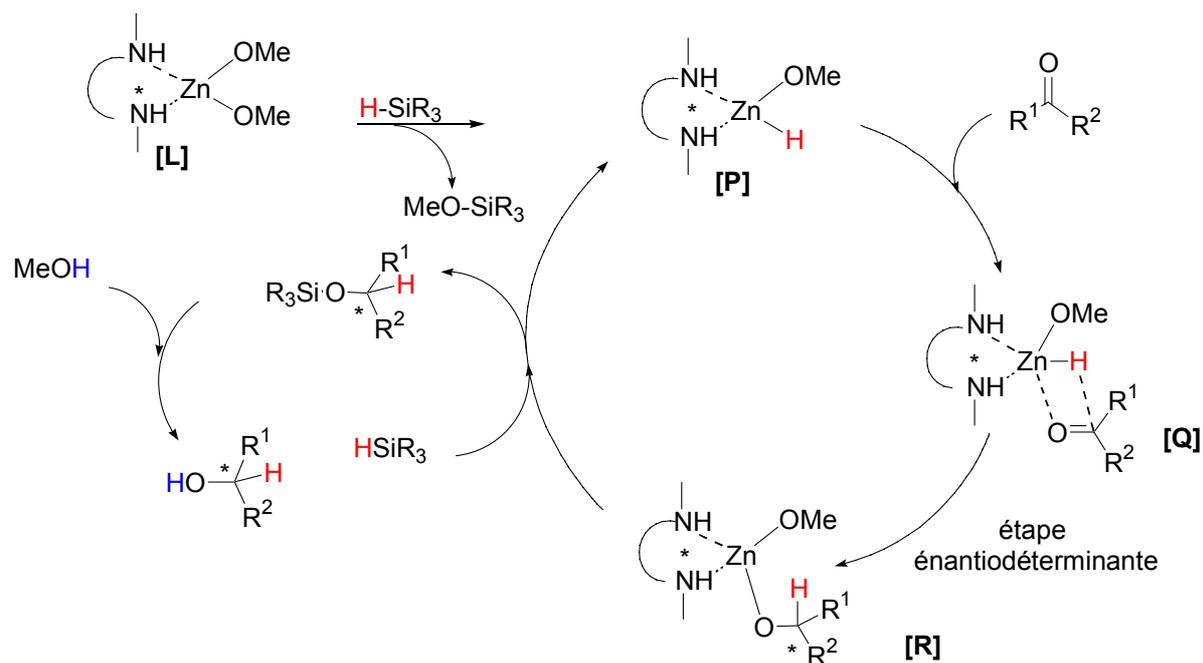
Plusieurs points rendent ce mécanisme improbable: (i) l'existence d'une espèce [Zn-amino-amido] dans un solvant acide tel que le méthanol serait surprenante. On pourrait toutefois envisager la formation très transitoire de la liaison Zn-N, permettant l'insertion de la cétone pour former le complexe [N]. La possibilité d'effectuer ce cycle catalytique dépendrait alors de la réactivité relative de la cétone (menant à la réduction) et du méthanol (protonolyse) vis-à-vis de la liaison Zn-N, ce qui ne plaide pas en faveur d'un tel mécanisme; (ii) d'autre part, le produit de réduction de la fonction carbonyle sous sa forme éther silylé n'a jamais pu être expérimentalement observé; cela impliquerait une vitesse de méthanolyse de l'éther silylé très grande, ce que nous n'avons pas été en mesure de réaliser (*vide infra*); (iii) enfin, ce mécanisme ne rend pas compte de la différence d'énantiosélectivité constatée entre les réactions ayant lieu dans le toluène et dans MeOH alors que l'étape énantiodéterminante passe par des espèces de type [N] proches de celles probablement impliquées dans l'étape énantiodéterminante en milieu aprotique. Néanmoins, il est envisageable que les seuls effets de solvation puissent rendre compte d'une telle différence.

schéma 113: Mécanisme A'



Une autre possibilité serait un transfert d'hydrure à partir d'un complexe [diamine-Zn(H)OR] **[P]** formé par réaction d'un silane sur un complexe [diamine-Zn(OR)₂] **[L]** (Mécanisme B', schéma 114).

schéma 114: Mécanisme B'



L'insertion du groupement carbonyle dans la liaison Zn–H serait alors l'étape énantiodéterminante. L'hydrure de Zn, actif en catalyse, serait régénéré par transfert de l'alcoxy sur le silane à partir de l'espèce [R], formant alors un éther silylé intermédiaire méthanolysé *in situ* par MeOH.

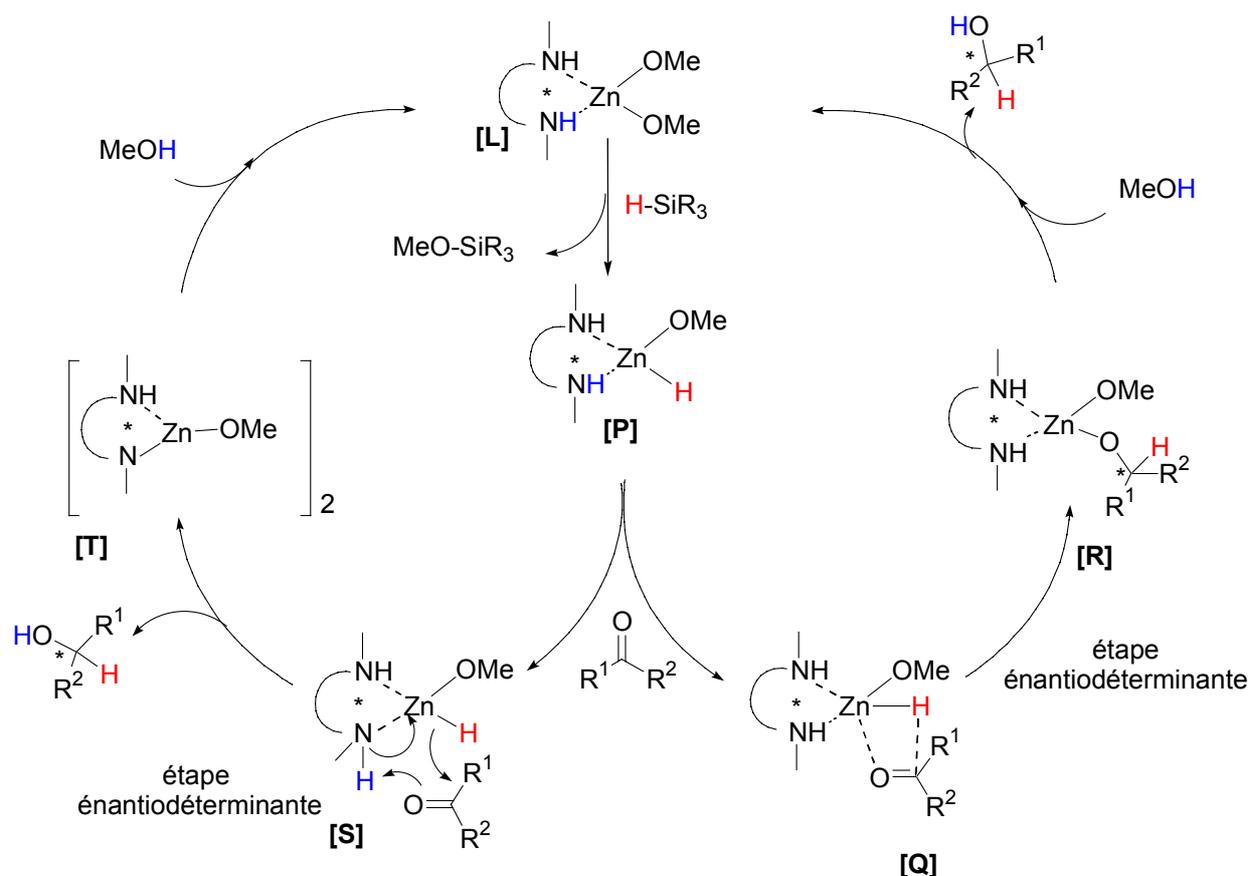
On retrouve ici la même restriction que précédemment concernant l'existence de cet intermédiaire éther silylé. De plus l'existence d'un hydrure de zinc en milieu méthanol paraît également improbable pour des raisons de basicité/acidité. De même que dans le mécanisme A', la possibilité d'effectuer ce cycle catalytique dépendrait alors des réactivités relatives de la cétone et du méthanol cette fois vis-à-vis de l'hydrure de Zn.

Dans les deux cas précédents, le méthanol ne joue pas de rôle actif dans le mécanisme de réduction, n'étant présent que pour générer un complexe [diamine-Zn(OR)₂] de type [L], précurseur de l'espèce hydrure supposée active, ou pour méthanolyser un éventuel éther silylé après la réduction proprement dite. On peut toutefois envisager deux autres mécanismes basés sur cette même espèce Zn–H [P] ne passant pas par un intermédiaire éther silylé. Le silane aurait alors uniquement pour rôle de former l'hydrure de Zn en déplaçant un méthoxy.

Le mécanisme C'1 propose ainsi un schéma réactionnel quasiment identique au mécanisme B', avec une étape énantiosélective d'insertion du carbonyle dans la liaison Zn–H, formant ainsi une liaison RO–Zn (schéma 115). Il est raisonnable de penser que ce groupe alcoxy pourrait être déplacé par MeOH, libérant ainsi directement l'alcool libre en solution et reformant l'espèce [Zn-bis(alcoxy)-diamine], précurseur de l'espèce active.

Le mécanisme C'2 présente une autre possibilité, toujours à partir de l'hydrure de Zn [P]. Le ligand diamine jouerait cette fois un rôle actif dans la réaction, la réduction du carbonyle pouvant s'effectuer par un mécanisme concerté impliquant l'hydrure de Zn et un proton de la diamine. On aurait alors formation directe de l'alcool attendu et d'un complexe [amino-amido-ZnOR]. L'addition oxydante de MeO–H permettrait de retrouver l'espèce [diamine-Zn(OR)₂], précurseur de l'espèce active [P]. L'étape énantiodéterminante serait l'approche de l'espèce Zn–H par la face Ré ou Si du carbonyle.

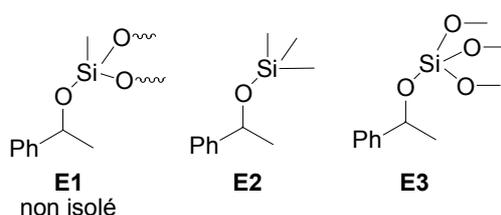
schéma 115: Mécanisme C'1 (droite), C'2 (gauche)



II.2. Confrontation avec l'expérience

Afin de déterminer, dans un premier temps, la validité des mécanismes A' et B', nous avons étudié les vitesses de méthanolyse des éthers silylés pouvant être éventuellement formés au cours de la réaction d'après ces deux mécanismes. A cet effet, l'éther silylé **E1** a été préparé par réduction de l'acétophénone par le PMHS avec le système catalytique ZnEt₂/dhea dans le toluène et utilisé tel quel pour les essais d'alcoolyse. Les éthers silylés **E2** et **E3** ont été synthétisés respectivement à partir de phényléthanol et SiMe₃Cl et par couplage de phényléthanol et HSi(OMe)₃ en présence de Zn; tous deux ont été isolés sous forme de produits purs (schéma 116).

schéma 116



Différentes conditions de méthanolyse ont été étudiées. Les réactions ont été suivies en RMN ^1H pour **E1** et par CPG pour **E2** et **E3** (tableau 33). L'addition à la solution d'éther silylé (**E1-3**) de MeOH seul (**1**), de $\text{ZnEt}_2 + \text{MeOH}$ (**2**) ou de $\text{ZnEt}_2 + \text{dbsa} + \text{MeOH}$ (**3**), ne conduit pas à une méthanolyse rapide de l'éther silylé; seul dans le dernier cas une méthanolyse lente a été observée, *qui n'est pas compatible avec les vitesses de formation de phényléthanol observées lors des essais de réductions catalytiques*. La présence d'acétophénone n'accélère pas la méthanolyse. Lorsque les réactions de réduction d'acétophénone par le PMHS et de méthanolyse de l'éther silylé **E2** sont mises en compétition, la méthanolyse de l'éther semble être légèrement favorisée, mais les conversions sont de toute façon une nouvelle fois trop lentes pour pouvoir rendre compte des résultats observés lors des réductions.

Tableau 33: Méthanolyse d'éthers silylés

conditions de méthanolyse	éther silylé	temps (h)	conv.(%)	
1	E1	0,3	0	
	E2	18	7	
	E3	1	0	
2	E1	0,3	0	
	E2	18	6	
	E3	1	0	
3	E1	4	15	
	E2	18	26	
	E3	1	0	
3 + acétophénone	E2	18	14	
3 + acétophénone + PMHS	E3	18	conv. E2 1	réd. Cétone 0,5

D'autre part, les mécanismes A' et C'2 passent tous deux par la formation d'une liaison Zn–N(amidure). Une manière simple d'infirmer ou de confirmer ces mécanismes a consisté à utiliser des diamines tertiaires, ne pouvant donc pas former ce type de liaisons. Nous avons pour cela utilisé la TMEDA et la (*S,S*)-*N,N'*-diméthyle-ebpe (**17**). Ces tests catalytiques sont à comparer avec les "blancs" effectués sans diamine et avec le résultat obtenu avec l'ebpe (tableau 34).

Tableau 34: Activité des diamines tertiaires, réduction de l'acétophénone **S1**^[a]

Entrée	Complexe	Ligand	PMHS (éq.)	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
173	ZnEt ₂	(<i>R,R</i>)-ebpe	2	1	>99	48 (<i>S</i>)
174	ZnEt ₂	TMEDA	2	72	18	-
			+2	+ 18	60	-
175	ZnEt ₂	(<i>S,S</i>)- 17	2	72	23	5
			+2	+ 18	92	4
176	Zn(OMe) ₂	(<i>R,R</i>)-ebpe	2	1	>99	48 (<i>S</i>)
177	Zn(OMe) ₂	Aucun	2	2	8	-
			+2	+ 18	23	-
178	Zn(OMe) ₂	TMEDA	2	2	11	-
			+2	+ 10	24	-

^[a] **S1**/[Zn]/L= 50:1:1, [**S1**] = 0,85 M, MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

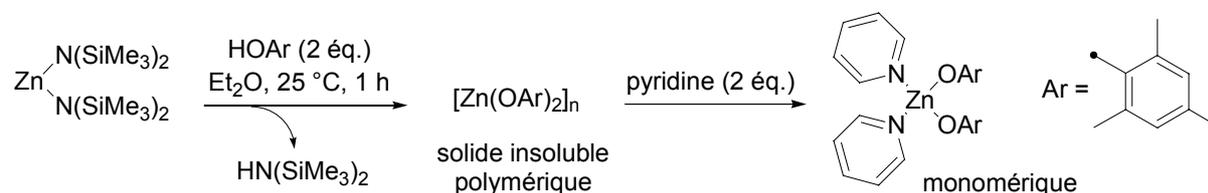
L'utilisation d'une diamine tertiaire avec ZnEt₂ permet l'activation du système mais la réduction est lente (entrées 174, 175, 178). De fait, l'activité du système avec les diamines tertiaires ne correspond pas aux cinétiques observées avec des diamines secondaires (entrée 173, 176) et est à peine supérieure à celle observée sans diamine (entrée 177); l'effet d'activation est plus net avec la diamine **17** qu'avec la TMEDA. Il est possible que les réactions menées avec les diamines tertiaires suivent un mécanisme différent des diamines secondaires, conduisant à des réactivités bien inférieures. Cela signifie donc que les diamines secondaires pourraient être impliquées directement dans le mécanisme, par activation d'une liaison N–H et participation de l'amidure résultant, par exemple dans un mécanisme de type C'2. Cependant une étape de ce type n'est pas définitivement prouvée et le mécanisme C'1 ne peut pas être écarté.

Nous nous sommes ensuite attachés à montrer la possibilité d'existence dans MeOH de complexes [diamine-Zn(OR)₂], considérés dans toutes nos hypothèses comme les précurseurs des espèces actives.

II.3. Synthèses des complexes [diamine-Zn(OR)₂]

Tous les mécanismes envisagés impliquent une espèce [diamine-Zn(OR)₂], de type [L] dans les schémas 113, 114 et 115. Comme nous l'avons vu au chapitre 3, si les complexes de zinc associés à des aminoalcools sont bien connus, nous n'avons trouvé que de rares mentions dans la bibliographie de complexes de zinc monomériques associant deux groupements alcoxy et des amines. Les seuls exemples à notre connaissance sont des *bisphénates* de zinc encombrés isolés sous forme monomérique par coordination de deux équivalents de pyridine (schéma 117).¹¹⁴

schéma 117



Nous cherchions à savoir si la formation de complexes monomériques analogues, utilisant nos diamines secondaires pour éviter l'agrégation des *bisalcoolates* de zinc, était envisageable en solution méthanolique.

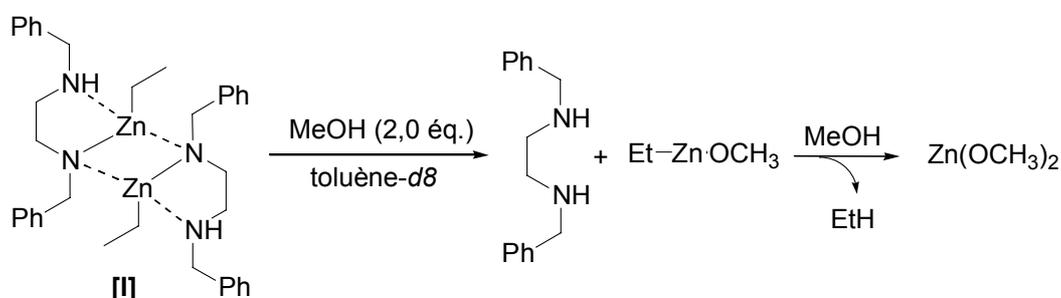
La première voie envisagée pour isoler des espèces de ce type a été d'utiliser les complexes $[\text{ZnEt}(\text{dber})]$ **[I]** et $[\text{ZnEt}_2(\text{ebpe})]$ **[II]** isolés précédemment. En effet, les complexes **[I]** et **[II]** mènent aux mêmes résultats catalytiques dans MeOH que les combinaisons $\text{ZnEt}_2/\text{diamine}$, aussi bien du point de vue de l'activité que de l'énantiosélectivité (tableau 35, entrées 180, 182). Les spécificités du système catalytique étant conservées, nous pensions donc pouvoir maintenir la diamine coordonnée au Zn après addition de MeOH , pour obtenir des complexes de type $[\text{diamine-Zn}(\text{OR})_2]$, supposés être les précurseurs des espèces actives en catalyse. De plus les travaux menés sur les complexes $[(\text{BDI})\text{ZnX}]$ et $[(\text{BMP})\text{ZnX}]$ ont montré la possibilité de générer des alcoolates de zinc par élimination d'un groupement alkyle (cf. Chap 3, VI.1, p 57).^{136,137}

Tableau 35: Réduction de l'acétophénone par le complexe isolé [II] dans MeOH^[a]

Entrée	Complexe	Ligand	Silane	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
179	ZnEt ₂	(<i>R,R</i>)-ebpe	PMHS	1	>99	48 (S)
180	(<i>S,S</i>)-[II]	-	PMHS	1	>99	48 (<i>R</i>)
181	ZnEt ₂	(<i>R,R</i>)-ebpe	Ph ₃ SiH	120	>99	59 (S)
182	(<i>R,R</i>)-[II]	-	Ph ₃ SiH	120	>99	60 (S)

^[a] S1/[Zn]/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [S1] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

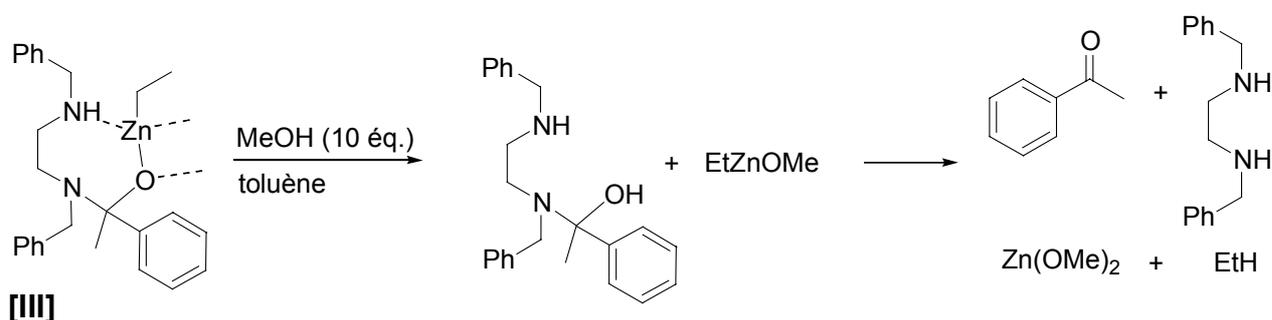
Afin de le vérifier, nous avons additionné du méthanol sur les complexes isolés [I] et [III] selon différents protocoles inspirés des travaux cités plus hauts. L'addition d'un large excès de MeOH sur le complexe [I] dans les conditions des tests catalytiques conduit à la libération de dbca en solution et la précipitation d'une poudre blanche insoluble, compatible d'après les analyses IR avec Zn(OMe)₂. L'addition en tube RMN de 10 éq. de MeOD-*d*₄ par rapport au zinc nous a permis de suivre la réaction à 280 K. La diamine est de fait rapidement décoordonnée (disparition de tous les signaux correspondant à [I] en moins de 5 min). Les groupements éthyle disparaissent progressivement, en même temps que se forme l'éthane (δ 0,80 ppm) et qu'une poudre blanche précipite au fond du tube RMN. De même l'addition à basse température de deux équivalents de MeOH montre la disparition totale du complexe de départ en moins de 20 min, et la libération de la dbca en solution. Des groupements -Et restent néanmoins bien visibles (δ 1,47, 0,58 ppm) et correspondent à EtZn(OMe) synthétisé par ailleurs (δ 1,50, 0,59 ppm).¹⁶³ Ces observations nous permettent de proposer le schéma réactionnel ci-dessous impliquant la formation de manière transitoire de EtZn(OMe) avant Zn(OMe)₂, insoluble dans le toluène.

schéma 118

La même réactivité est observée lors de l'addition de 10 équivalents de MeOH sur le complexe d'insertion [III] à basse température. Là encore, une poudre blanche insoluble

précipite, dont les signaux IR correspondent assez bien au $\text{Zn}(\text{OMe})_2$. Les analyses RMN ^1H et ^{13}C montrent la formation conjointe d'acétophénone et de dbca non coordonnée en solution. Un mécanisme probable pour leur formation implique l'hydrolyse de [III] pour libérer l'aminal issu de l'insertion de l'acétophénone dans la liaison Zn–N, puis décomposition de cet aminal instable en les réactifs et ligand initiaux (schéma 119). La dégradation du complexe d'insertion [III] dans le méthanol est un élément supplémentaire permettant d'écarter le mécanisme A'.

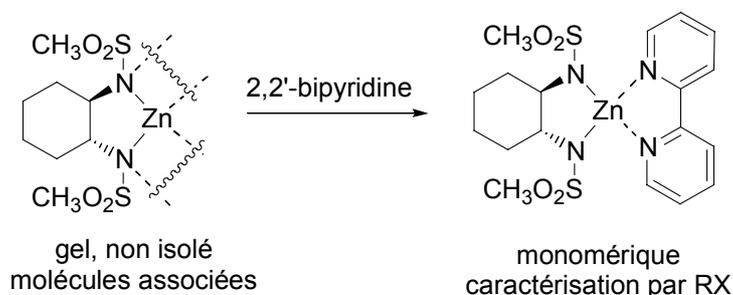
schéma 119



Nous n'avons donc pas observé d'espèce [diamine- $\text{Zn}(\text{OR})_2$], attendue en milieu MeOH d'après nos propositions mécanistiques. La tendance forte de $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ à former des agrégats est sans doute la force motrice expliquant la décooordination systématique de la diamine.

Une deuxième démarche a consisté à partir des complexes précurseurs [$\text{Zn}(\text{OR})_2$] et à tenter de provoquer leur désagrégation par coordination avec une diamine. Cette approche s'est auparavant montrée efficace pour rompre les agrégats formés par les bisphénates de zinc,¹¹⁴ ainsi que pour des complexes [$\text{Zn-bis}(\text{sulfonamido})$] (schéma 120).¹³⁵

schéma 120



Nous avons tout d'abord choisi les complexes EtZnOMe [IX] et $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ [X], qui présentent comme nous l'avons déjà vu les mêmes performances en catalyse que ZnEt_2 . De

plus, le *bis*alcoolate de zinc $\text{Zn}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$ [**XII**] a été synthétisé en supposant qu'un résidu alcoolate plus attracteur pourrait limiter les phénomènes d'agrégation du complexe de zinc correspondant. De nouveau, la même réactivité est obtenue dans MeOH avec ce précurseur catalytique (tableau 36, entrée 185), alors que les résultats sont nettement différents lorsque la réaction est menée dans $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (entrée 184).

Tableau 36: Réduction de l'acétophénone avec le précurseur [**XII**]^[a]

Entrée	Précurseur catalytique	Solvant	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
183	ZnEt_2	MeOH	1	>99	48 (S)
184	ZnEt_2 ^[c]	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	96	61	31 (S)
185	$\text{Zn}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$	MeOH	1	98	48 (S)

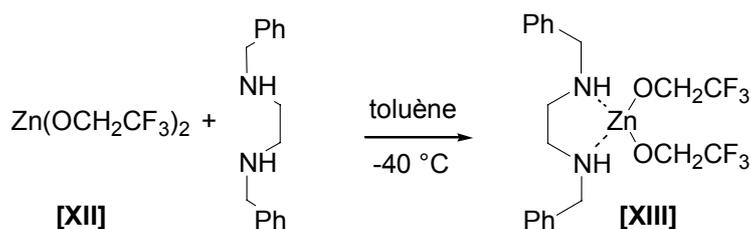
^[a] $\text{S1}/[\text{Zn}]/(R,R)\text{-ebpe} = 50:1:1$, $[\text{S1}] = 0,85 \text{ M}$, $\text{PMHS} = 2,0 \text{ éq.}$, $\text{ROH}/\text{toluène} = 80/20$. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Bien que le trifluoroéthanol ($\text{pK}_a = 12,5$) soit plus acide que le méthanol ($\text{pK}_a = 15,5$), le résidu trifluoroéthoxy est probablement déplacé en solution par le méthanol pour générer un groupement méthoxy: MeOH est d'une part en très large excès en solution ($\sim 900 \text{ éq./Zn}$) ; d'autre part la forte électronégativité de l'alcoolate appauvrit le zinc, le rendant plus acide et plus réactif vis-à-vis de MeOH.

L'addition de diamine sur les complexes $\text{EtZn}(\text{OMe})$ [**IX**] ou $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ [**X**] n'a pas permis de synthétiser une espèce [diamine- $\text{Zn}(\text{OMe})_2$], la *dbea* restant libre en solution. Ce comportement n'est pas étonnant compte-tenu des mauvais résultats obtenus précédemment lors des essais d'addition de MeOH sur le complexe [**I**] et peut s'expliquer de la même manière, c'est-à-dire par la tendance des alcoolates de zinc à former des agrégats par pontage *via* les résidus alcoxy. La diamine utilisée ne serait alors pas suffisamment coordinante pour rompre ces agrégats.

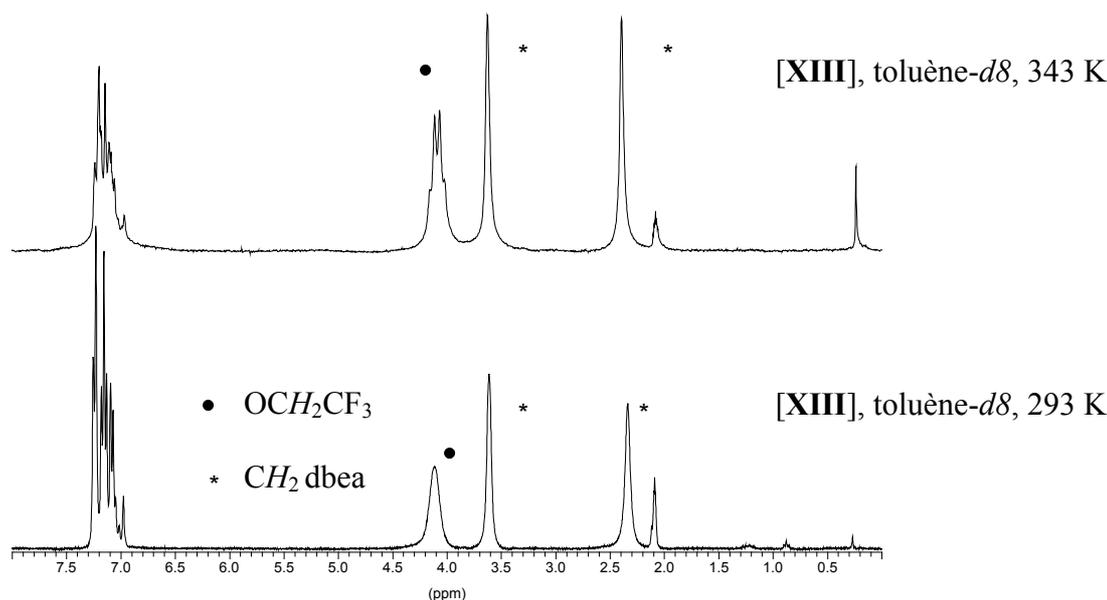
Par contre, l'alcoolate fluoré [**XII**], favorisant moins la formation d'agrégats, s'est montré beaucoup plus réactif. Nous avons ainsi synthétisé sans problème l'espèce $[\text{Zn}(\text{dbea})(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]$ [**XIII**] ($\text{rdt} = 49 \%$, poudre blanche), qui a été caractérisée par RMN et IR. Il n'a par contre pas été possible d'obtenir des cristaux de ce composé (schéma 121).

schéma 121



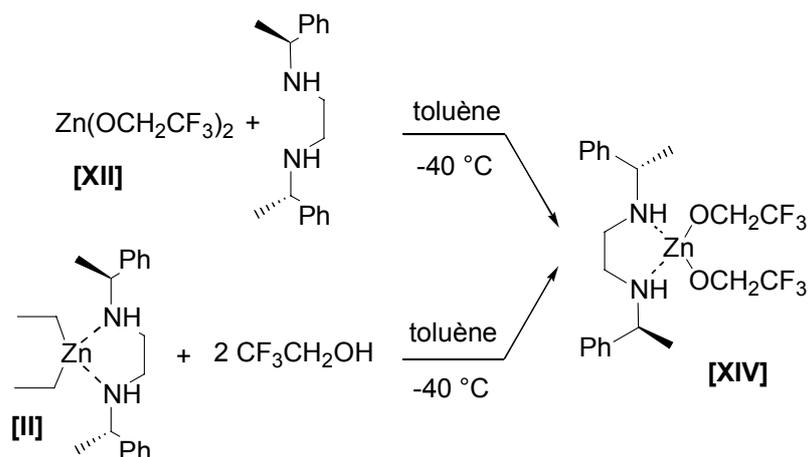
Les protons NH ne sont pas clairement visibles en RMN ^1H à température ambiante dans le toluène- d_8 , on distingue des signaux très larges vers 1,2 ppm, qui s'affinent légèrement à basse température (243 K). Les déplacements chimiques correspondant au groupement trifluoroéthoxy et à la diamine sont clairement différenciés de la forme protonée trifluoroéthanol et du complexe [I]. De plus, la symétrie des spectres RMN ^1H et ^{13}C permet d'avancer cette structure [*bis*(amino)-Zn(OR) $_2$]. Le complexe [XIII] montre un léger comportement fluxionnel à température ambiante. Le méthylène de l'alcoxy est non résolu à 293 K mais, à 343 K, il apparaît bien sous la forme d'un quadruplet du fait de la présence vicinale du groupement CF $_3$ (figure 16).

Figure 16 : Spectres RMN ^1H du complexe [XIII] à 293 et 343 K.



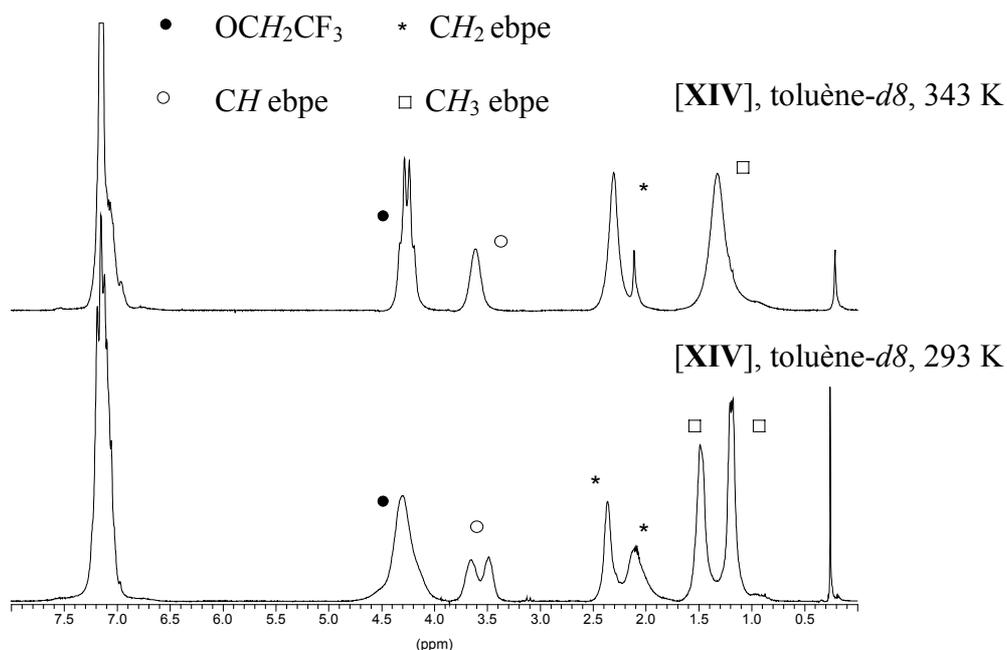
Le complexe analogue avec la (*S,S*)-ebpe, [XIV], a été synthétisé de deux façons différentes: selon une voie similaire à [XIII], par coordination de l'ebpe sur $\text{Zn(OCH}_2\text{CF}_3)_2$ (rdt = 39 %, huile), ainsi que par alcoolyse contrôlée du complexe (*S,S*)-[ZnEt $_2$ (ebpe)] [II] par deux équivalents de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (rdt = 22 %, huile) (schéma 122).

schéma 122



En RMN ¹H (toluène-*d*8), le ligand diamine dans [XIV] montre également un comportement fluxionnel marqué sur le bras éthylénique et deux conformères sont observés à 293 K, dans des proportions proches de 50:50. De même, le spectre ¹³C RMN à 293 K présente deux séries de signaux d'intensité équivalente. A 343 K, la vitesse d'échange entre les deux conformères devient appréciable et le spectre RMN ¹H montre une seule série de signaux, quoique encore assez larges pour certains, montrant que la zone d'échange rapide n'a pas encore été atteinte à cette température. En particulier, le méthylène de l'alcoxy apparaît sous la forme d'un quadruplet du fait de la présence vicinale du groupement CF₃ (figure 17).

Figure 17 : Spectres RMN ¹H du complexe [XIV] à 293 et 343 K.



Défavoriser la formation d'agrégats de $Zn(OR)_2$ avec des alcoolates fortement électro-négatifs est donc suffisant pour obtenir des espèces [diamine- $Zn(OR)_2$] moléculaires. De la même façon, dans le cas des phénates, la délocalisation du doublet libre de l'oxygène sur le cycle aromatique, associée ou non à une gêne stérique importante, doit permettre la synthèse de ce type de complexes. Suivant ce raisonnement, nous avons utilisé des phénols plus ou moins encombrés de type BHT (2,6-di-*tertiobutyl-p*-crésol) et *p*-crésol.

Le complexe hétéroleptique $[ZnEt(dbea)(O-2,6-tBu_2-4-MeC_6H_2)]$ [XV] a été obtenu sans problème (rdt = 51 %, poudre) par addition d'un équivalent de BHT sur $[ZnEt(dbea)]$ [I] et formellement caractérisé par RMN et diffraction des RX (schéma 123, figure 18).

schéma 123

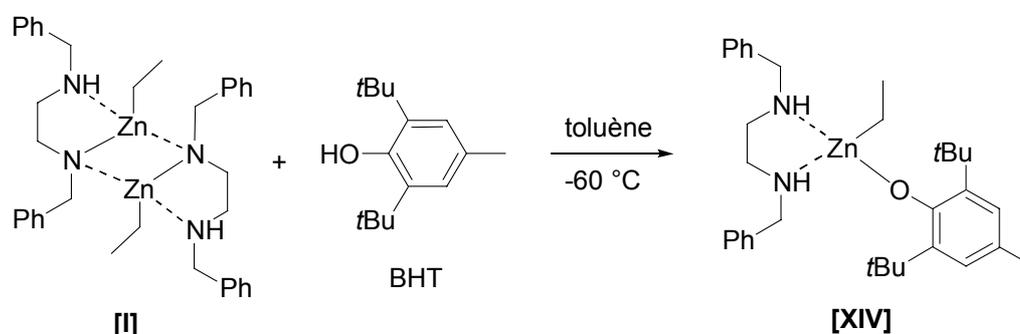
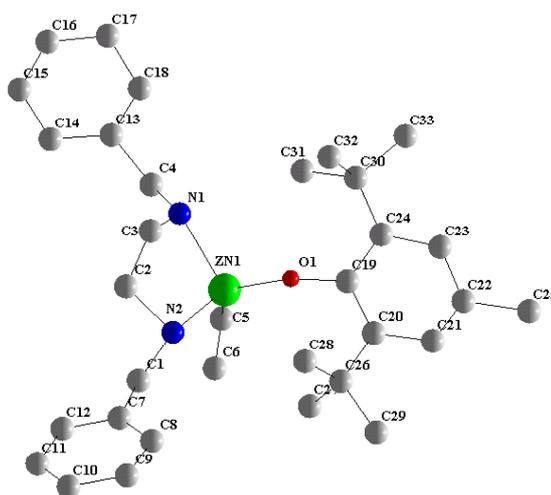


Figure 18



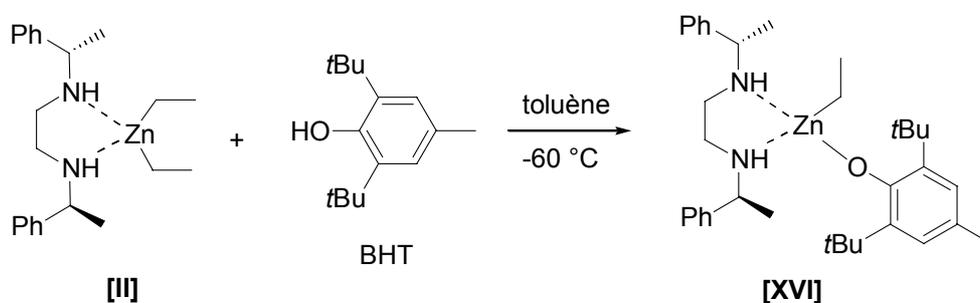
Structure moléculaire de [XIV]: les atomes d'hydrogènes sont omis par souci de clarté. Longueurs de liaisons (Å) et angles (°) principaux: Zn(1)–C(5) 1.938(13); Zn(1)–O(1) 1.944(6); Zn(1)–N(2) 2.095(11) Zn(1)–N(1) 2.223(12); C(5)–Zn(1)–O(1) 128.9(4); C(5)–Zn(1)–N(2) 116.2(7); O(1)–Zn(1)–N(2) 97.5(4); C(5)–Zn(1)–N(1) 126.2(7); O(1)–Zn(1)–N(1) 93.5(4); N(2)–Zn(1)–N(1) 82.9(3); C(19)–O(1)–Zn(1) 132.9(6); C(1)–N(2)–C(2) 103.3(11).

Le zinc adopte classiquement une géométrie pseudo-tétraédrique avec toutefois une distorsion relativement importante au niveau du phénate, repoussé vers la diamine par

l'encombrement stérique du *tertiobutyle* et de l'éthyle ($O(1)-Zn(1)-N(1) = 93.5^\circ$, $C(5)-Zn(1)-O(1) = 128.9^\circ$). La longueur de liaison $Zn-C$ est classique (1,938 Å). Les liaisons $Zn-N$ sont inégales avec $Zn-N(1)$ typique des liaisons $Zn-N(\text{amino})$ (2,223 Å), alors que $Zn-N(2)$ est plus courte (2,095 Å). Ces ordres de grandeurs ne sont pas inhabituels et se retrouvent respectivement dans d'autres complexes de type $[Zn-\text{bis}(\text{amino})]$ tels que $[ZnEt_2(\text{ebpe})]$ ($Zn-N = 2,23$ Å) et $[Zn(2-EH)(\text{ebpe})]$ ($Zn-N = 2,07$ Å) isolés par Mimoun *et al.*¹⁴⁷ L'angle $N(2)-Zn-N(1)$ est assez fermé ($82,9^\circ$), ce qui est également le cas dans les complexes isolés avec ce type de diamines. De plus, la symétrie du spectre RMN ^{13}C est caractéristique d'une coordination du ligand diamine de type *bis*(amino). La liaison $Zn-O$ (1,944 Å) est légèrement plus grande que dans le *bisphénates* de zinc monomérique $Zn(O-2,4,6-Me_3C_6H_2)_2(Py)_2$ (1,885 Å).¹¹⁴ Elle se situe à la limite supérieure des valeurs rencontrées dans la littérature (cf tableau 3, Chap 3, p 63) et, compte-tenu de la faible qualité de notre cristal ($R = 11\%$), peut tout à fait traduire le caractère covalent de la liaison $Zn-O$.

