

N° d'ordre : 3524

THESE

Présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE
ET MACROMOLECULAIRE**

Par

Jérôme CABOU

**SYNTHESE D'UNE NOUVELLE CLASSE DE DIPHOSPHINES
FERROCENIQUES OPTIQUEMENT PURES
UTILISATION EN CATALYSE ASYMETRIQUE**

Soutenu le 10 novembre 2004 devant la commission d'examen :

M. J. P. GENET	Président
M. J. C. DARAN	Rapporteur
M. S. JUGE	Rapporteur
M. E. MONFLIER	Examineur
M. J. BROCARD	Examineur
M ^{me} L. PELINSKI	Examineur

"La liberté est une peau de chagrin qui rétrécit au lavage de cerveau"

Henri Jeanson

A ma famille,

à mes amis.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein du groupe de Synthèse Organométallique du laboratoire de Catalyse de Lille, UMR CNRS 8010, à l'Université des Sciences et Technologies de Lille 1 sous la direction du professeur Jacques BROCARD. Je tiens à lui témoigner toute ma gratitude pour m'avoir accueilli dans son équipe ainsi que pour les enseignements qu'il m'a prodigués et la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ma thèse.

Je remercie Vivement Messieurs Sylvain JUGE, Professeur à l'Université de Bourgogne, Jean-Claude DARAN, Directeur de Recherche au Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse, Jean-Pierre GENET, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris et président de ce jury, ainsi que Eric MONFLIER, Professeur à l'université d'Artois, d'avoir apporté leur caution scientifique en acceptant de juger ce travail.

Je tiens tout particulièrement à adresser mes plus vifs et sincères remerciements à Monsieur le Professeur André MORTREUX, professeur à l'Université des Sciences et Technologies de Lille et directeur de la composante catalyse homogène, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, pour les nombreuses discussions que nous avons pu avoir et les conseils qu'il m'a prodigués. Je lui adresse, ici, toute ma reconnaissance.

Je remercie vivement Madame Lydie PELINSKI, maître de conférences de cette même université, pour m'avoir suivi tout au long de ce travail ainsi que pour l'aide et les nombreux conseils qu'elle a su m'apporter.

Je tiens également à remercier l'ensemble des enseignants chercheurs du laboratoire, notamment Madame Sophie PICART-GOETGHELUCK et Monsieur Lucien MACIEJEWKI, maîtres de conférences, pour leurs conseils et plus particulièrement messieurs Yves CASTANET, professeur, et Sylvain PELLEGRINI, maître de conférences, pour leur disponibilité et les dépannages d'un jour, ainsi que pour leur sympathie à mon égard.

J'adresse de même tous mes remerciements à l'équipe de Monsieur RICART pour les analyses en spectrométrie de masse, à Monsieur Guy NOWOGROCKI pour les analyses par RX ainsi qu'à Monsieur Marc BRIA pour ses conseils en RMN et ses dépannages (avec notre spectro. capricieux, ils furent nombreux).

Je voudrais profiter de l'occasion qui m'est donnée, ici, pour remercier toute l'équipe du professeur Eric MONFLIER, professeur à l'université d'Artois. Durant mon DEA, cette équipe a su m'apprendre la rigueur et la méthode de travail et me transmettre sa passion pour cette discipline. Ces quelques mots ne suffiront pas à traduire toute la reconnaissance et toute la gratitude que je leur porte. Eric, je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre optimisme et vos nombreux conseils ainsi que pour votre aide précieuse, vous resterez pour moi un modèle de "chef" et la personne qui m'a donné l'envie de faire ce travail. Merci à Sébastien TILLOY et Frédéric HAPIOT, maîtres de conférences de cette même université, pour m'avoir écouté, encouragé et soutenu dans les périodes difficiles.

Ma passion pour la recherche ne serait pas ce qu'elle est sans toutes les compétences que m'a transmises Monsieur Hervé BRICOUT, maître de conférences à l'université d'Artois, à qui je témoigne ici ma profonde gratitude. Hervé, je voudrais simplement te dire (puisque je sais que tu adores ça !) que tu représentes pour moi, comme pour beaucoup de gens qui ont eu la chance et le plaisir de travailler à tes côtés, un modèle de chercheur tant pour tes qualités humaines que pour ta compétence scientifique. Je me dois de te dire que tu as été mon voisin de paillasse le plus assidu et que tes nombreux conseils et le temps que tu m'as consacré sans compter m'ont toujours été d'une aide précieuse. Merci !

Ce travail ne serait pas ce qu'il est sans un cadre de bonne humeur. En premier lieu, je tiens à remercier Anne pour ses conseils et pour m'avoir supporté dans cette période très chargée ainsi que tous mes amis proches et mes "potes de Fac" qui m'ont toujours soutenu et m'ont permis d'arriver jusqu'ici : Clément, Rachid, Tof, Gwen & Pat mais aussi Anne-Chris, RV, Nico, LN, Steph ... Je voulais aussi remercier tout particulièrement Laurent : merci pour tous les services que tu m'as rendus, pour les excellents moments passés ensemble quand tu étais mon voisin de paillasse et ce fut une année inoubliable, merci de m'avoir écouté et soutenu quand j'en avais le plus besoin. Merci aussi à tous mes voisins de paillasse et collègues de travail Emilie, Eddy, Olivier, Jérôme, Jérôme, Jérôme (non ce n'est pas un problème de copier-coller), David, Véronique, Cécile, Tonio, Mike, Laurent, Luc, Matthieu, Régis, Thérèse, Ruben, ... pour leur bonne humeur, leur compétence et tous les services rendus. Merci à tous, bon courage et tous mes vœux de réussite !

Je tiens, pour terminer, à témoigner ma profonde gratitude à ma famille et à mes parents qui ont supporté mon caractère et qui m'ont toujours aidé et encouragé. Vous m'avez permis de mener à bien tous mes projets et c'est pourquoi ce travail est aussi le votre ...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	I
TABLE DES MATIERES	III
ABREVIATIONS.....	IX
INTRODUCTION GENERALE	1

PARTIE I : BIBLIOGRAPHIE GENERALE

Chapitre 1 : Ferrocène et Asymétrie

I.Un précurseur idéal pour la synthèse asymétrique	7
II.Les diphosphines et la catalyse asymétrique	12
II.1. Importance des ligands diphosphorés.....	13
II.2. Diphosphines ferrocéniques	17
II.2.1. Les grandes familles	17
II.2.2. Les applications industrielles.....	26

Chapitre 2 : Objectifs et choix d'une base de travail

I.Contexte	28
II.Choix d'une structure de base	31
II.1. Prérequis	31
II.2. Caractéristiques essentielles	33

II.3. Sélection du squelette de base et des molécules cibles	34
II.3.1. Evaluation des structures monosubstituées de type a.....	34
II.3.2. Evaluation des structures disubstituées de type b.....	37
II.3.2.1. Substitution en 1,1' : structure de type b1.....	37
II.3.2.2. Substitution en 1,2 : structure de type b2	42
II.4. Conclusion	44

PARTIE II : SYNTHÈSE DES DIPHOSPHINES FERROCENIQUES

Chapitre 1 : Synthèse de Phosphines Ferrocéniques : Rappels Bibliographiques

I.Synthèses des ligands des types I et II.....	50
I.1. Type I : Substitution en 1,1'	51
I.2. Type II : substitution en 1,2	52
II.Synthèses des ligands des types III, IV et V.....	54
II.1. Synthèses des ligands des types III et IV	54
II.1.1. Modèle Josiphos	55
II.1.2. Modèle Pigiphos	57
II.1.3. Modèle TRAP.....	59
II.1.4. Modèle cyclique	62
II.2. Synthèses des ligands du type V.....	64
III. Exceptions : quelques méthodes originales.....	66
IV.Bilan.....	69

Chapitre 2 : Synthèse des Ligands Porteurs de Deux Groupements Phosphorés Identiques

I. Synthèse du ligand modèle L1	72
I.1. Synthèse des précurseurs	72
I.1.1. Synthèse de l'aldéhyde (I2)	72
I.1.2. Synthèse de l'aldéhyde (I3)	73
I.1.3. Synthèse de l'aldéhyde (I4)	73
I.2. Phosphinylation : synthèse de L1	76
I.2.1. Application des méthodes de la littérature	76
I.2.1.1. Phosphinylation : tests préliminaires	76
I.2.1.2. Phosphinylation : optimisations	86
I.2.1.2.1. Optimisation du mode opératoire	86
I.2.1.2.2. Choix d'une méthode de protection	88
I.2.1.2.3. Protection	92
I.2.2. Autres schémas réactionnels	93
I.2.2.1. Analyse rétrosynthétique	93
I.2.2.2. Valorisation des propriétés des carbocations α	96
I.2.2.2.1. Bibliographie	96
I.2.2.2.2. Etude de notre structure	102
I.2.2.2.3. Phosphinylation	104
II. Autres ligands supportant deux groupements phosphorés identiques	108
II.1. Synthèse du diastéréoisomère de L1	109
II.1.1. Protection	110
II.1.2. Synthèse de l'aldéhyde silylé	111
II.1.3. Déprotection	111
II.2. Ligand L3 porteur de deux dicyclohexylphosphines	114
II.3. Modifications de la chaîne latérale	115
II.3.1. Substituants phényles	116
II.3.1.1. Synthèse de l'aldéhyde (II2)	116
II.3.1.2. Synthèse de l'aldéhyde (II3)	117
II.3.1.3. Synthèse du diacétate	118

II.3.1.4. Phosphinylation	120
II.3.2. Substituants méthyles moins encombrants	123
II.3.2.1. Synthèse de l'aminoester (I14).....	124
II.3.2.2. Synthèse de l'aminoalcool (I15)	125
II.3.2.3. Synthèse du diacétate.....	125
II.3.2.4. Synthèse du dialcool (I18).....	126
II.3.2.5. Phosphinylation : Synthèse de L4	127

Chapitre 3 : Synthèse des Ligands Porteurs de Deux Groupements Phosphorés Différents

I. Ligands de type A : premiers essais de synthèse	130
I.1. Rappels bibliographiques.....	130
I.2. Premiers essais de synthèse	132
I.3. Analyse rétrosynthétique : recherche de nouvelles voies de synthèse.....	133
I.3.1. Etude de la voie B	134
I.3.2. Etude de la voie C	136
I.3.3. Etude de la voie D.....	139
I.3.4. Etude de la voie E	140
II. Ligand modèle de type A : méthode efficace de phosphinylation	142
II.1. Mise au point de la méthode.....	142
II.2. Tentative d'optimisation	144
III. Autres ligands porteurs de deux groupements phosphorés différents.....	147
III.1. Ligand modèle de type B ne possédant que la chiralité plane	147
III.2. Intversion des phosphines sur les chaînes.....	150

Chapitre 4 : Déprotection des Diphosphines.....153

PARTIE III : APPLICATIONS DES DIPHOSPHINES EN CATALYSE ASYMETRIQUE

Chapitre 1 : Hydrogénation par Transfert d'hydrogène

I. Bibliographie : les grandes voies de synthèse d'alcools chiraux	158
I.1. Méthodes de synthèse d'alcools chiraux	159
I.1.1. Addition d'un nucléophile carboné sur un carbonyle.....	160
I.1.2. Formation d'une liaison C-O.....	161
I.1.3. Réduction asymétrique de cétones.....	162
I.2. Hydrogénation asymétrique catalytique	167
I.2.1. Hydrogénation par l'hydrogène moléculaire.....	168
I.2.2. Hydrogénation par transfert d'hydrogène	171
I.2.2.1. Présentation.....	171
I.2.2.2. Considérations mécanistiques	174
I.2.2.2.1. Mécanisme "monohydrure"	174
I.2.2.2.2. Mécanisme "dihydrure"	177
I.2.2.3. Propos sur le donneur d'hydrogène.....	177
I.2.2.4. Racémisation.....	179
I.2.2.5. Ligands.....	180
II. Hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène : Tests catalytiques.....	186
II.1. Système catalytique modèle	186
II.1.1. Etude des différents ligands synthétisés	188
II.1.2. Etude de l'influence respective de la chiralité plane et de la chiralité centrale .	192
II.2. Etude d'autres précurseurs catalytiques	194
II.3. Optimisations et développements.....	196
II.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles	196
II.3.2. Autres substrats.....	198
II.4. Aspect mécanistique	202

Chapitre 2 : Autres Tests Catalytiques

I.Hydrosilylation de cétones.....	205
I.1. Généralités	205
I.2. Catalyse au Rhodium	207
I.3. Catalyse au Cuivre	208
II.Réaction de Heck asymétrique	208
III. Substitution nucléophile allylique asymétrique	211
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	217
PARTIE EXPERIMENTALE	219
ANNEXE.....	280
TABLE DES ILLUSTRATIONS	282
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	290

ABBREVIATIONS

Alcool de Pirkle : (-)-(R)-2,2,2-(9-anthryl)-trifluorométhanol

BOC : Groupement tertiobutyloxycarbonyle

BSA : *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamide

CCL : *Candida Cylindracea* Lipase

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Cp : Cyclopentadiényle

CPV : Chromatographie en Phase Vapeur

CRL : *Candida rugosa* lipases

Cy : Groupement Cyclohexyle

DABCO : 1,4-diazabicyclo-2,2,2-octane

DMAP : 4-*N,N*-diméthylaminopyridine

dba : dibenzylidèneacétone

DME : Éther diméthylique

DMF : Diméthylformamide

DPEN : 1,2-diphényl-1,2-éthanediamine

Fc : Groupement ferrocényle

HMPA : (O)P(NMe₂)₃

LDA / Lithium diisopropylamide

MALDI : Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation

Me : Groupement méthyle

Ms : Groupement Mésoxyce

Nd : non déterminé

Ph : Groupement phényle

p-Tol : Groupement paratolyle

*t*BuLi : Tertiobutylolithium

Tf : Groupement trifluorométhanesulfonyle

Tfp = tris-ortho-furylphosphine

THF : Tétrahydrofuranne

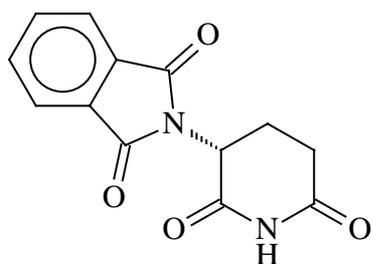
TMEDA : *N,N,N,N*-tétraméthyléthylènediamine

INTRODUCTION GENERALE

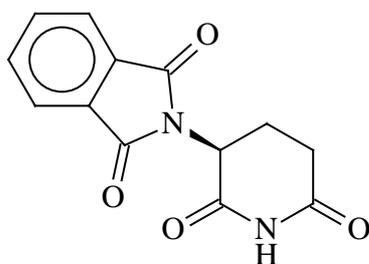
INTRODUCTION GENERALE

"L'univers est dissymétrique" : Louis Pasteur (1893). La plupart des objets naturels nous entourant comme nos mains ou nos pieds ne sont en effet pas superposables à leur image dans un miroir : ils sont chiraux (du grec "kheir" : main). L'objet considéré et son image spéculaire forment alors un couple d'énantiomères. Cette propriété omniprésente dans la nature se retrouve de même chez les plantes ou les animaux : ainsi, alors que le chèvrefeuille s'enroule suivant une spirale gauche, le liseron décrit une spirale droite. La chiralité s'exprime aussi à l'échelle moléculaire ; la propriété la plus remarquable des organismes vivants, dans ce domaine, est d'ailleurs leur capacité à pouvoir fabriquer des dérivés carbonés asymétriques à partir de molécules symétriques présentes dans leur environnement. De plus, nous savons que les acides aminés grâce auxquels vivent les êtres humains se présentent essentiellement comme des molécules chirales dont le carbone asymétrique adopte la configuration *S* et cette prédominance naturelle pour ce type de composés reste encore inexploitée.

Même si deux énantiomères ne diffèrent que par leurs structures spatiales et leurs propriétés optiques, alors qu'ils présentent des caractéristiques physicochimiques identiques, l'industrie chimique (notamment pharmaceutique ou agrochimique) a dû prendre cette donnée en compte sous peine d'être confrontée à de graves problèmes. L'industrie pharmaceutique l'a en effet appris à ses dépens : deux énantiomères peuvent avoir des activités biologiques différentes. Ainsi le tristement célèbre exemple de la Thalidomide prescrite aux femmes enceintes vers la fin des années 50 et qui entraîna de multiples malformations chez les



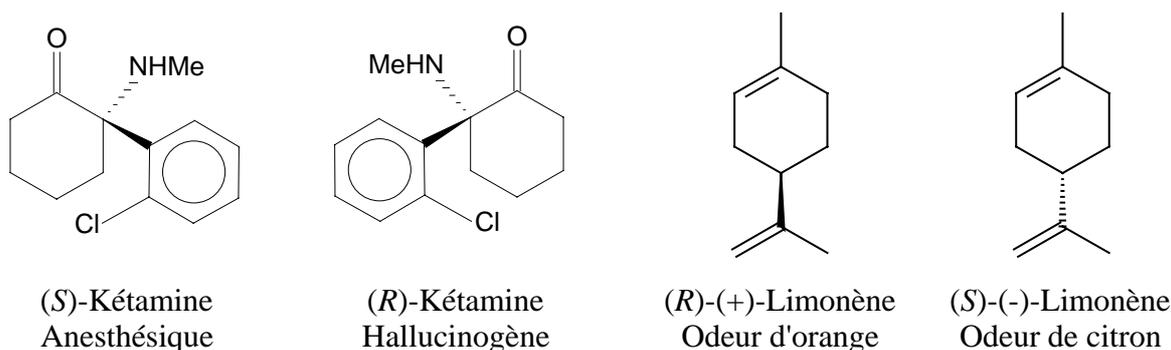
(*R*)-Thalidomide
Sédatif



(*S*)-Thalidomide
Térogène

nouveaux-nés. En effet, ce composé alors produit en mélange racémique était utilisé comme sédatif mais, bien que les deux énantiomères présentent effectivement cette propriété, l'énantiomère (*S*) se révéla en plus être térogène. Bon nombre

d'exemples de ce type sont maintenant connus en pharmacie, en agrochimie, en cosmétique ou dans la chimie des parfums. Citons simplement l'exemple de la Kétamine, dont la forme (*S*) est utilisée comme anesthésique alors que la forme (*R*) a des effets hallucinogènes ou encore celui du Limonène dont l'énantiomère (*R*) sent l'orange et le (*S*) le citron.



Désormais, il est devenu indispensable pour l'industrie chimique de pouvoir obtenir séparément chaque énantiomère d'une molécule, soit dans le but de commercialiser le composé optiquement pur (et donc uniquement l'énantiomère présentant les propriétés recherchées), soit simplement afin de s'assurer de la non-toxicité ou de l'absence d'effets secondaires néfastes induits par l'autre énantiomère. Cette contrainte implique la mise au point de méthodes permettant le dédoublement de chaque nouveau composé chiral. Les propriétés de chaque énantiomère séparé doivent alors être déterminées.

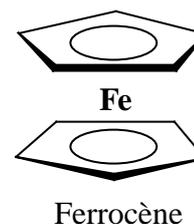
Une évolution très nette du pourcentage de médicaments synthétisés sous leur forme optiquement pure a pu être relevée dans les dernières décennies : ce chiffre est en effet passé de 12 % en 1982 à presque 100 % actuellement. Afin d'obtenir ces composés optiquement purs, des méthodes ont alors dû être mises au point. Depuis le dédoublement de tartrates réalisé par Pasteur, en 1848, qui fut le premier exemple de séparation de telles molécules, diverses méthodes ont été développées. Trois grandes stratégies permettent l'obtention de molécules optiquement pures :

- La résolution (ou dédoublement) d'un mélange racémique qui, dans le cas où seul l'un des énantiomères serait intéressant, conduit toutefois à la perte de la moitié du produit.

- La synthèse à partir d'une molécule chirale préexistante, généralement une molécule naturelle issue du "chiral pool", qui transfère sa chiralité. Dans ce cas, les synthèses sont limitées : elles dépendent du nombre et de la configuration des inducteurs préexistants.
- La synthèse asymétrique ou stéréosélective réalisée à partir de composés prochiraux.

La synthèse asymétrique se présente comme la meilleure de ces trois voies. Elle s'effectue par adjonction d'un auxiliaire chiral qui induit la chiralité lors de la réaction. L'avantage, ici, est que l'auxiliaire est récupéré en fin de réaction. Le coût des auxiliaires chiraux étant relativement important, les développements dans ce domaine se sont alors tournés vers la catalyse asymétrique. La catalyse asymétrique, basée sur l'utilisation de complexes de métaux de transition, permet en effet l'emploi de l'inducteur chiral en quantité catalytique. Ce dernier vient ici s'associer, comme ligand chiral, sur le centre métallique siège de la réaction et peut ainsi induire de hautes énantiosélectivités. La diminution des coûts liée à l'utilisation des ligands chiraux en faible quantité est alors conséquente, mais la recherche de ligands de plus en plus efficaces et, si possible, aisément accessibles ne cesse de prendre de l'importance. L'une des plus grandes classes de ligands pour la catalyse est sans conteste celle des phosphines et notamment des diphosphines qui ont fait la preuve de leur efficacité dans nombre de réactions.

L'étude et le développement de nouveaux ligands restent indissociables de la recherche de précurseurs aisément accessibles et permettant une production efficace de ces molécules chirales. Depuis sa découverte en 1951, le complexe métallocénique de type "sandwich" nommé ferrocène n'a cessé de montrer son efficacité et sa prédisposition pour la réalisation de synthèses stéréosélectives. Ce composé a alors rapidement été utilisé comme base pour la production de nombreuses structures chirales, notamment des ligands chiraux phosphorés pour la catalyse asymétrique. L'observation de ces nombreuses phosphines ferrocéniques laisse toutefois rapidement apparaître qu'elles sont quasiment toutes bâties sur le même modèle de base.



Dans ce contexte, le travail qu'il m'a été proposé de réaliser fut, à partir de l'analyse des ligands ferrocéniques préexistants, de mettre au point une nouvelle structure de référence et de développer sur cette base une nouvelle famille de diphosphines ferrocéniques, puis de tester l'efficacité de ces dernières en catalyse asymétrique. Bien que, parallèlement à ce travail, nous nous soyons aussi attachés à étudier une réaction encore relativement peu étudiée : la cyclopropanation asymétrique de type Simmons-Smith, pour des raisons d'homogénéité et de longueur, ce manuscrit ne décrira que la partie du travail réalisé en vue du développement d'un nouveau type de diphosphines ferrocéniques.

Dans une première partie, nous rappellerons les avantages incontestables qui font du ferrocène un excellent précurseur pour la synthèse de composés chiraux, puis nous analyserons les ligands préexistants afin d'élaborer précisément la structure des nouveaux composés que nous allons synthétiser. Dans une seconde partie, nous nous consacrerons alors à la synthèse de ces nouveaux dérivés. La troisième et dernière partie de ce manuscrit décrira, quant à elle, quelques applications de ces ligands en catalyse asymétrique.

1^{ère} PARTIE

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

PARTIE I : BIBLIOGRAPHIE GENERALE

Chapitre 1 : Ferrocène et Asymétrie

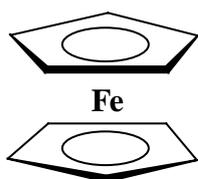
I. Un précurseur idéal pour la synthèse asymétrique.....	7
II. Les diphosphines et la catalyse asymétrique.....	12
II.1. Importance des ligands diphosphorés.....	13
II.2. Diphosphines ferrocéniques	17
II.2.1. Les grandes familles	17
II.2.2. Les applications industrielles.....	26

Chapitre 2 : Objectifs et choix d'une base de travail

I. Contexte	28
II. Choix d'une structure de base.....	31
II.1. Prérequis	31
II.2. Caractéristiques essentielles	33
II.3. Sélection du squelette de base et des molécules cibles	34
II.3.1. Evaluation des structures monosubstituées de type a.....	34
II.3.2. Evaluation des structures disubstituées de type b.....	37
II.3.2.1. Substitution en 1,1' : structure de type b ₁	37
II.3.2.2. Substitution en 1,2 : structure de type b ₂	42
II.4. Conclusion.....	44

Chapitre 1 :
Ferrocène et Asymétrie

Le ferrocène a été découvert en 1951 par Pauson et Kealy¹. Un peu plus de cinquante ans après la découverte de cette structure spécifique de type "sandwich", le ferrocène et ses dérivés font l'objet d'un intérêt toujours croissant et plus de 400 publications annuelles les



concernant peuvent être dénombrées. Un volume complet du *Journal of Organometallic Chemistry* lui a d'ailleurs été récemment consacré à l'occasion du cinquantenaire de sa découverte².

Schéma I-1 : Ferrocène

Une chimie extrêmement riche s'est ainsi développée autour de cette structure maintenant employée dans nombre d'applications du domaine de la chimie organométallique³. Parmi les diverses utilisations du ferrocène se trouve bien évidemment la synthèse organique, mais cette molécule a aussi et surtout été employée en synthèse asymétrique et s'est avérée, par ailleurs, être un excellent précurseur de ligands chiraux pour la catalyse asymétrique. Si le ferrocène a suscité un tel engouement, c'est essentiellement grâce à ses propriétés tout à fait spécifiques.

Ce premier chapitre, qui se veut introductif, a pour but de présenter quelques-unes des plus grandes applications des dérivés ferrocéniques en synthèse et en catalyse asymétrique ainsi que les raisons de les choisir comme base de travail. Cette présentation se veut volontairement succincte, car tout ceci a déjà été maintes fois décrit et rappelé, chaque fois que nécessaire, dans les publications.

¹ T.J. Kealy, P.L. Pauson, *Nature* **1951**, 168, 1039 – 1040.

² *J. Organomet. Chem* **2001**, 637 - 639, 1 – 875.

³ A. Togni, T. Hayashi, in *Ferrocenes*, Weinheim : VCH, 1995.

I. Un précurseur idéal pour la synthèse asymétrique

Les propriétés intrinsèques du ferrocène en font un excellent précurseur pour la production de dérivés chiraux dont les applications sont multiples ; ce sont ces propriétés que nous allons détailler maintenant.

Tout d'abord, bien que ce soit un complexe organométallique, le ferrocène apparaît particulièrement stable à chaud mais aussi face à l'oxygène ou en présence d'eau.

Par ailleurs, le ferrocène se montre aisément modifiable. Il se prête en effet particulièrement bien aux réactions de substitution électrophile. Les cyclopentadiényles du ferrocène portent une charge négative partielle délocalisée qui favorise les substitutions électrophiles des hydrogènes ferrocéniques. Le ferrocène réagit ainsi, dans ces conditions, jusque 3.10^6 fois plus vite qu'un noyau benzénique et permet alors l'introduction, par des méthodes douces et rapides, de nombreux substituants⁴. Les cétones ferrocéniques sont ainsi synthétisées par acylation de Friedel-Craft⁵ et peuvent ensuite être réduites de manière énantiosélective en l'alcool secondaire chiral correspondant (*Schéma I-2*)⁶.

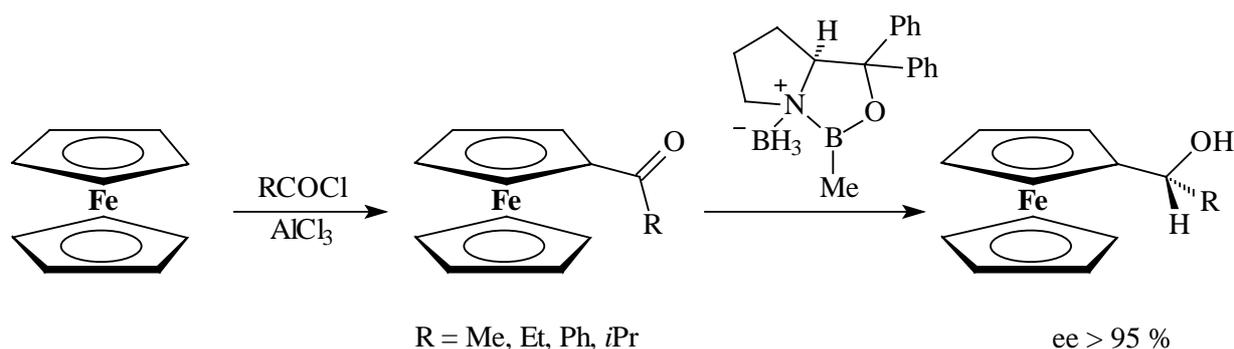


Schéma I-2 : Acylation Friedel-Craft

⁴ Ch. Elschenbroich, A. Salzer, in *Organometallics*, Weinheim : VCH, 1992.

⁵ R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whitig, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3458 – 3459.

⁶ J. Wright, L. Frambes, P. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 476, 215 – 217.

De plus, les hydrogènes portés par les cyclopentadiényles présentent une acidité suffisamment prononcée pour pouvoir être arrachés par les alkyllithiens, tel le butyllithium⁷. Quantité d'électrophiles peuvent alors venir réagir sur les dérivés ferrocényllithiés ainsi formés. Un cas particulier se montre ici du plus grand intérêt : il s'agit de la lithiation des dérivés portant une amine sur un carbone en α du ferrocène, comme c'est le cas de la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine. En effet, la présence de l'amine en cette position, sur la première chaîne substituant le ferrocène, va conduire à la lithiation régiosélective en position 2. Cette sélectivité s'explique par la complexation favorable du lithium par le doublet non liant de l'atome d'azote (*Schéma I-3*). On parlera, dans ce cas, de réaction d'ortholithiation.

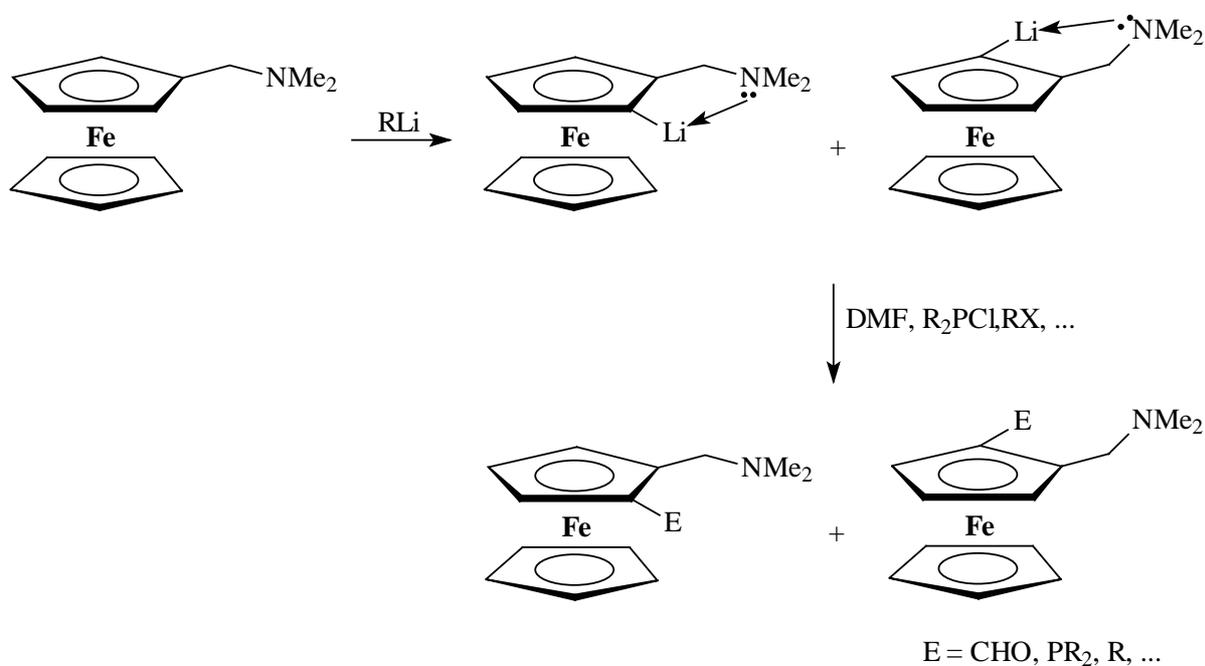


Schéma I-3 : Ortholithiation

Les dérivés ferrocéniques 1,2 disubstitués peuvent donc être synthétisés par cette méthode. Lorsque les deux substituants, en positions 1 et 2, d'un même cyclopentadiényle sont différents, le composé n'est alors plus superposable à son image dans un miroir : il est chiral. Cette chiralité, liée à la présence du métal complexé avec le cycle, est nommée chiralité plane ou métallocénique (*Schéma I-4*) ; elle présente l'avantage de ne pas être sujette à racémisation.

⁷ D. Slocum, B. Rockett, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1241 – 1246.

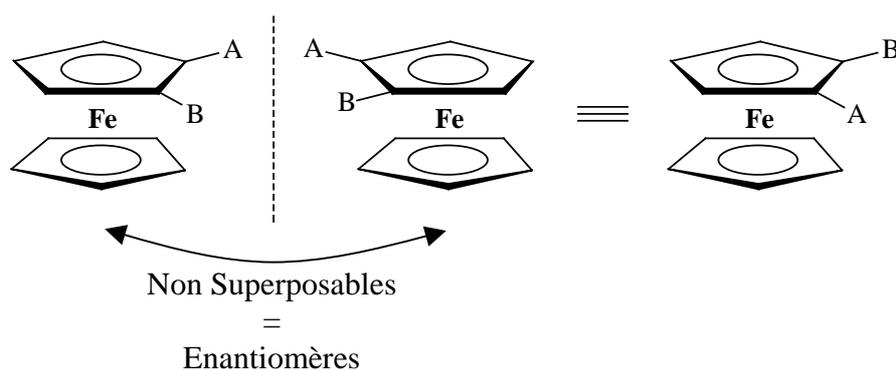


Schéma I-4 : Ferrocène et chiralité plane

Dès lors, il convient de présenter la convention de nomenclature choisie qui sera conservée tout au long de ce manuscrit. La règle établie pour déterminer la chiralité plane est la suivante : après avoir placé la molécule avec le cycle polysubstitué à étudier orienté vers le haut, l'observateur détermine l'ordre de priorité des substituants de ce cycle (comme décrit au schéma I-5) en suivant les règles classiques de Cahn – Ingold – Prelog (CIP). Si le plus court chemin, qui relie le substituant de plus forte priorité avec celui qui le suit directement dans la hiérarchie, tourne dans le sens horaire, alors la chiralité sera décrite comme étant *R* ; dans le cas contraire, elle sera *S*⁸.

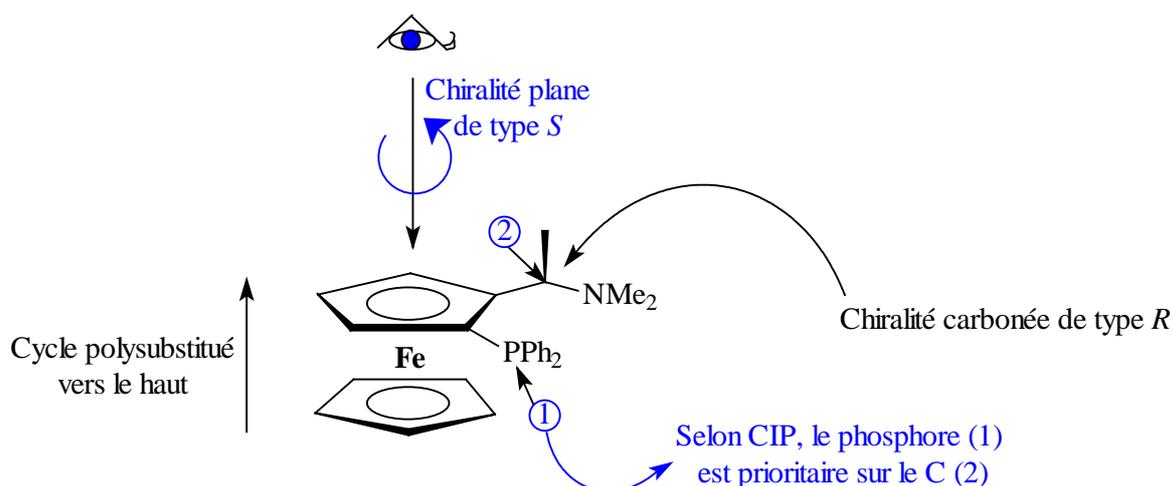


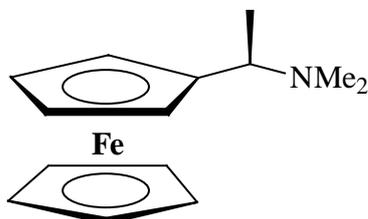
Schéma I-5 : Chiralité plane et nomenclature

⁸ K. Schlögl, *Top. Stereochem.* **1967**, 1, 39 – 91.

Lorsqu'un dérivé ferrocénique comporte à la fois la chiralité plane et un carbone asymétrique, alors il est convenu que la configuration absolue du centre chiral sera donnée la première, tandis que la chiralité plane sera indiquée en dernier, comme cela est décrit dans l'exemple précédent.

Dans le cas général, la réaction d'ortholithiation est régiosélective en position 2 et conduit, en conséquence, à un mélange racémique. Ainsi, quand la lithiation de la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine est effectuée (*Schéma I-3*), comme les hydrogènes situés de part et d'autre de la chaîne aminée sont équivalents du point de vue réactivité (ils sont énantiotopiques), l'arrachement de l'un ou l'autre de ces atomes conduit à la formation de l'un ou l'autre des énantiomères du dérivé lithié alors obtenu sous forme d'un mélange racémique.

Toutefois, l'utilisation d'une amine ferrocénique particulière, l'amine de Ugi (*N,N*-diméthyl-(1-ferrocényl)éthylamine ; *Schéma I-6*), va permettre cette fois la réalisation de l'ortholithiation de manière stéréosélective⁹. En effet, la présence d'un carbone asymétrique situé entre la fonction amine et le noyau ferrocénique influe, ici, sur la conformation de la



molécule et oriente la lithiation sur une seule des deux positions en ortho par rapport à la première chaîne. Comme le montre le *schéma I-7*, ces positions ne sont plus équivalentes.

Schéma I-6 : Amine de Ugi (énantiomère (R))

La gêne stérique, induite par la présence du méthyle supplémentaire, limite la formation du diastéréoisomère de type (*R,S*) qui n'est produit qu'à raison de 4 %. De plus, les produits lithiés synthétisés étant des diastéréoisomères, ils sont aisément séparables sur colonne chromatographique de gel de silice. Cette propriété, associée à la facilité et à l'efficacité de la séparation des énantiomères de l'amine de Ugi (résolution par l'acide tartrique et cristallisation sélective), a fait de cette amine un réactif de choix pour la préparation de nombreux ligands ferrocéniques et autres dérivés chiraux bâtis sur ce noyau métallocénique.

⁹ D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389 – 5393.

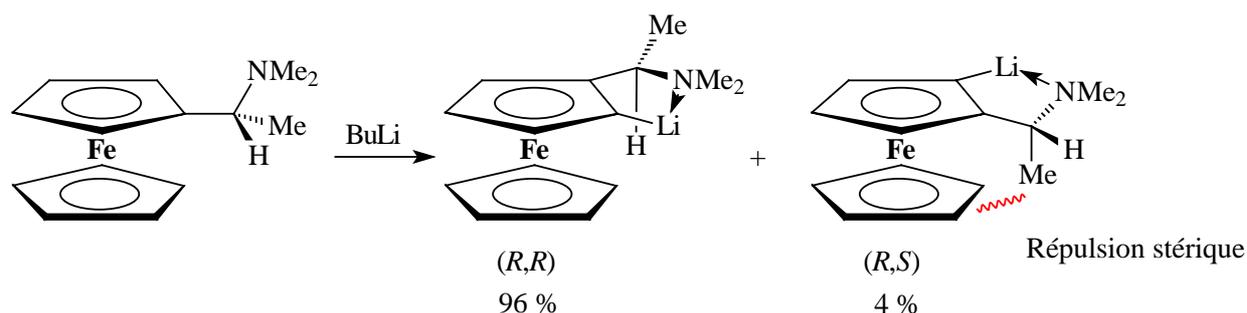


Schéma I-7 : Ortholithiation diastéréosélective

En outre, les dérivés ferrocéniques portant un bon groupement partant (Cl , $^+\text{NMe}_3$, CH_3CO_2 , ...) en position α peuvent subir, sur cette position, des réactions de substitution nucléophile qui, lorsque le carbone α support du nucléofuge est chiral, se déroulent avec totale rétention de configuration. La rétention de configuration peut s'expliquer grâce à la participation des orbitales d du fer dans la stabilisation du carbocation formé¹⁰ (Schéma I-8).

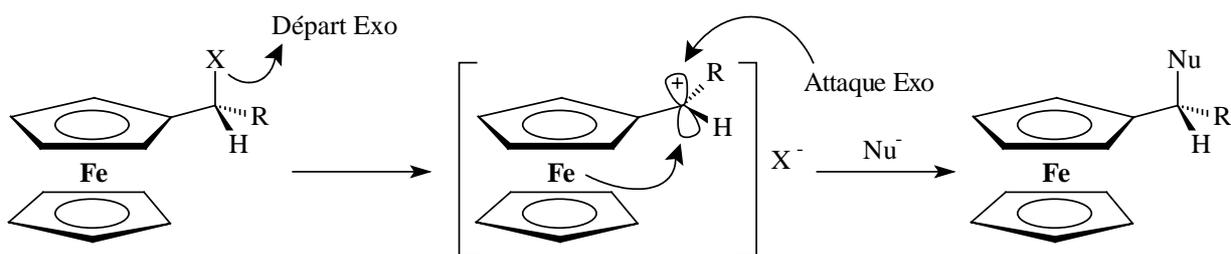


Schéma I-8 : Substitution nucléophile en α d'un ferrocène

Cette réaction de substitution s'effectue de la manière suivante : en raison de la présence de l'atome de fer et du second cyclopentadiényle, qui apportent un encombrement stérique non négligeable, le départ du nucléofuge s'effectue en trans par rapport au noyau métallocénique, on parlera de départ "exo". Le carbocation ainsi formé se voit alors stabilisé par les orbitales d du fer, ce qui bloque toute possibilité de racémisation. Enfin, pour les mêmes raisons que celles données précédemment, l'attaque du nucléophile intervient suite à une approche de type "exo" qui conserve, elle aussi, la configuration. Ainsi, le produit de substitution est homochiral au réactif de départ et la réaction de substitution s'effectue avec totale rétention de configuration (ceci implique bien évidemment que le nucléofuge et le

¹⁰ G. W. Gokel, D. marquarding, I. K. Ugi, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3052 – 3058.

nucléophile soient considérés comme ayant la même priorité pour la détermination de la configuration absolue du carbone asymétrique).

Le ferrocène présente aussi une certaine rigidité qui se montre en parfaite adéquation avec les besoins de la catalyse asymétrique. La structure d'un ligand chiral se doit, en effet, de ne pas être trop flexible afin de fournir un environnement chiral bien défini. Les composés comportant des éléments cycliques, donc relativement rigides et tout à fait adaptés pour ce type d'applications, ont été fortement développés. De même, la structure cyclique du noyau ferrocénique permet d'imposer une certaine conformation aux ligands qui en sont dérivés. Toutefois, le ferrocène, composé "sandwich", est unique en son genre en ce sens, qu'ici, on bénéficie aussi de l'encombrement stérique lié à la présence du noyau métallique et des deux cyclopentadiényles, spécificité qui ne se retrouve sur aucun dérivé cyclique classique.

Le ferrocène permet donc la réalisation de nombreuses réactions stéréosélectives et s'avère ainsi être un précurseur de choix pour la préparation de nombreux dérivés chiraux et, tout naturellement, de ligands pour la catalyse asymétrique. L'encombrement stérique généré par ce complexe organométallique, ainsi que la présence des deux types de chiralité (dont l'introduction sur la molécule et la configuration sont parfaitement maîtrisables lors de la synthèse) permettent, de plus, de pouvoir créer des ligands aisément modulables pour lesquels, par exemple, l'influence de chacun de ces types de chiralité pourra être étudiée.

II. Les diphosphines et la catalyse asymétrique

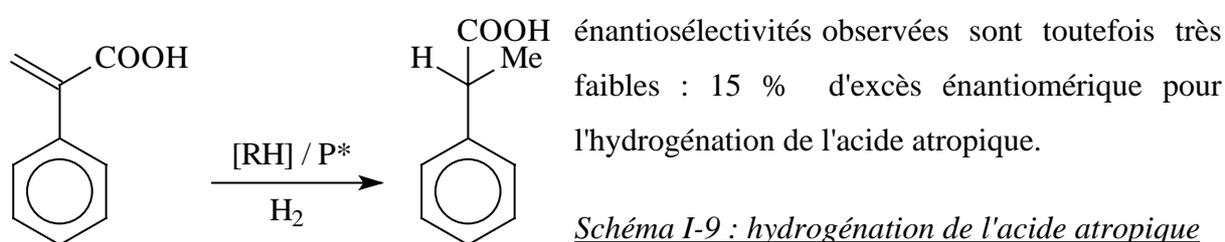
Les particularités du ferrocène ont fait de ce composé un précurseur largement utilisé dans le développement de ligands chiraux pour la catalyse asymétrique mettant en jeu des complexes de métaux de transition comme catalyseurs. A cette fin, nombre de composés optiquement purs, azotés, oxygénés, mais aussi et surtout phosphorés ont été synthétisés. Dans le cadre de cette étude, ce sont principalement ces ligands phosphorés, et notamment les diphosphines, qui ont retenu notre attention. Ainsi, après avoir rappelé l'importance des ligands phosphorés en catalyse, nous présenterons quelques-uns des meilleurs ligands

ferrocéniques de ce type, puis nous mettrons l'accent sur quelques-unes des applications qu'ils ont pu trouver dans le domaine industriel.

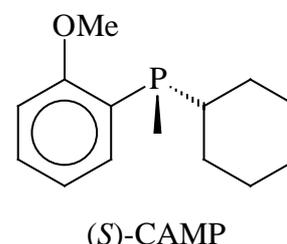
II.1. Importance des ligands diphosphorés

Les ligands phosphorés composent la plus grande classe de ligands ; ils sont ainsi employés dans nombre de réactions catalysées par des complexes de métaux de transition. Le succès de cette famille de composés est à mettre sur le compte de leur efficacité, mais découle aussi de leur histoire.

La découverte du complexe $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ en 1966, par Wilkinson et Osborn,¹¹ marque le point de départ du développement des phosphines en catalyse. Ce complexe s'avère particulièrement efficace pour l'hydrogénation catalytique des oléfines et permet l'utilisation de conditions relativement douces. Un peu plus tard, la triphénylphosphine a été remplacée par d'autres ligands phosphorés et les premières monophosphines chirales ont été développées. Ces derniers ligands, portant la chiralité sur l'atome de phosphore, ont été mis au point, en 1968, par Knowles¹² et Horner¹³ et ont permis l'hydrogénation d'alcènes fonctionnalisés ; les



Les travaux de Knowles, sur ce type de molécules, ont finalement conduit à la mise au point du ligand CAMP, qui a permis d'atteindre un excès énantiomérique de 88 % pour l'hydrogénation asymétrique de déshydroaminoacides¹⁴.



¹¹ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, J. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711 – 1732.

¹² W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 22, 1445 – 1446.

¹³ L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.

¹⁴ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1, 10 – 11.

C'est néanmoins avec l'apparition des molécules diphosphinylées chirales que cette catégorie de ligands phosphorés va prendre son essor. Les diphosphines de symétrie C_2 , que sont la DIOP et la DIPAMP, vont ainsi permettre la synthèse d'acides chiraux, à partir d'acides α -(acylamino)acryliques, avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma I-11).

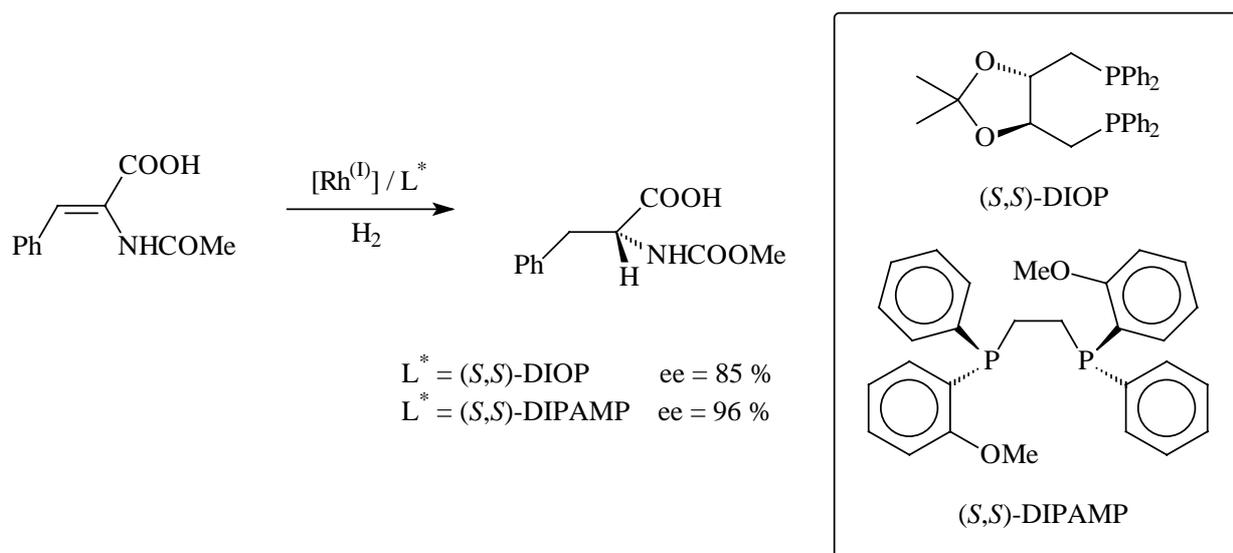


Schéma I-11 : hydrogénation des déshydroaminoacides

Tandis que la DIPAMP¹⁵ synthétisée par Knowles porte toujours des phosphores chiraux, la DIOP¹⁶ de Kagan ne comporte pour sa part que des carbones asymétriques (squelette issu de l'acide tartrique) et montre ainsi que les centres chiraux peuvent, tout aussi efficacement, être portés par le squelette carboné du ligand. Les synthèses s'en trouvent alors largement facilitées.

Conséquence de sa grande efficacité en hydrogénation catalytique asymétrique des déshydroaminoacides, la DIPAMP a rapidement été utilisée pour la production industrielle de L-DOPA[®]. Cet antiparkinsonien, commercialisé par la firme Monsanto, est ainsi produit à

¹⁵ a. B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, O. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946 – 5952 ; b. W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106 – 112.

¹⁶ a. H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, *10*, 481 ; b. H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429 – 6433 ; c. H. B. Kagan, N. Langlois, T.P. Dang, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 353 – 365.

raison d'une tonne par an avec un excès énantiomérique de 95 %. L'étape de la synthèse de la L-DOPA[®] faisant intervenir la DIPAMP est présentée sur le schéma I-12.

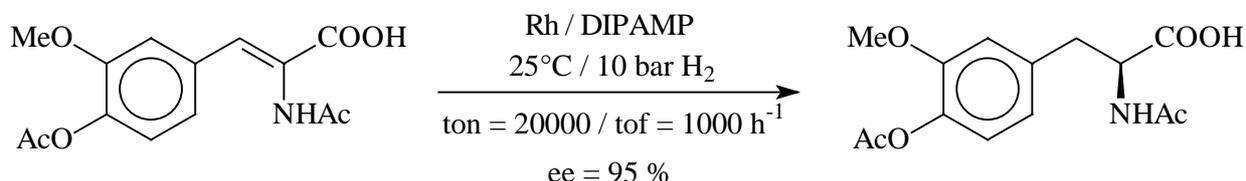


Schéma I-12 : Utilisation de la DIPAMP dans la synthèse de la L-DOPA[®]

L'avantage de ces ligands bidentates, par rapport aux monodentates précédents, réside dans la limitation de la liberté conformationnelle des espèces organométalliques actives du cycle catalytique ; l'environnement chiral autour du centre métallique est ainsi bien défini. Ces ligands doublement chélatants permettent aussi la réduction du nombre d'isomères de l'espèce catalytique en solution.

Suite aux travaux de Kagan et Knowles, des centaines de ligands phosphorés ont été développés. L'hydrogénation catalytique asymétrique a continué d'être très étudiée du point de vue du système catalytique, mais, jusque dans les années 1980, peu de substrats, autres que les déshydroaminoacides, ont été testés.

Un nouveau tournant dans l'histoire des diphosphines est alors amorcé avec les travaux de Noyori et la découverte de la BINAP¹⁷. Ce nouveau ligand de nature totalement aromatique va introduire la notion de chiralité axiale, ici induite par le blocage, pour des raisons stériques, de la libre rotation autour de la liaison reliant les deux noyaux naphthaléniques. La BINAP permet d'atteindre 100 % d'excès pour la réaction d'hydrogénation des acides α -(acylamino)acryliques et a ouvert la voie à de nouveaux systèmes (notamment de type Ru / BINAP pour l'hydrogénation), ainsi qu'à l'étude de quantité de substrats¹⁸.

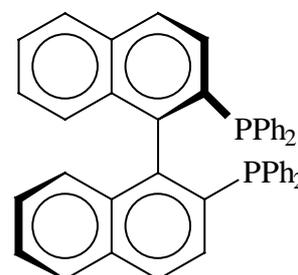


Schéma I-13 : (R)-BINAP

¹⁷ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932 – 7934.

¹⁸ W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029 – 3069.

Les diphosphines ont bien sûr été appliquées dans de nombreuses autres réactions catalytiques, mais l'hydrogénation asymétrique reste fortement liée au développement de ces ligands phosphorés et constitue l'une de leurs plus grandes applications au niveau industriel : le schéma I-14 en présente deux¹⁹.

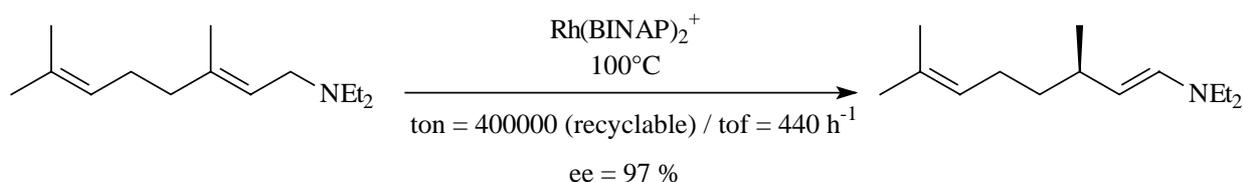
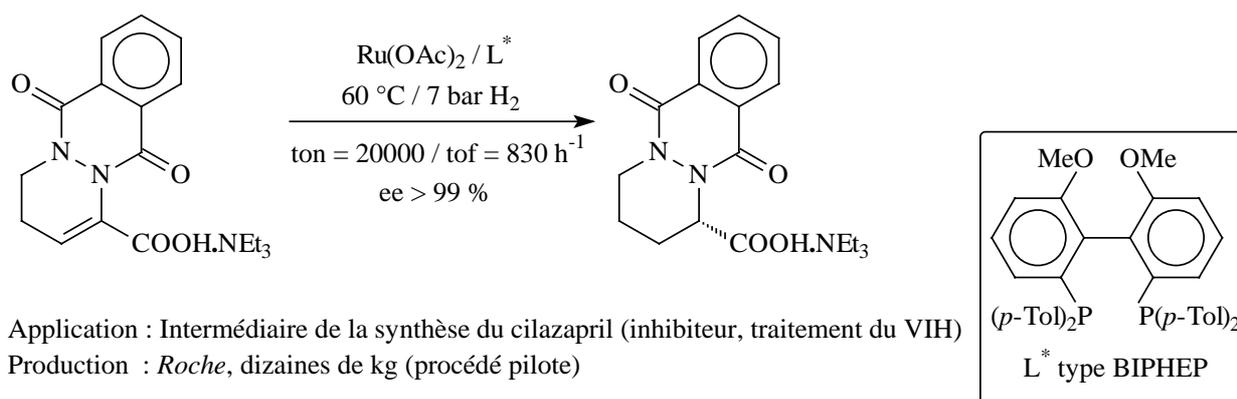


Schéma I-14 : Applications industrielles des diphosphines

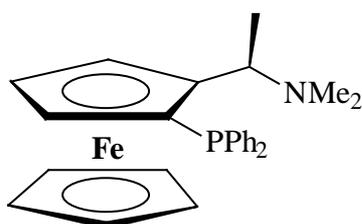
Outre les améliorations induites par la découverte de la BINAP, maintenant devenue un ligand d'importance, d'autres sources de chiralité ont pu être utilisées pour la production de ligands chiraux. Une grande famille de précurseurs se distingue alors : il s'agit des dérivés ferrocéniques, qui apportent la notion complémentaire de chiralité plane. La possibilité d'association des différents types de chiralité sur une même molécule, ainsi que les propriétés du ferrocène (vues au début de ce chapitre) ont permis la synthèse de nombreux dérivés ferrocéniques chiraux et, notamment, d'une grande famille de diphosphines. Ces dernières jouent, elles aussi, un rôle majeur en catalyse asymétrique.

¹⁹ H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, 221, 119 – 143.

II.2. Diphosphines ferrocéniques

II.2.1. Les grandes familles

Les travaux initiés par Kumada et Hayashi, au milieu des années 1970, ont débouché sur la synthèse de la première phosphine ferrocénique chirale nommée PPFA²⁰. La PPFA est ainsi le premier composé d'une grande série de ligands construits à partir du squelette de



l'amine de Ugi qui, notamment grâce à la possibilité d'ortholithiation stéréosélective, est un excellent précurseur chiral. Ce ligand optiquement pur est simplement préparé par ortholithiation de l'amine de Ugi et couplage avec un électrophile : la chlorodiphénylphosphine.

Schéma I-15 : PPFA

Une seconde lithiation en présence de TMEDA permet à ces mêmes auteurs de synthétiser la BPPFA, la diphosphine équivalente à la PPFA, mais portant un second groupe phosphoré en position 1'. Des ligands de type BPPFA, légèrement modifiés au niveau de groupement aminé, ont été utilisés par Hayashi dans les réactions de substitution nucléophile allylique²¹ et d'aldolisation²². Ils ont permis l'obtention de bons excès énantiomériques (de l'ordre de 96 % ; *Schéma I-17*).

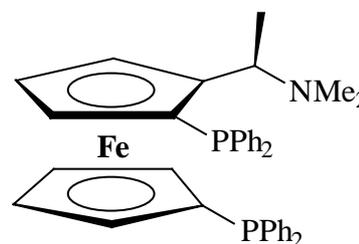


Schéma I-16 : BPPFA

²⁰ T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 4405 – 4408.

²¹ T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 7 – 12.

²² Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. chem. Soc.* **1986**, 108, 6405 – 6406.

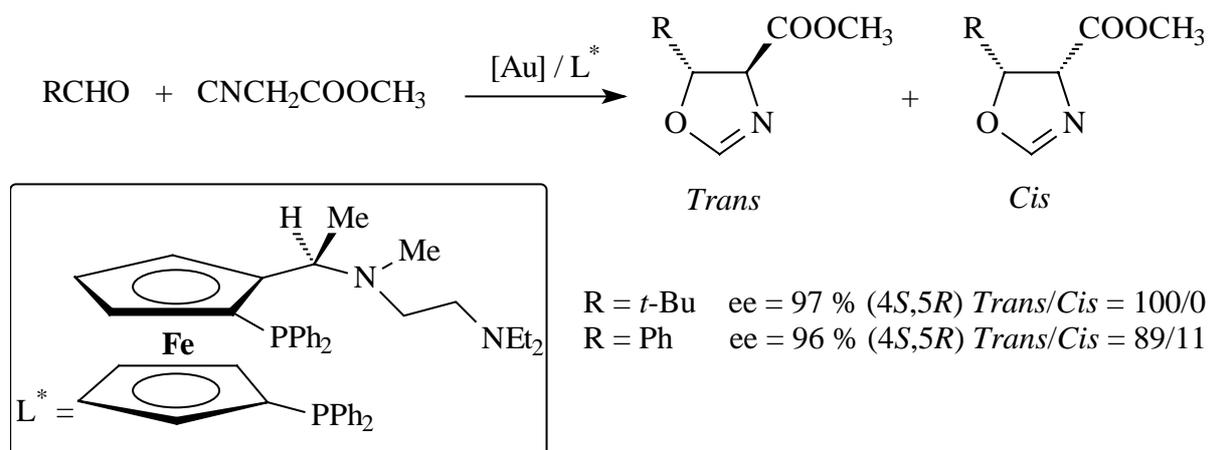


Schéma I-17 : Ligands d'Hayashi et catalyse asymétrique

Suite à la découverte de ces ligands, nombre d'équipes ont mené des études sur les dérivés de l'amine de Ugi. Une nouvelle grande classe de ligands ferrocéniques est née lorsque, dans une seconde étape de synthèse, Togni substitue le groupement diméthylamino du précurseur par une dialkylphosphine (substitution nucléophile (S_N1)). Cette substitution s'effectue avec rétention de configuration et donne ainsi naissance à la famille des ligands de type Josiphos²³.