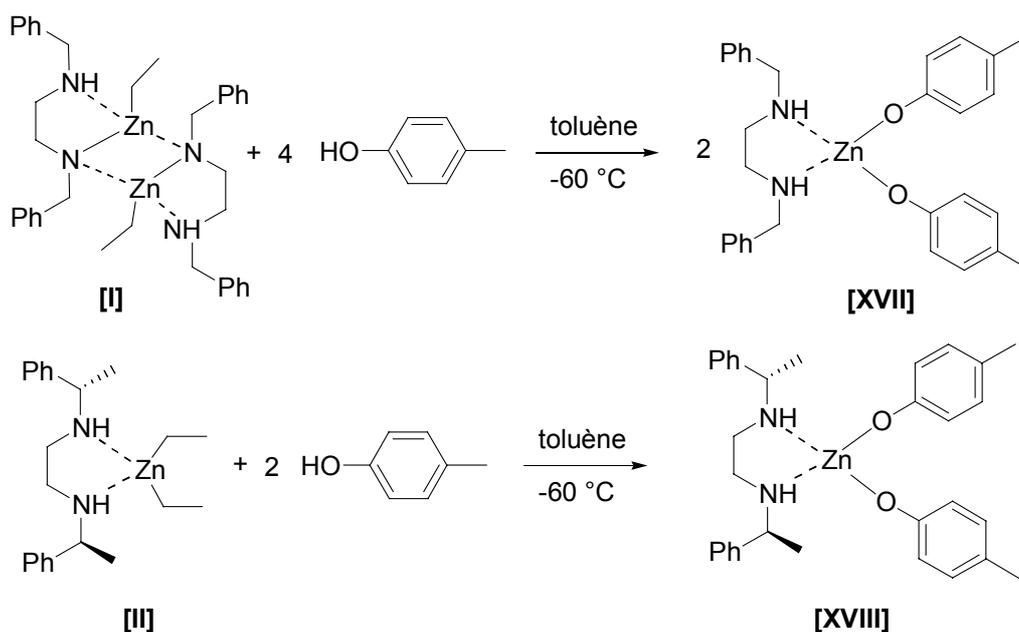
De même, le complexe analogue avec la (*S,S*)-*ebpe*, [**XVI**], se forme par réaction du BHT avec (*S,S*)- $[ZnEt_2(\text{ebpe})]$ [**III**] (rdt 28 %, poudre) (schéma 124).

schéma 124



L'addition d'un second équivalent de BHT sur [**XV**] et [**XVI**] ne conduit à aucune réaction, même à haute température (323 K). Le BHT est vraisemblablement trop encombré pour pouvoir former le complexe *bis*(aryloxy) $[Zn(\text{dhea})(O-2,6-*t*Bu_2-4-MeC_6H_2)_2]$. De fait, l'addition de 2 équivalents de *p*-crésol, moins encombré, sur $[ZnEt(\text{dhea})]$ [**I**] et (*S,S*)- $[ZnEt_2(\text{ebpe})]$ [**III**] donne sans problème respectivement les complexes $[Zn(\text{dhea})(4-MeC_6H_4O)_2]$ [**XVII**] (rdt = 61 %, poudre) et (*S,S*)- $[Zn(\text{ebpe})(O-4-MeC_6H_4)_2]$ [**XVIII**] (rdt = 37 %, huile) (schéma 125).

schéma 125



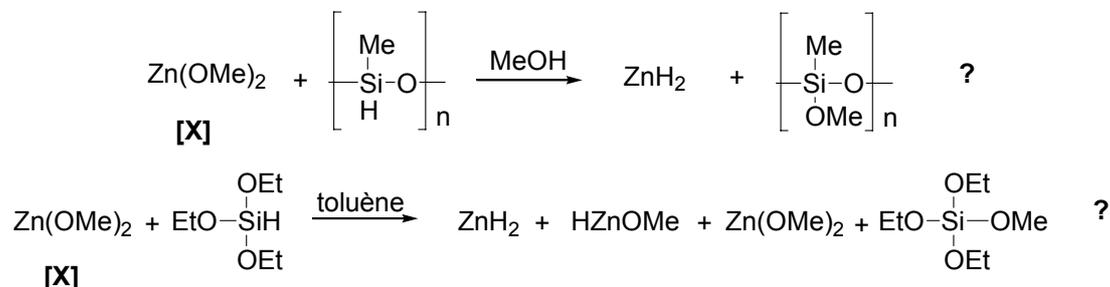
Ces différentes synthèses d'espèces [diamine-Zn(OR)₂] ([XIII], [XIV], [XVII], [XVIII]) montrent bien les possibilités d'existence de ces composés à l'état monomérique avec des diamines secondaires. Leur formation avait été supposée comme intermédiaire dans des réactions d'addition de ZnEt₂ sur les aldéhydes,¹⁷¹ mais ils n'avaient jamais été isolés à notre connaissance. La seconde étape de notre étude mécanistique a consisté à tester la réactivité de ces complexes en présence d'hydrosilanes et de méthanol. Nous nous sommes également intéressés au comportement des précurseurs *bisalcoolate* de zinc en présence de silane.

II.4. Réactivité des complexes Zn(OR)₂ et [diamine-Zn(OR)₂] vis-à-vis des silanes

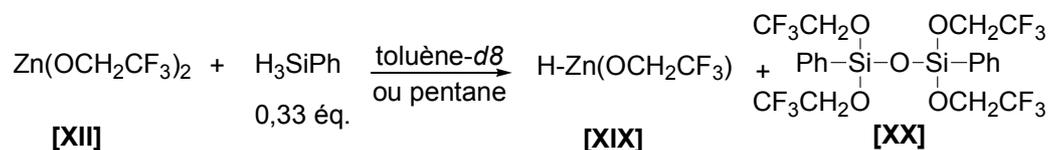
La réactivité des précurseurs catalytiques Zn(OR)₂ vis-à-vis de différents silanes a été testée. Nous cherchions à savoir si des espèces [HZnOR] ou [ZnH₂] pouvaient se former à partir de ces *bisalcoolates* de zinc et conduire par la suite à des complexes [diamine-Zn(H)OR] de type [P] (schémas 114, 115). Les expériences menées par addition de 1 ou 2 équivalents d'hydrosilanes (HSi(OEt)₃ ou PMHS) sur Zn(OMe)₂ n'ont pas permis de détecter clairement les méthoxysiloxanes normalement obtenus par ces réactions (schéma 126). De

¹⁷¹ a) Ding, K.; Ishii, A.; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1999**, *38*, 497. b) Mikami, K.; Angelaud, R.; Ding, K.; Ishii, A.; Tanaka, A.; Sawada, N.; Kudo, K.; Senda, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 730.

même le dihydrure de zinc supposé être un produit de ces réactions n'a pas pu être formellement identifié, ni par spectroscopie RMN ^1H , ni par IR.

schéma 126


Les expériences menées sur le complexe [XII] sont plus informatives. Ainsi, l'addition de 0,33 équivalents de H_3SiPh sur [XII] permet d'isoler une poudre blanche, insoluble dans le toluène ([XIX], rdt = 47 %), ainsi qu'un seul produit fluoré silylé ([XX], rdt = 38 %), caractérisé en RMN ^1H et ^{13}C . Des analyses par spectrométrie de masse par introduction directe et par électrospray ont montré qu'il s'agit d'un siloxane dimérique (schéma 127).

schéma 127


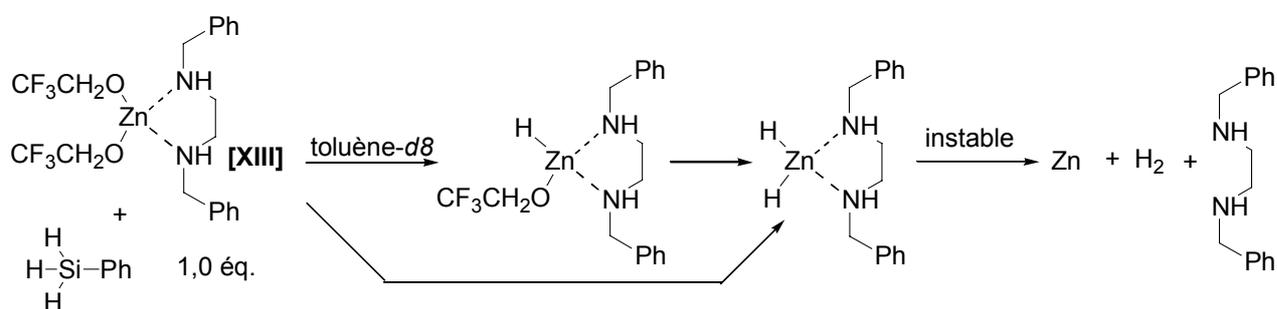
L'analyse IR de la poudre dans le nujol montre, en plus des pics caractéristiques de $\text{Zn-OCH}_2\text{CF}_3$, un pic large vers 1500 cm^{-1} , un peu éloigné des vibrations enregistrées pour d'autres Zn-H (pics larges entre 1700 et 1800 cm^{-1}). La microanalyse de cette poudre montre une bonne adéquation avec les valeurs calculées pour $\text{H-Zn-OCH}_2\text{CF}_3$. Il est donc très probable qu'il s'agisse effectivement d'un hydrure de zinc, ce qui montre la capacité de ces précurseurs alcoolates de zinc à générer de telles espèces en présence d'hydrosilane.

Après avoir réussi à former les espèces $[(\text{diamine})\text{Zn}(\text{OR})_2]$, nous avons cherché de nouveau à caractériser une éventuelle espèce Zn-H , pouvant se former par l'addition d'un hydrosilane. Le complexe $[\text{Zn}(\text{dbsa})(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]$ [XIII] est apparu comme le plus simple pour mener des expériences suivies par RMN ^1H .

L'addition d'un équivalent de H_3SiPh , c'est à dire en fait d'un excès de Si-H , entraîne la décoordination rapide de la diamine et la formation d'une espèce alcoxysilane non identifiée.

Un dépôt gris de zinc métallique est observé après 2 h, ainsi qu'un dégagement gazeux important. L'excès d'hydruure pourrait conduire à la formation rapide d'un complexe de type [(diamine)ZnH₂], probablement instable en solution. De telles espèces n'ont à notre connaissance jamais été décrites mais il est probable que celles-ci, de manière similaire aux espèces [(diamine)Zn(OMe)₂], se décomposent rapidement compte-tenu de la forte tendance de ZnH₂ à former des agrégats.¹⁰² La diamine serait alors libérée en solution. Nous n'avons pas d'explication à la présence de Zn métallique au lieu de ZnH₂ qui serait pourtant attendu (schéma 128).

schéma 128



L'addition d'un équivalent d'hydruure par complexe [XIII] (0,33 équivalents de H₃SiPh) permet de postuler la formation d'une espèce [XXI] (schéma 129, figure 19).

schéma 129

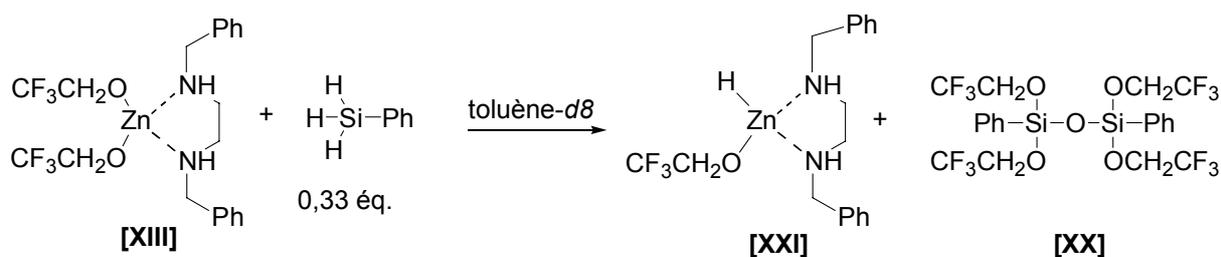
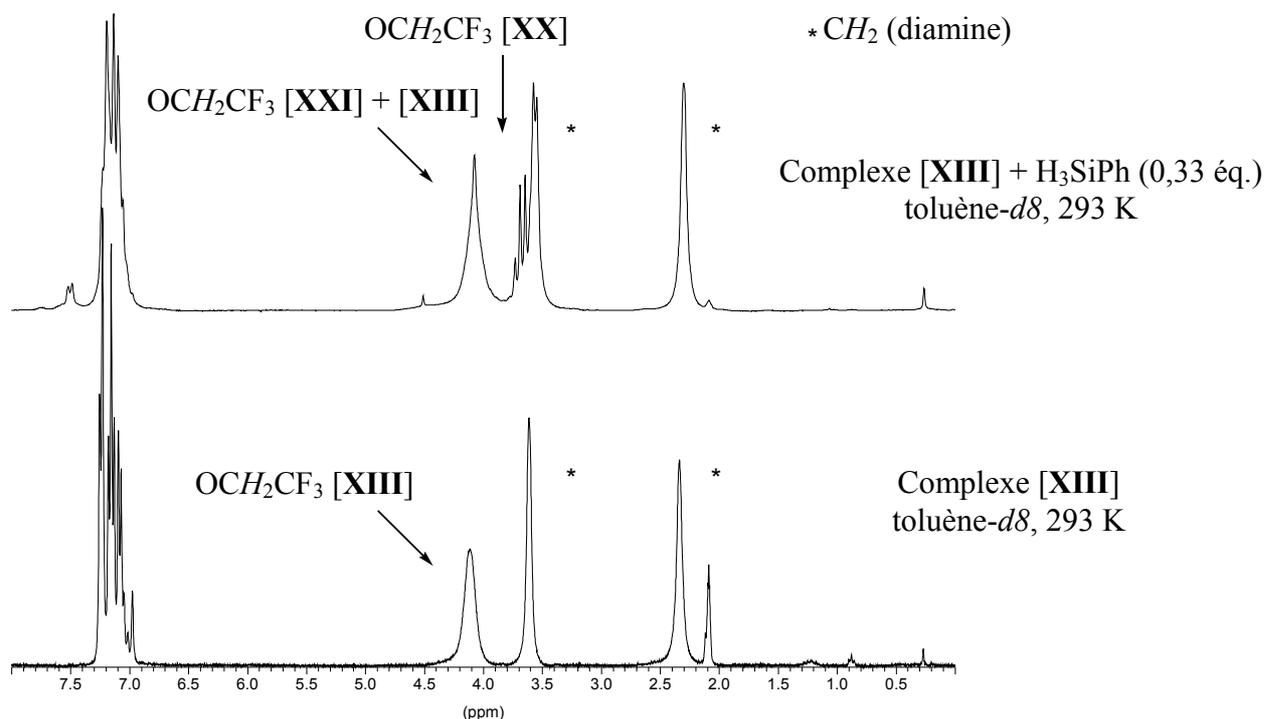


Figure 19 : Addition de H_3SiPh (0,33 éq.) sur le complexe $[\text{Zn}(\text{dhea})(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]$ **[XIII]** (RMN ^1H , toluène- d_8 , 293 K).

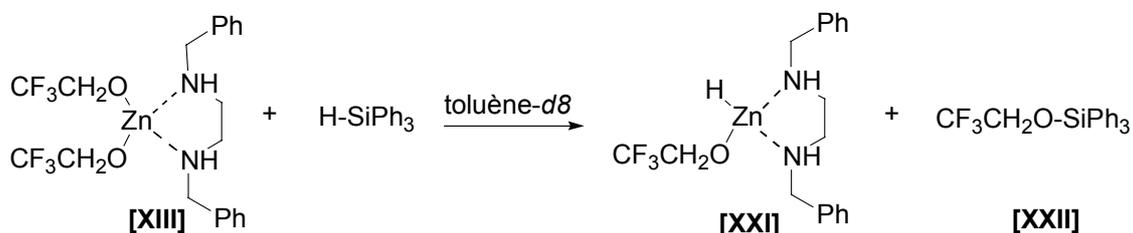


Les déplacements chimiques en RMN ^1H et ^{13}C ne sont que très légèrement modifiés par rapport à **[XIII]**. Cependant, la formation d'un alcoxyasilane présentant les mêmes caractéristiques spectroscopiques que le silane résultant de l'addition de H_3SiPh sur le complexe $\text{Zn}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$ **[XII]** et identifié par spectroscopie de masse comme étant le siloxane dimère **[XX]**, montre qu'une réaction entre **[XIII]** et H_3SiPh a bien eu lieu. D'autre part, les déplacements RMN ^1H et ^{13}C des CH_2 de la diamine attestent que celle-ci reste totalement coordonnée au zinc. Il n'a pas été formellement montré que l'espèce formée **[XXI]** était bien l'hydrure de zinc, mais il paraît quand même raisonnable de le penser. Toutefois, le signal correspondant à Zn-H n'a pas pu être identifié. Le produit formé présente des signaux très fluxionnels au niveau de l'alcoxy. Des réactions d'échange intra- et/ou extra-moléculaire entre l'hydrure et l'alcoxy, relativement lents à l'échelle de la RMN, pourraient expliquer cette fluxionnalité.

Les réductions avec HSiPh_3 étant très lentes dans MeOH , nous espérons donc observer plus facilement une éventuelle espèce $[\text{Zn-H}]$. La réaction du complexe **[XIII]** avec HSiPh_3 a été suivie d'abord par RMN ^1H . L'évolution de la réaction est lente, la conversion du

complexe [XIII] en [XXI], espèce [Zn-H] supposée, est estimée d'après les spectres RMN ^1H à 60-70 % en 18 h et 95-99 % en 6 jours (schéma 130).

schéma 130



La même réaction a été menée à l'échelle préparative pour essayer d'isoler et de caractériser cette espèce [XXI]. Le mélange de complexe [XIII] et de HSiPh_3 est agité sous azote à température ambiante pendant 6 jours. Après évaporation du solvant, l'ajout de pentane permet de faire précipiter à froid une poudre blanche. Toutefois, les composés silylés solubles dans le pentane ne sont pas extraits sélectivement. On les retrouve présents en proportions proches de 1/1 dans le filtrat et dans la poudre rincée au pentane. Le complexe de départ [XIII] a totalement disparu, nous retrouvons la même espèce que précédemment. Nous ne pouvons toutefois toujours pas désigner clairement un signal Zn-H. La région entre 4,80 et 4,0 ppm montre un signal large qui n'a pas pu être affiné ni à haute ni à basse température.

Les résultats obtenus jusqu'à présent par addition de silanes sur les complexes $\text{Zn}(\text{OR})_2$ et $[\text{Zn}(\text{dbsa})(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]$ suggèrent la formation d'hydrures de zinc susceptibles d'intervenir dans les mécanismes B' ou C'1 et C'2. La formation de ce type d'espèce semble probable au vu de la réactivité observée en RMN ^1H du complexe [XIII] vis-à-vis des silanes.

II.5. Réactivité des complexes [diamine-Zn(OR)₂] vis-à-vis des alcools

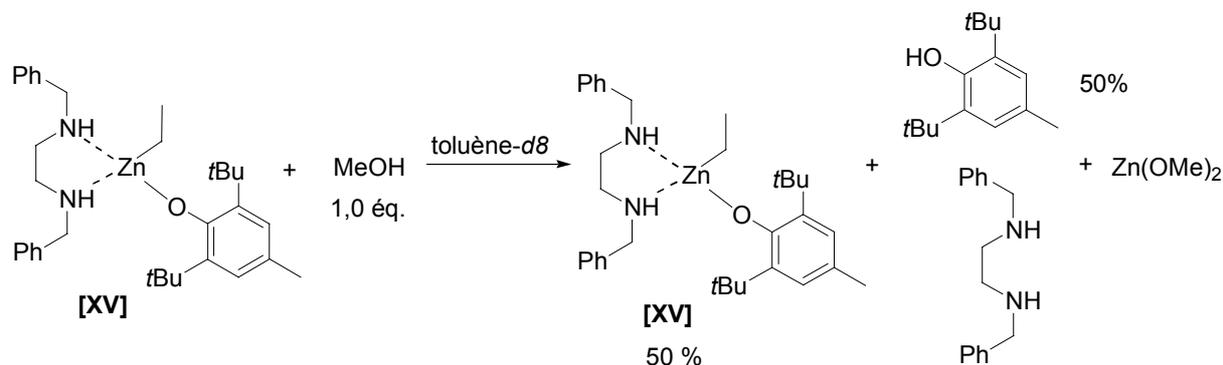
Nous avons voulu vérifier le devenir des complexes [diamine-Zn(OR)₂] isolés en présence de méthanol. En effet, il aurait été intéressant de parvenir à conserver un groupement alcoxy autre que méthoxy sur l'espèce catalytique. Un premier point a consisté à examiner la réactivité des complexes isolés en catalyse. Les complexes hétéroleptiques [XV] et [XVI] sont tout aussi efficaces que le diéthylzinc pour la réduction de l'acétophénone dans MeOH (tableau 37). On retrouve ainsi exactement la même énantiosélectivité (complexe [XVI], entrée 188), ce qui pourrait indiquer le départ du BHT et de l'éthyle en solution dans MeOH.

Tableau 37: Réduction de l'acétophénone avec les complexes [XII] et [XIII]^[a]

Entrée	Complexe	Ligand	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
186	ZnEt ₂	(<i>R,R</i>)-ebpe	1	>99	48 (S)
187	[XV]	-	3 18	87 >99	-
188	[XVI]	-	1	>99	49 (S)

^[a] **S1**/[Zn]/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [**S1**] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Des expériences effectuées en tube RMN dans le toluène-*d*₈ ou à l'échelle préparative ont mis en évidence la dégradation du complexe [XV] lors de l'addition de MeOH. Les signaux correspondant à la dbca non coordonnée et au BHT ont été détectés, conjointement à la précipitation d'une poudre blanche, probablement Zn(OMe)₂. Un seul équivalent de MeOH par Zn est suffisant pour détruire la moitié du complexe [XV], on observe alors en RMN ¹H un mélange environ 50/50 de complexe [XV] et de BHT en solution (schéma 131).

schéma 131

Une deuxième molécule de méthanol réagit donc très rapidement sur l'espèce zincique une fois la première liaison Zn-OMe établie par élimination soit d'un équivalent d'éthane, soit d'un équivalent de BHT. Le complexe [diamine-Zn(OMe)₂] probablement transitoirement formé serait alors clivé rapidement, conformément aux réactivités précédemment observées.

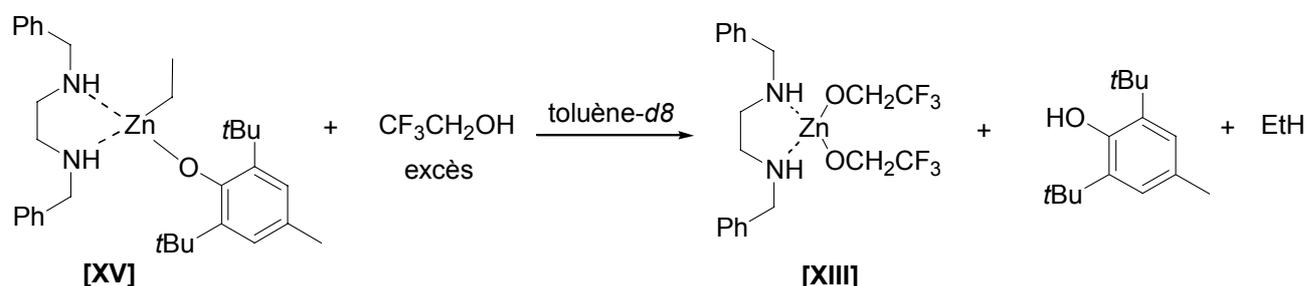
Des expériences de suivi par RMN ¹H dans le toluène-*d*₈ d'addition d'autres alcools, de pK_a et d'encombrements variés, montrent un même type de réactivité, avec l'élimination assez facile à la fois du groupement phénate et de l'éthyle. Les pK_a des différents alcools utilisés sont regroupés dans le tableau 38.

Tableau 38: Comparaison des pKa des alcools mis en jeu^[a]

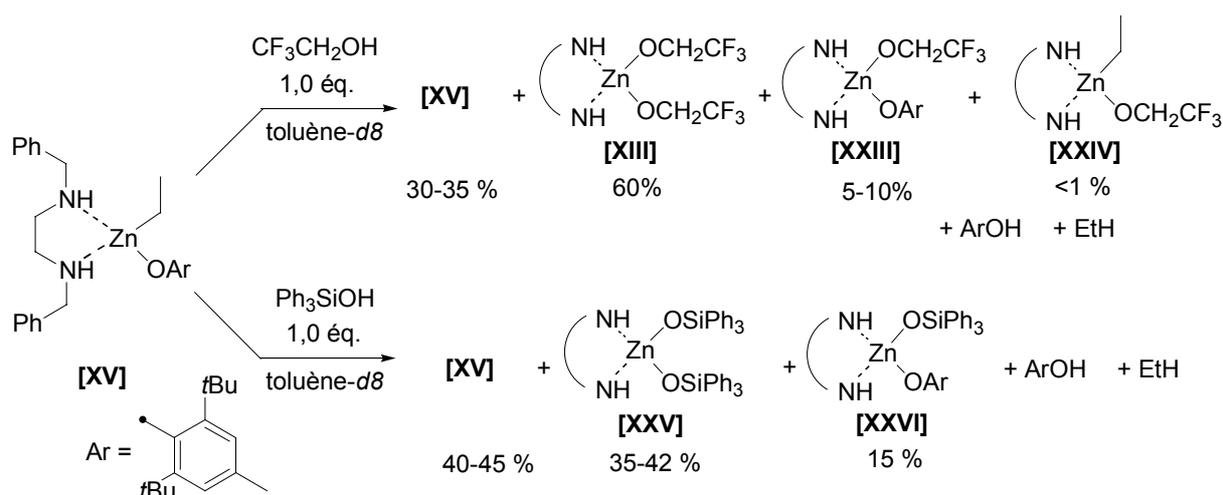
Alcool	MeOH	Ph ₃ SiOH	BHT	CF ₃ CH ₂ OH	<i>p</i> -crésol
pKa	15,5	13,4	12,7	12,5	10,2

^[a] valeurs déterminées par calcul avec le logiciel Solaris Advanced Chemistry Development®

Ainsi, l'addition d'un excès de CF₃CH₂OH mène rapidement à la libération du BHT et à la formation de l'espèce [XIII], stable en solution (schéma 132).

schéma 132

Des différences de réactivités sont toutefois notables selon les alcools. Nous pouvons remarquer que l'addition d'un équivalent d'alcool de pKa sensiblement égal (CF₃CH₂OH) ou supérieur au BHT (Ph₃SiOH) provoque préférentiellement l'élimination d'éthane pour former les complexes [diamine-Zn(OR)₂] respectifs ([XIII] et [XXV], schéma 133).

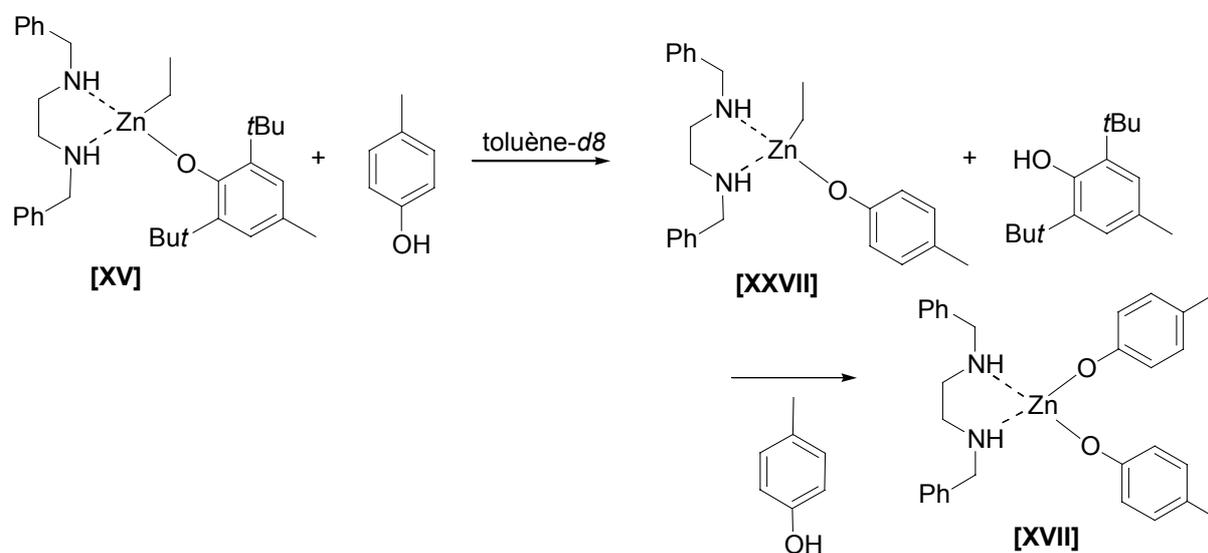
schéma 133

Une quantité non négligeable d'espèce *bis*alcoolate mixte est toutefois observée: 5-10 % pour CF₃CH₂OH ([XXIII]), près de 15 % pour Ph₃SiH ([XXVI]). Une troisième espèce,

correspondant cette fois à l'élimination d'un équivalent de BHT, est peut-être présente en très faible proportion dans le cas du trifluoroéthanol ([XXIV], <1 %).

La réactivité du *p*-crésol est légèrement différente. L'addition d'un équivalent de *p*-crésol au complexe [XV] en tube RMN nous montre la formation largement majoritaire d'une espèce Zn-Et [XXVII] autre que [XV], ainsi que la libération de BHT et un dégagement d'éthane. Il n'est pas possible de détecter d'espèce [Zn(O-2,6-*t*Bu₂C₆H₂)] autre que [XV]. L'addition d'un autre équivalent de *p*-crésol permet de simplifier notablement le spectre, en obtenant la seule espèce [XVII]. On peut alors supposer la réactivité suivante (schéma 134):

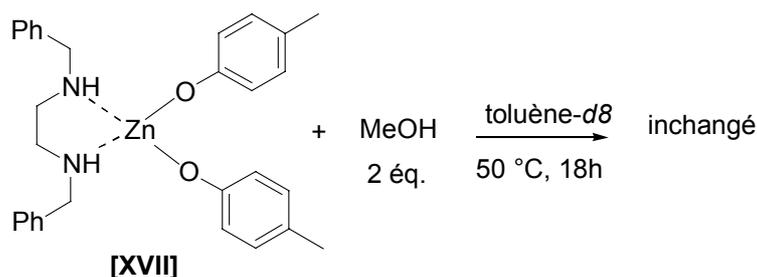
schéma 134



Ainsi, les réactions d'élimination du ligand phénate ou du groupement éthyle du complexe [XV] semblent être en compétition et dépendantes de l'alcool additionné. Dans le cas de CF₃CH₂OH et Ph₃SiOH, de pK_a égal ou plus fort que le BHT, le déplacement de l'éthyle est privilégié, tandis que le *p*-crésol semble déplacer totalement dans un premier temps le phénate.

Il est d'autre part très intéressant de noter que le complexe [XVII] n'est quant à lui pas dégradé par l'ajout de MeOH. Même après 18 h à 323 K avec un excès de MeOH, on ne note aucune modification des spectres RMN (schéma 135).

schéma 135



Au vu de ce résultat, nous espérons pouvoir maintenir le phénate sur le complexe dans les conditions de réaction catalytique *in situ* dans le méthanol. Cela aurait permis à plus long terme d'envisager des complexes portant des résidus chiraux éventuellement capables d'améliorer l'énantiosélectivité du système. Les résultats des tests catalytiques mettant en œuvre les complexes chiraux (*S,S*)-[XIV] et (*S,S*)-[XVIII] sont reportés dans le tableau 39.

Tableau 39: Réduction de l'acétophénone avec les complexes [XIV] et [XVIII]^[a]

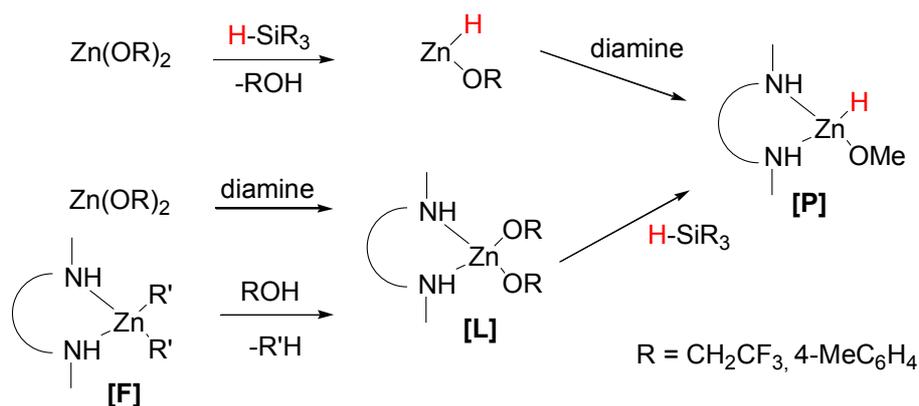
Entrée	Complexe	Ligand	temps ^[b] (h)	τ max. (%)	ee conf (%)
189	ZnEt ₂	(<i>R,R</i>)-ebpe	1	>99 (1h)	48 (<i>S</i>)
190	(<i>S,S</i>)-[XIV]	-	1	>99 (1h)	48 (<i>R</i>)
191	(<i>S,S</i>)-[XVIII]	-	1	>99 (1h)	48 (<i>R</i>)

^[a] **S1**/[Zn]/(*R,R*)-ebpe = 50:1:1, [**S1**] = 0,85 M, PMHS = 2,0 éq., MeOH/toluène = 80/20. – ^[b] temps de réaction non optimisé.

Contrairement à notre attente, nous ne constatons aucune différence de réactivité entre les complexes [XIV] et [XVIII] et le système *in situ* ZnEt₂-diamine : ils se sont montrés tout aussi efficaces et mènent tous aux mêmes énantiomères (entrées 190, 191). Il est probable que la formation d'un hydrure de Zn, en arrachant un groupement alcoxy, permette de reformer par la suite une espèce mono- ou bisméthanolate de zinc. Cette perte systématique des substituants alcoxy en milieu méthanolique est à mettre en rapport avec les mauvais résultats obtenus lors des tentatives d'utilisation d'auxiliaires chiraux en catalyse. D'après ces derniers résultats, il ne semble pas possible de former une espèce catalytique portant un alcoolate chiral stable dans les conditions réactionnelles.

Nous avons pu au cours de notre étude apporter plusieurs éléments de réponse concernant le cycle catalytique de ce système Zn/diamine/MeOH. Les méthanolyses extrêmement lentes des éthers silylés isolés permettent de juger très improbables les mécanismes A' et B' faisant intervenir ce type d'intermédiaire. Il n'a en revanche pas été possible d'infirmer ou de confirmer les deux autres mécanismes proposés C'1 et C'2. En effet, le mécanisme C'2 impliquant un transfert d'hydrure à partir de la diamine ne peut pas être exclu. La différence de réactivité importante entre les diamines secondaires et les diamines tertiaires montre que les liaisons N-H pourraient être impliquées lors du cycle catalytique. Nous avons du moins pu montrer que ces deux mécanismes C'1 et C'2 ne sont pas invraisemblables dans MeOH, tout d'abord en synthétisant et en isolant des complexes [diamine-Zn(OR)₂], considérés comme les précurseurs des espèces actives. Ces complexes ont pu être formés avec des alcoolates aryliques ou aliphatiques partiellement fluorés permettant de limiter le caractère donneur de l'atome d'oxygène soit par délocalisation sur le cycle arylique, soit par fort effet inductif électroattracteur. Leur réactivité lors de l'addition d'hydrosilane suggère la formation de complexes [diamine-Zn(H)OR], possibles espèces actives en catalyse, qui n'ont toutefois pas pu être formellement identifiés. La formation d'hydrures de zinc de type [HZn(OR)] semble également possible à partir des précurseurs Zn(OR)₂. La coordination de la diamine pourrait alors être postérieure à la formation de la liaison Zn-H, pour revenir sur un complexe de type [diamine-Zn(H)OR] ([P]) (schéma 136).

schéma 136

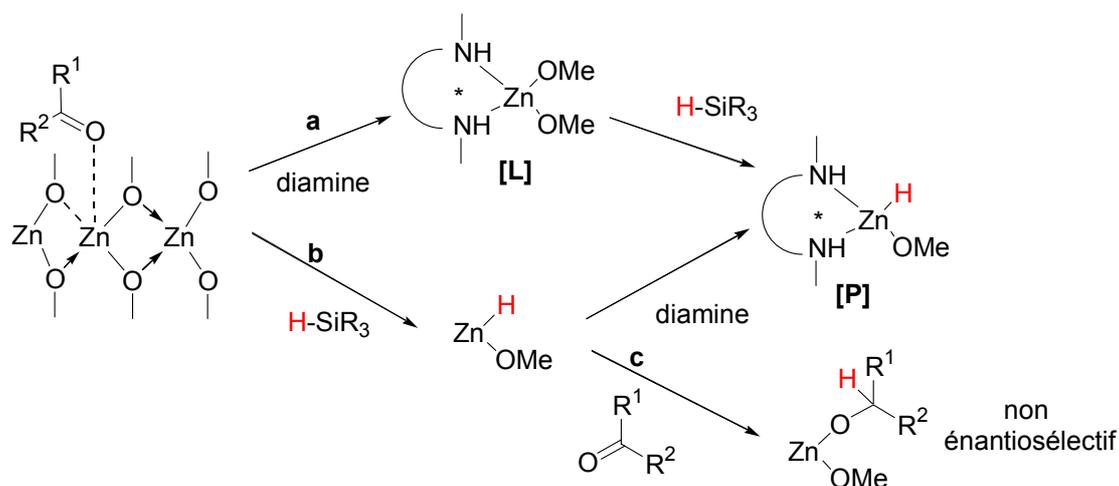


Cependant, il est apparu impossible d'observer ce type de complexes en présence de méthanol. D'une part, la force coordinante de la diamine n'est pas suffisante pour casser les agrégats de Zn(OMe)₂, d'autre part l'addition de méthanol à des complexes [diamine-ZnR₂] ou [diamine-Zn(OR)₂] provoque rapidement la décooordination de la diamine, l'élimination de

RH ou ROH et la formation de $\text{Zn}(\text{OMe})_2$. Les complexes [diamine- $\text{Zn}(\text{OMe})_2$] ou [diamine- $\text{Zn}(\text{H})\text{OMe}$] n'ont donc pas pu être observés. La force directrice dans ces réactions est sans doute la forte tendance de $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ à former des agrégats. Or nous avons montré par ailleurs que si les alcoolates de zinc sont par eux-mêmes faiblement actifs en catalyse, les très bonnes réactivités observées lors des réductions de groupements carbonyle ne sont possibles qu'en présence de ligand diamine. De plus, les énantiosélectivités observées dans le méthanol, modestes mais significatives (48 % ee pour l'acétophénone), plaident également en faveur de la coordination du ligand diamine sur l'espèce zincique active en catalyse.

A ce stade de notre étude, nous ne pouvons que formuler des hypothèses pour expliquer cette activité particulière dans le méthanol. Le substrat est le seul composant du système réactionnel dont nous n'avons pas encore étudié l'influence au point de vue mécanistique. Sa présence dans le milieu pourrait pourtant expliquer la formation d'espèce active. Il est en effet possible que le groupement carbonyle du substrat, en établissant des liaisons partielles avec le zinc, aide à rompre les agrégats de diméthoxyzinc, favorisant ainsi la coordination de la diamine et la formation de l'espèce [L]. Il pourrait alors y avoir formation de l'hydrure de zinc [P] et soit insertion rapide du carbonyle dans une liaison Zn-H (mécanisme C'1), soit mécanisme concerté de transfert d'hydrure impliquant le ligand diamine (mécanisme C'2) (voie a, schéma 137). D'autre part, nous avons montré qu'un excès de silane additionné sur les espèces [L] provoque la décooordination de la diamine et la réduction de Zn au niveau (0). Il faut donc que la réaction du carbonyle avec l'hydrure de zinc [P] soit très rapide.

schéma 137



Il est également possible, bien que nous ne l'ayons pas observé, que HZn(OMe) soit bien formé par addition de silane à Zn(OMe)_2 , peut-être également avec l'assistance du substrat, et que cet hydrure de Zn moins fortement agrégé puisse coordonner la diamine pour revenir à l'espèce **[P]** (voie **b**, schéma 137). Remarquons que les énantiosélectivités non nulles obtenues lors des réductions dans le méthanol ne peuvent s'expliquer que si l'étape énantiodéterminante n'a lieu qu'une fois la diamine coordonnée sur le zinc, c'est à dire l'espèce [diamine-Zn(H)OR] déjà formée. Ces constatations ne sont donc pas compatibles avec l'insertion du groupement carbonyle dans la liaison Zn-H d'un éventuel hydrure HZn(OMe) (voie **c**, schéma 137), réaction qui semblerait pourtant favorisée.

L'étude de l'influence du substrat dans le cycle catalytique, dernier composant de système réactionnel mis en jeu, serait donc une suite logique à apporter au travail déjà effectué.

Conclusion Générale

L'étude de l'hydrosilylation de composés carbonylés par des catalyseurs à base de Zn nous a permis de mettre en évidence la variabilité de ces systèmes selon le type de solvant employé. En milieu aprotique, l'association de diéthylzinc et de diamines permet la réduction d'alkylarylcétones avec de hautes chimio- et énantiosélectivités. L'étude de l'influence de la structure du ligand et la synthèse de nouvelles 1,2-diamines ont permis d'atteindre 91 % d'excès énantiomérique sur l'acétophénone. Cependant, l'étape finale d'hydrolyse, nécessaire dans le toluène, rend difficile la réduction de substrats polyfonctionnels.

Le système catalytique Zn/diamine/MeOH permet de contourner cette limitation. Une très large gamme de substrats est ainsi réduite en milieu protique lors d'une procédure simple en une étape, avec d'excellentes activités et chimiosélectivités sur les α - et β -cétoesters, les cétoamides et les imines, les énantiosélectivités restant toutefois modestes (48 % au mieux sur l'acétophénone). Des précurseurs catalytiques simples et peu chers, tels que Zn(OMe)₂ ou Zn(OH)₂ peuvent être employés à hauteur de 0,5-2 mol%, conduisant ainsi à un système de réduction chimiosélectif, efficace et compétitif.

L'aspect mécanistique de ces réactions en milieu aprotique/protique a été abordé par la synthèse d'éventuels intermédiaires catalytiques et par l'étude de leur réactivité au moyen d'expériences de suivi en RMN. Des complexes [diamine-Zn(OR)₂], isolés pour la première fois, ont en particulier été proposés pour expliquer la réactivité remarquable et inhabituelle de ce système dans les solvants protiques.

L'amélioration de l'énantiosélectivité sur le système dans le toluène est certainement encore possible. La modélisation moléculaire des espèces [ZnEt₂(diamine)] et des complexes d'insertions des groupements carbonyle dans la liaison Zn-N, probablement impliqués dans le cycle catalytique en milieu aprotique, pourrait permettre de mieux comprendre les interactions structure-activité mises en jeu. Des ligands sur-mesure pourraient alors être conçus. D'autre part, le système de réduction hautement chimiosélectif mis au point dans le méthanol présente une procédure extrêmement simple ainsi que de hautes activités même avec des diamines encombrées. Il pourrait alors être avantageusement appliqué à la catalyse supportée sur silice. Enfin, l'étude du mécanisme dans les solvants protiques est très intéressante d'un point de vue académique. Les espèces [diamine-Zn(OR)₂] pourraient en effet être impliquées dans d'autres types de réaction, comme l'alkylation d'aldéhydes par les organozinciques. Des expériences complémentaires impliquant le substrat cétonique pourraient permettre de préciser le rôle du groupement carbonyle lors de ces réductions et avancer ainsi dans la compréhension de ce mécanisme.

Partie Expérimentale

I. Matériel et analyses

Rampe

Les réactions mettant en jeu des espèces sensibles à l'air et à l'humidité, à savoir les tests catalytiques et les synthèses organométalliques, ont été réalisées sous atmosphère inerte à l'aide d'une rampe mixte vide-azote. Les expériences de suivis RMN ^1H ont été réalisées en tube de Young, et préparées en boîte à gants sous atmosphère d'azote ou par transfert de solvant sous rampe mixte vide-azote (azote U, Air Liquide).

Solvants

Les alcools (méthanol, éthanol, trifluoroéthanol, *tertiobutanol*) le dichlorométhane et le 1,4-dioxane ont été séchés sur CaH_2 sous azote et stockés en tube de Schlenk. Dans le cas des expériences de suivi RMN ^1H , le méthanol a été séché sur Mg, distillé et utilisé dans les heures suivantes. Le toluène, le pentane, l'éther diéthylique et le THF sont préalablement séchés sur CaCl_2 , déperoxydés par passage sur alumine basique activée puis distillés en présence de benzophénone sur amalgame sodium-potassium ($\text{Na/K} = 1/4$) pour le pentane, l'éther et le THF et sur sodium pour le toluène. Tous les solvants ont été préalablement dégazés par cycles répétés de congélation-décongélation sous vide avant utilisation.

Analyses

Les spectres RMN ont été obtenus sur un appareil BRUCKER AC 300 ou AC 200. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres RMN ^1H (300/200 MHz) et RMN ^{13}C (75,5/50,3 MHz) sont réalisés sauf indication contraire à 293 K et référencés par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutérié (CDCl_3 : δ $^1\text{H} = 7,25$; δ $^{13}\text{C} = 77,01$; C_6D_6 : δ $^1\text{H} = 7,15$; δ $^{13}\text{C} = 128,03$; $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$: δ $^1\text{H} = 7,01, 6,97, 2,08$; δ $^{13}\text{C} = 137,49, 128,87, 127,96, 125,13, 20,42$; CD_3OD : δ $^1\text{H} = 4,95, 3,1$; δ $^{13}\text{C} = 49,05$; D_2O : δ $^1\text{H} = 4,72$).

Les analyses CPG ont été réalisées sur un appareil Chrompack CP 9001 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne BPX5 (25 m \times 0,32 mm, SGE) ou d'une

colonne chirale Chirasil-DEX CB (25 m × 0,25 mm, Chrompack) alimentées respectivement avec de l'azote U et de l'hydrogène U comme gaz vecteur.

Les analyses HPLC ont été effectuées en utilisant un chromatographe Shimadzu SCL 6A équipé d'un détecteur UV (254 nm) et d'une colonne chirale Chiracel OJ (5 × 250 mm, Daicel) ou Chiracel OD (5 × 250 mm, Daicel).

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre JMS-700 M Station (JEOL) en électrospray par injection directe.

Les spectres IR sont obtenus à l'aide d'un spectromètre Nicolet 510 FTIR et sont exprimés en nombre d'onde (cm^{-1}).

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 343 à 25 °C dans une cellule de 1 dm.

Les microanalyses ont été effectuées sur un appareil LECO-CHNS 932.

II. Hydrosilylation de composés carbonylés et d'imines

II.1 Synthèses de substrats

Synthèses des α -cétoesters

Les substrats suivants ont été obtenus par méthylation des acides carboxyliques commerciaux correspondants.

2-oxo-3-phénylpropionate de méthyle (S11): une solution d'acide phénylpyruvique (4,0 g, 24,36 mmol) dans un mélange MeOH/toluène (40 mL/20 mL) contenant 2 mol% d'APTS (85 mg, 4 mmol) est portée à reflux dans un montage Dean-Stark pendant 20 h. La conversion totale de l'acide de départ est contrôlée par RMN ^1H . L'évaporation du solvant sous vide conduit à une huile jaune, purifiée par distillation sous pression réduite à 120 °C pour donner une huile incolore (m = 1,871 g, 43 %). - RMN ^1H (CDCl_3): δ = 7,80 (d, J = 7 Hz, 2H, arom.), 7,40-7,10 (m, 3H, arom.), 6,53 (s, 1H, CH éno), 6,48 (s, 1H, OH éno), 4,12 (s, 2H, CH_2), 3,91 (s, 3H, OCH_3 éno), 3,83 (s, 3H, OCH_3).

2-oxo-4-phénylbutyrate de méthyle (S12): Purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle = 5:1, Rf = 0,50). On obtient une huile incolore (m = 0,624 g, 30 %). - RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,40- 7,10 (m, 5H, arom.), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (t, J = 7,62 Hz, 2H, CH₂), 2,95 (t, J = 7,62 Hz, 2H, CH₂).

Synthèse du Benzoylacétate de méthyle (S3)

Nous avons suivi la procédure décrite.¹⁷² L'hydrure de sodium NaH (sèche, 95 % de pureté, 4,54 g, 187 mmol) est pesée en boîte à gants dans un tricol, placé ensuite sous azote. Un réfrigérant et une ampoule à brome lui sont raccordés. Le carbonate de diméthyle (14,5 mL, 172 mmol) puis l'éther anhydre sont ajoutés (45 mL) sous azote. L'acétophénone (10,0 mL, 85,83 mmol) dans de l'éther (40 mL) est ajoutée goutte à goutte sous agitation. L'ensemble est porté à reflux sous azote pendant 5 h. Après refroidissement, un mélange composé d'acide acétique (16 mL) et de glace (100 mL) est ajouté avec précaution. La phase organique est lavée à l'eau (2×75 mL) et séchée sur NaSO₄. L'élimination du solvant fournit une huile jaune, purifiée par distillation sous pression réduite à 120 °C pour donner une huile incolore (m = 12,22 g, 80 %). - RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,0 (d, J = 7,30 Hz, 2H, arom.), 7,70-7,30 (m, 3H, arom.), 5,61 (s, 1H, CH éno), 4,0 (s, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, OCH₃ éno), 3,72 (s, 3H, OCH₃).

Synthèses des cétoamides

N-benzylbenzenepropanamide (S19): Une solution d'acide phénylpyruvique (1,0 g, 6,1 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (50 mL) est refroidie à 0 °C sous agitation. La benzylamine, séchée sur KOH et distillée, puis la DCC (1,39 g, 6,74 mmol) sont ajoutées à cette température. L'ensemble est maintenu sous agitation pendant 2 h. La solution est filtrée pour éliminer la DCU précipitée, le filtrat est concentré sous pression réduite, puis repris dans le dichlorométhane (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution de Na₂CO₃ saturée (20 mL) puis à l'eau (2×20 mL). L'élimination du solvant fournit une huile jaune, purifiée par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle = 2:1, Rf = 0,50). On

¹⁷² Comble, L.; Jones, R.; Palmer, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1987**, 317.

obtient une huile incolore ($m = 572,8$ mg, 37 %). – RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,30$ (m, 10H, arom.), 4,52 (d, $J = 6,30$ Hz, 2H, NHCH_2), 4,25 (s, 2H, CH_2CO), 0,90 (m, 1H, NH).

2-oxo-*N*-(phénylméthyl)benzènepropanamide (S20):¹⁷³ Dans un bicol, une suspension de CAL (*Candida Antartica Lipase*) (1,38 g) dans le 1,4 dioxane anhydre (92 mL) est placée sous azote. Le benzoylacétate d'éthyle (2,0 mL, 11,5 mmol) et la benzylamine (séchée sur KOH, 1,3 mL, 11,5 mmol) sont ajoutés successivement. L'ensemble est maintenu à 30 °C, sous agitation à 250 tr/min pendant 5 jours. Une conversion de 60 % est obtenue. La suspension est filtrée, l'évaporation du solvant fournit une huile jaune, purifiée par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle = 2:1, $R_f = 0,13$). On obtient une huile incolore ($m = 390,3$ mg, 14 %). – RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,02$ (d, $J = 7,31$ Hz, 2H, arom.), 7,70-7,10 (m, 8H, arom.), 4,53 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H, NHCH_2), 4,0 (s, 2H, CH_2CO), 1,25 (s, 1H, NH).

Synthèses des imines

Ces substrats sont obtenus à partir des cétones (acétophénone ou cyclohexanone) et des amines (benzylamine ou aniline) correspondants.

***N*-benzylméthylphénylimine (S4):** Une solution d'acétophénone (3,0 mL, 25,75 mmol) et de benzylamine (10,0 mL, 91,5 mmol) sur tamis moléculaire 4 Å (15 g) dans le toluène est chauffé à reflux sous azote pendant 20 h. La conversion est suivie par RMN ^1H . Après conversion totale de l'acétophénone, la solution est filtrée sur célite, l'évaporation du solvant fournit une huile brune. La benzylamine en excès est éliminée par distillation sous pression réduite (120 °C). On obtient une huile orange, recristallisée à froid dans le pentane pour donner un solide brun ($m = 2,794$ g, 52 %). – RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,85$ (m, 2H, arom.), 7,40-7,10 (m, 8H, arom.), 4,74 (s, 2H, CH_2), 2,34 (s, 3H, CH_3).

***N*-(1-méthylbenzylidène)benzamine (S23):** On obtient un solide jaune pâle ($m = 2,567$ g, 58 %). – RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,0$ (m, 2H, arom.), 7,40-7,10 (m, 6H, arom.), 6,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, arom.), 2,27 (s, 3H, CH_3).

¹⁷³ Garcia, M. J.; Rebolledo, F; Gotor, V. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6935.

***N*-(1-cyclohexyléthylidène)benzamine (S24):** On obtient une huile jaune ($m = 0,976$ g, 78 %). - RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,30\text{-}7,10$ (m, 5H arom.), 4,52 (s, 2H, CH_2), 2,20-1,20 (m, 11H, Cy), 1,73 (s, 3H, CH_3).

***N*-(1-cyclohexyléthylidène)benzèneméthanamine (S25):** On obtient une huile brune ($m = 2,70$ g, 72 %). - RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,28$ (t, $J = 7,50$ Hz, 2H, arom.), 7,0 (t, $J = 7,30$ Hz, 1H, arom.), 6,65 (d, $J = 7,30$ Hz, 2H, arom.), 2,30 (m, 1H, Cy), 1,90-1,70 (m, 4H, Cy), 1,72 (s, 3H, CH_3), 1,40-1,20 (m, 6H, Cy).

Synthèse du chlorure de N,N-diméthyl-3-oxo-(2-thiényl) propylammonium (S9)

Le substrat **S9** est instable: l'amine libre a tendance à se condenser sur le carbonyle de l'acétylthiophène. Par conséquent, il sera préparé et conservé sous la forme protégée et stable du chlorure d'ammonium correspondant. La libération de l'amine se fera juste avant utilisation.¹⁷⁴

Le chlorure de diméthylammonium commercial est dissous dans un erlen dans la quantité minimale de chloroforme chaud. L'ensemble est plongé dans la glace permettant la précipitation de cristaux blancs. Ils sont filtrés, placés en tube de Schlenk, séchés sous pression réduite et stockés sous azote.

Le paraformaldéhyde (4,40 g, 150 mmol) est placé dans un ballon bicol sous azote muni d'un réfrigérant. Le chlorure d'ammonium purifié (5,2 g, 64 mmol) est pesé en boîte à gants dans un Schlenk puis placé sous azote et dissous dans l'éthanol anhydre (30 mL). La solution résultante est transférée sous azote par canule dans le bicol. L'acétylthiophène (7,1 mL, 65 mmol) et quelques gouttes d'HCL concentré sont ajoutés au mélange. L'ensemble est laissé sous agitation à reflux pendant 20 h. Le chlorure d'ammonium attendu cristallise à froid sous forme de cristaux blancs, qui sont filtrés et lavés à l'éthanol froid puis séchés sous vide ($m = 13,02$ g, 81 %). - RMN ^1H (D_2O): $\delta = 7,90$ (m, 1H, arom.), 7,80 (m, 2H, arom.), 3,50 (m, 4H, CH_2), 2,73 (s, 6H, CH_3).

Le chlorure d'ammonium précédemment synthétisé (5 g, 24 mmol) est dissous dans une solution de NaOH aqueuse (1M, 20 mL). La phase organique est extraite au dichlorométhane (3×20 mL), l'évaporation du solvant fournit une poudre blanche ($m = 8,74$ g, 65 %). - RMN

¹⁷⁴ Constable, E. C.; Henney, R. P. G.; Tocher, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 16, 2467.

^1H (CDCl_3): $\delta = 7,65$ (dd, $J = 5,66$ Hz, $8,04$ Hz, 1H, arom.), $7,55$ (dd, $J = 7,56$ Hz, $5,66$ Hz, 1H, arom.), $7,15$ (m, 1H, arom.), $3,0$ (m, 4H, CH_2), $2,7$ (t, $J = 7,0$ Hz, 6H, CH_3).

Synthèse du (*R*)-5-hydroxy-3-oxohexanoate de tertibutyle (S29)

L'isopropylamine (séchée sur KOH, 7,0 mL, 49,5 mmol) est placée sous azote en solution dans le THF anhydre (100 mL) dans un tricol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome. La solution est refroidie à -78 °C sous agitation, *n*BuLi (29 mL d'une solution à 1,6 M dans l'hexane, 46 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette température. Une solution préalablement dégazée d'acétate de tertibutyle (6,2 mL, 46,0 mmol) dans le THF (10 mL), puis après 15 min une solution préalablement dégazée de (*R*)-5-hydroxybutyrate d'éthyle (2,0 mL, 15,0 mmol) dans le THF (10 mL) sont ajoutées goutte à goutte sous azote à -78 °C. La solution est alors lentement ramenée à -50 °C, et maintenue à cette température pendant 1h30. De l'eau glacée est ensuite doucement ajoutée à -15 °C. La phase organique est extraite à l'éther (2×50 mL), puis lavée avec une solution de NaHCO_3 saturée (100 mL) puis à l'eau (2×50 mL) et séchée sur NaSO_4 . L'évaporation du solvant fournit une huile jaune, purifiée par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/heptane = 1:1, $R_f = 0,66$) pour donner une huile incolore ($m = 1,833$ g, 60 %). – RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,24$ (m, 1H, CHOH), $3,36$ (s, 2H, CH_2COO), $2,90$ (s large 1H, OH), $2,72$ (dd, $J = 17,42$ Hz, $8,81$ Hz, 1H, CHH-CHOH), $2,62$ (dd, $J = 17,43$ Hz, $3,32$ Hz, 1H, CHH-CHOH), $1,46$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)$), $1,20$ (d, 3H, $J = 6,36$ Hz, CH_3).

II.2. Obtention de témoins racémiques

Les réductions des substrats par NaBH_4 ont été réalisées afin d'obtenir des témoins racémiques, utilisés pour la mise au point des conditions d'analyses chromatographiques.

Réduction par NaBH_4 dans les alcools

Dans le cas des cétoesters, la réduction est effectuée dans l'alcool correspondant (méthanol pour les esters méthyliques, éthanol pour les esters éthyliques) afin d'éviter toute

transestérification. Pour les cétones simples, les cétoamides et les imines, le méthanol a été utilisé.

Le substrat (5,0 mmol) est dissous dans l'alcool adéquat (15 mL) et placé sous agitation à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le borhydrure de sodium (6,0 mmol) est ajouté par petites quantités au mélange. L'ensemble est agité à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 15 min, puis est ramené à température ambiante. Après élimination de l'alcool, le milieu est repris au dichlorométhane (20 mL) et lavé à l'eau (2×20 mL). Le séchage de la phase organique sur MgSO_4 puis l'évaporation du solvant fournit le produit attendu (contrôle par RMN ^1H) utilisé sans autre purification pour l'identification chromatographique.

(±)-2-chloro-(1-phényléthanol) (A5): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,40\text{-}7,39$ (m, 5H, arom.), 4,83 (m, 1H, *CHOH*), 3,60 (m, 2H, *CH*₂), 2,94 (s, large, 1H, *OH*).

(±)-1,1,1-trifluoro-(1-phényléthanol) (A6): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,30\text{-}7,50$ (m, 5H, arom.), 4,94 (q, $J = 6,80$ Hz, 1H, *CHOH*), 2,9 (s, 1H, *OH*).

(±)-2-(1-hydroxyéthyl)pyridine (A7): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,48$ (d, $J = 7,62$ Hz, arom.), 7,28 (dt, $J = 1,91$ Hz, $J = 7,50$ Hz, 1H, arom.), 7,28 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H, arom.), 7,15 (t, $J = 3,90$ Hz, 1H, arom.), 4,86 (m, 1H, *CHOH*), 4,52 (s large, 1H, *OH*), 1,47 (d, $J = 6,72$ Hz, *CH*₃CH).

(±)-2-(1-thiénylethanol) (A8): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,20$ (m, 1H, arom.), 6,89 (m, 2H, arom.), 5,0 (m, 1H, *CHOH*), 3,6 (s large, 1H, *OH*), 1,53 (d, $J = 6,30$ Hz, 3H, *CH*₃).

(±)-2-hydroxy-3-phénylpropionate de méthyle (A11): $\delta 7,40\text{-}7,0$ (m, 5H, arom.), 4,53 (m, 1H, *CHOH*), 3,76 (s, 3H, *OCH*₃), 3,0 (m, 2H, *CH*₂).

(±)-2-hydroxy-4-phénylbutyrate de méthyle (A12): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,20\text{-}7,10$ (m, 5H, arom.), 4,21 (q, $J = 4,32$ Hz, 1H, *CHOH*), 3,75 (s, 3H, *OCH*₃), 3,0 (s large, 1H, *OH*), 2,78 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H, *CH*₂), 2,20-2,0 (m, 2H, *CH*₂CH(*OH*)).

(±)-2-hydroxy-4-phénylbutyrate d'éthyle (A13): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,30-7,10$ (m, 5H, arom.), 4,34 (m, 3H, $\text{CHOH} + \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2,77 (t, $J = 8,26$ Hz, 2H, CH_2), 2,20-2,0 (m, 2H, CH_2), 1,28 (t, $J = 7,30$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

(±)-N-benzylméthylbenzylamine (A4): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,40-7,20$ (m, 10H, arom.), 3,85 (q, $J = 6,76$ Hz, 1H, CHNH), 3,73 (d, $J = 4,82$ Hz, 2H, CH_2NH), 1,67 (s, large, 1H, NH), 1,42 (d, $J = 6,76$ Hz).

(±)-N-phénylméthylphénylimine (A23): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,51$ (m, 5H, arom.), 7,23 (t, $J = 8,52$ Hz, 2H, arom.), 6,69 (t, $J = 8,51$ Hz, 1H, arom.), 6,51 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H, arom.), 4,64 (q, $J = 6,73$ Hz, 1H, CHNH), 4,12 (s, large, 1H, NH), 1,62 (d, $J = 6,73$ Hz, 3H, CH_3).

(±)-N-(1-cyclohexyléthyl)benzèneméthanamine (A24): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,40$ (m, 5H arom.), 3,68 (m, 1H, CHNH), 2,52 (s, 1H, NH), 1,90-0,9 (m, 12H, Cy), 1,09 (d, $J = 5,45$ Hz, CH_3).

(±)-(±)-N-(1-cyclohexyléthyl)benzènamine (A25): RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,15$ (t, $J = 7,92$ Hz, 2H arom.), 6,70-6,50 (m, 3H arom.), 3,51 (s, 1H, CHNH), 3,31 (m, CHNH), 1,86-1,63 (m, 5H, Cy), 1,49-1,40 (m, 1H, Cy), 1,11 (d, $J = 6,42$ Hz, CH_3), 1,28-0,9 (m, 5H, Cy).

Réduction NaBH_4 dans THF/eau

Cette méthode a été utilisée pour la réduction du benzoylacétate de méthyle et du benzoylacétate d'éthyle.

(±)-3-hydroxy-3-phénylpropionate de méthyle (A3): Une solution de borhydure de sodium (0,19 g, 5,0 mmol) dans H_2O (6 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de benzoylacétate de méthyle (1,0 mL, 6,47 mmol) dans le THF (11 mL) refroidie à -10 °C. Après agitation à cette température pendant 1 h, de l'acide acétique (0,8 mL) et ensuite de l'éther (25 mL) sont ajoutés. La solution est lavée avec de l'eau (3×15 mL), séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,30$ (m, 5H, arom.), 5,09 (q, $J = 4,42$ Hz, 1H, CHOH), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 2,73 (m, 2H, CH_2).

(±)-3-hydroxy-3-phénylpropionate d'éthyle (A15): RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,30 (m, 5H, arom.), 5,10 (q, *J* = 4,43 Hz, 1H, CHOH), 4,23 (q, *J* = 7,33 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,39 (s, 1H, OH), 2,72 (m, 2H, CH₂), 1,23 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H, CH₃).

II.3. Synthèses des ligands

Ligands R-ebpe

Ces ligands sont obtenus suivant la méthode décrite dans la bibliographie.¹⁴⁷

(R,R)-N,N'-éthylènebis(1-phényléthylamine) (ebpe, 2a): le 1,2-dibromoéthane (0,9 mL, 2,0 g, 10,6 mmol) est ajouté goutte-à-goutte en 30 min à la (R)-1-phényléthylamine (5,1 g, 42,3 mmol) chauffée à 130 °C. Le mélange est agité 30 min à cette température, puis ramené à 80 °C. Une solution de KOH (45 % aq., 3,40 g) est ajoutée, permettant la précipitation de KBr. La phase organique est distillée sous pression réduite avec un appareil bulle-à-bulle pour récupérer d'abord l'amine simple en excès (70 °C, m = 1,42 g, 60 %) et le produit désiré sous forme d'une huile incolore (130 °C, m = 2,384 g, 80 %).- RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,20-7,0 (m, 10H, arom.), 3,52 (qd, *J* = 6,68 Hz, 2,86 Hz, 2H, -NH-CH(Ph)CH₃), 2,39 (s, 4H, CH₂), 1,31 (s, 2H, NH), 1,20 (d, *J* = 5,73 Hz, 6H, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 146,7 (C arom.), 128,3 (C arom.), 127,4 (C arom.), 126,9 (C arom.), 58,7 (-NH-CH(Ph)CH₃), 48,0 (CH₂), 24,9 (CH₃).

(R,R)-N,N'-éthylènebis(1-naphtyléthylamine) (2b) : On obtient une huile jaune (m = 3,190 g, 79 %). - RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,14 (m, 2H, arom.), 7,85 (m, 2H, arom.), 7,77 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H, arom.), 7,67 (d, *J* = 7,08 Hz, 2H, arom.), 7,50-7,40 (m, 16H, arom.), 4,52 (q, *J* = 6,33 Hz, 2H, -NH-CH(Ar)CH₃), 2,67 (s, 4H, CH₂), 1,50 (d, *J* = 6,60 Hz, 6H, CH₃). - RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 141,1 (C arom.), 133,9 (C arom.), 131,2 (C arom.), 128,8 (C arom.), 127,1 (C arom.), 125,6 (C arom.), 125,5 (C arom.), 125,21 (C arom.), 122,9 (C arom.), 122,8 (C arom.), 53,5 (-NH-CH(Ar)CH₃), 47,4 (CH₂), 23,6 (CH₃).

(R,R)-N,N'-éthylènebis(1-(p-chloro)-phényléthylamine) (2c) : On obtient une huile incolore (m = 2,134 g, 57 %). - RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,15 (m, 8H, arom.), 3,51 (q, *J* = 6,33 Hz,

$CHCH_3$), 2, 37 (m, 4H, CH_2), 1,60 (s large, 2H, NH), 1,17 (d, $J = 6,33$ Hz, 6H, CH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): $\delta = 144,5$ (C arom.), 132,1 (C arom.), 128,4 (C arom.), 127,9 (C arom.), 57,6 (NH-CH(4-ClC₆H₄)CH₃), 47,3 (CH_2), 24,5 (CH_3).

(R,R)-N,N'-éthylènebis(1-cyclohexyléthylamine) (2d) : On obtient une huile incolore (m = 1,80 g, 60 %). - RMN 1H ($CDCl_3$): $\delta = 2,74$ (m, 2H, NH-CH(Cy)CH₃), 2,52 (m, 4H, NHCH₂), 1,70-1,60 (m, 7H, 2H NH + 5H CH (Cy)), 1,40-1,0 (m, 4H, CH_2 (Cy)), 0,95 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H, CH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): $\delta = 57,8$ (NH-CH(Cy)CH₃), 47,3 (CH_2), 42,9 (CH (Cy)), 29,8 (CH_2 (Cy)), 28,1 (CH_2 (Cy)), 26,7 (CH_2 (Cy)), 26,4 (CH_3).

(R,R)-N,N'-propylènebis(1-phényléthylamine) (3) : le même mode opératoire avec le 1,3-dichloropropane permet d'obtenir le ligand souhaité sous forme d'une huile incolore (m = 2,87 g, 96 %). - RMN 1H ($CDCl_3$): $\delta = 7,40$ -7,30 (m, 10H, arom.), 3,72 (q, $J = 6,36$ Hz, 2H, NH-CH(Ph)CH₃), 2,60-2,40 (m, 4H, CH_2 NH), 1,70-1,60 (m, 2H, CH_2), 1,34 (d, $J = 6,09$ Hz, 6H, CH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): $\delta = 145,8$ (C arom.), 128,4 (C arom.), 126,8 (C arom.), 126,6 (C arom.), 58,5 (NH-CH(Ph)CH₃), 46,4 (CH_2 NH), 30,4 (CH_2), 24,4 (CH_3).

(S,S)-N,N'-diméthyl-N,N'-éthylènebis(1-phényléthylamine) (17): La (S,S)-ebpe (302 mg, 1,12 mmol) est placée à reflux dans une solution aqueuse de formaldéhyde (37 % aq., 0,3 mL, 5,63 mmol) pendant 18 h. La solution résultante est concentrée sous vide et rendue basique par ajout de NaOH (2M). La phase organique est extraite avec $CHCl_3$ (20 mL), lavée avec une solution de NaCl saturée (2x20 mL) et séchée sur $NaSO_4$. L'évaporation du solvant fournit une huile jaune purifiée par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole/méthanol = 15:3:0,5) pour donner une huile incolore (m = 215,7 mg, 51 %). - RMN 1H ($CDCl_3$): $\delta = 7,40$ -7,20 (m, 10H, arom.), 3,52 (q, $J = 6,98$ Hz, 2H, $CHCH_3$), 2,60-2,30 (m, 4H, CH_2), 2,15 (s, 6H, NCH_3), 1,32 (d, $J = 6,98$ Hz, 6H, CH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): $\delta = 143,7$ (C arom.), 128,0 (C arom.), 127,9 (C arom.), 127,6 (C arom.), 126,6 (C arom.), 63,6 (N-CH(Ph)CH₃), 52,2 (CH_2), 39,1 (NCH_3), 18,5 (CH_3).

(R,R)-N,N'-(1-phényléthylamine)-1,2-bisaniline (7)

Cette synthèse a été effectuée selon une méthode décrite dans la bibliographie.¹⁵²

Le précurseur catalytique Pd₂(dba)₃ (36 mg, 0,04 mmol) et le ligand (*R*)-Binap (50 mg, 0,08 mmol) sont pesés en boîte à gants dans un Schlenk équipé d'une valve rotaflo, placés ensuite sous azote et mis en suspension dans le toluène (5 mL). L'ensemble est chauffé 15 min à 130 °C, puis entré de nouveau en boîte à gants, où NaOtBu (384 mg, 4,0 mmol) est ajouté. Une solution de 1-phényléthylamine (0,64 mL, 4,96 mmol) et de 1,2-dibromobenzène (0,12 mL, 1,0 mmol) dans le toluène (2 mL) est ajoutée au mélange. L'ensemble est laissé sous agitation à 135 °C pendant 2 h. Après retour à température ambiante, la solution est diluée avec de l'éther (10 mL) et filtrée sur célite. Le filtrat est concentré pour donner une huile jaune claire, mélange de produit monosubstitué halogéné ou déshalogéné et de diamine attendue. Une purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/pentane = gradient de 5:95 à 50:50, R_f pour 23 % dichlorométhane: 0,5) fournit le produit recherché sous forme d'une huile violette (m = 60 mg, 19 %). - RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,42 (m, 4H, arom.), 7,34 (m, 4H, arom.), 7,23 (m, 2H, arom.), 6,65 (m, 2H, arom.), 6,55 (m, 2H, arom.), 4,52 (q, *J* = 6,65 Hz, 2H, CH), 1,63 (d, *J* = 6,65 Hz, 6H, CH₃).

Ligands ebpe-dpen

Ces synthèses ont été effectuées par Gianluca Martelli, étudiant en thèse sous la direction du Prof. Savoia. Les modes opératoires plus détaillés et les caractérisations pour les ligands **8a** et **8b** sont par ailleurs décrits dans une publication.¹⁵⁶

A une solution de *bisimine* **9** (1,32 g, 5 mmol) dans le THF anhydre (20 mL) refroidie à – 78 °C sous azote est ajouté en 30 min l'organolithien correspondant (12,5 mmol). Après 1 h d'agitation, de l'eau dégazée (10 mL) est ajoutée et la phase organique est extraite avec de l'éther (3×20 mL), séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide pour donner une huile. Les diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice avec des éluants cyclohexane/acétate d'éthyle.

(1*R*,2*R*)- et (1*S*,2*S*)-1,2-di(2-méthoxyphényl)-*N,N'*-bis[(*S*)-1-phényléthyl]-1,2-diamino-éthane (8c): A une suspension de copeaux de magnésium (1,22 g, 50,2 mmol) dans le THF (10,0 mL) sous argon est ajouté une quantité catalytique de diiode et du 2-bromoanisole (1,6 mL, 12,9 mmol). Après le départ de la réaction de Grignard, une solution de 2-bromoanisole (4,0 mL, 32,3 mmol) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte pendant 10 min. La suspension est agitée 20 min à température ambiante, puis chauffée à 60 °C pendant 1 h. Le

réactif de Grignard ainsi obtenu est ajouté en 15 min à une solution de 1,2-diimine (3,96 g, 15,0 mmol) dans le THF (30 mL) à 0 °C. Le mélange est agité 1 h à 0 °C, puis à température ambiante pendant 1 h et quenché avec de l'eau (20 mL). La phase organique est extraite avec Et₂O (3×20 mL), séchée sur Na₂SO₄. L'évaporation du solvant donne une huile (m = 6,28 g). Les analyses RMN ¹H indiquent la présence de diastéréoisomères (*R,R*) et (*S,S*) dans un ratio 68/32, le diastéréoisomère (*R,S*) n'a pas pu être observé. De plus, une grande quantité de 1-phényléthylamine, formé par hydrolyse de la diimine de départ ou de l'intermédiaire α-amino-imine est présent. Les diastéréoisomères sont obtenus purs par chromatographie sur gel de silice (mélanges cyclohexane/acétate d'éthyle). L'isomère (*R,R*) a de plus été purifié par recristallisation dans MeOH pour donner un solide blanc.

(*R,R*): (m = 1,17 g, 19 %). - m.p. 96-98 °C - $[\alpha]_{20}^D = -179,6$ (c = 0,73, CHCl₃) - IR (neat) ν_{\max} 3305, 3061, 3025, 1599, 1586, 1490, 1463, 1368, 1242, 753, 700 cm⁻¹ - RMN ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,34-7,13$ (m, 10H, Ph), 7,13-6,97 (m, 4H, Ar), 6,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 3,92 (s, 2H, NCHCHN), 3,42 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H, CHCH₃), 3,36 (s, 6H, OCH₃), 2,35 (s large, 2H, NH), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H, CHCH₃).

(*S,S*): (m = 0,69 g, 11%). - $[\alpha]_{20}^D = 26,8$ (c = 0,57 CHCl₃) - IR (neat) ν_{\max} 3296, 3060, 3027, 1599, 1490, 1463, 1243, 1029, 753, 700 cm⁻¹ - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,32-7,08$ (m, 12H, Ph et Ar), 7,0 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar), 6,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 4,41 (s, 2H, NCHCHN), 3,64 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H, CHCH₃), 3,51 (s, 6H, OCH₃), 2,30 (s large, 2H, NH), 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H, CHCH₃).

Ligands Ar-dpen

(1*R*,2*R*)-1,2-di(2-méthoxyphényl)-1,2-diaminoéthane (10b): Un mélange de (*R,R*)-diamine secondaire **8c** (1,41g, 2,9 mmol), HCO₂NH₄ (3,70 g, 58,7 mmol) et Pd/C 10 % (1,00 g) dans l'éthanol (40 mL) est chauffé à reflux sous argon pendant 10 h. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur Célite et lavé à l'éthanol. L'évaporation du solvant fournit une huile jaune, reprise dans le dichlorométhane (20 mL). Une solution aqueuse de NaOH (pH 11, 10 mL) est ajoutée, le mélange est agité 5 min et la phase organique est extraite avec du dichlorométhane (3×20 mL), de la saumure (20 mL), séchée sur NaSO₄ et concentrée sous pression réduite pour donner la (*R,R*)-1,2-diamine primaire (m = 0,59 g, 75 %). Le composé est pur à 95 % d'après la RMN ¹H et n'a pas été davantage purifié. $[\alpha]_{20}^D = +55,7$ (c = 0,89, CHCl₃) - IR (neat) ν_{\max} 3364, 3297, 3072, 3029, 3000, 1600, 1487, 1368, 1235, 1109, 1036,

746 cm^{-1} - RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,28-7,07$ (m, 4H, Ar), 6,88-6,73 (m, 4H, Ar), 4,46 (s, 2H, NCHCHN), 3,79 (s, 6H, OCH_3), 1,83 (s large, 4H, NH_2).

(1*S*,2*S*)-1,2-di(2-méthoxyphényl)-1,2-diaminoéthane (10b): Composé obtenu de manière analogue à partir de la (*S,S*)-diamine secondaire (**8b**) (0,69 g, 1,4 mmol) avec HCO_2NH_4 (2,24 g, 35,5 mmol) et Pd/C (0,58 g) dans l'éthanol (18 mL) à reflux pendant 10 h. La purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (mélanges acétate d'éthyle/méthanol) conduit à la (*S,S*)-diamine sous forme d'une huile jaune ($m = 0,13$ g, 34 %). $[\alpha]_{20}^D = -52,1$ ($c = 0,6$, CHCl_3).

(1*R*,2*R*)-1,2-di(2-méthoxyphényl)-*N,N'*-dibenzoyl-1,2-diaminoéthane (11b): A une solution de le (*R,R*) diamine primaire **10b** (0,35 g, 1,3 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (10 mL) refroidi à 0°C sous argon est ajouté la triéthylamine (0,45 mL, 3,3 mmol), le chlorure de benzoyle (0,38 mL, 3,3 mmol) et une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine. Après 5 min, le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant 5 h. On ajoute de nouveau de la triéthylamine (90 μL , 0,7 mmol) et le chlorure de benzoyle (75 μL , 0,7 mmol), le mélange est agité une nuit. On ajoute ensuite HCl (2N) jusqu'à se placer au pH 4, puis H_2O (5 mL). La phase organique est extraite avec de l'éther (3x5 mL), lavée avec de la saumure (10 mL) séchée sur NaSO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner une huile orange. Elle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (mélanges cyclohexane/acétate d'éthyle). On obtient l'amide pure sous forme de cristaux jaunes ($m = 0,35$ g, 56 %). m.p. 76-78 °C - $[\alpha]_{20}^D = -5,7$ ($c = 0,88$, CHCl_3) - IR (KBr) ν_{max} 3433, 3300 large, 3062, 3029, 3007, 1638, 1524, 1488, 1291, 1247, 1021, 692 cm^{-1} - RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,98$ (m, 2H, NH), 7,76 (m, 4H, Ph), 7,52-7,33 (m, 6H, Ph), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ar), 6,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H, Ar), 6,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, Ar), 5,94 (dd, $J = 2,6$ et 6,2 Hz, NCHCHN), 3,96 (s, 6H, OCH_3).

(1*S*,2*S*)-1,2-di(2-méthoxyphényl)-*N,N'*-dibenzoyl-1,2-diaminoéthane (11b): La même procédure a été appliquée avec la (*S,S*)-diamine primaire **10b** (0,13 g, 0,5 mmol) pour donner la *N,N'*-dibenzoyldiamine comme un solide cristallin. ($m = 0,09$ g, 38 %). m.p. 76-78 °C - $[\alpha]_{20}^D = +8,1$ ($c = 0,25$, CHCl_3).

(1*R*,2*R*)-1,2-di(2-méthoxyphényl)-*N,N'*-dibenzyl-1,2-diaminoéthane (1*b*): A une solution de BH₃-Me₂S (170 µL, 1,7 mmol) dans le THF (4 mL) refroidie à 0 °C sous argon est lentement ajoutée une solution de (*R,R*)-dibenzoyldiamine **1*b*** (0,26 g, 0,5 mmol) dans le THF (4 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 h, puis quenché à 0 °C avec NaOH aq. La phase organique est extraite avec de l'éther (3×7 mL), séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite pour donner une huile jaune. La *N,N'*-dibenzoyldiamine pure est obtenue après purification par chromatographie sur gel de silice (mélanges cyclohexane/acétate d'éthyle) sous forme d'une huile jaune (m = 0,11 g, 44 %). - $[\alpha]_{20}^D = -26,8$ (c = 1,32, CHCl₃) - RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 7,34-7,16 (m, 12H, Ar et Ph), 7,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar), 6,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 4,24 (s, 2H, NCHCHN), 3,57 (qAB, *J* = 13,2 Hz, 4H, NCH₂), 3,53 (s, 6H, OCH₃), 2,51 (s large, 2 H, NH).

(1*R*,2*R*)-1,2-di(2,5-diméthoxyphényl)-1,2-diaminoéthane (10*c*): Un mélange de (*R,R*)-diamine secondaire **10*c*** (1,37 g, 2,5 mmol), HCO₂NH₄ (1,64 g, 26,1 mmol) et Pd/C 10 % (0,88 g) dans l'éthanol (70 mL) sous argon est chauffé à reflux pendant 7 h. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur Célite et lavé à l'éthanol. L'évaporation du solvant fournit une huile jaune, reprise dans le dichlorométhane (20 mL). Une solution aqueuse de NaOH (pH > 11, 20 mL) est ajoutée, le mélange est agité 5 min et la phase organique est extraite avec du dichlorométhane (3×15 mL), avec de la saumure (20 mL), séchée sur NaSO₄ et concentrée sous pression réduite pour donner la (*R,R*)-1,2-diamine primaire sous forme d'une huile jaune (m = 0,64 g, 77 %). - $[\alpha]_{20}^D = +51,2$ (c = 0,64, CHCl₃) - IR (neat) ν_{\max} : 3374, 332, 13072, 1595, 1589, 1498, 1221, 1179, 1158, 1047, 871, 804, 753 cm⁻¹ - RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 6,88 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H, Ar), 6,71 (m, 4H, Ar), 4,45 (s, 2H, NCHCHN), 3,77 (s, 6H, OCH₃), 3,73 (s, 6H, OCH₃), 1,65 (s large, 4H, NH₂).

(1*S*,2*S*)-1,2-di(2,5-diméthoxyphényl)-1,2-diaminoéthane (10*c*): ce composé est obtenu de façon similaire à partir de la (*S,S*)-diamine secondaire (0,70 g, 1,3 mmol), HCO₂NH₄ (1,11 g, 17,6 mmol) et 5% Pd/C (0,60 g) dans l'éthanol (40 mL) et chauffé à reflux pendant 13 h. Dans ce cas cependant un mélange (0,32 g) contenant la (*S,S*)-1,2-diamine et de façon prédominante (64 %) un produit secondaire non identifié et non séparable a été obtenu.

(1*R*,2*R*)-1,2-di(2,5-diméthoxyphényl)-*N,N'*-dibenzyl-1,2-diaminoéthane (1*c*): A une solution de (*R,R*)-diamine primaire **10*c*** dans de l'éthanol fraîchement distillé (18 mL) est

ajouté sous argon K_2CO_3 (1,03 g, 7,5 mmol), KI (0,04 g). Une solution de bromure de benzyle (0,32 mL, 2,7 mmol) dans l'éthanol (5 mL) est ajoutée lentement. Le mélange est agité pendant 6 jours à température ambiante avant l'ajout de NaOH aq. (pH 11, 10 mL). La phase organique est extraite avec Et_2O (3×20 mL), lavée à la saumure (10 mL), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner une huile jaune. La diamine pure est obtenue après purification par chromatographie sur gel de silice (mélanges cyclohexane/acétate d'éthyle) sous forme d'une huile jaune ($m = 0,14$ g, 15 %). - $[\alpha]_{20}^D = -9.7$ ($c = 0,51$, $CHCl_3$) - RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,40-7,18$ (m, 10H, Ph), 6,88 (m, 2H, Ar), 6,64 (dd, $J = 8,7$ and $3,0$ Hz, 2H, Ar), 6,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, Ar), 4,22 (s, 2H, $NCHCHN$), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 3,58 (qAB, $J = 13,2$ Hz, 4H, NCH_2), 3,52 (s, 6H, OCH_3), 2,48 (s large, 2H, NH).