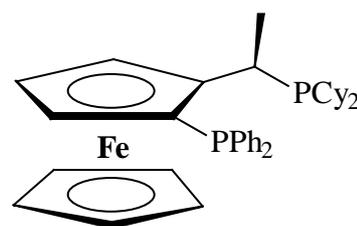


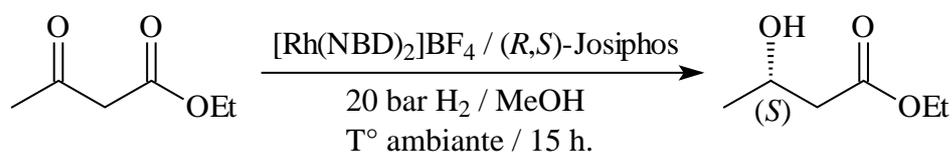
Schéma I-18 : Josiphos

L'avantage essentiel de ce ligand réside dans la facilité d'en modifier les substituants, et notamment, d'introduire deux groupements phosphorés différents : les effets électroniques et stériques induits par chacun des groupes phosphorés sont ainsi différents et aisément ajustables. Cet avantage est rarement rencontré car, généralement, les diphosphines portent toujours deux groupements chélatants identiques.

Les premiers tests réalisés par l'équipe de Togni ont montré toute l'efficacité de la Josiphos en catalyse, tant en terme d'induction asymétrique que de polyvalence. Ce ligand s'est en effet montré performant avec nombre de substrats et dans diverses réactions, dont quelques exemples sont présentés ci-dessous²³.

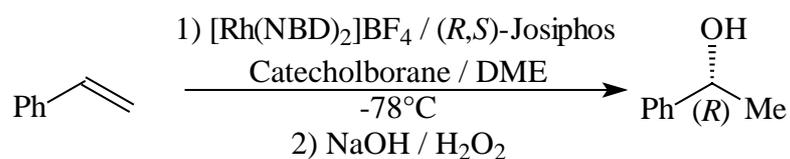
²³ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijiani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062 – 4066.

> Hydrogénation



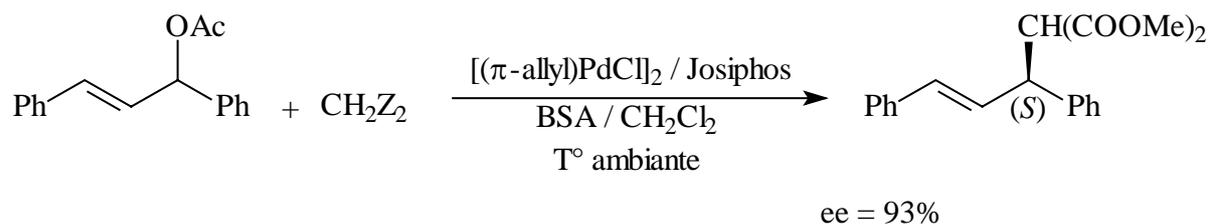
Rdt = 100 % ; ee = 97 %

> Hydroboration

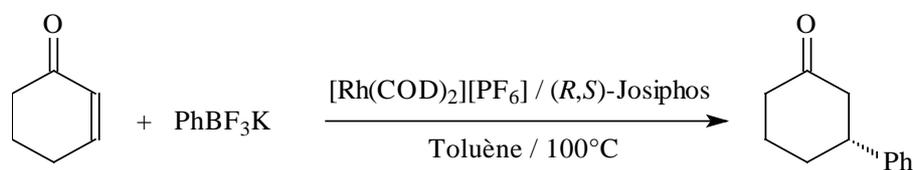


Rdt = 85 % ; ee = 92 %

> Substitution Nucléophile Allylique

Schéma I-19 : Josiphos et catalyse asymétrique

Plus récemment, l'équipe de Genêt a montré l'efficacité de ce même ligand Josiphos dans une réaction d'addition 1,4 catalysée par le Rhodium (*Schéma I-20*). Un excès énantiomérique de 99 % a ainsi été obtenu²⁴.



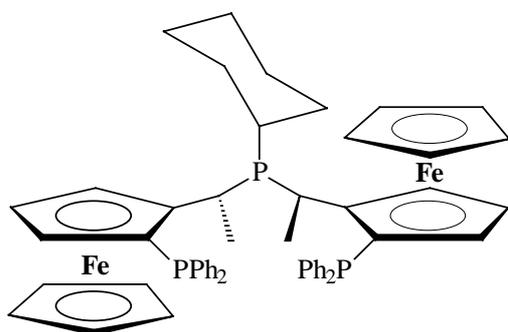
Conv = 100 % ; ee = 99 %

Schéma I-20 : Utilisation du ligand Josiphos dans une réaction d'addition 1,4

²⁴ M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 21, 3552 – 3557.

Comme l'indiquent ces quelques exemples, la Josiphos est un ligand qui se montre d'une exceptionnelle polyvalence. Cette efficacité toute particulière semble pouvoir s'expliquer au vu de la structure même de ce type de ligands. D'une part, la présence de la chaîne latérale offre une alliance performante entre rigidité et souplesse conformationnelle et d'autre part, l'introduction de deux groupements chélatants différents permet l'ajustement des propriétés du ligand aux spécificités du système catalytique. Togni a d'ailleurs pu montrer que, souvent, la meilleure combinaison consiste à greffer spécifiquement un groupement PPh_2 directement sur le cycle et un P(Alkyl)_2 sur le carbone asymétrique de la chaîne latérale.²³ Pour toutes ces raisons, les ligands de type Josiphos ont trouvé de nombreuses applications industrielles dont nous présenterons quelques exemples à la fin de ce chapitre.

En 1995, Togni réalise la substitution du groupement amino de l'amine de Ugi, cette fois par une phosphine primaire, et synthétise ainsi un ligand biferrocénique triphosphoré : la Pigiphos²⁵. Cette triphosphine a permis d'obtenir un excès énantiomérique de 72 % pour un



rendement de 99 % lors de la réaction d'hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène, catalysée par un complexe du ruthénium²⁶. Notons ici que les ligands phosphorés se montrent rarement aussi performants dans ce type de réactions.

Schéma I-21 : Pigiphos

Face à l'efficacité des Josiphos, Weissensteiner et Spindler ont développé des structures semblables aux précédentes, mais rigidifiées par la présence d'un cycle²⁷. Ces ligands de liberté conformationnelle réduite se sont finalement avérés être moins efficaces que ceux de la famille des Josiphos.

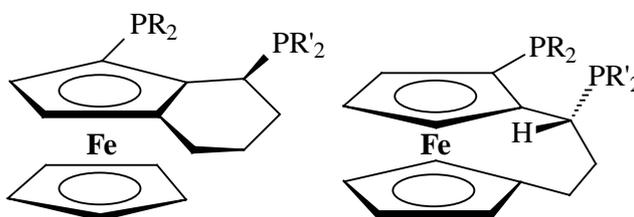


Schéma I-22 : Ligands cyclisés de Weissensteiner et Spindler

²⁵ P. Barbaro, A. Togni, *Organometallics* **1995**, *14*, 3570 – 3573.

²⁶ P. Barbaro, C. Bianchini, A. Togni, *Organometallics* **1997**, *16*, 3004 – 3014.

²⁷ T. Sturm, L. Xiao, W. Weissensteiner, *Chimia* **2001**, *55*, 688 – 693.

La substitution stéréosélective du groupement aminé de l'amine de Ugi a aussi été réalisée par l'équipe de Ito lors de la synthèse d'un dérivé biferrocénique. Ils ont ainsi formé une famille de ligands biferrocéniques diphosphorés de symétrie C_2 nommés TRAP, qui présentent la particularité d'être trans-chélatants²⁸.

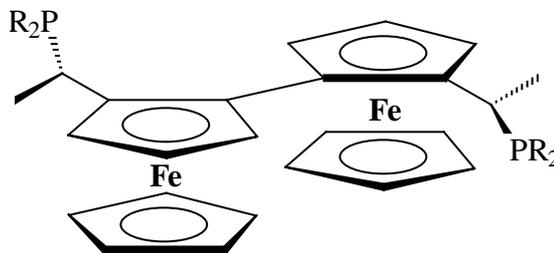


Schéma I-23 : TRAP

Ces ligands se sont, eux aussi, montrés efficaces pour l'hydrogénation catalytique asymétrique. Ainsi, l'EtTRAP et le Bu TRAP ($R = \text{Et}$ ou Bu ; *schéma I-23*) conduisent à une excellente réactivité pour l'hydrogénation (catalysée par le Rh) des α -acétamidoacrylates β,β -disubstitués avec des excès énantiomériques atteignant 88 %²⁹ dans ce cas, et même 96 % en l'absence de substituants en β (*Schéma I-24*).

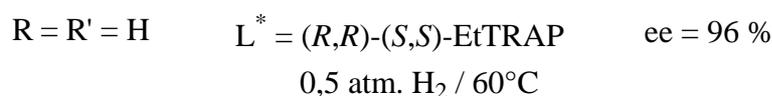
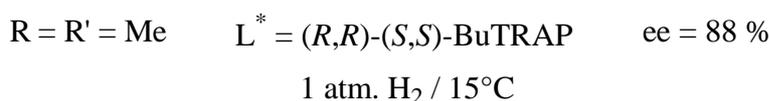
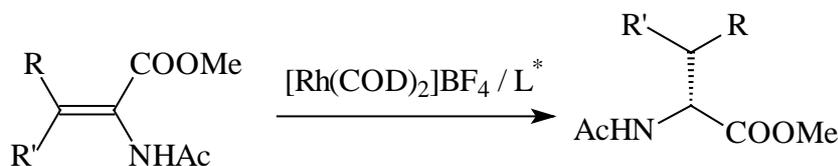


Schéma I-24 : Ligands TRAP et hydrogénation des α -acétamidoacrylates β,β' -disubstitués

De même, le PrTRAP prouve toute son efficacité pour l'hydrogénation des β -oxy- α -acétamidoacrylates (réaction du *schéma I-24* avec $R = t\text{-BuCOO}$; $R' = \text{Me}$; 1 atm H_2 ; 20 °C

²⁸ M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, 2, 593 – 596.

²⁹ M. sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9602 – 9603 .

ee = 97 %) ³⁰ et le PhTRAP permet l'hydrogénation hautement énantiosélective (ee > 90 %) des *N*-acétylindolines substituées en position 2 ³¹.

Outre l'hydrogénation asymétrique, des réactions d'hydrosilylation ³² ou encore d'alkylation allylique ³³ ont pu être réalisées efficacement en présence de ligands de type TRAP.

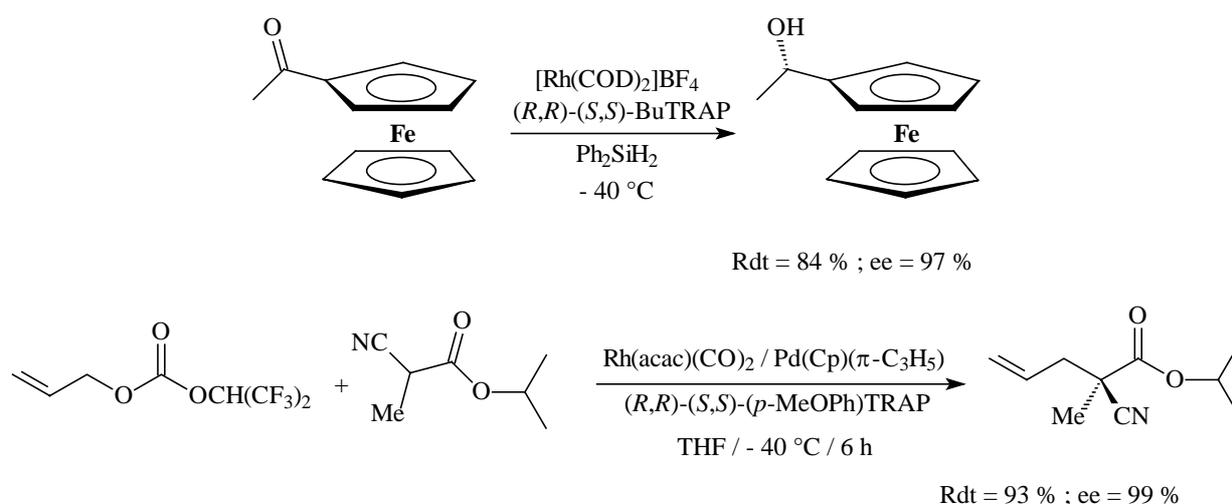


Schéma I-25 : Autres exemples d'utilisation des ligands TRAP

A côté des composés dérivés de l'amine de Ugi, des ligands 1,1'-disubstitués ont aussi été développés ; parmi ceux-ci se trouvent par exemple les Ferriphos de Knochel. Ces ligands se sont, pour l'essentiel, illustrés en hydrogénation asymétrique d'oléfines catalysée par le Rhodium, ³⁴ mais ils ont aussi été utilisés dans d'autres réactions ³⁵ (Schéma I-26).

³⁰ R. Kuwano, S. Okuda, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3499 – 3503.

³¹ R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7614 – 7615.

³² R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 485 – 496.

³³ M. Sawamura, M. Sudoh, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3309 – 3310.

³⁴ a. J. J. Almerna Perea, A. Börner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8073 – 8076 ; b. J. J. Almerna Perea, M. Lotz, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 375 – 384 ; c. J. Kang, J. H. Lee, S. H. Ahn, J. S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5523 – 5526.

³⁵ a. T. Hayashi, A. Yamamoto, M. Hojo, Y. Ito, *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1989**, *8*, 495 – 496 ; b. J. Khang, J. H. Lee, J. S. Choi, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 33 – 35.

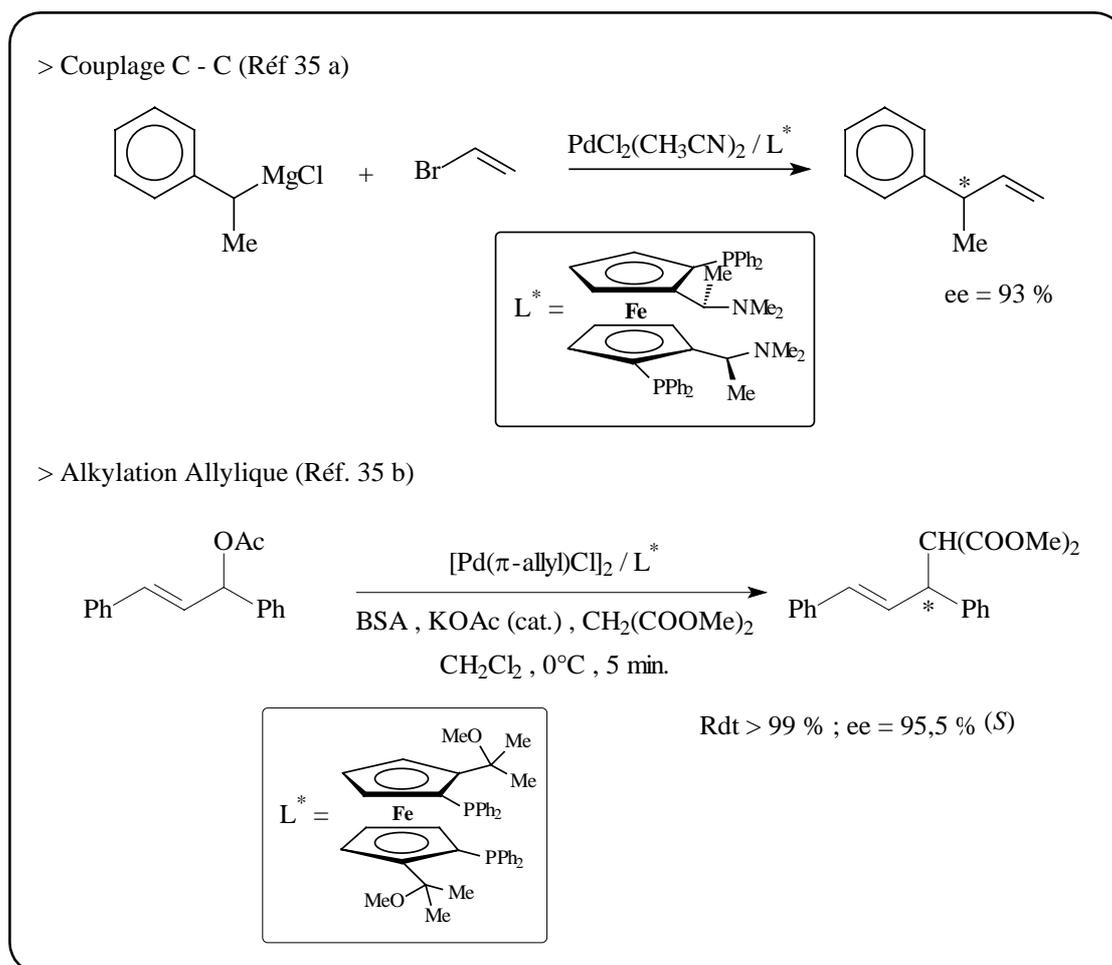


Schéma I-26 : Ligands 1,1'- disubstitués et catalyse asymétrique

L'équipe de Knochel a aussi développé un autre type de ligands ferrocéniques qui, à la différence des précédents, ne sont plus de symétrie C_2 , mais portent cette fois des groupements phosphorés en positions α et ϵ . Ce nouveau type de ligands, basé sur un modèle nommé Taniaphos, se montre lui aussi particulièrement efficace en hydrogénation, pas seulement de doubles liaisons, mais aussi de β -cétoesters (Schéma I-27)³⁶.

³⁶ K. Tappe, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 91 – 102.

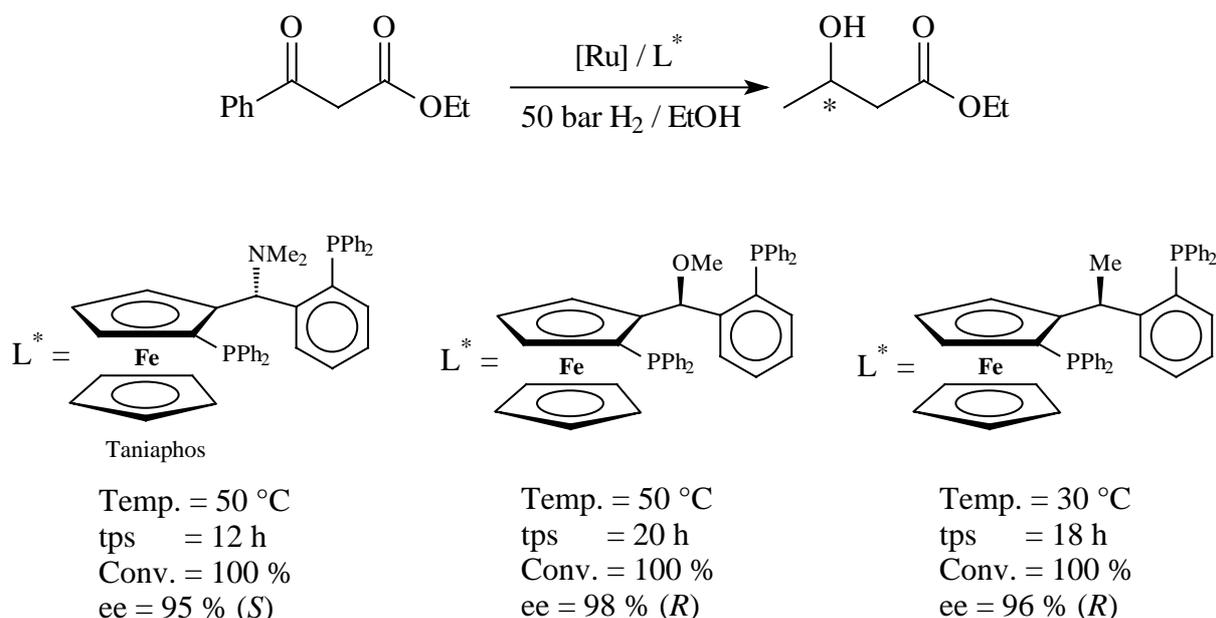


Schéma I-27 : Ligands dérivés de la Taniaphos et hydrogénation asymétrique

Un certain nombre de dérivés ferrocéniques 1,1' disubstitués ont encore été mis au point par différentes équipes. On peut citer par exemple une diphosphine inspirée de la BINAP, nommée f-binaphe, et synthétisée par Zhang³⁷, des composés portant les phosphores inclus dans des cycles, comme le FerroTANE de Burk³⁸ ou encore des dérivés portant des phosphores chiraux préparés par les équipes de Widhalm et Mezzetti³⁹.

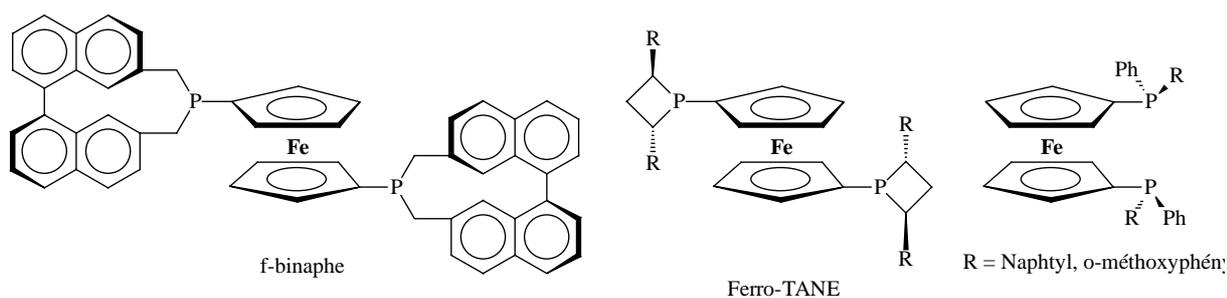


Schéma 28 : Autres ligands 1,1'-diphosphinylés

³⁷ D. Xiao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3425 – 3428.

³⁸ U. Berens, M. J. Burk, A. Gerlach, W. Hems, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1981 – 1984.

³⁹ a. F. Maienza, F. Spindler, M. Thommen, B. Pugin, A. Mezzetti, *Chimia* **2001**, *55*, 694 – 698 ; b. U. Nettekoven, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, M. Widhalm, A. L. Spek, M. Lutz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3996 – 4004 ; c. F. Maienza, M. Würle, P. Steffanut, A. Mezzetti, F. Spindler, *Organometallics* **1999**, *18*, 1041 – 1049.

Enfin, dans le but de rappeler le rôle tout particulier que peut jouer la chiralité plane quant au pouvoir d'induction asymétrique des ligands, citons brièvement une étude de Kagan qui décrit l'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons. Il utilise, dans cet exemple, un précurseur métallique rhodié dans lequel le Rhodium est complexé par un ligand ferrocénique ne présentant que la chiralité plane. Des excès énantiomériques de 98 % ont ainsi pu être atteints (*Schéma I-29*)⁴⁰.

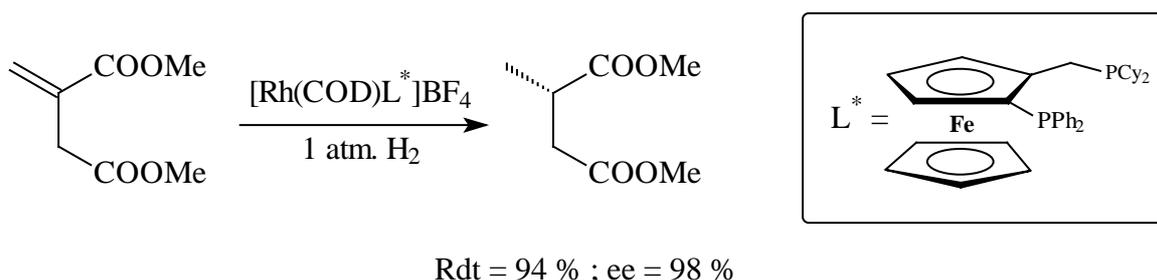


Schéma I-29 : Importance de la chiralité plane en catalyse : exemple d'une étude de Kagan

L'ensemble des ligands présentés ci-dessus regroupe les plus grandes classes de diphosphines ferrocéniques. Vu le nombre d'études réalisées sur ce type de composés, il est impossible de présenter tous les dérivés découlant de ces structures de base et seules les molécules les plus importantes et les plus représentatives ont donc été présentées. De même, les diphosphines ferrocéniques ne constituent qu'une partie des ligands ferrocéniques. Outre ces composés, il existe en effet quantité de structures comme des aminophosphines, des phosphines oxazolines, etc.... qui jouent, elles aussi, un rôle important en catalyse asymétrique⁴¹. Dans le cadre de ce travail, nous avons cependant choisi de nous intéresser tout particulièrement à la synthèse de nouvelles diphosphines ferrocéniques.

Même s'il existe de nombreuses réactions catalytiques pouvant potentiellement accepter des ligands phosphorés, la lecture de la bibliographie a montré que la majorité des diphosphines ferrocéniques est testée principalement dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons qui, parce que présentant un intérêt industriel majeur, a été très largement étudiée. Par ailleurs, il faut bien reconnaître que cette réaction s'accommode

⁴⁰ G. Argouarch, O. Samuel, H. B. Kagan, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2885 – 2891.

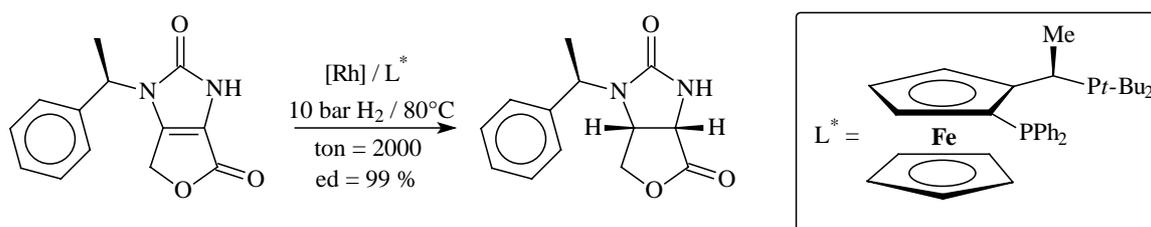
⁴¹ T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101 – 3118.

parfaitement aux des ligands diphosphorés et fournit bien souvent d'excellents excès énantiomériques.

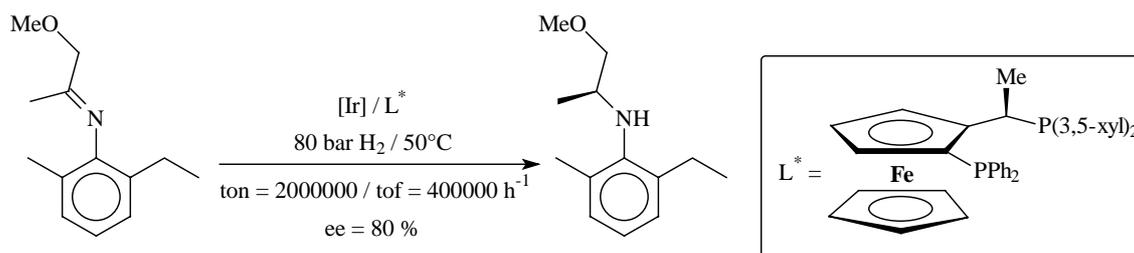
Les travaux initiés par Kumada et Hayashi et les premiers tests catalytiques qu'ils ont réalisés ont donc ouvert la voie à l'utilisation et au développement des ligands ferrocéniques phosphorés en catalyse asymétrique. Chacun des ligands présentés précédemment a été testé, avec plus ou moins de succès, dans diverses réactions catalytiques et certains, comme la Josiphos, ont même trouvé des applications industrielles.

II.2.2. Les applications industrielles¹⁹

Comme l'a montré la partie précédente, les ligands de type Josiphos se montrent très efficaces et polyvalents. C'est donc tout naturellement que ces composés ont trouvé nombre d'applications dans l'industrie. Deux exemples sont présentés au schéma I-30.



Application : Intermédiaire de la synthèse de la biotine (Vitamine B8)
Production : Lonza ; plusieurs tonnes



Application : Intermédiaire de la synthèse du (S)-Métolachlor (herbicide) (Dual Magnum[®])
Production : Ciba-Geigy / Syngenta (Solvias) ; > 10000 t par an

Schéma I-30 : Applications industrielles des ligands de type Josiphos

Même si la majeure partie des procédés en développement, utilisant des ligands diphosphorés ferrocéniques, met en œuvre des Josiphos, une exception peut tout de même être relevée : il s'agit de l'emploi du bppfoh pour la synthèse d'un antidépresseur (*Schéma I-31*).

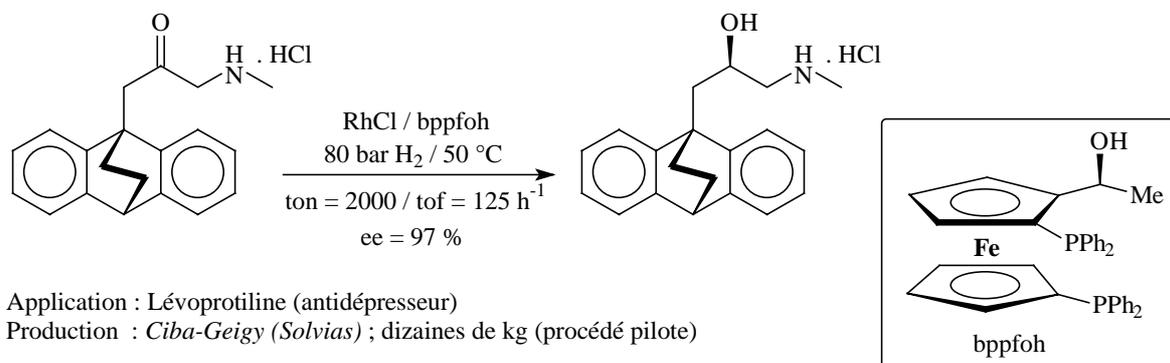


Schéma I-31 : Application industrielle du ligand bppfoh

Face à la parfaite adéquation des dérivés ferrocéniques avec la préparation de composés chiraux et à l'efficacité dont font preuve les diphosphines utilisées comme ligands en catalyse asymétrique, nous avons choisi de nous intéresser tout particulièrement aux diphosphines ferrocéniques. Dans l'optique de la recherche de ligands toujours plus performants, il nous a alors semblé intéressant d'essayer de développer une nouvelle classe de diphosphines de ce type. Une étude précise des composés existants et la mise en balance de leurs avantages et inconvénients respectifs s'avèrent alors indispensables si nous voulons nous donner toutes les chances de construire judicieusement une nouvelle structure de base pour ces ligands et de pouvoir ultérieurement optimiser leur efficacité.

Chapitre 2 :
Objectifs et Choix d'une Base de Travail

I. Contexte

Bien qu'il existe bon nombre de ligands ferrocéniques efficaces en catalyse asymétrique, la synthèse de tels composés continue d'attirer l'intérêt de nombreux chercheurs et fait toujours l'objet de diverses études. La plupart des travaux réalisés sur les dérivés ferrocéniques phosphorés se focalisent cependant sur la synthèse de ligands, généralement bidentates, comportant toujours au moins une phosphine directement liée au groupement cyclopentadiényle. Au vu de la bibliographie présentée au chapitre précédent, nous remarquons aisément que ces composés sont presque toujours construits sur le même modèle de base. Le schéma I-32 regroupe les différentes structures rencontrées pour ces ligands bidentates. Ces composés sont constitués d'un noyau ferrocénique substitué d'une part par une phosphine directement liée au cyclopentadiényle et d'autre part, soit par une autre phosphine greffée, comme la précédente, sur une seconde position ferrocénique (Types I et II) soit par une chaîne alkyle portant en son extrémité le second groupement chélatant (Type III) tel qu'une phosphine, une amine, une oxazoline ...

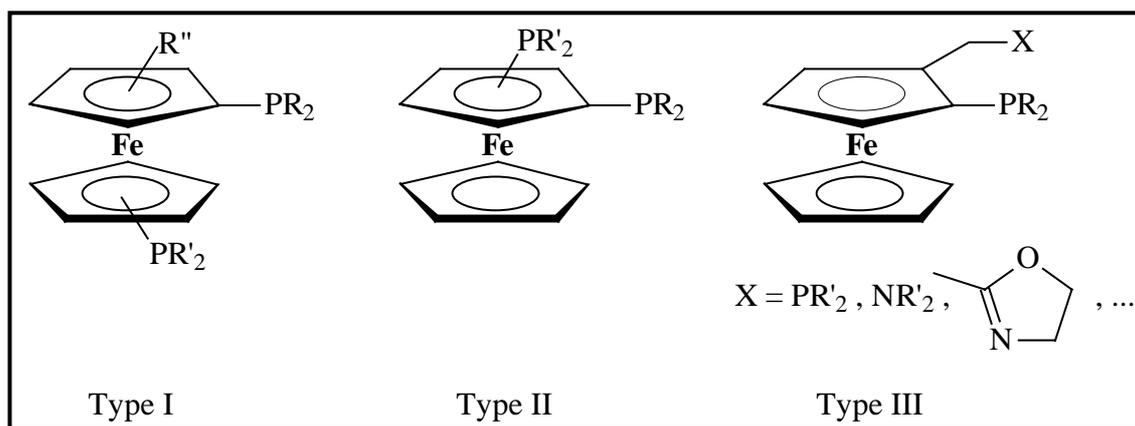
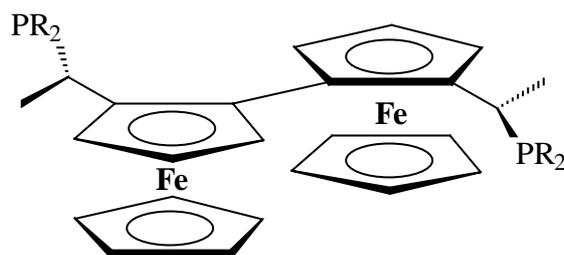


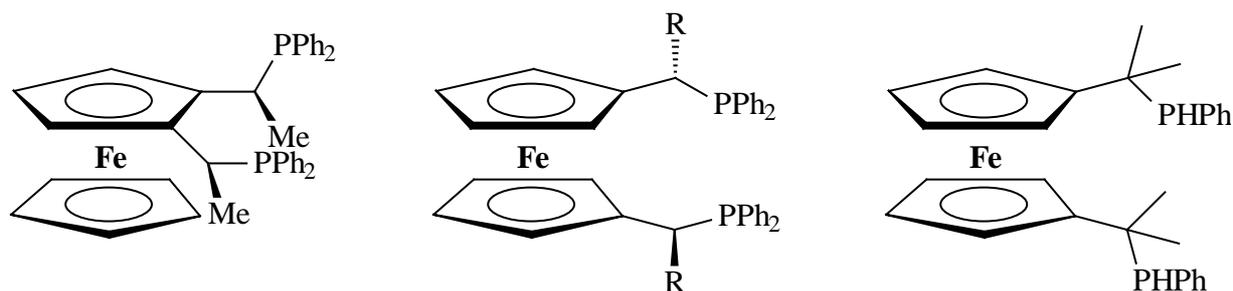
Schéma I-32 : Structures types les plus courantes

Quelques rares molécules dérogent à cette règle. Peu de travaux se sont en effet intéressés à la synthèse de composés portant deux groupements chélatants phosphorés séparés du noyau ferrocénique par un élément espaceur. La principale exception est constituée par la famille des ligands de type TRAP, mais ces derniers comportent deux unités ferrocéniques. Comme nous l'avons montré dans le premier chapitre, les ligands dérivés du TRAP ont permis

l'obtention d'excellents excès énantiomériques. Parmi ces exceptions, relevons aussi les travaux des équipes de Fukusawa⁴², Watanabe⁴³, Knochel⁴⁴ et Hey-Hawkins⁴⁵ qui présentent les rares exemples de diphosphines ferrocéniques portant les deux groupements phosphorés sur des chaînes alkyles greffées sur le ferrocène (Type V). A notre connaissance, ces trois molécules n'ont d'ailleurs jamais fait l'objet d'études en catalyse.



TRAP : Type IV



Molécule de Fukuzawa

Molécule de Watanabe (R = Me)
et de Knochel (R = Ph)

Molécule de Hey-Hawkins

Type V

Schéma I-33 : Exceptions : aucun groupement chélatant
directement lié au noyau ferrocénique

Enfin, nous pouvons citer l'exemple plus récent de la Walphos⁴⁶, ligand synthétisé par l'équipe de Weissensteiner et dans lequel le ferrocène disubstitué porte deux chaînes latérales supportant les groupements phosphorés. L'une de ces chaînes utilise pour espaceur deux carbones d'un cycle benzénique. Ce ligand a été testé avec succès dans les réactions

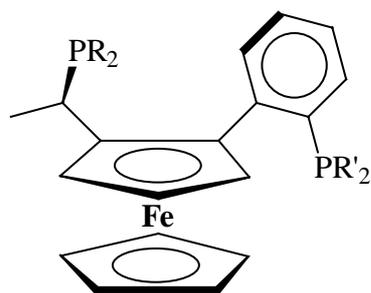
⁴² S. Fukuzawa, D. Tsuchiya, K. Sasamoto, K. Hirano, M. Ohtaguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2877 – 2883.

⁴³ M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8991 – 8994.

⁴⁴ L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 950 – 968.

⁴⁵ T. Höcher, S. Blaurock, E. Hey-Hopkins, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1174 – 1180.

⁴⁶ T. Sturn, W. Weissensteiner, F. Spindler, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 160 – 164.



d'hydrogénation d'oléfines catalysées par le Rhodium (conversion > 99 % ; ee jusque 95 %) et d'hydrogénation de cétones catalysées par le Ruthénium (conversion > 99 % ; ee jusque 97 %)⁴⁶.

Schéma I-34 : Walphos

L'ensemble des principaux ligands ferrocéniques phosphorés peut donc être découpé en cinq grandes familles représentées par leur type sur les schémas précédents. Le Type V, le moins développé, nous intéresse ici tout particulièrement. Il rassemble les ligands portant les deux groupements chélatants sur des chaînes latérales.

Notons, à ce stade, que pour des raisons de clarté, dans la suite du manuscrit, nous utiliserons la dénomination "chaîne latérale" pour définir une chaîne alkyle greffée par l'une de ses extrémités à un carbone ferrocénique.

Les ligands de type V sont donc très peu nombreux et n'ont pratiquement fait l'objet d'aucune étude en catalyse. Ce dernier modèle de structure semble pourtant présenter des atouts non négligeables. En effet, la présence de chaînes latérales portées par le noyau ferrocénique permet une plus grande modulation dans la conception et la synthèse des ligands. Dans le cas des molécules des autres groupes, la liaison directe entre le phosphore et le cyclopentadiényle ne laisse aucune liberté de modification.

La présence d'un chaînon espaceur sur chacune des chaînes permet d'envisager aisément l'introduction de groupements variés, plus ou moins encombrants, choisis judicieusement afin de modeler au besoin l'environnement du centre métallique pour la mise en oeuvre de réactions de catalyse asymétrique. Il est de même possible d'apporter une "dissymétrie" supplémentaire à la molécule si les groupements portés par les chaînes latérales présentent des caractéristiques suffisamment différentes.

Nous nous sommes alors fixés pour objectif de développer une nouvelle famille de diphosphines de ce type et d'en étudier les potentialités en tant que ligand dans des réactions de catalyse organométallique asymétrique. Il convient dès lors de choisir une structure de base sur laquelle nous pourrions construire ce groupe de composés.

II. Choix d'une structure de base

II.1. Prérequis

L'introduction de deux groupements phosphorés non directement liés aux cyclopentadiényles nous laisse le choix entre deux modèles. Il est en effet possible d'envisager de travailler avec une unique chaîne latérale qui porterait les deux groupements chélatants (*Schéma I-35, molécule a*) ou de nous tourner vers un ferrocène substitué par deux chaînes latérales supportant chacune un groupe phosphoré (*Schéma I-35 molécules b*). Dans ce dernier cas, deux voies s'ouvrent à nous selon que nous choisissons un noyau ferrocénique substitué en 1,1' (*molécule b₁*) ou en 1,2 (*molécule b₂*). D'autres positions pour les substituants pourraient bien sûr être envisagées, mais ceci compliquerait considérablement les étapes de synthèse des précurseurs optiquement purs ce qui n'est, par conséquent, pas très adapté à la mise au point de nouveaux ligands.

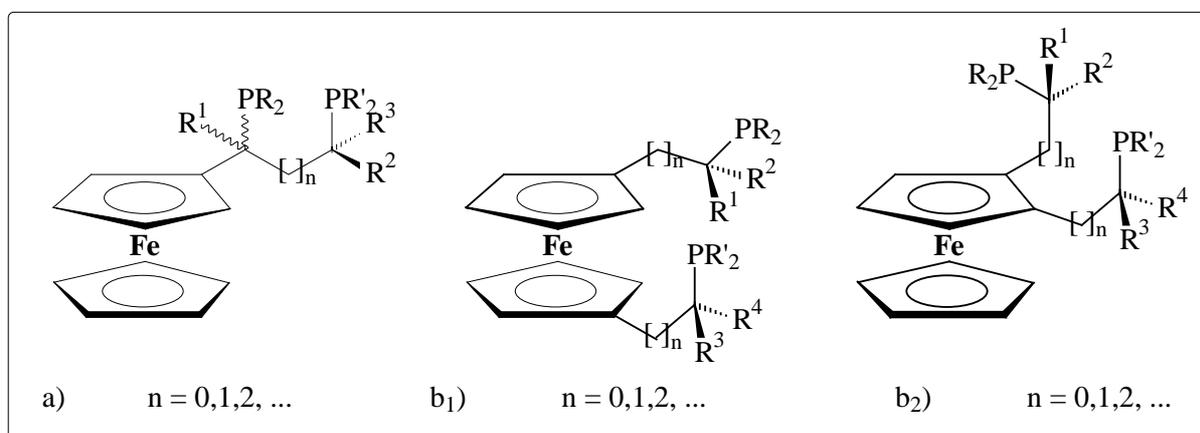


Schéma I-35 : Structures envisageables

La structure qui servira de base à la synthèse de nos diphosphines doit respecter un certain nombre de critères. Il nous apparaît en effet important de réfléchir, a priori, sur les propriétés que devront présenter ces nouvelles molécules pour être des candidats potentiellement efficaces et valorisables en catalyse homogène.

Bien que nombre de ligands phosphorés aient été synthétisés jusqu'ici, seulement quelques-uns d'entre eux sont potentiellement valorisables industriellement (*cf. Chapitre 1*).

Les prérequis pour qu'un ligand puisse être exploité de la sorte sont :

- d'une part la modulation aisée du composé, la rapidité et l'efficacité de la synthèse qui permettent un balayage rapide de la famille et un contrôle assez fin des propriétés en catalyse
- d'autre part la stabilité du ligand et l'accessibilité des intermédiaires clés sous forme énantiomériquement pure.

Il convient par ailleurs, dans notre cas, de maintenir, malgré l'allongement des chaînes, une certaine rigidité de la structure qui est généralement intimement liée à l'efficacité de l'induction asymétrique générée. Même si le résultat dépend d'une combinaison complexe de paramètres (stériques, électroniques, ...) finement agencés, il est toutefois reconnu qu'une structure trop libre et trop flexible ne conduira pas à un processus énantiosélectif efficace. Ainsi, il vaudra mieux introduire des chaînes latérales relativement courtes ou portant les groupements chélatants suffisamment près du noyau ferrocénique (élément rigidifiant la structure).

Les molécules précédemment développées au laboratoire et présentées *schéma I-36* semblent alors convenir parfaitement pour servir de base pour notre travail. Elles pourront ainsi trouver de nouvelles applications en catalyse asymétrique.

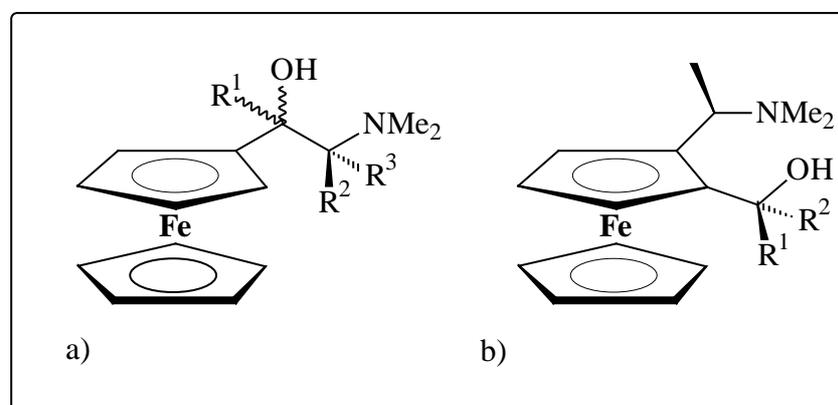


Schéma I-36 : Structures de base proposées

Ces molécules doivent effectivement nous permettre de développer toute une famille de diphosphines ferrocéniques correspondantes aux structures types déterminées précédemment (*Schéma I-35*). Il convient alors de faire un choix et de définir les éléments de cette famille. Ce choix déterminera la structure potentiellement la mieux adaptée à la mise au point des étapes de synthèse et au respect des critères déterminés.

II.2. Caractéristiques essentielles

Le développement d'un nouveau type de ligands pour la catalyse asymétrique ne peut passer que par l'étude d'une famille de composés dérivant tous d'une même base et par le test de toutes ces molécules dans diverses réactions catalytiques. En effet, même si un ligand peut avoir été conçu pour un type de réaction prédéfini, l'efficacité de l'induction asymétrique étant liée à un ensemble complexe de paramètres elle reste toujours difficilement prévisible. Jusqu'à présent, il n'existe ni ligand universel ni méthode de généralisation permettant de dire, à priori et avec certitude, que si un ligand respecte tel ou tel cahier des charges il induira une forte énantiosélectivité dans une réaction donnée. Il en va de même au sein d'une famille : la variation d'un paramètre peut conduire à augmenter considérablement ou, au contraire, à diminuer sensiblement l'efficacité du système catalytique étudié.

Les éléments constitutifs de cette nouvelle famille de ligands devront donc être synthétisables en un minimum d'étapes, stables et permettre une modulation importante de leurs propriétés tant stériques qu'électroniques.

Ainsi, il nous faut envisager la possibilité de faire varier les paramètres suivants :

- Encombrement stérique au niveau des substituants portés par la ou les chaînes latérales et donc mobilité de ces chaînes
- Introduction d'une chiralité plane ou d'une chiralité centrale portée par un atome de carbone, voire un atome de phosphore
- Possibilité d'accès aux différents énantiomères et diastéréoisomères
- Introduction de deux groupements chélatants identiques ou différents

- Modulation des propriétés de ces groupements chélatants
- ...

La possibilité de pouvoir mettre au point une méthode de synthèse généralisable à tous les dérivés du groupe et ce à partir d'un minimum de précurseurs clés joue aussi un rôle important dans le choix du modèle de structure à retenir.

L'exigence de modularité nous conduit alors à envisager, comme éléments essentiels à prendre en compte, l'introduction de groupements phosphorés différents et la modulation des chaînes alkyles qui les supportent.

A ce titre, les deux modèles d'aminoalcools synthétisés par le laboratoire (*Schéma I-36*) semblent être d'excellents candidats. En effet, ils comportent déjà deux groupements fonctionnels différents : une amine et un alcool. Ces groupements sont de plus suffisamment différenciés pour être facilement modifiables et substituables l'un indépendamment de l'autre. Regardons alors de plus près chacune de ces structures.

II.3. Sélection du squelette de base et des molécules cibles

II.3.1. Evaluation des structures monosubstituées de type a

Une description sommaire des étapes de synthèse de ce type d'aminoalcools (a *schéma I-35*) va nous permettre de relever les avantages et les inconvénients de cette structure.

L'étape principale de cette synthèse est constituée du couplage entre le ferrocényllithium et un aminoaldéhyde chiral pour former l'aminoalcool ferrocénique correspondant. L'aminoaldéhyde est quant à lui synthétisé, après une étape de protection (dibenzylation de l'amine primaire), par oxydation de l'aminoalcool correspondant disponible commercialement sous forme optiquement pure (*Schéma I-37*)⁴⁷.

⁴⁷ a. S. Bastin, J. Brocard, L. Pelinski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7303 – 7307 ; b. S. Bastin, F. Agbossou-Niedercorn, J. Brocard, L. Péliniski, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 2399 – 2408.

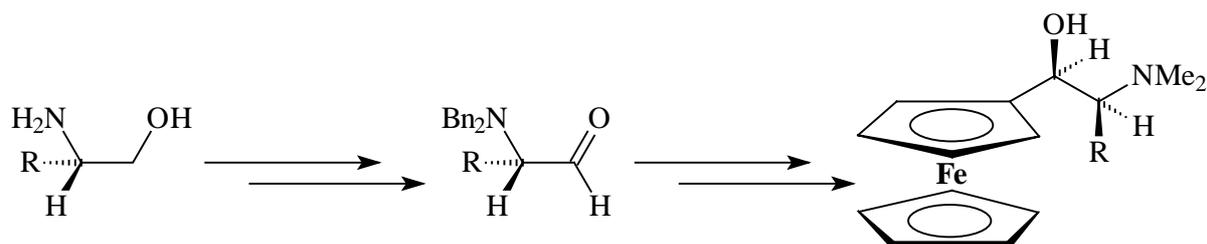


Schéma I-37 : Synthèse des aminoalcools de type a

Cette synthèse présente l'avantage d'utiliser le ferrocène comme réactif ainsi qu'un aminoalcool optiquement pur (issu d' α -aminoacides) porteur d'un substituant alkyle R. Ces aminoalcools sont disponibles commercialement sous leurs 2 formes énantiomères et substitués par différents groupements R.

Avec ce type de structure, les deux groupements phosphorés étant portés par deux carbones adjacents, le cycle formé lors de la complexation sur un centre métallique comporte 5 atomes, ce qui est favorable à la cyclisation. Avec ces cinq liaisons, ce cycle présente une certaine rigidité qui pourrait être bénéfique en terme d'induction asymétrique.

Le ferrocène, ici monosubstitué, conserve une certaine liberté de mouvement, ce qui laisse la possibilité d'une modulation de l'agencement spatial autour du métal au cours des différentes étapes d'un cycle catalytique. Il semble toutefois assez hasardeux de s'engager dans quelque prévision que ce soit quant à l'influence de cette caractéristique sur l'efficacité de l'induction asymétrique. Ce paramètre serait donc à étudier.

Par ailleurs, la présence de deux carbones asymétriques différents conduit à 4 stéréoisomères pour chaque molécule. La réaction de couplage de l'aldéhyde sur le ferrocényllithium est certes diastéréosélective mais l'excès diastéréoisomérique n'est, dans le meilleur des cas, que de 84 % (R = Me) et peut chuter fortement dès que l'on change de substituant alkyle sur l'aldéhyde : il passe ainsi à 58 % lorsque R = $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Dans ce dernier cas, si seul le diastéréoisomère majoritaire nous intéresse, 21 % des produits formés sont alors à éliminer, ce qui représente une perte considérable.

Un autre désavantage de cette structure est le nombre important d'étapes à mettre en œuvre pour atteindre l' aminoalcool qui n'est ici qu'un précurseur. Ce nombre d'étapes dépend du type d'amine souhaitée au final mais, quel que soit le cas, les phases de protection de

l'amine et d'oxydation de l'alcool, voire même de déprotection puis de modification de l'amine resteront incontournables.

En terme de rendement, même si les premières réactions de cette synthèse sont quasiment quantitatives, il n'en reste pas moins que l'étape essentielle qu'est le couplage entre l'aldéhyde et le ferrocényllithium ne conduit qu'à un rendement moyen (50 – 60 %). De plus, ce dernier décroît substantiellement dès que la taille du groupement R porté par l'aldéhyde augmente. De même, les étapes de déprotection de l'amine par clivage des groupements benzyles en présence de Pd/C et éventuellement de modification de cette dernière (comme sa diméthylation) conduisent à des rendements peu élevés, atteignant respectivement 60 – 80 % (selon les lots de Pd/C) et 45 %.

Même s'il reste la possibilité de simplifier considérablement les synthèses en envisageant une structure ne supportant qu'un seul carbone asymétrique⁴⁸, cette solution reste toutefois moins intéressante. En effet, dans ce cas, le nombre de composés et la modularité de ces derniers sont plus limités.

Enfin, après avoir réalisé quelques essais de modification des dérivés de type a, nous nous sommes vite rendus compte que ces derniers restent relativement sensibles à la dégradation si les conditions de synthèse ne sont pas relativement douces. Une optimisation fine des conditions expérimentales sera donc toujours nécessaire pour travailler avec ce type de substrats. Ce facteur s'avère être réellement limitant dans notre cas ; ces composés sont ainsi peu adaptés à la mise au point de nouvelles synthèses.

En conclusion, ce modèle ne semble finalement pas être un bon candidat pour le développement de nouveaux ligands. Il ne nous permettra pas de moduler aisément les paramètres voulus et nécessite une synthèse trop complexe et trop peu productive en aminoalcool précurseur pour que nous réalisons la mise au point de nouvelles étapes de synthèse basées sur ces dérivés. Il nous faut par conséquent nous tourner vers les structures de type (b *schéma I-35*) et voir si elles sont mieux adaptées à notre étude. Le modèle (a) pourra être étudié ultérieurement dès lors que nous aurons une méthode fiable et optimisée de préparation des ligands phosphorés du type recherché.

II.3.2. Evaluation des structures disubstituées de type b

II.3.2.1. Substitution en 1,1' : structure de type b₁

Une molécule de ce type a déjà été synthétisée par l'équipe de Watanabe et par celle de Knochel (*type V ; Schema I-33*) mais elle n'a jamais été testée en catalyse.

Dans ce modèle, après la complexation du ligand sur un centre métallique, chaque groupement cyclopentadiényle du ferrocène se trouverait lié au métal par l'intermédiaire de sa chaîne latérale. Ainsi, la structure finale du complexe organométallique serait relativement bloquée par le volumineux ferrocène qui fait partie intégrante du cycle formé à l'issue de la complexation des atomes de phosphore sur le métal.

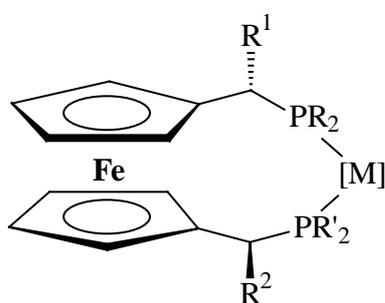


Schéma I-38 : Complexation d'un composé de type b₁ sur un centre métallique

Néanmoins, les méthodes de synthèse de ces composés conduisent généralement à des substances pour lesquelles les substituants des chaînes latérales ou les groupements fonctionnels qu'elles supportent sont identiques. En effet, ces structures sont le plus souvent obtenues soit par couplage de deux groupements cyclopentadiényllithiums sur FeCl₂, soit par réduction de dérivés dicarbonylés.

L'une des méthodes de synthèse de dérivés ferrocéniques 1,1' disubstitués est effectivement de travailler sur l'unité cyclopentadiényle. Une fois ce précurseur obtenu, l'ajout d'un dérivé lithié permet d'aboutir au cyclopentadiényllithium. Deux unités de ce type vont alors réagir sur le chlorure ferreux pour former le dérivé ferrocénique recherché^{49,45}. Toutefois, on conçoit aisément qu'au cours d'un tel procédé il soit quasiment impossible, dans un cas général, de pouvoir réaliser le couplage de deux unités cyclopentadiényllithiées différentes. Ainsi, les deux cycles du ferrocène sont toujours porteurs de chaînes latérales identiques, il sera donc très délicat d'y réussir le greffage de deux groupements phosphorés

⁴⁸ a. A. Patti, M. Lotz, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 3375 – 3380 ; b. A. Tarraga, P. Molina, D. Curiel, D. Bautista, *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 1621 – 1628.

⁴⁹ R. M. Bellanca, G.P. Clancy, P.T. Gomes, A. N. Martins, L. H. Rees, L.H. Green, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *640*, 93 – 112.

différents. Notons de plus que l'étape de complexation sur le fer conduit à des rendements pouvant rapidement devenir très faibles selon l'encombrement (plus ou moins important) des substituants des unités cycliques. De même, il faut prendre en compte la préparation des précurseurs cyclopentadiényliques qui peut être longue.

Cette méthode de synthèse, qui ne permet d'aboutir qu'à un nombre limité de structures, n'apparaît pas très adaptée dans notre cas : regardons alors la pertinence de la seconde possibilité de synthèse.

Une alternative plus largement utilisée consiste à s'intéresser à un intermédiaire ferrocénique carbonylé sur les positions 1 et 1' (*Schéma I-39*). Ce composé sert alors de précurseur pour l'obtention de diols chiraux.

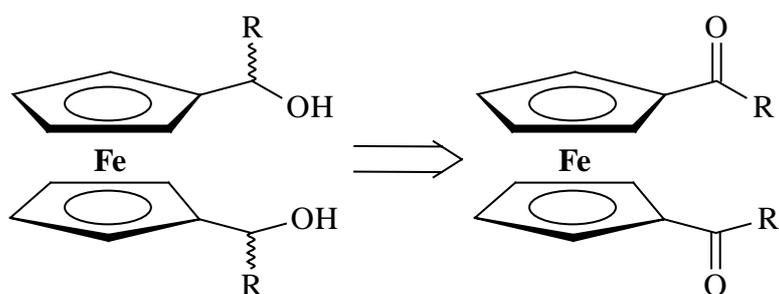


Schéma I-39 : Précurseur de type 1,1'-dicétone ferrocénique

La diacylation du ferrocène réalisée en présence d' AlCl_3 et d'un chlorure d'acide (dans les proportions 1 : 1, 2 équivalents) fournit la 1,1'-dicétone ferrocénique souhaitée avec de bons rendements, pourvu que la seconde chaîne portée par le carbonyle présente un encombrement stérique raisonnable.

Il est aussi possible de former de telles dicétones en faisant réagir le 1,1'-dichlorocarbonylferrocène⁵⁰ sur un organozincique en présence d'un dérivé du cuivre (CuCN)⁵¹

⁵⁰ F. W. Knobloch, W. H. Rauscher, *J. Polym. Sci.* **1961**, 54, 651 – 656.

⁵¹ P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117 – 2188 ; P. Knochel, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 2 (Eds.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1995**.

Par ailleurs, Knochel⁴⁴ a décrit l'introduction de deux groupements carbonylés différents sur l'exemple de l'acylation de l'acétylferrocène par le chlorure d'hexanoyle, qui fournit le 1-acétyl-1'-hexanoylferrocène avec un rendement de 85 %.

Une fois la dicétone obtenue, il reste d'une part à transformer les fonctions carbonylées de manière à ce qu'elles puissent permettre l'introduction des groupements phosphorés, d'autre part à générer des centres d'asymétrie sur cette molécule achirale. La solution la plus simple et la plus souvent mise en œuvre dans la bibliographie est la réduction énantiosélective des cétones prochirales en alcools chiraux (*Schéma I-39*). Elle est réalisée par le borane en présence d'une oxazaborolidine (CBS) utilisée comme inducteur chiral. Le diol ferrocénique majoritairement obtenu est celui qui porte deux carbones asymétriques de même configuration absolue ; l'excès énantiomérique est de l'ordre de 99 %.

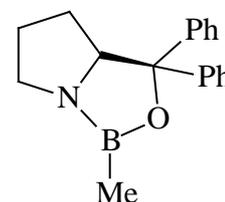


Schéma I-40 : CBS

Les deux carbones asymétriques étant identiques, la molécule se présente sous trois formes isomères : un couple d'énantiomères et une forme *méso*. Lorsque l'encombrement stérique du substituant non ferrocénique du carbonyle augmente, la sélectivité de la réaction va diminuer et il se forme alors d'autant plus de composé *méso*. Les proportions en composé *méso* formé avoisinent le plus souvent 10 ou 15 % en présence des groupements alkyles ou aryles classiquement rencontrés, exception faite des substituants très encombrants comme le groupement *t*-butyle par exemple (51 *dl* /49 *méso*)⁴⁴. La présence d'un composé *méso* inutilisable en catalyse asymétrique implique donc la mise au point d'une étape de séparation supplémentaire et la perte de ce produit non valorisable.

Une dernière voie de synthèse est envisageable, elle consiste à partir du ferrocène-*1,1'*-dicarbaldéhyde. Dans ce cas, une alkylation stéréosélective de l'aldéhyde peut être réalisée par ajout d'un dérivé organozincique en présence d'un inducteur chiral optiquement pur⁴³ pour former le diol (ee > 99 %).

Cette voie de synthèse reste toutefois moins intéressante que la précédente du fait du rendement faible de la synthèse du dialdéhyde⁵² et de la rareté des dérivés zinciques commerciaux comparativement aux chlorures d'acides.

Jusqu'à présent, les fonctions créées sur les deux chaînes latérales sont identiques, il sera donc très délicat de réussir à introduire deux groupements phosphorés différents sur ces chaînes. Peu d'équipes de recherche se sont intéressées à tenter la différenciation des fonctions. Une solution par réduction enzymatique a été proposée par M. Larchevêque, D. Buisson et leurs collaborateurs⁵³ ; ces derniers ont effectué la réduction sélective d'un seul des deux carbonyles du *1,1'*-diacétylferrocène en présence de *R. toruloides*, l'hydroxycétone ferrocénique de configuration (*S*) est obtenue optiquement pure avec un rendement de 65 % en 3 jours de réaction (*Schéma I-41*).