(1*S*,2*S*)-1,2-di(2,5-diméthoxyphényl)-*N,N'*-dibenzyl-1,2-diaminoéthane (1c): la même procédure est appliquée à partir de la (*S,S*)-diamine primaire (0,29 g, 0,9 mmol) avec EtOH (10 mL), K_2CO_3 (0,57 g, 4,1 mmol), KI (0,02 g) et le bromure de benzyle (0,22 mL, 1,8 mmol). La diamine est obtenue sous forme d'une huile jaune ($m = 0,04$ g, 6 %). - $[\alpha]_{20}^D = +9.7$ ($c = 0,57$, $CHCl_3$).

II.4. Procédures de réduction

Systeme $ZnEt_2$ /diamine/toluène

A une solution de diamine (0,055 mmol) dans le toluène (2,5 mL) préalablement dégazée et placée sous azote sont ajoutés successivement le diéthylzinc (0,05 mL d'une solution à 1,1 M dans le toluène), le substrat (2,75 mmol) et le PMHS (0,21 mL, 3,33 mmol). L'ajout du silane constitue le temps initial de la réaction. La réaction est suivie par analyse CPG d'échantillon de 0,1 mL hydrolysés. Les cétones simples sont hydrolysées en 1 h par addition de 0,1 mL de KOH (45 % en masse), et extraction de la phase organique dans l'éther diéthylique (0,5 mL). Les α -cétoesters sont hydrolysés en 1 h par addition de 1 mL de MeOH/APTS (0,1 %).

Système $ZnEt_2$ /diamine/MeOH

A une solution de diamine (0,055 mmol) dans le toluène (0,5 mL) préalablement dégazée et placée sous azote sont ajoutés successivement le diéthylzinc (0,05 mL d'une solution à 1,1 M dans le toluène), le substrat (2,75 mmol), le méthanol (2,0 mL) et le PMHS (0,36 mL, 5,5 mmol). L'ajout du silane constitue le temps initial de la réaction. La réaction est suivie par analyse CPG directe d'échantillons de 0,1 mL.

Procédure d'obtention d' α -hydroxycétoesters et d'hydroxyamides isolés : Après conversion totale du substrat, l'évaporation du solvant fournit une pâte blanche qui sera précipitée par addition de pentane (2,0 mL). Le PMHS méthanolysé, identifié par RMN 1H et ^{13}C , reste soluble dans le pentane, tandis que le produit de la réaction précipite dans ce solvant. Le précipité résultant est filtré, lavé avec une quantité minimale de pentane et séché sous pression réduite pour donner les α -hydroxycétoesters et α -hydroxycétoamides attendus (rdt = 67 %, 97 %, 98 % pour **S2**, **S12**, **S14**).

II.5. Conditions d'analyse – Suivi chromatographique

La conversion de la réaction catalytique a été généralement suivie par CPG sur la colonne non chirale BPX5 (0,2 bar N_2 , sauf précision) ou par RMN. L'excès énantiomérique a été déterminé par polarimétrie, par HPLC chirale sur une colonne Chiracel OD ou Chiracel OJ ou plus généralement par CPG chirale sur une colonne Chirasil-DEX CB (0,75 bar H_2 , sauf précision).

La 2-(1-hydroxyéthyl)pyridine a dû être dérivée en esters trifluoroacétique. L'échantillon prélevé, éventuellement hydrolysé, est évaporé sous vide afin d'éliminer le solvant et repris avec du dichlorométhane (1 mL) ; de l'anhydride trifluoroacétique (TFA) (0,2 mL) est ajouté et l'ensemble est agité 15 min.

La diastéréosélectivité du 3,5-dihydroxyhexanoate de *tertiobutyle* (**A29**) est contrôlée par analyse CPG sur la colonne non chirale BPX5 des acétonides correspondants : un échantillon (0,5 mL) est ajouté à une solution d'APTS dans le diméthoxypropane (5,0 mL, 3.10^{-3} M). L'ensemble est mis à reflux à 90 °C pendant 4 h. La formation des acétonides est suivie par CPG, les excès diastéréosélectifs sont calculés à conversion totale.

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

Acétophénone / 1-phényléthanol

BPX5 70 °C: S 10,12 min, P 9,76 min

Chirasil-DEX CB 115 °C : (R)-(+), 5,92 min, (S)-(-) 6,43 min

α -Chloroacétophénone / 2-chloro-(1-phényléthanol)

BPX5 130°C: S 3,41 min, P 3,06 min

Chirasil-DEX CB 115 °C: (S)-(+), 11,25 min, (R)-(-) 12,22 min.

1,1,1-trifluoroacétophénone / 1,1,1-trifluoro-(1-phényléthanol)

BPX5,70°C: S 2,29 min, P 7,22 min

Chirasil-DEX CB 115 °C: (S)-(+), 11,03 min, (R)-(-) 11,78 min.

2-Acétypyridine / 2-(1-hydroxyéthyl)pyridine

BPX5 75°C: S 5,53 min, P 7,08 min

Chirasil-DEX CB 90 °C, dérivé TFA : (R)-(+)- 4,88 min, (S)-(-)- 5,19 min

2-Acétylthiophène / 2-(1-thiényléthanol)

BPX5 70°C: S 9,76 min, P 7,74 min

Chirasil-DEX CB 115 °C: (R)-(+), 6,69 min, (R)-(-) 7,24 min.

Phénylglyoxylate de méthyle / mandélate de méthyle

BPX5 70°C: S 6,41 min, P 5,29 min

Chirasil-DEX CB 125 °C: (R)-(-) 9,5 min, (S)-(+), 9,9 min

2-oxo-3-phénylpropionate de méthyle / 2-hydroxy-3- phénylpropionate de méthyle

BPX5 120 °C: S 5,53 min – 8,32 min (équilibre céto-énolique), P 7,45 min

Chirasil-DEX CB 125 °C: (R)-(-) 15,80 min, (S)-(+), 17,81 min.

2-oxo-4-phénylbutyrate de méthyle / 2-hydroxy-4-phénylbutyrate de méthyle

BPX5 120 °C: S 10,01-10,94 min (équilibre céto-énolique), P 14,21 min

Chirasil-DEX CB 125 °C: (R)-(-) 25,53 min, (S)-(+), 28,86 min.

2-oxo-4-phénylbutyrate d'éthyle / 2-hydroxy-4-phénylbutyrate d'éthyle

BPX5 130 °C / 0,3 bar: S 7,98 – 11,35 min (équilibre céto-énolique), P 11,37 min

Chirasil-DEX CB 140 °C / 0,7 bar : (R)-(-) 13,7 min, (S)-(+) 14,6 min.

Pyruvate de méthyle / 2-hydroxybutyrate de méthyle

Chirasil-DEX CB 80 °C / 0,3 bar : S 2,75 min, P (R)-4,60 min, (S)-5,14 min

Benzoylacétate de méthyle / 3-hydroxy-3-phénylpropionate de méthyle

BPX5 130 °C: S 6,41-7,38 (équilibre céto-énolique), P 6,73 min

Chirasil-DEX CB 130 °C: (R)-(-) 23,55 min, (S)-(+) 23,97 min

Benzoylacétate d'éthyle / 3-hydroxy-3-phénylpropionate d'éthyle

BPX5 130 °C / 0,3 bar: S 9,37 min, P 8,65 min

Chirasil-DEX CB 130 °C: (R)-(-) 23,55 min, (S)-(+) 23,97 min.

Acétoacétate de méthyle / 3-hydroxybutyrate de méthyle

BPX5 40 °C: S 4,94-6,77 min (équilibre céto-énolique), 6,19 min

Chirasil-DEX CB 40°C / 1 bar : (S)-(+)-34 min, (R)-(-)-36,5 min

Acétoacétate d'éthyle / 3-hydroxybutyrate d'éthyle

BPX5 40 °C: S 6,29 – 15,35 min (équilibre céto-énolique), P 12,97 min

Chirasil-DEX CB 65°C : (S)-(+)-24,61 min, (R)-(-)- 25,67 min

N-benzylbenzoylformamide / 1-hydroxy-N-phénylbenzèneacétamide

BPX5, 230 °C / 0,25 bar: P 4,38 min

Chirasil-DEX, 180 °C / 0,3 bar, dérivé TFA: (R)-(-) 7,35 min, (S)-(+) 8,62 min.

N-benzylbenzènepropanamide / 1-hydroxy-N-phénylbenzènepropanamide

(S)-(-): $[\alpha]_D^{25} = -57,7$ (c = 1,15 g.dm⁻¹, CHCl₃)

3-oxo-N-(phénylméthyl)benzènepropanamine / 3-hydroxy-N-(phénylméthyl)benzène propanamine

HPLC Chiracel-OD (hexane 90/*i*PrOH 10, 1 mL.min⁻¹): S 29,4 min, P (R)-16,12 min, (S)-18,4 min

3-oxo-*N*-(méthyl)butanamine / 3-hydroxy-*N*-(méthyl)butanamine

BPX5 90 °C / 0,25 bar: P 5,6 min

Chirasil-DEX, 120 °C / 1,0 bar : (*R*)-7,35 min, (*S*)-7,59 min

3-oxo-*N*(phényl)butanamine / 3-hydroxy-*N*(phényl)butanamine

(*R*)-(-): $[\alpha]_D^{20} = -37$ ($c = 1,0 \text{ g.dm}^{-1}$, CHCl_3)

***N*-benzylméthylphénylimine / *N*-benzylméthylbenzylamine**

(*R*)-(+): $[\alpha]_D^{25} = +56,2$ ($c = 1,07 \text{ g.dm}^{-1}$, EtOH)

***N*-(1-cyclohexyléthylidène)benzèneméthanamine / *N*-(1-cyclohexyléthyl)benzènamine**

HPLC Chiracel-OJ (hexane 99/mix 0,5/^{*t*}PrOH 0,5, 0,7 mL.min⁻¹): 13,47 min, 15,24 min.

Mix: 0,02 % NEt₂, 2 % ^{*t*}PrOH dans hexane.

**(*S*)-5-hydroxy-3-oxohexanoate de *tertiobutyle* / (3*S*, 5*S*)-dihydroxyhexanoate de *tertio*
*butyle***

BPX5 110 °C: P 4,5-8,6 min (équilibre céto-énolique), S (acétonide) *anti* 10,87 min, *syn*

11,93 min

III. Synthèses et réactivité de complexes de zinc

III.1. Synthèses de précurseurs catalytiques

Carboxylates de métal

***bis*(2-éthylhexanoate) de zinc (Zn(2-EH)₂):** ZnCO₃ (10,03 g, 80,0 mmol) et l'acide 2-éthylhexanoïque (23,07 g, 160,0 mmol) sont portés à reflux dans un montage Dean-Stark pendant 24 h. La suspension résultante est filtrée et concentrée sous vide pour donner le produit attendu sous forme d'une huile visqueuse jaune ($m = 30,60 \text{ g}$, 99 %). - RMN ¹H (CDCl₃) $\delta = 2,40\text{-}2,30$ (m, 2H, CH), 1,80-1,60 (m, 8H, CH₂), 1,40-1,20 (m, 8H, CH₂), 0,90 (m, 12H, CH₃).

bis(2-éthylhexanoate) de cadmium (Cd(2-EH)₂): huile visqueuse blanche, m = 5,88 g, 88 %. - RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,20-2,40 (m, 2H, CH), 1,60-1,40 (m, 8H, CH₂), 1,25 (s, 8H, CH₂), 0,85 (m, 12H, CH₃).

bis(2-éthylhexanoate) de cobalt (Co(2-EH)₂): huile visqueuse violette, m = 7,86 g, 98 %, non analysable par RMN.

Alcoolates de zinc, dihydroxyzinc

Les synthèses de ces précurseurs ont été effectuées selon des modes opératoires connus:¹⁶³

A une solution d'alcool ROH (20 mmol) dans le pentane (10 mL) refroidie à -70 °C sous azote est ajoutée goutte à goutte une solution de diéthylzinc (11 mL d'une solution à 15 wt% dans l'hexane, 20 mmol).¹⁰⁶ La solution est agitée à -70 °C pendant 15 min, puis 45 min à -30 °C. Le mélange est ensuite laissé 1 h sous agitation à température ambiante. On observe la précipitation de poudre blanche. Le surnageant est éliminé par filtration inverse, la poudre blanche obtenue est séchée sous vide et conservée en tube de Schlenk sous azote.

Ethylméthoxyzinc (EtZnOMe, [IX]): m = 1,65 g, 65 %. - IR (KBr): 1446 (ν OMe), 1230 (ν CH₂), 1053-1022 (ν C-O), 608 (ν Zn-C) - RMN ¹H (C₆D₆) : δ = 3,52 (s, 4H, OCH₃), 1,50 (t, J = 8,26 Hz, 3H, CH₃), 0,59 (q, J = 8,26 Hz, 2H, CH₂). - RMN ¹³C (C₆D₆) : δ = 54,9 (OCH₃), 13,0 (CH₃), -4,5 (CH₂).

Diméthoxyzinc (Zn(OMe)₂, [X]): m = 1,92 g, 75 %. - IR (Nujol): 2070, 1439 (ν OMe), 1087 (ν C-O), 1051-1015 (ν C-O).

bis(trifluoroéthoxy)zinc (Zn(OCH₂CF₃)₂, [XII]): m = 2,47 g, 47 %. - IR (Nujol): 1425 (ν CF), 1362 (ν OCH₂), 1162 (ν C-O), 1113 (ν C-O), 960 (ν C-O). RMN ¹H (C₆D₆) : δ = 3,0 (q, J = 7,80 Hz, 4H, OCH₂CF₃) - RMN ¹⁹F (C₆D₆) : δ = -72,24 (CF₃CH₂OH: δ = -72,95).

Dihydroxyzinc (Zn(OH)₂, [XI]): A une suspension de ZnCl₂ (8,65 g, 64,2 mmol) dans l'eau (125 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de NaOH 2M (65 mL, 129 mmol). Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante. Il se forme un précipité blanc très

fin, récupéré par filtration sur Büchner. La pâte blanche compacte obtenue est solubilisée par un mélange eau/NH₃ (250 mL d'eau, 375 mL de NH₃ à 25 % en masse) pour obtenir une solution limpide. Les solvants sont ensuite partiellement évaporés sous pression réduite jusqu'à obtention d'un précipité blanc. La solution est alors filtrée sur Büchner, rincée à l'eau. L'opération est répétée sur le filtrat. La pâte blanche obtenue est séchée sous vide à 40 °C pendant 48 h, pour donner une poudre blanche (m = 5,014 g, 78 %) – IR (Nujol) : 3600-3300 (ν OH).

III.2. Synthèses de complexes isolés

Les solvants deutériés utilisés pour les analyses RMN ont été séchés et désoxygénés de la même manière que leurs analogues non deutériés.

Complexes [ZnEt(dbea)] et (R,R)-[ZnEt₂(ebpe)]

[ZnEt(dbea)] [I]: A une solution de *N,N'*-dibenzyléthylènediamine (5,0 mL, 21,2 mmol) dans le toluène (5 mL) est ajoutée, sous azote à -20 °C, une solution de diéthylzinc (19,3 mL d'une solution à 1,1 M dans le toluène, 21,2 mmol). La solution est maintenue sous agitation à -20 °C pendant 20 min puis agitée pendant 1 h à température ambiante. L'évaporation du solvant sous vide permet d'obtenir une huile jaune qui, par trituration dans le pentane (10 mL), donne une poudre blanche. Le surnageant est éliminé par filtration inverse et l'opération est renouvelée deux fois (2×10 mL de pentane). La poudre blanche obtenue est séchée sous vide (m = 5,05 g, 71 %). Des monocristaux sous forme d'aiguilles incolores, adéquats pour une analyse par diffraction des RX, ont été obtenus par recristallisation de la poudre blanche dans un mélange toluène/pentane (1/1) à -30 °C (**annexe 1**). - RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 293 K) (**annexe 4**) : δ = 7,44 (d, *J* = 7,50 Hz, 4H, arom.), 7,23 (t, *J* = 7,50 Hz, 4H, arom.), 7,10-6,90 (m, 8H, arom.), 6,70 (m, 4H, arom.), 4,20-4,0 (large, 4H), 3,60-3,20 (large, 4 H), 3,0-2,30 (large, 8H), 1,69 (t, *J* = 8,07 Hz, 6H, -CH₂CH₃), 1,40 (large, 2H, -NH-), 0,52 (q, *J* = 8,07 Hz, 4H, -CH₂CH₃). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃, 293 K) (**annexe 5**) : δ = 144,4 (C arom.), 128,8 (C arom.), 128,22 (C arom.), 126,6 (C arom.), 60,9 (-N-CH₂-Ph), 53,2, 49,2 (-CH₂-NH-Bn), 15,1 (-CH₂CH₃), -1,1 (-CH₂CH₃). RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 253K) (**annexe 6**) : Série de signaux majoritaire: δ = 7,52 (d, *J* = 7,32 Hz, 4H, arom.), 7,29 (t, *J* = 7,59, 4H, arom.), 7,20-7,0 (m,

8H, arom.), 6,60 (m, 4H, arom.), 4,20 (d, $J = 14,88$ Hz, 2H, -N-CHH-Ph), 3,98 (d, $J = 14,88$ Hz, 2H, -N-CHH-Ph), 3,65 (dd, $J = 4,38$ Hz, 13,65 Hz, 2H, -NH-CHH-Ph), 3,05 (dd, $J = 3,66$ Hz, 13,65 Hz, 2H, -NH-CHH-Ph), 2,91 (d, $J = 7,32$ Hz, 2H, -CHH-N-Bn), 2,48 (m, 4H, Bn-NH-CHH-CHH-N-Bn), 2,20 (m, 2H, Bn-NH-CHH-CH₂-N-Bn), 1,87 (t, $J = 8,07$ Hz, 6H, -CH₂CH₃), 0,63 (q, $J = 8,07$ Hz, 4H, -CH₂CH₃). Série de signaux minoritaire : $\delta = 7,50$ (d, $J = 7,56$ Hz, 4H arom.), 7,43 (d, $J = 7,56$ Hz, 4H, arom.), 7,35 (q, $J = 7,32$ Hz), 6,50 (d, $J = 6,81$ Hz, 4H, arom.), 4,68 (d, $J = 16,11$ Hz, 2H, -N-CHH-Ph), 4,33 (d, $J = 16,35$ Hz, 2H, -N-CHH-Ph), 4,08 (s, 1H), 3,86 (d, $J = 15,39$, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,52 (d, $J = 6,33$ Hz), 0,80-0,70 (m, 6H, CH₂ Et). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃, 253K): Série de signaux majoritaire: $\delta = 144,0$ (C arom.), 128,8 (C arom.), 128,1 (C arom.), 126,5 (C arom.), 60,6 (-N-CH₂-Ph), 51,9 (CH₂-N-Bn), 51,2 (-NH-CH₂-Ph), 48,3 (-CH₂-NH-Bn), 15,4 (-CH₂CH₃), -1,1 (-CH₂CH₃). Série de signaux minoritaire: $\delta = 143,8$ (C arom.), 143,6 (C arom.), 60,2 (-N-CH₂-Ph), 54,4, 54,0, 53,7, 50,9, 50,5, 48,9 (-CH₂-NH-Bn), 15,6 (-CH₂CH₃), 15,3 (-CH₂CH₃). RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 323 K) (**annexe 7**) : $\delta = 7,20$ (d, $J = 7,90$ Hz, 4H, arom.), 7,30-6,90 (m, 16H, arom.), 6,76-6,72 (m, 4H, arom.), 3,56 (d, $J = 6,46$ Hz, 2H, -N-CHH-Ph), 3,44 (d, $J = 7,04$ Hz, 4H, -NH-CH₂-Ph), 2,75 (m, 4H, -N-CHH-Ph + -CHH-N-Bn), 2,55 (m, 6H, -CH₂-NH-Bn + -CHH-N-Bn), 1,64 (t, $J = 7,92$ Hz, 6H, CH₂CH₃), 1,42 (m, 2H, NH), 0,48 (q, $J = 7,92$ Hz, 4H, CH₂CH₃). Cosy (**annexe 8**) et corrélation C-H.

(S,S)-[ZnEt₂(ebpe)] [II]: ce complexe est obtenu de manière analogue à [I]. On obtient une poudre blanche (m = 1,216 g, 45 %). – RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 293 K) (**annexe 9**): $\delta = 7,20$ -6,90 (m, 6H arom), 6,81 (d, $J = 6,84$ Hz, 4H, arom.), 3,54 (m, 2H, -CH-), 1,86 (m, 2H, -CHH-CHH-NH-), 1,74 (t, $J = 8,07$ Hz, 6H, -CH₂CH₃), 1,61 (m, 2H, -CHH-CHH-NH-), 1,41 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H, CHCH₃), 0,50 (m, 2H, Zn-CHH), 0,33 (m, 2H, ZnCHH). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃, 293 K) (**annexe 10**): $\delta = 144,0$ (C arom.), 129,3(C arom.), 128,4(C arom.), 127,4(C arom.), 126,6(C arom.), 59,1 (-NH-CH₂-Ph), 47,6 (-CH₂-NH-Bn), 23,7 (CHCH₃), 15,2 (-CH₂CH₃), 1,6 (-CH₂CH₃).

Complexes d'insertion de composés carbonylés

[ZnEt(O(C₈H₈)(C₁₆H₁₈N₂))] [III]: A une solution de complexe [I] (561,0 mg, 0,84 mmol de dimère, 1,68 mmol de Zn) dans le toluène (10 mL) refroidie à -20 °C sous azote, est ajouté goutte à goutte l'acétophénone (0,2 mL, 1,68 mmol, 1 éq./Zn). Le mélange est agité 20 min à

– 20 °C, puis 30 min à température ambiante. L'évaporation du solvant sous vide donne une huile jaune qui, par trituration dans le pentane (10 mL), conduit à une poudre blanche. Le surnageant est éliminé par filtration inverse et l'opération est renouvelée deux fois (2×10 mL de pentane). La poudre blanche obtenue est séchée sous vide ($m = 206$ mg, 53 %). - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 293 K) (**annexe 11**): $\delta = 8,15$ (d, $J = 7,30$ Hz, 4H, arom.), 7,75 (d, $J = 6,98$ Hz, 4H, arom.), 7,40-6,50 (m, 22H, arom.), 5,54 (s, 2H, éno), 3,90-3,0 (large, 8H), 1,65-1,60 (m, 7H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ et CH_3 acétophénone), 0,37 (q, $J = 8,26$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 293 K) (**annexe 12**): $\delta = 161,7$, 153,4, 152,7, 143,5 (C arom.), 136,2 (C arom.), 132,5 (C arom.), 129,3 (C arom.), 128,6 (C arom.), 128,4 (C arom.), 128,2 (C arom.), 127,3 (C arom.), 127,3 (C arom.), 126,9 (C arom.), 126,9 (C arom.), 126,8 (C arom.), 125,7 (C arom.), 125,6 (C arom.), 105,2 (CH_2 éno), 76,9, 52,9 (large), 44,8 (large), 38,8, 26,5, 14,3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0,42 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,23 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$). RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 273 K): $\delta = 8,22$ (d, $J = 7,59$ Hz, 4H, arom.), 7,76 (d, $J = 7,56$ Hz, 4H, arom.), 7,50-6,85 (m, 63H, arom.), 6,71 (s, 5H, arom.), 5,88 (s, large, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,75 (d, large, $J = 14,13$ Hz, 4H $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 3,55 (d, $J = 6,36$ Hz, 1,5H), 3,15 (t, $J = 14,40$ Hz, 2H $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHH}-\text{N}-$), 3,02 (t, $J = 14,40$ Hz, 2H $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHH}-\text{N}-$), 2,75 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 6,33$ Hz, 1H), 1,73 (m, 16H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,50 (m, 2H), 0,85 (s, EtH), 0,48 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 273 K): $\delta = 162,5$, 154,1, 144,0 (C arom.), 142,3 (C arom.), 133,7 (C arom.), 105,5 (CH_2 éno), 77,6, 55,1, 54,2, 51,4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 50,0, 45,3, 45,1, 39,7, 27,1, 15,7 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 233 K): $\delta = 8,22$ (s, 4H, arom.), 7,75 (s, 4H, arom.), 7,50-6,85 (m, 45H, arom.), 6,71 (s, 5H, arom.), 5,89 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,75 (d, $J = 12,28$ Hz, 4H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 3,54 (s, 1,5H), 3,17 (m, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHH}-\text{N}-$), 3,01 (m, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHH}-\text{N}-$), 2,78 (s, 2H), 2,46 (s, 1H), 1,75 (m, 15H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,46 (m, 2H, NH), 1,25 (m, 3H), 0,91 (s, EtH, 3H), 0,48 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Cosy et corrélation C-H. Anal. calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{OZn}$ (452,93): C 68,91, H 6,89; trouvé: C 63,56, H 6,54.

3-hydroxy-1,4-dibenzylpipérazine-2-one (produit de dégradation [V]): A une solution de complexe [I] (296 mg, 0,445 mmol, soit 0,890 mmol de Zn), dans le toluène (10 mL) refroidie à -30 °C, on ajoute goutte à goutte le phénylglyoxylate de méthyle (0,13 mL, 0,92 mmol, 1,03 éq./Zn). Le mélange est agité 30 min à -30 °C puis 1 h à température ambiante. L'évaporation des solvants sous vide permet d'obtenir une pâte blanche qui, par trituration dans le pentane (5 mL), conduit à une poudre blanche. Le surnageant est éliminé par filtration inverse et le solvant est évaporé sous vide pour donner une petite quantité de pipérazinone [V] pure (20

mg). Le résidu est séché sous vide (206 mg) puis extrait au pentane (5×5 mL). Les extraits sont concentrés sous vide pour donner [V] sous forme d'une poudre blanche (total = 164 mg, 50 %). Des monocristaux sous forme d'aiguille incolore, adéquats pour une analyse par diffraction des RX, ont été obtenus par recristallisation de la poudre blanche dans un mélange toluène/pentane (2/1) à -30 °C (**annexe 3**). - RMN ¹H (CDCl₃) (**annexe 13**): δ = 7,74 (d, *J* = 6,98 Hz, 2H, arom.), 7,40-7,10 (m, 13H, arom.), 4,69 (d, *J* = 14,30 Hz, 1H, -CO-N-CHH-Ph), 4,56 (d, *J* = 14,30 Hz, 1H, -CO-N-CHH-Ph), 3,74 (d, *J* = 14,62 Hz, 1H, -C(OH)-N-CHH-Ph), 3,54 (d, *J* = 14,30 Hz, 1H, -C(OH)-N-CHH-Ph), 3,55 (m, 1H, CHH-N(Bn)CO-), 3,15 (m, 2H, CHH-N(Bn)CO- + CHH-N(Bn)-C(OH)), 2,83 (s, 1H, OH), 2,70 (m, 1H, CHH-N(Bn)-C(OH)). RMN ¹³C (CDCl₃) (**annexe 14**): δ = 170,4 (CO), 142,5 (C arom.), 138,93 (C arom.), 136,3 (C arom.), 129,9 (C arom.), 128,8 (C arom.), 128,3 (C arom.), 128,2 (C arom.), 128,10 (C arom.), 128,0 (C arom.), 127,7 (C arom.), 126,9 (C arom.), 126,6 (C arom.), 89,7 (COH), 52,2 (C(OH)NCH₂Ph), 50,7 (CONCH₂Ph), 47,0 (CH₂-N(Bn)CO), 41,1 (CH₂-N(Bn)C(OH)). Anal. calculée pour C₂₄H₂₄O₂N₂ (372,46) : C 77,39, H 6,49 ; trouvé: C 63,49, H 5,94.

[Zn(dbea)(C₁₀H₉O₃)₂] [VII]: Ce complexe est synthétisé de manière analogue à [III] avec 2 équivalents de benzoylacétate de méthyle. On obtient une poudre blanche (m = 260 mg, 70 %). - RMN ¹H (C₆D₅CD₃) (**annexe 15**) : δ = 8,13 (d, *J* = 6,36 Hz, 4H, H ortho-Ph), 7,70-6,85 (m, 16H, arom.), 6,0 (s, 2H, -CH éno), 4,09 (s, 4H, -NH-CH₂-Ph), 3,50 (s, 6H, -OCH₃), 2,25 (s, 4H, -CH₂-NH-Bn). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃) (**annexe 16**) : δ = 183,4 (-C-O-Zn), 175,4 (-COOMe éno), 143,1 (C arom.), 139,1 (C arom.), 133,6 (C arom.), 130,0 (C arom.), 129,3 (C arom.), 129,2 (C arom.), 129,0 (C arom.), 128,6 (C arom.), 127,5 (C arom.), 82,2 (-CH), 53,2 (-NH-CH₂-Ph), 50,6 (-OCH₃), 45,7 (CH₂-NH-Bn). Corrélation C-H (**annexe 17**). Anal. calculée pour C₃₆H₃₈N₂O₆Zn (660,09) : C 65,44, H 5,75 ; trouvé C 65,79, H 5,88.

Complexes [diamine-Zn(OR)₂] et [diamine-Zn(Et)OR]

[Zn(dbea)(OCH₂CF₃)₂] [XIII]: A une suspension de Zn(OCH₂CF₃)₂ [XII] (500 mg, 1,89 mmol) dans le toluène (15 mL) refroidie à -60 °C est ajoutée goutte à goutte sous azote une solution de dbea (0,45 mL, 1,89 mmol) dans le toluène (15 mL) refroidie à -60 °C. Le mélange est ensuite agité 30 min à -40 °C avant de revenir à température ambiante. L'évaporation du solvant sous vide conduit à une pâte incolore qui, par trituration dans le pentane (10 mL) donne une poudre blanche. Le surnageant est éliminé par filtration inverse,

la poudre blanche obtenue est séchée sous vide ($m = 474$ mg, 49 %). - IR (Nujol): 1157-1083 (v C-F, v Zn-C, v C-CH₃). RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 293 K) (**annexe 18**) : $\delta = 7,30-7,0$ (m, 10H, arom.), 4,10 (s large, 4H, -OCH₂CF₃), 3,60 (s, 4H, -NH-CH₂-Ph), 2,33 (s, 4H, -CH₂-NH-Bn). RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 343 K): $\delta = 7,40-7,0$ (m, 10H, arom.), 4,09 (q, $J = 9,22$ Hz, 4H, -OCH₂CF₃), 3,62 (s, 4H, -NH-CH₂-Ph), 2,39 (s, 4H, -CH₂-NH-Bn). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃, 293 K) (**annexe 19**) : $\delta = 132,67$ (CF₃), 121,48 (CF₃, ¹J_{C-F} = 281,5 Hz), 65,93 (CH₂CF₃), 65,49 (CH₂CF₃), 65,05 (CH₂CF₃), 64,63 (CH₂CF₃, ²J_{C-F} = 32,9 Hz), 53,72 (NH-CH₂-Ph), 47,44 (-CH₂-NH-Bn). RMN ¹⁹F (C₆D₅CD₃, 293 K) : $\delta = -72,40$.

(S,S)-[Zn(ebpe)(OCH₂CF₃)₂] [XIV]: deux procédures ont été utilisées:

1. A une suspension de Zn(OCH₂CF₃)₂ [XII] (150 mg, 0,57 mmol) dans le toluène (10 mL) refroidie à -60 °C est ajoutée goutte à goutte sous azote une solution de (S,S)-ebpe (152,8 mg, 0,57 mmol) dans le toluène (5 mL). Le mélange est agité 30 min à -40 °C, puis laissé une nuit sous agitation à température ambiante. L'évaporation du solvant conduit à une pâte incolore qui, par trituration dans le pentane à -40 °C (5 mL) permet d'obtenir la précipitation partielle d'une poudre blanche. Le surnageant est éliminé par filtration inverse à -40 °C, la poudre obtenue est ensuite séchée sous vide. Après retour à température ambiante, on obtient un mélange d'huile et de solide blanc ($m = 120$ mg, 39 %).

2. A une solution de complexe isolé (S,S)-[ZnEt₂(ebpe)] [III] (202,2 mg, 0,51 mmol) dans le toluène (7 mL) refroidie à -60 °C, on ajoute goutte à goutte sous azote une solution de CF₃CH₂OH (0,75 mL, 1,02 mL) dans le toluène (3 mL) refroidie à -60 °C.¹³⁶ La solution est agitée pendant 15 min à -50 °C, puis 1 h à température ambiante. L'évaporation du solvant sous vide conduit à une pâte incolore. De même que précédemment, il est impossible d'isoler un composé solide par addition de pentane et filtration inverse à basse température. Les différentes fractions sont regroupées, on obtient une huile incolore ($m = 60$ mg, 19 %). - Les spectres RMN des produits obtenus par ces deux techniques sont identiques. - RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 293 K): $\delta = 7,30-7,0$ (m, 10H, arom.), 4,30 (s, large, 4H, OCH₂CF₃), 3,65 (s, large, 1H, -NH-CH(Me)-Ph), 3,48 (s, large, 1H, -NH-CH(Me)-Ph), 2,36 (s, 2H, CH₂NH), 2,10 (s, large, 2H, CH₂NH), 1,48 (s, 3H, CH₃), 1,18 (m, 3H, CH₃). RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 353 K): $\delta = 7,30-7,0$ (m, 10H, arom.), 4,25 (q, $J = 9,22$ Hz, 4H, OCH₂CF₃), 3,61 (s large, 2H, -NH-CH(Me)-Ph), 2,30 (s large, 4H, CH₂NH), 1,33 (s large, 6H, CH₃). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃, 293 K): $\delta = 146,9$ (C arom.), 141,5 (C arom.), 129,3 (C arom.), 128,4 (C arom.), 127,5 (C arom.), 126,9 (C arom.), 65,7 (CH₂CF₃), 65,1 (CH₂CF₃, ²J_{C-F} = 76,3 Hz), 58,8 (NH-CH(Me)-Ph), 51,4

(NH-CH(Me)-Ph), 47,9 (CH₂NH), 46,22 (CH₂NH), 24,87 (CH₃), 22,58 (CH₃). RMN ¹⁹F (C₆D₅CD₃, 293 K): $\delta = -72,0, -72,3$

[ZnEt(dbea)(O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)] [XV]: Ce complexe a été obtenu en *one-pot*. A une solution de dbea (3,0 mL, 12,73 mmol) dans le toluène (30 mL) est ajouté, à -20 °C sous azote, le diéthylzinc (11,6 mL d'une solution à 1,1 M dans le toluène, 12,76 mmol). Après 30 min à -20 °C, la solution est agitée 20 min à température ambiante, puis concentrée à environ 20 mL et refroidie à -60 °C. Une solution de BHT (2,80 g, 12,73 mmol) dans le toluène (30 mL) est refroidie à -60 °C et transférée goutte à goutte sur la solution zincique.¹³⁶ Après agitation 15 min à -60 °C, l'ensemble est ramené progressivement à température ambiante. Une poudre blanche précipite en solution. L'évaporation du solvant sous vide conduit à une poudre blanche, lavée ensuite au pentane (2×15 mL), puis séchée sous pression réduite (m = 6,705 g, 99 %). Des cristaux adéquats pour une analyse par diffraction des RX sont obtenus dans un mélange pentane/toluène (1/1) à -30 °C (**annexe 2**) - RMN ¹H (C₆D₅CD₃) (**annexe 20**): $\delta = 7,21$ (s, 2H, arom. (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)), 7,10-6,90 (m, 10H, arom. dbea), 3,65 (s, large, 4H, NH-CH₂-Ph), 2,68 (s, large, 2H, -CH₂-NH-Bn), 2,45 (s, 3H, CH₃ (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)), 2,10 (s, 2H, -CH₂-NH-Bn, recouvert par CH₃ toluène), 1,69 (s, 18H, CH₃ *t*Bu), 1,48 (t, *J* = 8,04 Hz, 3H, CH₃ Et), 0,48 (q, *J* = 8,04 Hz, 2H, CH₂ Et). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃) (**annexe 21**): $\delta = 164,3$ (C_{arom.}, C-OZn), 137,1 (C_{arom.}), 128,7 (C_{arom.}), 128,2 (C_{arom.}), 125,8 (C_{arom.}), 121,0 (C_{arom.} (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)), 52,2 (NH-CH₂-Ph), 44,3 (-CH₂-NH-Bn), 35,4 (CH₃ (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)), 31,2 (CH₃ *t*Bu), 21,8 (C *t*Bu), 13,9 (CH₃ Et), -1,4 (CH₂ Et). Attribution confirmée par ¹³C dept et corrélation C-H.

(S,S)-[ZnEt(ebpe)(O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)] [XVI]: Ce complexe a été préparé à partir du complexe isolé [II] de manière analogue à [XV]. On obtient une poudre blanche (m = 42 mg, 28 %). - RMN ¹H (C₆D₅CD₃): $\delta = 7,23$ (s, 2H (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)₂, arom.), 7,10-6,90 (m, 10H ebpe arom.), 3,72 (m, 2H, NH-CH(CH₃)-Ph), 2,86 (s, large, 2H, CH₂NH), 2,45 (s, 3H, CH₃ (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)), 1,93 (s, large, 2H, CH₂NH), 1,74 (s, 18H, *t*Bu), 1,49 (m, 6H CH₃ diamine + 3H CH₃ Et), 1,20 (s, large, 2H, NH), 0,81 (s, EtH), 0,58 (q, *J* = 8,04 Hz, 2H, CH₂ Et). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃): $\delta = 164,2$ (C-OZn), 141,9 (C_{arom.}), 137,0 (C_{arom.}), 129,3 (C_{arom.}), 128,3 (C_{arom.}), 127,4 (C_{arom.}), 126,9 (C_{arom.}), 125,8 (C_{arom.}), 120,8 (C (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)₂), 56,8 (NH-CH(CH₃)-Ph), 42,2 (CH₂NH ebpe), 35,5 (CH₃ (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)₂), 31,5 (CH₃ *t*Bu), 21,7 (CH₃ diamine), 13,7 (CH₃ Et), 3,6 (CH₂ Et). non visible :

C quaternaire *t*Bu. Attribution confirmée par dept ^{13}C et par corrélation C-H. Les pics correspondant aux CH_2 du pont éthylénique de l'ebpe ne répondent pas en corrélation du fait de leur flexibilité.

[Zn(dbea)(4-MeC₆H₄O)₂] [XVII] : A une solution de complexe [I] (301 mg, 0,45 mmol, soit 0,9 mmol Zn) dans le toluène (10 mL) refroidie à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée goutte à goutte sous azote une solution de *p*-crésol (194,6 mg, 1,8 mmol) dans le toluène (10 mL) refroidie à $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Le mélange est agité 30 min à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ puis 1h30 à température ambiante. L'évaporation du solvant sous vide conduit à une huile incolore qui par trituration dans le pentane (10 mL) donne une poudre blanche. La suspension est laissée sous agitation à température ambiante une nuit, le surnageant est ensuite éliminé par filtration inverse. La poudre obtenue est séchée sous vide ($m = 289\text{ mg}$, 61 %). - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) (**annexe 22**) : $\delta = 7,25$ (d, $J = 6,98\text{ Hz}$, 4H (4-MeC₆H₄O), arom.), 7,20-7,0 (m, 10H dbea, arom.), 6,75 (s, 4H (4-MeC₆H₄O), arom.), 3,72 (m, 4H, NH-CH₂-Ph), 2,60 (m, large, 2H, -NH), 2,23 (s, 6H, CH₃ (4-MeC₆H₄O)), 2,10 (s, 4H, CH₂-NH-Bn). RMN ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) (**annexe 23**) : $\delta = 164,0$ (C-OZn), 138,4 (C arom.), 130,7 (C arom.), 129,3 (C arom.), 129,0 (C arom.), 128,6 (C arom.), 128,4 (C arom.), 127,6 (C arom.), 125,4 (C arom.), 120,5 (C (4-MeC₆H₄O)), 52,66 (NH-CH₂-Ph), 44,47 (CH₂-NH-Bn), 20,67 (CH₃ (4-MeC₆H₄O)).

(S,S)-[Zn(ebpe)(4-MeC₆H₄O)₂] [XVIII]: Ce complexe est obtenu de manière analogue à [XVII] à partir du complexe [II]. L'addition de pentane ne permet pas la formation d'un précipité. Le produit résultant est séché sous vide pour obtenir à température ambiante un composé moitié solide moitié huileux ($m = 120\text{ mg}$, 37 %). - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$): $\delta = 7,30$ -6,80 (m, 18H, arom.), 3,65 (m, 2H, NH-CH(CH₃)-Ph), 2,18 (m, 6H CH₃ (4-MeC₆H₄O) + 4H CH₂-NH), 1,39 (m, large, 6H, CH₃ diamine). RMN ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$): $\delta = 162,2$ (C-OZn), 161,5 (C-OZn), 141,6 (C arom.), 130,3 (C arom.), 129,2 (C arom.), 128,3 (C arom.), 127,4 (C arom.), 120,9 (C (4-MeC₆H₄O)), 120,1 (C (4-MeC₆H₄O)), 59,1 (NH-CH(CH₃)-Ph), 45,9 (CH₂-NH), 23,1 et 20,6 (CH₃ diamine et (4-MeC₆H₄O)).

III.3. Réactivité des alcoolates de zinc

Additions de silanes

Zn(OMe)₂ [X]: 1. Addition de PMHS (2 éq.): Une solution de PMHS (37,2 mg, 0,57 mmol) dans MeOH (12 mL) est ajoutée à Zn(OMe)₂ (37,5 mg, 0,29 mmol). La suspension est agitée pendant 2 h à température ambiante et reste trouble. Un échantillon est prélevé L'évaporation du solvant sous vide conduit à un solide blanc peu soluble dans les solvants organiques. Les analyses RMN ¹H ou IR ne sont pas indicatives.

2. Addition de HSi(OEt)₃ (1 éq.) : A une suspension de Zn(OMe)₂ (100 mg, 0,78 mmol) dans le toluène (10 mL) est ajouté HSi(OEt)₃ (0,14 mL, 0,75 mmol). La suspension est agitée pendant 18 h à température ambiante. Après décantation de la solution, on élimine le surnageant, qui donne après évaporation du solvant une poudre brune. Le précipité restant est lavé au toluène (2×2 mL) et séché sous vide. Aucune de ces deux fractions n'est exploitable en RMN ¹H. – IR (Nujol) : 2070, 1437 (ν OMe), 1093-1024 (ν C-O), 799- 544 (ν Zn-C)

Zn(OCH₂CF₃)₂ [XII]: Addition de H₃SiPh (0,33 éq.).

1. Expérience en tube RMN: A une suspension de Zn(OCH₂CF₃)₂ [XII] (39,5 mg, 0,15 mmol) dans le toluène-*d*8 (1 mL) est ajouté H₃SiPh (6,1 μL, 0,05 mmol). La réaction est suivie par RMN. Un précipité blanc se forme au fond du tube. Le surnageant et le précipité sont séparés. Il n'a pas été possible de récupérer le produit formé en phase liquide, l'évaporation du toluène sous vide entraîne vraisemblablement le produit.

2. Expérience à l'échelle préparative: A une suspension de Zn(OCH₂CF₃)₂ [XII] (400 mg, 1,52 mmol) dans le pentane on ajoute H₃SiPh (62 μL, 0,50 mmol). La suspension est agitée 48 h à température ambiante. Un précipité blanc est formé (m = 122 mg, 47 %) - IR poudre (Nujol): 1600-1500 (ν Zn-H ?), 1422 (ν OMe), 1422 (ν CF), 1363 (ν OCH₂), 1116 (ν C-O). Anal. Calculée pour H–Zn–OCH₂CF₃ (ZnC₂H₃OF₃, 165,5) : C 14,51, H 1,81 ; trouvé C 16,68, H 1,79. Le surnageant est récupéré par filtration inverse, le précipité est rincé au pentane (2×5 mL). L'évaporation du solvant sous vide conduit à une huile incolore présentant le même spectre que précédemment (m = 60 mg, 38 %). – RMN ¹H (C₆D₅CD₃): δ = 7,50 (d, *J* = 7,30 Hz, 2H, arom.), 7,10 (d, *J* = 7,30 Hz, 3H, arom.), 3,67 (q, *J* = 8,26 Hz, 6H, -CH₂CF₃). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃): δ = 135,0 (C arom.), 132,5 (CF₃), 132,32 (C arom.), 129,3 (C arom.),

128,7 (C arom.), 128,4 (C arom.), 127,5 (C arom.), 126,9 (CF₃), 121,4 (CF₃), 115,9 (CF₃, ¹J_{C-F} = 278,6 Hz), 62,6 (CH₂CF₃), 61,8 (CH₂CF₃), 61,1 (CH₂CF₃), 60,4 (CH₂CF₃, ²J_{C-F} = 36,8 Hz). RMN ¹⁹F (C₆D₅CD₃): δ = -71,86. MS (électrospray, introduction directe) : 622 (**annexe 30**).

Addition de diamine

Aux alcoolates de zinc [**IX**] ou [**X**] (0,42 mmol) en suspension dans le toluène ou le méthanol (5,0 mL) est ajouté un équivalent de dbca (0,10 mL, 0,42 mmol) à température ambiante. La solution est agitée pendant 18 h à température ambiante, ou pendant 3 jours à reflux du méthanol sans qu'il soit possible de détecter en solution une espèce autre que la dbca non-coordonnée.

III.4. Réactivité des complexes isolés

Expériences à l'échelle RMN, procédure A : les réactions suivantes ont principalement été menées en tube RMN et suivies en RMN ¹H. Les tubes RMN sont préparés en boîte à gants. Typiquement, à une solution de complexe zincique (0,10 mmol) dans le toluène-*d*₈ ou le benzène-*d*₆ (1 mL) est ajouté 1,0 équivalent de silane/alcool. Le tube RMN est immédiatement sorti de la boîte à gants et éventuellement plongé dans l'azote liquide. Les premiers spectres sont pris après 5 min à température ambiante, ou suivent la remontée en température de l'échantillon.

Additions de silanes

[ZnEt(dbca)] [I]: 1. Addition de H₂SiPh₂ (4,8 éq.): la procédure **A** est appliquée avec un excès de silane. Le tube est refroidi dans l'azote liquide, son retour à température ambiante est suivi par RMN ¹H. Nous observons la disparition des groupements éthyle, le dégagement d'éthane et l'apparition du produit final [**VIII**] en même temps que la présence d'une espèce [Zn-Et] indéterminée. On observe un dépôt de zinc métallique après 18 h. - RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 293 K, 18 h): δ = 7,80 (m, 4H, SiPh), 7,55-7,45 (m, 6H, SiPh), 7,35-69 (m, 10H, arom.), 5,08 (s, 2H, SiH₂), 3,89 (s, 4H, -N(Si)-CH₂-Ph), 2,97 (s, 4H, -CH₂-N(Si)-Bn). 1,15 (t,

$J = 8,26$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0,80 (s, EtH), 0,15 (q, $J = 8,26$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 293 K, 18 h): $\delta = 140,9$ (C arom.), 136,0 (C arom.), 135,9 (C arom.), 135,6 (C arom.), 135,5 (C arom.), 135,2 (C arom.), 131,6 (C arom.), 130,3 (C arom.), 130,0 (C arom.), 129,3 (C arom.), 126,8 (C arom.), 54,1 (petit), 52,1 ($-\text{N}(\text{Si})-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 48,7 ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Si})-\text{Bn}$), 47,4 (petit).

2. Addition de $\text{HSi}(\text{OMe})_3$ (1,0 éq.) selon la procédure A. Modifications importantes des spectres avec le temps sans qu'il soit possible d'identifier les espèces présentes. Un dépôt de zinc métallique apparaît après 18 h.

Synthèse de la diamine cyclique silylée [VIII] : cette synthèse a été réalisée selon un protocole décrit dans la littérature pour des composés analogues.^{169b} Une solution de dbca (1,0 mL, 4,24 mmol) dans le toluène (20 mL) est placée sous azote dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant et refroidie à 0 °C. Ph_2SiCl_2 (1,07 mL, 5,09 mmol) est ajouté goutte à goutte sous azote à cette température. L'ensemble est ensuite ramené à température ambiante et la triéthylamine (2,0 mL) est ajoutée. La solution est chauffée à reflux pendant une nuit, puis filtrée. Le sel d'ammonium précipité est lavé au toluène (2×10 mL). L'évaporation du solvant fournit une huile jaune, purifiée sur Célite ($m = 1,56$ g, 87 %). - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$): $\delta = 7,4$ -6,8 (m, 20H, arom.), 3,54 (s, 4H, $-\text{N}(\text{Si})-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 2,49 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Si})-\text{Bn}$). RMN ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$): $\delta = 140,2$ (C arom.), 134,9 (C arom.), 128,0 (C arom.), 127,5 (C arom.), 53,8 ($-\text{N}(\text{Si})-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 49,01 ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Si})-\text{Bn}$).

[ZnEt(O(C₈H₈)(C₁₆H₁₈N₂))] [III] : Addition de H_2SiPh_2 (5,0 éq.) selon la procédure A. Dépôt de zinc métallique après une nuit. Modifications importantes des spectres avec le temps sans qu'il soit possible d'identifier les espèces présentes.

[Zn(dbca)(OCH₂CF₃)₂] [XIII] : 1. Addition de H_3SiPh (1,0 éq.) selon la procédure A. Un trouble laiteux apparaît immédiatement à l'addition du silane pour former ensuite une masse blanche compacte. On observe un dégagement gazeux et l'apparition d'un dépôt métallique à la surface du précipité blanc. Le solide gris est décanté, le surnageant est récupéré et filtré sur Célite. L'évaporation du solvant sous vide conduit à une huile jaune correspondant au mélange de dbca non coordonnée et d'une espèce silylée non identifiée. - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$): $\delta = 7,50$ (d, $J = 6,36$ Hz, 2H, arom., $-\text{SiPh}$), 7,30-6,90 (m, 10H arom. dbca + 3H arom. $-\text{SiPh}$), 4,49 (s, petit), 4,18 (s, petit), 3,68 (q, $J = 8,26$ Hz, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$), 3,56 (d, $J =$

6,34 Hz, 4H, NH-CH₂-Ph dbea), 2,49 (s, large, 4H, CH₂-NH-Bn dbea), 1,09 (s, large, 2H, -NH dbea). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃): δ = 141,5 (C arom.), 136,1 (CF₃), 135,0 (C arom.), 132,2 (C arom.), 130,0 (CF₃), 129,3 (C arom.), 128,8 (C arom.), 128,7 (C arom.), 128,4 (C arom.), 128,3 (C arom.), 127,48 (C arom.), 126,9 (C arom.), 121,4 (CF₃, ¹J_{C-F} = 306,7 Hz), 62,5 (-OCH₂CF₃), 61,8 (-OCH₂CF₃), 61,0 (-OCH₂CF₃), 60,3 (-OCH₂CF₃, ²J_{C-F} = 36,9 Hz), 54,2 (NH-CH₂-Ph dbea), 49,3 (CH₂-NH-Bn dbea). RMN ¹⁹F (C₆D₅CD₃): δ = -71,8, -71,79, -71,77.

2. Addition de H₃SiPh (0,33 éq.) selon la procédure A. Un trouble blanc apparaît à la surface mais disparaît rapidement. L'ensemble du tube RMN reste bien soluble. - RMN ¹H (C₆D₅CD₃): δ = 7,50 (d, J = 6,04 Hz, 2H, arom., -SiPh), 7,30-6,90 (m, 10H arom. dbea + 3H arom. -SiPh), 4,50 (s, petit), 4,0 (s large, 4H, -OCH₂CF₃ [XXI]), 3,65 (q, J = 8,26 Hz, 4H, -OCH₂CF₃ [XX]), 3,55 (d, J = 6,34 Hz, 4H, NH-CH₂-Ph [XXI]), 2,3 (s, large, 4H, CH₂-NH-Bn [XXI]). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃): δ = 135,0 (C arom.), 132,3 (CF₃), 128,7 (C arom.), 128,2 (C arom.), 126,9 (CF₃), 125,4 (C arom.), 121,4 (CF₃), 115,8 (CF₃, ¹J_{C-F} = 278,1 Hz), 65,8 (-OCH₂CF₃ [XXI]), 65,1 (-OCH₂CF₃ [XXI]), 64,5 (-OCH₂CF₃ [XXI], ²J_{C-F} = 33,4 Hz), 62,5 (-OCH₂CF₃ [XX]), 61,8 (-OCH₂CF₃ [XX]), 61,0 (-OCH₂CF₃ [XX]), 60,3 (-OCH₂CF₃ [XX], ²J_{C-F} = 36,9 Hz), 53,8 (NH-CH₂-Ph [XXI]), 46,6 (CH₂-NH-Bn [XXI]). RMN ¹⁹F (C₆D₅CD₃): δ = -71,84.

3. Addition de HSiPh₃ selon la procédure A. L'ensemble du tube RMN reste bien soluble. RMN ¹H (C₆D₅CD₃, 7 jours): δ = 7,65-7,50 (m, 2H, arom. [XXII] + HSiPh₃), 7,30-6,90 (m, 10H arom. diamine + 3H arom. -SiPh₃), 5,63 (s, 1H, HSiPh₃), 4,50 (s, petit, Zn-H ?), 4,23 (s large, 2H -OCH₂CF₃ [XXI]), 4,13 (s large, 4H -OCH₂CF₃ [XIII] + 1H Zn-H [XXI] ?), 3,75 (q, J = 8,55 Hz, 2H, -OCH₂CF₃ [XXII]), 3,55 (s, 4H, NH-CH₂-Ph), 2,32 (s, 4H, CH₂-NH-Bn). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃, 7 jours): δ = 136,2 (C arom.), 135,7 (C arom.), 133,7 (C arom.), 133,0 (C arom.), 130,7 (C arom.), 129,3 (C arom.), 129,2 (C arom.), 128,4 (C arom.), 127,4 (C arom.), 122,0 (C arom.), 101,3, 65,8 (-OCH₂CF₃ [XIII] + [XXI]), 63,2 (-OCH₂CF₃ [XXII]), 62,5 (-OCH₂CF₃ [XXII]), 61,8 (-OCH₂CF₃ [XXII]), 61,1 (-OCH₂CF₃ [XXII], ²J_{C-F} = 35,9 Hz), 53,8 (NH-CH₂-Ph), 46,9 (CH₂-NH-Bn). RMN ¹⁹F (C₆D₅CD₃, 18 h): δ = -71,10, -72,10.

4. Addition de HSiPh₃ (1 éq.), échelle préparative: A une solution de [Zn(dbea)(OCH₂CF₃)₂] [XIII] (156 mg, 0,31 mmol) dans le toluène (7 mL) refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de HSiPh₃ (80,3 mg, 0,31 mmol) dans le toluène (3 mL). Le mélange est ensuite agité pendant 6 jours à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous vide, l'ajout de pentane à basse température permet de faire précipiter une poudre blanche très fine. Le surnageant est éliminé par filtration inverse, l'opération est répétée 4 fois. L'évaporation

du solvant des deux fractions permet de récupérer des huiles incolores. Les deux fractions sont analysées par spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F , les résidus silylés n'ont pas pu être éliminés par extraction au pentane et se retrouvent en proportions (1/1) avec les espèces zinciques dans les deux fractions. Les spectres RMN sont similaires. – RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 5 jours) (**annexe 24**) : $\delta = 7,86$ (s), 7,60 (m, 2H, arom. [**XXII**]), 7,40-6,90 (m, 10H arom. diamine + 3H arom. [**XXII**]), 4,60-4,10 (m, 2H $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ [**XXI**] + 1H Zn-H [**XXI**] ?), 3,75 (q, $J = 8,55$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ [**XXII**]), 3,57 (s, 4H, NH- CH_2 -Ph), 2,41 (s, 4H, CH_2 -NH-Bn). RMN ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 6 jours) : $\delta = 135,7$ (C arom.), 133,0 (C arom.), 130,7 (C arom.), 122,0 (CF_3), 63,2 ($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ [**XXII**]), 62,52 ($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ [**XXII**]), 61,8 ($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ [**XXII**]), 61,1 ($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ [**XXII**], $^2J_{\text{C-F}} = 35,9$ Hz), 53,8 (NH- CH_2 -Ph), 48,5 (CH_2 -NH-Bn). RMN ^{19}F ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 18 h) (**annexe 25**) : $\delta = -71,10$, $-72,10$ (large, petit).

Addition de ROH

[ZnEt(dbea)] [**I**] : 1. Addition de MeOH (excès) : On ajoute au complexe [**I**] (100 mg, 0,15 mmol de dimère, 0,30 mmol de Zn) du MeOH sous azote (10 mL). Le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante. Une suspension blanche se forme rapidement. Après évaporation du solvant sous vide, on obtient un solide blanc collant, pas entièrement soluble dans le toluène. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C correspondent à ceux de la dbea non coordonnée. – IR(Nujol) : 1442 (v OMe), 1099 (v C-O), 1054-1008 (v C-O).

2. Addition de MeOD- d_4 (10 éq.) : A une solution de complexe isolé [**I**] (50 mg, 0,75 mmol) dans le toluène- d_8 (1 mL), est ajouté sous azote MeOD- d_4 (0,05 mL, 1,5 mmol, 10 éq. / Zn). Le tube RMN est refroidi à 193 K tout de suite après l'addition de MeOD- d_4 , son retour à température ambiante est suivi par ^1H RMN. On observe la formation d'un précipité blanc dans le tube RMN ainsi que des signaux correspondant à un groupement éthylo. - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 4 h) : δ 7,30-7,0 (m, 10 H, arom.), 4,90 (s, 3H, MeOD), 3,65 (s, 4H, $-\text{NH}-\text{CH}_2$ -Ph, dbea), 3,25 (t, 1H, MeOD), 2,66 (s, 4H, $-\text{CH}_2$ -NH-Bn, dbea), 1,0 (t, $J = 7,95$ Hz, 6H, $-\text{CH}_2$ - CH_3), 0,80 (s, 5H, EtD), $-0,80$ (q, $J = 7,95$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2$ - CH_3).

3. Addition de MeOH (2,0 éq.) : A une solution de complexe [**I**] (143 mg, 0,43 mmol) dans le toluène (8 mL), refroidie à -60 °C sous azote est ajoutée goutte à goutte sous azote une solution de MeOH (35 μL , 0,86 mmol, 2 éq.) dans le toluène (5 mL) refroidie à -78 °C. La solution résultante est agitée pendant 30 min à -60 °C avant de revenir lentement à température ambiante. L'évaporation du solvant sous vide conduit à une huile incolore. Les

spectres RMN montrent la présence de la diamine décoordonnée et d'une espèce proche de [ZnEt(OMe)] [IX]. - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$): $\delta = 7,40\text{-}6,90$ (m, arom.), $3,90\text{-}3,70$ (m, 2H), $3,55$ (m, 4H), $2,49$ (s, 4H), $1,60$ (m), $1,47$ (t, $J = 8,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ [IX]), $1,20$ (s, large, 2H, NH), $0,81$ (s, EtH), $0,58$ (q, $J = 8,6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ [IX]).

[ZnEt(O(C_8H_8)($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$))] [III]: Addition de MeOH (10 éq.): A une solution de complexe [III] (50 mg, 0,059 mmol) dans le toluène (5 mL), refroidie à -20 °C sous azote, est ajouté MeOH (0,05 mL, 1,18 mmol). La solution est agitée 30 min à -20 °C, puis une nuit à température ambiante. L'évaporation du solvant sous vide conduit à une huile jaune sur les parois du tube de Schlenk et une poudre blanche au fond. - IR poudre (Nujol) : 1440 (ν OMe), 1099 (ν C-O), 1054-1008 (ν C-O). Les spectres RMN correspondent à ceux de la dbca non-coordonnée.

Expériences à l'échelle préparative, procédure B : cette procédure a été appliquée lors de l'addition d'alcools sur le complexe [XV] : A une solution de [ZnEt(dbca)(OC $_{13}\text{H}_{23}$)] [XV] (200 mg, 0,37 mmol) dans le toluène (10 mL) refroidie à -60 °C sous azote, est ajouté un équivalent de ROH (0,37 mL d'une solution 1,0 M de ROH dans le toluène). La solution est maintenue sous agitation à -40 °C pendant 30 min et est ensuite ramenée à température ambiante. L'évaporation de solvants sous vide permet d'obtenir une poudre ou une pâte blanche, partiellement soluble dans le toluène.

[ZnEt(dbca)(OC $_{13}\text{H}_{23}$)] [XV]: 1. Addition de MeOH (1,0 éq.) selon la procédure B. - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) (annexe 26): $\delta = 7,30\text{-}6,90$ (m, 10H diamine + 2H BHT + 2H (O-2,6-*t*Bu $_2$ -4-MeC $_6\text{H}_2$)), $4,72$ (s, 1H, OH BHT), $3,60\text{-}3,50$ (m, 4H NH-CH $_2$ -Ph [XV] + 4H NH-CH $_2$ -Ph dbca), $2,68$ (s, large, 2H CH $_2$ -NH-Bn [XV]), $2,49$ (s, large, 4H CH $_2$ -NH-Bn dbca), $2,44$ (s, 3H, CH $_3$ (O-2,6-*t*Bu $_2$ -4-MeC $_6\text{H}_2$)), $2,23$ (s, 3H, CH $_3$ BHT), $2,10$ (m, 2H CH $_2$ -NH-Bn [XV]), $1,69$ (s, 18H, CH $_3$ *t*Bu [XV]), $1,48$ (t, $J = 8,04$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ [XV]), $1,35$ (s, 18H, CH $_3$ *t*Bu BHT), $0,48$ (q, $J = 8,04$ Hz, 2H, CH $_2\text{CH}_3$ [XV]).

2. Addition de CF $_3\text{CH}_2\text{OH}$ (26 éq.) selon la procédure B. Les spectres correspondent à ceux de la dbca et du BHT non coordonnés.

3. Addition de CF $_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1,0 éq.) selon la procédure B. - RMN ^1H ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) (annexe 27) : $\delta = 7,4\text{-}6,9$ (m, 10H diamine + 2H BHT + 2H (O-2,6-*t*Bu $_2$ -4-MeC $_6\text{H}_2$) [XV] + [XXIII]), $4,76$ (s, 1H, -OH BHT), $4,50\text{-}4,0$ (m, large, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ [XXIII] + [XIII]), $3,58$ (s,

large, 4H NH-CH₂-Ph dbea + [XXIII] + [XV] + [XIII]), 2,68 (s, 2H, CH₂-NH-Bn [XV]), 2,45 (s, CH₃ [XV]), 2,41 (s, CH₃ [XXIII]), 2,38 (s, large, 2H CH₂-NH-Bn [XIII] + 4H CH₂-NH-Bn [XXIII]), 2,23 (s, 3H, CH₃ BHT), 1,69 (s, 18H, *t*Bu [XV]), 1,60 (s, 18H, *t*Bu [XXIII]), 1,5 (q, *J* = 8,07 Hz, 3H, -CH₂CH₃ [XV]), 1,36 (s, 18H, *t*Bu BHT), 0,5 (t, *J* = 8,04 Hz, 2H, CH₂CH₃ [XV]). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃): δ = 152,0 (BHT), 137,17 (C arom.), 135,9 (C arom.), 129,3 (C arom.), 128,40 (C arom.), 127,4 (C arom.), 125,8 (C arom.), 125,7 (C arom.), 53,7 (NH-CH₂-Ph), 35,4 (CH₃ [XIII]), 34,3 (CH₃ BHT), 31,61 (CH₃ [XXIII]), 31,27 (CH₃ *t*Bu [XV]), 31,0 (CH₃ *t*Bu [XXIII]), 30,4 (CH₃ *t*Bu BHT), 21,7 (C *t*Bu [XV]), 21,4 (C *t*Bu BHT libre), 13,9 (CH₃ Et [XV]), -1,4 (CH₂ Et [XV]).

4. Addition de Ph₃SiOH (1,0 éq.) selon la procédure B : - RMN ¹H (C₆D₅CD₃) (annexe 28): δ = 7,90 (m, 9H, arom., Ph₃SiOH), 7,81 (m, 3H, arom., Ph₃SiOH), 7,62 (m, 3H, arom., Ph₃SiOH), 7,30 -6,90 (m, 10H diamine + 2H BHT + 2H (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂) [XV] + 15H -SiPh₃ [XXVI] + 40H -SiPh₃ [XXV]), 4,72 (s, 1H, BHT), 3,67 (s large, 4H NH-CH₂-Ph [XV] + 4H NH-CH₂-Ph [XXVI] + 4H NH-CH₂-Ph [XXV]), 2,69 (s, large, 2H, CH₂-NH-Bn [XV]), 2,51 (s, 3H, CH₃ [XXVI]), 2,45 (s, 3H, CH₃ [XV]), 2,23 (s, 3H, CH₃ BHT), 2,09 (m, 2H, CH₂-NH-Bn [XV] + 4H CH₂-NH-Bn [XXVI] + 4H CH₂-NH-Bn [XXV]), 1,69 (s, 18H, *t*Bu [XV]), 1,65 (s, 18H, *t*Bu [XXVI]), 1,48 (t, *J* = 8,04 Hz, 3H, -CH₂CH₃ [XV]), 1,36 (s, 18H, *t*Bu-BHT), 0,81 (s, EtH), 0,5 (m, 2H, CH₂CH₃ Zn-[XV]). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃): δ = 152,0 (BHT), 137,2 (C arom.), 135,9 (C arom.), 135,8 (C arom.), 135,7 (C arom.), 129,3 (C arom.), 128,7 (C arom.), 128,4 (C arom.), 128,1 (C arom.), 127,8 (C arom.), 125,8 (C arom.), 125,7 (C arom.), 54,1 (NH-CH₂-Ph), 52,2 (NH-CH₂-Ph), 48,9, 44,3, 35,4 (CH₃ [XV]), 34,3 (CH₃ BHT), 31,2 (CH₃ *t*Bu [XV]), 30,4 (CH₃ *t*Bu BHT), 21,8 (C *t*Bu [XV]), 21,4 (C *t*Bu BHT), 13,9 (CH₃ Et [XV]), -1,4 (CH₂ Et [XV]).

5. Addition de *p*-crésol (1,0 éq.) selon la procédure A : RMN ¹H (C₆D₅CD₃) (annexe 29): δ = 7,20 (s, 2H, (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂) [XV]), 7,10-6,90 (m, 10H diamine + 4H (4-MeC₆H₄O) + 2H BHT), 4,80 (s, 1H, BHT), 3,58 (m, 4H, NH-CH₂-Ph diamine), 2,43 (s, 3H, CH₃ [XV]), 2,27 (s, 4H, CH₂-NH-Bn diamine), 2,23 (s, 3H, CH₃ BHT), 2,18 (s, 3H, CH₃ (4-MeC₆H₄O) [XXVIII]), 1,68 (s, 18H, *t*Bu [XV]), 1,43 (m, 3H, -CH₂CH₃ [XV] + [XXVIII]), 1,36 (s, 18H *t*Bu BHT + 18H *t*Bu [XV]), 0,81 (s, EtH), 0,50-0,20 (m, 2H, CH₂CH₃ [XV] + [XXVIII]). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃): δ = 164,3 (C-OZn [XV]), 163,0 (C-OZn [XXVIII]), 152,0 (C arom., BHT), 137,1 (C arom.), 136,0 (C arom.), 130,3 (C arom.), 129,3 (C arom.), 128,7 (C arom.), 128,4 (C arom.), 127,4 (C arom.), 125,8 (C arom.), 125,7 (C arom., BHT), 125,3 (C arom.), 121,0 (C arom. (O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂) [XV]), 120,4 (C arom. (4-MeC₆H₄O)-Zn [XXVIII]),

53,5 (NH-CH₂-Ph [XXVIII]), 52,2 (NH-CH₂-Ph [XV]), 46,5 (CH₂-NH-Bn [XXVIII]), 44,3 (CH₂-NH-Bn [XV]), 35,4 (CH₃ [XV]), 34,3 (CH₃ BHT), 31,2 (CH₃ *t*Bu [XV]), 30,4 (CH₃ *t*Bu BHT), 21,7 (C *t*Bu [XV]), 21,4 (C *t*Bu BHT), 20,6 (CH₃ [XXVIII]), 13,9 (-CH₂CH₃ [XV]), 13,7 (-CH₂CH₃ [XXVIII]), 6,9 (EtH), -1,4 (-CH₂CH₃ [XV]), -1,8 (-CH₂CH₃ [XXVIII]).

6. Addition de *p*-crésol (1,0 éq.) à la solution précédente. – RMN ¹H (C₆D₅CD₃): δ = 7,20 (d, *J* = 7,62 Hz, 2H, (4-MeC₆H₄O)-Zn [XVII]), 7,20-6,90 (m, 10H dbea, 2H BHT), 6,76 (s, large, 2H, (4-MeC₆H₄O)-Zn [XVII]), 4,76 (s, 1H, BHT), 3,69 (s, 4H, NH-CH₂-Ph [XVII]), 2,23 (s, 3H, CH₃ BHT), 2,18 (s, 3H, CH₃ [XVII]), 2,14 (s, 4H, CH₂-NH-Bn [XVII]), 1,36 (s, 18H *t*Bu BHT), 0,81 (s, EtH). RMN ¹³C (C₆D₅CD₃): δ = 162,3 (C-OZn [XVII]), 152,0 (C-OH BHT), 138,2 (C arom.), 135,9 (C arom.), 130,7 (C arom.), 129,3 (C arom.), 128,9 (C arom.), 128,7 (C arom.), 128,4 (C arom.), 127,4 (C arom.), 125,7 (C arom., BHT), 119,9 (C (4-MeC₆H₄O)-Zn [XVII]), 52,6 (NH-CH₂-Ph [XVII]), 44,3 (CH₂-NH-Bn [XVII]), 34,3 (CH₃ BHT), 30,4 (CH₃ *t*Bu BHT), 21,4 (C *t*Bu BHT), 20,9 (CH₃ [XVII]), 6,9 (EtH).

[Zn(dbea)(4-MeC₆H₄O)₂] [XVII]: Addition de MeOH (2,0 éq) selon la procédure **B** : le tube est chauffé pendant 48 h à 50 °C. Nous n'observons aucune altération du spectre RMN.

Annexes

1. Structures RX

Annexe 1	Complexe [I]
Annexe 2	Complexe [XV]
Annexe 3	Composé [V]

2. Spectres RMN

Complexes isolés :

Annexe 4	Complexe [I]:	RMN ¹ H, 293 K
Annexe 5		RMN ¹³ C, 293 K
Annexe 6		RMN ¹ H, 253 K
Annexe 7		RMN ¹ H, 323 K
Annexe 8		COSY [¹ H- ¹ H], 253 K
Annexe 9	Complexe [II]	RMN ¹ H, 293 K
Annexe 10		RMN ¹³ C, 293 K
Annexe 11	Complexe [III]	RMN ¹ H, 293 K
Annexe 12	Complexe [III]	RMN ¹³ C, 293 K
Annexe 13	Composé [V]	RMN ¹ H, 293 K
Annexe 14		RMN ¹³ C, 293 K
Annexe 15	Complexe [VII]	RMN ¹ H, 293 K
Annexe 16		RMN ¹³ C, 293 K
Annexe 17		HETCOR [¹ H- ¹³ C], 293 K
Annexe 18	Complexe [XIII]	RMN ¹ H, 293 K
Annexe 19		RMN ¹³ C, 293 K
Annexe 20	Complexe [XVII]	RMN ¹ H, 293 K
Annexe 21		RMN ¹³ C, 293 K
Annexe 22	Complexe [XV]	RMN ¹ H, 293 K
Annexe 23		RMN ¹³ C, 293 K

Expériences en tube RMN :

Annexe 24	Complexe [XIII] + HSiPh ₃ 1,0 éq, après 5 jours, RMN ¹ H, 293 K,
Annexe 25	Complexe [XIII] + HSiPh ₃ 1,0 éq, après 5 jours, RMN ¹⁹ F, 293 K
Annexe 26	Complexe [XV] + 1,0 éq MeOH, RMN ¹ H, 293 K
Annexe 27	Complexe [XV] + 1,0 éq CF ₃ CH ₂ OH, RMN ¹ H, 293 K
Annexe 28	Complexe [XV] + 1,0 éq Ph ₃ SiOH, RMN ¹ H, 293 K
Annexe 29	Complexe [XV] + 1,0 éq <i>p</i> -crésol, RMN ¹ H, 293 K

3. Spectre de masse

Annexe 30	Spectre de masse par introduction directe de [XX]
------------------	---

4. Document complémentaire

Annexe 31 :

“Chemo- and Enantioselective Hydrosilylation of Carbonyl and Imino Groups. An Emphasis on Non-Traditional Catalyst Systems” Carpentier, J.-F., Bette, V. *Curr. Org.Chem.* **2002**, *6*, 913.

1. Structures RX

Les spectres de diffraction des rayons X ont été effectués sur un diffractomètre BRUCKER SMART équipé d'une canne de froid (λ Mo $K\alpha = 0,71069 \text{ \AA}$, monochromateur en graphite, 100 K). Les structures ont été obtenues par méthode directe.

Les données cristallographiques (excepté les facteurs de structure) du complexe [I] ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Center (numéro CCDC-195656). Elles peuvent être obtenues gratuitement en s'adressant au CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: (+44) 1223-336-033) ou sur internet: <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b2/b210144k/>.

Les données cristallographiques principales de ces deux composés sont rassemblées dans le tableau suivant. Les distances et les angles ainsi que la structure sont donnés aux pages suivantes.

Données cristallographiques

Composé	[I]	[XV]	[V]
Formule	$C_{36}H_{48}N_4Zn_2$	$C_{33}H_{48}N_2OZn$	$C_{24}H_{24}N_2O_2$
Fw/g.mol ⁻¹	667,58	554,14	372,46
Aspect	aiguille incolore	aiguille incolore	aiguille incolore
Structure	orthorhombique	monoclinique	triclinique
Groupe spatial	Pbca (no. 61)	P 2 (no. 1)	P 1 (no. 1)
Taille du cristal / mm ³	0,29 x 0,26 x 0,17	0,5 x 0,1 x 0,09	0,5 x 0,2 x 0,15
$a / \text{Å}$	8,6479(4)	7,753(3)	5,9848(28)
$b / \text{Å}$	19,4712(9)	21,074(8)	13,8882(64)
$c / \text{Å}$	19,5345(9)	9,067(4)	15,0897(68)
$\beta / ^\circ$	90	90,00	86,07(1)
$V / \text{Å}^3$	3289,3(3)	1472,1(10)	1111,14(413)
Z	4	2	2
Coeff abs linéaire $\mu(\text{Mo}_{K\alpha}) / \text{mm}^{-1}$	1,489	0,857	0,076

Annexes

Température / K	100	100	100
Dc / g.cm ⁻³	1,348	1,141	1,131 g/cm ³
Intervalle θ / °	2,09-33,18	2,26-28,21	2,68-22,50
Nombre de réflexions mesurées	34336	10002	4603
Nombre d'indépendante et unique	6259	5637	2451
Nombre avec $I > 2\sigma(I)$	3713	2959	1175
Nombre de paramètres	195	155	274
R	0,0535	0,1099	0,1066
Rw	0,0899	0,2625	0,2704
Valeur d'accord	0,996	1,01	0,928

Annexe 1 : Distances et angles du complexe [I]

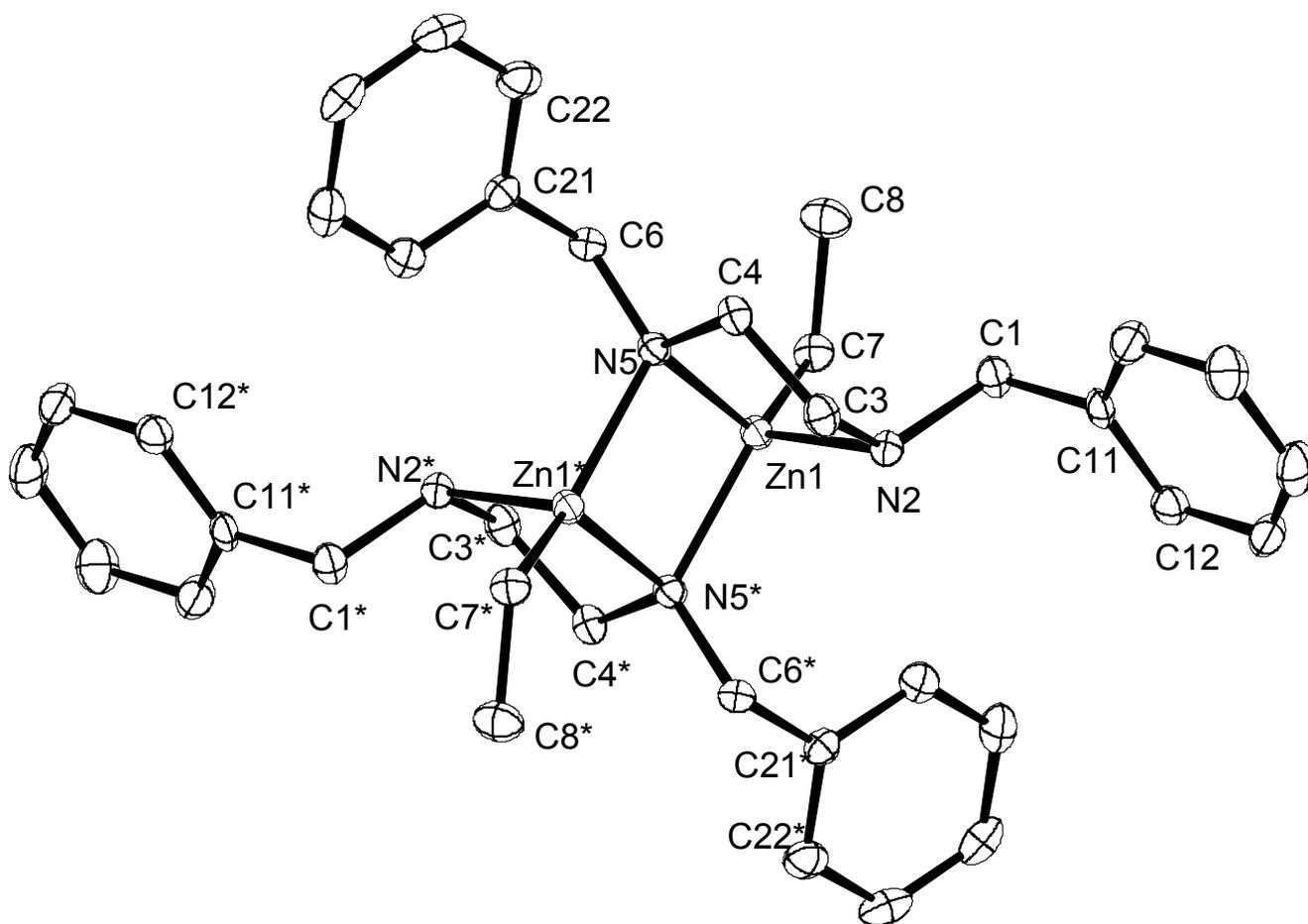
Distances:

Zn(1)-C(7)	1.991(2)	Zn(1)-N(5)	2.0580(16)	Zn(1)-N(5)*	2.0893(17)
Zn(1)-N(2)	2.1784(17)	Zn(1)-Zn(1)*	2.8428(5)	C(1)-N(2)	1.489(3)
C(1)-C(11)	1.508(3)	CN(2)-C(3)	1.480(3)	C(3)-C(4)*	1.522(3)
C(4)-N(5)	1.464(2)	C(4)-C(3)*	1.522(3)	N(5)-C(6)	1.468(3)
C(6)-C(21)	1.522(3)	C(7)-C(8)	1.530(3)	C(11)-C(12)	1.390(3)
C(11)-C(16)	1.391(3)	C(12)-C(13)	1.389(3)	C(13)-C(14)	1.378(3)
C(14)-C(15)	1.377(3)	C(15)-C(16)	1.393(3)	C(21)-C(22)	1.388(3)
C(21)-C(26)	1.395(3)	C(22)-C(23)	1.397(3)	C(23)-C(24)	1.378(3)
C(24)-C(25)	1.379(3)	C(25)-C(26)	1.385(3)		

Angles:

C(7)-Zn(1)-N(5)	129.91(8)	C(7)-Zn(1)-N(5)*	123.47(7)
N(5)-Zn(1)-N(5)*	93.46(6)	C(7)-Zn(1)-N(2)	115.70(8)
N(5)-Zn(1)-N(2)	99.31(7)	N(5)*-Zn(1)-N(2)	83.87(7)
C(7)-Zn(1)-Zn(1)*	150.42(6)	N(5)-Zn(1)-Zn(1)*	47.19(5)
N(5)*-Zn(1)-Zn(1)*	46.27(4)	N(2)-Zn(1)-Zn(1)*	92.21(5)
N(2)-C(1)-C(11)	113.94(16)	C(3)-N(2)-C(1)	114.29(16)
C(3)-N(2)-Zn(1)	105.20(12)	C(1)-N(2)-Zn(1)	111.39(12)
Zn(1)-N(2)-H(2)	111.6(15)	N(2)-C(3)-C(4)*	110.42(17)

N(5)-C(4)-C(3)*	110.49(17)	C(4)-N(5)-C(6)	109.53(16)
C(4)-N(5)-Zn(1)	115.66(13)	C(6)-N(5)-Zn(1)	119.59(13)
C(4)-N(5)-Zn(1)*	107.14(12)	C(6)-N(5)-Zn(1)*	116.15(13)
Zn(1)-N(5)-Zn(1)*	86.54(6)	N(5)-C(6)-C(21)	115.13(17)
C(8)-C(7)-Zn(1)	115.14(14)	C(12)-C(11)-C(16)	118.84(19)
C(12)-C(11)-C(1)	120.06(19)	C(16)-C(11)-C(1)	121.10(19)
C(13)-C(12)-C(11)	120.2(2)	C(14)-C(13)-C(12)	120.3(2)
C(15)-C(14)-C(13)	120.2(2)	C(14)-C(15)-C(16)	119.7(2)
C(11)-C(16)-C(15)	120.7(2)	C(22)-C(21)-C(26)	117.6(2)
C(22)-C(21)-C(6)	121.25(19)	C(26)-C(21)-C(6)	121.17(19)
C(21)-C(22)-C(23)	121.0(2)	C(24)-C(23)-C(22)	120.2(2)
C(23)-C(24)-C(25)	119.7(2)	C(24)-C(25)-C(26)	119.9(2)
C(25)-C(26)-C(21)	121.6(2)		

Structure moléculaire du complexe **[I]**

Annexe 2 : Distances et angles du complexe [XV]Distances:

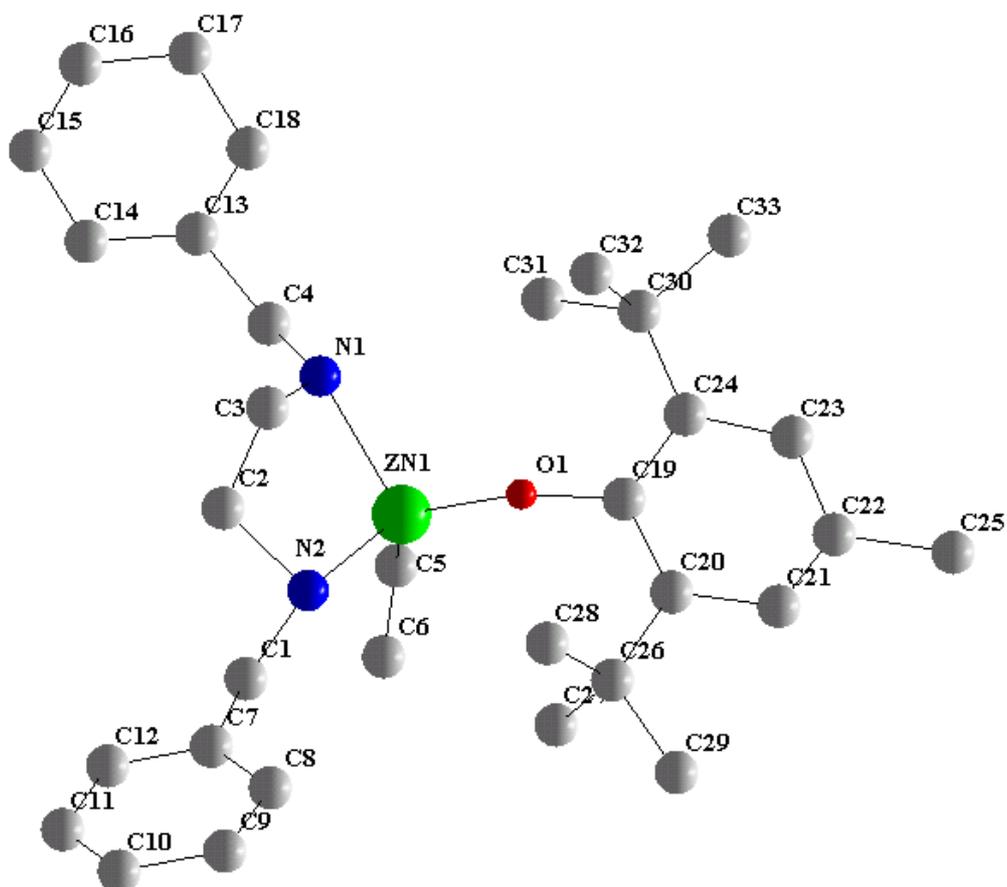
Zn1 C5	1.938(13)	Zn1 O1	1.944(6)	Zn1 N2	2.095(11)
Zn1 N1	2.223(12)	O1 C19	1.353(10)	N1 C3	1.414(17)
N1 C4	1.485(19)	N2 C1	1.460(18)	N2 C2	1.597(18)
C1 C7	1.58(2)	C2 C3	1.431(18)	C4 C13	1.54(2)
C5 C6	1.31(3)	C7 C12	1.367(19)	C7 C8	1.39(2)
C8 C9	1.37(2)	C9 C10	1.39(2)	C10 C11	1.26(2)
C11 C12	1.46(2)	C13 C18	1.33(2)	C13 C14	1.43(2)
C14 C15	1.43(2)	C15 C16	1.33(2)	C16 C17	1.42(2)
C17 C18	1.50(2)	C19 C20	1.40(2)	C19 C24	1.43(2)
C20 C21	1.40(2)	C20 C26	1.58(2)	C21 C22	1.296(19)
C22 C23	1.43(2)	C22 C25	1.576(18)	C23 C24	1.44(2)
C24 C30	1.51(2)	C26 C28	1.50(2)	C26 C29	1.54(2)
C26 C27	1.68(2)	C30 C32	1.54(2)	C30 C31	1.580(19)
C30 C33	1.596(19)				