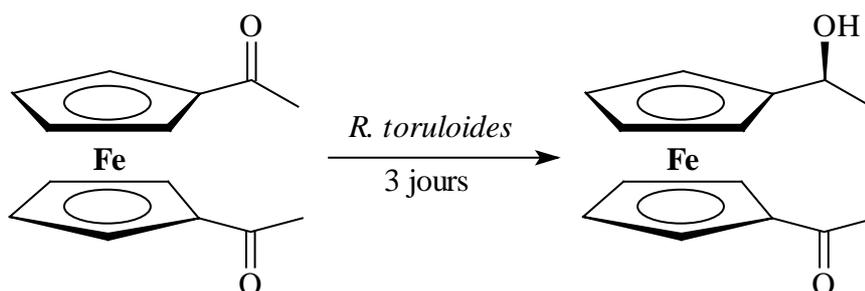


Schéma I-41 : Réduction sélective d'une cétone ferrocénique par les R. toruloides

Une dernière voie de synthèse permettant d'introduire deux groupements fonctionnels différents peut être relevée. Cette possibilité vient d'être publiée cette année par J.M. Chong et L. S. Hegedus⁵⁴. Ces derniers ont montré que, sur la base d'une ferrocényléthylamine ou d'une ferrocénylméthylamine dans laquelle l'azote est protégé par un groupement protecteur BOC (*t*-Butyloxycarbonyle), la réaction de lithiation du composé ferrocénique n'est plus sélective en ortho comme à l'accoutumée mais devient totalement régiosélective en 1'. Ceci permet donc l'introduction en 1' d'un quelconque groupement électrophile avec des rendements élevés

⁵² G. G. A. Balavoine, G. Doisneau, T. Fillebeen-Kahn, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 412, 381 – 382.

⁵³ L. Veum, H. Brouard, P. Meffre, M. Larchevêque, D. Buisson, E. Demousseau, R. Azerad, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 4055 – 4059.

⁵⁴ J. M. Chong, L. S. Hegedus, *Organometallics* **2004**, 23, 1010 – 1014.

(Schéma I-42). Notons que cette régiosélectivité est exceptionnelle et reste typique de ce type d'amines spécifiquement protégées par un BOC.

Cette dernière méthode peut paraître attrayante, mais elle introduit nombre d'étapes pour la protection de l'amine et le clivage de cette protection.

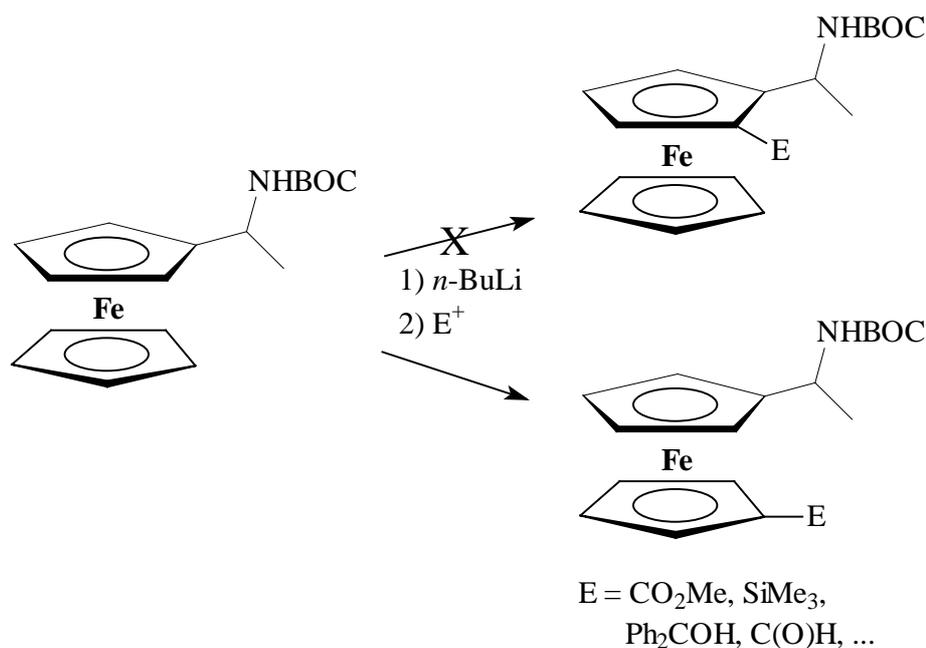


Schéma I-42 : Lithiation spécifique des dérivés ferrocéniques dont la fonction amine est protégée par un BOC

En conclusion, ce modèle de structure peut paraître relativement intéressant. Il permet, grâce aux différentes voies de synthèse, l'introduction d'un grand nombre de substituants différents sur les chaînes alkyles. Toutefois, il restera délicat d'introduire deux groupements phosphorés différents sur la même molécule, nous ne pourrions donc pas forcément élaborer une famille complète de composés.

Il ne nous reste alors plus qu'à voir si la dernière structure envisagée : un ferrocène 1,2- disubstitué, présente plus d'intérêts que la précédente.

II.3.2.2. Substitution en 1,2 : structure de type b_2

De même que leurs homologues 1,1'-disubstitués, les dérivés ferrocéniques 1,2-disubstitués ont été largement étudiés. La molécule de base pour la construction de ces structures est généralement la *N,N*-diméthyl-1-ferrocényléthylamine autrement appelée amine de Ugi⁵⁵. Ce composé est en effet tout particulièrement adapté pour la synthèse asymétrique.

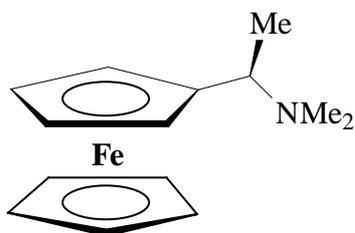


Schéma I-43 : Amine de Ugi

D'une part, cette amine est chirale et le dédoublement du racémique s'effectue relativement facilement en présence d'acide (*R*)-(+)-tartrique (de fait, ce composé est commercial sous ses deux formes énantiomères), d'autre part, la présence d'un carbone asymétrique et celle de l'amine lui confèrent des propriétés intéressantes lors des réactions de lithiation. Comme nous l'avons explicité dans le premier chapitre de ce manuscrit, ces dernières s'effectuent en effet toujours en ortho du premier substituant et sont diastéréosélectives. Ainsi, l'amine de Ugi permet de générer de manière diastéréosélective et, quasiment sans restriction, bon nombre de dérivés 1,2-disubstitués selon l'électrophile (E) choisi.

Contrairement aux cas précédents, il est ici aisé, en modifiant légèrement la stratégie de synthèse, d'obtenir le diastéréoisomère théoriquement minoritaire (*schéma I-44*). En effet, lorsque l'électrophile introduit est un groupement triméthylsilyle, l'ortholithiation va se comporter comme décrit ci-dessus. Si l'on réalise alors une seconde lithiation, cette dernière va s'effectuer sélectivement sur la seconde position ortho, celle qui était précédemment la moins favorable. A l'instar du premier cas, aucun sous produit substitué en 1' ne se forme. Cette seconde lithiation permet alors l'introduction de l'électrophile souhaité. Comme le groupement triméthylsilyle présente la propriété de pouvoir être clivé du ferrocène, après clivage, nous obtenons le composé recherché, habituellement minoritaire lors d'une lithiation classique en une étape⁵⁶.

⁵⁵ D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389 - 5393.

⁵⁶ I. R. Butler, W. R. Cullen, S. J. Rettig, *Organometallics* **1986**, 5, 1320 - 1328

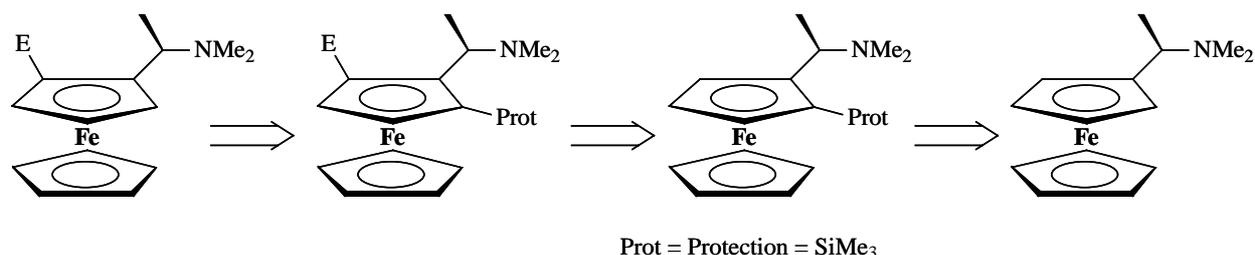


Schéma I-44 : Schéma rétrosynthétique du procédé d'obtention du diastéréoisomère théoriquement minoritaire

L'introduction du groupement électrophile constitue la base de la seconde chaîne latérale. Il apparaît alors clairement que nous aurons le champ libre quant au choix des substituants portés par cette chaîne mais aussi de la fonction qui nous permettra, par la suite, de placer la phosphine. Cette fonction pourra sans problème être différente de l'amine portée par la première chaîne présente initialement sur le ferrocène et nous pourrons la choisir avec des propriétés suffisamment différentes de l'amine pour que nous puissions substituer au choix l'une ou l'autre de ces deux fonctions, voire les deux, afin de greffer deux groupements phosphorés identiques ou différents. Ainsi, avec cette structure, il sera aisé de synthétiser une famille complète de composés.

Par ailleurs, ce modèle de molécules nous offre la possibilité de travailler à la fois sur l'étude de la chiralité centrale mais aussi sur celle de l'influence en catalyse de la chiralité métallocénique dite plane. En effet, le ferrocène étant substitué par deux chaînes différentes il n'est plus superposable à son image dans un miroir et devient chiral. De plus, si la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine, qui ne possède donc pas de centre de chiralité, est maintenant utilisée comme précurseur en lieu et place de l'amine de Ugi, la diphosphine finalement synthétisée ne comporte alors plus que la chiralité plane. Ainsi, il nous sera possible d'analyser les différences d'efficacité de ces deux types de ligands (l'un issu de l'amine de Ugi et l'autre de la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine), en catalyse asymétrique, en terme d'influence de chacun des deux types de chiralité (*Schéma I-45*).

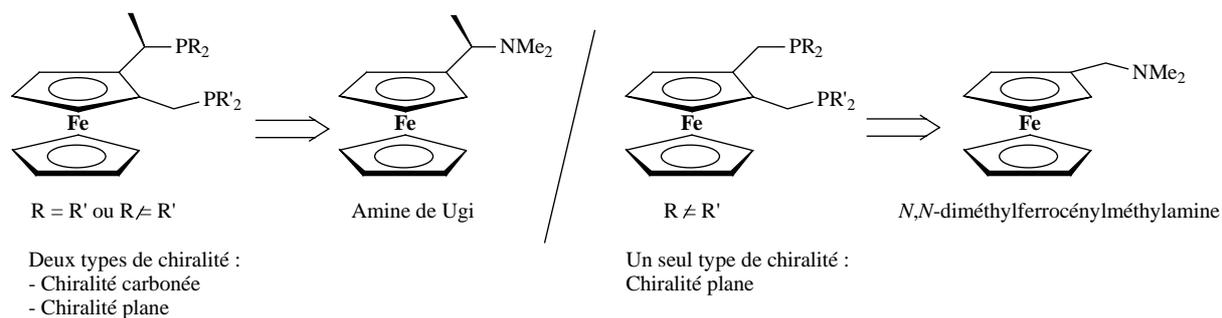


Schéma I-45 : Chiralité plane et chiralité centrale

La quantité d'études menées sur les dérivés ferrocéniques 1,2-disubstitués nous fournit un grand nombre de voies de synthèse efficaces pour la formation des précurseurs de nos molécules. Les caractéristiques spécifiques de l'amine de Ugi envers la lithiation et le greffage d'électrophiles nous laissent toute la marge nécessaire au développement d'une famille de composés réellement complète, puisque nous pouvons obtenir à souhait tous les diastéréoisomères et énantiomères imaginables, sans compter la possibilité d'étude de l'influence de la chiralité plane sur l'énantiosélectivité induite dans une réaction de catalyse organométallique homogène. Toutes ces caractéristiques font donc des dérivés ferrocéniques 1,2-disubstitués d'excellents candidats pour le développement de nouvelles synthèses et donc d'une nouvelle famille de ligands.

II.4. Conclusion

Après avoir fixé le cahier des charges auxquelles il semblait intéressant que nos nouveaux ligands soient soumis et avoir débattu de la pertinence de chacune des structures modèles envisagées, la conclusion suivante s'impose logiquement. Nous décidons de choisir le dernier modèle : celui portant deux chaînes latérales greffées respectivement en positions 1 et 2 sur le noyau ferrocénique (structure type b_2) pour la mise au point et les premières études sur nos nouvelles diphosphines. Cette structure est en effet apparue comme la mieux adaptée à la mise au point de nouvelles étapes de synthèse et à la réalisation d'une étude la plus complète possible. Dès que possible, nous élargirons bien évidemment notre étude aux autres structures tout aussi intéressantes mais moins adaptées tant que les conditions de synthèse ne seront pas optimales. Ainsi, les molécules cibles sont les suivantes (*schéma I-46*) :

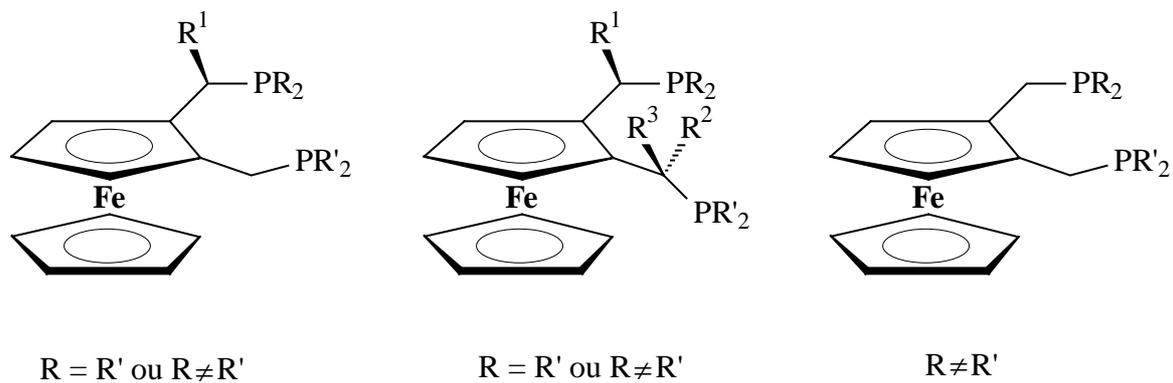


Schéma I-46 : Molécules cibles

2nde PARTIE

SYNTHESE DES DIPHOSPHINES

FERROCENIQUES

PARTIE II : SYNTHÈSE DES DIPHOSPHINES FERROCENIQUES

Chapitre 1 : Synthèse de Phosphines Ferrocéniques : Rappels Bibliographiques

I. Synthèses des ligands des types I et II	50
I.1. Type I : Substitution en 1,1'	51
I.2. Type II : substitution en 1,2	52
II. Synthèses des ligands des types III, IV et V	54
II.1. Synthèses des ligands des types III et IV	54
II.1.1. Modèle Josiphos	55
II.1.2. Modèle Pigiphos	57
II.1.3. Modèle TRAP	59
II.1.4. Modèle cyclique	62
II.2. Synthèses des ligands du type V	64
III. Exceptions : quelques méthodes originales	66
IV. Bilan	69

Chapitre 2 : Synthèse des Ligands Porteurs de Deux Groupements Phosphorés Identiques

I. Synthèse du ligand modèle L1	72
I.1. Synthèse des précurseurs	72
I.1.1. Synthèse de l'aminoaldéhyde (I2)	72
I.1.2. Synthèse de l'aminoalcool (I3)	73
I.1.3. Synthèse de l'aminoacétate (I4)	73
I.2. Phosphinylation : synthèse de L1	76
I.2.1. Application des méthodes de la littérature	76

I.2.1.1. Phosphinylation : tests préliminaires	76
I.2.1.2. Phosphinylation : optimisations	86
I.2.1.2.1. Optimisation du mode opératoire.....	86
I.2.1.2.2. Choix d'une méthode de protection	88
I.2.1.2.3. Protection	92
I.2.2. Autres schémas réactionnels	93
I.2.2.1. Analyse rétrosynthétique	93
I.2.2.2. Valorisation des propriétés des carbocations α	96
I.2.2.2.1. Bibliographie.....	96
I.2.2.2.2. Etude de notre structure	102
I.2.2.2.3. Phosphinylation.....	104
II. Autres ligands supportant deux groupements phosphorés identiques.....	108
II.1. Synthèse du diastéréoisomère de L1	109
II.1.1. Protection.....	110
II.1.2. Synthèse de l'aldéhyde silylé	111
II.1.3. Déprotection	111
II.2. Ligand L3 porteur de deux dicyclohexylphosphines.....	114
II.3. Modifications de la chaîne latérale	115
II.3.1. Substituants phényles	116
II.3.1.1. Synthèse de l'aminoalcool (I12)	116
II.3.1.2. Synthèse de l'aminoacétate (I13)	117
II.3.1.3. Synthèse du diacétate.....	118
II.3.1.4. Phosphinylation	120
II.3.2. Substituants méthyles moins encombrants	123
II.3.2.1. Synthèse de l'aminoester (I14).....	124
II.3.2.2. Synthèse de l'aminoalcool (I15)	125
II.3.2.3. Synthèse du diacétate.....	125
II.3.2.4. Synthèse du dialcool (I18).....	126
II.3.2.5. Phosphinylation : Synthèse de L4	127

Chapitre 3 : Synthèse des Ligands Porteurs de Deux Groupements Phosphorés Différents

I. Ligands de type A : premiers essais de synthèse	130
I.1. Rappels bibliographiques	130
I.2. Premiers essais de synthèse	132
I.3. Analyse rétrosynthétique : recherche de nouvelles voies de synthèse.....	133
I.3.1. Etude de la voie B	134
I.3.2. Etude de la voie C	136
I.3.3. Etude de la voie D.....	139
I.3.4. Etude de la voie E	140
II. Ligand modèle de type A : méthode efficace de phosphinylation	142
II.1. Mise au point de la méthode.....	142
II.2. Tentative d'optimisation	144
III. Autres ligands porteurs de deux groupements phosphorés différents.....	147
III.1. Ligand modèle de type B ne possédant que la chiralité plane	147
III.2. Intversion des phosphines sur les chaînes.....	150

Chapitre 4 : Déprotection des Diphosphines.....153

Chapitre 1 :
Synthèse de Phosphines Ferrocéniques:
Rappels Bibliographiques

La structure des molécules cibles étant maintenant définie, un bref descriptif des méthodes généralement utilisées pour la synthèse de phosphines ferrocéniques s'impose. Ce rappel bibliographique a pour but de fixer les bases de cette chimie et de nous donner, dans les grandes lignes, la direction à prendre pour l'élaboration des synthèses. Le schéma II-1 rappelle le classement des grands types de diphosphines ferrocéniques.

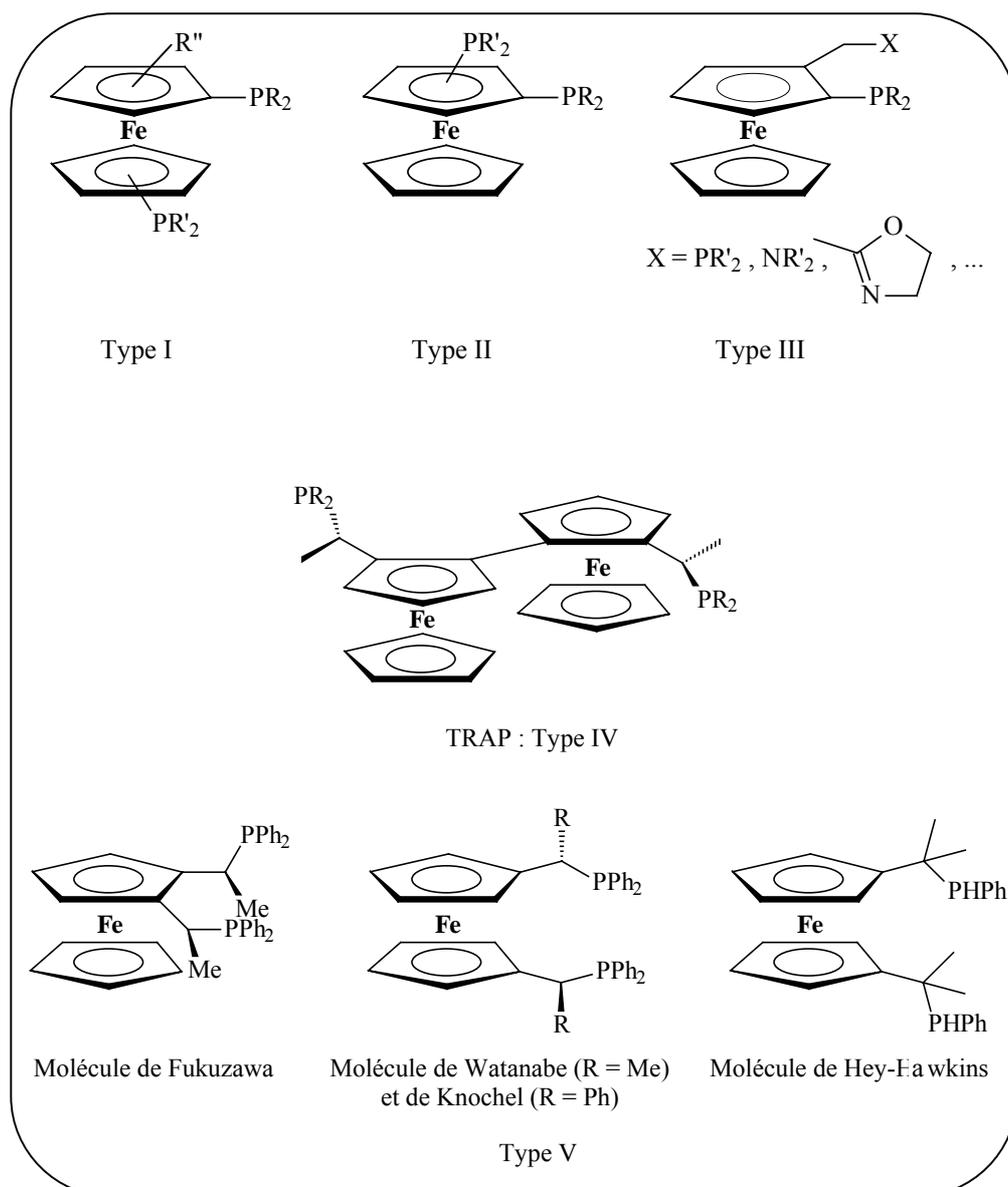


Schéma II-1 : Rappel des grands types de diphosphines ferrocéniques

Rappelons aussi que nous avons suggéré précédemment l'utilisation d'un aminoalcool ferrocénique comme précurseur en raison de la simplicité et de la rapidité de sa préparation. De même, les caractéristiques des fonctions amines et alcools nous sont apparues comme étant, à priori, tout à fait adaptées à la substitution sélective ou commune de l'une des deux ou de ces deux fonctions. Nous discuterons ici de la pertinence de ce choix face aux possibilités de synthèses et aux spécificités de la chimie du phosphore combinée à celle du ferrocène.

I. Synthèses des ligands des types I et II

La synthèse de ce type de dérivés *1,1'* ou *1,2*-disubstitués ne nous concerne pas réellement. Les méthodes de greffages directs des phosphines sur un cyclopentadiényle ferrocénique sont en effet spécifiques. Ainsi, nous ne pourrions pas les mettre en œuvre pour greffer les groupements chélatants sur les chaînes latérales envisagées pour nos structures. Néanmoins, ces méthodes sont largement développées dans la bibliographie à cause du grand nombre de ligands synthétisés portant un phosphore directement lié au noyau ferrocénique (quasiment tous les ligands ferrocéniques phosphorés décrits jusqu'alors), il reste alors intéressant d'en résumer, ici, les grandes lignes.

Seuls quelques exemples types seront brièvement présentés afin d'illustrer ces réactions. Le schéma général de synthèse est constitué par la réaction d'une base forte de type alkyllithien sur le ferrocène puis, une fois le ferrocényllithium formé, ce dernier va réagir sur une chlorodialkylphosphine ou une chlorodiarylphosphine pour conduire à la diphosphine ferrocénique recherchée.

Les conditions opératoires sont choisies de manière à orienter la régiosélectivité de la lithiation en *1,1'* ou en *1,2*.

1.1. Type I : Substitution en 1,1'

La substitution en 1 et 1' n'entraîne aucune possibilité de chiralité plane, la différenciation des deux groupements phosphorés ne peut donc suffire, dans ce cas, pour former un composé chiral. Ainsi, il faut soit envisager l'introduction de phosphores qui soient eux-mêmes chiraux ou porteurs de substituants chiraux, soit le greffage sur le ferrocène d'un troisième substituant qui apportera l'information chirale. Ce dernier type de composés étant le plus répandu nous ne décrivons que ce cas.

La molécule servant de base à ces synthèses est généralement l'amine de Ugi. L'introduction de groupements phosphorés en ortho de la chaîne aminée et en position 1' permet d'obtenir des composés de type BPPFA (Bis diPhénylPhosphinoFerrocényl-éthylAmine)¹. Ce sont ici les propriétés d'ortholithiation diastéréosélective et de lithiation régiosélective en 1', obtenue en présence de TMEDA, qui sont utilisées pour la formation sélective du dérivé, de configuration (*R,S*), présenté au schéma II-2. L'électrophile employé dans ces synthèses n'est autre que la chlorodiphénylphosphine.

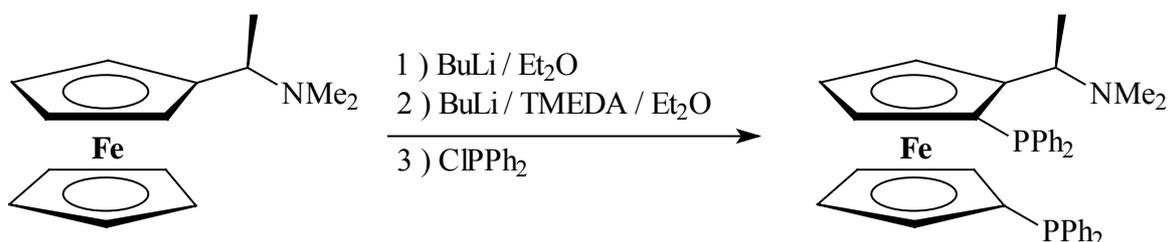


Schéma II-2 : Synthèse du BPPFA

La présence de la fonction amine sur la chaîne latérale laisse, par ailleurs, toute liberté de modification de cette chaîne par substitution de l'amine ; citons par exemple les travaux de Knochel qui a ainsi introduit divers substituants alkyles². Il est aussi possible d'envisager de partir d'une amine du même type que celle de Ugi mais portant une chaîne alkyle latérale autre que éthyle³.

¹ T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashime, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1138 – 1151.

² M. Lotz, T. Ireland, J. J. Almerna Perea, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 1839 – 1842.

³ A. Ohno, M. Yamane, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 2495 – 2502.

Le greffage, sur le noyau ferrocénique, de groupements phosphorés porteurs de substituants chiraux^{4,5} ou des phosphores chiraux⁶ est aussi envisageable.

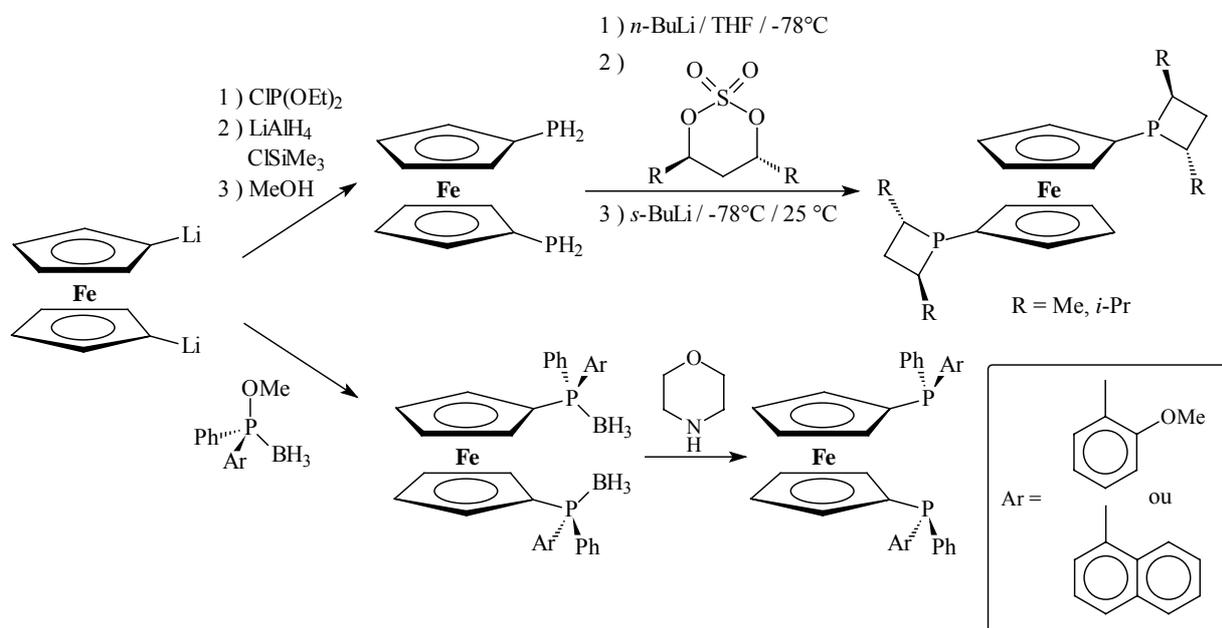


Schéma II-3 : Autres exemples de synthèses de ligands 1,1'-disubstitués

1.2. Type II : substitution en 1,2

Pour que les composés de ce type soient chiraux il suffit simplement que les deux groupements phosphorés qu'ils portent soient différents ou, comme précédemment, que l'un au moins des phosphores supporte un substituant chiral ou encore trois substituants différents et soit alors, lui-même, un centre de chiralité.

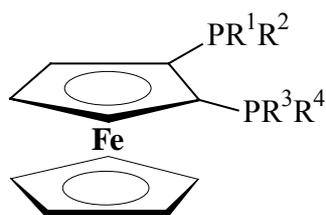


Schéma II-4 : Diphosphine de type II

L'exemple le plus courant est le premier cas : à savoir la chiralité plane. Il convient ici de pouvoir gérer la position relative, sur le cycle, des deux groupements phosphorés différents. L'équipe de Kagan a proposé pour ce faire le schéma réactionnel suivant⁷.

⁴ M. J. Burk, M. F. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9363 – 9366.

⁵ A. Marinetti, F. Labrue, J.-P. Genêt, *Synlett* **1999**, 12, 1975 – 1977.

⁶ F. Maienza, M. Würle, P. Steffanut, A. Mezzetti, F. Spindler, *Organometallics* **1999**, 18, 1041 – 1049.

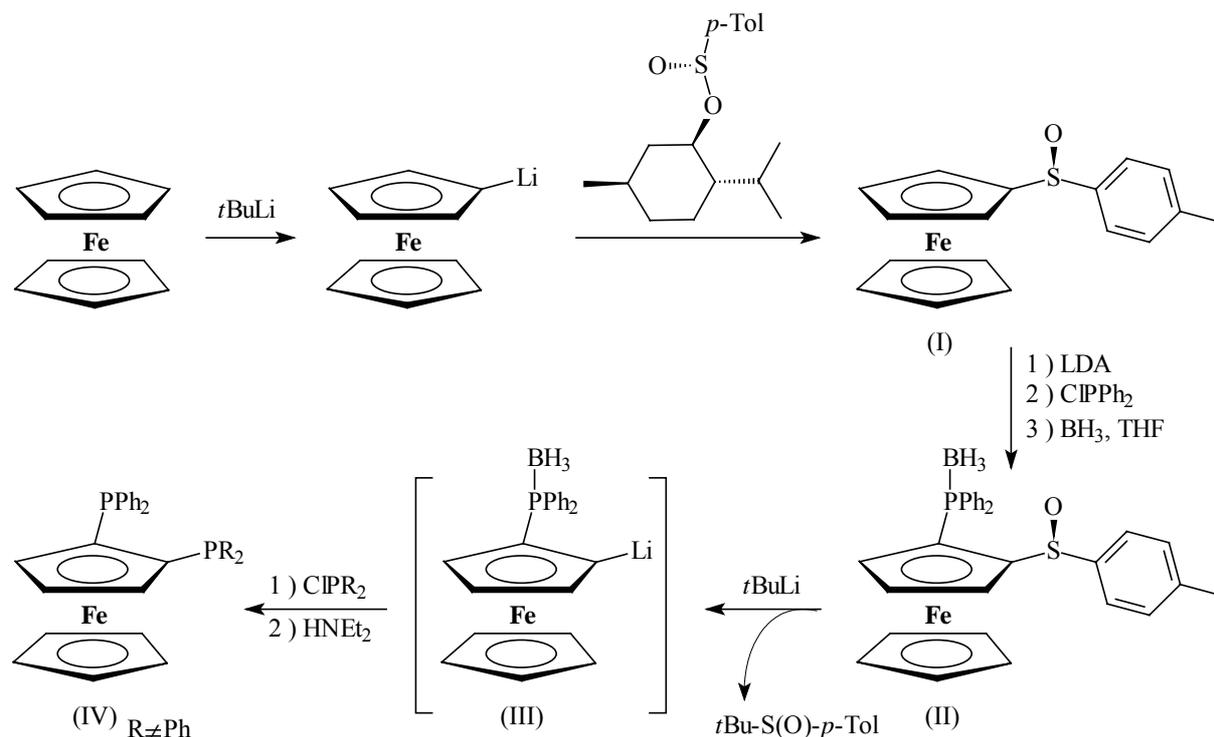


Schéma II-4 : Exemple d'une méthode de gestion de la chiralité plane

Pour commencer, le couplage du (*S*,*1R*)-*p*-tolylsulfinate de menthyle sur le ferrocényllithium permet l'introduction d'un premier centre de chiralité indispensable à la gestion de la position relative du second substituant qui sera, par la suite, introduit en position ortho. Dans des conditions maîtrisées, cette réaction initiale s'effectue avec inversion de la configuration absolue de l'atome de soufre comme décrit par Andersen⁸. Ainsi le dérivé ferrocénique I (*composé I*; *Schéma II-4*) est obtenu avec un excès énantiomérique de 99 %.

De par la présence de ce premier centre stéréogénique, l'étape suivante de lithiation du dérivé ferrocénique est à la fois régiosélective en ortho et diastérosélective. L'ajout de chlorodiphénylphosphine conduit au dérivé ferrocénique phosphinylé correspondant. L'introduction de borane permet, au final, la protection du phosphore. Le composé protégé (II) est ainsi obtenu avec un rendement global, depuis la seconde lithiation, de 57 % pour un excès diastéroisomérique supérieur à 98 %.

⁷ G. Argouarch, O. Samuel, O. Riant, J-C. Daran, H. B. Kagan, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2893 – 2899.

⁸ K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637 – 5646.

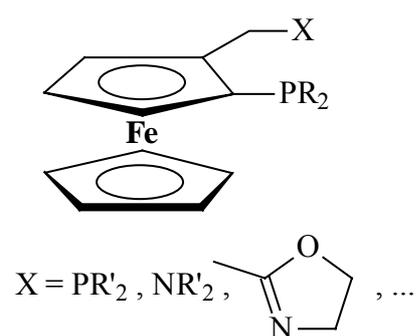
Le groupement sulfoxyde (utilisé uniquement comme inducteur chiral) est ensuite remplacé par un lithium, par action du tertiobutyllithium. Ce nouveau dérivé ferrocénique lithié (III) est alors mis en réaction avec une seconde chlorophosphine, différente de la première, pour former, après déprotection du phosphore initialement introduit, la diphosphine optiquement pure recherchée (IV). La déprotection du phosphore est ici effectuée en présence de diéthylamine.

Cet exemple est assez représentatif des impératifs de ce type de synthèses ; nous ne décrirons donc pas les autres cas qui utilisent les mêmes concepts.

II. Synthèses des ligands des types III, IV et V

II.1. Synthèses des ligands des types III et IV

Les composés du groupe III comportent tous un groupement phosphoré directement lié au cyclopentadiényle et une seconde fonction chélatante greffée sur la chaîne latérale. Ici, nous nous intéresserons tout particulièrement au cas où cette dernière fonction est aussi une phosphine ($X = PR'_2$ schéma II-5). Les composés de type IV (famille des ligands TRAP)



portent, pour leur part, uniquement deux chaînes latérales sur lesquelles sont greffés des groupements phosphorés, mais ces dernières sont semblables à celles portées par les composés de la classe III. Les méthodes de phosphinylation sont ainsi similaires pour les composés de ces deux classes.

Schéma II-5 : Schéma général des ligands de type III

Les principaux représentants de cette série de ligands sont réunis sur le schéma II-6.

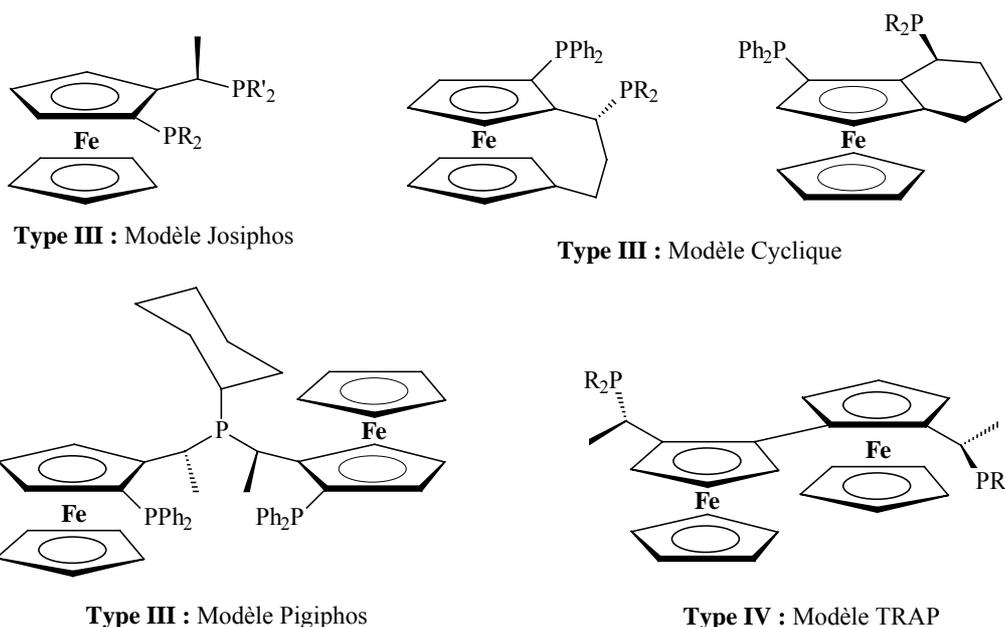


Schéma II-6 : Principaux représentants des ligands de types III et IV

La chimie mise en œuvre pour le greffage des phosphores s'appuie essentiellement sur les propriétés liées à la position de substitution envisagée. La phosphinylation s'effectue, en effet, sur le carbone en α du ferrocène ce qui permet, comme nous l'avons vu dans le chapitre intitulé *Ferrocène et Asymétrie*, la mise en œuvre de réactions de substitutions nucléophiles rapides et énantiosélectives. L'intermédiaire cationique transitoirement formé est stabilisé ; la réaction s'effectue dès lors toujours avec rétention de configuration.

Deux grands axes de synthèse sont exploités pour l'obtention des phosphines précédemment décrites selon que le substituant initialement présent sur la chaîne latérale est une fonction aminée ou oxygénée. Même si quelques méthodes spécifiques ont pu être développées par ailleurs, les dérivés construits sur le modèle de la Josiphos fournissent une vision d'ensemble des méthodes les plus utilisées.

II.1.1. Modèle Josiphos

Les composés bâtis sur le modèle de la Josiphos sont synthétisés à partir de l'amine de Ugi qui est longtemps restée le substrat principal pour la production de dérivés ferrocéniques chiraux.

C'est par la réaction d'ortholithiation diastéréosélective qu'est greffé le premier groupement phosphoré sur le cyclopentadiényle. La méthode utilisée est celle décrite précédemment pour la synthèse des dérivés de type I et II. L'aminophosphine ainsi obtenue, nommée PPFA, va alors subir une seconde étape de phosphinylation, cette fois, non plus directement sur le cyclopentadiényle mais sur le carbone asymétrique, porteur de la fonction amine. Le schéma suivant représente les deux voies de synthèse possibles.

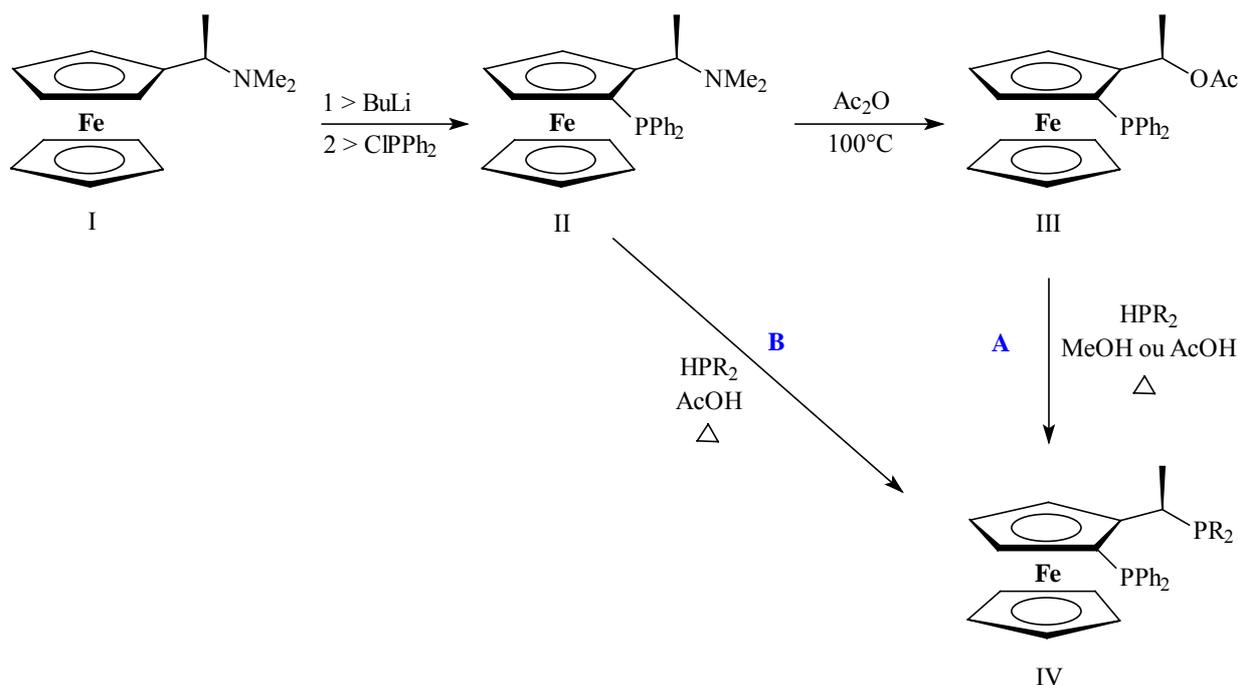


Schéma II-7 : Synthèse d'un ligand de type Josiphos

En 1980, Tamio Hayashi décrit la préparation de ce type de diphosphines ferrocéniques (IV *Schéma II-7*) à partir de l'acétate de (*R,S*)-1-[(2-diphénylphosphino)-ferrocényl]éthyle¹ (III). Ce ligand est obtenu après substitution du groupement acétate par une diphénylphosphine. La réaction est conduite dans le méthanol à reflux et en présence de dix équivalents de diphénylphosphine (voie A). Après 7 heures de reflux et purification la diphosphine est obtenue, optiquement pure, avec un rendement de 85 %.

Togni reprend cette idée mais en utilisant une phosphine différente de celle déjà greffée sur le cyclopentadiényle⁹. Il substitue alors le groupement acétate par une

⁹ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062 – 4066.

dicyclohexylphosphine et obtient ainsi la Josiphos. Comme nous l'avons décrit ci dessus, cette réaction SN_1 , caractéristique de ce type de système, est généralement réalisée en présence d'un excès de nucléophile (le plus souvent amine ou alcool) dans le méthanol à reflux. Toutefois, au cours de travaux antérieurs visant à étendre la réaction aux nucléophiles soufrés, Togni a montré que l'acide acétique anhydre est le solvant de choix pour ce type de synthèses^{10,11}. La Josiphos est ainsi obtenue avec un rendement de 65 % après chauffage à 60°C d'une solution de l'acétate ferrocénique et de dicyclohexylphosphine dans l'acide acétique anhydre (Voie A *Schéma II-7*).

Au cours de cette même étude, l'équipe de Togni améliore encore les conditions opératoires. Ils montrent, en effet, que le passage par un intermédiaire acétylé n'est pas indispensable et que la substitution peut être directement réalisée sur l'amine (composé II, Voie B, *Schéma II-7*) ; les conditions opératoires sont par ailleurs beaucoup plus douces. La dicyclohexylphosphine n'est, en effet, plus introduite qu'à raison de 1,1 équivalents, le mélange est porté à 80°C et maintenu à cette température durant 3 h 30 contre 7 h dans les conditions précédemment utilisées par Hayashi avec l'acétate. La Josiphos est obtenue, dans ce cas, avec un rendement de 88 % après purification.

II.1.2. Modèle Pigiphos

Plus récemment, l'équipe de Togni a généralisé sa méthode de synthèse de diphosphines ferrocéniques, mise au point pour la Josiphos, à des ligands tridentates et biferrocéniques qu'ils nomment Pigiphos¹².

La réaction consiste simplement à remplacer la dicyclohexylphosphine utilisée (en quantité stœchiométrique) lors de la synthèse de la Josiphos par $\frac{1}{2}$ équivalent de cyclohexylphosphine, ce qui conduit au couplage de deux unités ferrocéniques sur un même phosphore (*Schéma II-8*).

¹⁰ A. Togni, G. Rihs, R. E. Blumer, *Organometallics* **1992**, *11*, 613 – 321.

¹¹ A. Togni, R. Häusel, *Synlett* **1990**, *10*, 633 – 635.

¹² P. Barbaro, A. Togni, *Organometallics* **1995**, *14*, 3570 – 3573.

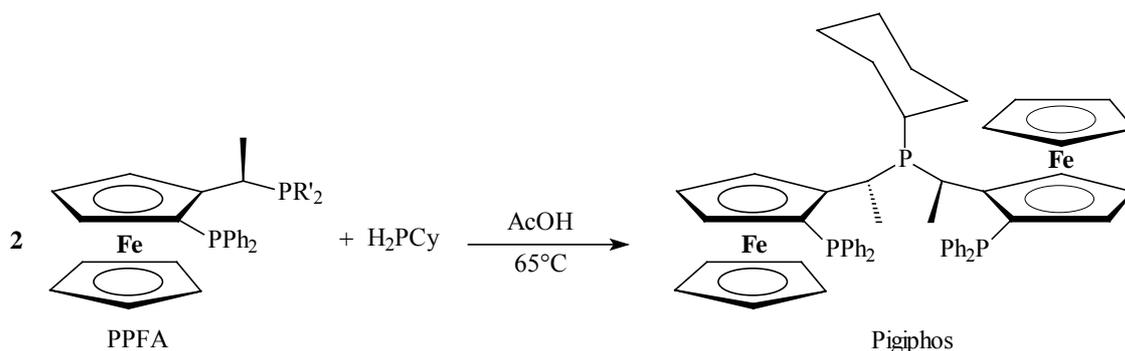


Schéma II-8 : Synthèse de la Pigiphos

La réaction est réalisée à 65°C et dure 7 h ; la Pigiphos optiquement pure est obtenue avec un rendement de 47 %.

Cette méthode n'est toutefois pas généralisable. En effet, l'utilisation de phénylphosphine dans des conditions similaires ne conduit pas au ligand biferrocénique tridentate recherché, mais fournit une faible quantité de produit issu d'une réaction d'élimination : le 1-(diphénylphosphino)-2-vinylferrocène accompagné de nombreux autres sous-produits non identifiés (*Schéma II-9*).

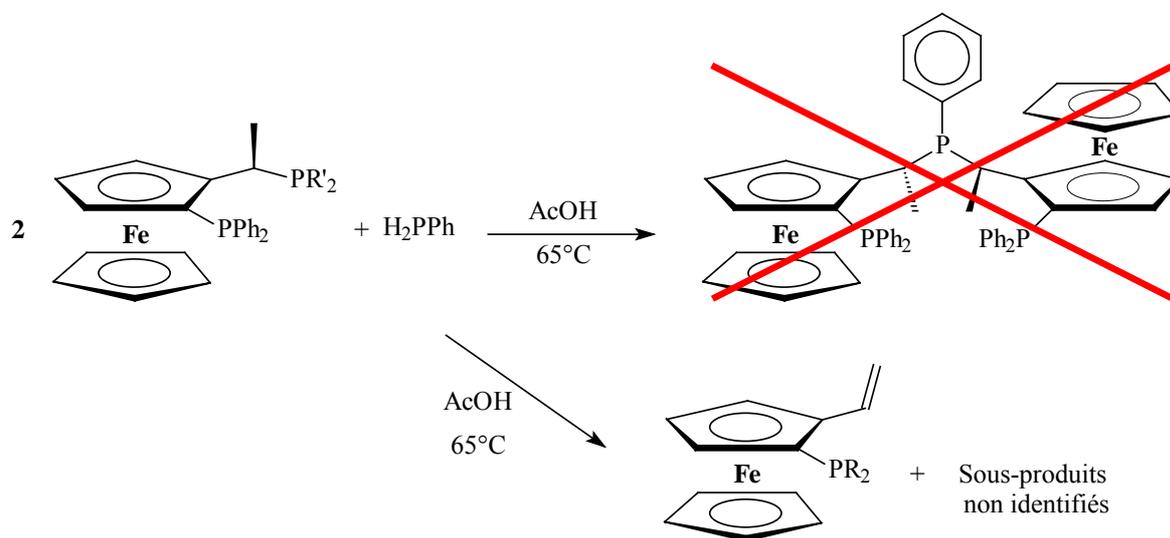


Schéma II-9 : Essai de couplage avec la phénylphosphine

Nombre de dérivés présentant des substituants de type méthyle ou trifluorométhyle sur les groupements aryles de la diarylphosphine directement liée au cyclopentadiényle ont

néanmoins pu être synthétisés par la suite, mais le pont phosphoré porte toujours le même substituant cyclohexyle¹³.

II.1.3. Modèle TRAP

L'équipe de Sawamura a aussi utilisé ce principe de substitution stéréosélective, par une phosphine, du groupement diméthylamino porté par l'amine de Ugi ou par l'un de ses dérivés, pour la synthèse d'une diphosphine "trans-chélatante" biferrocénique connue sous le nom de ligand TRAP¹⁴. Le réactif de base de cette synthèse est une nouvelle fois l'amine de Ugi mais, contrairement au cas précédent, aucun groupement phosphoré n'est directement lié au noyau ferrocénique et le couplage entre les deux unités métallocéniques s'effectue par l'intermédiaire d'une liaison directe entre deux groupements cyclopentadiényles.

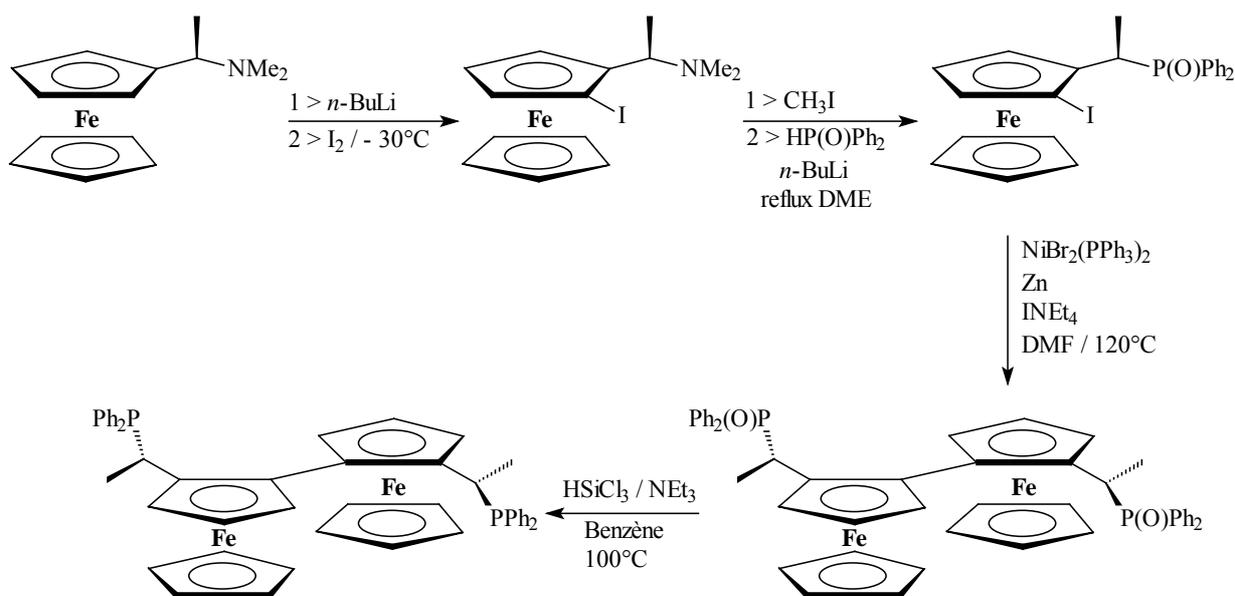


Schéma II-10 : Synthèse des ligands TRAP réalisée par Sawamura

Cette synthèse débute par la conversion de l'amine de Ugi en son dérivé iodé en position 2 obtenu, avec un rendement de 55 %, après addition d'iode sur le ferrocényllithium correspondant. Le groupement diméthylamino est alors quaternisé suite à l'ajout d'iodure de méthyle (rendement 90 %) puis substitué par un groupement diphénylphosphinyle. Cette réaction se déroule en 3h, à reflux du DME, en présence d'un équivalent d'oxyde de

¹³ P. Brabaro, C. Bianchini, A. Togni, *Organometallics* **1997**, *16*, 3004 – 3014.

¹⁴ M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 593 – 596.

diphénylphosphinyllithium obtenu par réaction du *n*-BuLi sur l'oxyde de diphénylphosphine (rendement 78 %). L'homocouplage de ce dernier intermédiaire peut alors être réalisé ; celui-ci est catalysé par un complexe de Ni(0) synthétisé *in situ* et la réaction se déroule en 12 h à 120°C, pour un rendement de 50%. Le ligand TRAP recherché est ainsi obtenu, mais sous sa forme oxydée. La réduction des oxydes de phosphines est finalement réalisée, en présence de trichlorosilane, en solution dans le benzène porté à 100°C durant 12 h (rendement 83 %).

Le ligand TRAP déprotégé et purifié est ainsi obtenu avec un rendement global de 16 %. Lorsque les groupements phosphorés portent des substituants phényles, ce ligand est nommé PhTRAP en notation abrégée.

Après les premiers tests catalytiques effectués avec ce ligand, il a rapidement été suggéré que l'encombrement important et la rigidité des substituants phényles de l'atome de phosphore n'étaient pas forcément les caractéristiques requises, dans certains cas, pour obtenir des résultats catalytiques optimaux. En effet, ces substituants peuvent limiter sensiblement l'efficacité des interactions entre les réactifs et le catalyseur organométallique. De nombreux dérivés de ce premier ligand de la famille des TRAP ont alors été synthétisés mais en introduisant, cette fois, des phosphines pour lesquelles le phosphore porte des substituants alkyles moins encombrants et plus souples. Ces composés seront nommés AlkylTRAP. Ainsi, l'équipe de Sawamura a introduit, en utilisant la méthode de synthèse décrite ci-dessus, des groupements dipropylphosphino, dibutylphosphino et diisopropylphosphino¹⁵. Ces composés sont obtenus avec des rendements allant de 25 à 34 %. Ils ont par la suite été améliorés (38-68%) par cette même équipe grâce à quelques modifications dans le protocole expérimental et dans le schéma de synthèse¹⁶.

¹⁵ M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 111.

¹⁶ R. Kuwano, M. Sawamura, S. Okuda, T. Asai, Y. Ito, M. Redon, A. Krief, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 2807 – 2822.

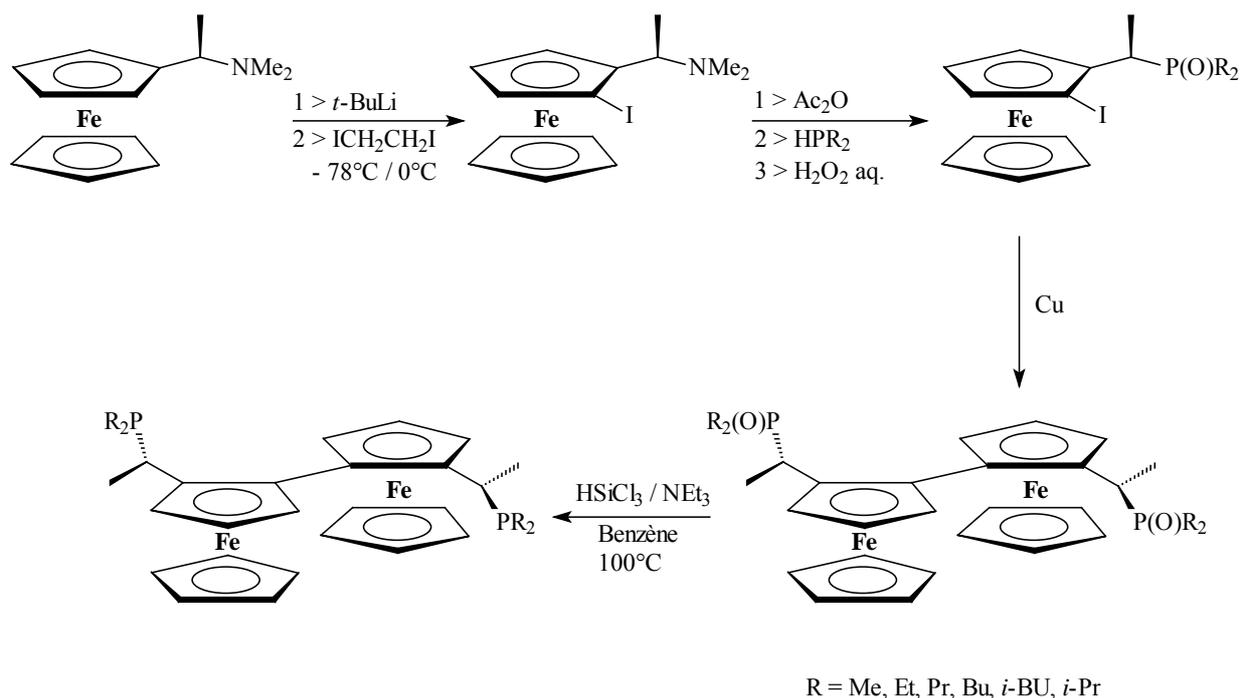


Schéma II-11: Synthèse améliorée des ligands AlkylTRAP

La synthèse optimisée débute, tout comme la précédente, par l'ortholithiation diastéréosélective de l'amine de Ugi. Cette fois la réaction est effectuée en présence de tertibutyllithium à 0°C, utilisé en lieu et place du *n*-butyllithium à température ambiante. Le traitement de l'ortholithioferrocène obtenu par le 1,2-diiodoéthane (plutôt que par l'iode), ajouté à -78°C, conduit à l'intermédiaire ferrocénique iodé avec un rendement de 97 %.

L'introduction du groupement dialkylphosphino sur la chaîne latérale ne peut plus être raisonnablement effectuée en utilisant la méthode précédemment décrite pour la synthèse du PhTRAP. En effet, lorsque tel est le cas, le produit majoritairement formé n'est pas l'oxyde de phosphine recherché, mais le produit issu de la réaction d'élimination du groupement ammonium qui n'est autre que le 2-vinylferrocène. La solution consiste alors à traiter l'amine ferrocénique iodée par un large excès d'anhydride acétique (mélange agité durant 18h pour former l'acétate) puis, après élimination de l'anhydride acétique, à réaliser la substitution par la dialkylphosphine (2 équivalents) en milieu acétique. Cette dernière réaction se déroule en 30 min à 80°C dans un tube scellé. La peralkylphosphine ainsi obtenue n'étant pas suffisamment stable pour être manipulée à l'air est alors directement oxydée par réaction avec une solution aqueuse d'H₂O₂. Après purification, la phosphine ferrocénique oxydée est

obtenue avec un rendement s'échelonnant de 83 à 96 % selon la nature de la dialkylphosphine greffée.

L'étape d'homocouplage peut alors être effectuée mais cette fois en présence de cuivre activé (réaction à 140°C durant 5 h). Cette méthode a en effet été proposée par cette même équipe, un peu plus tôt, comme amélioration de la synthèse des ligands de type ArylTRAP¹⁷ (rendement de 64 % contre 50 % avec le Ni(0) pour cette étape d'homocouplage dans le cas de la synthèse du PhTRAP). Les ligands TRAP sont ainsi obtenus sous leur forme oxydée, avec des rendements allant de 58 à 79 %.

Les oxydes de phosphines sont finalement réduits par la même méthode que précédemment (rendements allant de 78 à 99 %). Le rendement global de cette synthèse est de 38, 68, 53, 56, 51 et 42 % respectivement pour la synthèse des ligands MeTRAP, EtTRAP, PrTRAP, BuTRAP, *i*-BuTRAP, *i*-PrTRAP.

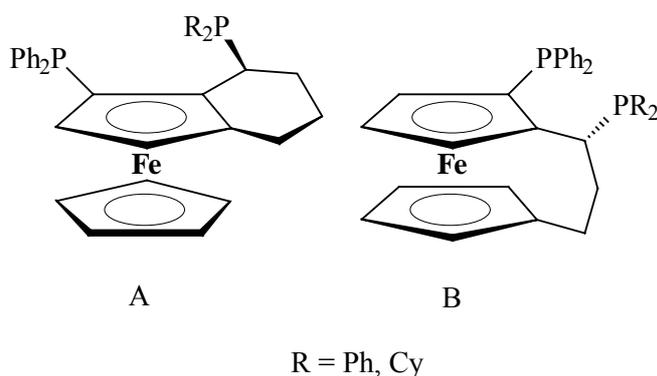
Nous venons de donner les deux méthodes les plus couramment utilisées pour la synthèse des ligands TRAP. Un ligand du même type mais ne présentant que la chiralité plane, nommé EtTRAPH, a aussi été synthétisé¹⁸.

II.1.4. Modèle cyclique

S'intéressant à l'efficacité du ligand Josiphos en catalyse asymétrique et à l'importance des différents paramètres qui peuvent influencer sur les performances d'un tel ligand, l'équipe de Weissensteiner s'est interrogée sur le rôle que pouvait jouer la flexibilité conformationnelle des chaînes. Ils ont notamment voulu vérifier le bien-fondé de l'idée selon laquelle la flexibilité de la chaîne latérale éthyle contribue de manière significative à laisser une certaine liberté d'ajustement des ligands de type Josiphos au cours d'une catalyse, possibilité d'ajustement que l'on pourrait supposer être en partie responsable du succès de ces ligands.

¹⁷ M. Sawamura, H. Hamashima, M. Sugawara, R. Kuwano, Y. Ito, *Organometallics* **1995**, *14*, 4549 – 4558.

¹⁸ R. Kuwano, T. Uemura, M. Saitoh, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1327 – 1330.



Pour cette étude, ils se sont proposés de limiter la souplesse de la chaîne latérale par cyclisation ; les molécules présentées au schéma II-12 ont ainsi été synthétisées¹⁹.

Schéma II-12 : Ligands cycliques de Weissensteiner

Une nouvelle fois, les diphosphines sont obtenues à partir des aminophosphines correspondantes qui portent déjà le premier groupement phosphoré directement lié au cyclopentadiényle. Ces précurseurs ont été précédemment décrits par cette même équipe^{20,21,22} et nous ne détaillerons pas, ici, leurs méthodes de préparation qui reposent sur les mêmes principes fondamentaux que ceux déjà décrits. La seconde phosphinylation est encore une fois réalisée par substitution directe du groupement diméthylamino par une diphosphine en milieu acide acétique.

Notons simplement que, dans tous les cas, la diphenylphosphine ou la dicyclohexylphosphine sont introduites en léger excès (1,1 à 1,2 équivalents par rapport à l'amine). La réaction est réalisée à 90 ou 100°C durant 4 à 18 h. Les diphosphines sont synthétisées avec des rendements allant de 68 à 78 %

De nombreux exemples de dérivés phosphorés portant une chaîne latérale et une phosphine greffée sur le carbone de cette chaîne situé en α du ferrocène pourraient encore être cités, mais nous ne ferions que répéter les procédés de synthèse décrits ci-dessus.

¹⁹ T. Sturm, W. Weissensteiner, *Organometallics* **2002**, *21*, 1766 – 1774.

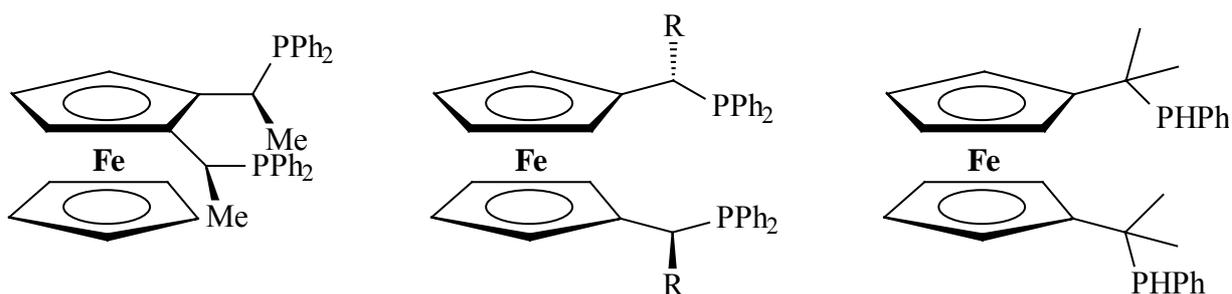
²⁰ A. Mernyi, C. Kratki, W. Weissensteiner, M. Widhalm, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *508*, 209 – 218.

²¹ E.M. Cayuela, L. Xiao, T. Sturm, B. R. Manzano, F. A. Jalon, W. Weissensteiner, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 861 – 869.

²² H. Wally, U. Nettekoven, W. Weissensteiner, A. Werner, M. Widhalm, *Enantiomer* **1997**, *2*, 441.

II.2. Synthèses des ligands du type V

Après avoir décrit les schémas de synthèse généraux des plus grands groupes de diphosphines ferrocéniques, il est maintenant intéressant de se tourner vers les plus rares exemples de ligands : ceux du groupe V, c'est-à-dire portant deux chaînes latérales sur lesquelles sont greffés les groupements phosphorés.



Molécule de Fukuzawa

Molécule de Watanabe (R = Me)
et Knochel (R = Ph)

Molécule de Hey-Hawkins

Schéma II-13 : Composés de type V

La synthèse de la molécule de Hey-Hawkins est réalisée par couplage de deux unités cyclopentadiényles lithiées sur FeCl_2 , les groupements phosphorés sont préalablement introduits sur les unités cycliques par addition du phosphinylithien correspondant sur le 6,6-diméthylfulvène²³.

La molécule de Fukuzawa est obtenue par la méthode de substitution des acétates en milieu acide acétique (Schéma II-14).

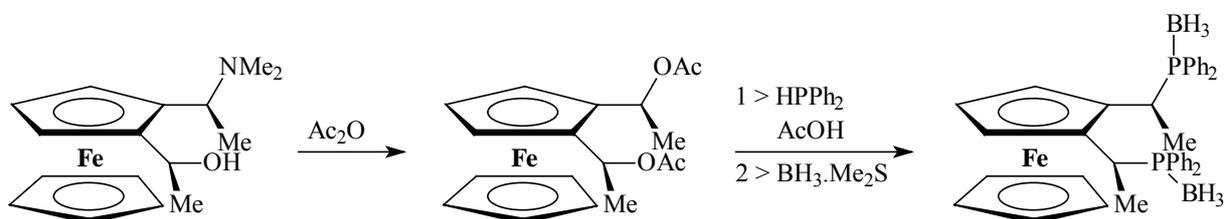


Schéma II-14 : Synthèse du ligand de Fukuzawa

²³ T. Höcher, S. Blaurock, E. Hey-Hawkins, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1174 – 1180.

L'ainoalool précurseur est synthétisé à partir de l'amine de Ugi qui est, dans un premier temps, convertie en aminoaldéhyde par ortholithiation stéréosélective et réaction du lithien sur le DMF. Il s'ensuit une réaction d'alkylation stéréosélective réalisée par addition de diméthylzinc sur l'aldéhyde. L'ainoalool, qui est ainsi formé optiquement pur est maintenu sous agitation dans l'anhydride acétique deux jours durant pour conduire au diacétate correspondant avec un rendement de 92 %.

La phosphinylation peut alors être effectuée par réaction de la diphenylphosphine (5 équivalents par fonction acétate) sur le diacétate en milieu acétique maintenu à 40°C durant 3h. Les phosphores sont directement protégés par complexation sur le borane. La diphosphine protégée est ainsi obtenue avec un rendement de 61 %²⁴.

Les ligands de Knochel et Watanabe sont eux aussi obtenus à partir du précurseur diacétylé. Chacun des deux auteurs proposant une méthode de phosphinylation différente²⁵.

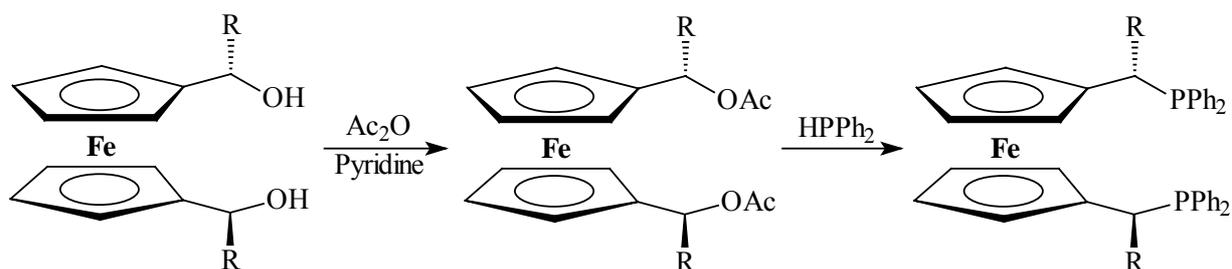


Schéma II-15 : Synthèse des ligands de Knochel et Watanabe

Le diacétate est obtenu à partir d'un diol chiral par réaction de l'anhydride acétique en solution dans la pyridine.

Watanabe choisit de réaliser l'étape de phosphinylation en présence d'un large excès de diphenylphosphine et en travaillant dans l'acétonitrile. Le produit diphosphinylé optiquement pur est obtenu avec un rendement de 83 % après 48 à 70h de chauffage à reflux (environ 80°C).

²⁴ S. Fukuzawa, D. Tsuchiya, K. Sasamoto, K. Hirano, M. Ohtaguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2877 – 2883.

²⁵ a. L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950 – 968 ; b. M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8991 – 8994.

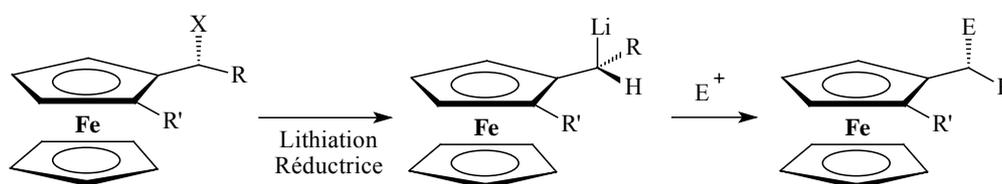
Knochel réalise pour sa part la réaction dans l'acide acétique à 40°C, en 3h et en présence de 10 équivalents de diphénylphosphine. Par ailleurs, il choisit de protéger immédiatement la diphosphine synthétisée en la complexant sur le borane et obtient alors le ligand protégé et pur, avec un rendement de 70 %.

Nous retrouvons une nouvelle fois, à quelques détails près, les méthodes classiques précédemment citées de phosphinylation des chaînes latérales d'un dérivé ferrocénique. Pour clore cette étude bibliographique, voyons maintenant quelques synthèses de composés ferrocéniques qui font exception à ces méthodes.

III. Exceptions : quelques méthodes originales

Ce paragraphe vise à présenter quelques synthèses de composés ferrocéniques phosphinylés dont la structure s'approche par certains éléments de celles que nous cherchons à établir, mais pour lesquels les méthodes de phosphinylation choisies sont différentes de celles présentées jusqu'alors.

L'équipe de Knochel a, par exemple, travaillé sur la substitution de groupements méthoxylés par des phosphines. Ils envisagent ainsi une voie mettant en œuvre un électrophile plutôt que la méthode classique de substitution nucléophile (*Schéma II-16*)²⁶.



X = OR, NMe₂, SPh
R' = H, SiMe₃, PPh₂, ...

Schéma II-16 : Autre méthode de substitution

²⁶ T. Ireland, J. J. Almerna Perea, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1457 – 1460.

Cette équipe a démontré que, si le groupement X est notamment de type méthoxy, il reste possible de réaliser des réactions d'ortholithiation stéréosélective. Après la première étape de substitution sur la position ortho (introduction de R' schéma II-16), lorsque le dérivé méthoxylé est mis en présence de naphtyllithium, à -78°C , il se forme le dérivé ferrocénique lithié en α du ferrocène (Schéma II-16 et II-17).

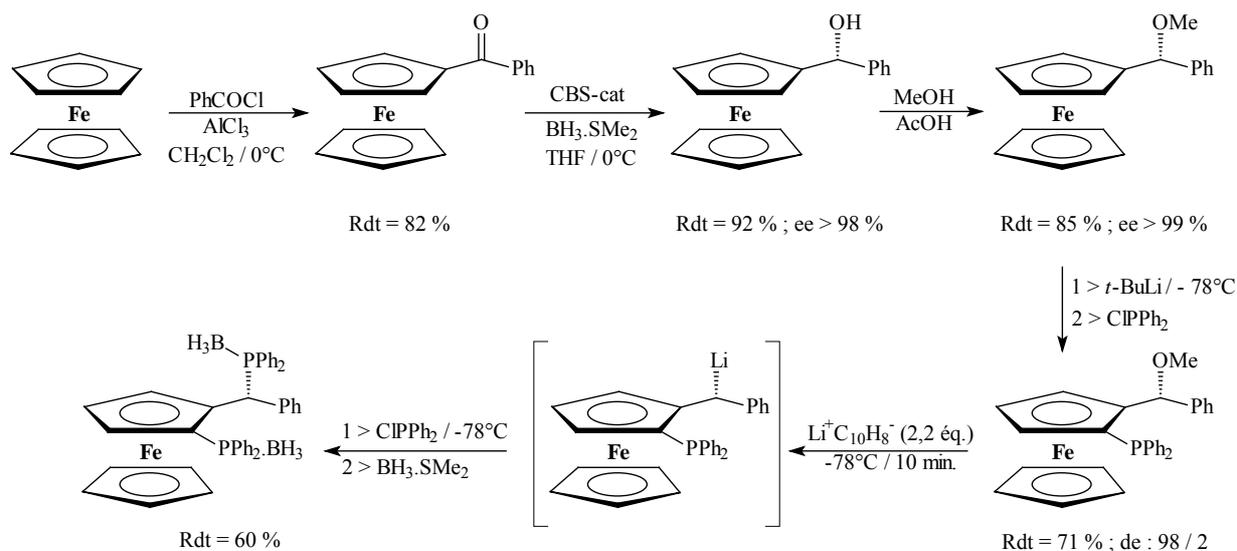
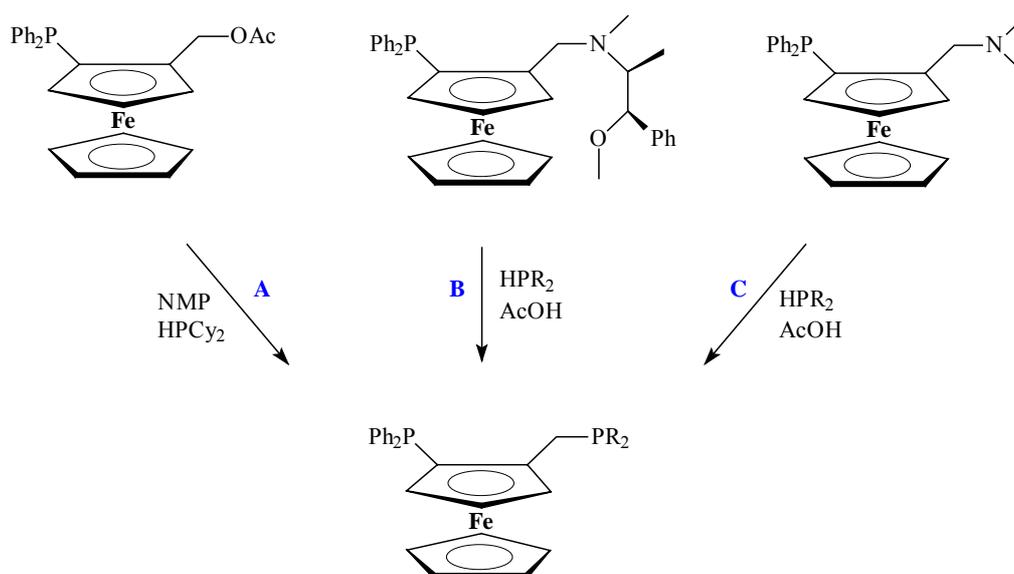


Schéma II-17 : Préparation d'une phosphine par substitution d'un méthoxy

Si le groupement R' précédemment introduit en ortho est suffisamment encombrant, comme c'est le cas du triméthylsilyle ou du diphenylphosphinyle, l'étude réalisée par Knochel et ses collaborateurs montre alors que le lithien intermédiairement formé n'est pas sujet à épimérisation et qu'il conserve donc sa configuration. Ainsi, l'ajout d'un électrophile tel que la chlorodiphénylphosphine conduit à la diphosphine de type Josiphos correspondante et la réaction s'effectue avec rétention de configuration sur le carbone α . Après protection des phosphores par le borane, la diphosphine protégée est obtenue avec un rendement de 60 % (pour les étapes de phosphinylation et protection). Toutefois, cette méthode n'a été que très rarement exploitée et sa stéréosélectivité dépend fortement de la stabilisation du lithien induite ou non en fonction de la gêne stérique engendrée par la présence du groupement R' situé en ortho.

Un an plus tard, l'équipe de Knochel décrit de nouveau la substitution d'un groupement méthoxy porté par un carbone en α d'un ferrocène, cette fois pour la synthèse de ligands P,N, mais ils reviennent à la méthode de phosphinylation classique²⁷. La substitution du méthoxy s'effectue ici en 5 h à 60°C dans l'acide acétique et en présence de 1,2 équivalents de diphénylphosphine.

L'équipe de Weissensteiner a, elle aussi, apporté quelques modifications aux méthodes classiques²⁸. Ils ont en effet réalisé la substitution d'un acétate par la dicyclohexylphosphine (1,2 équivalents) en utilisant la *N*-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) comme solvant. La réaction menée à 130°C durant 60 h fournit la phosphine recherchée avec un rendement de 59 % (Schéma II-18). Dans cette même étude, ils ont aussi montré que l'on pouvait substituer, en milieu acide acétique, aussi bien un groupement amino diméthylé qu'un substituant de type éphédrine *O*-méthylée.



Conditions expérimentales :

- Voie A : HPR₂ = HPCy₂ ; 1,2 équivalents ; 130 °C ; 60 h ; Rdt = 59 %
- Voie B : HPR₂ = HPCy₂ ; 1,2 équivalents ; 130 °C ; 12 h ; Rdt = 81 %
- HPR₂ = HPPh₂ ; 1,2 équivalents ; 80 °C ; 4 h ; Rdt = 28 %
- Voie C : HPR₂ = HPCy₂ ; 1,2 équivalents ; 100 °C ; 40 h ; Rdt = 81 %
- HPR₂ = HPCy₂ ; 1,2 équivalents ; 100 °C ; 40 h ; Rdt = 38 %

Schéma II-18 : Quelques conditions de substitution utilisées par Weissensteiner

²⁷ M. Lotz, T. Ireland, K. Tappe, P. Knochel, *Chirality* **2000**, *12*, 389 – 395.

²⁸ L. Xiao, R. Kitzler, W. Weissensteiner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912 – 8919.

IV. Bilan

En conclusion générale de cette étude bibliographique, il s'avère que les méthodes de synthèse de dérivés ferrocéniques phosphinylés sur un carbone situé en α du noyau ferrocénique sont très peu nombreuses. Elles se résument essentiellement en deux grandes voies de synthèse. La première consiste à substituer un groupement acétate en présence d'un large excès de phosphine, l'ensemble étant généralement solubilisé dans le méthanol (éventuellement l'acétonitrile) et porté à reflux plusieurs heures selon la phosphine utilisée. La seconde solution réside dans la substitution de ce même acétate par une phosphine mais, cette fois, utilisée en plus léger excès dans l'acide acétique chauffé à une température et pendant une durée à adapter en fonction du substrat et de la nucléophilie de la phosphine utilisée. Cette deuxième voie de synthèse a aussi permis la substitution directe des groupements diméthylamino initialement présents sur les dérivés issus de l'amine de Ugi, ce qui supprime le passage par l'acétate intermédiaire. De plus, la substitution directe de l'amine en milieu acide acétique se déroule aussi bien, sinon mieux, que celle de l'acétate dans des conditions semblables. Seuls les travaux de Knochel font réellement exception à ces deux possibilités et se proposent de travailler sur un groupement méthoxy substitué soit par un nucléophile, soit par un électrophile après lithiation réductrice. Notons enfin qu'aucun autre groupement partant que ceux décrits ci-dessus n'a été utilisé dans ces réactions de phosphinylation. Cela tient du fait que le greffage d'excellents groupements partants, comme des tosyloxy (très utilisés avec les composés non ferrocéniques) par exemple, est délicat et conduit à des composés très instables. Les amines et les alcools sont bien, au vu de cette analyse, des précurseurs de choix pour la synthèse de phosphines ferrocéniques portant l'atome de phosphore sur un carbone situé en α du noyau ferrocénique.

Nos objectifs désormais définis et les bases de travail posées grâce à l'étude des données bibliographiques concernant la synthèse de dérivés ferrocéniques phosphinylés, il ne nous reste plus qu'à mettre en œuvre la synthèse de nos molécules cibles (*schéma II-19*).

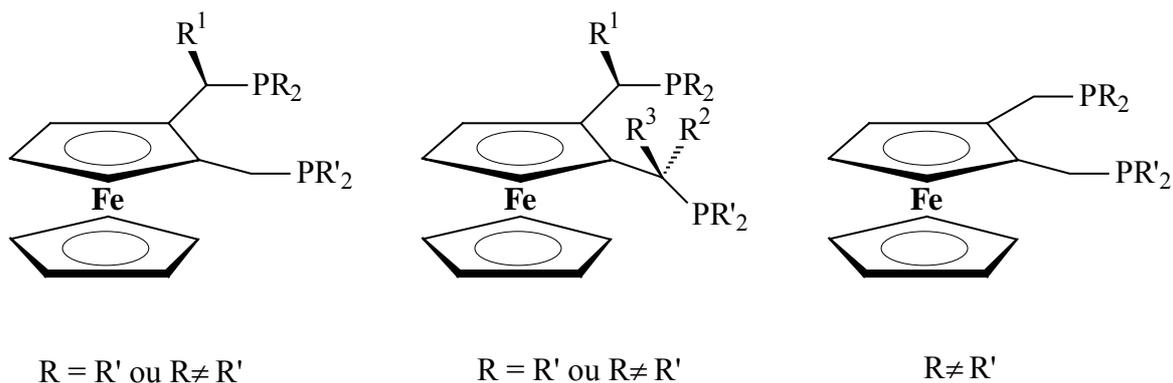


Schéma II-19 : Rappel des molécules cibles

Ces composés peuvent être répartis en deux sous-ensembles selon qu'ils portent deux groupements phosphorés identiques ($R = R'$) ou différents ($R \neq R'$) et le schéma synthétique choisi sera spécifique à l'un ou l'autre des cas. Bien que ces deux grandes stratégies de synthèse aient été développées en parallèle, il n'en reste pas moins plus évident de traiter de chacune de ces deux familles séparément l'une de l'autre. Nous décrirons donc, dans un premier temps, le travail effectué en vue du développement des ligands portant deux groupements phosphorés identiques, puis nous terminerons par celui réalisé en vue de l'introduction de deux groupements phosphorés différents.

Chapitre 2 :
Synthèse des Ligands Porteurs de Deux
Groupements Phosphorés Identiques

Comme nous l'a montré l'étude bibliographique précédente, la synthèse de nos ligands peut être envisagée en partant d'un aminoalcool ferrocénique. Ce dernier conduira aisément à l'aminoacétate correspondant et les fonctions amines et acétates, portées par des carbones situés en α d'un noyau ferrocénique, sont connues pour être aisément substituables par des phosphines. Ainsi, nous pouvons envisager, dans un premier temps, la mise en œuvre du schéma de synthèse présenté ci-dessous. La molécule modèle choisie pour les premières études est celle qui est issue de l'amine de Ugi et qui porte deux groupements diphenylphosphino. La diphenylphosphine est en effet l'une des phosphines les plus utilisées pour la mise au point de ligands phosphorés, et elle nous donne ainsi accès à de nombreuses données bibliographiques concernant ses dérivés.

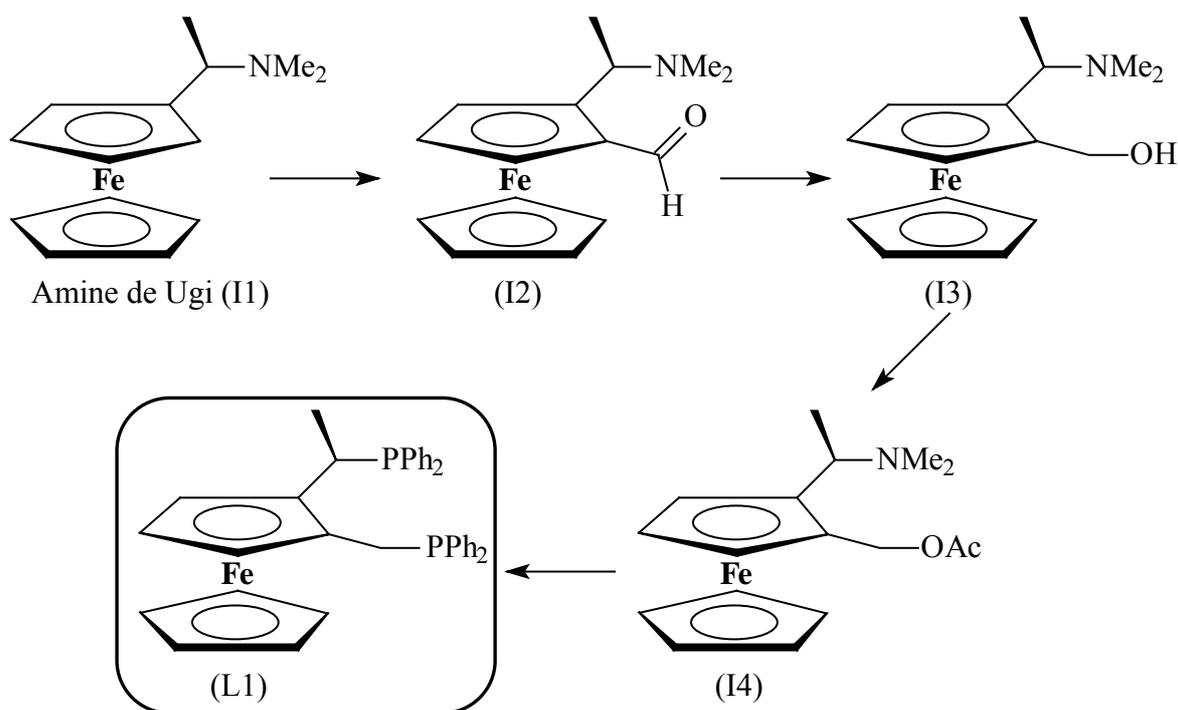


Schéma II-20 : Voie de synthèse envisagée pour le ligand de référence L1

I. Synthèse du ligand modèle L1

I.1. Synthèse des précurseurs

I.1.1. Synthèse de l'aldéhyde (I2)

Le (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocène carbaldéhyde (I2 Schéma II-20) est un intermédiaire clé dans la synthèse de nombreux dérivés ferrocéniques 1,2-disubstitués. La fonction aldéhyde est, en effet, transformable en de nombreuses autres fonctions telles que alcool, amine ... La synthèse des aminoaldéhydes ferrocéniques de ce type a donc été citée de nombreuses fois dans la littérature²⁹ et, vu l'importance de ces composés, le laboratoire s'est attaché à en optimiser la synthèse³⁰. C'est donc cette méthode optimisée que nous allons mettre en œuvre ici, pour l'obtention de l'aldéhyde.

L'amine ferrocénique (I1) est ainsi solubilisée dans de l'éther diéthylique anhydre et le mélange placé sous atmosphère d'azote sec. La (1*R*)-*N,N*-diméthyl-1-(ferrocényl)éthylamine va alors réagir une heure durant en présence de *t*-butyllithium (1,6 équivalents), puis le dérivé ferrocénique ortholithié formé va subir l'attaque électrophile du diméthylformamide. Après hydrolyse et purification, l'aldéhyde (I2) présentant une chiralité plane *S* est obtenu avec un rendement de 90 %.

Comme nous l'avons montré dans les généralités concernant les spécificités des synthèses de dérivés ferrocéniques, la réaction est régiosélective en ortho et stéréosélective. L'excès diastéréoisomérique obtenu est de l'ordre de 92 % lorsque la réaction est réalisée à 20°C.

²⁹ B. Delavaux-Nicot, Y. Guari, R. Mathieu, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 489, C87.

³⁰ S. Picart-Goetgheluck, O. Delacroix, L. Maciejewski, J. Brocard, *Synthesis* **2000**, 10, 1421 – 1427.

I.1.2. Synthèse de l'aminoolcool (I3)

Le (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (I3) est formé quantitativement par réduction, en présence de tétraborohydrure de sodium, de l'aldéhyde précédemment synthétisé solubilisé dans le méthanol sec.

I.1.3. Synthèse de l'acétate (I4)

L'estérification des alcools ferrocéniques en acétates est couramment réalisée par réaction avec l'anhydride acétique. Les réactifs sont le plus souvent solubilisés dans la pyridine et le mélange maintenu sous agitation pendant au moins une nuit^{31,32,33}. Le rendement de la réaction est généralement élevé (de l'ordre de 80 à > 95 %).

Fukusawa a aussi réalisé ce type de réactions, mais en utilisant l'anhydride acétique à la fois comme réactif et solvant, ce qui évite l'emploi de la pyridine²⁴. Il obtient ainsi, après 2 jours de réaction à température ambiante, le diacétate présenté au schéma II-21 (précurseur de la diphosphine correspondante présentée schéma II-13 page 62) avec un rendement de 92 %. Remarquons qu'ici, avec ces conditions réactionnelles, la fonction amine se trouve aussi substituée.

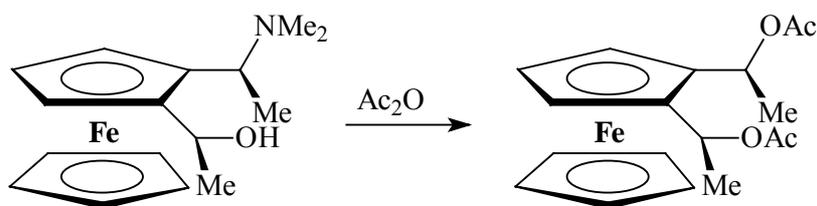


Schéma II-21 : Synthèse des acétates dans l'anhydride acétique pur

Notons par ailleurs le temps de réaction relativement long nécessaire au bon déroulement de la réaction, que l'on soit en présence de pyridine ou dans l'anhydride acétique pur. De plus, nous remarquons qu'avec les alcools ferrocéniques, l'anhydride acétique est presque toujours utilisé comme réactif, tandis que le chlorure d'acide n'est quasiment jamais rencontré.

³¹ G. W. Gokel, D. Marquarding, I. K. Ugi, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3052 – 3058.

³² R. Sebesta, S. Toma, M. Salisova, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4, 692 – 695.

³³ T. Fukuda, A. Takehara, N. Haniu, M. Iwao, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 4083 – 4091.

Ces voies de synthèse présentent des rendements élevés mais, compte tenu des temps de réaction relativement longs, nous avons préféré, dans un premier temps, essayer d'optimiser les conditions réactionnelles et de voir s'il était possible de remplacer la pyridine par un autre solvant potentiellement moins toxique. Une brève étude a donc été réalisée en ce sens.

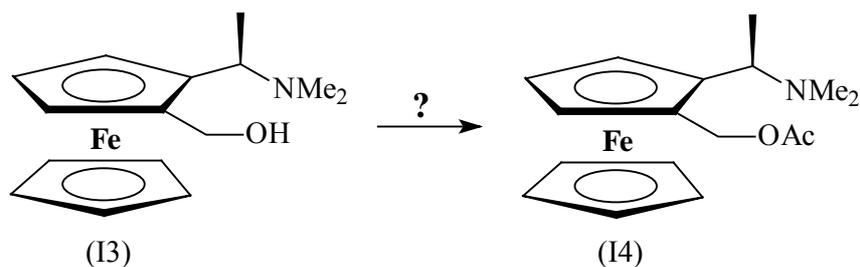


Schéma II-22 : Recherche d'une méthode optimale d'acylation

En premier lieu, nous avons tenté de faire réagir l'aminoalcool ferrocénique (I3) synthétisé dans l'étape précédente en présence de 3 équivalents d'anhydride acétique en solution dans le toluène. Afin d'augmenter la cinétique de la réaction, nous décidons de chauffer le mélange réactionnel à 80°C. La réaction s'effectue en 1 h 30 et l'aminoacétate est obtenu après purification avec un rendement de 76 %. La purification sur colonne de gel de silice ainsi que les analyses RMN montrent par ailleurs que le chauffage n'a ni induit la formation de produits de dégradation en quantité importante, ni conduit à la substitution du groupement aminé.

Une seconde possibilité envisagée fut de remplacer le toluène par la triéthylamine, solvant habituellement utilisé dans ce type de réaction. La synthèse est menée dans les mêmes conditions qu'avec le toluène et son évolution suivie par CCM. Le mélange réactionnel est hydrolysé deux heures plus tard et, après purification, l'aminoacétate est obtenu optiquement pur avec un rendement de 62 %.

Une autre solution peut consister à remplacer l'anhydride acétique par le chlorure d'acétyle équivalent. L'utilisation de ce composé plus réactif permet de travailler dans des conditions plus douces (généralement à froid) avec des temps de réaction très courts. Après traitements et purification, l'aminoacétate n'est obtenu qu'avec un rendement de 40 %.

L'allongement du temps de réaction conduit pour sa part à la formation d'un mélange de produits difficilement caractérisables.

Enfin, nous pouvons relever une dernière méthode qui consiste à faire réagir l'alcool ferrocénique sur l'anhydride acétique, mais cette fois en solution dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-*N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP). Hayashi l'utilise sur le (*R*)-1-(ferrocényl)pentanol et obtient, après 14 h de réaction à température ambiante, l'acétate ferrocénique correspondant avec un rendement de l'ordre de 90 %³⁴. Cette voie de synthèse permet d'éviter l'utilisation de la pyridine comme solvant.

Cette méthode a aussi été mise en œuvre par l'équipe de Schmalz pour l'estérification du (*R*)-1-(ferrocényl)éthanol³⁵. Ici, l'alcool va réagir en solution dans la triéthylamine (sur 5 équivalents d'anhydride acétique en présence d'une quantité catalytique de DMAP) et l'acétate est obtenu avec un rendement de 99 % après 17 h de réaction menée à température ambiante.

Cette technique, connue avec d'autres³⁶ types d'alcools non ferrocéniques, reste néanmoins peu utilisée pour les ferrocènes et le temps de réaction est toujours relativement important. Nous décidons alors de tester ce procédé et de voir s'il est possible d'en réduire le temps de réaction.

Le protocole optimisé suivant a été établi et a permis d'obtenir un rendement en acétate (I4) optiquement pur de 98 % sans même nécessiter de purification complémentaire. Le (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (I3) est solubilisé dans la triéthylamine additionnée de dichlorométhane afin de faciliter sa solubilisation. La réaction s'effectue alors en 1 heure en présence de 5 équivalents d'anhydride acétique et de 2 % molaires de DMAP.

³⁴ A. Ohno, M. Yamane, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 2495 – 2502.

³⁵ M. Woltersdorf, R. Kranich, H-G. Schmalz, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7219 – 7230.

³⁶ G. J. Dawson, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 2535 – 2546.

I.2. Phosphinylation : synthèse de L1

I.2.1. Application des méthodes de la littérature

I.2.1.1. Phosphinylation : tests préliminaires

Suite à l'étude bibliographique précédente concernant la synthèse des dérivés ferrocéniques phosphinylés, la méthode de phosphinylation à utiliser semble s'imposer d'elle-même. En effet, Togni a montré que la fonction amine des composés dérivant de l'amine de Ugi peut être substituée dans les mêmes conditions que la fonction acétylée portée par un carbone en α du ferrocène. Il paraît dès lors logique de tenter la substitution des deux fonctions en une seule et même étape. Les conditions réactionnelles sont l'utilisation d'un excès de diphénylphosphine dans l'acide acétique à chaud.

Les premiers essais de synthèse (*Schéma II-23*) ont été réalisés en suivant les conditions opératoires utilisées par Togni pour l'obtention des analogues de la Josiphos⁹.

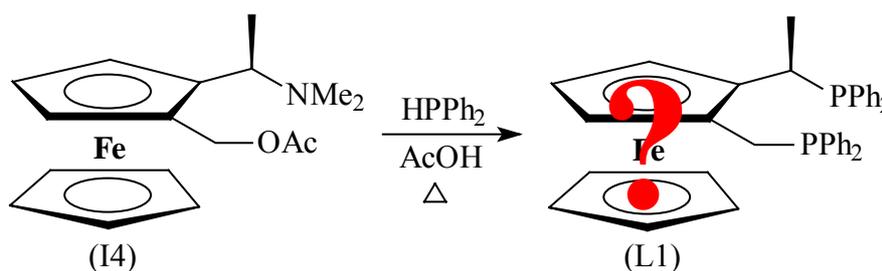


Schéma II-23 : Méthode de phosphinylation initialement envisagée

L'acétate de (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthyle est ainsi mis en réaction, à 120°C, avec 2,5 équivalents de diphénylphosphine en solution dans l'acide acétique glacial. L'évolution de la réaction est suivie en CCM afin de ne pas prolonger inutilement le chauffage dans ces conditions plutôt dures.

Notons que la température imposée ici est supérieure à 80°C, température utilisée pour la substitution par la dicyclohexylphosphine dans le cas de la préparation de la Josiphos. Les conditions opératoires sont en effet fonction de la nucléophilie de la dialkyl ou diarylphosphine utilisée ainsi que des paramètres stériques. Ici, la diphénylphosphine étant

moins nucléophile que la dicyclohexylphosphine, la réaction de substitution nécessite un apport énergétique plus important.

Le mélange est ainsi maintenu à 120°C durant 3 h, durée nécessaire à la disparition totale du substrat.

Après élimination de l'acide acétique, le brut réactionnel est analysé par RMN. Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ est présenté ci-dessous (Figure II-1).

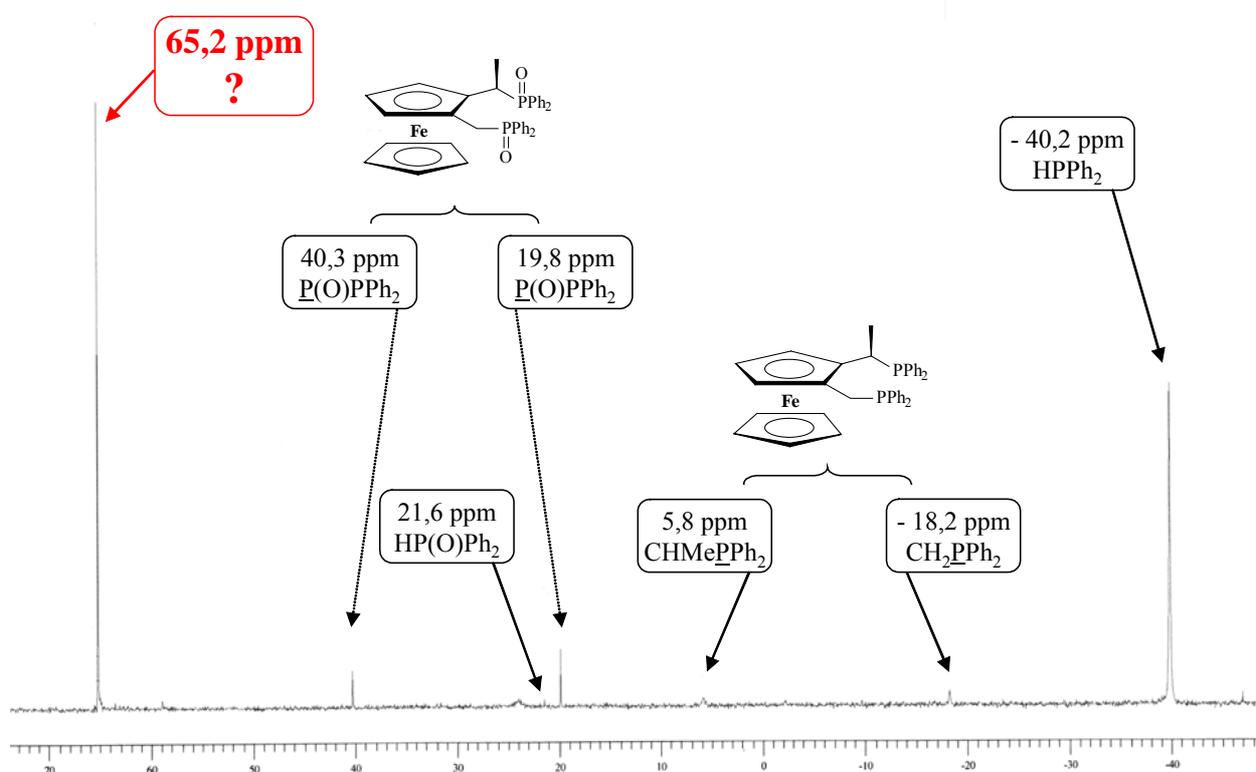


Figure II-1 : RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ du brut réactionnel de phosphinylation

Contrairement à nos attentes, le produit majoritaire de la réaction ne correspond pas à la diphosphine L1. En effet, l'information essentielle fournie par cette analyse est la présence d'un pic majoritaire vers 65 ppm à priori difficilement attribuable. Même si la RMN du phosphore n'est pas quantitative, la disproportion flagrante entre la surface de ce pic et celles des autres massifs indique, sans nul doute, qu'il représente le produit majoritairement formé au cours de la réaction.

Les autres massifs présents sur le spectre sont, pour leur part, aisément interprétables : d'une part car les analyses de la diphénylphosphine et de son oxyde purs sont réalisables et d'autre part, grâce à la comparaison des déplacements chimiques observés ici avec les informations recueillies dans la bibliographie pour des dérivés ferrocéniques comportant des fragments de structures semblables à ceux présents sur notre composé^{9,17,28,37}.

Le *tableau II-1* reprend, à titre indicatif, les valeurs des déplacements chimiques pour des phosphores portés par des carbones en α d'un noyau ferrocénique.

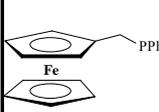
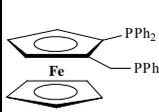
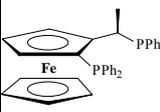
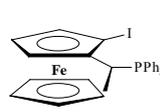
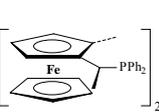
	HPPPh ₂					
δ (ppm) CHR <u>P</u> Ph ₂	-40,2	-11,8	-14,0	5,9	-	2,2
δ (ppm) CHR <u>P</u> (O)Ph ₂	21,6	29,0	-	-	34,4	35,6

Tableau II-1 : Déplacements chimiques en RMN ³¹P de quelques phosphines ferrocéniques

L'étude de ces données nous conduit ainsi aux attributions réalisées sur le spectre présenté ci-dessus. Outre le pic présent vers 65 ppm, ceux représentant la diphénylphosphine excédentaire et son oxyde sortant respectivement à - 40,2 et 21,6 ppm, nous relevons la présence de 4 autres pics. L'attribution de ces pics semble pouvoir être réalisée de la manière suivante : ceux à 5,8 et - 18,2 ppm sont attribués à la diphosphine recherchée tandis que ceux à 40,3 et 19,8 ppm correspondent probablement aux oxydes des phosphines greffées sur le composé ferrocénique. Ces attributions seront confirmées par les résultats ultérieurs. Par conséquent, la diphosphine (L1) recherchée n'est obtenue qu'en très faible proportion.

A ce stade, il nous faut poursuivre les investigations de façon à déterminer l'espèce pouvant correspondre au pic présent vers 65 ppm. Toutefois, avant d'entrer dans plus de détails, il est important de noter qu'un test préliminaire de synthèse, mettant en oeuvre le même protocole expérimental que celui utilisé ici, a été réalisé sur un mélange racémique de l'acétate de (*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthyle (*composé A Schéma II-24*). Ce composé de type aminoacétate est semblable à notre précurseur (I4), à la différence près qu'il

³⁷ N. J. Goodwin, W. Henderson, B. K. Nicholson, *Inorg. Chim. Acta.* **1999**, 295, 18 – 24.

ne présente que la chiralité plane et pas de carbone asymétrique (Schéma II-24). Dans ce cas, les seuls composés produits par la réaction ont été la diphosphine recherchée (B) et son oxyde (C). Les analyses RMN n'ont présenté aucun pic aussi déblindé que celui qui nous intéresse ici.

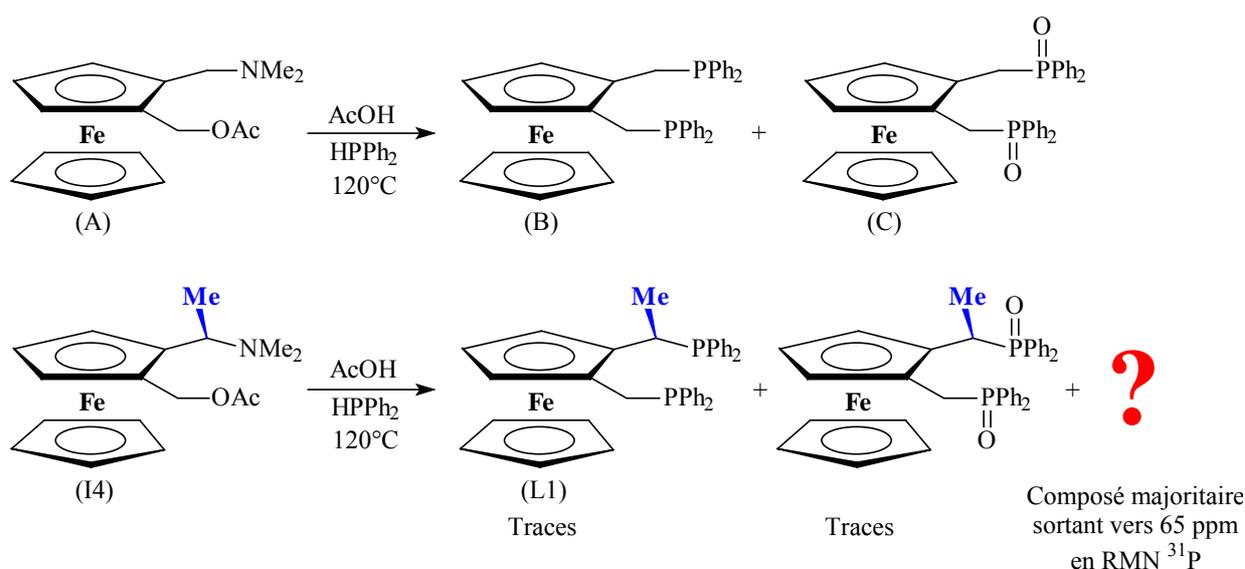


Schéma II-24 : Influence de la présence d'un substituant méthyle sur l'étape de phosphinylation

Il est important de préciser ici, que ces synthèses sont parfaitement reproductibles. La comparaison entre les résultats obtenus lors de la phosphinylation de l'acétate ferrocénique (A), ne présentant que la chiralité plane, et ceux observés avec notre précurseur (I4) (qui comporte en plus un carbone asymétrique) nous permet de déduire que la formation de la nouvelle espèce découle logiquement de la présence d'un méthyle supplémentaire, sur l'une des chaînes latérales, et des modifications électroniques ou stériques qui en découlent.

Une analyse du spectre du brut réactionnel obtenu en RMN du proton nous donne des informations complémentaires sur la structure probable du composé supposé majoritaire, qui devrait correspondre au pic sortant à 65 ppm en RMN du phosphore (Figure II-2).

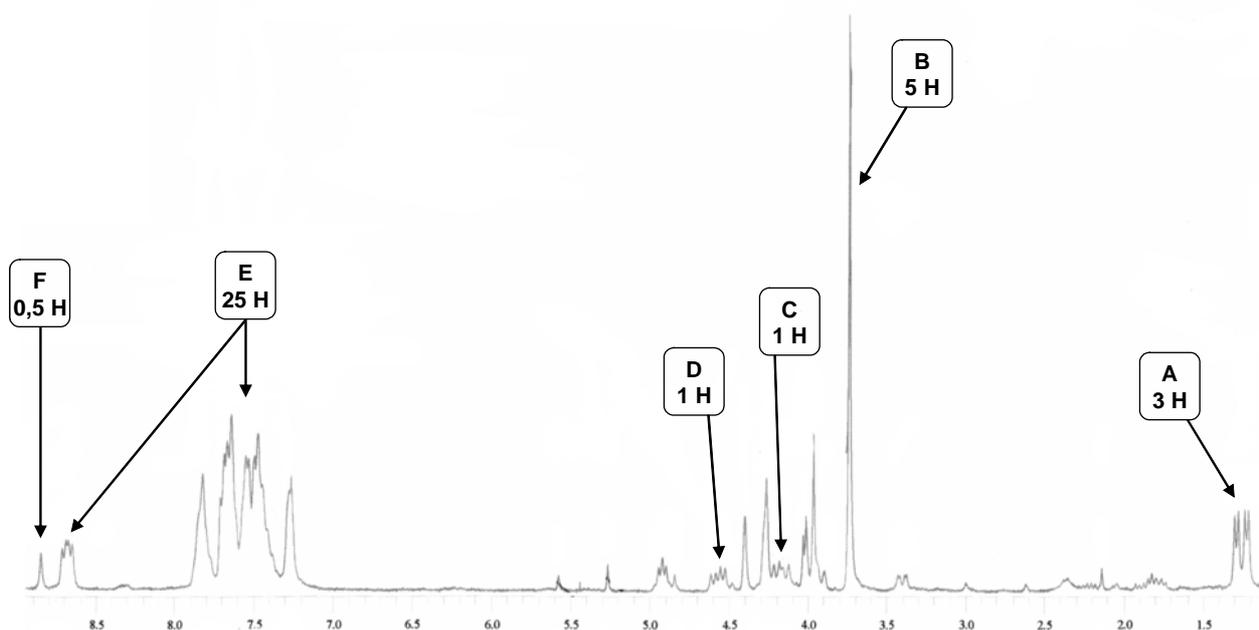


Figure II-2 : RMN ¹H du brut réactionnel de phosphinylation

Rappelons dans un premier temps que ce spectre correspond au brut réactionnel, nous devons donc y retrouver l'ensemble des produits formés suite à la synthèse.

La simple observation du graphique nous permet de réaliser plusieurs constatations essentielles. Tout d'abord, cette analyse nous confirme la disparition totale de l'acétate ferrocénique : cette dernière est caractérisée par l'absence de pics situés dans la zone avoisinant 2 ppm, celle où sortent les protons des groupements diméthylamino et acétate. Le petit nombre de massifs observables nous montre aussi que nous sommes en présence d'un minimum d'espèces, notamment d'espèces ferrocéniques. L'observation de la zone de déplacements chimiques compris entre 3,5 et 5 ppm montre un seul singulet important (noté B sur le spectre), caractéristique des 5 hydrogènes portés par un cyclopentadiényle non substitué d'un noyau ferrocénique. Ce pic est précédé de quelques pics un peu larges, représentant des protons plus déblindés, ceux d'un groupement cyclopentadiényle ferrocénique disubstitué. Même si les intégrations de ces derniers pics sont quelque peu élevées (ces pics en cachent peut être d'autres plus petits), l'ensemble semble toutefois caractériser une espèce unique. Cette dernière hypothèse se confirme lorsque l'on fait le lien entre les massifs de pics les plus représentatifs nommés de A à F sur le spectre.

Le massif A, centré à 1,25 ppm, est un doublet dédoublé intégré pour 3H relativement aux 5H attribués précédemment au singulet B. Il pourrait caractériser le méthyle du carbone asymétrique présent dans la molécule ; de plus sa multiplicité concorderait avec le greffage d'un atome de phosphore sur ce dernier carbone. Le phosphore présente en effet un spin $\frac{1}{2}$ et le couplage d'un tel atome avec un groupe de protons magnétiquement équivalents conduit donc au dédoublement du massif caractéristique de ces hydrogènes en RMN du proton. Le carbone asymétrique support du méthyle en question étant de type tertiaire, les protons du groupement méthyle couplent aussi avec celui porté directement par ce carbone, ce qui conduit à un second dédoublement du massif qui se présente ainsi sous la forme d'un doublet dédoublé. L'amine, présente sur la première chaîne latérale du précurseur aminoacétate (I4) impliqué, semble donc avoir effectivement été substituée par un groupement phosphoré.

Deux autres doublets dédoublés apparaissent respectivement à 4,17 et 4,51 ppm : ils sont notés C et D sur le spectre. La correspondance des constantes de couplage entre ces deux massifs, tous deux intégrés pour 1H, nous conduit à envisager de les associer aux hydrogènes diastéréotopiques portés sur la seconde chaîne latérale de notre structure. La multiplicité de ces massifs semble, une nouvelle fois, associer au dédoublement lié à l'homocouplage entre ces deux atomes un dédoublement lié à la présence d'un élément voisin phosphoré. Ici, l'acétate aurait donc été substitué par un groupement phosphoré.

Pour finir, la zone représentative des aromatiques comporte 25 hydrogènes : ceux des phosphines greffées sur le composé ferrocénique et ceux de la diphénylphosphine en excès ou n'ayant pas réagi. Le spectre ayant été réalisé sur le brut réactionnel, nous retrouvons exactement les 2,5 équivalents de dérivé phosphoré (par rapport au réactif ferrocénique) introduits en début de synthèse. Nous ne pouvons donc pas conclure quant au nombre de groupements diphénylphosphinylés greffés sur le dérivé ferrocénique. Le pic F représente le proton porté par l'atome de phosphore de la diphénylphosphine ou par son oxyde, son intégration ne nous fournit toutefois pas d'information quantitative.

A ce stade, nous avons interprété la quasi-totalité des pics les plus importants du spectre. Tout concorde alors pour nous amener à conclure quant à la présence, en plus de l'excès de phosphine, d'un dérivé ferrocénique largement majoritaire. Ce dérivé porte toujours les deux chaînes latérales initialement présentes sur le réactif ferrocénique et ces dernières

supportent maintenant un phosphore en lieu et place de l'amine et de l'acétate initialement présents. Ce ne peut donc qu'être ce composé qui est à l'origine du pic observé à 65 ppm en RMN du phosphore. De fait, deux hypothèses peuvent maintenant être émises : soit la molécule comporte deux phosphores magnétiquement équivalents, ce qui paraît peu probable, soit il faut envisager la réunion des deux chaînes latérales par un seul et même phosphore, ce qui conduit à un cycle et à un dérivé phosphoré ionique de type phosphonium comme suggéré schéma II-25.

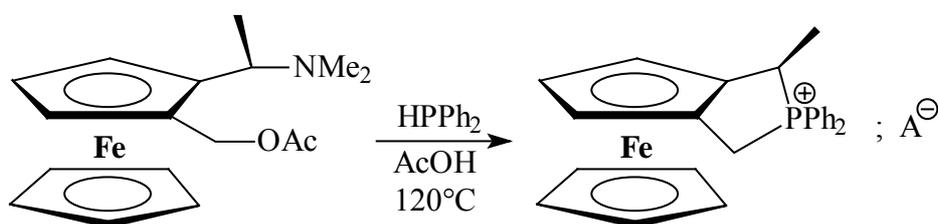


Schéma II-25 : Formation d'un sel de phosphonium

Afin de confirmer le bien fondé de l'une ou l'autre de nos hypothèses, l'analyse du produit formé, par spectrométrie de masse, devrait nous permettre de conclure quant à sa structure. De plus, un test d'oxydation par H₂O₂, des éventuelles phosphines portées par la molécule, n'a conduit à aucun changement dans le spectre RMN phosphore : le pic présent à 65 ppm l'est toujours après oxydation, ce qui conforte l'idée d'un composé de type phosphonium qui lui, ne s'oxyde pas comme cela aurait été le cas d'une phosphine.

Avant de passer l'échantillon en spectrométrie de masse, il est nécessaire d'éliminer l'excès de diphénylphosphine. Pour ce faire, une première précipitation du dérivé ferrocénique, réalisée dans l'éther de pétrole froid, permet l'élimination d'une grande part de la diphénylphosphine en excès, mais ce traitement n'est pas efficace à 100 %. Si notre hypothèse concernant une structure ionique est fondée, alors il y a de fortes chances pour que ce composé présente une certaine affinité pour les phases aqueuses, ce qui serait un bon moyen de purification. Le lavage à l'eau d'une solution concentrée du précipité recueilli précédemment solubilisé dans le dichlorométhane conduit effectivement à l'extraction du composé en question (prouvé par RMN phosphore de la phase aqueuse : un seul pic vers 65 ppm).

Le solide ainsi obtenu par évaporation de la phase aqueuse, de même que le mélange de composés contenus dans la phase organique sont analysés en électrospray avec un potentiel d'ionisation de 20 V (Figure II-3). Cette technique nous permet d'observer les signaux correspondant aux différents composés sans fragmentation.

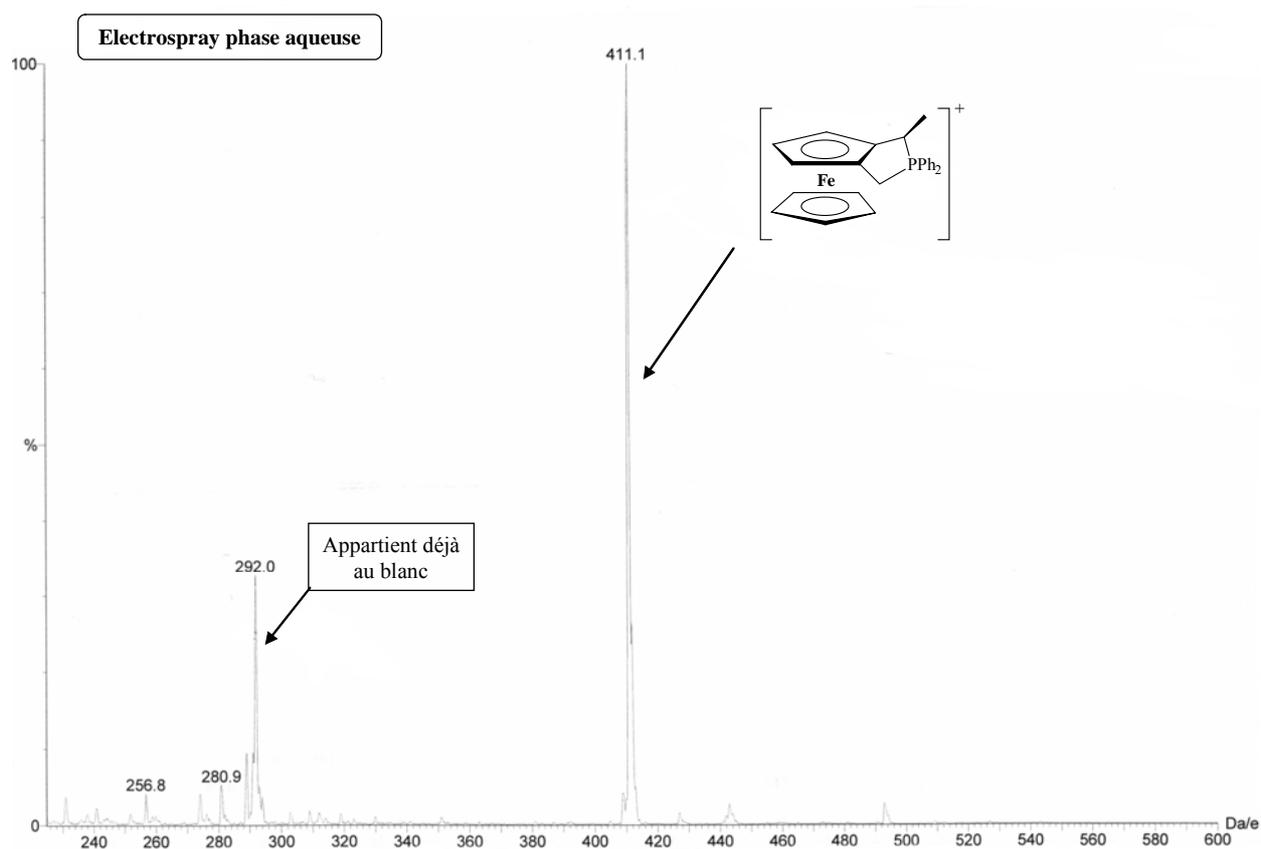


Figure II-3 : Analyse électrospray du solide issu de la phase aqueuse

Le spectre électrospray, en mode positif, du solide issu de l'évaporation de la phase aqueuse ne présente qu'un seul pic pour un $m/z = 411,1$. Cette valeur correspond exactement à la masse molaire du phosphonium envisagé. La présence d'un pic unique confirme que ce composé est bel et bien le seul qui ait été extrait du brut réactionnel vers la phase aqueuse et qu'il correspond donc à celui caractérisé par le pic sortant à 65 ppm en RMN du phosphore.