Angles:

C5 Zn1 O1	128.9(4)	C5 Zn1 N2	116.2(7)	O1 Zn1 N2	97.5(4)
C5 Zn1 N1	126.2(7)	O1 Zn1 N1	93.5(4)	N2 Zn1 N1	82.9(3)
C19 O1 Zn1	132.9(6)	C3 N1 C4	123.8(11)	C3 N1 Zn1	106.2(8)
C4 N1 Zn1	108.3(9)	C1 N2 C2	103.3(11)	C1 N2 Zn1	120.0(9)
C2 N2 Zn1	105.6(8)	N2 C1 C7	111.7(13)	C3 C2 N2	110.7(12)
N1 C3 C2	113.8(13)	N1 C4 C13	115.8(13)	C6 C5 Zn1	134.2(17)
C12 C7 C8	119.2(15)	C12 C7 C1	111.0(14)	C8 C7 C1	129.7(13)
C9 C8 C7	119.6(14)	C8 C9 C10	120.2(14)	C11 C10 C9	121.7(16)
C10 C11 C12	120.5(15)	C7 C12 C11	118.6(14)	C18 C13 C14	123.2(15)
C18 C13 C4	112.9(14)	C14 C13 C4	123.9(13)	C15 C14 C13	117.0(14)
C16 C15 C14	120.0(15)	C15 C16 C17	125.5(16)	C16 C17 C18	113.9(15)
C13 C18 C17	120.2(15)	O1 C19 C20	115.7(16)	O1 C19 C24	124.2(16)
C20 C19 C24	120.0(10)	C19 C20 C21	121.4(15)	C19 C20 C26	122.1(15)
C21 C20 C26	115.8(15)	C22 C21 C20	119.6(15)	C21 C22 C23	122.4(12)
C21 C22 C25	120.0(11)	C23 C22 C25	117.6(11)	C22 C23 C24	120.3(14)
C19 C24 C23	115.6(14)	C19 C24 C30	122.7(13)	C23 C24 C30	121.4(14)
C28 C26 C29	107.7(12)	C28 C26 C20	114.6(13)	C29 C26 C20	117.3(13)
C28 C26 C27	120.2(13)	C29 C26 C27	103.1(12)	C20 C26 C27	93.4(12)

C24 C30 C32	104.6(12)	C24 C30 C31	122.3(12)	C32 C30 C31	99.6(11)
C24 C30 C33	109.4(12)	C32 C30 C33	111.0(12)	C31 C30 C33	109.2(11)

Structure du complexe [XV]



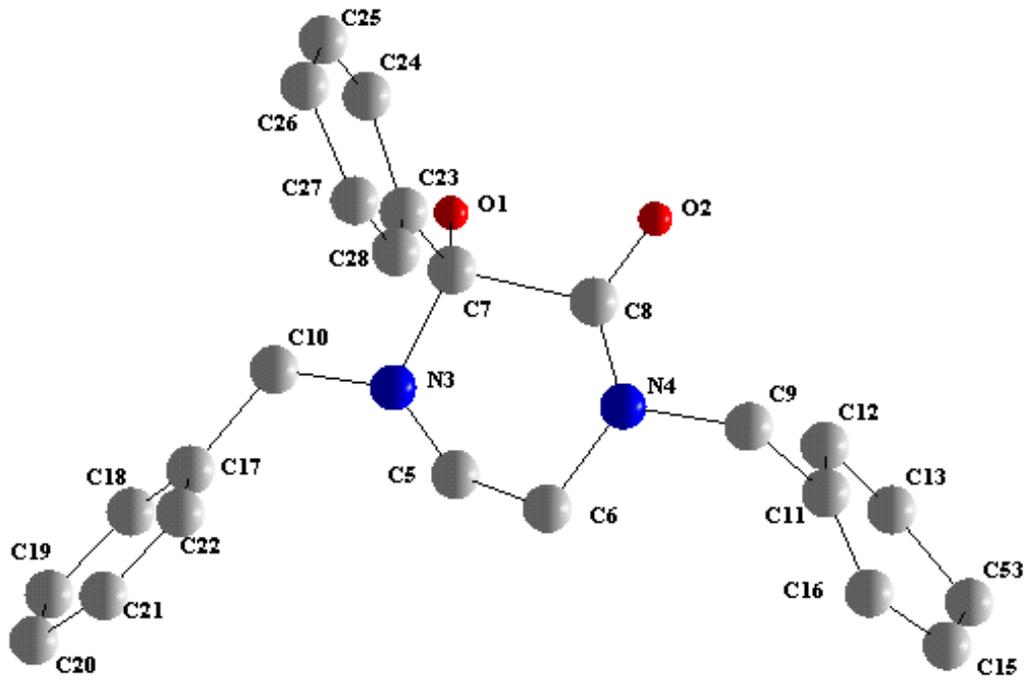
Annexe 3 : Distances et angles du composé [V]Distances:

O(1) C(7)	1.457(10)	O(2) C(8)	1.230(9)	N(3) C(7)	1.465(10)
N(3) C(5)	1.476(11)	N(4) C(8)	1.360(11)	N(4) C(6)	1.463(10)
C(6) C(5)	1.520(12)	C(7) C(8)	1.527(12)	N(3) C(10)	1.471(11)
N(4) C(9)	1.477(11)	C(9) C(11)	1.511(12)	C(10) C(17)	1.508(11)
C(7) C(23)	1.509(12)	C(11) C(16)	1.392(12)	C(11) C(12)	1.401(12)
C(12) C(13)	1.415(13)	C(13) C(14)	1.436(14)	C(14) C(15)	1.420(13)
C(15) C(16)	1.399(13)	C(17) C(18)	1.377(12)	C(17) C(22)	1.439(12)
C(18) C(19)	1.420(12)	C(19) C(20)	1.421(14)	C(20) C(21)	1.391(13)
C(21) C(22)	1.392(13)	C(23) C(28)	1.414(12)	C(23) C(24)	1.422(12)
C(24) C(25)	1.403(12)	C(25) C(26)	1.428(13)	C(26) C(27)	1.394(12)
C(27) C(28)	1.373(13)				

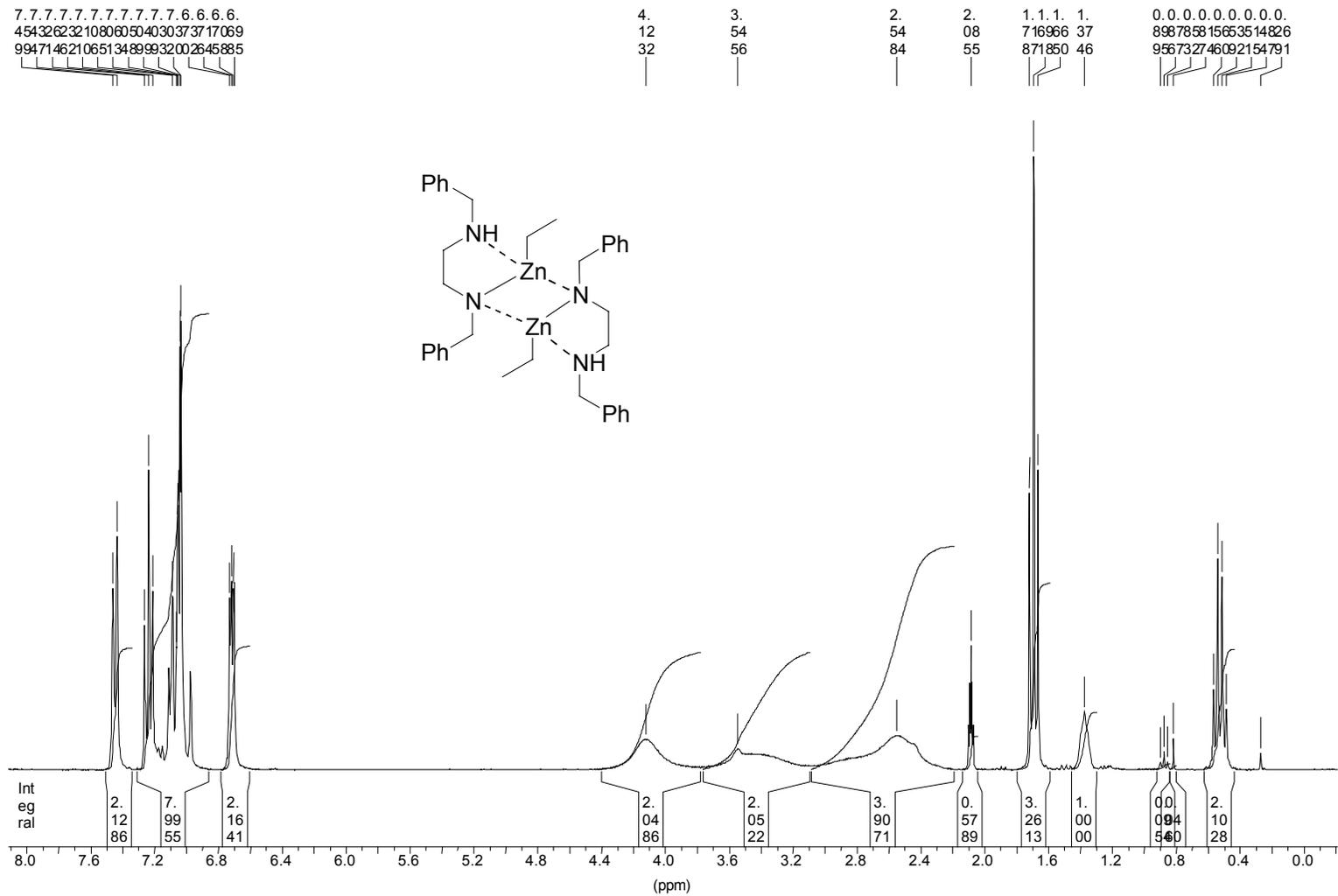
Angles:

C(8)-N(4)-C(6)	122.9(7)	N(4)-C(8)-C(7)	119.2(8)	O(1)-C(7)-N(3)	109.2(6)
N(3)-C(7)-C(8)	113.6 (7).	C(7) N(3) C(10)	112.2(7)	C(7) N(3) C(5)	112.6(7)
C(10) N(3) C(5)	112.6(7)	C(8) N(4) C(9)	120.0(7)	C(6) N(4) C(9)	117.1(7)
N(4) C(9) C(11)	110.3(7)	N(4) C(6) C(5)	110.5(7)	N(3) C(5) C(6)	106.2(7)
N(3) C(10) C(17)	111.8(7)	O(1) C(7) C(23)	112.1(7)	N(3) C(7) C(23)	107.2(7)
O(1) C(7) C(8)	106.1(7)	C(23) C(7) C(8)	108.8(7)	O(2) C(8) N(4)	123.1(8)
O(2) C(8) C(7)	117.7(8)				

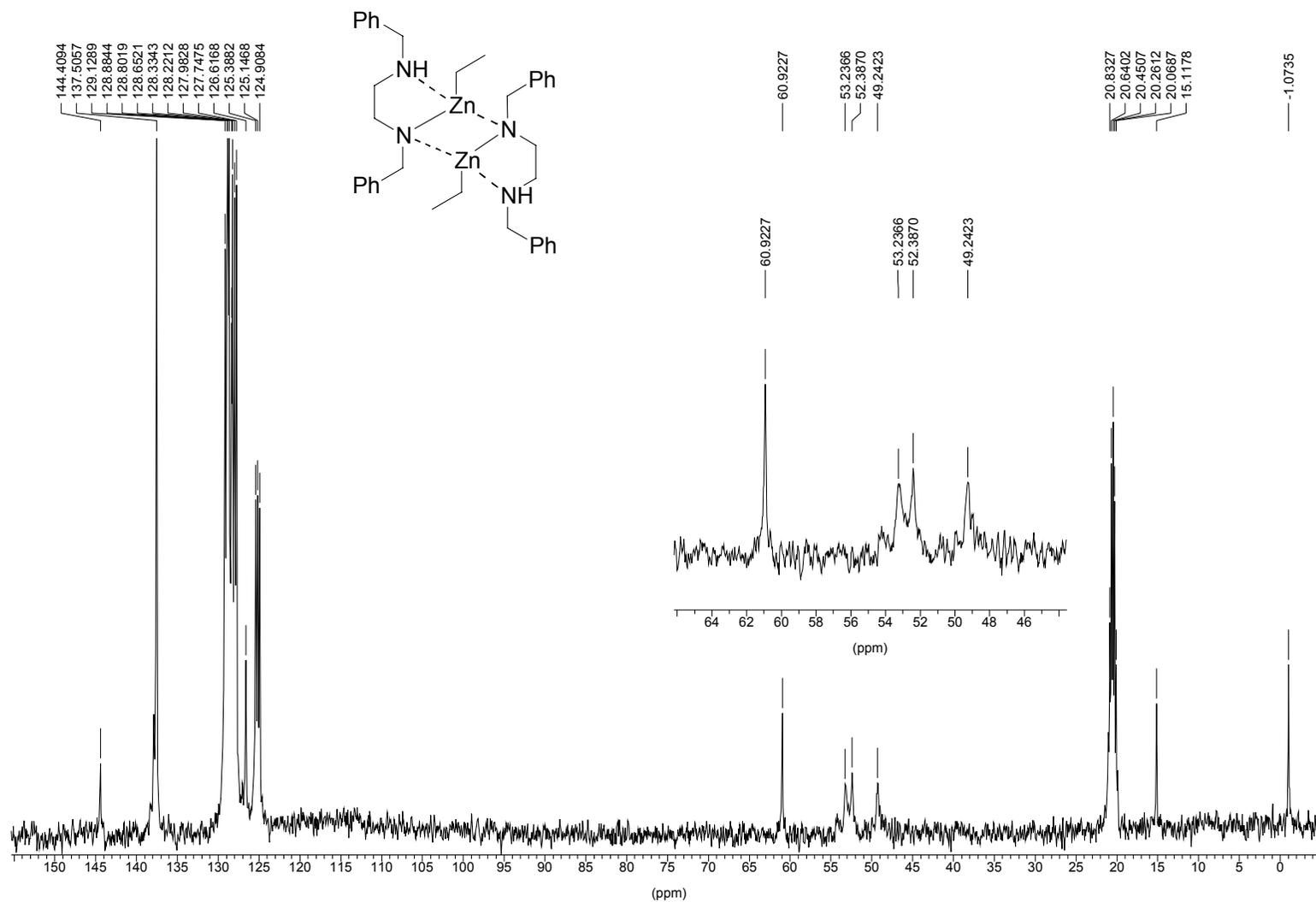
Structure du composé [V]



Annexe 4: [ZnEt(dbea)] [I], ^1H , $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 293 K, 300 MHz.

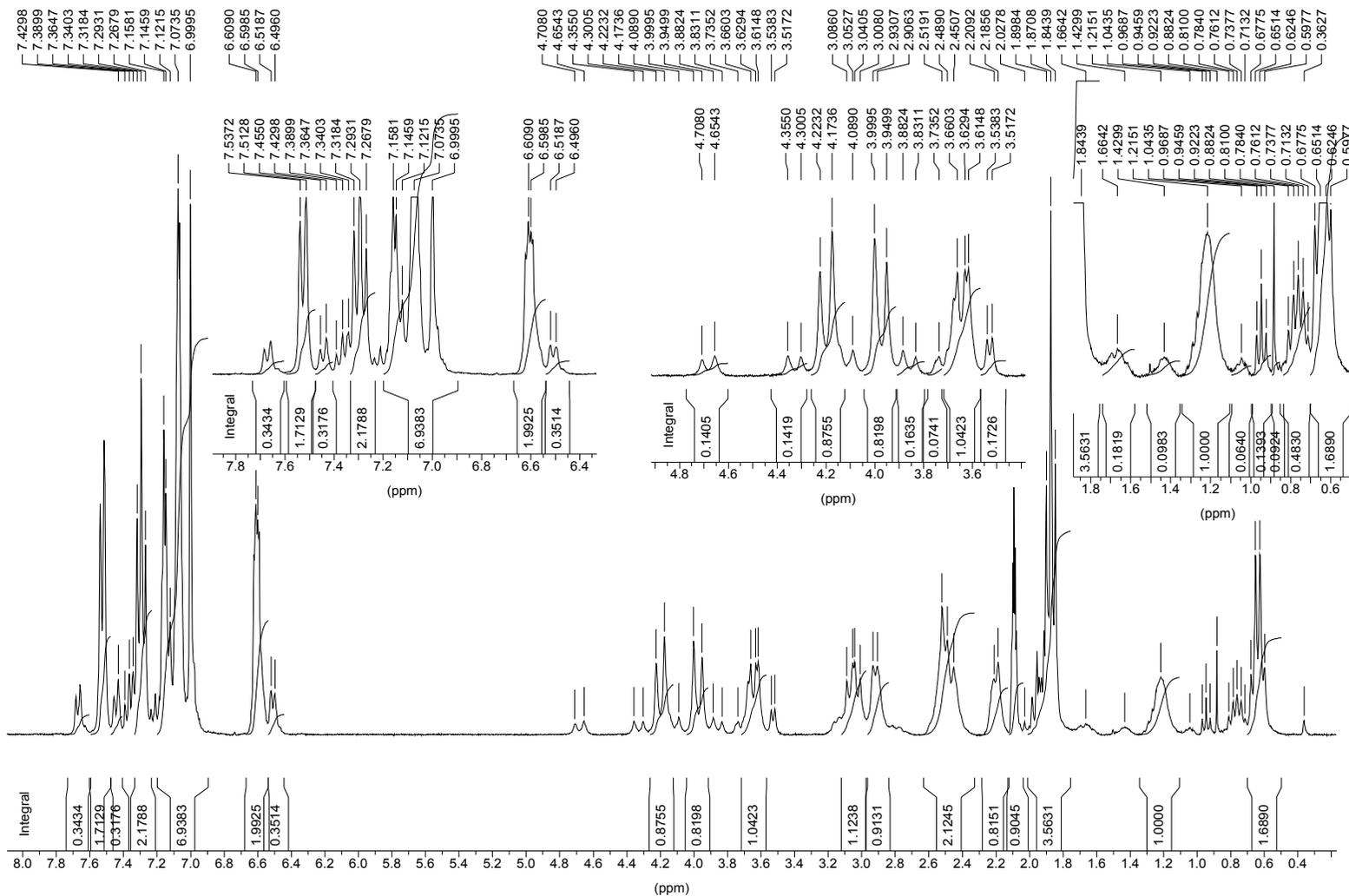


Annexe 5: [ZnEt(dbea)] [I], ^{13}C , $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 293 K, 400 MHz.

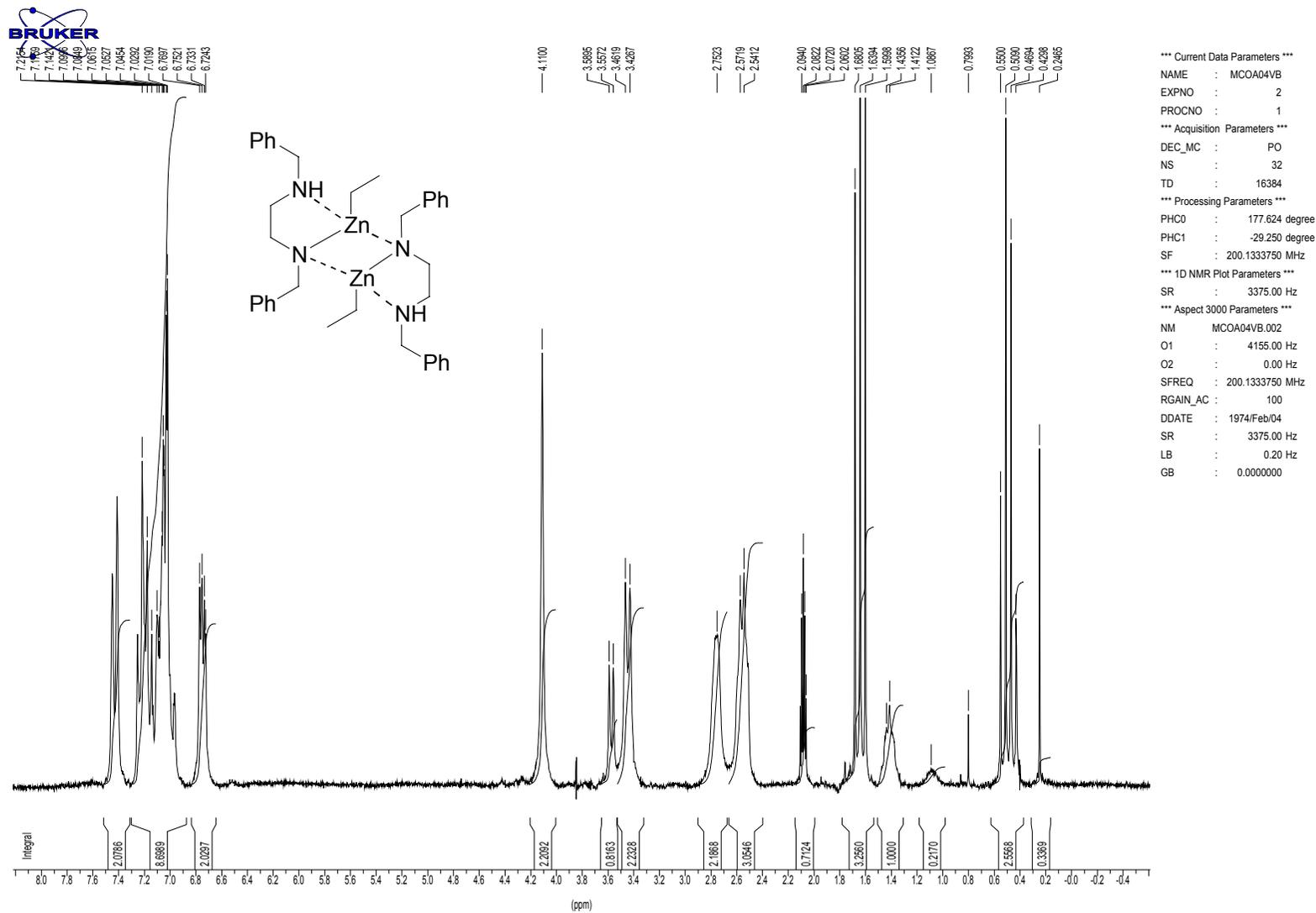


Annexe 6: [ZnEt(dbea)] [I], ^1H , $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 253 K, 300 MHz.

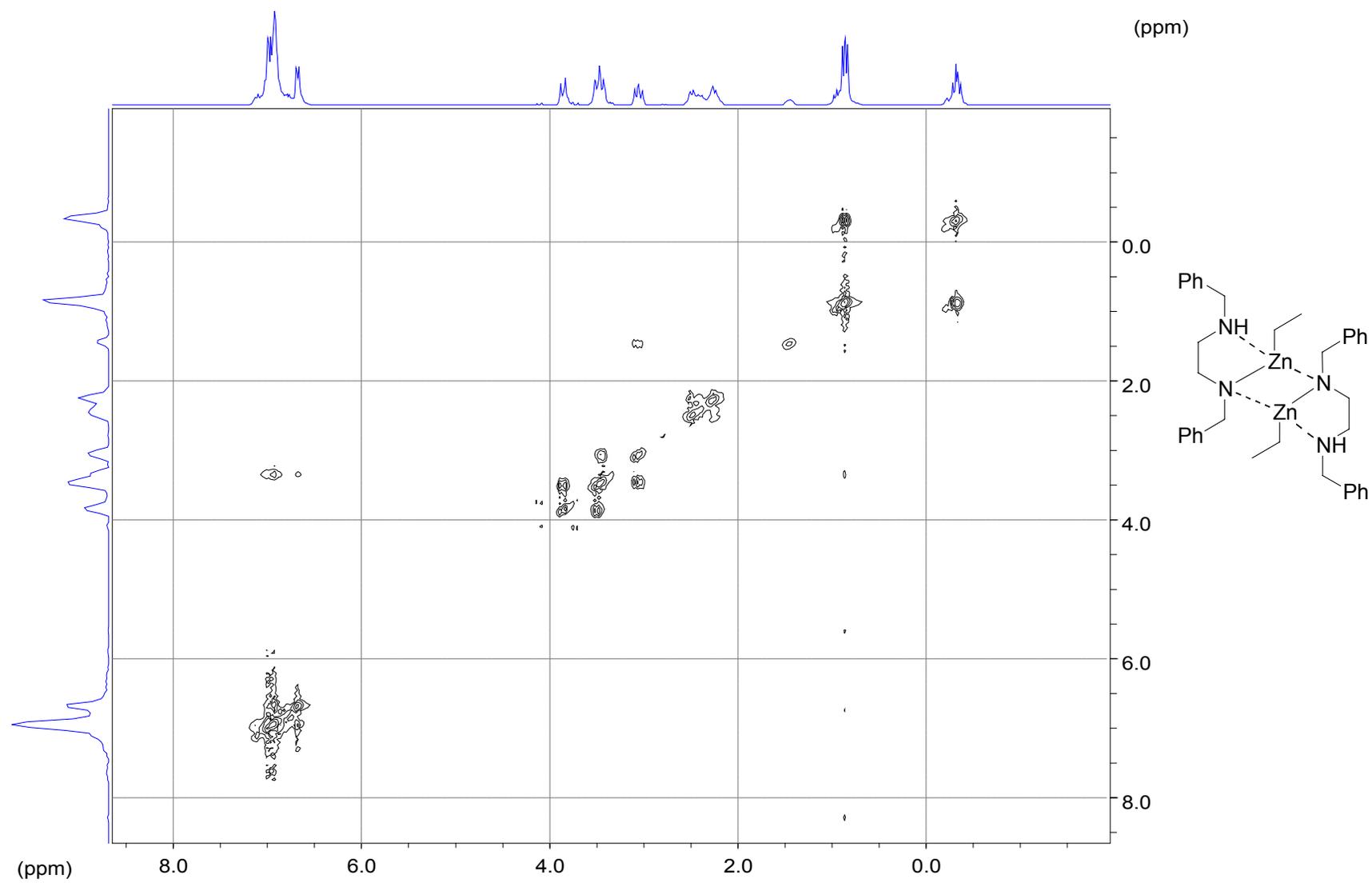
1H SPECTRE DE ROUTINE



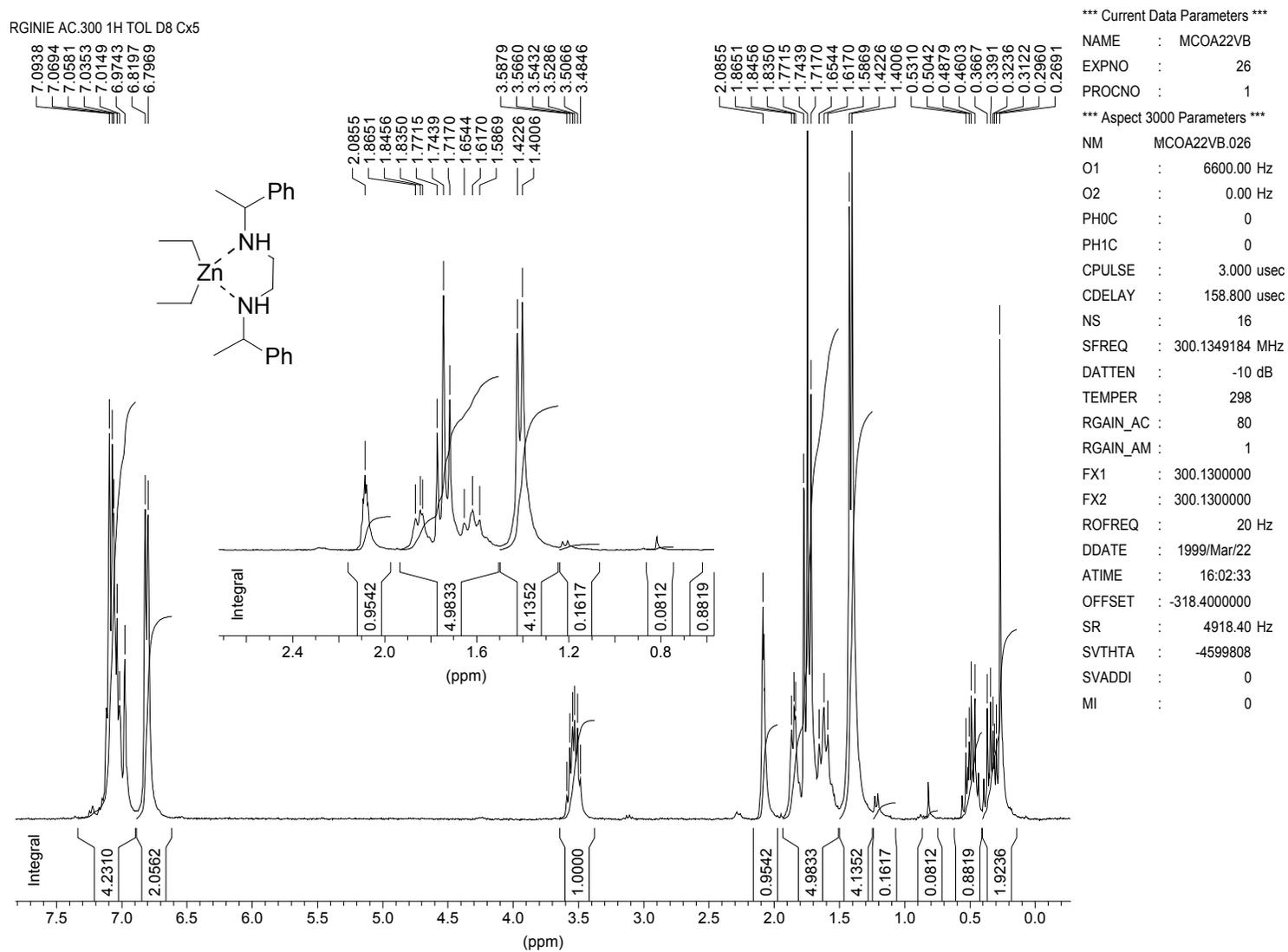
Annexe 7: [ZnEt(dbea)] [I], ¹H, C₆D₅CD₃, 323 K, 200 MHz.



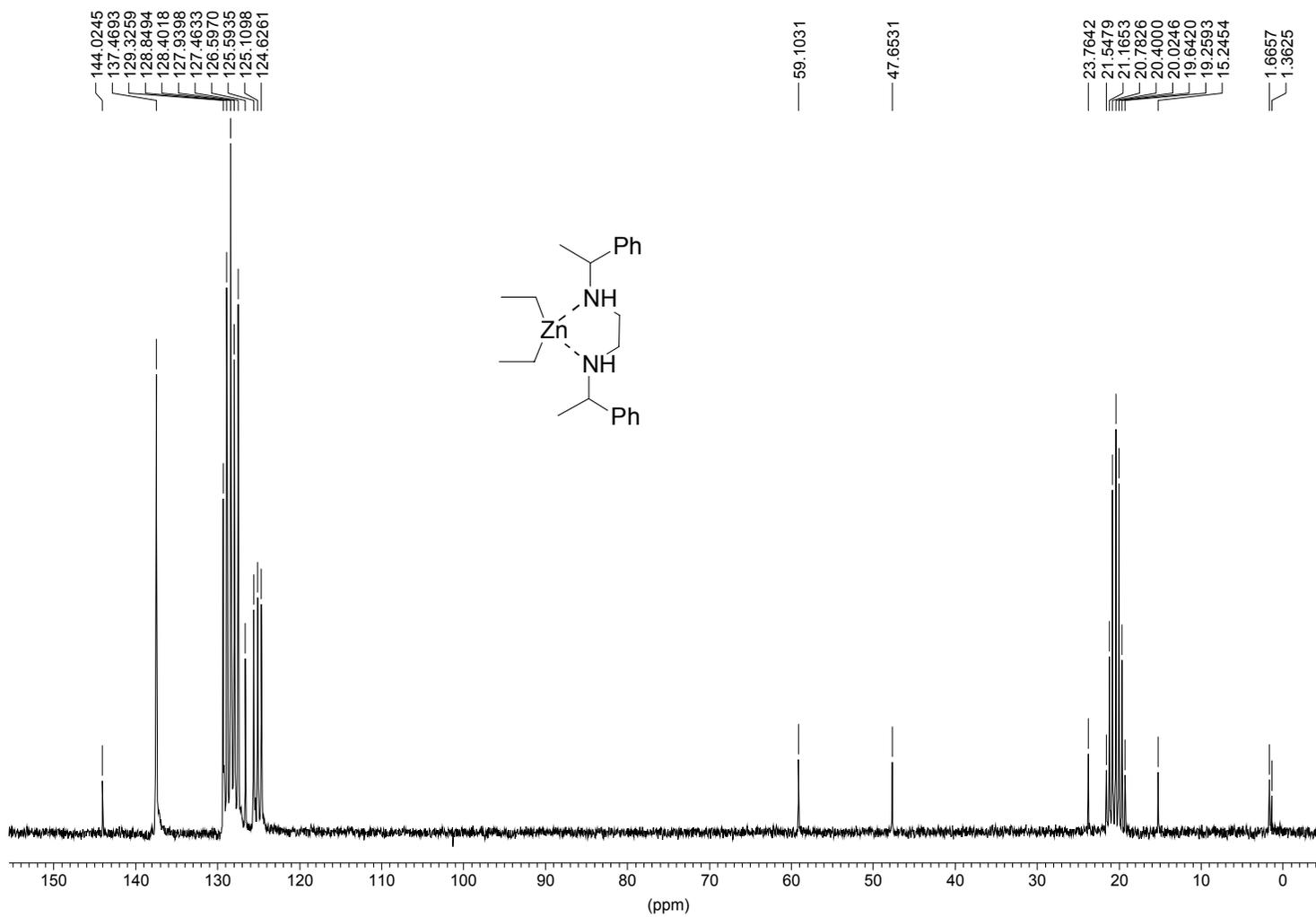
Annexe 8: [ZnEt(dbea)] [I], COSY [H^1-H^1], $C_6D_5CD_3$, 253 K, 300 MHz.



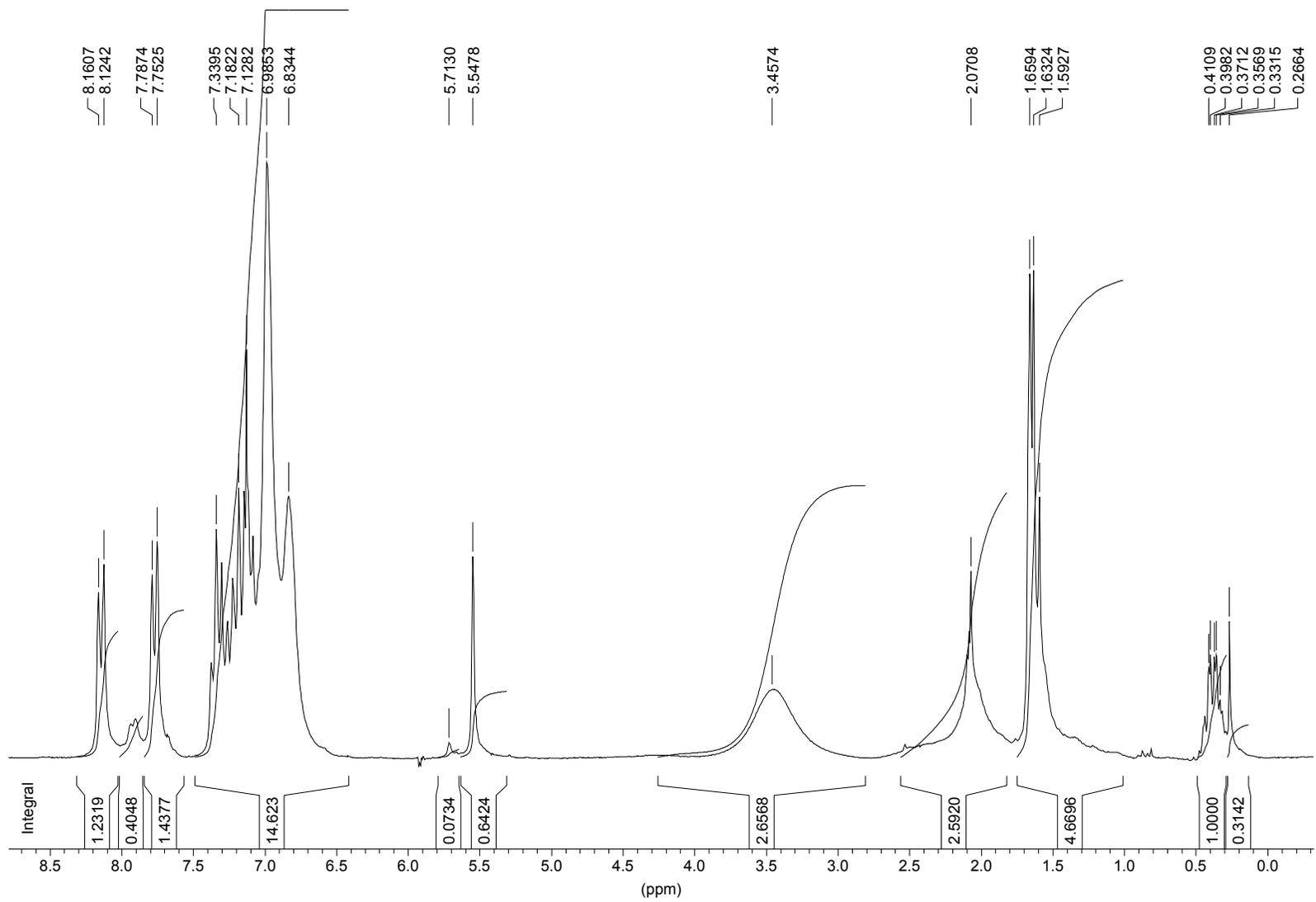
Annexe 9: (*R,R*)-[ZnEt₂(ebpe)] [III], ¹H, C₆D₅CD₃, 293 K, 300 MHz.



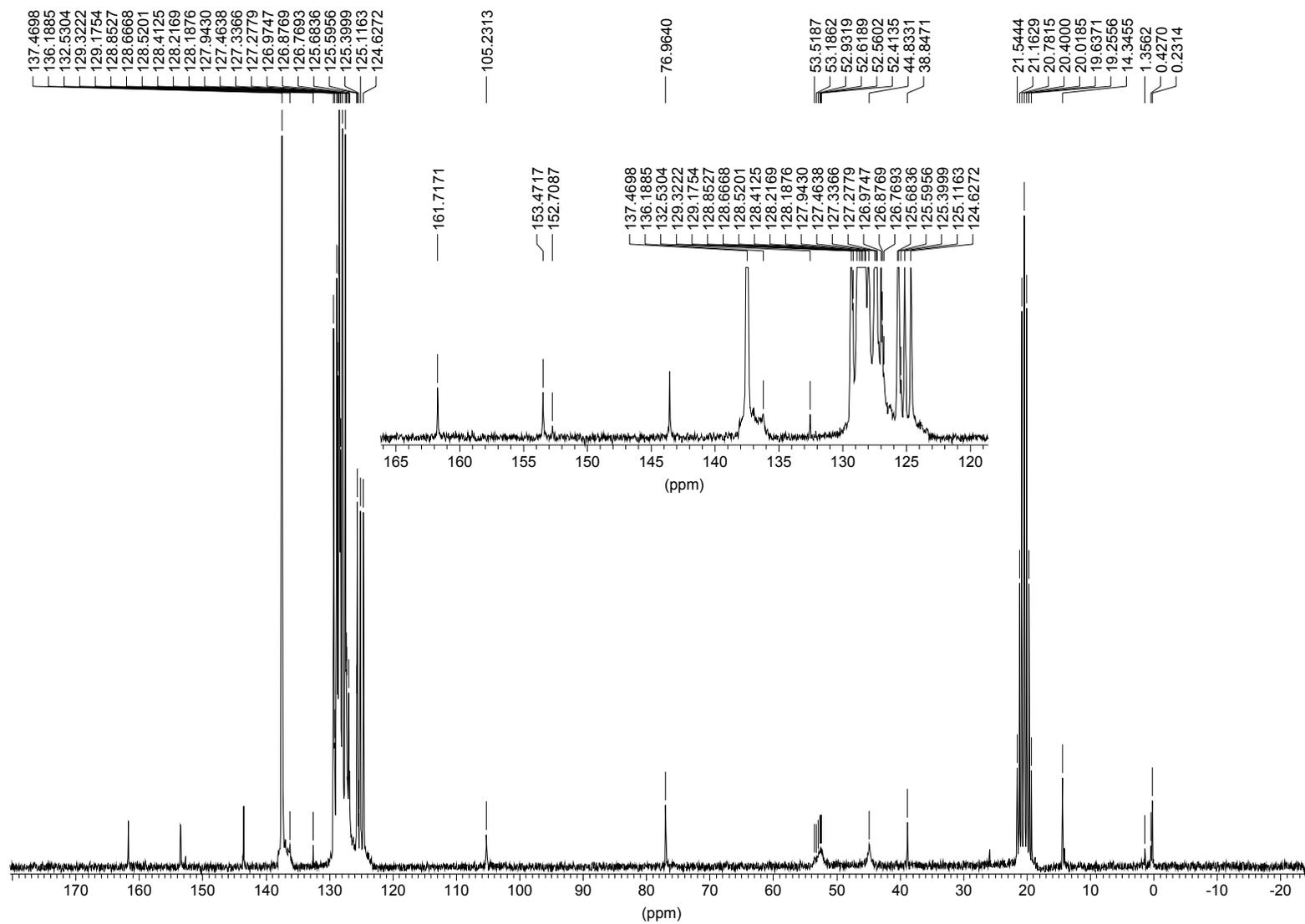
Annexe 10 : (R,R)-[ZnEt₂(ebpe)] [II], ¹³C, C₆D₅CD₃, 293 K, 200 MHz.



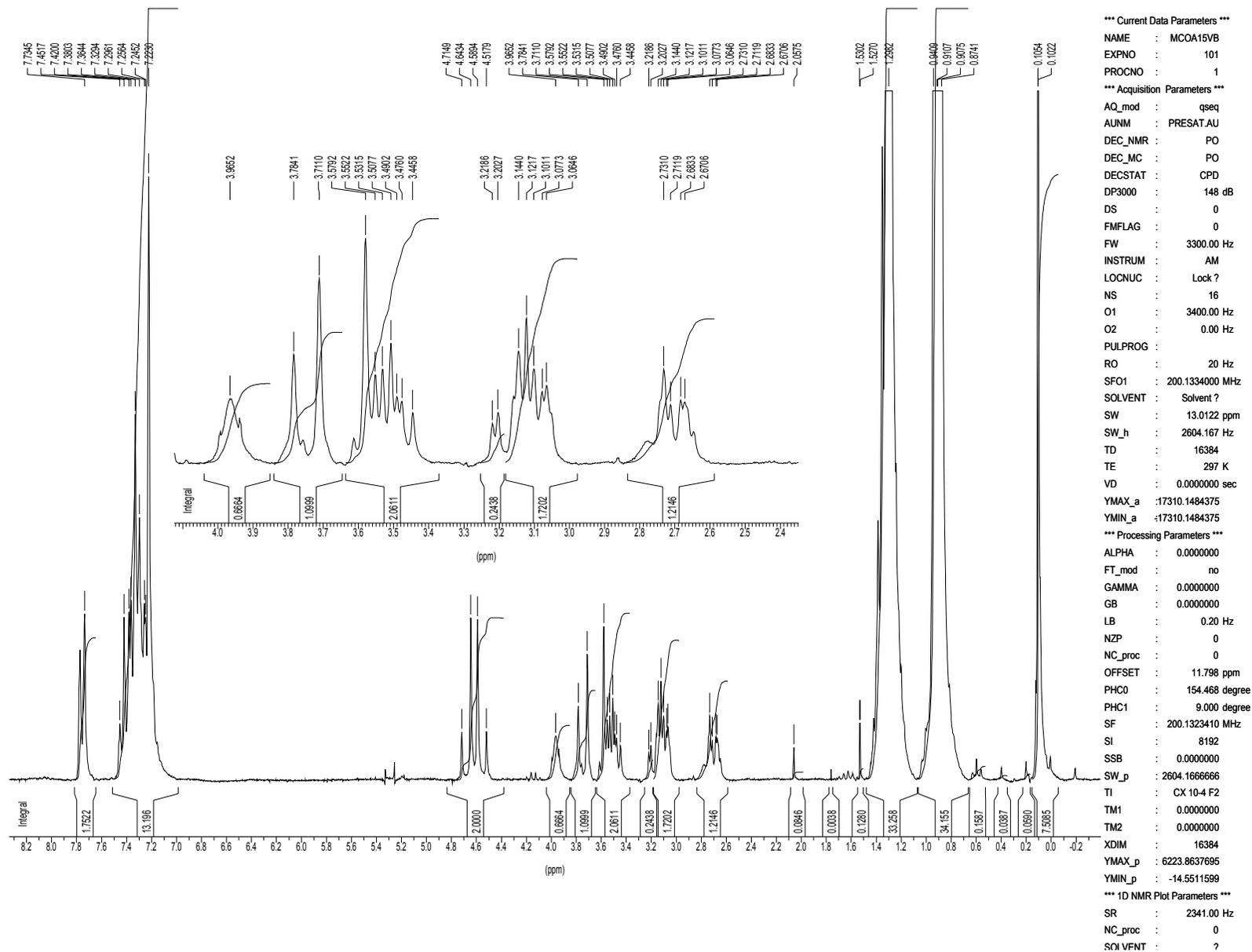
Annexe 11 : [ZnEt(O(C₈H₈)(C₁₆H₁₈N₂))] [III], ¹H, toluène-d₈, 293 K, 200 MHz



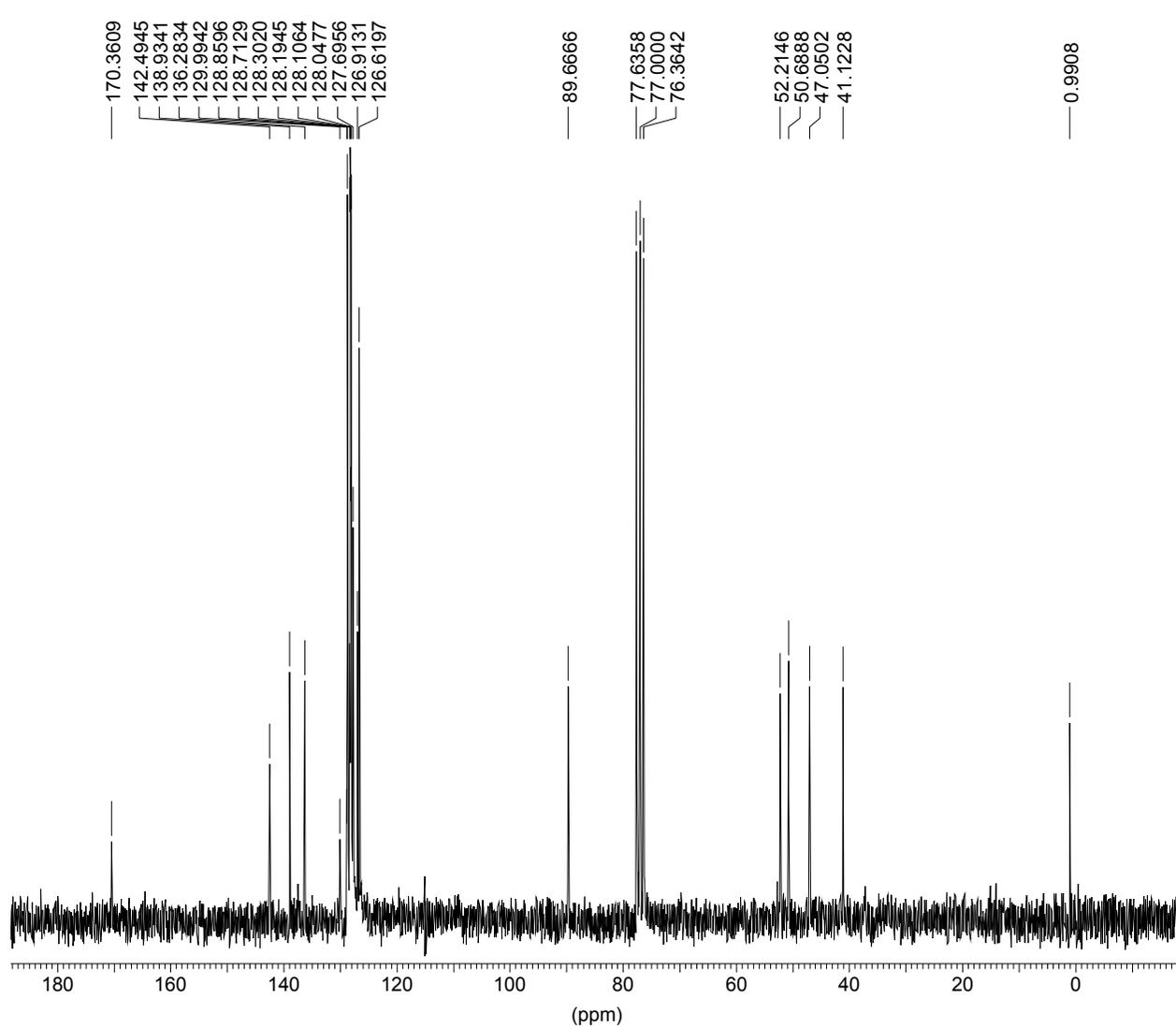
Annexe 12 : [ZnEt(O(C₈H₈)(C₁₆H₁₈N₂))] [III], ¹³C, toluène-d₈, 293 K, 200 MHz



Annexe 13 : Composé [V], ¹H, CDCl₃, 293 K, 200 MHz



Annexe 14 : Composé [V], ¹³C, CDCl₃, 293 K, 200 MHz



*** Current Data Parameters ***

NAME : MCOA11VB
EXPNO : 105
PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

INSTRUM : AM
LOCNUC : Lock ?
NS : 700
NUCLEUS : Nuc ?
O1 : 5800.00 Hz
O2 : 3500.00 Hz
SFO1 : 50.3291129 MHz
SW : 320.5061 ppm
SW_h : 16129.032 Hz
TD : 65536
TE : 297 K

*** Processing Parameters ***

LB : 1.00 Hz
SF : 50.3233193 MHz
SW_p : 16129.0322580
TI : CX 10-4, FILTRAT

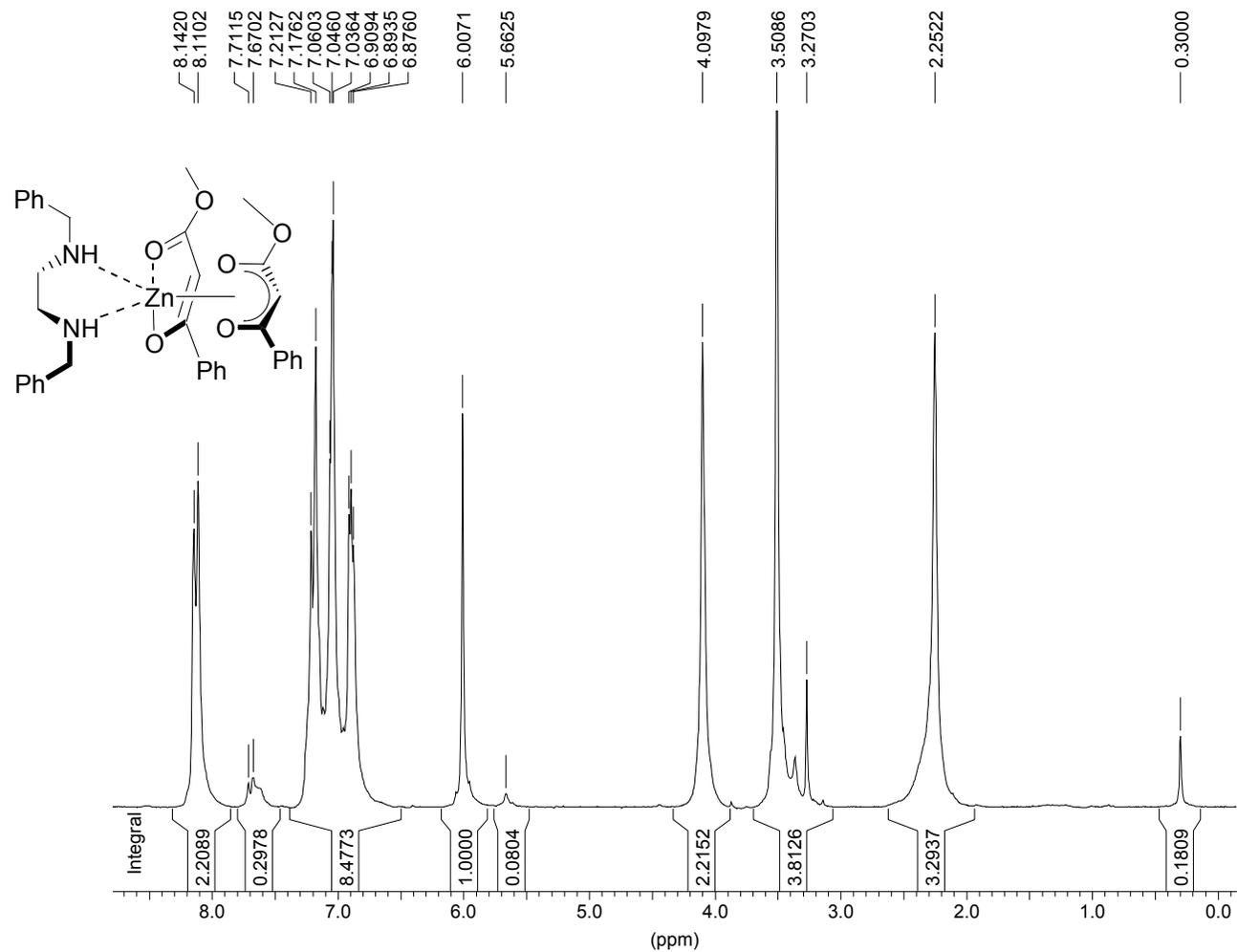
*** 1D NMR Plot Parameters ***

NUCLEUS : ?

*** Aspect 3000 Parameters ***

NM : MCOA11VB.105
RGAIN_AC : 320
SR : 315.70 Hz
LB : 4.00 Hz
NE : 1

Annexe 15 : [Zn(dbea)(C₁₀H₉O₃)₂] [VII], ¹H, C₆D₆, 293 K, 200 MHz.



*** Current Data Parameters ***

NAME : MCOA11VB
 EXPNO : 106
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

INSTRUM : AM
 LOCNUC : Lock ?
 NS : 16
 NUCLEUS : Nuc ?
 O1 : 3400.00 Hz
 O2 : 0.00 Hz
 SFO1 : 200.1334000 MHz
 SW : 13.0122 ppm
 SW_h : 2604.167 Hz
 TD : 16384
 TE : 297 K

*** Processing Parameters ***

LB : 0.20 Hz
 SF : 200.1323510 MHz
 SW_p : 2604.166666
 TI : H1 CDCL3

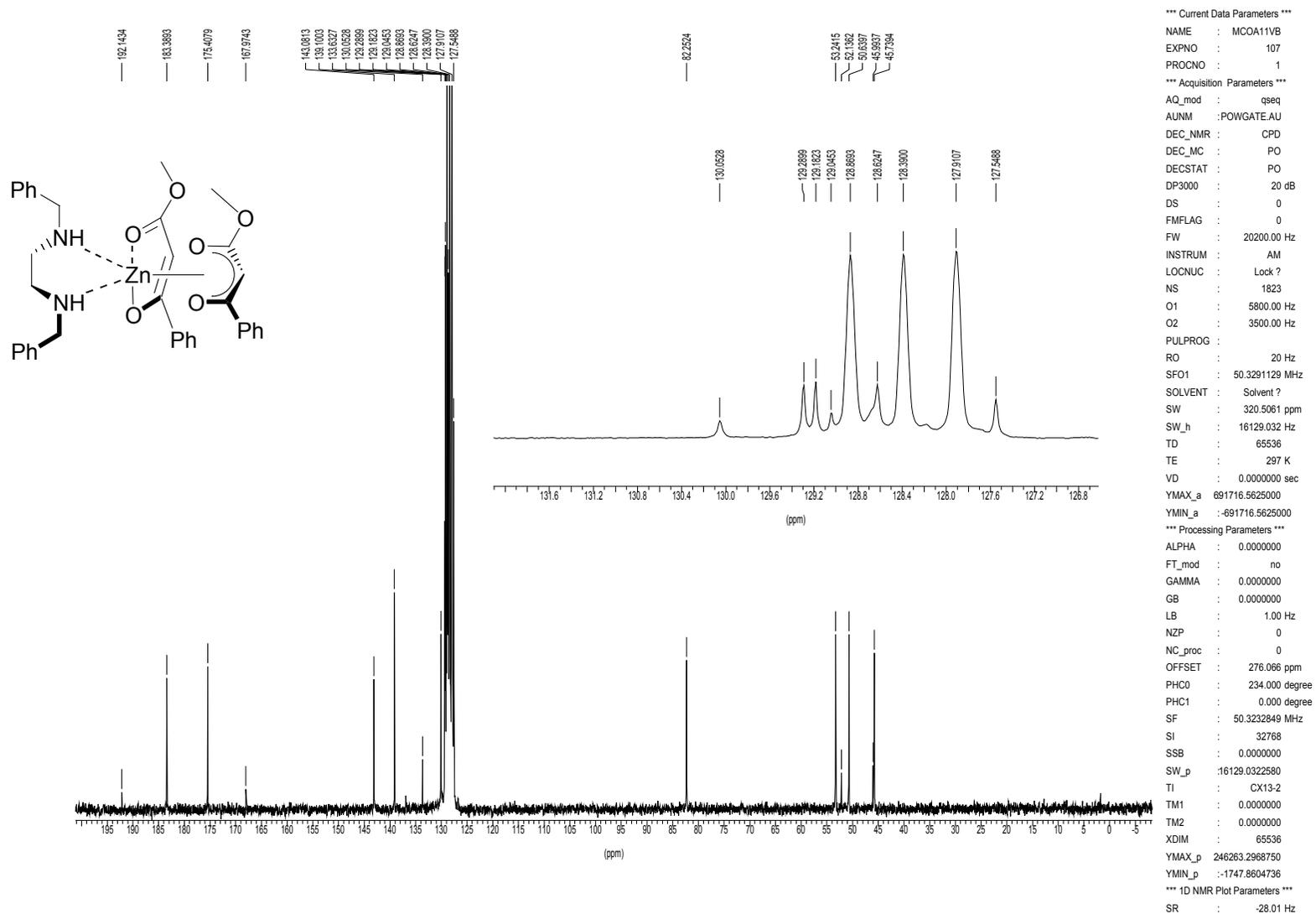
*** 1D NMR Plot Parameters ***

NUCLEUS : ?

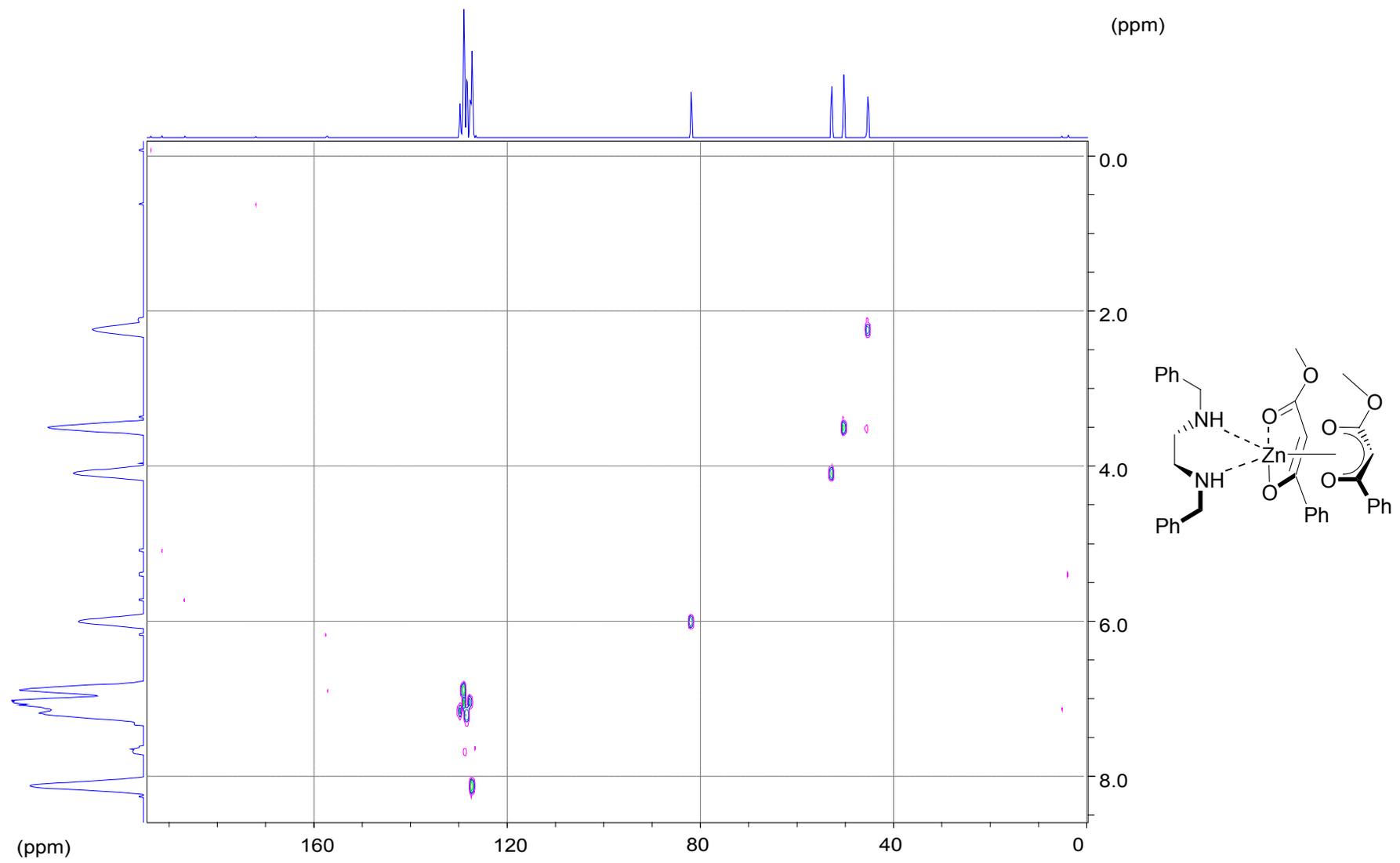
*** Aspect 3000 Parameters ***

NM : MCOA11VB.106
 RGAIN_AC : 40
 SR : 2351.00 Hz
 LB : 0.20 Hz
 NE : 1

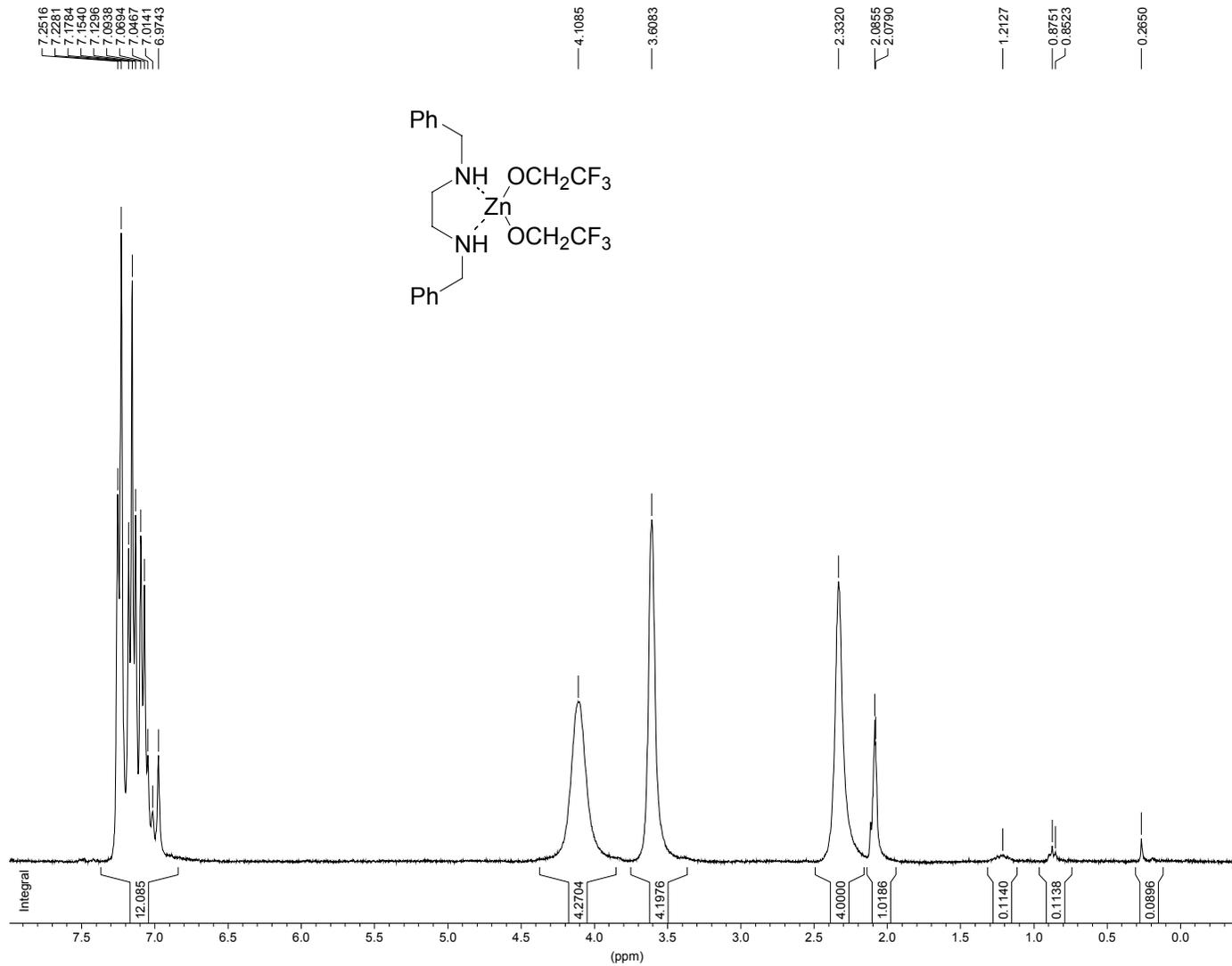
Annexe 16 : [Zn(dbea)(C₁₀H₉O₃)₂] [VII], ¹³C, C₆D₆, 293 K, 200 MHz.



Annexe 17 : [Zn(dbea)(C₁₀H₉O₃)₂] [VII], HETCOR [C¹³-H¹³], C₆D₆, 293 K, 200 MHz



Annexe 18: [Zn(dbea)(OCH₂CF₃)₂] [**XIII**], ¹H, C₆D₅CD₃, 293 K, 200 MHz.



*** Current Data Parameters ***

NAME : MCOAVB29
 EXPNO : 3
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

INSTRUM : AM
 LOCNUC : Lock ?
 NS : 8
 NUCLEUS : Nuc ?
 O1 : 6600.00 Hz
 O2 : 0.00 Hz
 SFO1 : 300.1366000 MHz
 SW : 13.3273 ppm
 SW_h : 4000.000 Hz
 TD : 32768
 TE : 298 K

*** Processing Parameters ***

LB : 0.20 Hz
 SF : 300.1349184 MHz
 TI : CX29

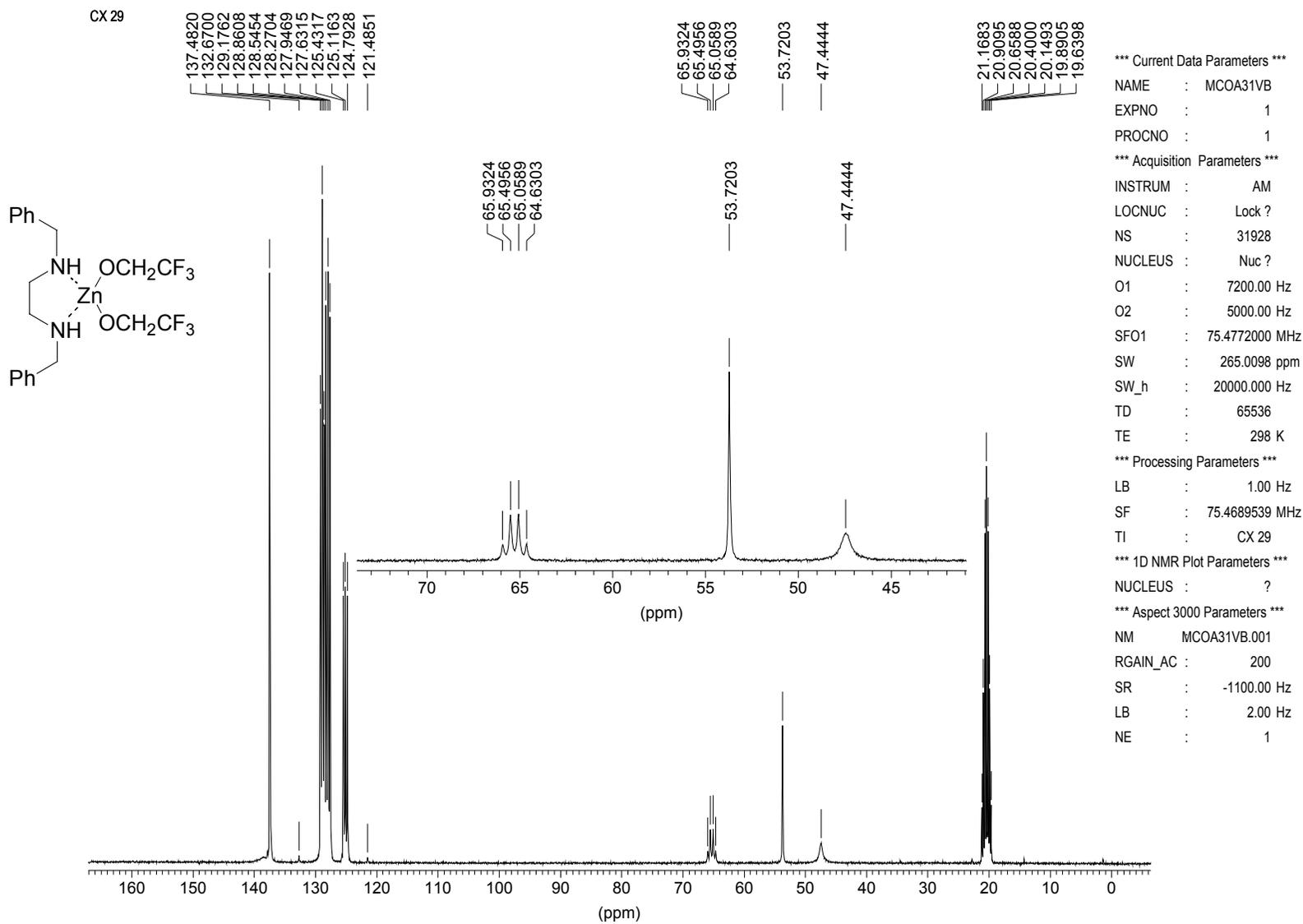
*** 1D NMR Plot Parameters ***

NUCLEUS : ?

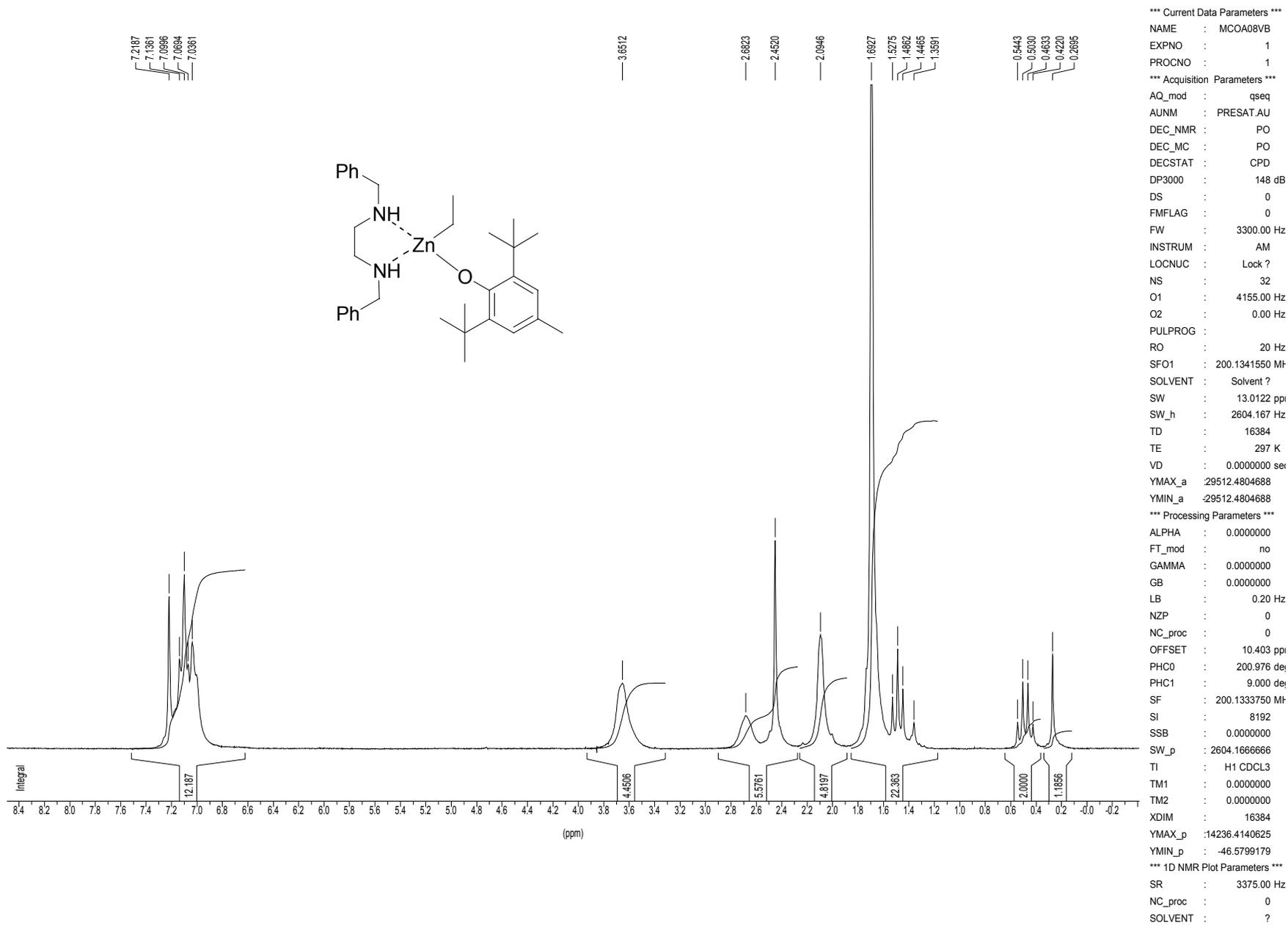
*** Aspect 3000 Parameters ***

NM : MCOAVB29.003
 RGAIN_AC : 20
 SR : 4918.40 Hz
 LB : 0.20 Hz
 NE : 1

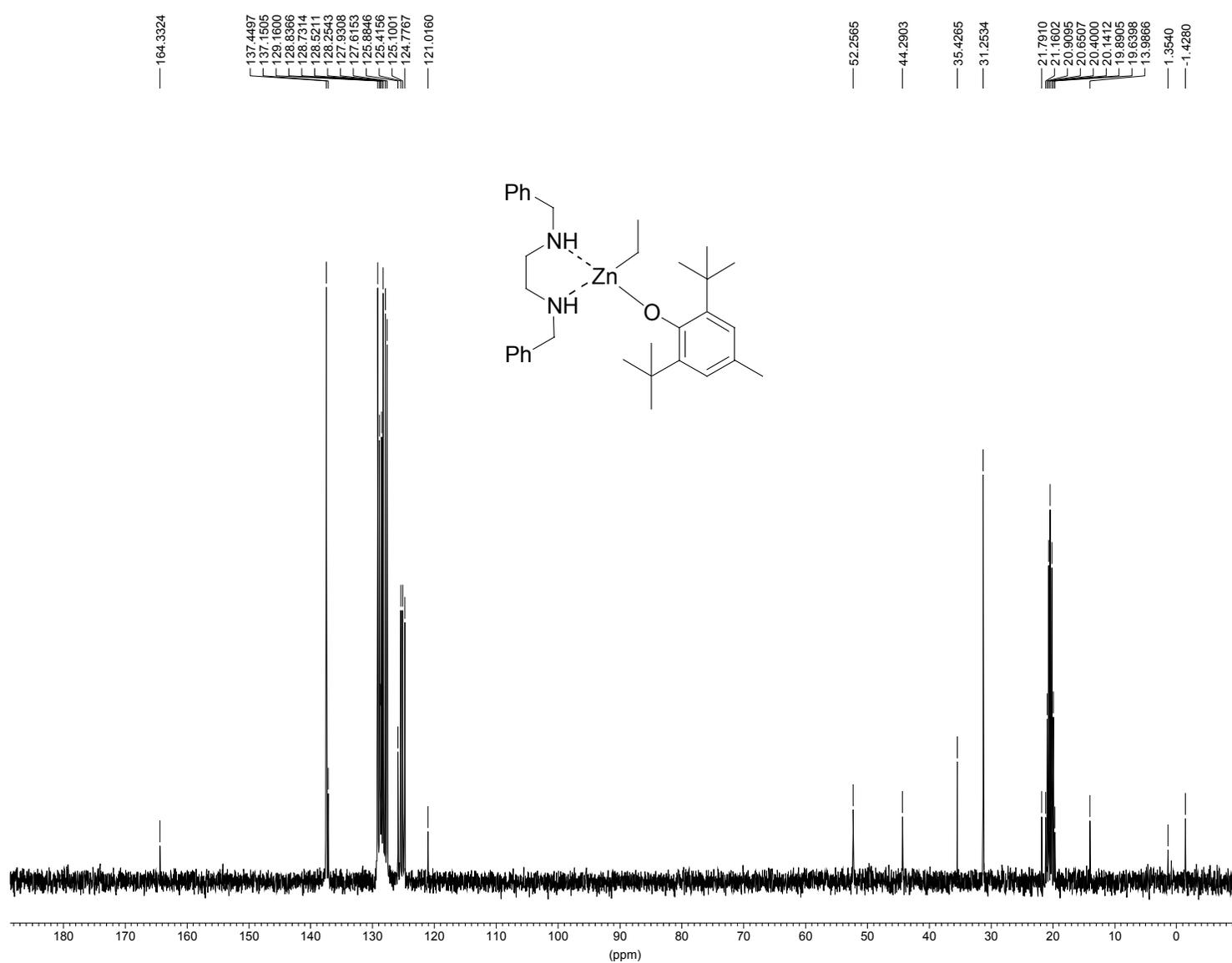
Annexe 19: [Zn(dbea)(OCH₂CF₃)₂] [XIII], ¹³C, C₆D₅CD₃, 293 K, 200 MHz.



Annexe 20: [ZnEt(dbea)(O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)] [XV], ¹H, C₆D₅CD₃, 293 K, 200 MHz.