A ce stade, toutes les données (RMN ¹H, solubilité en phase aqueuse, masse molaire, caractère déblindé du signal en RMN ³¹P-¹H) concordent donc pour valider l'hypothèse selon laquelle le produit largement majoritaire, formé lors de la réaction de phosphinylation de l'acétate de (R,S)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthyle, est le sel de

phosphonium présenté ci-dessus. Des investigations ont par ailleurs été menées dans le but de déterminer la nature du contre ion de ce phosphonium, mais ni la RMN, ni les analyses électrospray en mode négatif ne nous ont permis de conclure quant à sa nature. Remarquons simplement que peu de possibilités sont envisageables, vu le peu de réactifs utilisés pour la synthèse et les purifications. Nous pouvons alors simplement imaginer la possibilité de trouver des anions de type acétate dans le milieu.

D'un point de vue mécanistique, la formation du phosphonium pourrait être imaginée de la manière suivante (*Schéma II-26*) : après substitution du groupement partant de la première chaîne latérale, par attaque de la phosphine, l'encombrement stérique et la conformation de la molécule seraient tels qu'une seconde molécule de diphénylphosphine ne pourrait pas attaquer. La réaction préférentielle serait alors intramoléculaire et conduirait à la substitution du groupement partant de la seconde chaîne latérale par le phosphore précédemment greffé sur la molécule. Ainsi, il y aurait cyclisation et formation du sel de phosphonium (*Schéma II-26*).

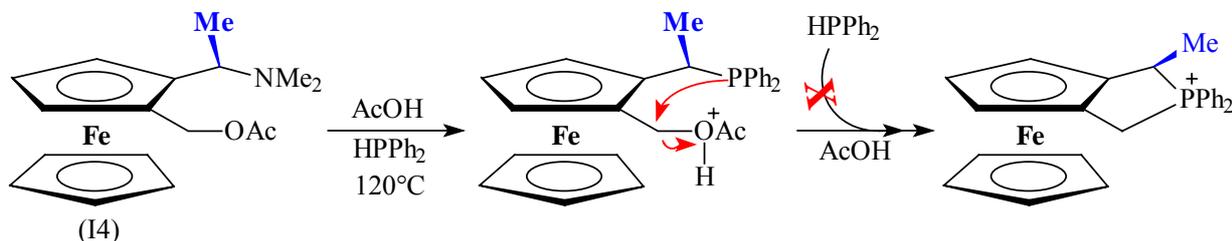


Schéma II-26 : Une explication possible de la formation préférentielle du sel de phosphonium

La différence de comportement observée (*Schéma II-24*) entre notre aminoacétate I4 et son équivalent (A) ne présentant que la chiralité plane peut de même être expliquée simplement. En effet, l'aminoacétate portant uniquement la chiralité plane ne forme que les produits attendus et aucun sous produit de type phosphonium n'a pu être observé. Les chaînes alkyles de ce précurseur ne comportent pas de substituant, elles présentent donc une mobilité plus grande et un encombrement stérique au voisinage des centres réactionnels nettement plus faible que dans le cas du composé I4. Ainsi, la réaction de cyclisation intramoléculaire n'est pas favorisée par une conformation bloquée de la molécule et une seconde molécule de diphénylphosphine peut venir se greffer.

L'analyse électrospray des composés contenus dans la phase organique a aussi été réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus.

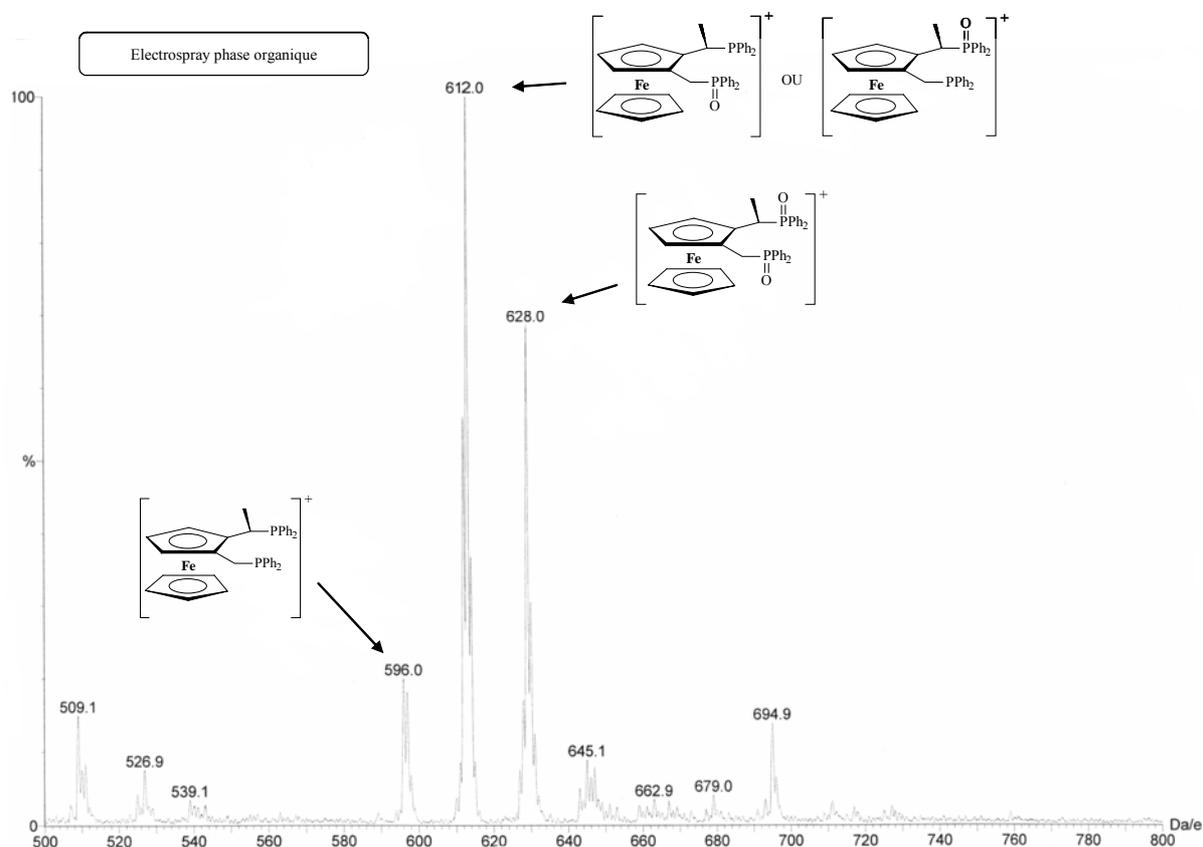


Figure II-4 : Analyse électrospray des composés issus de la phase organique

Ce spectre de masse confirme les interprétations réalisées sur la RMN ^{31}P du brut réactionnel. Nous retrouvons ainsi des $m/z = 628$, 612 et 596 qui correspondent respectivement à la masse molaire de la diphosphine souhaitée mais totalement oxydée, à la masse molaire de cette même diphosphine mais partiellement oxydée sur l'un ou l'autre des phosphores et à la masse molaire du ligand ferrocénique diphosphinylé recherché.

Une attention toute particulière a été portée au pic de $m/z = 596$, celui de la diphosphine ferrocénique. Nous avons notamment étudié la fragmentation sélective de ce composé qui fournit le spectre présenté *figure II-5* et qui confirme bien la présence des deux groupements diphénylphosphino, donc la structure de la (*R,R*)-2-[1-(diphénylphosphino)-éthyl]ferrocénylméthylidiphénylphosphine.

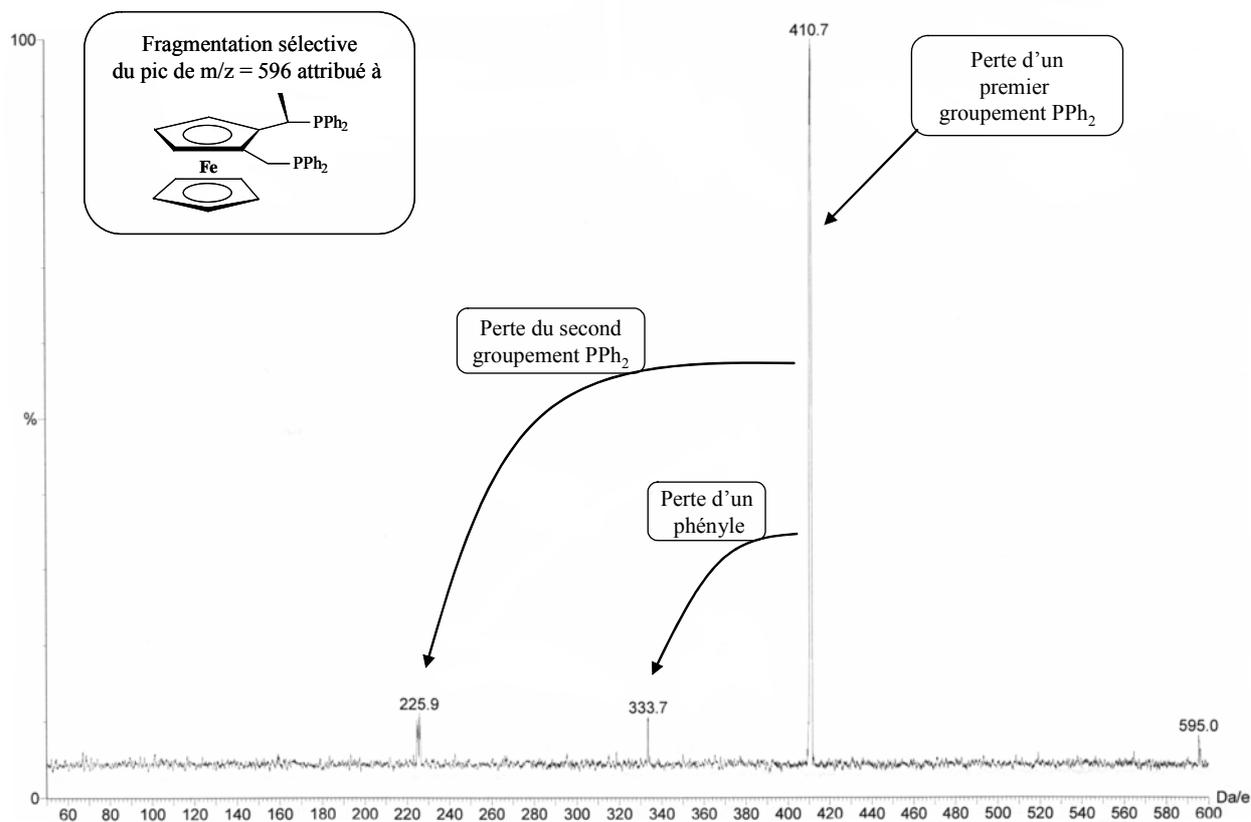


Figure II-5 : fragmentations sélectives du composé de $m/z = 596$

Le protocole choisi pour la phosphinylation fournit la diphosphine ferrocénique recherchée mais comme produit minoritaire de la réaction. Il convient donc d'essayer de modifier ce mode opératoire de manière à voir s'il est possible de tenter de limiter la formation du sel de phosphonium majoritaire, mais aussi d'éviter l'oxydation de la diphosphine formée.

1.2.1.2. Phosphinylation : optimisations

1.2.1.2.1. Optimisation du mode opératoire

Différents essais d'optimisation et de variation des conditions de température et de temps de réaction ont été réalisés, mais il s'avère indispensable de maintenir un chauffage avoisinant les 120°C durant 3h pour obtenir un résultat satisfaisant. L'augmentation de la quantité de diphénylphosphine, de 2,5 à 10 équivalents par rapport à l'aminoacétate, visant à

favoriser la réaction intermoléculaire en milieu plus concentré n'apporte pas de gain substantiel et, quelles que soient les modifications réalisées, le phosphonium reste toujours le produit majoritairement formé.

Les développements les plus efficaces ont alors consisté en une modification des traitements et du matériel de façon à éviter l'oxydation des phosphines et à éliminer proprement, du brut réactionnel, le phosphonium (par solubilisation en phase aqueuse), ainsi que l'excès de diphénylphosphine, sans perdre trop de produit. Les paragraphes suivants décrivent quelles sont ces modifications et quelle est leur efficacité. Grâce à une meilleure purification et à l'absence d'oxydes, il nous sera aussi possible de quantifier les rendements.

Le montage utilisé pour le reflux est maintenant essentiellement soudé plutôt qu'assemblé et rendu étanche par de la graisse. L'élimination de l'acide acétique s'effectue, sans insister, par évaporation sous vide de la rampe tant que le mélange est chaud, puis les dernières traces d'acide sont éliminées par lavage du brut réactionnel au moyen d'une solution concentrée en carbonate de potassium et préalablement dégazée. Toutes les extractions sont réalisées à l'aide d'une ampoule isobare et de tubes de Schlenk placés sous azote.

En terme de purification, l'excès de diphénylphosphine, le phosphonium et les impuretés ne peuvent pas être éliminés sur colonne de gel de silice ou par précipitation sélective. En effet, le sel de phosphonium est relativement soluble dans l'eau, mais il ne l'est pas dans la solution concentrée en carbonate et semble aussi préférer la phase organique lorsque celle-ci est concentrée en diphénylphosphine, comme c'est le cas ici (sa présence en phase aqueuse est facilement détectable à cause de sa couleur jaune caractéristique). De même que précédemment, des essais de précipitation sélective ont été réalisés mais ils présentent l'inconvénient d'être longs et délicats à réaliser en milieu inerte, de ne pas être très efficaces et de conduire à la perte d'une grande quantité de produits. En fait, la diphénylphosphine est soluble dans quasiment tous les solvants organiques, et le dérivé ferrocénique phosphinylé semble soluble dans tout solvant dès lors que celui-ci contient suffisamment de diphénylphosphine. Enfin, toute tentative de purification sur colonne de gel de silice est restée infructueuse quel que soit le mélange éluant employé, car la diphénylphosphine traîne beaucoup sur la colonne et tous les composés séparés contiennent systématiquement une quantité non négligeable de cette phosphine. Tant que nous n'avons pas pu isoler la

diphosphine ferrocénique, le temps de passage sur la colonne peut de plus être considéré comme un facteur d'oxydation potentiel du produit.

La solution à ces problèmes de purification peut alors venir d'une modification des propriétés respectives de la diphénylphosphine et de la diphosphine ferrocénique synthétisée qui permettra de les rendre plus facilement différenciables et manipulables. Le choix s'est ainsi tout naturellement porté vers la protection des groupements phosphinylés qui rendra les phosphines insensibles à l'oxygène de l'air et bloquera le doublet non liant du phosphore.

I.2.1.2.2. Choix d'une méthode de protection

Trois grands types de protection des phosphines sont couramment utilisés, il s'agit de l'oxydation, de la formation d'une thiophosphine et de la complexation de l'atome de phosphore par un borane. Voyons alors laquelle de ces trois protections est la plus compatible avec nos synthèses.

o Les oxydes de phosphines

Les oxydes de phosphines ($R_3P=O$) sont des protections intéressantes dans le cas de phosphines facilement oxydables, généralement des phosphines primaires et secondaires, mais pas exclusivement. L'oxydation peut être réalisée par réaction de la dite phosphine en présence d'une solution aqueuse d' H_2O_2 . Cette méthode est d'ailleurs l'une des étapes intermédiairement utilisée dans la synthèse des ligands de type TRAP (*Schéma II-27*)^{16,18}. Dans ce cas, l'oxydation est quantitative et rapide (réaction conduite à $0^\circ C$ en 5 min).

La réduction des oxydes est, quant à elle, réalisée en présence de trichlorosilane ($HSiCl_3$)^{16,18}.

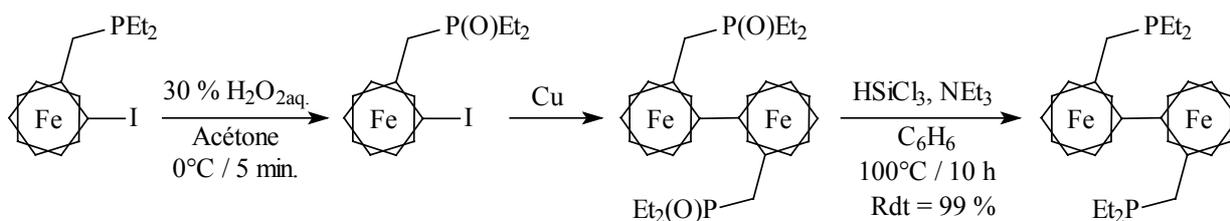


Schéma II-27 : Protection des phosphines par oxydation lors de la synthèse de l'EtTRAP-H

La déprotection est ici menée à 100°C durant 10 h ; ceci correspond à des conditions relativement dures que nous préférierions éviter si possible. De plus, l'utilisation du trichlorosilane en excès conduit, suite à l'hydrolyse finale, à la libération d'HCl dans le milieu qui peut être nuisible pour certains dérivés ferrocéniques pas toujours très stables dans ces conditions.

Outre le trichlorosilane, il est aussi possible d'utiliser des composés comme le diphenylsilane³⁸, le phénylsilane ou le polyméthylhydrosilane (PMHS) en association avec l'isopropoxyde de Titane (IV)³⁹ pour réaliser la réduction de ces oxydes de phosphines.

Notons enfin que les oxydes de phosphines sont de bons intermédiaires pour la synthèse de phosphores chiraux.

o Thiophosphines

La protection des phosphines sous forme de thiophosphines peut aussi être mise en œuvre ; elle est souvent employée lors de la synthèse d'auxiliaires chiraux phosphorés. La synthèse de ces thiophosphines s'effectue généralement en présence de soufre solide en suspension dans le solvant organique. Nombre de solvants peuvent d'ailleurs être utilisés (Toluène, THF, acétonitrile, ...). Cette protection reste toutefois peu développée avec les dérivés ferrocéniques. Par ailleurs, ces mêmes composés, protégés par le soufre, sont toujours présentés tels quels, sans déprotection ultérieure⁴⁰.

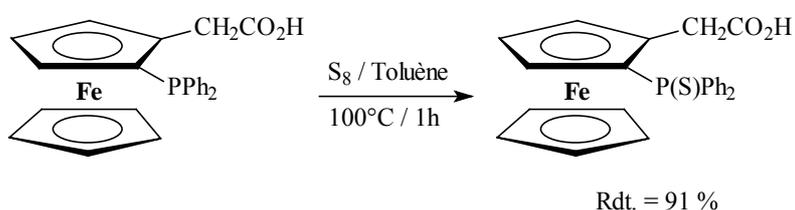


Schéma II-28 : Protection d'une phosphine ferrocénique sous forme de thiophosphine

³⁸ K. L. Marsi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4724 – 4729.

³⁹ T. Coumbe, N. J. Lawrence, F. Muhammad, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 625 – 628.

⁴⁰ P. Stepnicka, I. Cisarova, *Organometallics* **2003**, *22*, 1728 – 1740.

Des méthodes de déprotection peuvent, malgré tout, être envisagées par l'intermédiaire d'une réaction d'oxydoréduction de surface sur le Nickel de Raney⁴¹. L'inconvénient d'un tel système réside essentiellement dans la manipulation du Nickel de Raney, qu'il faudra préalablement laver afin d'éliminer le solvant dans lequel il est vendu (eau), pour l'utiliser en suspension dans l'acétonitrile par exemple. De plus, il reste à vérifier que cette méthode est effectivement efficace sur des dérivés ferrocéniques semblables aux nôtres.

o phosphinoboranes

Le dernier type de protection souvent employée est la complexation de l'atome de phosphore avec le borane. Cette protection est la plus couramment rencontrée pour les phosphines ferrocéniques (*Schéma II-29*)^{25a,27}.

La complexation est ici aisément réalisée par réaction de la phosphine libre en présence d'un excès de borane complexé par le diméthylsulfure en solution dans le THF à température ambiante.

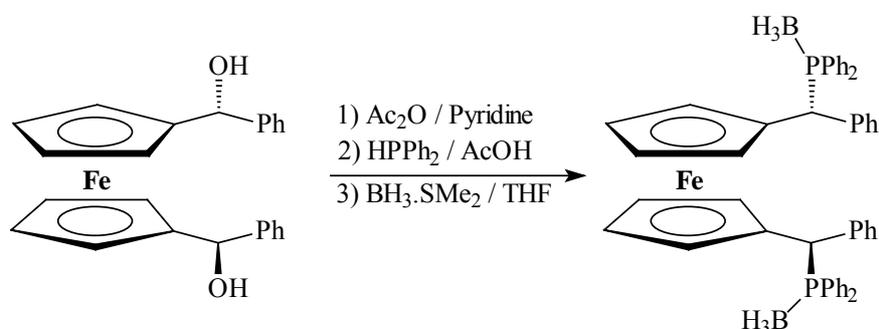


Schéma II-29 : Exemple de protection d'une phosphine ferrocénique sous forme de phosphinoborane

Cette protection se montre notamment très stable en milieux oxydants et les phosphinoboranes permettent aussi la préparation de phosphines porteuses de centres stéréogéniques phosphorés (*Schéma II-30*)⁴².

⁴¹ S. R. Gilbertson, C. W. Chang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8424 – 8431.

⁴² U. Nettekoven, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, M. Widhalm, A. L. Spek, M. Lutz, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3996 – 4004.

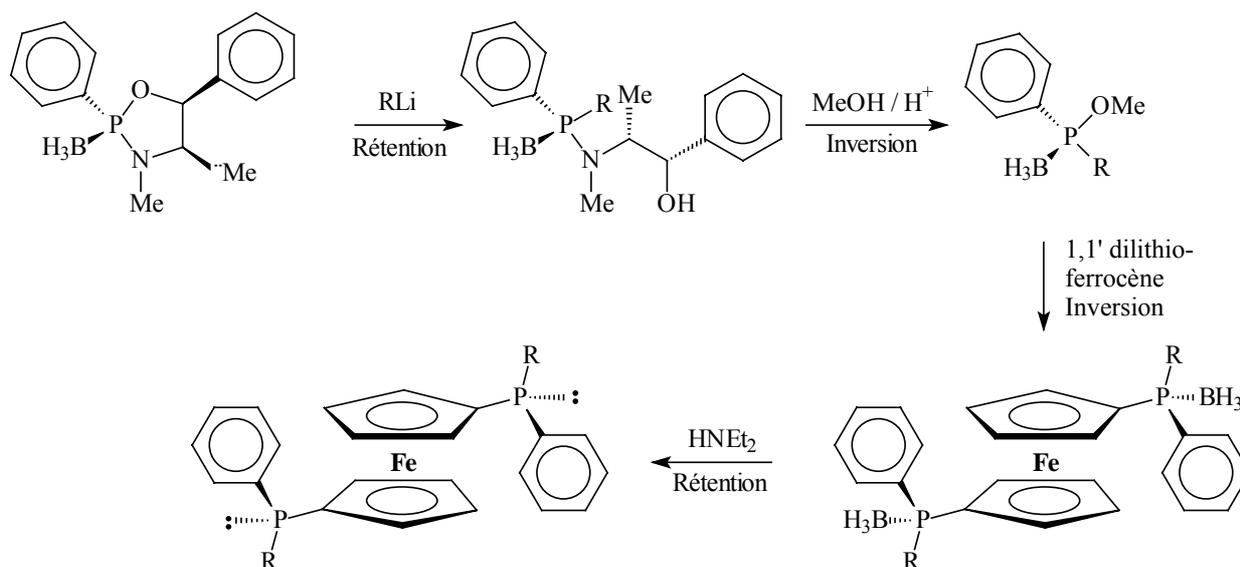


Schéma II-30 : Exemple d'une synthèse de phosphores chiraux

En terme de déprotection, l'échange avec une amine secondaire utilisée en large excès, telle que la diéthylamine ou la morpholine⁶, est généralement la solution retenue. La réaction peut ainsi être conduite à terme en quelques heures et à température ambiante. La déprotection s'effectue de manière sélective, comme le montre l'exemple précédent, et permet ainsi l'obtention des phosphores chiraux libres. Dans le cas où l'utilisation d'une amine secondaire en excès serait incompatible avec certains autres groupes fonctionnels présents sur la molécule à déprotéger, le DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) peut aisément remplacer ces amines et s'avère être un excellent agent déprotecteur⁴³.

Un tel système est très avantageux car, d'une part, il permet l'introduction simple et rapide de la protection et d'autre part, la méthode de déprotection est elle-même tout aussi simple, rapide, très douce et efficace. Cette protection suffisamment stable semble alors toute indiquée au vu de nos besoins. Un seul inconvénient est toutefois à noter⁴⁴ : lorsqu'un tel système est mis en œuvre en présence de dérivés ferrocéniques porteurs de certains groupes fonctionnels (notamment carbonylés) ou de chaînes latérales de type –CHR-(groupe fonctionnel), il peut y avoir réduction des groupements carbonylés par le borane ou formation

⁴³ a. H. Brisset, Y. Gourdel, P. Pellon, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4523 – 4526 ; b. D. Moulin, C. Darcel, S. Jugé, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 4729 – 4743.

⁴⁴ L. Routaboul, J. Chiffre, G. G. A. Balavoine, J.-C. Daran, E. Manoury, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637 - 639, 364 – 371.

de produits indésirables de type FcCH_3 . Ceci ne posera toutefois aucun problème dans notre cas : aucune de ces fonctions n'est présente sur les diphosphines ferrocéniques à protéger.

Enfin, cette protection sous forme de phosphinoboranes présente un intérêt tout particulier qui réside dans la possibilité d'envisager, pour la préparation de réactions catalytiques, la déprotection de la phosphine (ici le ligand de la réaction) *in situ* lors de la préformation du précurseur catalytique organométallique (il s'agit d'ajouter, dans cette étape, l'agent déprotecteur en plus de l'espèce organométallique et de la diphosphine protégée). Ainsi, une étape préalable de déprotection du ligand, protégé pour les besoins de sa synthèse, ne serait pas toujours obligatoire^{43a,45}. Cette méthode de protection des phosphines, sous forme de phosphinoboranes, est donc choisie pour la protection de nos diphosphines ferrocéniques.

I.2.1.2.3. Protection

Le brut réactionnel débarrassé de l'acide acétique est donc directement engagé dans l'étape de protection par le borane. Après optimisation des conditions, la réaction est réalisée en une heure, à température ambiante, par réaction du complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ à 2M dans le THF à raison de 2 équivalents par atome de phosphore initialement introduit.

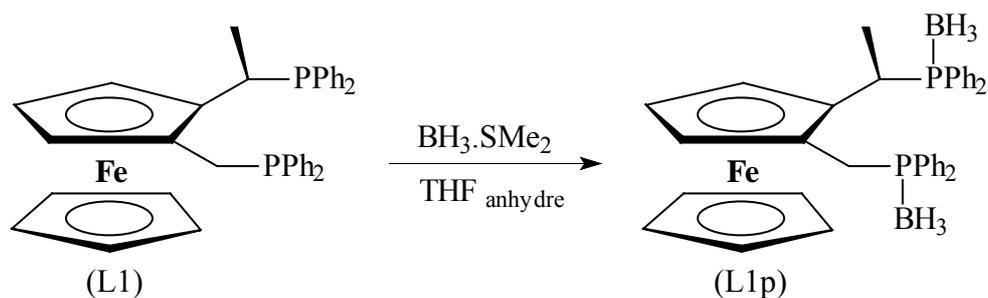


Schéma II-31 : Réaction de protection de la diphosphine L1 par le borane

L'hydrolyse de la solution va alors conduire à l'élimination du sel de phosphonium ferrocénique en phase aqueuse, tandis que la diphénylphosphine, son oxyde et les autres composés ferrocéniques restent dans la phase organique. Ici, le sel de phosphonium apparaît

⁴⁵ C. Darcel, E. B. Kaloun, R. Merdès, D. Moulin, N. Riegel, S. Thorimbert, J. P. Genêt, S. Jugé, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 333 – 343.

effectivement soluble dans la phase aqueuse qui se colore en jaune et les analyses RMN prouvent sa disparition de la phase organique au profit de la phase aqueuse.

La séparation des composés présents en phase organique peut maintenant être efficacement effectuée sur colonne de gel de silice sans risquer l'oxydation des phosphines. Une première élution, n'utilisant que de l'éther de pétrole, permet la parfaite élimination de la diphénylphosphine protégée et de son oxyde, puis une légère augmentation de la polarité du mélange éluant, obtenue par adjonction d'éther diéthylique, permet de faire migrer la diphosphine ferrocénique protégée recherchée (L1p).

En conclusion, l'optimisation des méthodes de travail, ainsi que la protection des phosphines nous ont permis d'éviter toute oxydation de la diphosphine ferrocénique (L1) finalement obtenue pure et sous sa forme protégée (L1p) avec un rendement de 17 % (calculé depuis l'aminoacétate). D'après la littérature, nous pouvons supposer le rendement de l'étape de protection supérieur à 90 %. Ainsi, le faible rendement global observé et la conversion totale de l'aminoacétate, associés au fait qu'aucun sous produit n'est récupéré en quantité non négligeable lors de la purification, nous conduisent à conclure que la réaction est sélective et génère toujours le sel de phosphonium comme composé largement majoritaire.

Les tentatives de modifications des conditions réactionnelles, en vue d'un déplacement de la sélectivité en faveur de la diphosphine, ayant toutes échouées, il nous faut alors rechercher un autre schéma réactionnel.

I.2.2. Autres schémas réactionnels

I.2.2.1. Analyse rétrosynthétique

Différentes possibilités de modifications du schéma réactionnel s'offrent à nous. Une solution à analyser peut être le remplacement des fonctions amines et acétates par des groupements partants qui permettraient l'emploi de conditions réactionnelles plus douces. La recherche d'un mode opératoire totalement différent, dans lequel la substitution de ces groupements serait plus aisée, est une autre possibilité. D'un autre point de vue, puisque l'introduction des deux groupements phosphorés ne s'effectue pas correctement en une seule

étape, il est alors possible d'envisager de réaliser la synthèse en deux étapes, voire même d'imaginer une première phosphinylation, puis l'introduction par la suite de la seconde chaîne, éventuellement même déjà porteuse d'une fonction phosphine. Ces différentes possibilités sont rassemblées ci- dessous (Schéma II-32).

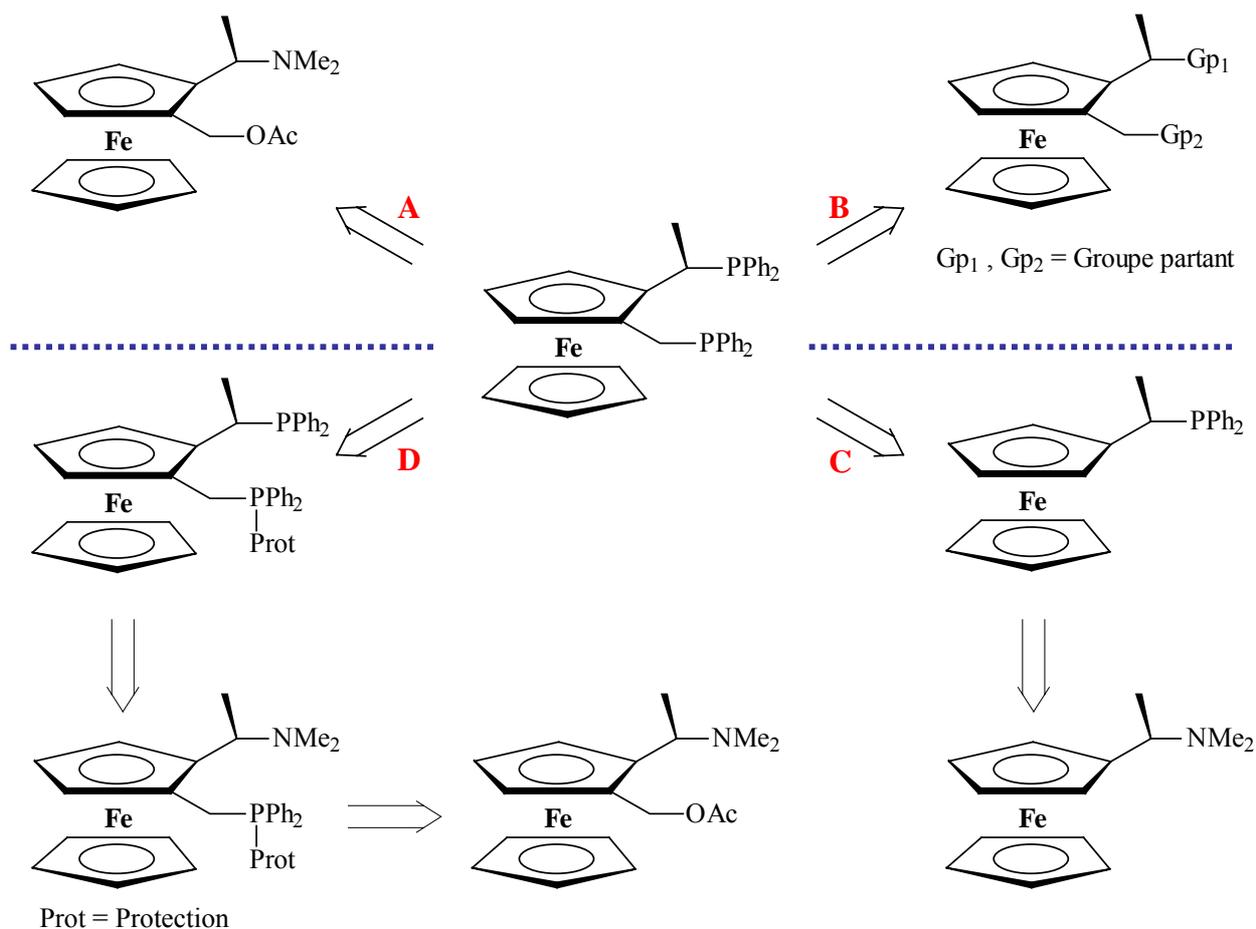


Schéma II-32 : Phosphinylation : analyse rétrosynthétique

La voie A est non seulement celle que nous venons de décrire mais aussi celle qui découle directement de l'étude bibliographique. La réaction de phosphinylation mise en œuvre ici a donc été très largement étudiée et il paraît difficile de trouver d'autres conditions réactionnelles plus favorables.

La voie B prend en compte l'idée du remplacement des fonctions amine et acétate par des groupements partants plus adaptés ou induisant d'autres conditions réactionnelles. Ainsi, il est possible d'envisager l'utilisation de deux groupements partants identiques : dans ce cas, soit deux acétates, soit deux amines, soit deux fonctions réputées pour mener à de meilleurs

groupements partants que les précédents. Les deux premières possibilités ne devraient pas apporter un bénéfice important, sauf à trouver un réactif permettant de remplacer l'acide acétique à 120°C par des conditions beaucoup plus douces, limitant ainsi la formation du phosphonium. La question de l'utilisation d'excellents groupements partants comme les tosyloxy par exemple a déjà été soulevée à la fin du chapitre concernant l'étude bibliographique sur la synthèse de phosphines ferrocéniques, mais il est connu que les dérivés ferrocéniques portant des groupements de ce type sont très instables. Cette voie n'est donc pas non plus une solution efficace pour obtenir la diphosphine ferrocénique recherchée de manière sélective et avec un rendement élevé. Toutefois, il reste peut être une investigation intéressante à mener avant d'abandonner totalement cette voie B. En effet, il ne faut pas oublier les propriétés spécifiques liées à la position α par rapport au noyau ferrocénique. Cette particularité est à garder en mémoire, mais nous y reviendrons un peu plus tard juste après avoir discuté de la pertinence des deux dernières voies suggérées.

Les voies C et D peuvent être une solution de secours mais elles introduisent des étapes supplémentaires qu'il est toujours bon d'éviter. La voie C consisterait à substituer directement l'amine portée par l'amine de Ugi par une phosphine, puis à greffer en ortho sur le ferrocène la seconde chaîne latérale portant déjà, ou non, la deuxième phosphine. La voie D conserve le précurseur ferrocénique disubstitué sur lequel nous grefferions une première phosphine de manière sélective avant de la protéger de façon à ce que la réaction intramoléculaire de formation du phosphonium ne soit plus possible lors de la seconde étape de phosphinylation.

Des tests, visant à développer ces deux dernières voies, ont été effectués mais ils ne seront pas présentés dans ce chapitre, car ils sont plus à mettre en rapport avec les études réalisées en vue de l'introduction de deux groupements phosphorés différents : études qui seront explicitées par la suite (*chapitre 3*). Notons juste qu'elles ne constituent pas une méthode efficace et n'apportent pas de solution pour la synthèse de la diphosphine portant deux groupements phosphorés identiques : soit les couplages ne s'effectuent pas, soit seuls sont obtenus des produits de dégradation.

Les voies C et D ne constituant pas des solutions satisfaisantes, revenons alors à l'idée la plus prometteuse que nous avons suggérée, à savoir analyser plus en détail les possibilités

offertes par la position α par rapport au noyau ferrocénique. Cette étude sera réalisée non plus en terme de groupements partants, mais en terme de méthodes de synthèse à développer sur la base de la stabilité particulière d'un carbocation situé en cette position.

Le processus de substitution nucléophile basé sur cette propriété a été largement développé, mais utilise des conditions relativement dures et notamment, dans notre cas, un milieu acide acétique concentré à chaud (entre 80°C et 120°C). Ici, les substitutions sont de type SN_1 et le carbocation transitoirement formé est considéré comme un intermédiaire réactionnel. Des études plus anciennes ont néanmoins montré qu'il est suffisamment stable pour pouvoir être synthétisé en tant que tel, même isolé. Toutefois, ces travaux se sont plus intéressés à la caractérisation du dit cation et à l'étude de sa stabilisation par les orbitales d du fer^{46,47} qu'à ses potentialités en tant que réactif à part entière pour la synthèse. Cette possibilité semble d'ailleurs avoir été un peu oubliée depuis.

I.2.2.2. Valorisation des propriétés des carbocations α

I.2.2.2.1. Bibliographie

L'utilisation de tels cations stabilisés est simplement suggérée dans le livre de Togni et de Hayashi intitulé *Ferrocenes* pour la synthèse d'amines à partir des alcools ferrocéniques correspondants⁴⁸. Ces derniers indiquent simplement que la préparation des amines ferrocéniques⁴⁹, outre l'utilisation de la méthode classique de substitution sur des composés covalents, peut être envisagée directement à partir de l'alcool ferrocénique par l'intermédiaire de sels sous forme de tétrafluoroborate⁴⁹, d'hexafluorophosphate⁵⁰ ou de perchlorate⁵¹ (*Schéma II-33*).

⁴⁶ E. A. Hill, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3840 – 3846.

⁴⁷ E. A. Hill, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4216 – 4221.

⁴⁸ A. Togni, T. Hayashi, in *Ferrocenes* (Weinheim: VCH, 1995), 188 – 190.

⁴⁹ S. Allenmark, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *4*, 371 – 374.

⁵⁰ G. Ortaggi, R. Marcec, *Gazz. Chim. Ital.* **1979**, *109*, 13 – 17.

⁵¹ V. I. Boev, A. V. Dombrovskii, *Zh. Obshch. Khim* **1980**, *50*, 2520 – 2525.

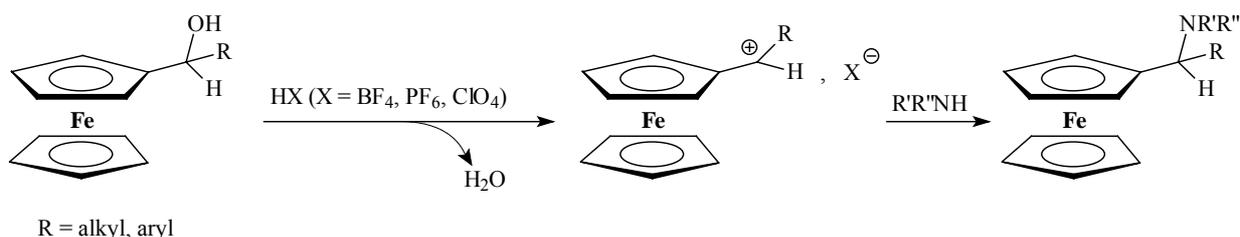


Schéma II-33 : Formation des ions ferrocényliums

Allenmark a particulièrement étudié le cas des sels de tétrafluoroborate^{49,52} et a montré qu'en l'absence de nucléophile présent dans le milieu, il est possible d'isoler le carbocation ferrocénique sous forme d'un solide suffisamment stable. L'introduction de nucléophiles habituellement rendus non réactifs par protonation (amine, ion CN⁻) lors des réactions classiques (réalisées sur les alcools ferrocéniques en milieu acide) est ainsi possible. Cette voie de synthèse peut se résumer simplement de la manière suivante (*Schéma II-34*) : le carbocation ferrocénique (II) est rapidement formé par réaction, à température ambiante, de l'alcool (I) solubilisé dans l'éther diéthylique anhydre en présence d'un léger excès d'anhydride acétique et d'un large excès d'acide tétrafluoroborique. Le sel (II), formé de manière quantitative et insoluble dans l'éther, est alors aisément récupéré par filtration, sous la forme d'un précipité de cristaux sombres. Son exposition à l'air est néanmoins à éviter. Toute trace d'acide étant maintenant éliminée, le composé ionique pur peut alors être placé en présence de diméthylamine, d'ammoniaque ou encore de cyanure de sodium en solution dans le dichlorométhane. La coloration violette très sombre, caractéristique du cation ferrocénique, disparaît ainsi immédiatement au profit d'une coloration orangée. Les amines (III) ou le nitrile (IV) sont ainsi synthétisés avec des rendements supérieurs à 90 %, comme le montre le *tableau II-2*.

⁵² S. Allenmark, K. Kalen, A. Sandblom, *Chem. Scr.* **1975**, 7, 97 – 101.

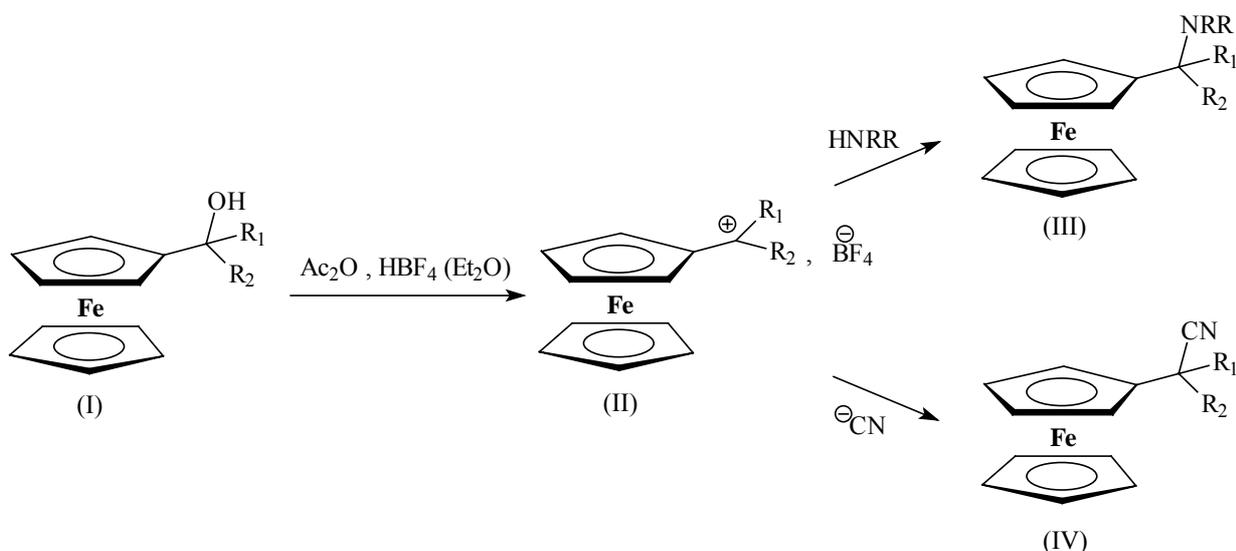


Schéma II-34 : synthèse d'amines et de nitriles à partir du carbocation isolé

R_1	R_2	Sel	Réactif	Rendement global (%)
C_6H_5	C_6H_5	(IIa)	NH_3	95
			HNMe_2	98
			NaCN	98
C_6H_5	H	(IIb)	HNMe_2	95
			NaCN	90
CH_3	H	(IIc)	HNMe_2	94

Tableau II-2 : Rendements de la synthèse d'amines et de nitriles réalisée à partir du carbocation isolé

Pour l'heure, cette méthode semble efficace pour la synthèse d'amines et de nitriles à partir d'alcools ferrocéniques. Le protocole expérimental, nettement moins agressif que celui que nous avons utilisé précédemment, fait de cette voie de synthèse une bonne solution à tester pour l'obtention de nos diphosphines. Plusieurs interrogations restent toutefois à lever : le couplage d'une phosphine se fera-t-il aussi bien que celui d'une amine, le phosphonium se formera-t-il toujours dans ces conditions, mais aussi et surtout, est-il possible de réaliser des réactions stéréosélectives lorsque le cation est isolé ? Le carbocation est certes stabilisé et la rétention de configuration (dans le cas d'un alcool chiral) n'est plus à démontrer lorsque le nucléophile est directement présent dans le milieu, comme c'est le cas classiquement, mais

qu'en est-il lorsque le carbocation est synthétisé dans un premier temps et en l'absence de tout nucléophile, comme c'est le cas des sels IIb et IIc ?

Cette même équipe a décrit, un an plus tard,⁵² la première étude sur la formation d'un tétrafluoroborate d'un carbocation ferrocénique issu d'un alcool chiral optiquement pur. Ils ont en fait étudié plus en détail le cas des composés IIb et IIc précédemment cités. Ces travaux ont montré que les alcools ferrocéniques optiquement purs peuvent être traités de la sorte et conduire à d'autres composés eux-mêmes optiquement purs avec simplement une possible, mais faible, perte de pureté optique.

Excepté le temps de vie du carbocation qui est ici isolé, ces réactions n'échappent pas aux règles émises par Ugi qui expliquent la rétention de configuration lors des réactions de substitution nucléophile sur le carbone α . Ainsi, l'élimination d'eau de même que l'approche du nucléophile se déroulent par le processus préférentiel qui suit la direction *exo* tandis que la barrière de rotation autour de la liaison exocyclique carbone - carbone limite considérablement toute possibilité de racémisation.

Turbitt et Watts ont aussi été parmi les premiers à démontrer, en 1973, que l' α -ferrocényléthanol ne subit qu'une racémisation relativement faible dans l'acide trifluoroacétique, même à 50°C, et ce en dépit du fait qu'il soit, dans ces conditions, presque totalement transformé en carbocation ferrocénique⁵³. Ils ont aussi montré que dans ce milieu, les hydrogènes du groupement méthyle du cation ne subissent pas d'échange H - D ; l'interconversion entre les deux formes possibles du cation, à l'origine de la racémisation, ne s'effectue donc pas dans ce cas par un mécanisme de déprotonation - reprotonation incluant le passage par un vinylferrocène.

De même, si le milieu réactionnel utilisé ici (acide tétrafluoroborique) permet d'éviter tout processus compétitif d'élimination, toute possibilité de racémisation liée au passage par un intermédiaire vinylique est à exclure. Le seul facteur pouvant induire une perte de la pureté optique est alors directement lié à la liberté de rotation autour de la liaison C - C exocyclique, mais la stabilisation du carbocation semble suffisante pour qu'il ait une durée de vie convenable et que la barrière de rotation autour de cette liaison soit suffisamment élevée. De

⁵³ T. D. Turbitt, W. E. Watts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 182 - 183.

plus, la stabilisation semble fortement dépendre du solvant, du contre ion et le choix du dichlorométhane comme solvant et du contre ion tétrafluoroborate paraît être une excellente combinaison.

Cette méthode de synthèse, qui semble très prometteuse, n'a pourtant été que peu développée pour la formation d'autres types de dérivés ferrocéniques. Un article décrit toutefois son utilisation pour la synthèse d'une phosphine portée par une chaîne latérale greffée sur un phosphaférocène. La stéréosélectivité de la réaction a là aussi été étudiée⁵⁴ (Schéma II-35).

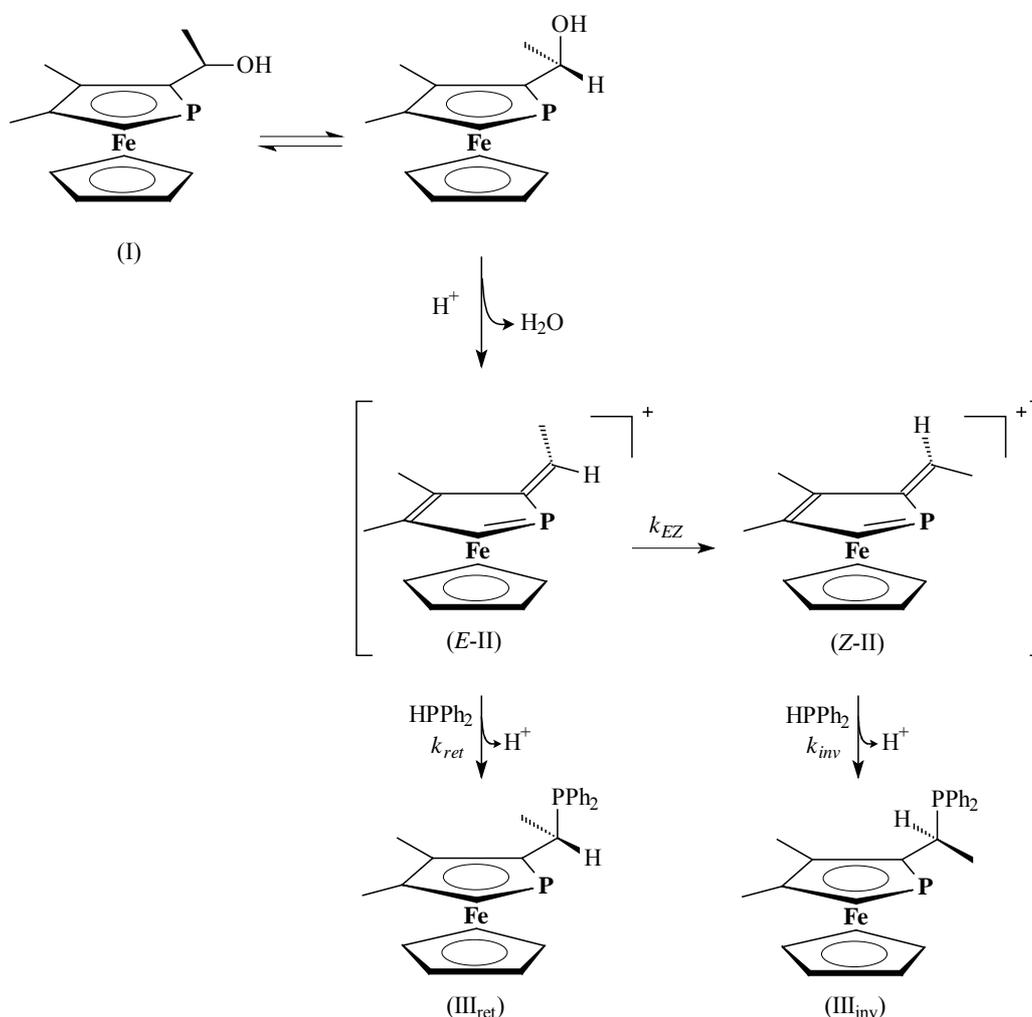


Schéma II-35 : Analyse configurationnelle d'une réaction d'addition d'une phosphine sur un α -ferrocénylcarbénium

⁵⁴ L. Brassat, B. Ganter, C. Ganter, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2148 – 2153.

Après avoir essayé d'obtenir la phosphine (III) par la méthode classique de substitution de l'acétate (découlant de l'alcool (I)) en présence de diphénylphosphine et en milieu acide acétique, les auteurs se sont intéressés à la voie passant par la protonation du groupement hydroxy, suivie de l'élimination d'eau, puis du traitement de l'intermédiaire cationique ainsi obtenu par la diphénylphosphine. Bien que le protocole classique conduise effectivement à la phosphine (III) avec un rendement global de 70 %, ils obtiennent néanmoins un mélange des diastéréoisomères (III_{ret}) et (III_{inv}) dans les proportions 55 : 45. Dans ces conditions, un phénomène non négligeable d'épimérisation du centre stéréogénique est effectivement observé.

Ayant démontré que les espèces cationiques engagées dans le second protocole sont stables dans le dichlorométhane, durant plusieurs heures à température ambiante, ils en déduisent que cette voie est un excellent moyen d'obtention du composé (III).

L'addition d'acide tétrafluoroborique (1,2 éq.) sur l'alcool optiquement pur (I) en solution dans le dichlorométhane additionné d'anhydride acétique (1,2 éq.) à 0°C conduit à une solution rouge foncé. Après 15 minutes d'agitation en l'absence de nucléophile, la diphénylphosphine est ajoutée à raison de deux équivalents. Il y a immédiatement changement de couleur de la solution qui devient orange. Après traitement, la phosphine (III_{inv}) est obtenue de manière quasi quantitative et est le seul diastéréoisomère formé.

Le mécanisme présenté au schéma II-35 est alors suggéré. Après le départ *exo* d'une molécule d'eau à partir de l'alcool (I) optiquement pur protoné, le cation (*E*-II) est formé avec un arrangement de type *E* entre l'atome de phosphore et le groupement méthyle porté par la chaîne latérale. Le devenir de ce cation dépend ici des conditions réactionnelles. La présence de substituants sur le cyclopentadiényle induit en effet, dans ce cas précis, des interactions stériques plus ou moins favorables que l'on n'avait pas dans les exemples précédents.

En l'absence de nucléophile dans le milieu réactionnel (c'est-à-dire durant les 15 premières minutes d'agitation) l'espèce cationique (*E*-II) va totalement s'isomériser en (*Z*-II) thermodynamiquement plus favorable. La force motrice de cette isomérisation est la gêne stérique néfaste qui existe entre les deux groupements méthyles proches dans la structure (*E*-II) : l'un se trouve sur la chaîne latérale et le second directement greffé en ortho sur le cyclopentadiényle. L'addition du nucléophile dans un second temps, qui se réalise

exclusivement par une approche *exo*, conduit alors sélectivement à la formation du seul diastéréoisomère (III_{inv}) qui présente une configuration, au niveau du carbone asymétrique de la chaîne latérale, inversée par rapport à celle de l'alcool de départ.

Néanmoins si le nucléophile est déjà présent dans le milieu lors de la formation du cation (*E*-II), la stéréosélectivité de la réaction dépend alors de la rapidité relative de l'isomérisation du cation vers sa forme (*Z*-II) par rapport à la vitesse de couplage avec le nucléophile (cf. principe de Curtin-Hammett⁵⁵). Ainsi, à -90°C, le rapport (III_{ret}) : (III_{inv}) est de 95 : 5 lorsque le nucléophile est la diphénylphosphine et de 90 : 10 lorsque c'est la dicyclohexylphosphine qui est employée. Cette dernière réagit en effet moins vite, probablement du fait de son angle de cône supérieur à celui de la diphénylphosphine.

Ici, la simple modification des conditions opératoires permet alors de choisir le diastéréoisomère majoritairement formé.

Cette méthode de substitution douce et rapide nous intéresse donc au plus haut point. Il nous reste toutefois à réaliser une petite étude afin de vérifier la concordance ou non des paramètres stériques avec l'arrangement spatial du cation qui sera formé intermédiairement sur notre structure. Nous pourrons ainsi savoir si nous risquons ou non d'être confrontés à un processus d'isomérisation, comme celui décrit précédemment, puis nous pourrons mettre au point la méthode la mieux adaptée pour la synthèse de nos molécules.

Parmi les rares publications relatant ce type de synthèses, relevons aussi un article décrivant l'addition d'éthers d'énols silylés sur les ions α -ferrocénylcarbéniums⁵⁶ et un second qui cite brièvement la préparation d'une phosphine⁵⁷.

I.2.2.2. Etude de notre structure

Mis à part le fait que notre structure, découlant de l'amine de Ugi, comporte une fonction amine qu'il faudra préalablement substituer par un groupement partant sous la simple action d' HBF_4 , en supposant cette modification réalisée, nous pouvons effectuer le même type d'analyse que ce qui a été présenté précédemment. Ceci nous permet de nous assurer que nous

⁵⁵ J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 83 – 134.

⁵⁶ C. J. Richards, D. Hibbs, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4215 – 4218.

⁵⁷ U. Englert, B. Ganter, M. Käser, E. Klinkhammer, T. Wagner, A. Salzer, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 523 – 528.

avons alors toutes les chances pour que la réaction se déroule sans racémisation au niveau du carbone asymétrique. Dans le schéma réactionnel suivant (*Schéma II-36*), les groupements partants sont simplement notés Gp₁ et Gp₂, ils peuvent être différents ou identiques mais, quels qu'ils soient, leur nature n'influera pas de manière déterminante sur la conservation ou non de l'arrangement du carbocation.

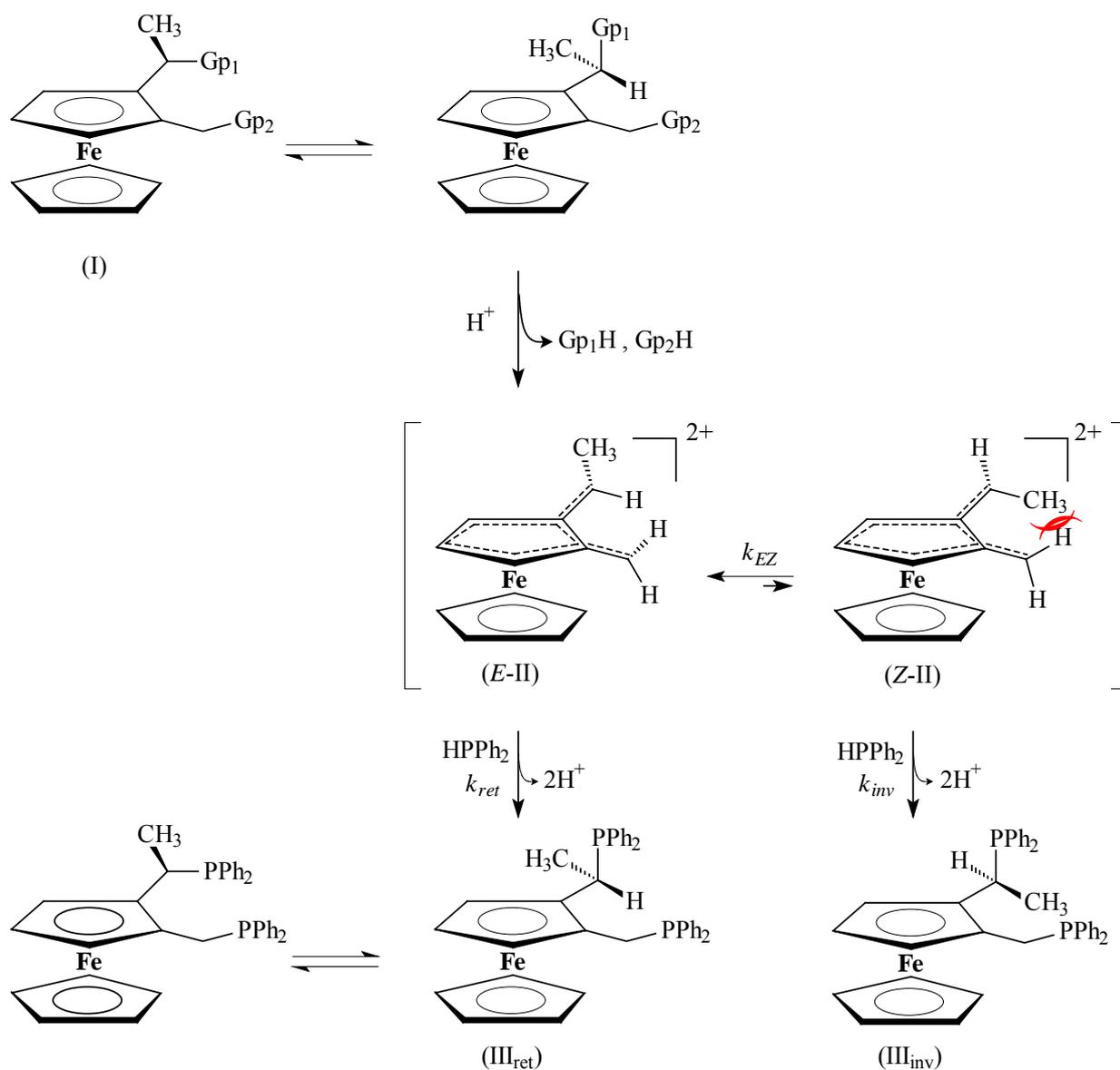


Schéma II-36 : Etude des possibilités de racémisation pour notre molécule

Ici, en présence d'acide tétrafluoroborique, il devrait se produire l'élimination *exo* de Gp_1H et Gp_2H pour, probablement, former le dication (*E*-II). Seul le cation formé sur la chaîne latérale initialement porteuse du carbone asymétrique nous intéresse, car lui seul peut conduire à racémisation. L'arrangement de type *E* du composé (*E*-II) est défini de la manière suivante : il s'agit du dérivé pour lequel le méthyle porté par la première chaîne latérale présente un arrangement de type *E* avec le carbone ferrocénique supportant la seconde chaîne latérale. Dans ce cas, ce sont les H de chacune de ces chaînes qui pointent vers l'intérieur et la gêne stérique est alors nettement moins importante que dans le cas du composé (*Z*-II). Pour ce dernier dérivé, c'est le méthyle qui pointe face à un hydrogène vers l'intérieur de la structure, ce qui est défavorable. Dans notre cas, le dication (*E*-II) n'aura donc pas tendance à évoluer vers sa forme (*Z*-II) thermodynamiquement moins stable pour des raisons stériques. Ainsi, nous ne devrions pas observer de racémisation et la diphosphine (III_{ret}) devrait être nettement majoritaire, voire même être le seul produit formé.

De plus, rien ne semble nous obliger, ici, à isoler l'intermédiaire cationique. Une bonne adaptation des quantités de réactifs doit nous permettre de réaliser directement l'ajout du nucléophile phosphoré dans le brut réactionnel dès que le cation sera formé.

I.2.2.2.3. Phosphinylation

Afin de mettre en œuvre cette nouvelle voie de synthèse il nous faut toutefois substituer l'amine portée par notre précurseur par un autre groupement partant. Le passage par une fonction acétate semble être la solution la plus pratique (*Schéma II-37*). Il s'agira donc de transformer le précurseur de type aminoalcool en diacétate. Les conditions de substitution de l'amine conduisent forcément à l'estérification conjointe de la fonction alcool.

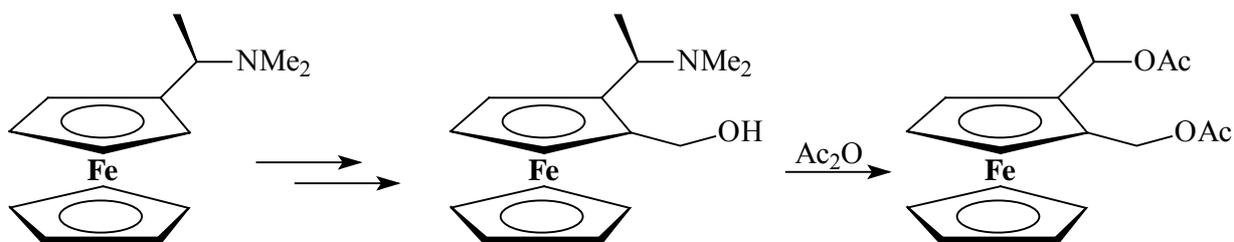


Schéma II-37: Nouveau précurseur diacétylé

Les conditions opératoires pour la substitution de l'amine par un acétate sont semblables à celles précédemment décrites pour l'estérification des alcools ferrocéniques, à la différence près qu'ici l'anhydride acétique est utilisé à la fois comme réactif et comme solvant. Ainsi, cette réaction est menée selon les cas dans l'anhydride acétique soit à température ambiante pendant de nombreuses heures (2 jours par exemple), soit à 100°C sur des temps plus courts avec un suivi par CCM^{24,58}. Nos premiers essais se sont donc tout naturellement tournés vers cette méthode mais ils n'ont fourni des résultats que peu satisfaisants. En effet, après 1 h 30 de chauffage à 100°C, tout l'aminoalcool a disparu et, outre des produits de dégradation, deux composés sont obtenus avec des rendements de 33 % chacun : il s'agit du diacétate recherché et de l'acétoalcool.

Suite à ces observations, nous nous sommes tournés vers un compromis entre la méthode que nous avons mise au point (pour le premier essai de phosphinylation) pour la synthèse de l'aminoacétate à partir de l'aminoalcool et, dans un second temps, celle de substitution de l'amine (*Schéma II-38*).

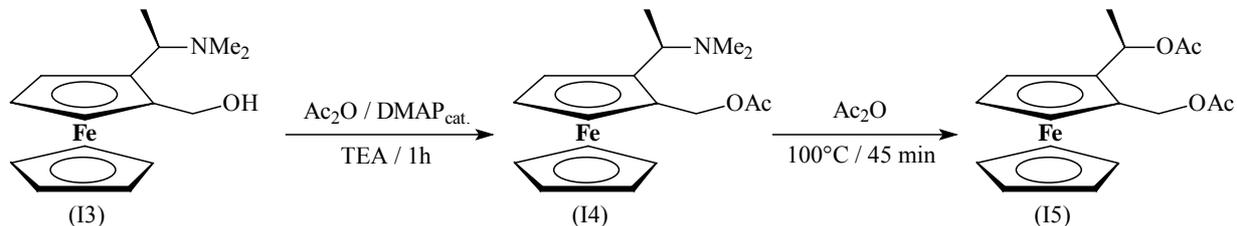


Schéma II-38 : Schéma réactionnel de la diacylation en deux étapes

Ainsi le diacétate (15) est synthétisé en deux étapes. Dans un premier temps, l'aminoacétate (14) est formé de manière quantitative par réaction de l'aminoalcool (13) sur l'anhydride acétique en présence d'une quantité catalytique de DMAP puis, dans un second temps, après élimination du solvant, l'aminoacétate (14) est dissous dans de l'anhydride acétique pur et le mélange porté à 100°C durant 40 minutes. Après purification, le diacétate (15) est obtenu optiquement pur avec un rendement global de 71 %.

⁵⁸ X. Lu, G. Chen, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12539 – 12546.

A ce stade, il ne sera pas utile de saponifier les fonctions acétates pour obtenir le dialcool car il s'est avéré que ces dernières réagissent tout aussi bien que les alcools en présence d' HBF_4 . La phosphinylation est alors réalisée à partir du composé (15)

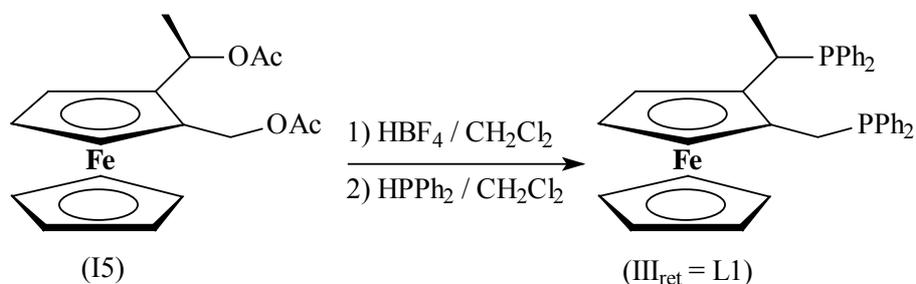


Schéma II-39 : Synthèse de L1 à partir du diacétate (15)

Le diacétate (15) est alors simplement solubilisé dans du dichlorométhane anhydre, puis une quantité stœchiométrique d' HBF_4 est ajoutée (2 éq.). Le dication ferrocénique (II) se forme, à température ambiante, quasi-instantanément et la solution passe du jaune orangé au rouge très foncé. Contrairement aux données de la bibliographie précédemment citées, l'utilisation d'un excès d' HBF_4 et la présence d'anhydride acétique ne s'avèrent pas indispensables.

Le dichlorométhane est le solvant de choix car, comme nous l'avons signalé, il permet la solubilisation des cations ferrocéniques, lesquels sont de plus très stables dans ce solvant. Par ailleurs, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'acide tétrafluoroborique évite tout excès d'acide dans le milieu qui pourrait protoner le futur nucléophile avant que ce dernier ne puisse réagir sur le cation préformé. De ce fait, les conditions semblent idéales pour que la réaction soit réalisée sans avoir à isoler le dérivé cationique sous forme solide ; le nucléophile peut simplement être ajouté dans le brut réactionnel.

D'après l'étude précédente, le dication supposé serait obtenu sous la forme du composé (E-II) qui ne devrait pas avoir tendance à s'isomériser en sa forme Z thermodynamiquement moins stable. Afin toutefois d'éviter tout risque d'isomérisation au cours du temps, le cation se formant "instantanément", la diphénylphosphine (2,5 éq.) est alors très rapidement additionnée juste après l'ajout d' HBF_4 . La solution perd immédiatement sa coloration rouge sombre pour redevenir orangée. Le mélange est tout de même maintenu 15 minutes supplémentaires sous agitation et sous azote. Un lavage basique s'avère nécessaire car l'acide

tétrafluoroborique finalement libéré a tendance à protoner la nouvelle diphosphine ferrocénique.

La diphosphine ferrocénique ainsi formée ($\text{III}_{\text{ret}} = \text{L1}$) doit être séparée de l'excès de diphénylphosphine. Pour ce faire, nous utilisons une nouvelle fois la méthode de protection des phosphores par le borane qui permet la séparation efficace des différents dérivés phosphorés, tout en évitant une éventuelle oxydation des phosphores durant leur passage sur la colonne de gel de silice.

La diphosphine protégée est obtenue avec un rendement global de 81% depuis le diacétate. Toutes les analyses (RMN du brut réactionnel, nombre de produits sur la colonne, RMN du produit final, ...) confirment qu'un seul diastéréoisomère est obtenu : le composé ($\text{IV}_{\text{ret}} = \text{L1p}$) qui présente, au niveau du carbone asymétrique de la chaîne latérale, la même configuration absolue que celle présente sur le diacétate de départ. La réaction s'effectue donc avec rétention de configuration et ce à température ambiante. Le rendement élevé confirme de plus que le composé cationique se forme bien quasi-instantanément après l'ajout d' HBF_4 . De même, le temps laissé initialement pour la formation de ce dérivé (2 min ou 15 min) n'influe ni sur le rendement de la réaction ni sur l'efficacité de la rétention de configuration.

Nous possédons maintenant une méthode efficace nous permettant de synthétiser aisément et avec un bon rendement la première de nos diphosphines cibles. Avant de traiter le cas de la synthèse des ligands portant deux groupements phosphorés différents, nous allons tenter de développer cette première branche de la famille et voir si la méthode mise au point ci-dessus est généralisable.

II. Autres ligands supportant deux groupements phosphorés identiques

Nous allons ici modifier la structure précédente afin de développer notre famille de ligands en cherchant à faire varier les paramètres qui pourraient le plus influencer sur leur efficacité comme inducteurs chiraux en catalyse asymétrique.

Les grandes modifications possibles se résument en terme de stéréoisomères, de propriétés du groupement phosphoré et d'encombrement stérique au niveau des chaînes latérales.

La première modification envisagée est la synthèse du diastéréoisomère de la phosphine ferrocénique (L1). Ce second ligand nous permettra d'étudier l'influence de la chiralité plane en catalyse.

Pour le second point, il s'agit de remplacer la diphénylphosphine par une autre phosphine et nous choisissons ici la dicyclohexylphosphine qui est l'une des plus utilisées après la diphénylphosphine. La popularité de cette seconde phosphine nous permettra de pouvoir faire des liens avec la bibliographie et notamment les ligands de la série des Josiphos. Cette seconde phosphine présente une basicité plus prononcée que celle de la première ainsi qu'un angle de cône plus important.

En ce qui concerne l'encombrement stérique, deux possibilités, qui consistent en la modification de l'une des deux chaînes latérales, s'offrent à nous. Le remplacement du groupement méthyle du carbone asymétrique de l'amine de Ugi par un autre groupement alkyle est envisageable, mais cette hypothèse nous forcerait à devoir synthétiser le précurseur qui remplacera l'amine de Ugi et à l'obtenir optiquement pur. Cette possibilité nous paraît peu adaptée, dans un premier temps, en raison du nombre important d'étapes supplémentaires à introduire. Par contre, la modification de la seconde chaîne latérale constitue une voie intéressante, car cette synthèse peut être effectuée rapidement.

Deux types d'aminoalcools peuvent être envisagés selon que $R' = R''$ ou non (*Schéma II-40*). Si R' est différent de R'' , le carbone qui les porte devient alors chiral, la diphosphine finale comporte trois éléments de chiralité et la structure se complique considérablement. Pour mener à bien les études en catalyse, il nous faudrait obtenir tous les stéréoisomères de cette molécule. Nous ne traiterons donc pour l'instant, dans le cadre de ce travail, que du cas où $R' = R''$.

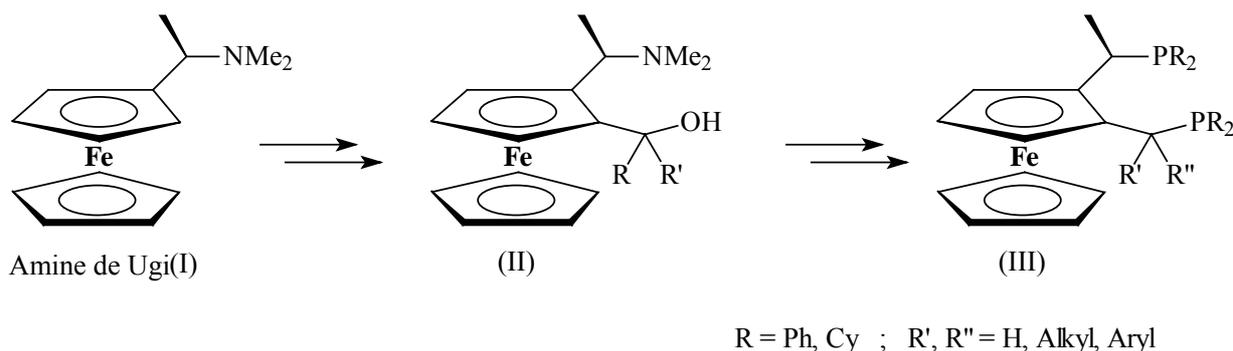
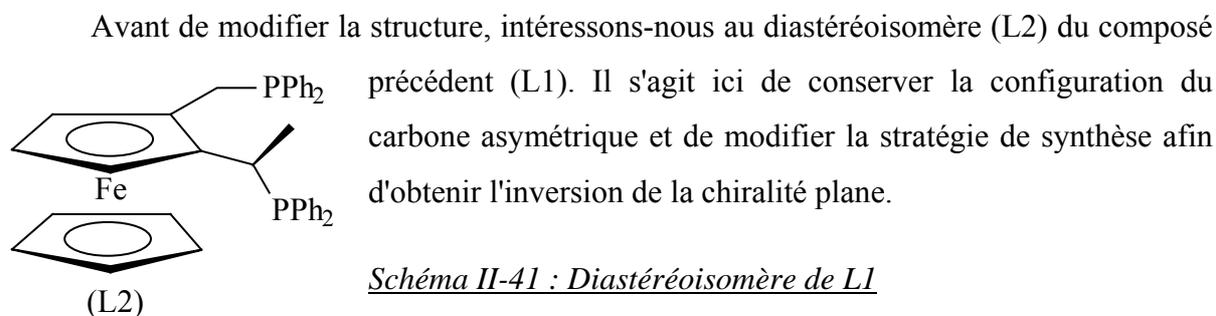


Schéma II-40 : Schéma de synthèse envisagé pour la modification de la structure de référence

II.1. Synthèse du diastéréoisomère de L1



Le schéma de synthèse reste sensiblement le même que le précédent, à la différence près que l'amine de Ugi doit subir une première étape de protection de la position ferrocénique qui réagit normalement lors de la réaction d'ortholithiation diastéréosélective. En effet, la réaction d'ortholithiation étant stéréosélective, lors de la formation du ferrocényllithium, le diastéréoisomère minoritaire qui nous intéresse maintenant ne représente que 4 % de la quantité de produit formé, il convient alors de mettre en place une stratégie de protection qui permette la formation du lithien sur la position ferrocénique ortho la moins favorisée. Pour ce faire, la première position ortho doit être bloquée par un groupement protecteur puis, lors d'une seconde lithiation, cette dernière s'effectuera alors sélectivement

sur la seconde position ortho où nous allons faire réagir le DMF pour former l'aldéhyde. Après déprotection de la première position ortho, nous obtenons alors le diastéréoisomère de l'aminoaldéhyde recherché.

II.1.1. Protection

La protection de la position ortho la plus réactive est couramment réalisée en synthèse de dérivés ferrocéniques par le greffage d'un groupement triméthylsilyle aisément clivable en fin de synthèse^{1,59,60}. L'introduction de ce groupement protecteur s'effectue par réaction du chlorure de triméthylsilane sur le dérivé ferrocénique lithié formé de manière diastéréosélective sur la position ortho la plus réactive qu'il nous faut ici protéger (*Schéma II-42*).

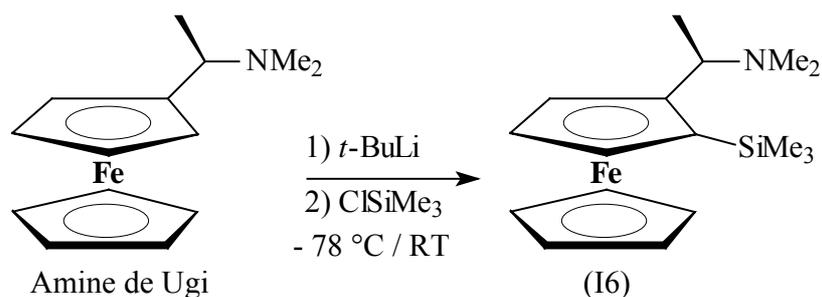


Schéma II-42 : Protection ortho de l'amine de Ugi

Les conditions réactionnelles optimisées, qui sont utilisées pour la lithiation de l'amine de Ugi dans la synthèse de l'aldéhyde, s'étant avérées être moins efficaces dans ce cas précis, nous utilisons ici celles décrites par Togni⁶¹. Les particularités de ce protocole par rapport à celui mis en oeuvre pour la synthèse de l'aminoaldéhyde sont : l'utilisation du *t*-BuLi en quantité stœchiométrique afin d'éviter la réaction entre ClSiMe₃ et le *t*-BuLi en excès, mais aussi et surtout l'ajout du chlorure de triméthylsilane à -78°C plutôt qu'à température ambiante avec un temps de réaction plus long. Le dérivé ferrocénique silylé (I6) est ainsi obtenu optiquement pur avec un rendement de 90 %.

⁵⁹ I. R. Butler, W. R. Cullen, S. J. Rettig, *Organometallics* **1986**, 5, 1320 – 1328.

⁶⁰ L. Xiao, W. Weissensteiner, K. Mereiter, M. Widahlm, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2206 – 2214.

⁶¹ D. Brogini, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 2518 – 2522.

II.1.2. Synthèse de l'aldéhyde silylé

Dans une seconde étape, la lithiation de la seconde position ferrocénique ortho, suivie de l'action du DMF dans les conditions optimisées précédemment décrites pour la synthèse de l'aldéhyde de référence, nous permet d'obtenir l'aldéhyde silylé correspondant avec un rendement de 84 % (Schéma II-43).

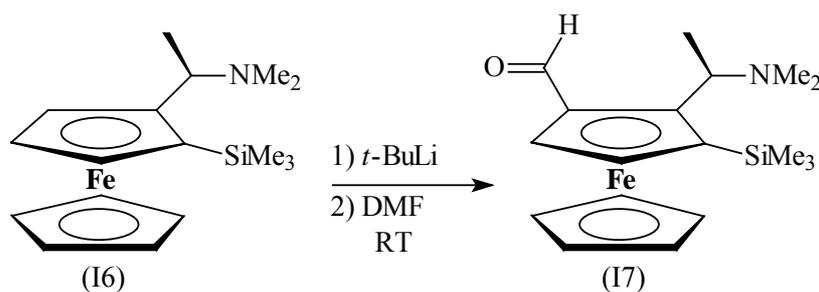


Schéma II-43 : Synthèse de l'aldéhyde silylé

II.1.3. Déprotection

La méthode de clivage des groupements silylés généralement mise en œuvre consiste à faire réagir le dérivé protégé en présence de tertiobutylate de potassium dans le DMSO à 40°C^{1,24,59,60}. Fukuzawa²⁴ indique toutefois, que dans le cas de la synthèse d'un aminoaldéhyde ferrocénique, ce procédé conduit à un mélange complexe de composés.

Nous avons tout de même testé cette technique de déprotection et, effectivement, nous avons été confrontés à de nombreux problèmes lors de sa mise en œuvre (Schéma II-44). Elle s'est, en effet, montrée peu reproductible et a conduit, dans la majorité des essais effectués, à l'obtention d'un mélange de produits de dégradation. L'utilisation de DMSO anhydre et de tertiobutylate de potassium fraîchement synthétisé n'améliore pas le résultat. Il apparaît en fait que l'aldéhyde ferrocénique (I8) n'est plus stable dès lors que le groupement silylé a été clivé. En effet, lors de diverses réactions, il nous a été possible de remarquer que, contrairement à l'aldéhyde (I2) présentant une chiralité plane de type *S*, ce diastéréoisomère (I8) de chiralité plane de type *R* se dégrade rapidement en solution : cette dernière passe en effet, en quelques minutes, d'une coloration rouge caractéristique de l'aldéhyde à une coloration brune.

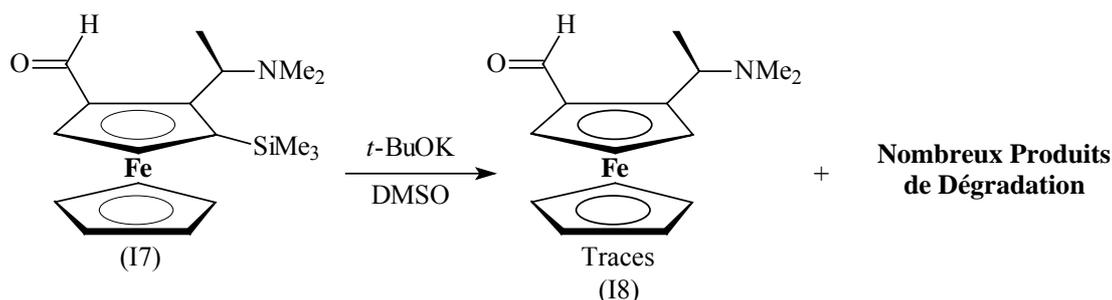


Schéma II-44 : Déprotection de l'aldéhyde silylé (17) par t-BuOK et DMSO

Suite à ces observations, deux remarques peuvent être faites : d'une part, l'utilisation de cette méthode conduit déjà, au niveau du brut réactionnel, à de nombreux produits de dégradation et d'autre part, toute purification finale de l'aldéhyde, sur colonne de gel de silice par exemple, est à proscrire.

Deux solutions sont envisageables. La première consiste à mettre en oeuvre une autre méthode de déprotection, dans laquelle le dérivé ferrocénique non silylé présente une plus grande stabilité dans le milieu réactionnel que ce n'était le cas précédemment, puis de réduire rapidement l'aldéhyde en alcool avant toute tentative de purification. La seconde se résume en la réduction préalable de l'aldéhyde en alcool, suivie du clivage du groupement triméthylsilyle pour former l'aminoalcool plus stable que l'aldéhyde (solution choisie par Fukuzawa).

Dans le premier cas, il existe une méthode, moins utilisée que celle mettant en oeuvre *t*-BuOK / DMSO, qui se propose de faire réagir le dérivé ferrocénique silylé en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) à reflux du THF⁶² ou à 70°C dans l'hexaméthylphosphoramide (HMPA)⁶³.

L'utilisation du TBAF à raison de 20 équivalents par rapport au dérivé ferrocénique permet, suite à 3h de reflux dans le THF, d'aboutir au clivage du groupement triméthylsilyle ; une huile rouge est ainsi obtenue. Ici, le brut réactionnel contient nettement moins de produits de dégradation que dans le cas précédent. La réduction rapide de l'aldéhyde par NaBH₄ permet alors d'obtenir l'aminoalcool ferrocénique non silylé optiquement pur avec un rendement global de 70 % après purification (*Schéma II-45*).

⁶² X. Hu, H. Chen, H. Dai, X. Hu, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 2073 – 2080.

⁶³ A. F. Cunningham Jr., *Organometallics* **1994**, *13*, 2480 – 2485.

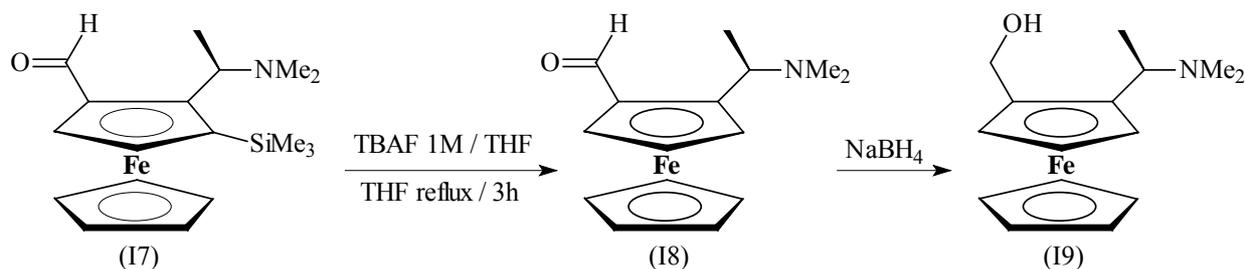


Schéma II-45 : Déprotection de l'aminoaldéhyde silylé (I7) par le TBAF

Par ailleurs, nous avons testé la réduction préalable de l'aldéhyde en alcool, suivie du clivage du groupement triméthylsilyle par la méthode classique utilisant le t-BuOK et le DMSO. Avec cette stratégie, l'aminoalcool optiquement pur est obtenu avec un rendement global sur ces deux étapes de 87 %.

L'aminoalcool ainsi obtenu, peut alors être traité comme l'a été son diastéréoisomère jusqu'à l'étape de phosphinylation (*Schéma II-46*).

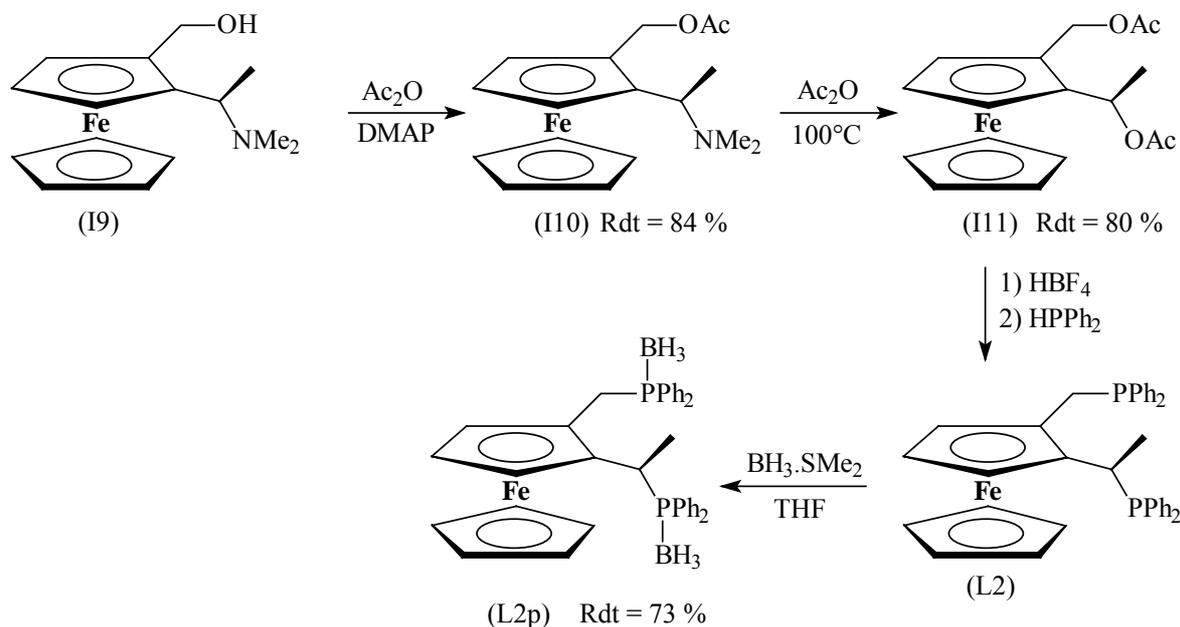


Schéma II-46 : Synthèse de L2 depuis I9

Notons ici que les rendements des différentes étapes sont un peu plus faibles pour atteindre ce dérivé L2 de chiralité plane *S* que pour son diastéréoisomère de chiralité plane *R*.

Il est aussi important de remarquer qu'aucune épimérisation n'est observée malgré le fait que nous soyons en présence du diastéréoisomère de L1. En effet, dans ce composé, le

méthyle de la première chaîne latérale pointe vers l'intérieur de la structure et induit donc une certaine gêne stérique, qui comme nous l'avions présenté lors de notre étude sur la stabilité du carbocation (cf. pages 100 à 104) pourrait finalement conduire à racémisation. De même que ce qui avait été observé par les auteurs de la publication présentant le phosphoferrocène, la rapidité d'exécution du mode opératoire semble suffire pour limiter toute évolution du système vers sa forme thermodynamiquement la plus stable. La déstabilisation induite par la gêne stérique ne semble donc pas suffisamment importante pour conduire, dans nos conditions, à racémisation.

II.2. Ligand L3 porteur de deux dicyclohexylphosphines

La modification des groupements phosphorés est un autre point important dans la modulation des propriétés chélatantes de nos ligands. Il semble alors intéressant de remplacer la diphénylphosphine par une autre phosphine, comme la dicyclohexylphosphine qui présente une basicité plus prononcée et un angle de cône plus important que la précédente. Pour cette modification, nous reprenons la structure de référence, à savoir le ligand L1.

Ici, seules les étapes de phosphinylation et de protection des phosphines par le borane doivent subir des modifications (Schéma II-47).

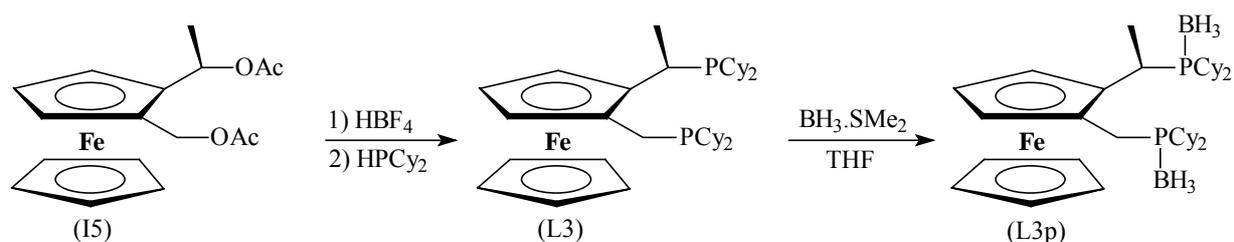


Schéma II-47 : Synthèse du ligand L3

Les conditions réactionnelles sont tout à fait semblables à celles mises en œuvre précédemment avec la diphénylphosphine. Notons simplement que pour l'étape de phosphinylation, il nous est indispensable d'ajouter une quantité strictement stœchiométrique de dicyclohexylphosphine. En effet, en présence d'un excès de dicyclohexylphosphine, il devient très délicat de réussir à séparer la diphosphine ferrocénique de la dicyclohexylphosphine excédentaire. Les analyses RMN, ainsi que l'aspect incolore de la phase aqueuse issue du lavage du brut réactionnel après protection, prouvent une nouvelle fois

qu'aucun sel de phosphonium ne se forme avec cette méthode. Malgré l'angle de cône plus important de la dicyclohexylphosphine, qui peut limiter la vitesse de réaction, le seul produit formé est la diphosphine ferrocénique recherchée. La diphosphine protégée est obtenue optiquement pure avec un rendement global depuis le diacétate de 84 %. Aucune épimérisation du centre chiral de la chaîne latérale n'est observée.

II.3. Modifications de la chaîne latérale

La chaîne latérale qui ne porte pas le carbone asymétrique se prête particulièrement bien à modifications. L'introduction sur cette chaîne de substituants alkyles ou aryles influencera sans nul doute la géométrie de la molécule ainsi que la mobilité des chaînes et s'avérera déterminante quant à l'induction asymétrique générée par le ligand lors des réactions de catalyse organométallique asymétrique.

Ce type de modifications s'effectue dès la première étape de synthèse, directement à partir de l'amine de Ugi. Le remplacement du DMF par un autre dérivé carbonyle, dans cette réaction initiale, nous donne accès à un certain nombre de composés particulièrement intéressants (Schéma II-48).

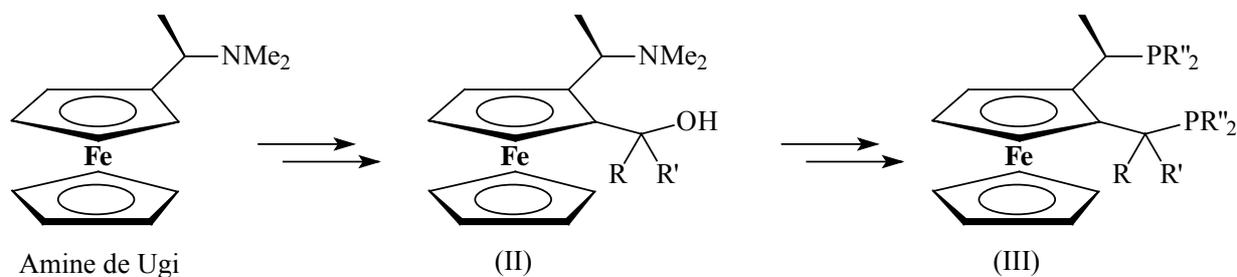


Schéma II-48 : Schéma de synthèse des phosphines avec modification de la chaîne latérale

La voie la plus aisément envisageable est d'utiliser en lieu et place du DMF, un aldéhyde ou une cétone non énolisable pour former respectivement un alcool secondaire ou tertiaire⁶⁴. Le dérivé carbonyle se doit effectivement d'être non énolisable sinon il subira une réaction de type acidobasique avec le lithien plutôt qu'une attaque nucléophile sur le

⁶⁴ M. Watanabe, S. Araki, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2218 – 2224.

carbonyle. L'utilisation d'un aldéhyde ou d'une cétone prochirale peut présenter un certain intérêt mais elle conduirait à l'introduction d'un nouveau centre chiral sur la molécule. Il faudrait alors, pour mener une étude complète, pouvoir obtenir les deux formes de ce centre chiral et les combiner avec les autres formes des deux premiers centres stéréogéniques, afin de pouvoir analyser les effets "matches et mismatches" existant au sein des différentes combinaisons possibles. De ce fait, nous préférons, dans un premier temps, nous limiter à l'utilisation d'une cétone symétrique.

II.3.1. Substituants phényles

Le couplage entre le dérivé ferrocényllithié issu de l'amine de Ugi et la benzophénone semble tout à fait adapté à notre projet. La benzophénone est en effet la cétone non prochirale et non énolisable de choix.

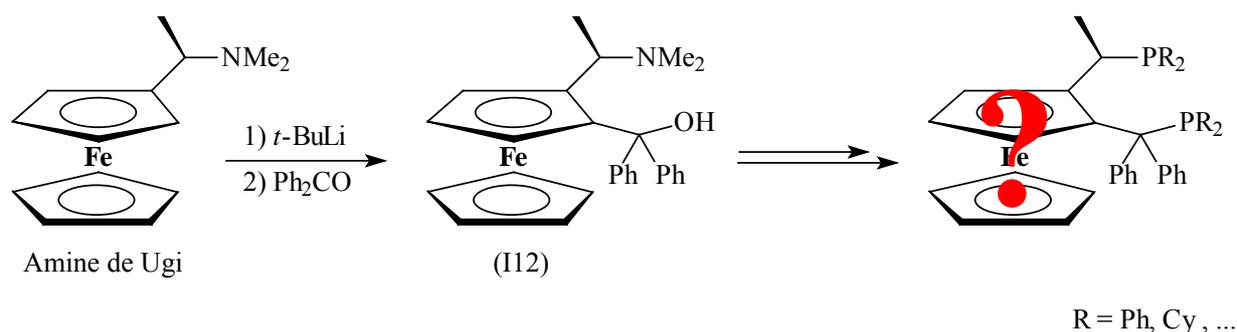


Schéma II-49 : Schéma de synthèse envisagé pour l'introduction d'une chaîne latérale substituée par deux phényles

II.3.1.1. Synthèse de l'aminoalcool (I12)

L'aminoalcool (I12 Schéma II-49) est synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour la synthèse de l'aminoaldéhyde de référence (I2). Le dérivé ferrocénique lithié va, cette fois, réagir sur une quantité stœchiométrique de benzophénone pour former l'alcool (I12) recherché, avec un rendement de 73 %.

II.3.1.2. Synthèse de l'aminoacétate (II3)

Le premier essai de synthèse de l'aminoacétate a été réalisé en appliquant la méthode mise au point pour le composé de référence et consiste à utiliser, comme réactifs, l'anhydride acétique en excès et une quantité catalytique de DMAP.

Toutefois, même après une nuit de réaction dans ces conditions, au lieu d'une heure habituellement, l'aminoalcool (II2) n'est pas converti. L'encombrement stérique autour du carbone, siège de la réaction, est probablement à l'origine de ce manque de réactivité. Il convient alors de trouver un autre protocole.

Outre la DMAP et la 4-pyrrolidinopyridine (PPY), très connues pour catalyser l'acylation des alcools, il existe de nombreux autres composés tels que TaCl_5 ⁶⁵, TMSOTf ⁶⁶, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ⁶⁷, Bu_3P ⁶⁸, COCl_2 ⁶⁹, Montmorillonite K-10 et KSF ⁷⁰, ... qui ont été utilisés avec succès pour le transfert d'acyles sur des alcools tertiaires. Un autre catalyseur nous a paru intéressant pour l'acylation de notre molécule : il s'agit du trifluorométhanesulfonate de cuivre (II). L'équipe de Singh a en effet montré que ce dérivé du cuivre est un catalyseur efficace pour les réactions d'acylation des alcools par l'anhydride acétique ainsi que par l'acide acétique, mais aussi pour celles des phénols, des amines et des thiols réalisables dans les mêmes conditions⁷¹. L'avantage de cette méthode réside dans la possibilité d'acyler des substrats, même encombrés, dans des conditions douces. Les auteurs suggèrent le cycle catalytique présenté sur la page suivante pour expliquer la participation du trifluorométhane sulfonate de cuivre (II).

⁶⁵ S. Chandrasekhar, T. Ramachander, M. Takhi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3263 – 3266.

⁶⁶ P. A. Procopiou, S. P. D. Baugh, S. S. Flack, G. G. A. Inglis, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2342 – 2347.

⁶⁷ K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4413 – 4414.

⁶⁸ E. Vedejs, S. T. diver, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3358 – 3359.

⁶⁹ J. Iqbal, R. R. Srivastava, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2001 – 2007.

⁷⁰ A. X. Li, T. S. li, T.-H. Ding, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1389 – 1390.

⁷¹ P. Saravanan, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2611 – 2614.

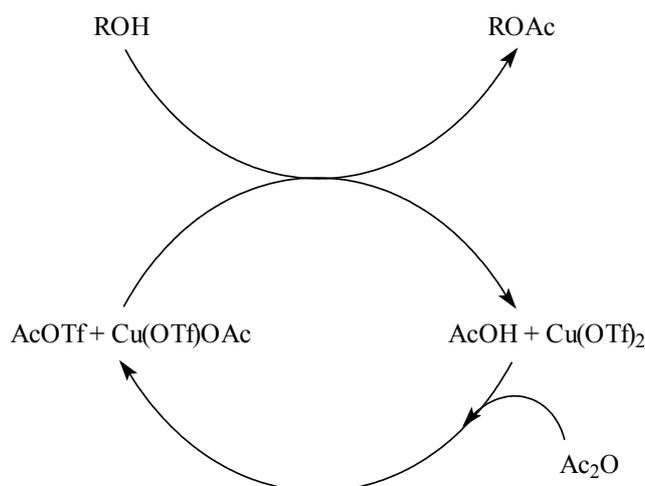


Schéma II-50 : Cycle catalytique envisagé pour expliquer l'action de Cu(OTf)₂

Ainsi, l'alcool ferrocénique tertiaire est estérifié en 1h30, à température ambiante, en présence de 2 équivalents d'anhydride acétique et d'une quantité catalytique de Cu(OTf)₂. L'aminocétate correspondant est ainsi obtenu avec rendement de 99 % (Schéma II-51).

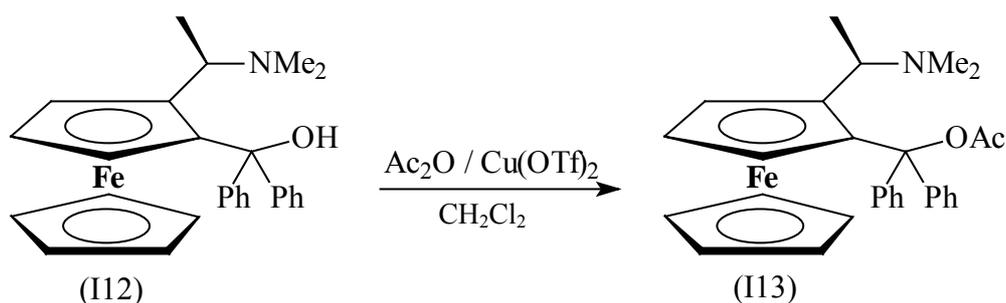


Schéma II-51 : Synthèse de l'aminocétate I13

II.3.1.3. Synthèse du diacétate

La seconde acylation est effectuée comme dans le cas de référence en faisant réagir l'aminocétate dans l'anhydride acétique à 100°C durant 40 min.

Les analyses RMN montrent que la réaction conduit essentiellement à la formation de trois composés ferrocéniques ne comportant plus le groupement aminé. Le premier d'entre eux (C schéma II-52) peut être attribué sans nul doute au dialcool. Cette hypothèse est confirmée lorsque l'on place le mélange des 3 composés formés dans des conditions de saponification. Dans ce cas, seuls deux des trois dérivés ferrocéniques initialement présents (A et B) subissent la saponification pour se transformer en ce dernier produit (C), qui est donc

effectivement le dialcool. Une analyse plus poussée nous conduit alors à penser que les deux produits non encore attribués (A et B) seraient les deux acétoalcools possibles. L'encombrement stérique important généré dans l'environnement des chaînes latérales, notamment par la présence des deux noyaux benzéniques, de même que la grande stabilité d'un éventuel carbocation largement délocalisable sur les groupements aromatiques pourraient expliquer la faible stabilité des acétates. Ainsi, le diacétate se forme très probablement mais se décompose rapidement dans le milieu acide et lors des traitements, et ce même si la plus grande précaution est prise.

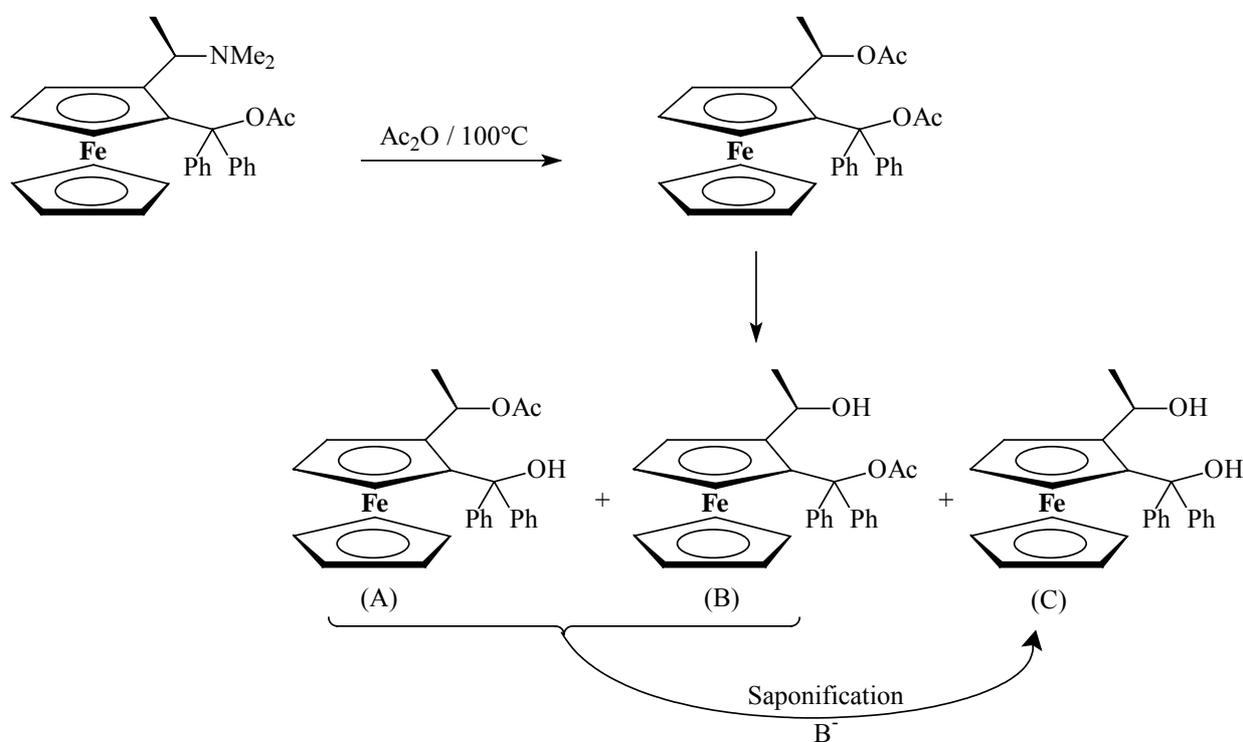


Schéma II-52 : Acylation de l'aminocétate II3

Les proportions relatives des 3 produits formés peuvent varier un peu d'une synthèse à l'autre : elles sont voisines de 34 : 23 : 43 respectivement pour A, B et C, tandis qu'ils représentent à eux trois un rendement de 65 %. Notons simplement que A et C sont largement majoritaires. Pour le composé A, ceci pourrait s'expliquer par la grande stabilisation du carbocation pouvant se former en α des deux groupements benzéniques. Il est de plus connu que sur ce type de chaînes greffées à un ferrocène et portant au moins un substituant aromatique, il est possible de réaliser la substitution directe de l'alcool, simplement en plaçant

le composé ferrocénique en présence d'un nucléophile quelques heures à température ambiante et en solution dans l'acide acétique⁷².

Les trois produits formés au cours de cette dernière étape sont difficilement séparables. Nous avons donc poursuivi la synthèse avec le mélange. En effet, l'essentiel est que la fonction amine ait bien été substituée par un groupement partant de type alcool ou acétate. Comme nous l'avons vu, sous l'effet d' HBF_4 , il est possible de substituer aussi bien un alcool qu'un acétate, c'est pourquoi les trois molécules précédentes doivent donc toutes se prêter, avec la même réactivité et sans difficulté, à la phosphinylation pour former un seul et même produit phosphinylé.

II.3.1.4. Phosphinylation

Le mélange des trois composés précédemment obtenu est traité dans un premier temps, dans les conditions optimisées décrites pour la phosphinylation en présence d' HBF_4 , puis par ajout de diphénylphosphine.

L'observation des analyses RMN ^1H et $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ du brut réactionnel montre effectivement la présence d'un unique produit de réaction qui semble toutefois ne comporter qu'un seul groupe phosphoré. Le spectre RMN du phosphore ne présente en effet, outre le pic caractéristique de HPPH_2 , qu'un seul pic important pour un déplacement chimique de 68,9 ppm. Le déplacement chimique de ce pic aussi déblindé et la suggestion de la présence d'un seul atome de phosphore sur la molécule nous renvoient clairement aux observations réalisées lors des premiers essais de synthèses, lorsque les réactions de substitution étaient menées dans l'acide acétique à chaud et que nous obtenions alors essentiellement un sel de phosphonium par réaction intramoléculaire. Il semble donc, ici, que le seul composé formé puisse de nouveau être un sel de phosphonium (*Schéma II-53*).

La poursuite des études analytiques et la purification du composé issu du brut réactionnel vont nous conforter dans cette hypothèse.

⁷² Z.-Y. Tang, Y. Lu, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 297 – 300.

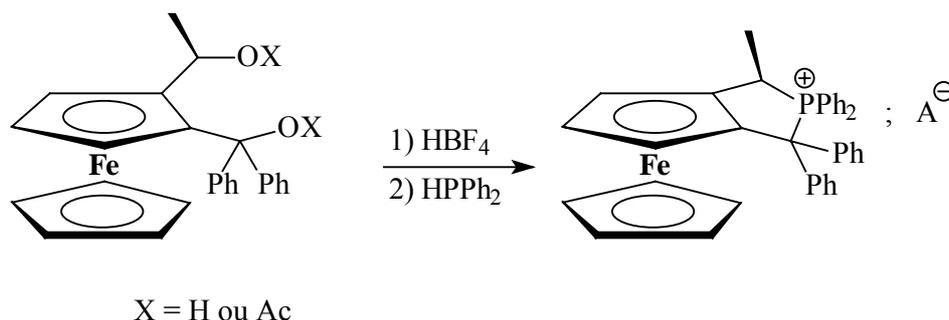


Schéma II-53 : Phosphinylation du mélange issu de l'acylation de I13

Le sel de phosphonium est stable à l'air, il n'est donc pas utile de mettre en œuvre une quelconque étape de protection. De plus, le caractère ionique de ce composé facilite grandement sa purification. Le produit de la réaction de phosphinylation est ainsi isolé et l'excès de diphénylphosphine est éliminé par précipitation à froid dans un mélange pentane / éther diéthylique. L'analyse par RMN ^1H confirme la présence d'un atome de phosphore qui induit le dédoublement du massif représentatif du méthyle de la chaîne latérale.

Une nouvelle fois se pose la question du contre ion de ce phosphonium. Afin de déterminer la nature de ce dernier et de lever les éventuels doutes pouvant subsister sur la présence du sel de phosphonium, le composé purifié est analysé par spectrométrie de masse.

Avant de présenter les résultats de l'analyse par spectrométrie de masse, notons qu'une analyse en RMN du ^{19}F a été réalisée et a montré la présence d'un unique pic pour un déplacement chimique de $-153,2$ ppm. Ce résultat suggère la présence d'un élément fluoré qui, au vu des différents réactifs mis en œuvre jusqu'à présent, ne peut être issu que de l'acide tétrafluoroborique employé lors de l'étape de phosphinylation. Ainsi, après avoir traité le composé de manière à s'assurer que le pic n'est pas dû à des traces d' HBF_4 encore présentes, nous pouvons supposer que le contre ion du phosphonium puisse être, dans ce cas, l'anion tétrafluoroborate.

Les analyses Electrospray et MALDI / TOF en mode positif présentent effectivement l'ion moléculaire de $m/z = 563$, valeur qui correspond à la masse molaire du phosphonium. Parmi les fragmentations observables, notons essentiellement la perte d'un seul groupement " PPh_2 ".

En mode négatif, même s'il nous faut travailler sur des masses molaires faibles, il est possible de repérer l'ion moléculaire de $m/z = 87$ qui correspond à l'anion tétrafluoroborate. Ceci confirme notre hypothèse selon laquelle nous sommes en présence du tétrafluoroborate de phosphonium.

Enfin, la cristallisation du sel de phosphonium a pu être effectuée et les cristaux analysés par RX (*Figure II-6*).

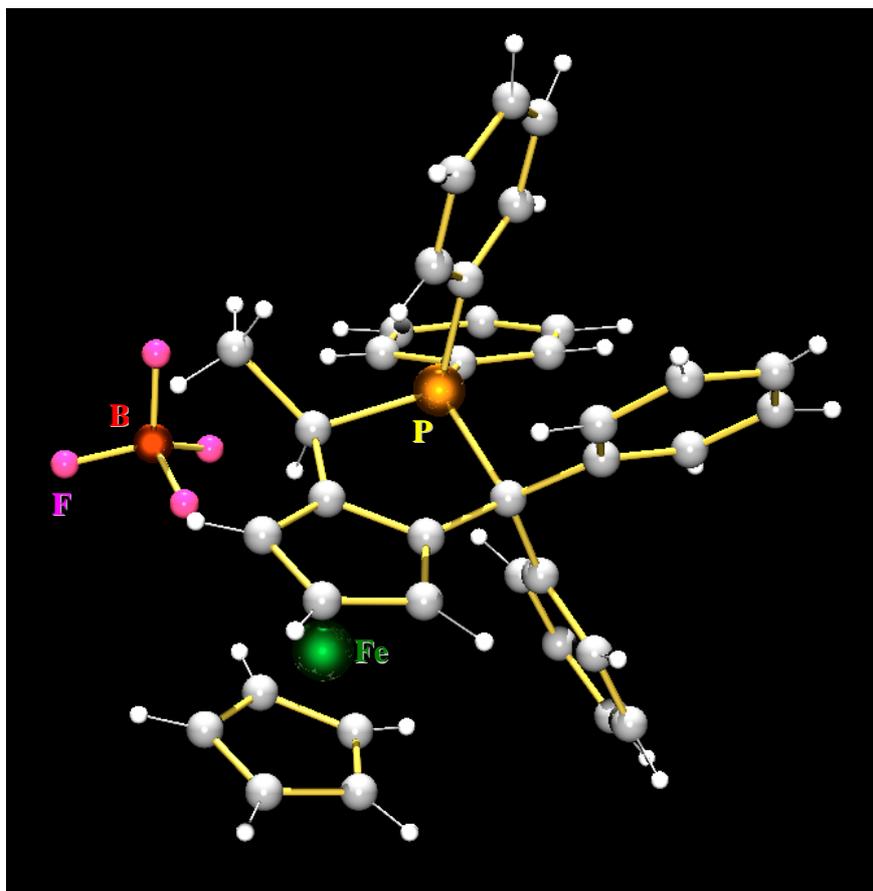


Figure II-6 : Figure obtenue par analyse de diffraction RX du sel de phosphonium

L'analyse RX confirme à la fois que le composé formé est bien le phosphonium et que l'anion est effectivement un tétrafluoroborate.

Suite aux différentes étapes de purification et de cristallisation, le phosphonium pur est obtenu avec un rendement de 36 % depuis l'ainoalcool.

Ici, même avec la méthode de phosphinylation utilisant HBF_4 , puis la diphénylphosphine, il nous est impossible d'éviter la formation du sel de phosphonium par réaction de cyclisation intramoléculaire. Aucune trace de la diphosphine ferrocénique recherchée ou même d'une monophosphine ne peut être observée, même dans les analyses RMN du brut réactionnel. La formation du sel de phosphonium est ici à mettre au compte de l'encombrement stérique généré par la présence des deux substituants benzéniques portés par la chaîne latérale. La gêne stérique, ainsi engendrée, réduit considérablement la mobilité des chaînes ainsi que l'approche de la diphénylphosphine. De plus, la seconde molécule de diphénylphosphine subit la gêne due à la présence du premier groupement diphénylphosphino déjà greffé. Ainsi, la réaction intramoléculaire s'en trouve favorisée par rapport à l'attaque d'une seconde molécule de diphénylphosphine sur la seconde chaîne et seul le sel de phosphonium est formé.

II.3.2. Substituants méthyles moins encombrants

Bien que l'introduction de deux substituants benzéniques sur la chaîne latérale ait été clairement le premier cas à envisager pour modifier cette chaîne, il semble désormais que la présence au voisinage du ferrocène de ces substituants, ainsi que des groupements phosphorés, induit un encombrement stérique considérable qui empêche la formation de la diphosphine recherchée. L'introduction de groupements alkyles moins volumineux comme des méthyles devrait nous laisser suffisamment de liberté pour que nous puissions obtenir la diphosphine correspondante en quantité, même si la formation du phosphonium est probablement inévitable.

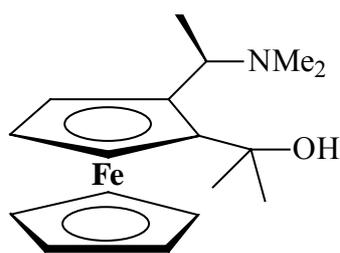


Schéma II-54 : Précurseur diméthylé envisagé

La synthèse du précurseur aminoalcool ne pourra pas être effectuée, comme précédemment par action du dérivé ferrocényllithié sur l'acétone, car cette dernière est énolisable, il convient donc de mettre au point un autre protocole.

Parmi les différentes voies rétrosynthétiques envisageables, une retient particulièrement notre attention pour son caractère général (*Schéma II-55*).

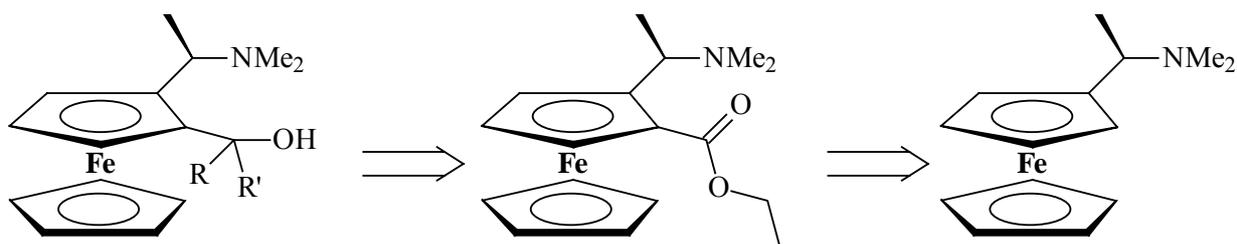


Schéma II-55 : Schéma rétrosynthétique envisagé pour la préparation de divers aminoalcools précurseurs

Le passage par un intermédiaire de type aminoester permet d'envisager la synthèse de nombreux aminoalcools par ajout, sur cet ester, de différents agents nucléophiles tels que des alkylolithiens par exemple.

II.3.2.1. Synthèse de l'ainoester (I14)

La réaction d'ortholithiation est réalisée selon la méthode optimisée décrite précédemment puis, afin d'éviter tout risque de double attaque sur le carbonyle, c'est ici le dérivé lithié qui est ajouté goutte à goutte sur un large excès de carbonate d'éthyle. L'ainoester est obtenu avec un rendement de 81 % (Schéma II-56).

Notons, ici, que cette méthode est bien plus efficace que celles décrites dans la littérature, passant notamment par un intermédiaire de type acide carboxylique ferrocénique^{73,74}.

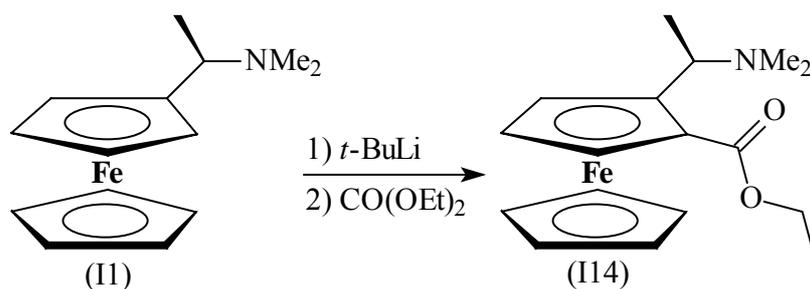


Schéma II-56 : Synthèse de l'ainoester (I14)

⁷³ A. Kasahara, T. Izumi, H. Watabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 957 – 958.

⁷⁴ W. R. Cullen, E. B. Wickenheiser, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 705 -707.

II.3.2.2. Synthèse de l'aminoalcool (I15)

L'addition d'un peu plus de deux équivalents de méthyllithium sur une solution de l'aminoester précédent fournit de manière quantitative l'aminoalcool recherché (Schéma II-57).

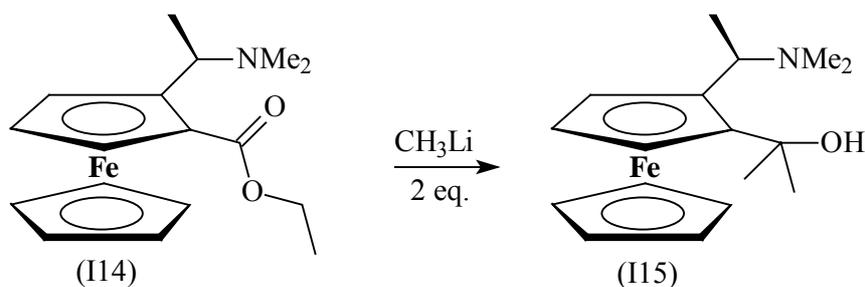


Schéma II-57 : Synthèse de l'aminoalcool I15

II.3.2.3. Synthèse du diacétate

Comme dans les cas précédents, la synthèse du diacétate est envisagée en deux étapes. La première consiste en l'acylation de l'alcool catalysée par le trifluorométhanesulfonate de cuivre (II) ; elle s'effectue avec un rendement de 94 %. Notons, qu'ici aussi le DMAP ne permet pas la conversion de l'alcool en ester. La seconde étape est réalisée dans l'anhydride acétique à chaud, mais ici la réaction n'est pas sélective : plutôt que la substitution de l'amine par une fonction ester, ce sont les réactions d'élimination qui sont prédominantes. Le produit majoritaire de la réaction est le composé issu d'une double élimination (Schéma II-58). La modification des conditions de température ne permet pas d'améliorer sensiblement les résultats.