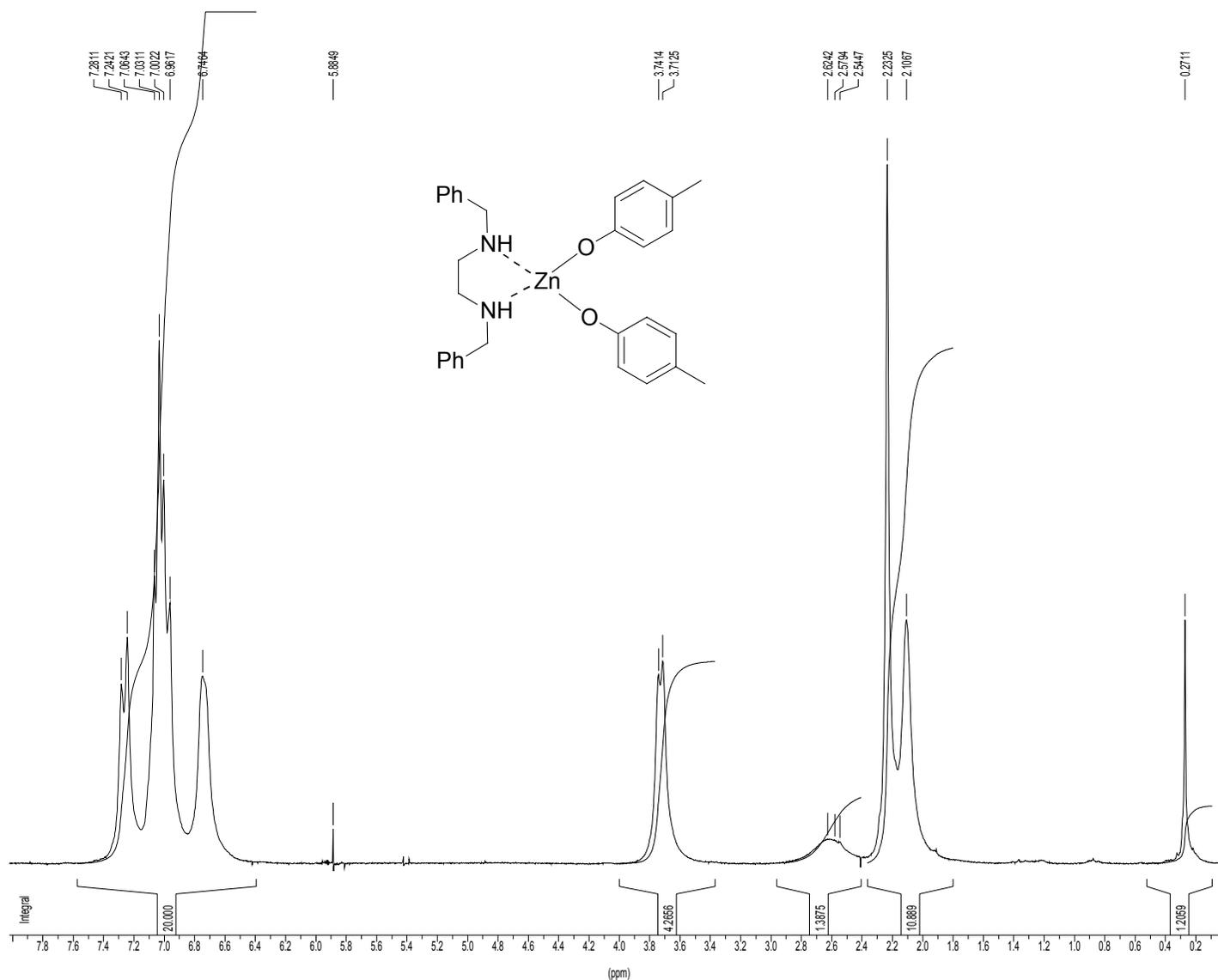
Annexe 21: [ZnEt(dbea)(O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)] [XV], ¹³C, C₆D₅CD₃, 300 MHz.



```

*** Current Data Parameters ***
NAME      : MCOA13VB
EXPNO     : 4
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
INSTRUM   : AM
LOCNUC    : Lock ?
NS        : 128
NUCLEUS   : Nuc ?
O1        : 7200.00 Hz
O2        : 5000.00 Hz
SFO1      : 75.4772000 MHz
SW        : 265.0098 ppm
SW_h      : 20000.000 Hz
TD        : 65536
TE        : 298 K
*** Processing Parameters ***
LB        : 1.00 Hz
SF        : 75.4689563 MHz
TI        : CX 22, TOL D8, C-H
*** 1D NMR Plot Parameters ***
NUCLEUS   : ?
*** Aspect 3000 Parameters ***
NM        : MCOA13VB.004
RGAIN_AC  : 200
SR        : -1100.00 Hz
LB        : 2.00 Hz
NE        : 1
    
```

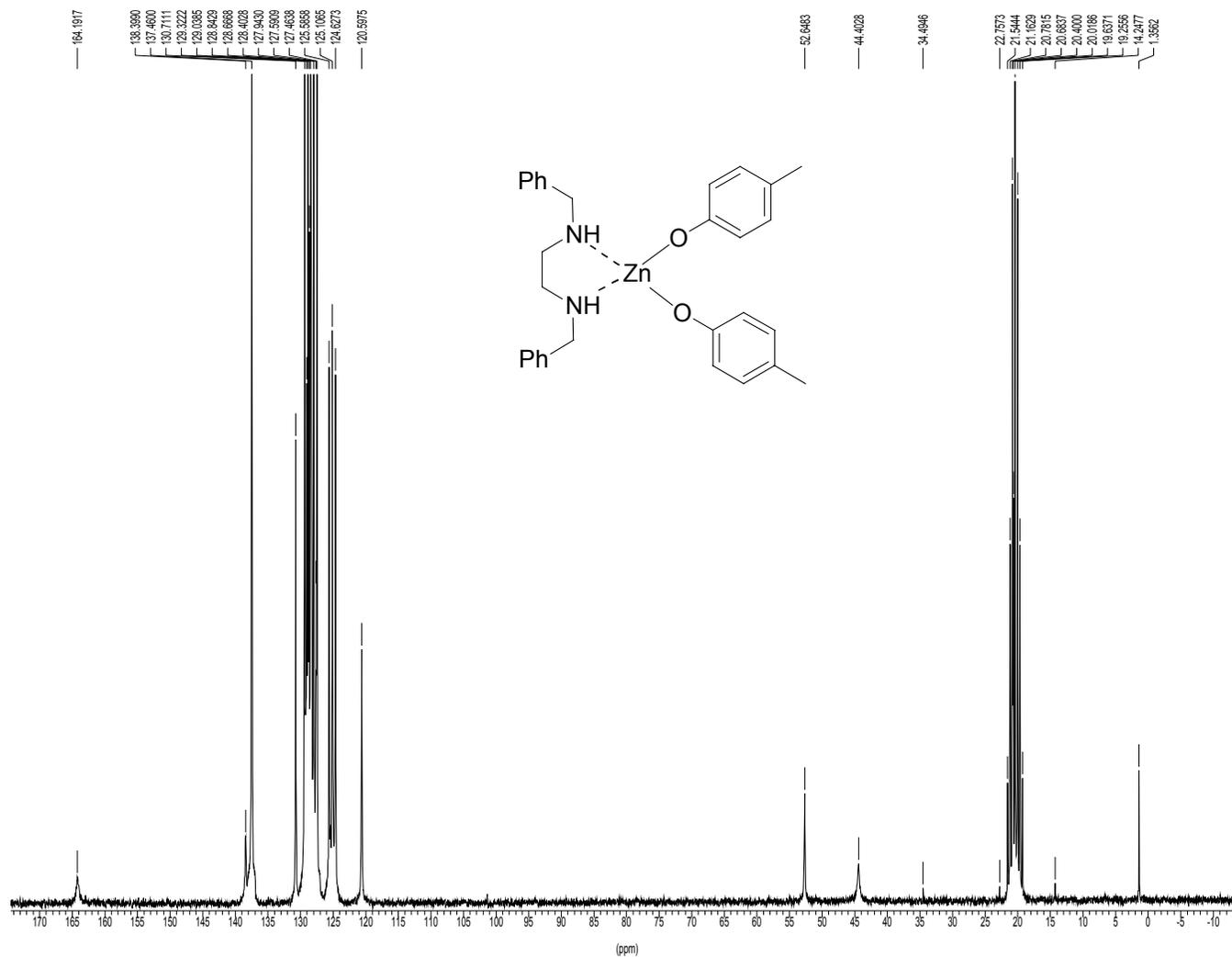
Annexe 22: [Zn(dbea)(4-MeC₆H₄O)₂] [XVII], ¹H, C₆D₅CD₃, 293 K, 200 MHz.



```

*** Current Data Parameters ***
NAME      : MCOA07VB
EXPNO     : 105
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_mod    : qseq
AUNM      : PRESAT.AU
DEC_NMR   : PO
DEC_MC    : PO
DECSTAT   : CPD
DP3000    : 148 dB
DS        : 0
FMFLAG    : 0
FW        : 3000.00 Hz
INSTRUM   : AM
LOCNUC    : Lock ?
NS        : 16
O1        : 4560.00 Hz
O2        : 0.00 Hz
PULPROG   :
RO        : 20 Hz
SFO1      : 200.1345600 MHz
SOLVENT   : Solvent ?
SW        : 11.8404 ppm
SW_h      : 2369.668 Hz
TD        : 16384
TE        : 297 K
VD        : 0.0000000 sec
YMAX_a    : 22882.8359375
YMIN_a    : -22882.8359375
*** Processing Parameters ***
ALPHA     : 0.0000000
FT_mod    : no
GAMMA     : 0.0000000
GB        : 0.0000000
LB        : 0.20 Hz
NZP       : 0
NC_proc   : 0
OFFSET    : 11.841 ppm
PHCO      : 151.890 degree
PHC1      : 18.000 degree
SF        : 200.1333750 MHz
SI        : 8192
SSB       : 0.0000000
SW_p      : 2369.6682464
TI        : CX 40
TM1       : 0.0000000
TM2       : 0.0000000
XDIM      : 16384
YMAX_p    : 2958.4428711
YMIN_p    : -33.0631828
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR        : 3375.00 Hz
NC_proc   : 0
SOLVENT   : ?
    
```

Annexe 23: [Zn(dbea)(4-MeC₆H₄O)₂] [XVII], ¹³C, C₆D₅CD₃, 293 K, 200 MHz.



*** Current Data Parameters ***

NAME : MCOA10VB
 EXPNO : 105
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : qseq
 AUNM : C13CONT.
 DEC_NMR : CPD
 DEC_MC : PO
 DECSTAT : PO
 DP3000 : 20 dB
 DS : 0
 FMFLAG : 0
 FW : 20200.00 Hz
 INSTRUM : AM
 LOCNUC : Lock ?
 NS : 13538
 O1 : 5350.00 Hz
 O2 : 3500.00 Hz
 PULPROG :
 RO : 20 Hz
 SFO1 : 50.3286629 MHz
 SOLVENT : Solvent ?
 SW : 320.5046 ppm
 SW_h : 16129.032 Hz
 TD : 65536
 TE : 297 K
 VD : 0.0000000 sec
 YMAX_a : 2195887.7500000
 YMIN_a : -2195887.7500000

*** Processing Parameters ***

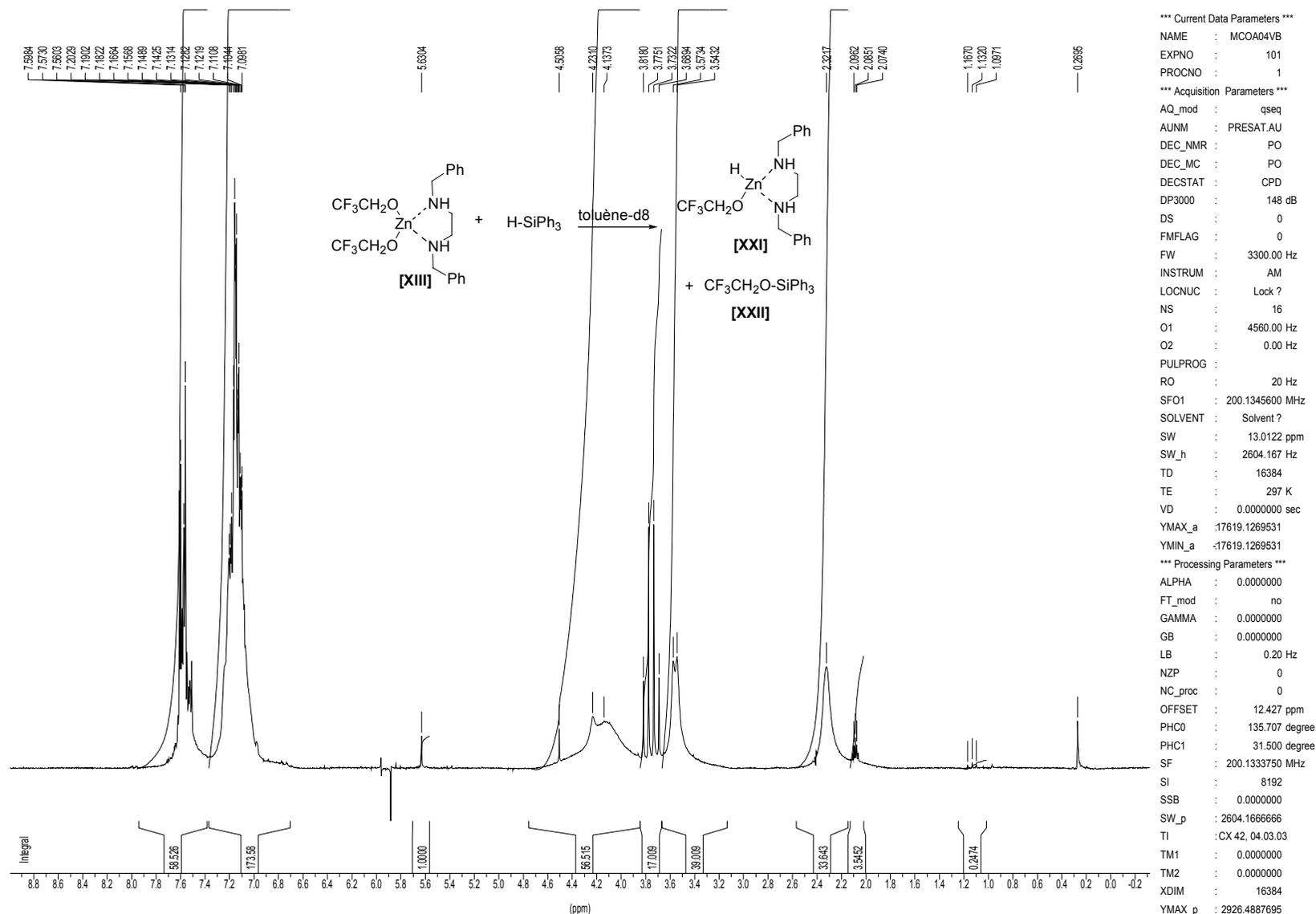
ALPHA : 0.0000000
 FT_mod : no
 GAMMA : 0.0000000
 GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 NZP : 0
 NC_proc : 0
 OFFSET : 261.709 ppm
 PHC0 : 228.766 degree
 PHC1 : 18.000 degree
 SF : 50.3235573 MHz
 SI : 32768
 SSB : 0.0000000
 SW_p : 16129.0322580
 TI : CX 40, RT, TOL D8, 200 MHz
 TM1 : 0.0000000
 TM2 : 0.0000000

XDIM : 65536
 YMAX_p : 374402.6250000
 YMIN_p : -2959.0859375

*** 1D NMR Plot Parameters ***

SR : 244.38 Hz
 NC_proc : 0
 SOLVENT : ?

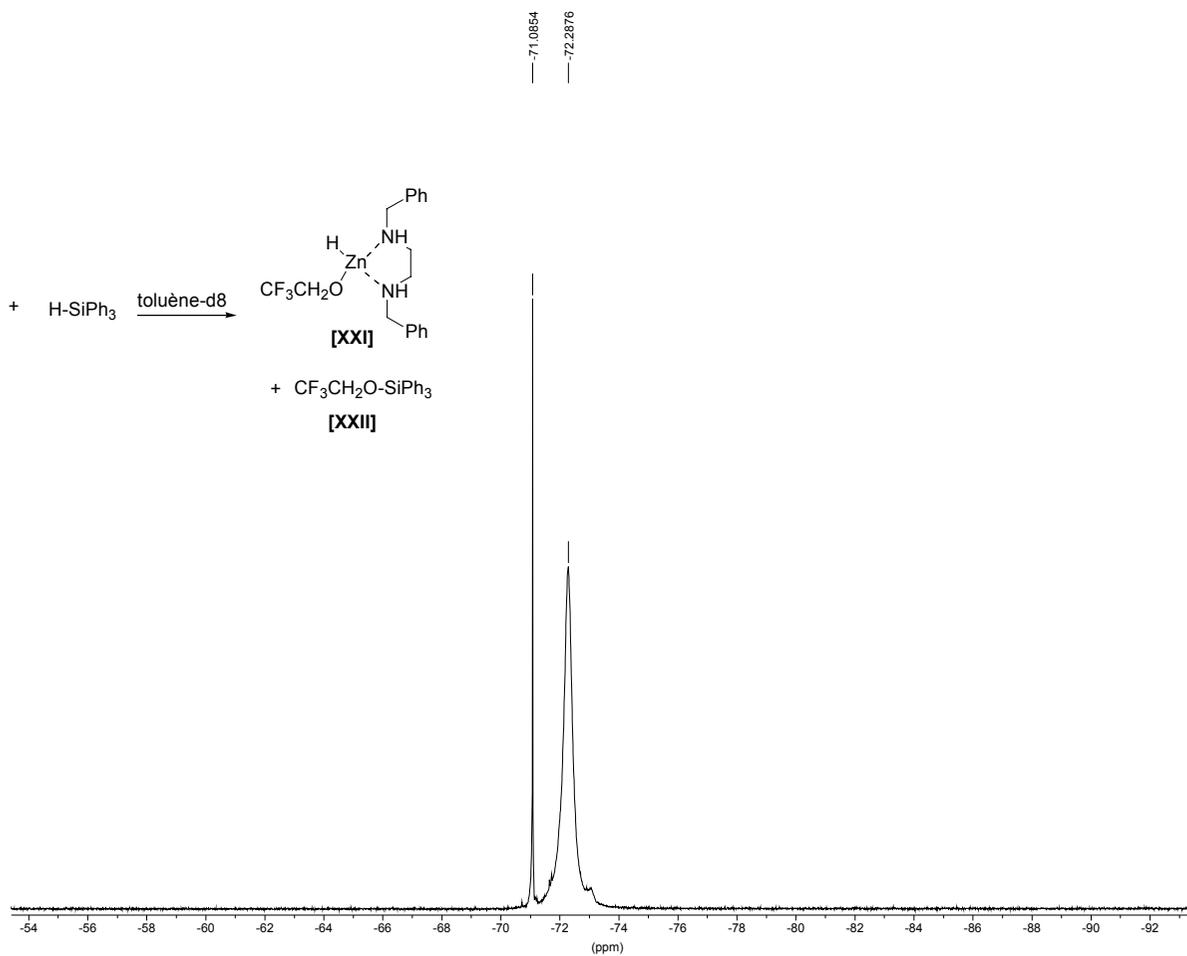
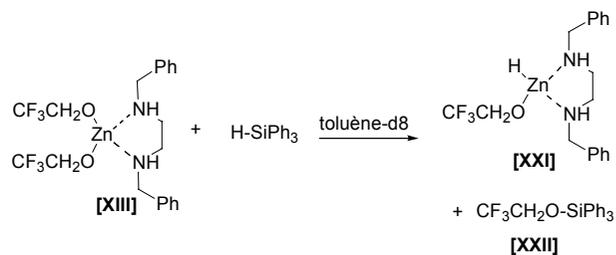
Annexe 24 : $[\text{Zn}(\text{dhea})(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]$ [XIII] + HSiPh_3 (1,0 éq.) après 5 jours, ^1H , $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 293 K, 200 MHz.



```

*** Current Data Parameters ***
NAME      : MCOA04VB
EXPNO     : 101
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_mod    : qseq
AUNM      : PRESAT.AU
DEC_NMR   : PO
DEC_MC    : PO
DECSTAT   : CPD
DP3000    : 148 dB
DS        : 0
FMFLAG    : 0
FW        : 3300.00 Hz
INSTRUM   : AM
LOCNUC    : Lock ?
NS        : 16
O1        : 4560.00 Hz
O2        : 0.00 Hz
PULPROG   :
RO        : 20 Hz
SFO1      : 200.1345600 MHz
SOLVENT   : Solvent ?
SW        : 13.0122 ppm
SW_h      : 2604.167 Hz
TD        : 16384
TE        : 297 K
VD        : 0.0000000 sec
YMAX_a    : 17619.1269531
YMIN_a    : -17619.1269531
*** Processing Parameters ***
ALPHA     : 0.0000000
FT_mod    : no
GAMMA     : 0.0000000
GB        : 0.0000000
LB        : 0.20 Hz
NZP       : 0
NC_proc   : 0
OFFSET    : 12.427 ppm
PHC0      : 135.707 degree
PHC1      : 31.500 degree
SF        : 200.1333750 MHz
SI        : 8192
SSB       : 0.0000000
SW_p      : 2604.1666666
TI        : CX 42, 04.03.03
TM1       : 0.0000000
TM2       : 0.0000000
XDIM      : 16384
YMAX_p    : 2926.4887695
YMIN_p    : -337.7812805
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR        : 3375.00 Hz
NC_proc   : 0
SOLVENT   : ?
    
```

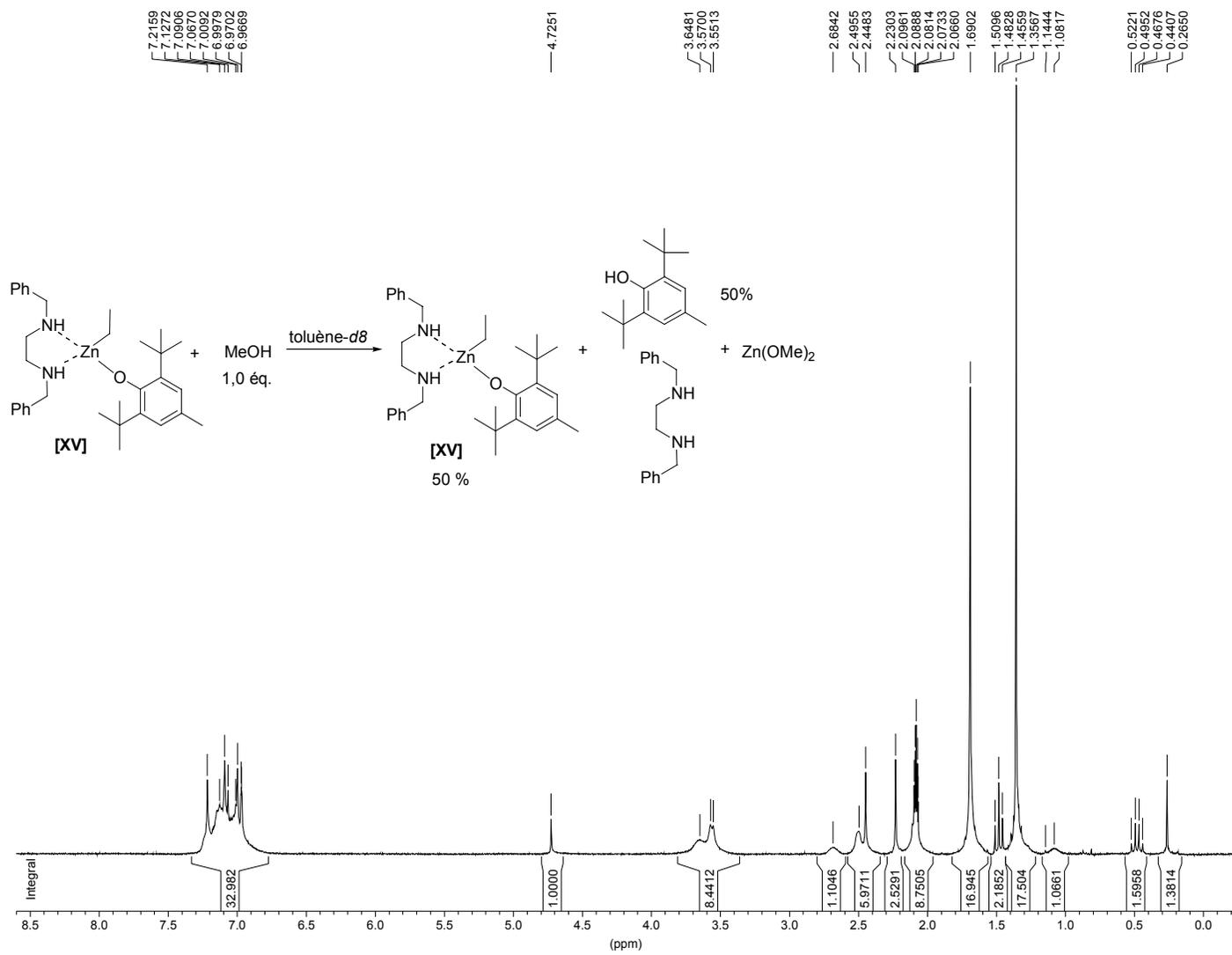
Annexe 25 : $[\text{Zn}(\text{dhea})(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]$ **[XIII]** + HSiPh_3 (1,0 éq.) après 18 h, ^{19}F , $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 293 K, 300 MHz.



```

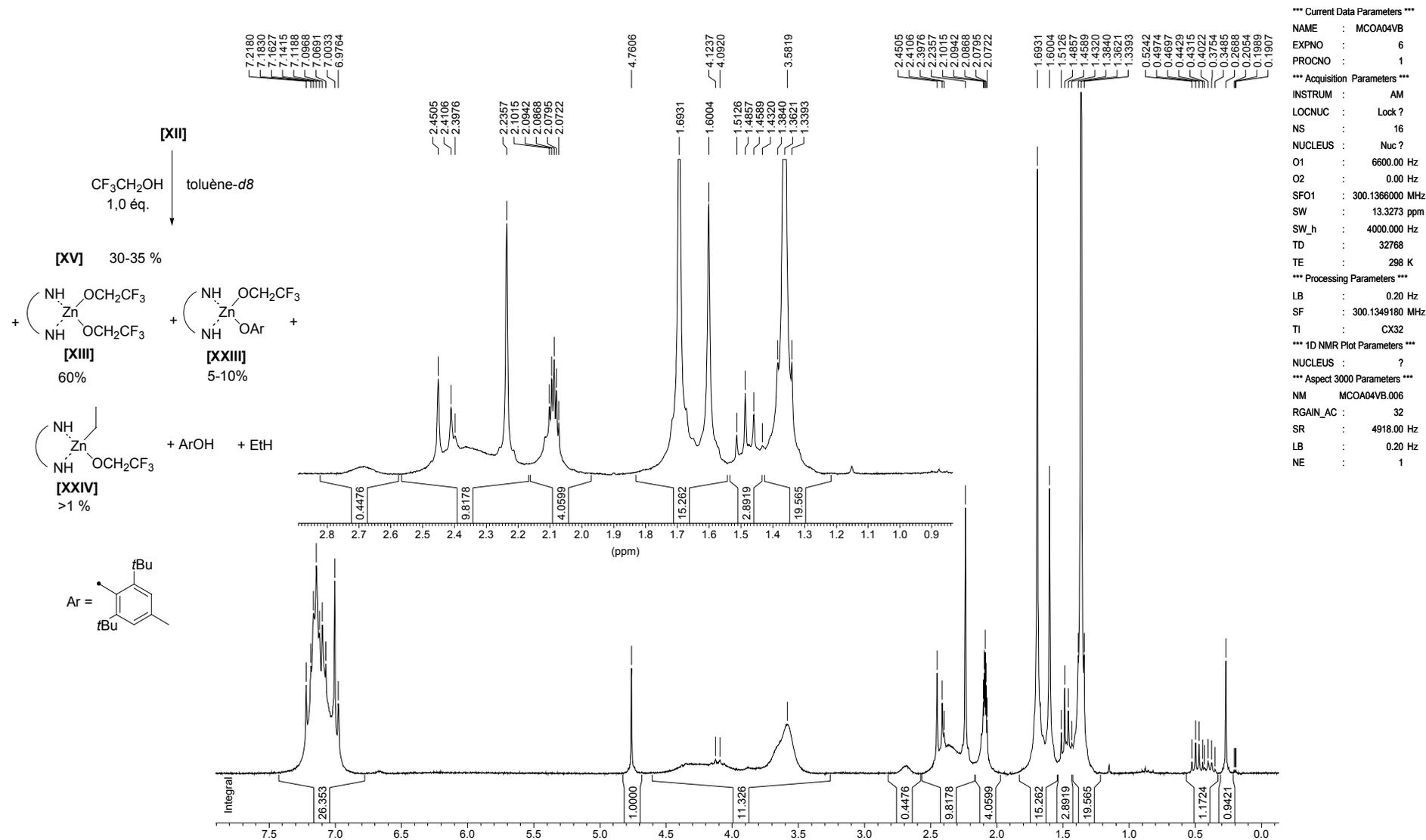
*** Current Data Parameters ***
NAME      : MCOA28VB
EXPNO    : 1
PROCNO   : 1
*** Acquisition Parameters ***
INSTRUM  : AM
LOCNUC   : Lock?
NS       : 8
NUCLEUS  : Nuc?
O1       : -10650.00 Hz
O2       : 5000.00 Hz
SFO1     : 282.3793500 MHz
SW       : 221.3113 ppm
SW_h     : 62500.000 Hz
TD       : 65536
TE       : 297 K
*** Processing Parameters ***
LB       : 1.00 Hz
SF       : 282.4075885 MHz
SW_p     : 62500.0000000
TI       : CX 42, AP UNE NUIT
*** 1D NMR Plot Parameters ***
NUCLEUS  : ?
*** Aspect 3000 Parameters ***
NM       : MCOA28VB.001
RGAIN_AC : 10
SR       : 17588.50 Hz
LB       : 2.00 Hz
NE       : 1
    
```

Annexe 26 : [ZnEt(dbea)(O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)] [XV] + 1,0 éq. MeOH, ¹H, C₆D₅CD₃, 293 K, 200 MHz.

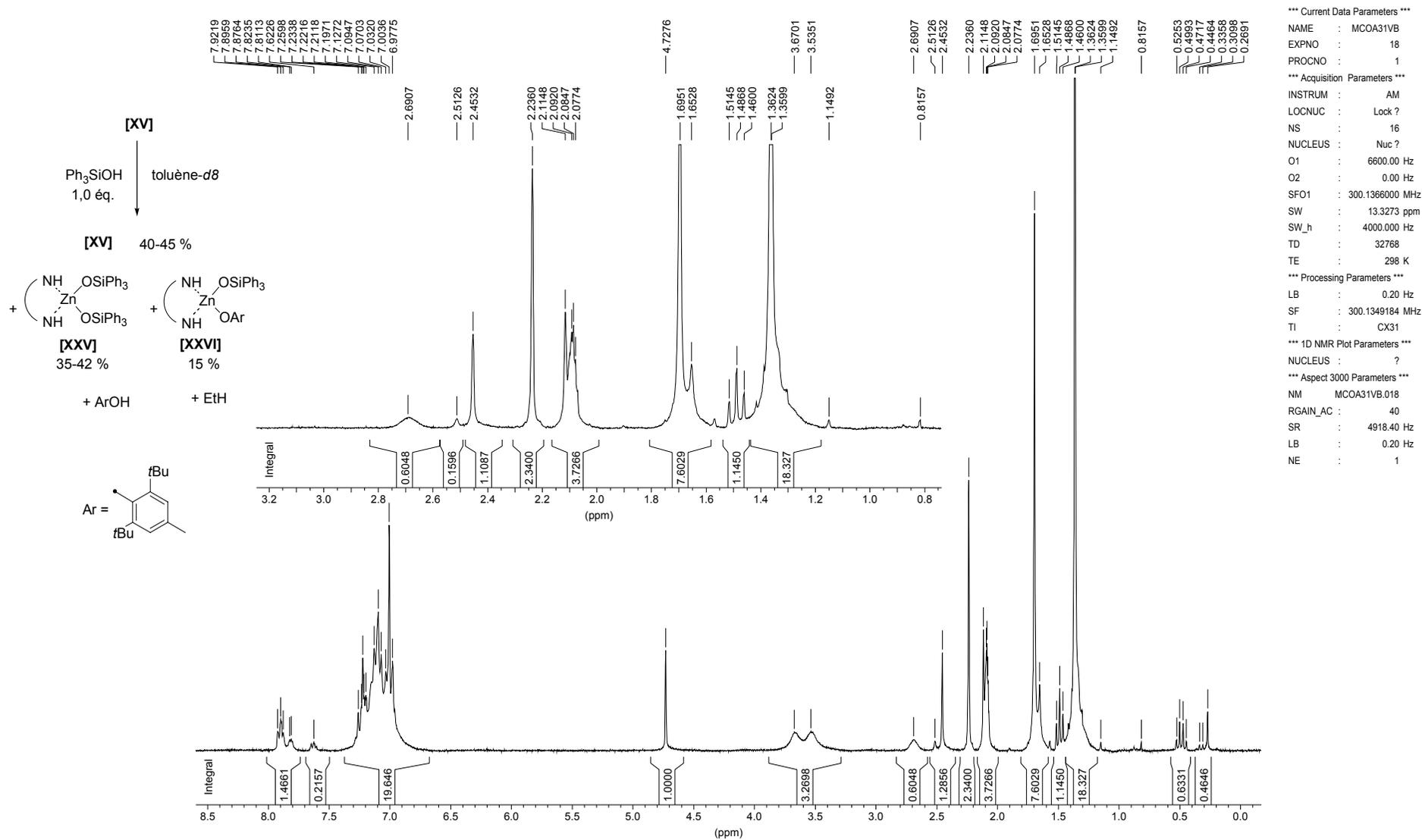


*** Current Data Parameters ***
 NAME : MCOA31VB
 EXPNO : 17
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 INSTRUM : AM
 LOCNUC : Lock ?
 NS : 16
 NUCLEUS : Nuc ?
 O1 : 6600.00 Hz
 O2 : 0.00 Hz
 SFO1 : 300.1366000 MHz
 SW : 13.3273 ppm
 SW_h : 4000.000 Hz
 TD : 32768
 TE : 298 K
 *** Processing Parameters ***
 LB : 0.20 Hz
 SF : 300.1349184 MHz
 TI : CX30
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 NUCLEUS : ?
 *** Aspect 3000 Parameters ***
 NM : MCOA31VB.017
 RGAIN_AC : 64
 SR : 4918.40 Hz
 LB : 0.20 Hz
 NE : 1

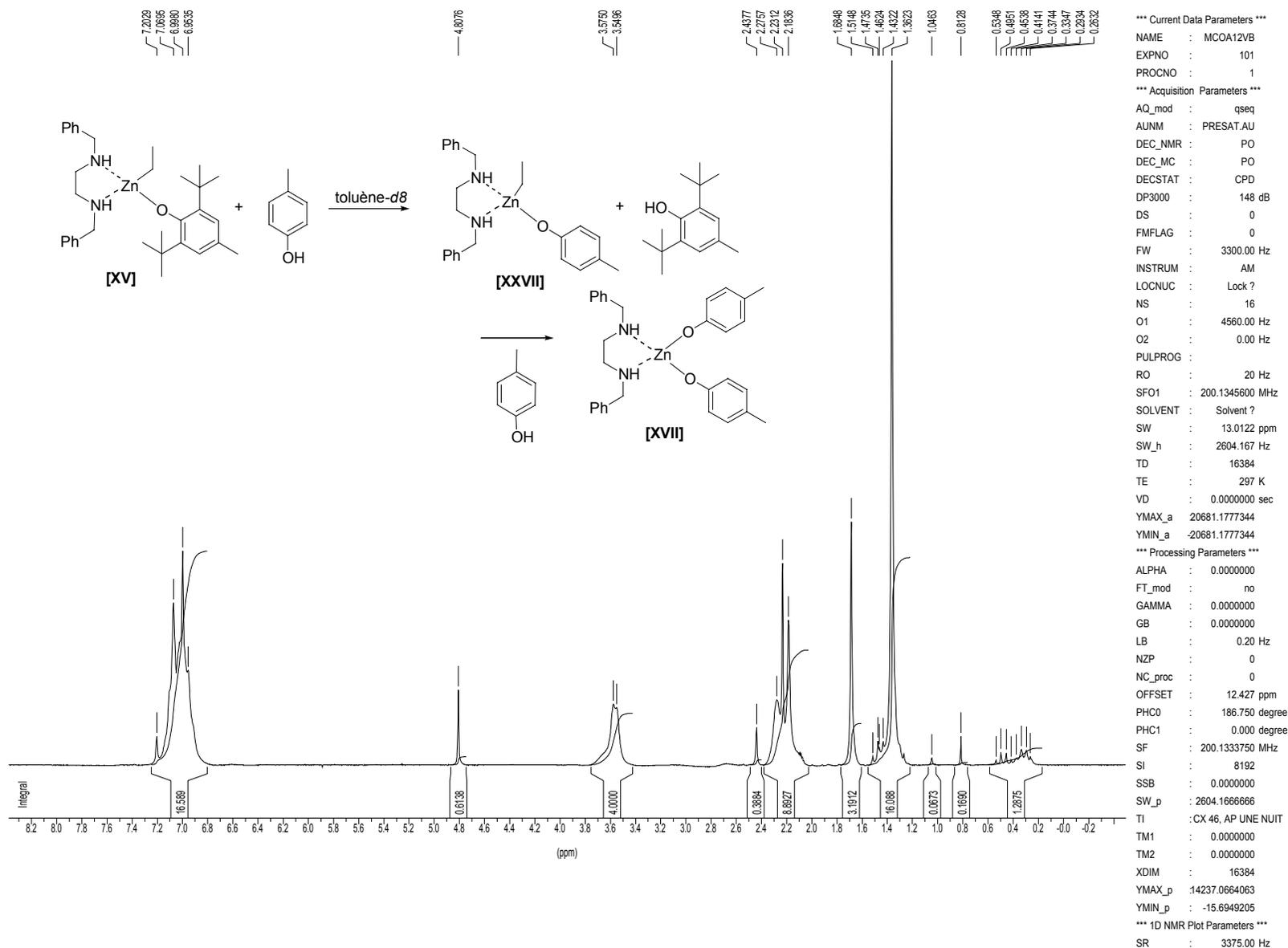
Annexe 27 : [ZnEt(dbea)(O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)] [XV] + 1,0 éq. CF₃CH₂OH, ¹H, C₆D₅CD₃, 293 K, 300 MHz.



Annexe 28: [ZnEt(dbea)(O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)] [XV] + 1,0 éq. Ph₃SiOH, ¹H, C₆D₅CD₃, 293 K, 300 MHz.



Annexe 29: [ZnEt(dbea)(O-2,6-*t*Bu₂-4-MeC₆H₂)] [XV] + 1,0 éq. *p*-crésol, ¹H, C₆D₅CD₃, 293 K, 200 MHz.



3. Spectre de masse :

Annexe 30: siloxane dimérique [XX]

4. Document complémentaire : Annexe 31

Chemo- and Enantioselective Hydrosilylation of Carbonyl and Imino Groups. An Emphasis on Non-Traditional Catalyst Systems

Jean-François Carpentier* and Virginie Bette[†]

Laboratoire Organométalliques et Catalyse, Université de Rennes 1, 35042 Rennes Cedex, France

[†]Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Université de Lille 1, 59652 Villeneuve d'Ascq, France

Abstract: The scope of hydrosilylation of carbonyl and imine compounds in synthesis has greatly expanded because of the wide array of catalyst systems that are now available for these reactions. Beside rhodium and titanium complexes that have retained most attention in the past decades, new catalyst systems based on less traditional transition metals and on main group elements have recently emerged, that enable outstanding achievements in chemo- and/or enantioselective transformations. Also, investigators have focused on the development of friendly, cost-effective processes; utilization of safe and inexpensive polyhydrosiloxanes such as PMHS (polymethylhydrosiloxane) instead of the usual molecular hydrosilanes and direct reduction of carbonyl compounds in protic solvents have attained high synthetic efficacy. This review will cover the development and application of these new hydrosilylation catalyst systems.

1. INTRODUCTION

Catalytic reduction of C=O and C=N bonds is a pivotal transformation in organic chemistry. This concerns basic chemoselective conversions of aldehydes, acids, esters and amides to primary alcohols, aldehydes, ethers and amines. On the other hand, catalytic reduction of ketones and imines to the corresponding secondary alcohols and amines has gained considerable importance in the last two decades for the synthesis of optically active products. Among the different techniques, hydrosilylation has been intensively investigated since the appearance of Wilkinson's catalyst [RhCl(PPh₃)₃] in the early 70's for the reduction of ketones [1]. Many rhodium systems have been developed for the asymmetric version of this reaction using a variety of chiral ligands and molecular hydrosilanes, which reduce a large range of ketones in high yields and moderate to high enantioselectivity. A major breakthrough in the field was reached in the late 80's with titanocene catalysts that proved highly efficient for the enantioselective reduction of both imines and ketones. These Rh and Ti systems have been extensively reviewed till 1996 [1], but major advances have been achieved since. Also, effective alternatives have emerged recently that overcome some obvious limitations of "traditional hydrosilylation", i.e., (i) the toxicity, price and low stability of molecular hydrosilanes, (ii) the price and accessibility of Rh and Ti catalysts and (iii) the one-pot, but two-step and somewhat problematic hydro-silylation hydrolysis procedure. After an update on the Rh and Ti systems, this review will thus focus on the design,

development and application of less traditional hydrosilylation catalyst systems.

2. Rhodium Catalysts

Many optically active ligands have been used in association with either neutral or cationic rhodium catalyst precursors for the enantioselective hydrosilylation of ketones.[#] The subject has been comprehensively reviewed till 1997 [1g]. Basically, three major chiral ligand families have been developed, that give high performance in the enantioselective, two-step reduction (hydrosilylation and subsequent hydrolysis) of ketones to secondary alcohols, Fig. (1): nitrogen-based ligands, diphosphines and combined heterobidentate *P,N* ligands.

2.a. Nitrogen-based Systems

The first breakthrough in asymmetric rhodium-catalyzed hydrosilylation of ketones was brought in the early 80s with the use of nitrogen-based ligands, Fig. (2). Highly efficient systems include a chiral pyridine-thiazolidine (Pythia) introduced by Brunner *et al.* [2], and pyridine-oxazolines (Pymox) [3], pyridine-bisoxazolines (Pybox) [4], tetradentate bipyridine-bisoxazolines (Bipymox) [5] developed by Itoh *et al.* Neutral or cationic rhodium complexes of such ligands catalyze the reduction of aryl alkyl ketones under smooth conditions with enantioselectivities over 90% ee, as

*Address correspondence to this author at the Laboratoire Organométalliques et Catalyse, UMR 6509 CNRS - Université de Rennes 1, 35042 Rennes Cedex, France; Ph: +33 (0) 223-235-950; Fax: +33 (0)223-236-939; e-mail: jean-francois.carpentier@univ-rennes1.fr

[#] So far, asymmetric reduction of imines with rhodium catalysts has reached only modest enantioselectivity (ee < 66%) and does not compete with other types of catalysts, e.g., titanium-based systems.

Hydrosilylation Asymétrique de cétones fonctionnalisées avec le PMHS : utilisation de complexes de Zinc

Résumé :

L'hydrosilylation asymétrique est une voie d'accès aux alcools et amines énantio-purs. Bien que très efficace, le coût et la toxicité des réducteurs silanes associés limite son application industrielle. Notre étude a porté sur le développement d'un système catalytique associant le zinc à des diamines et utilisant le PMHS, hydrosilane peu cher, stable et non-toxique.

En milieu aprotique, la réduction d'alkylarylcétones s'effectue avec de hautes chimio- et énantiosélectivités. La synthèse de nouvelles 1,2-diamines a permis d'atteindre 91 % d'excès énantiomérique sur l'acétophénone. Les substrats polyfonctionnels sont cependant difficilement réduits dans le toluène.

A l'opposée, ce système est efficace en milieu protique sur une large gamme de substrats (alkylarylcétones, α - et β -cétoesters, cétoamides et imines). La procédure de réduction simple en une étape mène à d'excellentes activités et chimiosélectivités, les énantiosélectivités restant toutefois modestes (15-48 %). Divers précurseurs catalytiques simples et peu chers, tels que $Zn(OMe)_2$ ou $Zn(OH)_2$, peuvent être employés.

L'étude des mécanismes en milieu aprotique/protique a conduit à la synthèse et à l'étude de la réactivité de nouveaux complexes de zinc, proposés comme intermédiaires réactionnels pour expliquer les réactivités inhabituelles en milieu protique.

Discipline : Chimie Organique et Macromoléculaire

Mots-clefs : Catalyse homogène, hydrosilylation asymétrique, dialkylzinc, alcoolates de zinc, 1,2-diamines, PMHS, alkylarylcétones, cétoesters, cétoamides, imines.

Laboratoire de Catalyse de Lille, UMR-CNRS 8010, Groupe de Chimie Organique

Appliquée, USTL-ENSCL, BP 108, 59652 Villeneuve d'ASCQ Cedex