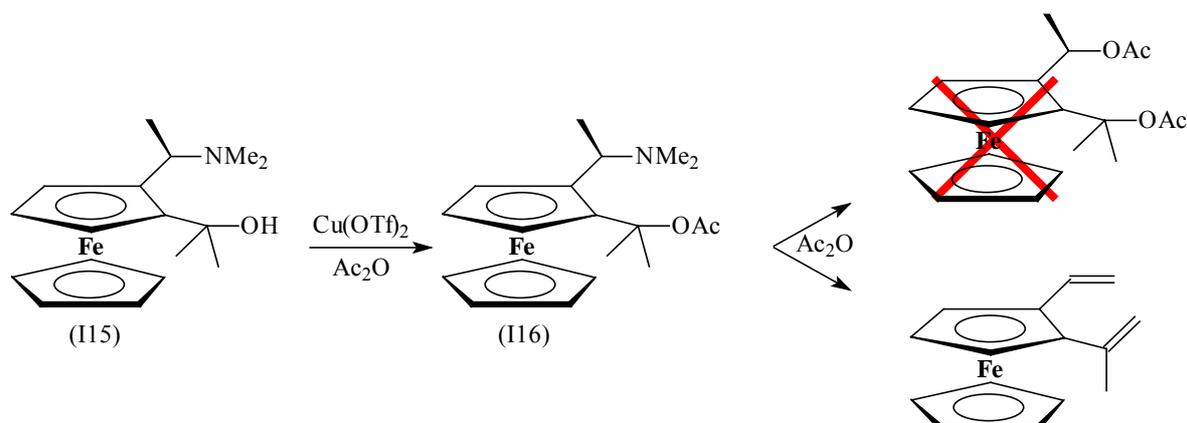


Schéma II-58 : Double acylation de l'aminoalcool I15 par la méthode classique en deux étapes

La solution à ce problème peut être simplement trouvée en passant, non plus par le diacétate, mais en s'intéressant plutôt au dialcool.

II.3.2.4. Synthèse du dialcool (I18)

Le dialcool peut être obtenu en deux étapes à partir de l'amino-ester (I14) (*Schéma II-59*). Nous gagnons de plus une étape sur le schéma de synthèse global.

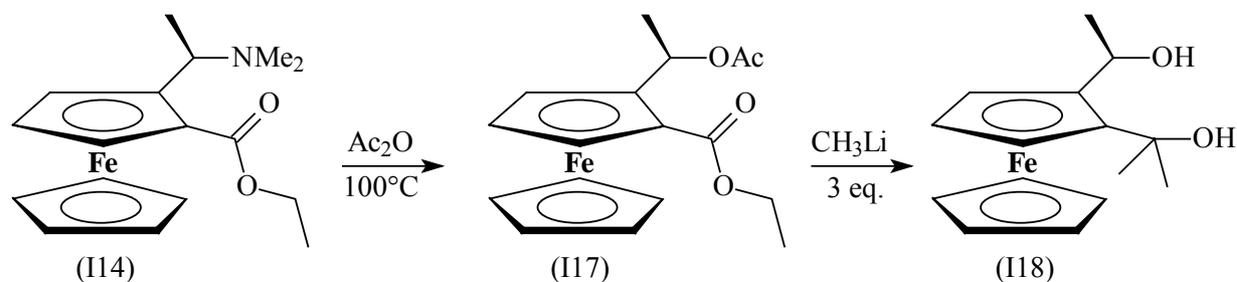


Schéma II-59 : Synthèse du dialcool I18

Le diester (I17) est obtenu optiquement pur, avec un rendement de 80%, après 1 h de chauffage de l'aminoester, à 100°C, dans l'anhydride acétique.

L'ajout de méthyllithium sur ce dernier composé permet la formation de l'alcool à la place de l'acétate, sur la première chaîne latérale, et l'alkylation de la seconde chaîne latérale pour former l'alcool tertiaire recherché. Le dialcool (I18) est obtenu optiquement pur avec un rendement de 99 %.

II.3.2.5. Phosphinylation : Synthèse de L4

La phosphinylation est réalisée selon la méthode mise au point précédemment et mettant en œuvre successivement HBF_4 puis HPPH_2 (Schema II-60).

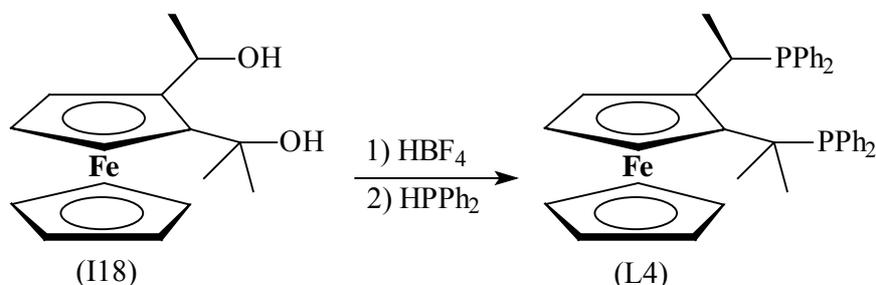


Schéma II-60 : Phosphinylation : synthèse de L4

Suite aux observations réalisées dans le cas du composé portant deux substituants aromatiques sur la seconde chaîne latérale et aux premiers essais de phosphinylation montrant une certaine tendance de la réaction à s'orienter vers la synthèse du phosphonium lorsque l'encombrement stérique augmente, le protocole expérimental de phosphinylation a été légèrement adapté. Afin de limiter toute possibilité de réaction intramoléculaire, le dérivé cationique préformé après addition d' HBF_4 est ajouté goutte à goutte sur une solution concentrée contenant 4 équivalents d' HPPH_2 .

Ici, il est possible d'utiliser un large excès de diphénylphosphine car la diphosphine ferrocénique synthétisée se sépare aisément de l'excès de réactif sur colonne de gel de silice et ne nécessite alors pas l'emploi d'une protection des phosphines par le borane. La diphosphine L4 est suffisamment stable pour être directement purifiée de cette manière.

Le ligand L4 est obtenu avec un rendement de 36 % pour l'étape de phosphinylation. Cette méthode permet de limiter la formation du sel de phosphonium correspondant, mais ne l'élimine pas totalement. Ce dernier se forme en effet en quantité non négligeable et reste sur la colonne lors de la purification (sa proportion est difficilement quantifiable), ce qui explique le rendement relativement modeste de la réaction.

Dans ce chapitre nous avons donc mis au point des méthodes efficaces permettant le développement de la première partie de notre famille de ligands : celle des dérivés porteurs de deux groupements phosphorés identiques, puis il nous a aussi été possible de modifier la structure de ces premiers composés notamment par modification de la chaîne latérale. Afin de compléter notre étude, il nous faut maintenant développer des composés supportant deux groupements phosphorés différents.

Chapitre 3 :
Synthèse des Ligands Porteurs de Deux
Groupements Phosphorés Différents

Outre les modifications réalisées sur la structure même du ligand de référence, le choix des groupements chélatants influe aussi fortement sur les caractéristiques stériques et électroniques du composé. La modification de la chaîne latérale ainsi que le remplacement des groupements diphénylphosphino par des dicyclohexylphosphino ont, dans cette optique, été réalisés à partir de la structure choisie comme base pour notre famille de ligands. Il reste cependant une voie à explorer : celle de la différenciation des groupements phosphorés l'un par rapport à l'autre. L'introduction de deux groupements phosphorés différents sur une même molécule peut en effet induire nombre de modifications quant à l'efficacité du ligand considéré en tant qu'inducteur chiral et permettre une modulation fine de ses propriétés. L'utilisation de groupements phosphorés présentant des propriétés différentes telles que la basicité, la capacité à accepter la rétrodonation ou encore l'encombrement stérique contribuera, sans nul doute, à une plus grande différenciation de l'environnement des deux chaînes latérales de notre ligand. Cette caractéristique permettra la mise en place d'une gestion toute particulière de l'arrangement des molécules autour du centre métallique et par conséquent de l'induction chirale générée lors des réactions de catalyse. Les ligands de la famille des Josiphos sont, de ce point de vue, un très bon exemple de molécules possédant deux groupements chélatants phosphorés différents qui ont fait la preuve de l'efficacité de ce type de structures en catalyse asymétrique.

Afin de compléter notre famille de ligands, il ne nous reste alors plus qu'à traiter du cas de composés qui comportent deux groupements phosphorés chélatants différents. Ainsi, deux structures sont à développer : d'une part, celles construites sur la base du modèle de référence issu de l'amine de Ugi (type A ; *Schéma II-61*) et d'autre part, celles ne comportant que la chiralité plane (Type B). De plus, ces ligands nous permettront de déterminer les influences relatives de la chiralité plane et de la chiralité centrale sur l'induction asymétrique observée en catalyse.

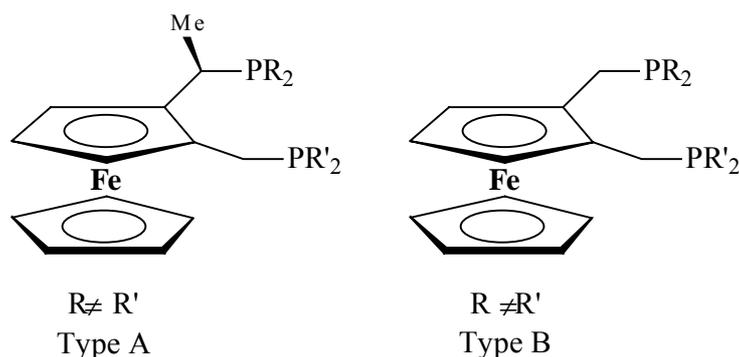


Schéma II-61 : Structure de base des ligands possédant deux groupements phosphorés différents

I. Ligands de type A : premiers essais de synthèse

La synthèse de ces dérivés a été développée parallèlement à celle, décrite dans le chapitre précédent, de leurs homologues comportant deux groupements chélatants identiques. Cette partie vise donc à présenter les études préliminaires effectuées pour la mise au point des schémas réactionnels. Le point de départ de ce travail est alors, comme précédemment, les méthodes classiques de phosphinylation des dérivés ferrocéniques décrites dans la littérature.

1.1. Rappels bibliographiques

Outre la méthode de phosphinylation, testée pour les ligands porteurs de deux groupements chélatants identiques et qui consiste en la réaction d'une phosphine sur un acétate ferrocénique en milieu acide acétique et à chaud, Hayashi et Watanabe ont montré qu'il est tout à fait possible de substituer l'acétate sans travailler en solution dans l'acide acétique^{1,25b}. Cette méthode devrait permettre, dans le cas de notre précurseur de type aminoacétate, de réaliser la substitution sélective de l'acétate.

Hayashi utilise pour sa part les conditions réactionnelles suivantes : diphénylphosphine en excès (10 éq.) en solution dans le méthanol et à reflux durant 7h pour l'obtention, avec un rendement de 85 %, de la (*R,S*)-2-[1-(diphénylphosphino)éthyl]-ferrocényldiphénylphosphine à partir de la (*R,S*)-2-[1-(acétyloxy)éthyl]ferrocényldiphénylphosphine (Schéma II-62).

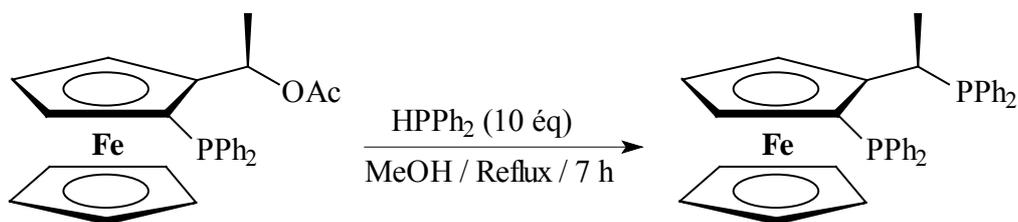


Schéma II-62 : Méthode de phosphinylation dans le méthanol proposée par Hayashi

Pour sa part, Watanabe travaille aussi avec un excès de diphenylphosphine mais cette fois dans l'acétonitrile à reflux durant 48 à 70 h (*Schéma II-63*).

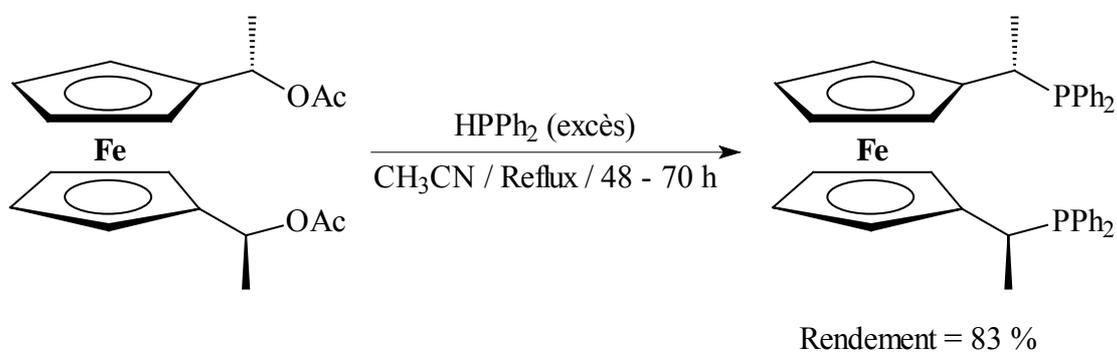


Schéma II-63 : Méthode de phosphinylation dans l'acétonitrile proposée par Watanabe

Nos premiers essais de synthèse se sont donc logiquement tournés vers ces méthodes, qui, en l'absence d'acide acétique, ne doivent permettre, dans notre cas, que la substitution de l'acétate en laissant intacte la fonction amine (*Schéma II-64*).

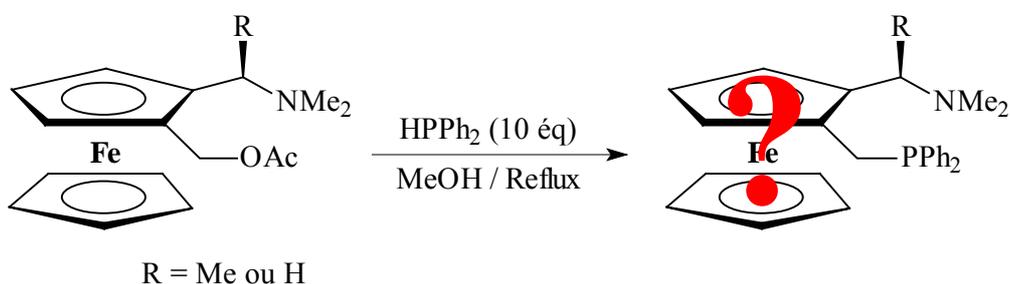


Schéma II-64 : Première méthode de phosphinylation envisagée

I.2. Premiers essais de synthèse

Les tests de synthèse sont réalisés sur le composé pour lequel $R = \text{Me}$ (Schéma II-64) car ce dernier est plus facilement accessible que celui ne comportant que la chiralité plane et présente une réactivité plus délicate du fait de l'encombrement stérique induit par la présence du méthyle porté par le carbone asymétrique. Les conditions réactionnelles mises en œuvre sont celles décrites sur le schéma et le reflux est maintenu une nuit durant.

Après traitement du brut réactionnel, on s'aperçoit rapidement que la réaction ne conduit pas à l'aminophosphine recherchée (I19), mais que le produit formé est essentiellement l'aminoalcool ferrocénique (I3) découlant du clivage de la fonction ester (Schéma II-65).

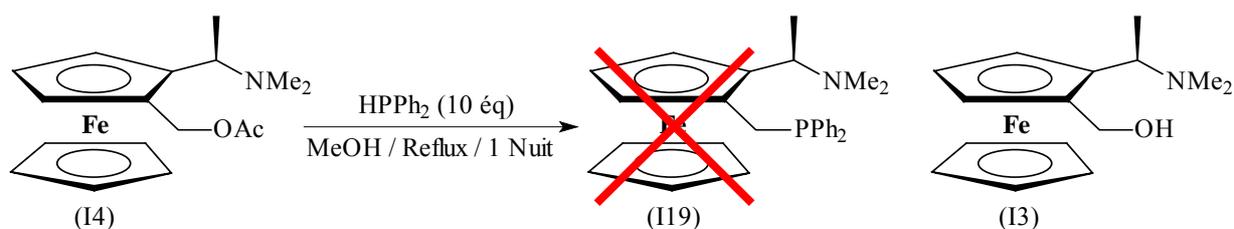


Schéma II-65 : Essai de phosphinylation de I4 réalisé dans le méthanol

Bien que cette méthode soit décrite dans la littérature comme étant efficace (85 % de rendement dans l'exemple précédemment cité) et que nous ayons pu vérifier qu'il est effectivement possible de transformer, par ce biais, l'acétate de ferrocénylméthyle en ferrocénylméthylidiphénylphosphine, seule la dégradation de l'acétate en alcool se produit lorsque le précurseur utilisé comporte en plus une chaîne latérale portant, ici, la fonction amine et le carbone asymétrique. Cette même dégradation est observée lorsque l'on utilise l'acétonitrile comme solvant.

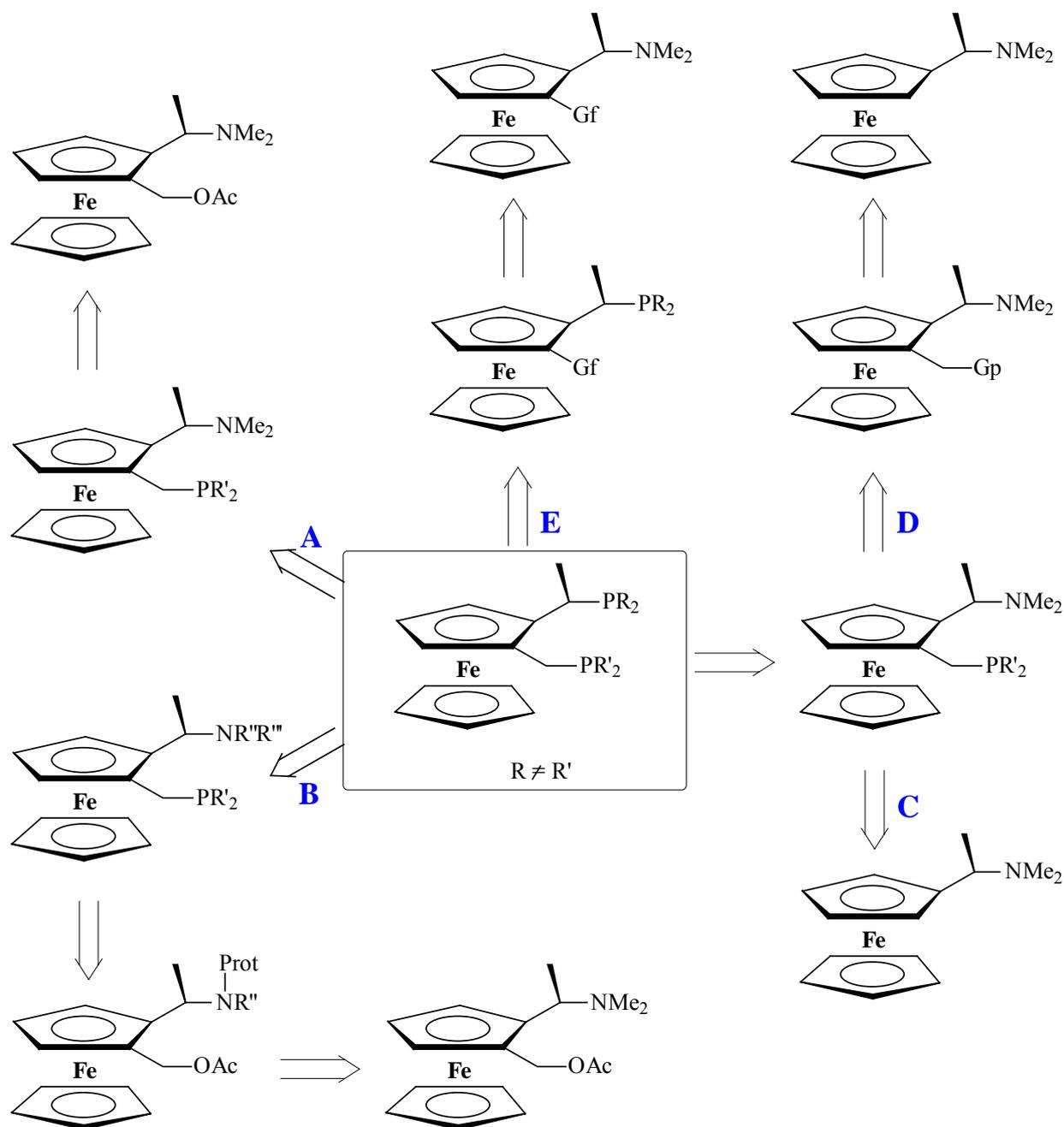
L'échec de cette voie de synthèse est, dans ce cas précis, très probablement à mettre au crédit de l'encombrement stérique généré par la présence de deux chaînes latérales ainsi que de la fonction amine. La transestérification, plutôt que le greffage de la diphénylphosphine sur le carbone de la chaîne latérale, s'explique alors par une attaque préférentielle d'un agent nucléophile sur le carbonyle plutôt que sur le carbone portant le groupement acétyloxy.

Suite à l'inefficacité de cette méthode, il nous faut alors trouver d'autres voies de synthèse.

I.3. Analyse rétrosynthétique : recherche de nouvelles voies de synthèse

La substitution sélective d'une fonction acétate face à une amine semble, suite à l'essai précédent, impossible à réaliser, sauf si nous trouvons de nouvelles conditions plus favorables (*Voie A schéma II-66 page suivante*). La substitution sélective d'une fonction amine face à un acétate ne semble pas non plus être une solution envisageable. Si la substitution de l'acétate ne peut s'effectuer sans protonation en milieu acide, il devient alors délicat de trouver une méthode sélective de substitution de ce dernier dans des conditions douces qui éviteraient l'attaque conjointe de l'amine. Les seules alternatives envisageables seraient : soit de protéger la fonction amine après l'avoir modifiée, puis de substituer l'acétate dans les conditions standards (*Voie B*), soit de revoir totalement le schéma de synthèse depuis ses premières étapes (*Voies C, D et E*) ; les différentes voies sont regroupées sur le schéma rétrosynthétique suivant. De même, il est possible d'envisager le remplacement de l'une de ces deux fonctions par un groupement partant qui nécessite l'emploi de conditions de substitution nettement différentes (*Voies D et E*).

Il existe donc de nombreuses possibilités théoriquement envisageables pour atteindre notre cible. Nombre d'entre elles ont été testées afin de déterminer la meilleure voie possible. Quelques-uns de ces tests préliminaires seront succinctement décrits dans la suite de ce chapitre, avant d'aboutir à la méthode de synthèse choisie au final. Nous aurons ainsi une vue d'ensemble de la réactivité de ce type de composés.



Gp = groupe partant ; Gf = groupe fonctionnel ; Prot = protection

Schéma II-66 : Analyse rétrosynthétique

I.3.1. Etude de la voie B

Cette voie de synthèse se résume par la protection de la fonction amine de manière à pouvoir ensuite utiliser des conditions permettant la substitution sélective de l'acétate. Cette protection a pour but d'éviter la présence du doublet libre de l'azote qui permet la substitution

de l'amine dans les conditions utilisant l'acide acétique ou une éventuelle participation de ce dernier.

La protection de l'amine ne pouvant se faire sur l'amine tertiaire, il convient dans un premier temps de modifier notre précurseur afin que la protection puisse être mise en place par transformation de l'amine en amide. Le schéma réactionnel envisagé est présenté ci-dessous (*Schéma II-67*).

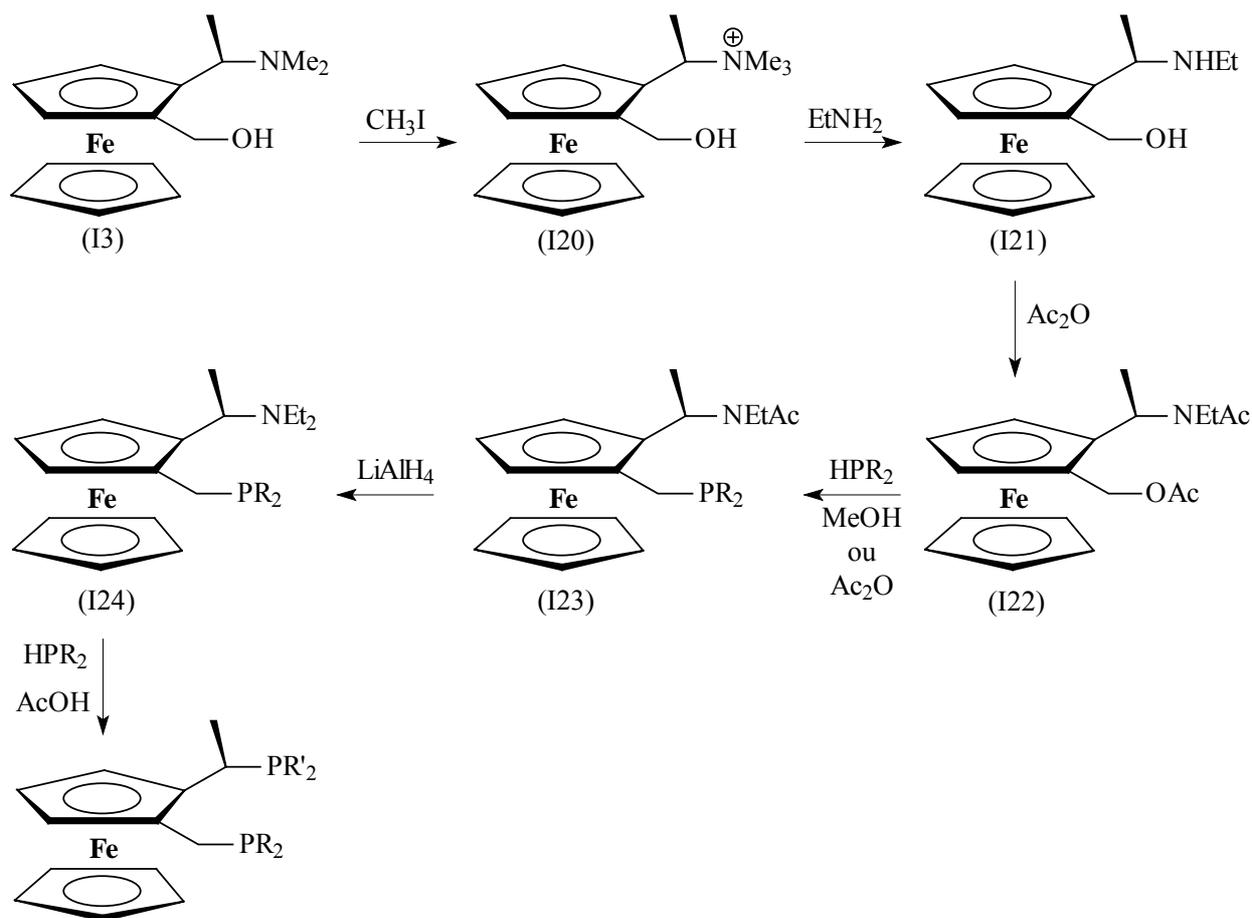


Schéma II-67 : Schéma de synthèse envisagé avec protection de l'amine

La nécessité de modifier l'aminoalcool précurseur (I3) conduit à l'introduction de deux étapes initiales supplémentaires qui nuisent considérablement au rendement global de la synthèse. En effet, même si la quaternarisation de l'amine s'avère quantitative, la substitution de l'ammonium par l'éthylamine (préférée à la méthylamine pour des raisons pratiques) n'est réalisée qu'avec un rendement de 56 %, d'où une perte considérable de produit dès les premières étapes. Il est nécessaire de préciser que l'amine de Ugi, optiquement pure, reste un

composé relativement onéreux. Ces pertes compromettent alors fortement un développement potentiel de la méthode. L'étape d'acylation conduit, pour sa part, à un rendement n'excédant pas les 65 %. La phosphinylation sélective de l'acétate peut alors être réalisée sur l'amidoacétate (I22).

Ici, suite à la protection de l'amine, la méthode utilisant le méthanol ne conduit finalement plus à la formation de l'alcool, ce qui suggère une très probable participation du doublet de l'amine dans le processus qui induit la dégradation de l'ester. Quoiqu'il en soit, l'amidophosphine (I23) obtenue n'est formée qu'en quantité limitée et ce, malgré le maintien du reflux durant 15 h, et s'oxyde très rapidement dès qu'elle est manipulée. Nous pouvons très probablement imputer le faible rendement (30 à 40 %) à l'encombrement stérique généré, par la protection de l'amine, au voisinage de la seconde chaîne latérale.

Les pertes considérables induites par les rendements très faibles obtenus depuis les premières étapes, associées au coût de l'amine de départ limitent considérablement la poursuite de l'étude de cette voie de synthèse à partir des faibles quantités obtenues après la première phosphinylation. La longueur de cette synthèse et l'inefficacité des étapes précédemment soulignée nous conduit à préférer abandonner cette stratégie.

Notons simplement que la réduction de l'amide (I23) par LiAlH_4 est très lente (50 % de conversion après 20h). Une tentative de protection, par le borane, de la première phosphine introduite faciliterait probablement la purification de la monophosphine obtenue, tout en protégeant cette dernière de l'oxydation, et pourrait réduire par la même l'amide en amine, mais ce test n'a pas été réalisé vu l'inefficacité générale de la méthode.

Il nous a alors semblé inutile de persister dans l'utilisation de cette stratégie de protection de la fonction amine et nous nous sommes orientés vers des schémas beaucoup plus simples, à priori, comme par exemple les voies C et D.

I.3.2. Etude de la voie C

La voie C apparaît d'une grande simplicité. En effet, elle consiste à greffer, sur l'amine de Ugi, la seconde chaîne portant déjà le groupement phosphoré. La solution serait de faire réagir la forme ortholithiée de l'amine sur une molécule (I25) portant d'une part le groupement

phosphoré et d'autre part un bon groupement nucléofuge comme présenté sur le schéma II-68. Une fois l'aminophosphine obtenue, il ne resterait alors plus qu'à substituer l'amine par une seconde phosphine en utilisant, par exemple, les conditions de phosphinylation classiques.

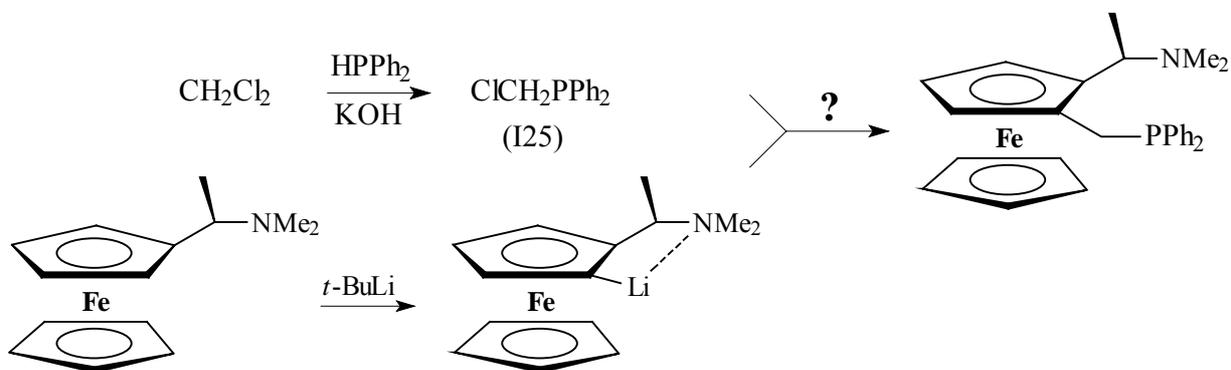


Schéma II-68 : Schéma de synthèse envisagé pour la voie C

Ce type de schéma synthétique semble avoir été présenté par une équipe chinoise. Les auteurs décrivent la synthèse du 1,1'-bis[(diphénylphosphino)méthyl]ferrocène par couplage entre la chlorométhyldiphénylphosphine (I25), obtenue par réaction entre la diphénylphosphine et le dichlorométhane en présence de potasse, et le dilithien ferrocénique (formé par réaction du butyllithium sur le ferrocène en présence de TMEDA permettant la lithiation sélective en 1,1')⁷⁵.

Notons par ailleurs que Charrier et Mathey ont décrit en 1978 le couplage de telles chloroalkyldiphénylphosphines sur le cyclopentadiényllithium ou cyclopentadiénysodium⁷⁶ (Schéma II-69).

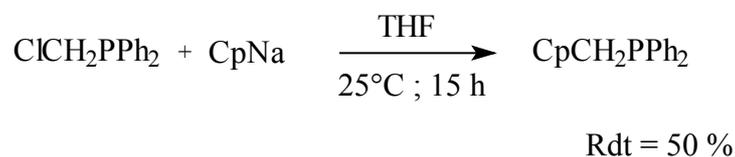


Schéma II-69 : Couplage de la chlorométhyldiphénylphosphine sur le cyclopentadiénysodium

⁷⁵ C. Wei-liang, Z. Jin, C. Xi-rong, S. Fa-qun, Z. Jing-chang, *Beijing Huagong Daxue Xuebao* **2000**, 27, 94 – 97.

⁷⁶ C. Charrier, F. Mathey, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 27, 2407 – 2410.

La préparation de la chlorométhyl-diphénylphosphine (I25) est réalisée selon le protocole proposé par Langhans et ses collaborateurs⁷⁷. La diphénylphosphine est solubilisée dans un mélange de dichlorométhane et de toluène, en présence de chlorure de tétra-*n*-butylammonium permettant le transfert de phase entre la phase organique et la phase aqueuse constituée d'une solution de potasse à 56 %. Ainsi KPPH_2 est formé *in situ*, puis réagit directement sur le dichlorométhane. Le processus biphasique conduisant à la formation *in situ* de KPPH_2 s'avère en effet être plus efficace que la réaction directe d'une solution commerciale de KPPH_2 qui, même à froid et avec la plus grande précaution, conduit toujours à la formation préférentielle du composé de disubstitution : le bisdiphénylphosphinométhane.

Après avoir adapté les conditions de synthèse de la chlorométhyl-diphénylphosphine afin d'obtenir des quantités raisonnables pour nos tests (rendement de 73 % déterminé par RMN), nous avons tenté le couplage entre ce dérivé et diverses amines ferrocéniques, telles que l'amine de Ugi ou la *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine, moins encombrée que la précédente. Dans tous les cas, et quel que soit le temps de réaction (même après 3 jours), nous n'avons pas pu observer le moindre couplage et l'amine ferrocénique est récupérée intacte après hydrolyse.

La publication de Mathey montrait déjà que le couplage de la chlorométhyl-diphénylphosphine conduit à des rendements limités. La présence de la chaîne latérale aminée en ortho de la position sur laquelle nous cherchions à réaliser le couplage est peut-être à l'origine d'une gêne non négligeable rendant, dans notre cas, le couplage impossible. Cette gêne n'existe pas lors de la synthèse du 1,1'-bis[(diphénylphosphino)-méthyl]ferrocène. Ici, le carbanion stériquement encombré présente vraisemblablement un caractère plutôt basique et une nucléophilie plus réduite, ce qui limite l'attaque sur le réactif phosphoré. De plus Mathey décrit la possibilité, en présence de systèmes trop basiques, de provoquer la carbénoïdation de son réactif, qui est l'oxyde de la chlorométhyl-diphénylphosphine. Si tel est le cas et que notre carbanion encombré présente un caractère basique trop prononcé, et une nucléophilie trop faible, il est alors possible d'envisager, ici aussi, la carbénoïdation de la chlorométhyl-diphénylphosphine, plutôt que son couplage sur le dérivé ferrocénique.

⁷⁷ K-P. Langhans, O. Stelzer, N. Wefering, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 995 – 999.

Puisque l'on ne peut pas réaliser le couplage directement sur le noyau ferrocénique, il est alors possible de se demander s'il ne serait pas intéressant de greffer d'abord un chaînon chlorométhyle sur le ferrocène, puis de substituer le chlore par la phosphine (voie D).

I.3.3. Etude de la voie D

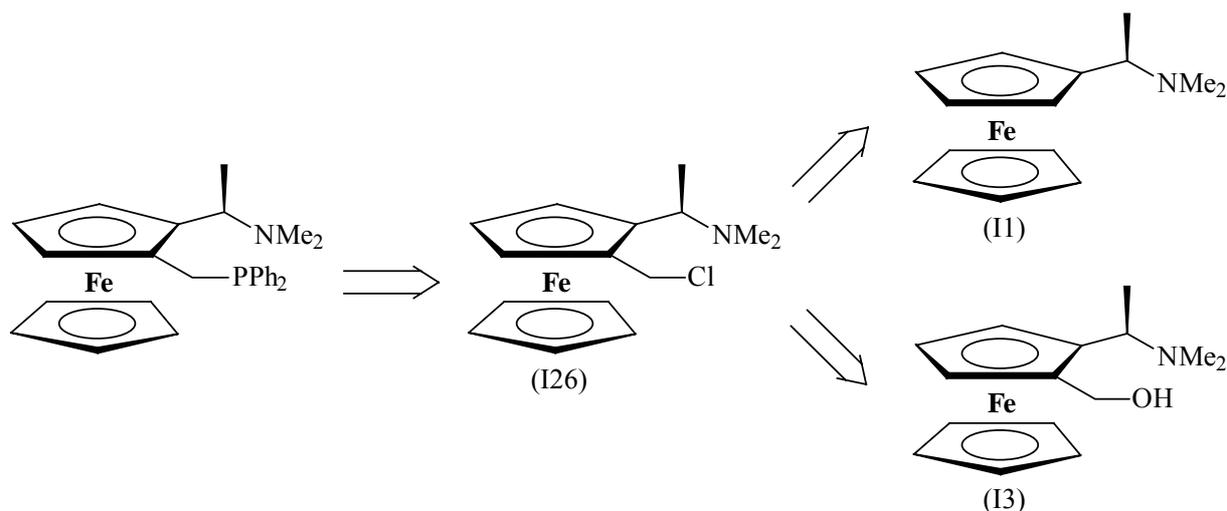


Schéma II-70 : Schéma rétrosynthétique de la voie D

La synthèse du chlorométhylferrocène a été décrite par différentes équipes et est généralement réalisée à partir du ferrocénylméthanol. La chloration est effectuée soit par PCl_3 ,⁷⁸ soit par le chlorure d'oxalyle⁷⁹. Les dérivés ferrocéniques chlorés de ce type doivent alors être immédiatement utilisés ou conservés à froid, car ils se dégradent rapidement à température ambiante.

Hayashi décrit par ailleurs la synthèse du diphenylphosphinométhylferrocène grâce à cette méthode⁸⁰. Le chlorométhylferrocène est formé par réaction du chlorure d'oxalyle sur le ferrocénylméthanol à -20°C et en solution dans le THF. Le milieu est simplement concentré puis filtré. La phosphinylation est effectuée par ajout de KPPH_2 sur le filtrat refroidi à -78°C . La phosphine ferrocénique est ainsi obtenue avec un rendement de 71 %.

⁷⁸ H. Plenio, D. Burth, R. Vogler, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1405 – 1409.

⁷⁹ S. B. Wilkes, I. R. Butler, A. E. Underhill, M. B. Hursthouse, D. E. Hibbs, K. M. Abdul Malik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 897 – 903.

⁸⁰ M. Ogasawara, K. Yoshida, T. Hayashi, *Organometallics* **2001**, *20*, 3913 – 3917.

Après avoir vérifié la reproductibilité de la synthèse décrite par Hayashi, nous avons essayé de transférer ce protocole au (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocényl-méthanol. Le dérivé chloré correspondant (I26) se dégrade néanmoins très rapidement dès sa formation (beaucoup plus vite que celui formé par Hayashi). En effet, même si l'on réalise la réaction à -78°C , le mélange passe rapidement au vert foncé puis au noir. Malgré le processus de dégradation rapide, en maintenant le mélange à cette température, il reste possible de récupérer un filtrat jaune et de le placer en présence de KPPH_2 ce qui conduit à un échauffement et à un assombrissement de la solution. Toutefois, après traitement et analyses, nous pouvons affirmer qu'aucun couplage ne s'est effectué et seul un mélange inexploitable de produits de dégradation est obtenu.

Les différentes réactions mises à œuvre jusqu'alors et utilisant HPPH_2 ou KPPH_2 comme réactif ne se sont pas montrées concluantes ; une solution pourrait peut-être résider dans une inversion de polarité qui permettrait l'utilisation de ClPPH_2 comme réactif phosphoré.

I.3.4. Etude de la voie E

Un bon moyen d'inverser la polarité du réactif, donc de travailler avec la chlorodiphénylphosphine, est d'utiliser l'aminoaldéhyde comme précurseur.

La protection des aldéhydes par réaction avec les dithiols est bien connue et le dithiane formé présente un autre avantage. En effet, il permet l'abstraction de l'hydrogène initialement attaché au carbonyle par action d'une base forte, et par la même, le couplage de groupements électrophiles en lieu et place de cet atome. Au final, l'action du Nickel de Raney permet l'hydrogénolyse de la protection et la formation d'un méthylène, plutôt que le retour au carbonyle.

Le développement de cette voie de synthèse pourrait nous permettre d'introduire sélectivement le premier groupement phosphoré sans modifier la fonction amine selon le schéma réactionnel suivant.

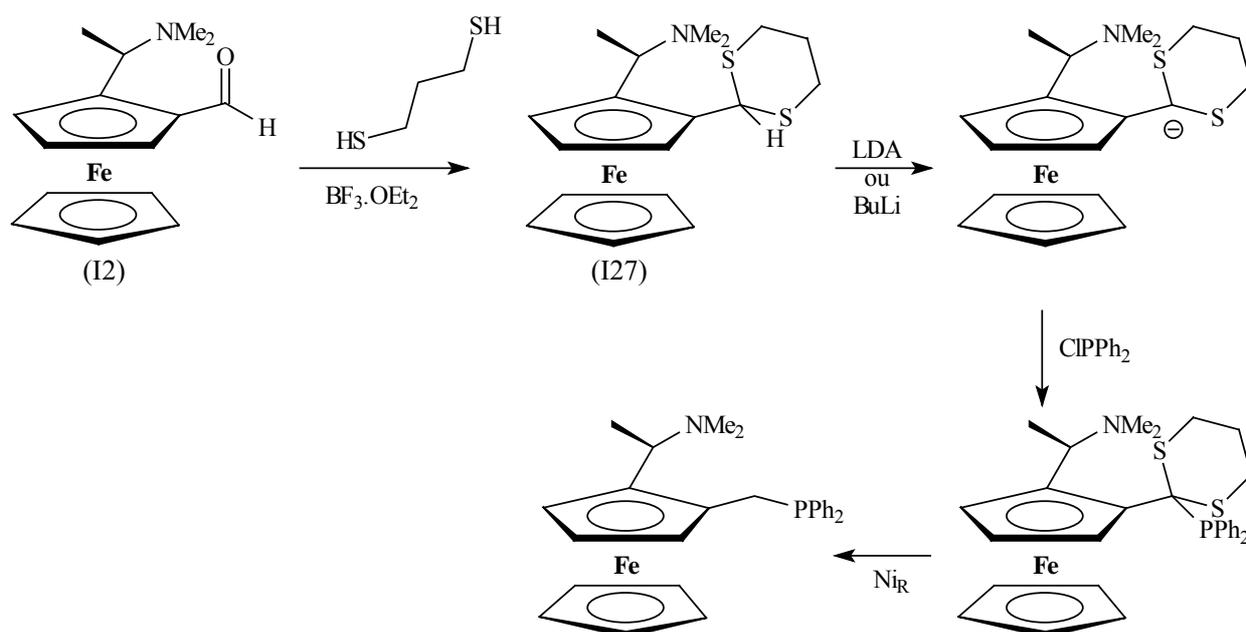


Schéma II-71 : Schéma réactionnel envisagé utilisant une protection de type dithiane

La protection de l'aldéhyde est réalisée par réaction du 1,3-propanedithiol sur une solution de l'aldéhyde dans le chloroforme, dans laquelle est ajoutée, à -20°C , une solution du complexe $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ dans le chloroforme⁸¹. La protection du (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocène carbaldéhyde s'effectue avec un rendement de 72 %.

L'action d'une base forte, tel le LDA ou un butyllithien, doit permettre la déprotonation du composé qui peut alors réagir sur la chlorodiphénylphosphine pour former la phosphine ferrocénique désirée.

Des tests préliminaires ont été réalisés sur le dithiane dérivant du ferrocénecarboxaldéhyde et en utilisant le LDA comme base. Malheureusement, nous n'avons pas observé le couplage de la phosphine sur la chaîne. En effet, même si la RMN du phosphore montre la présence de nouveaux pics, l'analyse en RMN du proton confirme la présence, avec une intégration unitaire, du pic caractéristique de l'hydrogène que l'on cherche à substituer. Nous sommes pourtant certains que le LDA joue bien son rôle, car nous avons pu réaliser, dans les mêmes conditions, le couplage entre ce même dérivé ferrocénique et le

⁸¹ D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231 – 237.

chloroformiate d'éthyle qui fournit l'ester correspondant avec un rendement de 40 %. De même, aucun couplage n'est observé lorsque le dérivé (I27) est impliqué.

Toutes les méthodes envisagées jusqu'à présent se sont donc montrées inefficaces. Une nouvelle fois c'est la stabilité particulière des carbocations situés en α du noyau ferrocénique qui apporte la solution.

II. Ligand modèle de type A : méthode efficace de phosphinylation

II.1. Mise au point de la méthode

Comme lors de la synthèse des composés portant deux groupements phosphorés identiques, ce sont finalement les propriétés toutes spécifiques de la position α par rapport au cyclopentadiényle qui nous fournissent une solution simple, rapide et efficace. L'aminoalcool précurseur (le (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol) va donc, une nouvelle fois, être traité par l'acide tétrafluoroborique (Schéma II-72).

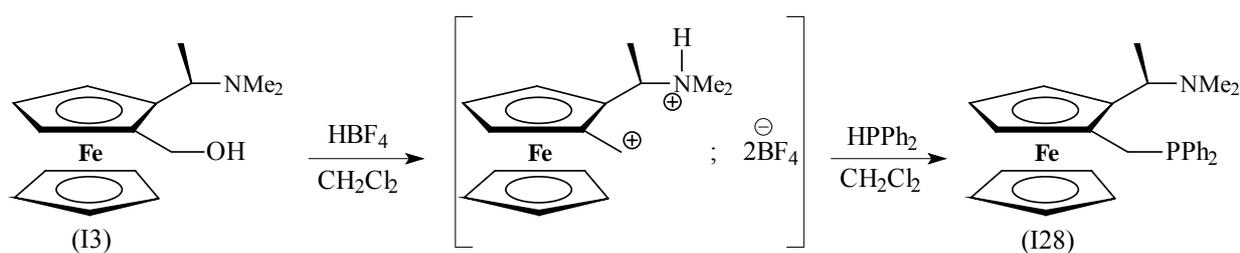


Schéma II-72 : synthèse de l'aminophosphine I28

L'aminoalcool (I3) est donc traité par deux équivalents d'acide tétrafluoroborique : l'un protone l'amine et le second participe à la formation du carbocation. Comme décrit au chapitre précédent, la réaction se déroule à température ambiante, il n'est toujours pas utile d'isoler le carbocation et la diphénylphosphine peut être ajoutée *in situ*, en quantité stœchiométrique, juste après l'ajout d'HBF₄. Il est ici impossible d'ajouter la phosphine en

excès car, pour des raisons pratiques, l'aminophosphine (I28) brute ne sera pas isolée et sera engagée telle quelle dans la seconde étape de phosphinylation, où un excès de cette première phosphine pourrait venir concurrencer la seconde lors de la substitution de l'amine.

Les analyses du brut réactionnel conduisent à des spectres très propres. La RMN du phosphore présente un pic à -15,2 ppm caractéristique de la phosphine ferrocénique (I28) synthétisée, et les seuls autres pics observables sont des traces de diphénylphosphine et de son oxyde. Le spectre proton est tout aussi net et montre la disparition totale de l'aminoolcool, ce qui laisse à penser que la réaction est quasi-quantitative et que toute tentative de purification est effectivement superflue.

La seconde étape de phosphinylation peut alors être réalisée et nous choisissons de reprendre ici la méthode classique de phosphinylation en milieu acétique à chaud et d'utiliser la dicyclohexylphosphine comme nucléophile (*Schéma II-73*). Notre seule crainte, quant au bon déroulement de cette réaction, réside dans la possible formation d'un sel de phosphonium. La dernière étape mise en œuvre est une nouvelle fois la protection des phosphines par complexation du borane afin de favoriser la purification et d'éviter l'oxydation du composé au cours des différents traitements.

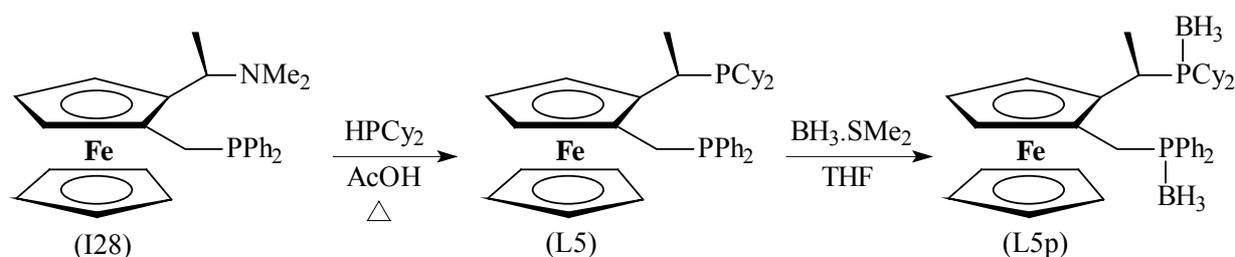


Schéma II-73 : Seconde étape de phosphinylation : synthèse de L5

Les premières conditions réactionnelles utilisées, à savoir : 1,5 équivalent de dicyclohexylphosphine et chauffage à 100°C durant 1h45, permettent l'obtention, après protection et purification, de la diphosphine recherchée avec un rendement de 16 %. Par ailleurs, la présence de sel de phosphonium a pu être observée au moment de l'étape de protection par le borane où la phase aqueuse, lors de la neutralisation, présente une coloration jaune orangé signalant la présence du sel de phosphonium, qui n'a toutefois pas été isolé puisque mélangé aux sels de bore.

Des améliorations ont alors été apportées et la méthode optimisée. Dans un premier temps, nous avons testé l'influence de la température. Suite à l'analyse bibliographique faite au début de cette partie, nous avons en effet constaté que, selon les cas, il est parfois possible de travailler à des températures nettement inférieures à 100°C. Cette possibilité avait toutefois été rapidement écartée dans le cas de la substitution de l'amine et de l'acétate en une étape, lors des essais de synthèse des composés portant deux groupements phosphorés identiques. Des essais de phosphinylation ont alors été réalisés à 60°C et ont montré que, après trois heures de chauffage, l'avancement de la réaction est toujours nul. Il est donc nécessaire de chauffer suffisamment fort pour qu'il y ait réaction : nous avons pu optimiser la température à 90°C.

L'ajustement de la température, associé à une augmentation de la quantité de dicyclohexylphosphine ajoutée et maintenant introduite à raison de 5 équivalents, nous a permis d'obtenir la diphosphine recherchée, après protection, avec un rendement de 65 %. Le phosphonium n'est alors plus présent qu'à l'état de traces et les phases aqueuses sont incolores. Ici, la première chaîne ayant déjà subi la phosphinylation, il n'y a pas d'acétate à substituer en même temps que la fonction amine, les conditions réactionnelles peuvent être un peu adoucies et la formation du sel de phosphonium maîtrisée.

La méthode ainsi mise au point est efficace, mais nous nous sommes demandés s'il n'était pas possible d'obtenir de meilleurs rendements en essayant d'utiliser deux fois de suite le processus impliquant HBF_4 dont l'efficacité n'est plus à prouver, bien qu'il était jusqu'alors peu utilisé en synthèse. Ce procédé éviterait le chauffage en milieu acide

II.2. Tentative d'optimisation

Le schéma réactionnel suivant (*Schéma II-74*) peut être suggéré afin de réaliser la phosphinylation en deux étapes, mettant en œuvre, à chaque fois, l'acide tétrafluoroborique et une phosphine différente.

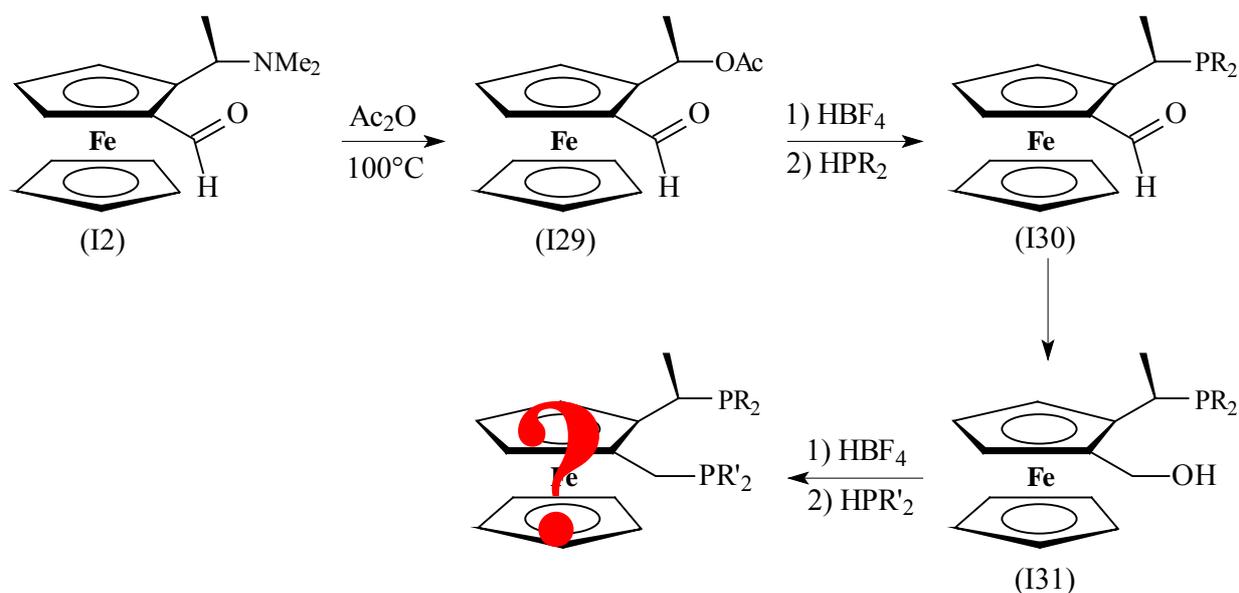


Schéma II-74 : Suggestion d'une double utilisation de la méthode passant par le carbocation

La substitution de l'amine par un groupement acétate permet de passer de l'aldéhyde (I2) à l'acétoaldéhyde (I29) qui se prête tout à fait à la phosphinylation dans les conditions souhaitées. Cette réaction décrite par Lu et Chen,⁸² par exemple, se déroule par réaction de l'aldéhyde dans l'anhydride acétique à 100°C. Après 45 min de réaction et purification sur colonne de gel de silice, l'acétoaldéhyde est obtenu avec un rendement de 89 %. L'acétate présent sur le composé I29 se montre assez sensible et s'hydrolyse rapidement par le simple fait de le placer en présence d'eau. Par conséquent, aucune hydrolyse du milieu ne peut être effectuée et le composé est directement purifié sur colonne chromatographique.

La phosphinylation du composé I29 s'effectue dans les conditions optimisées décrites précédemment. La réaction se déroule sans problème, et lorsque la diphénylphosphine est par exemple utilisée, la RMN ³¹P présente un unique pic sortant à 9,2 ppm et la RMN ¹H montre un dédoublement supplémentaire du massif représentatif du méthyle porté par la chaîne latérale : dédoublement lié au couplage entre cet hydrogène et le phosphore nouvellement greffé. Tout concorde donc pour conclure quant à la formation d'un unique composé (I30) qui est bien celui comportant à la fois la fonction aldéhyde et une phosphine greffée sur l'autre chaîne latérale. Etant donnée la clarté des analyses RMN, aucune purification n'est réalisée à ce stade et la phosphine est directement engagée dans l'étape suivante. Le rendement en

⁸² X. Lu, G. Chen, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12539 – 12546.

composé I30 est de l'ordre de 80 % (estimation réalisée sur la base de la RMN ^1H). Notons que la dicyclohexylphosphine peut être employée tout aussi efficacement dans cette réaction.

La réduction de l'aldéhyde en alcool est alors réalisée par réaction avec le tétraborohydrure de sodium. Le composé (I31) est ainsi obtenu quantitativement et sa structure confirmée par RMN. De même que précédemment, l'alcool est directement engagé dans la seconde étape de phosphinylation.

Suite à cette seconde phosphinylation, réalisée cette fois en présence de dicyclohexylphosphine, et malgré les conditions plutôt douces ici mises en œuvre, les spectres RMN ^{31}P montrent la présence de très nombreux pics et il devient impossible de déterminer avec précision la nature des composés formés. Notons qu'une étape de protection par le borane a tout de même été réalisée afin d'essayer de séparer les composés. Suite à cette séparation et grâce aux analyses RMN, nous pouvons tout de même dire qu'à part la dicyclohexylphosphine qui n'a pas réagi (maintenant complexée au borane), il s'est formé du (*R,R*)-2-[1-(diphénylphosphino)éthyl]-1-méthylferrocène très certainement par la réaction du borane sur le composé (I31) qui n'a donc pas réagi (*Schéma II-75*)⁴⁴. La difficulté liée à la séparation de la dicyclohexylphosphine et des différents dérivés ferrocéniques présents nous empêche toutefois de réaliser une étude quantitative.

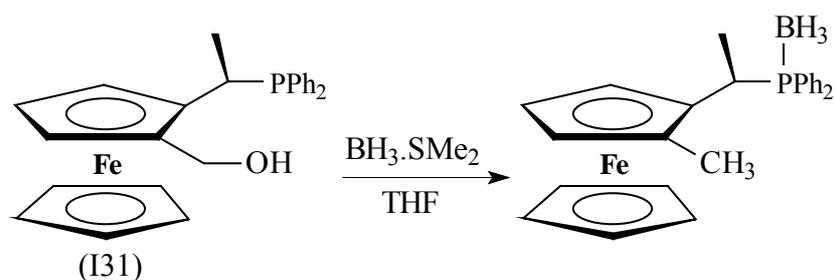


Schéma II-75 : Réaction du phosphinoalcool I31 en présence de borane

Face à l'échec de cette tentative d'optimisation, la méthode décrite précédemment et utilisant d'abord l'acide tétrafluoroborique comme réactif pour la première phosphinylation, puis un milieu acide acétique à chaud pour la seconde phosphinylation, sera donc conservée comme protocole pour la synthèse des composés portant deux groupements phosphorés différents.

III. Autres ligands porteurs de deux groupements phosphorés différents

III.1. Ligand modèle de type B ne possédant que la chiralité plane

Comme suggéré au début de cette partie, la synthèse du ligand équivalent au précédent, mais ne comportant que la chiralité plane doit pouvoir être réalisée selon le même protocole expérimental, à la différence près qu'il faut obtenir préalablement le précurseur optiquement pur souhaité. En effet, l'absence de carbone asymétrique sur la première chaîne latérale conduit cette fois à l'obtention de l'aminoaldéhyde racémique, les deux hydrogènes situés de part et d'autre de la chaîne étant ici équivalents du point de vue réactivité. Ces deux hydrogènes sont énantiotopiques, l'arrachement de l'un ou de l'autre entraînant la formation d'un énantiomère de l'aldéhyde ou de l'autre (Schéma II-76).

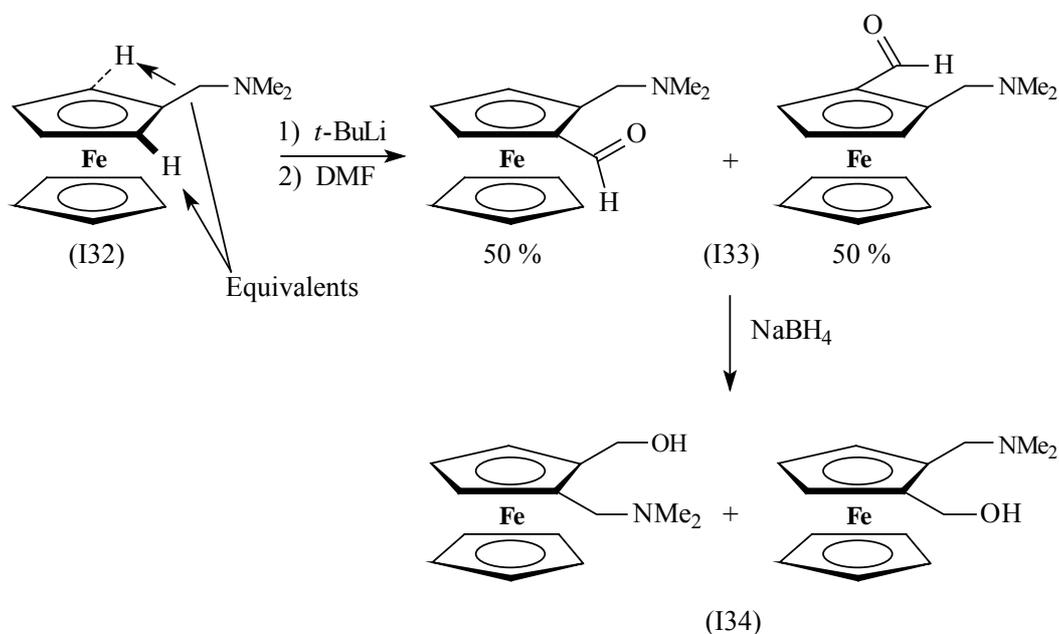


Schéma II-76 : Synthèse des précurseurs ne possédant que la chiralité plane

La synthèse de l'aldéhyde (I33) est réalisée sans modification du protocole expérimental précédemment utilisé et ce dernier est donc obtenu sous forme d'un mélange racémique avec un rendement de 94 %. La réduction quantitative de l'aldéhyde en alcool fournit le mélange racémique de l'aminoalcool (I34) correspondant.

Le dédoublement du mélange racémique d'aminoalcools est réalisé par voie enzymatique : les lipases. Plus particulièrement, en suivant la procédure proposée par Nicolosi,⁸³ nous avons utilisé des *CRL* ("*Candida Rugosa Lipases*") connues pour leur capacité à dédoubler des mélanges d'alcools racémiques et les deux types de chiralité (plane et tétraédrique) peuvent aussi être résolus.

Ce dédoublement s'effectue par une réaction d'estérification énantiosélective du mélange racémique d'alcools par un agent acylant, ici l'acétate de vinyle. L'utilisation d'un tel ester d'énol est préférable à celle d'un acide carboxylique qui libérerait de l'eau dans le milieu ; ici, c'est l'acétaldéhyde qui sera libéré (*Schéma II-77*).

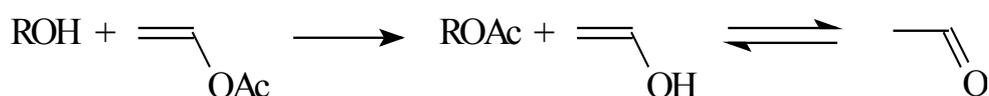


Schéma II-77 : Estérification par l'acétate de vinyle

La réaction est effectuée dans l'éther de *t*-butyle et de méthyle thermostaté à 45°C. Le mélange obtenu après réaction contient alors l'alcool *S* présentant un excès énantiomérique de 98 % et l'acétate *R* avec un excès énantiomérique de 81 % (*Schéma II-78*) ; ces composés sont séparables sur colonne chromatographique. L'alcool de configuration *R* peut alors être simplement obtenu à partir de l'ester *R* mais il ne présenterait pas une excellente pureté optique. Afin d'obtenir cet alcool avec un meilleur excès énantiomérique, il est possible d'effectuer une transestérification de l'ester en présence de butanol et de lipases. L'alcool *R* est ainsi obtenu avec un excès énantiomérique de 98 %.

⁸³ G. Nicolosi, A. Patti, M. Piatelli, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, 5, 1275 – 1280.

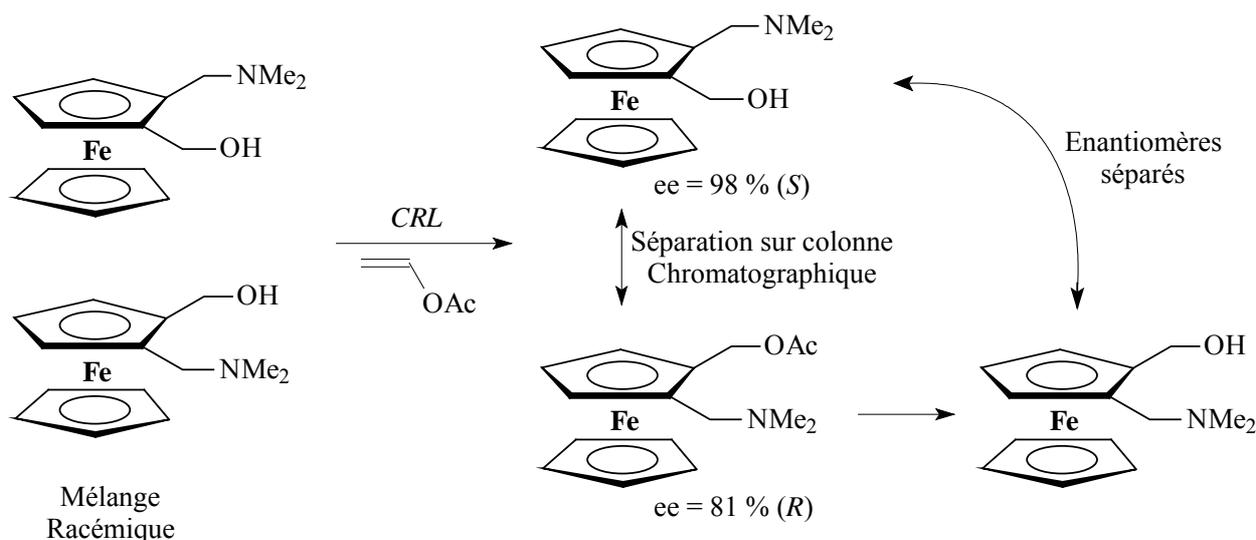


Schéma II-78 : Résolution enzymatique

Les deux inconvénients de cette méthode sont la perte de 50 % du produit lorsqu'un seul des énantiomères est intéressant et le fait qu'il faille trouver pour chaque substrat la lipase correspondante, à supposer qu'elle existe.

L'aminoalcool optiquement pur de chiralité plane (*S*) peut alors être phosphinylé. Il convient ici d'introduire deux groupements phosphorés différents afin de conserver la chiralité plane. La méthode de phosphinylation en deux étapes, mise au point précédemment, peut alors être appliquée (*Schéma II-79*).

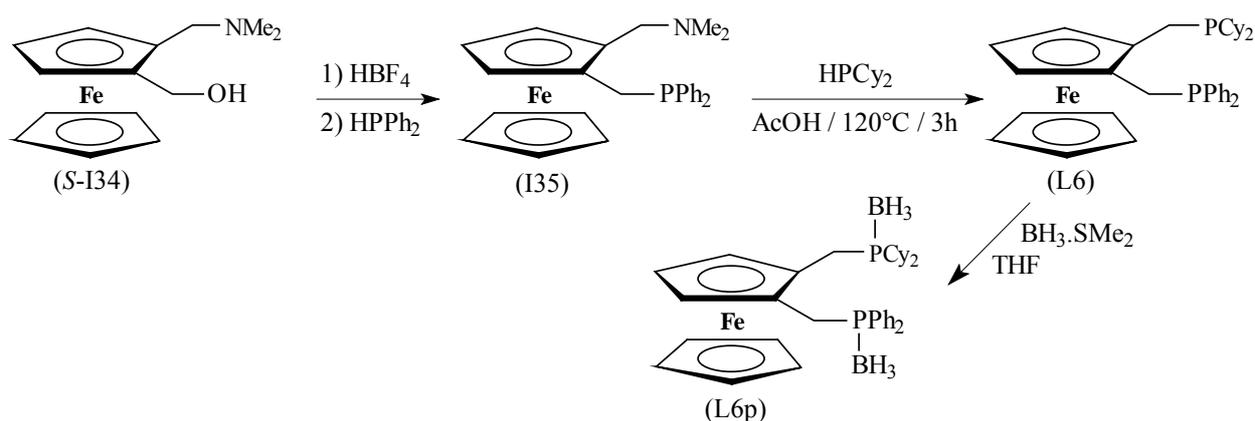


Schéma II-79 : Synthèse du ligand L6

L'aminoalcool (*S*-I34) va réagir successivement en présence d'acide tétrafluoroborique, puis de diphenylphosphine à température ambiante pour former l'aminophosphine (I35), puis

l'amine sera substituée par la dicyclohexylphosphine par réaction en milieu acide acétique et à chaud. L'aminophosphine n'est pas purifiée et les deux étapes sont enchaînées.

La seconde étape de phosphinylation nécessite quelques modifications du protocole ; il est ici, en effet, utile de chauffer le mélange aminophosphine / dicyclohexylphosphine (5 équivalents) à 120°C dans l'acide acétique 3 heures durant. La substitution de l'amine, ici portée par un carbone secondaire, se montre plus difficile que celle de cette même amine précédemment portée par un carbone tertiaire. La diphosphine (L6p) est alors obtenue optiquement pure, après protection des groupements phosphorés par complexation du borane, avec un rendement de 59 % (depuis l' aminoalcool).

III.2. Intersion des phosphines sur les chaînes

L'inversion de l'ordre d'utilisation de la diphénylphosphine et de la dicyclohexylphosphine dans le protocole expérimental visant à obtenir les ligands porteurs de deux groupements phosphorés différents permet d'envisager la synthèse des derniers éléments de notre famille. Dans le cas du composé ne comportant que la chiralité plane, ceci conduit à la formation de l'énantiomère (L7) du ligand (L6) dont nous venons de décrire la synthèse, par contre, lorsque nous sommes en présence du dérivé portant les deux types de chiralité, là nous obtiendrons un composé (L8) totalement différent de celui déjà décrit.

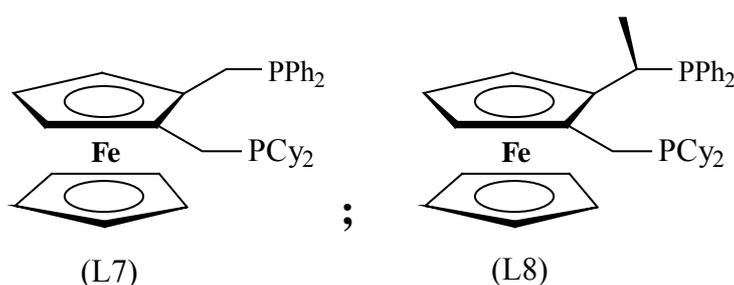


Schéma II-80 : Intersion des phosphines

Même si, sur le papier, il apparaît évident que l'inversion de l'ordre d'utilisation des phosphines dans le protocole réactionnel suffit à l'obtention de ces derniers dérivés, en pratique il en est tout autrement. En effet, quelle que soit la synthèse envisagée, celle de L7 ou celle de L8, il est possible de les mener à leur terme jusqu'à l'étape de protection et de vérifier le bon déroulement ainsi que l'efficacité des diverses étapes par RMN. Toutefois, dès

que l'on tente de purifier la diphosphine sur colonne de gel de silice, non seulement il s'avère assez délicat d'éliminer l'excès de diphénylphosphine, maintenant complexée par le borane, mais aussi et surtout les solutions prennent rapidement une coloration verte puis foncent de plus en plus pour aboutir à une dégradation totale. Ce phénomène n'était pourtant pas observé lorsque nous terminions la synthèse, dans les cas antérieurs, par la réaction en présence de dicyclohexylphosphine. Nous en concluons que c'est la présence de diphénylphosphine en excès qui est spécifiquement responsable de cette dégradation. Comme il nous est impossible de trop réduire l'excès de diphénylphosphine (sous peine de favoriser la formation d'un sel de phosphonium par réaction intramoléculaire), la solution envisagée est alors de synthétiser des précurseurs portant les fonctions amine et alcool inversées. Nous cherchons donc à obtenir les précurseurs notés A et I36 sur le *schéma II-81*.

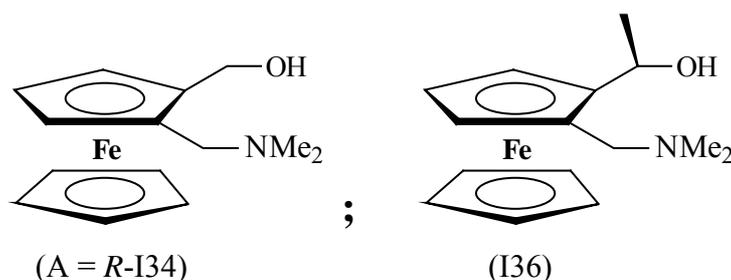


Schéma II-81 : Aminoalcools "inversés"

Le précurseur A n'est autre que l'aminoalcool (*R*-I34) de chiralité plane (*R*), obtenu optiquement pur après transestérification par catalyse enzymatique de l'aminoacétate (*R*). Cette fois, la phosphinylation par réaction successive de l'acide tétrafluoroborique, puis de la diphénylphosphine, suivie de la substitution de l'amine par la dicyclohexylphosphine en milieu acide acétique à 120°C, fournit sans difficulté le composé L7 après trois heures de réaction. Après protection de L7 par réaction avec le borane et purification, qui s'effectue cette fois sans dégradation, la diphosphine protégée L7p est obtenue avec un rendement de 60 %.

En ce qui concerne L8, il convient de revoir totalement la voie de synthèse (*Schéma II-82*). Afin d'obtenir l'aminoalcool I36, nous choisissons de repartir de l'aminoalcool *R*-I34 optiquement pur, puis de l'oxyder en aldéhyde. Pour ce faire, l'aminoalcool est placé en présence de MnO₂ et maintenu à température ambiante durant 3h pour former l'aminoaldéhyde (*R*-I33) optiquement pur, avec un rendement de 80 %.

L'addition contrôlée de diméthylzinc sur une solution de l'aldéhyde (*R*-I33) conduit à la formation diastéréosélective du composé I36, obtenu avec un excès diastéréoisomérique de 98 % et un rendement de 95 %.

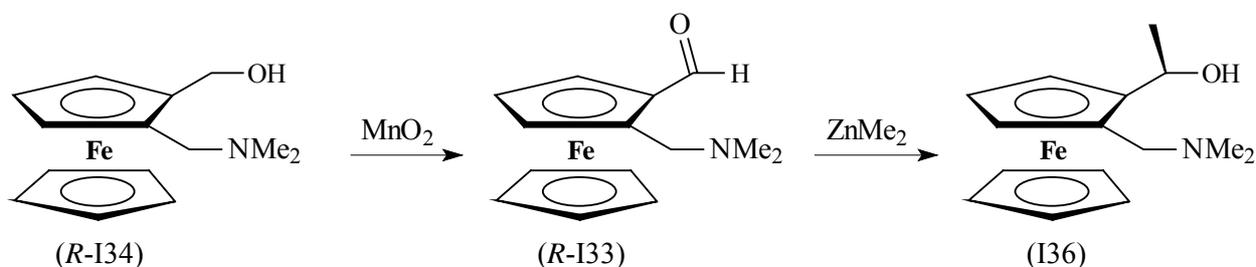


Schéma II-82 : Synthèse de l'aldéol ferrocénique I36

Les phosphinylations, selon la méthode maintenant habituelle, avec ici l'introduction de la diphenylphosphine en premier puis celle de la dicyclohexylphosphine, permettent d'obtenir sans difficulté la diphosphine (L8) recherchée. Cette dernière peut être protégée par le borane et ne présente ici aucun signe de dégradation en solution ou avec le temps. Il s'avère toutefois délicat de la purifier, car nous n'arrivons pour l'heure toujours pas à éliminer, par colonne chromatographique, la totalité de l'excès de dicyclohexylphosphine protégée qui migre, quelles que soient les conditions, toujours avec le dérivé ferrocénique et qu'il est impossible d'éliminer par cristallisation sélective.

Nous disposons désormais d'une famille complète de ligands ferrocéniques. La méthode de phosphinylation basée sur la valorisation des propriétés des carbocations situés en α des noyaux ferrocéniques s'est avérée être efficacement applicable dans toutes nos synthèses. Les phosphines ainsi produites n'ont alors plus qu'à être déprotégées puis testées en catalyse.

Chapitre 4 :
Déprotection des Diphosphines

Avant d'être employées comme ligands en catalyse, nos diphosphines ferrocéniques protégées sous forme de phosphinoboranes doivent être déprotégées. Pour ce faire la méthode classique de déprotection par échange avec une amine secondaire introduite en large excès, présentée dans le paragraphe consacré aux différentes méthodes de protection des phosphines, va être utilisée.

Les amines secondaires les plus souvent citées sont la diéthylamine et la morpholine. Nous choisissons, pour notre part, la morpholine utilisée, ici, à la fois comme agent déprotecteur et comme solvant de la réaction⁶.

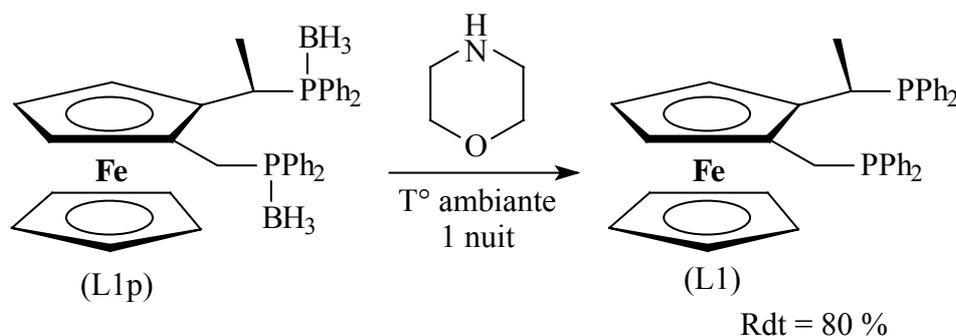


Schéma II-83 : déprotection de L1p par la morpholine

La déprotection se déroule à température ambiante en une nuit. Quelques précautions sont à respecter : il convient au final d'éliminer la morpholine sous vide de la rampe, en prenant soin de chauffer le minimum possible. En cas de chauffage excessif, une nette dégradation du dérivé ferrocénique est en effet observable. Une purification finale de la diphosphine libre peut être réalisée par chromatographie flash sur gel de silice. Notons que la diphosphine déprotégée, obtenue sous forme d'un solide jaune, ne se montre, sous cette forme, finalement que peu sensible à l'oxydation par l'oxygène de l'air. Le rendement de la déprotection, pour le dérivé porteur de deux groupements diphénylphosphino présenté ci-dessus, est de 80 % après purification.

Les autres phosphinoboranes synthétisés au cours de ce travail ont aussi été mis en présence de morpholine, afin de les déprotéger. Il s'est toutefois avéré, que lorsque les groupements phosphorés sont de type dicyclohexylphosphino plutôt que diphénylphosphino, cette méthode de déprotection n'est plus efficace (*Schéma II-84*).

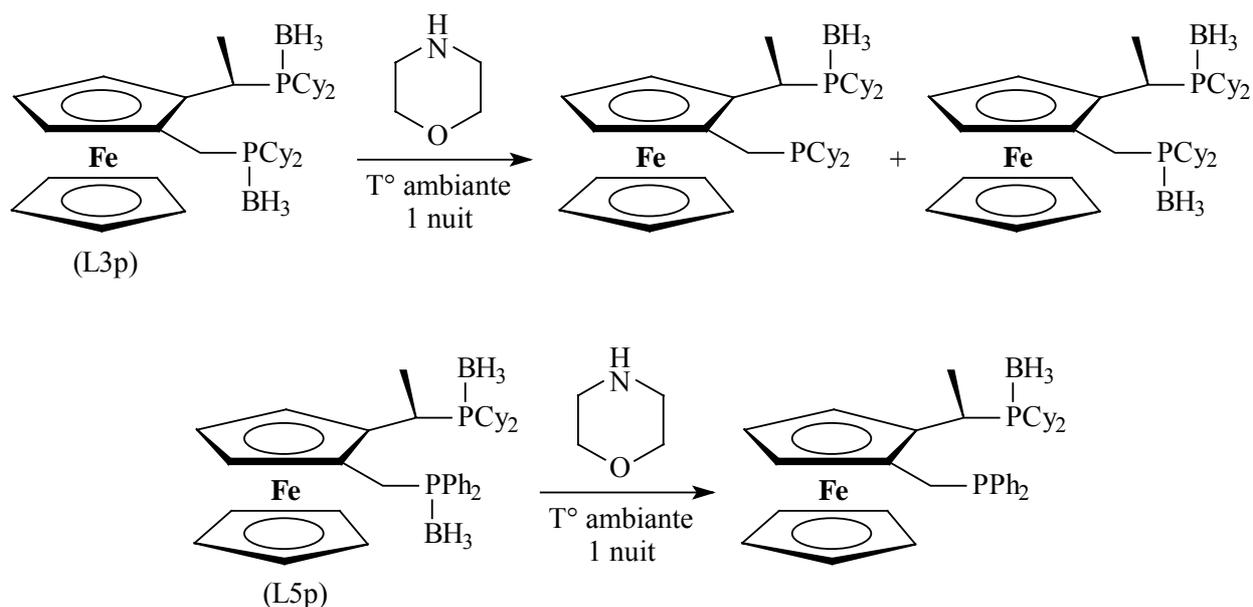


Schéma II-84 : Tentative de clivage des dicyclohexylphosphinoboranes par la morpholine

Lors des essais de déprotection des composés L3p et L5p par la morpholine, nous observons en effet que le groupement diphénylphosphinoborane de L5p se déprotège sans difficulté tandis que le dicyclohexylphosphinoborane de cette même molécule reste inchangé, même après une nuit de réaction. En ce qui concerne L3p, après cette même durée de réaction, un mélange de deux composés est obtenu : le premier est le composé L3p inchangé et le second présente un seul des dicyclohexylphosphinoboranes déprotégé, celui porté par le CH₂.

Suite à ces observations, il convient donc de trouver une autre méthode qui se montre plus efficace pour la déprotection des dicyclohexylphosphinoboranes. La solution est trouvée dans la littérature⁸⁴ grâce à l'emploi du complexe HBF₄.OMe₂.

Ici, toujours en une nuit et à température ambiante, la déprotection s'effectue sans difficulté et la diphosphine libre est obtenue pure, après une chromatographie flash sur gel de silice avec un rendement de 69 % (*Schéma II-85*).

⁸⁴ a. L. Mc Kinstry, T. Livinghouse, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7655 – 7666 ; b. J. M. Longmire, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1725 – 1728.

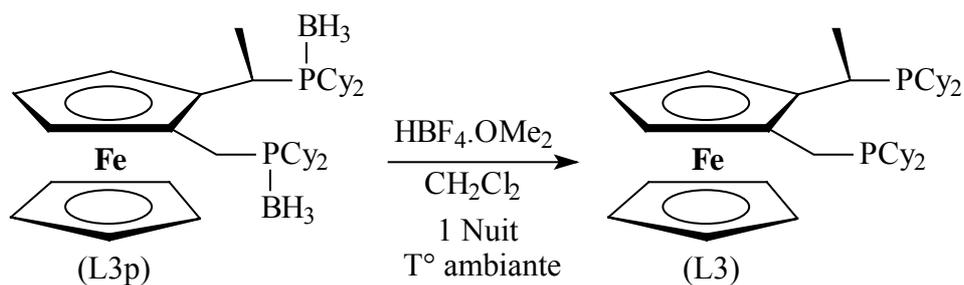


Schéma II-85 : Déprotection de L3p en présence de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OMe}_2$

De ce fait, tous les composés comportant un groupement dicyclohexylphosphinoborane ont été déprotégés suivant ce procédé. Le composé L5p du schéma II-84 est ainsi déprotégé avec un rendement de 73 % tandis que la diphosphine ferrocénique ne comportant que la chiralité plane (L6) est obtenue avec un rendement de 55 %.

Les diphosphines ainsi déprotégées peuvent maintenant être testées comme ligands dans des réactions de catalyse homogène asymétrique.

3^{ème} PARTIE

APPLICATIONS DES

DIPHOSPHINES EN CATALYSE

ASYMETRIQUE

PARTIE III : APPLICATIONS DES DIPHOSPHINES EN CATALYSE ASYMETRIQUE

Chapitre 1 : Hydrogénation par Transfert d'hydrogène

I. Bibliographie : les grandes voies de synthèse d'alcools chiraux	158
I.1. Méthodes de synthèse d'alcools chiraux	159
I.1.1. Addition d'un nucléophile carboné sur un carbonyle.....	160
I.1.2. Formation d'une liaison C-O.....	161
I.1.3. Réduction asymétrique de cétones.....	162
I.2. Hydrogénation asymétrique catalytique	167
I.2.1. Hydrogénation par l'hydrogène moléculaire.....	168
I.2.2. Hydrogénation par transfert d'hydrogène	171
I.2.2.1. Présentation.....	171
I.2.2.2. Considérations mécanistiques.....	174
I.2.2.2.1. Mécanisme "monohydrure"	174
I.2.2.2.2. Mécanisme "dihydrure"	177
I.2.2.3. Propos sur le donneur d'hydrogène.....	177
I.2.2.4. Racémisation.....	179
I.2.2.5. Ligands.....	180
II. Hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène : Tests catalytiques.....	186
II.1. Système catalytique modèle	186
II.1.1. Etude des différents ligands synthétisés	188
II.1.2. Etude de l'influence respective de la chiralité plane et de la chiralité centrale ...	192
II.2. Etude d'autres précurseurs catalytiques	194
II.3. Optimisations et développements.....	196
II.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles	196
II.3.2. Autres substrats.....	198
II.4. Aspect mécanistique	202

Chapitre 2 : Autres Tests Catalytiques

I. Hydrosilylation de cétones	205
I.1. Généralités	205
I.2. Catalyse au Rhodium	207
I.3. Catalyse au Cuivre	208
II. Réaction de Heck asymétrique	208
III. Substitution nucléophile allylique asymétrique	211
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	288

Chapitre I :
Hydrogénation par Transfert d'hydrogène

Les différents ligands synthétisés ont été testés en catalyse asymétrique et plus particulièrement dans la réaction d'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène.

La synthèse d'alcools optiquement purs est en effet d'une importance majeure pour l'industrie et de nombreuses voies de synthèse de ces composés sont toujours à l'étude. Le laboratoire s'intéresse pour sa part depuis quelques années au développement des différentes méthodes permettant l'obtention de ces alcools chiraux et notamment aux réactions catalytiques.

I. Bibliographie : les grandes voies de synthèse d'alcools chiraux

De par leur chimie, les alcools comptent parmi les grands intermédiaires de la synthèse organique. Les alcools chiraux, et plus particulièrement les alcools secondaires, sont de ce fait des intermédiaires clés pour la synthèse de nombreuses molécules cibles, notamment pour la pharmacie. Ces derniers permettent en effet l'introduction d'un centre stéréogénique sur la molécule, tout en autorisant la poursuite de la synthèse grâce au groupement hydroxy qui peut être aisément transformé en éthers, esters, thiols, amine, comme le montre l'exemple du chlorhydrate de la cétirizine, un antihistaminique plus connu sous le nom de Zyrtec[®] (*Schéma III-1*)¹.

¹ E. J. Corey, J. O. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906 – 1908.

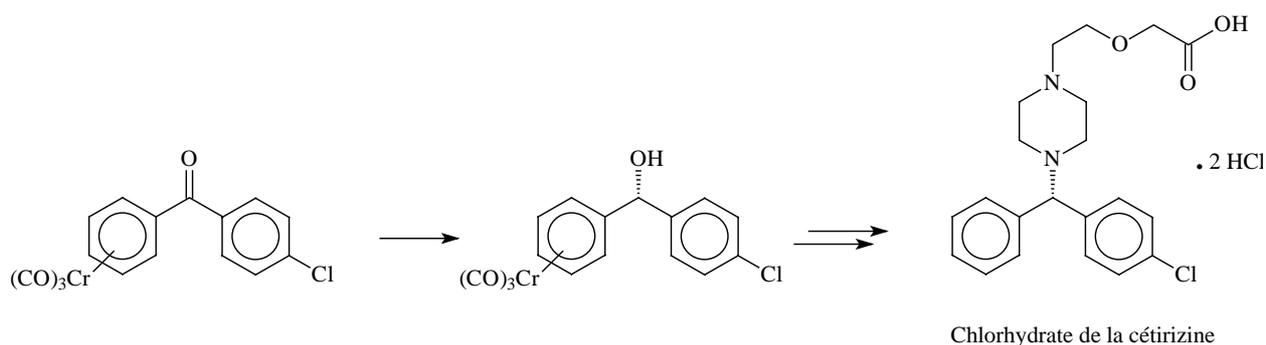


Schéma III-1 : Synthèse du Zyrtec®

1.1. Méthodes de synthèse d'alcools chiraux

L'importance des alcools chiraux a conduit au développement de nombreuses méthodes de synthèse asymétrique, qui s'étendent de l'utilisation et la modification de molécules issues du chiral pool à la synthèse asymétrique, en passant par les techniques de résolution de mélanges racémiques.

Comme nous l'avons suggéré dans l'introduction générale de ce manuscrit, l'utilisation de composés issus du chiral pool impose nombre de restrictions : les composés utilisés sont généralement des sucres, des acides aminés, des alcaloïdes ou des terpènes qu'il convient de manipuler en prenant soin d'éviter toute racémisation et qui ne sont disponibles naturellement que sous forme d'un seul énantiomère. En ce qui concerne la résolution de mélanges de racémiques, elle conduit à des rendements ne pouvant excéder 50 %, avec donc une perte de la moitié du produit. Les rendements peuvent cependant être améliorés si, toutefois, il est possible de trouver une méthode permettant de racémiser l'énantiomère non désiré et de le recycler.

La synthèse asymétrique nous intéresse ici plus particulièrement. Il s'agit alors de partir d'un composé prochiral et, dans le cas de la synthèse des alcools, de réduire le substrat insaturé en un alcool chiral.

Nous ne décrivons ici que très brièvement les méthodes d'obtention d'alcools chiraux par synthèse asymétrique afin de bien situer le cas précis des voies utilisant la catalyse asymétrique dans leur contexte.

I.1.1. Addition d'un nucléophile carboné sur un carbonyle

L'obtention d'alcools chiraux, avec modification du squelette carboné du précurseur, peut être réalisée par addition d'un nucléophile sur le carbonyle. Parmi les agents nucléophiles les plus couramment utilisés, on trouve des organo-boranes, -zinciques ou encore -magnésiens qui, associés à un réactif auxiliaire optiquement pur, permettent la formation du centre chiral.

L'addition diastéréosélective d'un organo-borane chiral sur un aldéhyde a ainsi permis d'obtenir des énantiosélectivités supérieures à 96 % (*Schéma III-2*), mais il reste nécessaire d'utiliser l'inducteur chiral en quantité stœchiométrique ce qui rend ce procédé onéreux².

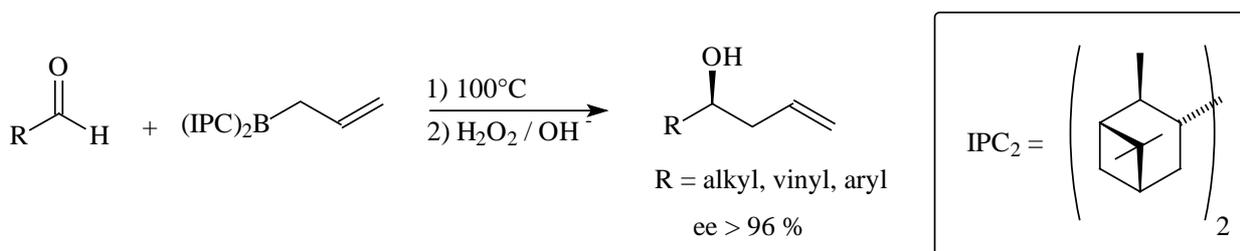


Schéma III-2 : Addition d'un organoborane sur un aldéhyde

Ce type de réactions devient nettement plus intéressant lorsqu'il est possible d'utiliser l'inducteur chiral en quantité catalytique. Ainsi, le laboratoire s'est tourné vers l'étude de la réaction d'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde. L'utilisation d'aminoalcools ferrocéniques a permis d'atteindre un excès énantiomérique de 95 % (*Schéma II-3*)³.

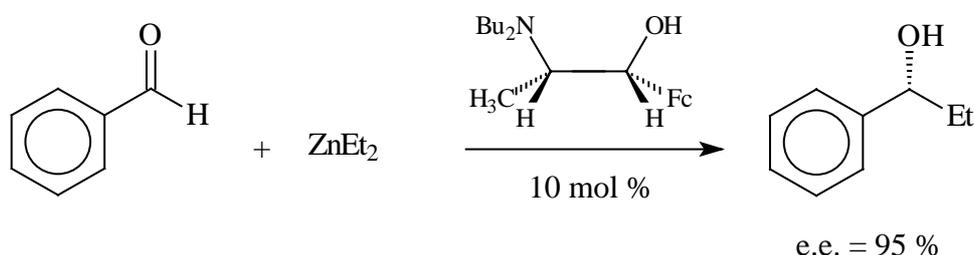


Schéma III-3 : Addition du diéthylzinc sur un aldéhyde

² U.S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401 – 404.

³ S. Bastin, J. Brocard, L. Pelinski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7303 – 7307.

D'autres exemples de synthèses d'alcools chiraux par formation de liaison carbone - carbone pourraient encore être cités comme, pour n'en donner qu'un, les réactions d'aldolisation,⁴ mais il ne s'agit pas ici de dresser le bilan global, il convient juste de placer la réaction de transfert d'hydrogène dans son contexte.

I.1.2. Formation d'une liaison C-O

Les alcools chiraux peuvent aussi être obtenus à partir des oléfines, par hydrosilylation ou hydroboration suivie d'une oxydation. L'utilisation d'un réactif optiquement pur est une nouvelle fois envisageable, mais la version catalytique de la réaction attire le plus grand nombre d'études. L'hydrosilylation du norbornène, catalysée par un complexe du palladium⁵ ou l'hydroboration du styrène, catalysée par un complexe du rhodium,⁶ sont deux exemples conduisant à d'excellentes énantiosélectivités (*Schéma III-4*).

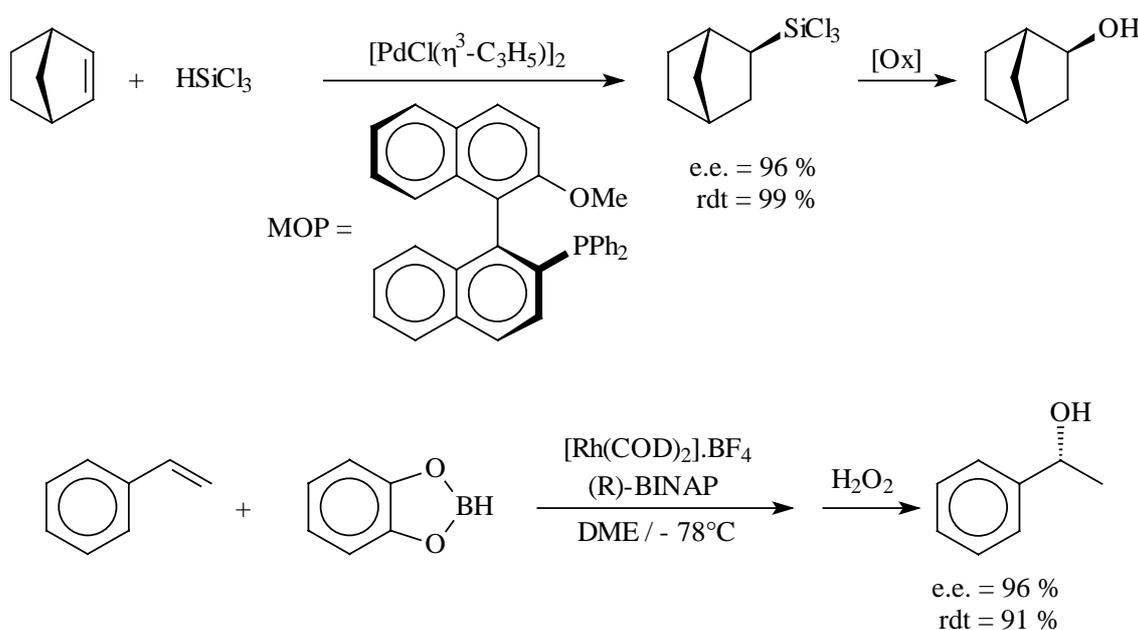


Schéma III-4 : Exemples de réactions d'hydrosilylation et d'hydroboration

⁴ M. Wills, H. Tye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1109 – 1132.

⁵ a. Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887 – 9888. ; b. Y. Uozumi, S-Y. Lee, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7185 – 7188.

⁶ a. T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426 – 3428, b. M. Sato, N. Miyama, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 231 – 234, J. Zhang, ; B. Lou, G. Guo, L. Dai, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1670 – 1672.

D'autres voies sont bien évidemment envisageables, comme par exemple l'ouverture d'époxydes chiraux. L'époxydation asymétrique catalytique (catalyseur à base de titane) a d'ailleurs fait l'objet de nombreuses études réalisées par les groupes de Sharpless et Jacobsen^{7,8}.

Cette dernière réaction, de même que toutes celles présentées dans cette liste non exhaustive sont toutes intéressantes, mais il n'en reste pas moins que la méthode la plus simple et la plus élégante d'obtention d'alcools chiraux s'avère être la réduction asymétrique des cétones. En effet, ce procédé se montre hautement compatible avec les synthèses de molécules cibles, qui font souvent appel à des synthons portant des fonctions de haut degré d'oxydation, et permet de plus de créer le centre chiral dans les dernières étapes de la synthèse. Les risques de racémisation ultérieure s'en trouvent ainsi limités.

I.1.3. Réduction asymétrique de cétones

La réduction énantiosélective de cétones a fait l'objet de nombreuses études⁹. Elle permet en effet la production d'alcools secondaires chiraux, sans modification de la structure carbonée. Les méthodes utilisant le greffage d'auxiliaires chiraux ont ici aussi été rapidement délaissées au profit de l'emploi d'une combinaison d'un agent réducteur conventionnel, associé à un inducteur chiral introduit en quantité soit stœchiométrique, soit catalytique.

Les dérivés à base de LiAlH_4 ont été très utilisés : citons principalement le BINAL-H développé par R. Noyori¹⁰ (Schéma III-5) et le réactif de Yamaguchi-Mosher¹¹ qui ont tous deux permis d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités.

⁷ I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis* ; VCH: New York **2000**.

⁸ a. T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974 – 5976, b. R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *51*, 1922.

⁹ a. S. Itsuno, *Organic Reactions*, A. Paquette et al., Eds., Wiley: New York **1998**, *52*, Chap. 2, 395 ; b. K. Harada, T. Manegumi, *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming Eds., Pergamon: Oxford, U. K. **1991**, *8*, 139.

¹⁰ a. R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717 – 6725 ; b. R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129 – 3131.

¹¹ a. S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870 – 1877 ; b. J. Deter, J. Frazier, G. Staten, M. Staszak, L. Weigel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7101 – 7104.

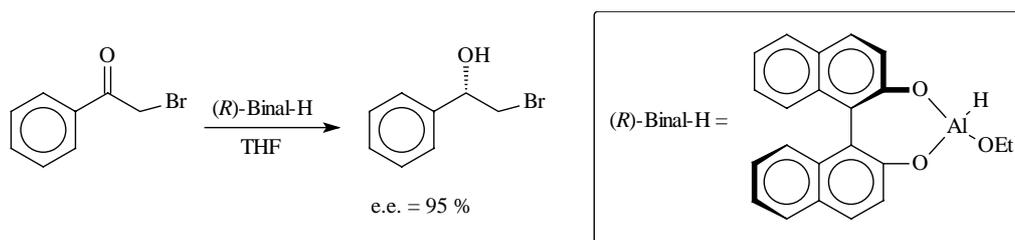


Schéma III-5 : Réduction par hydrures d'aluminium

Outre les dérivés de LiAlH_4 , des organoboranes¹² ont aussi été utilisés avec succès pour la réduction de cétones prochirales. Malgré les hautes énantiosélectivités obtenues, les systèmes précédents nécessitent l'utilisation de basses températures, mais aussi et surtout l'emploi des inducteurs chiraux en quantité au moins stœchiométrique.

La réduction asymétrique de cétones a aussi été étudiée selon des voies catalytiques nettement plus intéressantes. L'une des plus connues, de par ses hautes performances, est sans conteste la réduction de cétones prochirales catalysée par les oxazaborolidines. Fiaud et Kagan¹³ furent les premiers à utiliser l'éphédrine comme ligand dans cette réaction, mais ils n'obtinrent que 5 % d'excès énantiomérique pour la réduction de l'acétophénone en phényléthanol. Cette réaction fut ensuite essentiellement développée par E. J. Corey¹⁴ (*Schéma III-6*). La réduction asymétrique s'effectue grâce à l'action conjointe d'une oxazaborolidine, utilisée comme inducteur catalyseur, associée au diborane (sous forme de

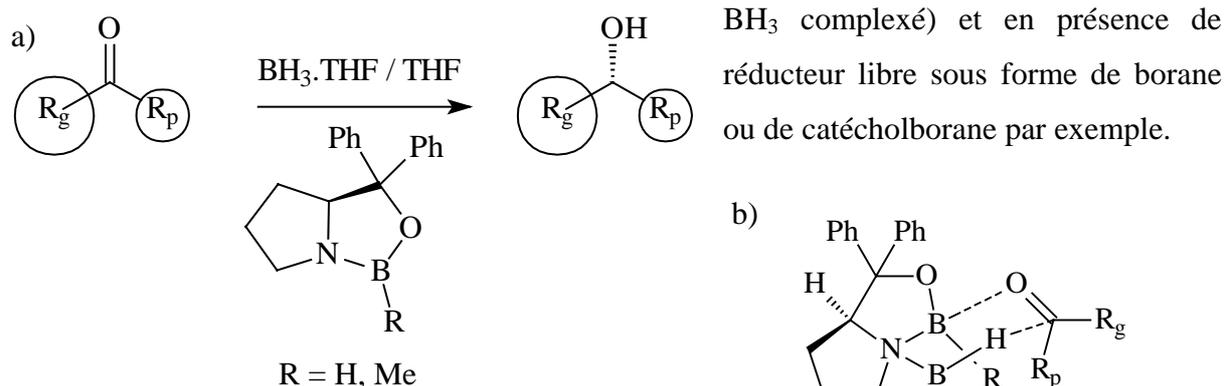


Schéma III-6 : a) Réduction asymétrique catalysée par une oxazaborolidine associée à un borane ; b) Etat de transition proposé

¹² a. C. H. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley-Interscience: New York **1975** ; b. M. M. Midland, D. C. Mc Dowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *1002*, 867 ; c. P.V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, B. Gong, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1075 – 1086.

¹³ J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2742.

¹⁴ E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986 – 2012.

Cette réaction, nommée réduction CBS (Corey-Bakshi-Shibuta), présente de plus l'avantage d'être comprise du point de vue mécanistique. La discrimination énantiofaciale est simplement basée sur les différences d'interactions stériques existant entre le substituant alkyle R, porté par le bore, et le groupement R_g le plus volumineux porté par le carbonyle d'une part et le groupement R_p le moins volumineux porté par le carbonyle d'autre part^{15,16}.

La possible prédiction du comportement du substrat, l'accessibilité aux deux énantiomères de la molécule cible et le recyclage du diphenylprolinol ont tout naturellement conduit cette méthode à trouver nombre d'applications. L'une des premières applications fut la synthèse de la fluoxétine¹⁷, un antidépresseur commercialisé sous le nom de Prozac par la société Eli-Lilly (Schéma III-7).

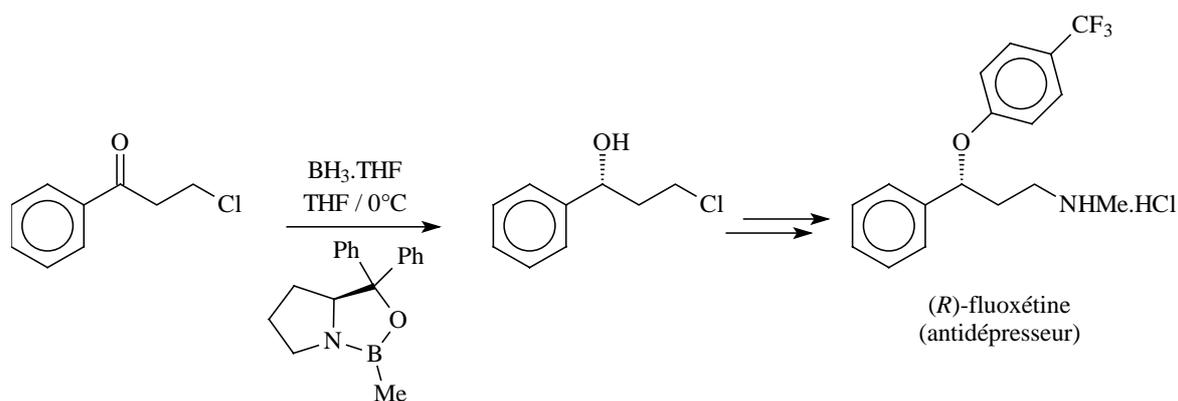


Schéma III-7 : Synthèse de la fluoxétine

Comme nous l'avons déjà décrit, cette méthode s'est aussi avérée être un bon moyen pour la production d'alcools ferrocéniques chiraux par réduction de 1,1'-dicétones¹⁸.

Le laboratoire s'étant précédemment intéressé à la production d'aminoalcools ferrocéniques, il m'a été donné, au tout début de ma thèse, d'évaluer ces derniers en tant qu'inducteurs chiraux dans la réaction de réduction de cétones prochirales par le borane. Les résultats sont présentés ci-dessous¹⁹.

¹⁵ J. C. Caille, M. Bulliard, B. Laboue, *Informations Chimie*, juin **1995**, 369, 133 – 136.

¹⁶ A. W. Douglas, D. M. Tschaen, R. A. Reamer, Y. J. Shi, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 1303 – 1308.

¹⁷ E.J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron lett.* **1989**, 30, 5207 – 5210.

¹⁸ L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 950 – 968.

¹⁹ T. Brunin, J. Cabou, S. Bastin, J. Brocard, L. Péliniski, *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, 13, 1241 – 1243.

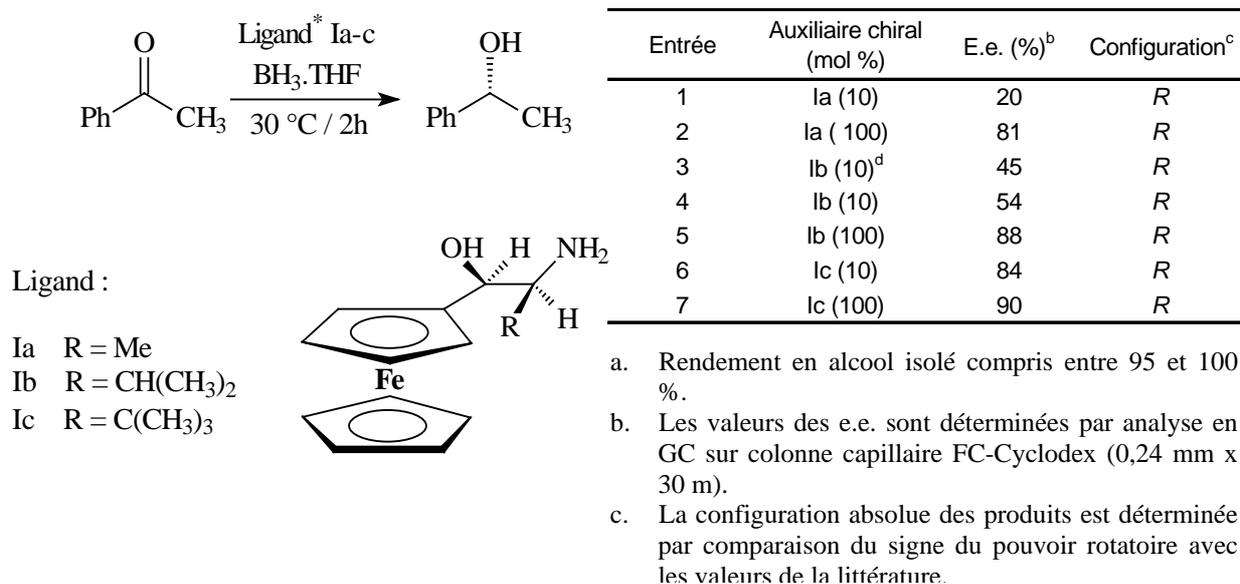


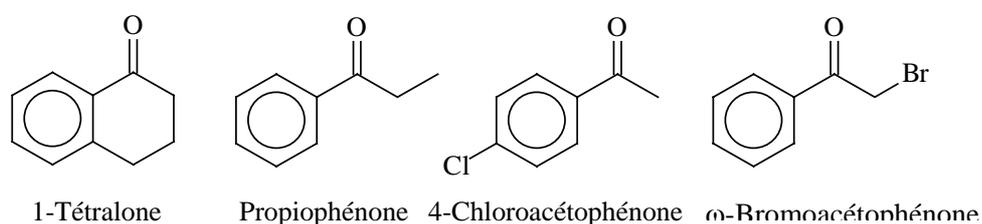
Schéma III-8 : Utilisation d'une oxazaborolidine basée sur un aminoalcool ferrocénique pour la réduction de l'acétophénone

Les résultats montrent que la structure du ligand influe fortement sur les énantiosélectivités observées. L'augmentation de l'encombrement stérique, lié au groupement alkyle R porté par le carbone support de la fonction amine, conduit à une augmentation de l'énantiosélectivité lorsque l'inducteur est utilisé à raison de 10 % molaires (entrées 1, 4 et 6). En revanche, cet effet se fait nettement moins ressentir lorsque l'on travaille en présence d'une quantité stœchiométrique d'aminoalcool (entrées 2, 5 et 7). Les meilleurs résultats sont ainsi obtenus avec le ligand Ic, porteur d'un groupement *t*-butyle (entrées 6 et 7), qui permet d'atteindre respectivement 84 et 90 % d'excès énantiomérique selon que l'on soit en présence de 10 mol % ou 100 mol % d'aminoalcool. Par ailleurs, notons aussi que la différence d'excès énantiomérique observée entre les deux procédés, utilisant des conditions stœchiométriques d'une part ou catalytiques d'autre part, s'amointrit considérablement avec ce ligand ($\Delta e.e. = 6$ avec Ic contre 59 et 34 respectivement avec Ia et Ib).

Un effet bénéfique du groupement ferrocénique porté par l'aminoalcool est aussi à relever : le remplacement du substituant phényle de la noréphédrine par ce noyau ferrocénique pour le ligand Ia induit, en effet, une augmentation de l'énantiosélectivité (observée dans les

mêmes conditions), qui est ici de 81 % contre 74,5 % lorsque la noréphédrine est utilisée comme inducteur chiral²⁰.

Outre l'influence du ligand, nous nous sommes aussi tournés vers l'étude de la réaction en présence de différents substrats. Pour ce faire, la réduction énantiosélective de quatre cétones de référence a été réalisée, dans les conditions catalytiques et en présence du meilleur de nos ligands (Ic). La réduction de ces cétones en présence de Ic fournit d'excellents rendements et des excès énantiomériques allant de 74 à 83 % (*Schéma III-9*).



Entrée	Cétone	E.e. (%) ^b	Configuration ^c
1	1-Tétralone	83	R
2	Propiophénone	74	R
3	4-Chloroacétophénone	77	R
4	ω-Bromoacétophénone	82	S

- a. Rendement en alcool isolé compris entre 95 et 100 %.
 b. Les valeurs des e.e. sont déterminées par analyse en GC sur colonne capillaire FC-Cyclodex (0,24 mm x 30 m).
 c. La configuration absolue des produits est déterminée par comparaison du signe du pouvoir rotatoire avec les valeurs de la littérature.

Schéma III-9 : Réduction de diverses cétones prochirales

Ce procédé nécessite toutefois que la cétone présente une grande dissymétrie stérique, sous peine de voir les énantiosélectivités atteintes chuter considérablement, ce qui limite fortement les possibilités d'utilisation. De même, si le substrat présente un atome susceptible de coordonner l'atome de bore de l'oxazoline (comme c'est le cas pour les noyaux pyridiniques par exemple), le processus n'est plus catalytique, mais stœchiométrique²¹.

²⁰ E. Didier, B. Loubinoux, G.M. Ramos Tombo, G. Rihs, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4941 – 4958.

²¹ a. G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 785 – 788 ; b. M. Masui, T. Shioiri, *Synlett* **1997**, 273 – 274.

Les plus grandes méthodes de synthèse d'alcools chiraux viennent d'être brièvement passées en revue. Il reste bien entendu divers procédés qui peuvent parfois se montrer très efficaces dans ce genre de synthèses, comme par exemple la réduction de cétones par des levures, mais ces techniques sont bien moins courantes que les précédentes et présentent aussi de gros désavantages.

Face aux divers inconvénients des méthodes précédentes, l'hydrogénation asymétrique catalytique va se présenter comme une technique de choix pour la synthèse d'alcools chiraux. Deux possibilités s'offrent alors à nous selon la source d'hydrogène mise en œuvre. Il est en effet possible d'effectuer l'hydrogénation directement par l'hydrogène moléculaire ou alors, de réaliser un transfert d'hydrogène à partir d'un donneur, qui sera l'isopropanol ou l'acide formique. Ces derniers procédés s'avèrent nettement plus économiques que les réducteurs précédemment utilisés. Nous décrirons sommairement, dans un premier temps, les réductions énantiosélectives réalisées par l'hydrogène moléculaire, avant de nous tourner plus précisément vers le transfert d'hydrogène qui nous intéresse tout particulièrement.

1.2. Hydrogénation asymétrique catalytique

L'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons a été largement étudiée (et continue d'attirer l'intérêt de nombreux chercheurs) depuis son initiation par Knowles et Horner, vers la fin des années soixante,²² suite à la découverte du catalyseur d'hydrogénation $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ réalisée par Wilkinson²³. L'hydrogénation d'oléfines, de cétones, d'imines ainsi que de composés polyfonctionnels a pu être développée mais, dans le cadre de cette étude, nous ne décrirons que le cas des cétones et tout particulièrement des cétones simples (non fonctionnalisées).

Les complexes organométalliques utilisés pour l'hydrogénation asymétrique des doubles liaisons des groupements carbonylés associent un ligand chiral à un métal du groupe VIII, tel le Ruthénium, le Rhodium ou l'Iridium.

²² a. W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 22, 1445 – 1446; b. L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 941.

²³ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1711.

I.2.1. Hydrogénation par l'hydrogène moléculaire²⁴

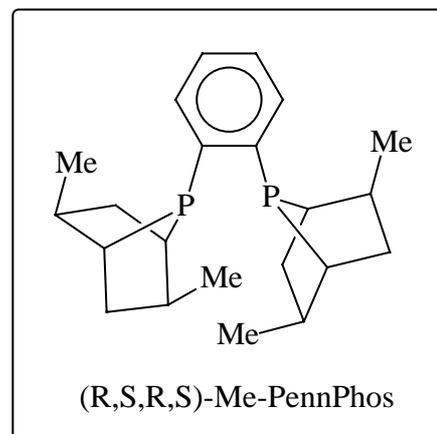
L'hydrogénation asymétrique des cétones non fonctionnalisées reste un challenge ; elle se montre en effet plus délicate à réaliser que celle des composés fonctionnalisés, du fait qu'ici le substrat ne peut se coordonner qu'une seule fois sur le centre métallique. Néanmoins, il n'y a pas de problème lié à la régiosélectivité de la réaction dans ce cas.

L'hydrogénation catalytique asymétrique de ces cétones s'est toutefois développée rapidement depuis quelques années avec la découverte de systèmes catalytiques particulièrement efficaces.

La réduction par l'hydrogène moléculaire met souvent en jeu, pour ligand chiral, une diphosphine optiquement pure. Suite aux travaux de Kagan, qui démontra en 1971 que la DIOP pouvait induire efficacement l'asymétrie,²⁵ nombre de phosphines synthétisées par la suite ont été testées dans cette réaction, et pour beaucoup avec succès.

Parmi les systèmes les plus efficaces se trouvent : celui développé par Noyori²⁶ qui utilise un complexe de type *trans*-[RuCl₂(diphosphine)(1,2-diamine)] et celui décrit par Zhang,²⁷ basé sur un complexe de type Rh-PennPhos (Schéma III-10).

*Schéma III-10 : Structure d'un ligand
de type PennPhos*



Ce dernier procédé, associé à un additif, s'est par ailleurs montré particulièrement efficace pour l'hydrogénation de cétones aliphatiques. Les cétones aliphatiques requièrent en effet un système catalytique chiral spécifique, capable de différencier les deux chaînons alkyles. L'association du complexe [Rh/PennPhos] à la 2,6-lutidine (2,6-diméthylpyridine) en présence de KBr a ainsi permis de réaliser l'hydrogénation de la tertibutylméthylcétone en l'alcool chiral correspondant obtenu avec un excès

²⁴ W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3029 – 3069.

²⁵ T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1971**, 10, 481.

²⁶ a. T. Okhuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 9, 2675 – 2676 ; b. T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417 – 10418.

²⁷ Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1998**, 37, 1100 – 1103.

énantiomérique de 94 % (Schéma III-11)²⁷. Un excès énantiomérique de 92 % a par ailleurs pu être obtenu pour l'hydrogénation de la cyclohexylméthylcétone.

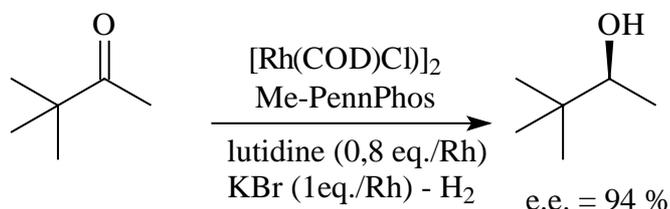


Schéma III-11 : Hydrogénation de la t-butylméthylcétone

Notons par ailleurs que la cyclopropylméthylcétone a aussi été hydrogénée en présence du complexe de ruthénium *trans*-RuCl₂[(*S*)-Xyl-BINAP][(*S*)-daipen] et de *t*BuOK, pour former l'alcool *R* avec un excès énantiomérique de 95 %²⁸. De même, le complexe du Ru permet l'hydrogénation de la cyclohexylméthylcétone avec un excès énantiomérique de 85 %.

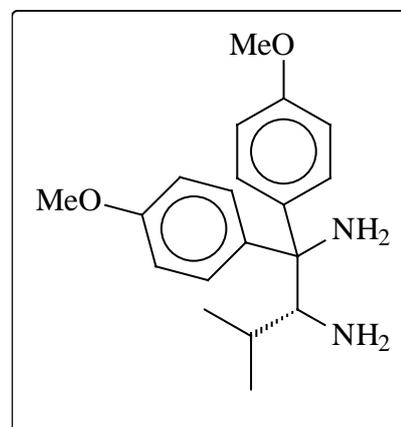


Schéma III-12 : (*R*)-DAIPEN

Le système développé par l'équipe de Noyori se montre, pour sa part, tout à fait adapté à l'hydrogénation de cétones aromatiques simples. Le catalyseur de type Ru-diphosphine/*l*,2-diamine/*i*PrOK se montre, de plus, capable d'effectuer l'hydrogénation préférentielle des doubles liaisons C=O par rapport aux C=C^{26b,29} en présence d'hydrogène.

²⁸ T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Doucet, T. Pham, M. Kozawa, K. Murata, E. Katayama, T. Yokozawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529- 13530.

²⁹ R. Noyori, T. Uhkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40 – 73.

Noyori propose un nouveau concept des plus intéressants, qui implique la mise en œuvre d'un complexe racémique du ruthénium. Le centre métallique est complexé par une phosphine introduite en mélange racémique et c'est la 1,2-diamine (DPEN, DAIPEN par exemple) qui joue le rôle d'activateur asymétrique en interagissant avec ce complexe racémique $[\text{RuCl}_2\{(\text{rac})\text{-Tol-BINAP}\}(\text{DMF})_n]$ formant ainsi, de manière irréversible, deux complexes diastéréoisomériques optiquement actifs. Selon la cétone introduite, l'un ou l'autre des deux diastéréoisomères sera à la base d'un cycle catalytique tournant nettement plus vite que le second.

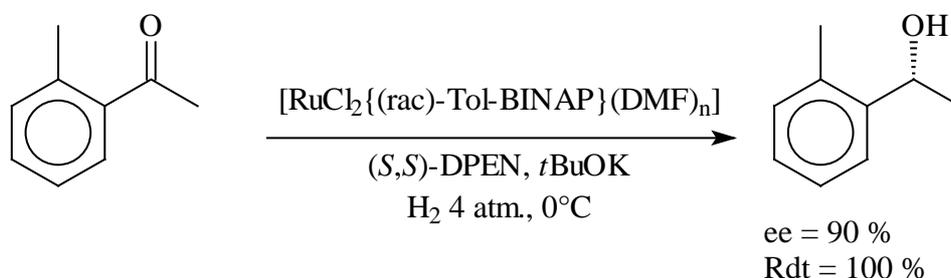


Schéma III-13 : Hydrogénation de cétone selon le procédé développé par Noyori

Dans le cas du schéma III-12,³⁰ le cycle portant les ligands de configuration (*S,SS*) fournit l'alcool avec un rapport *R/S* de 97,7 / 1,3 et tourne 13 fois plus vite que celui portant les ligands de configuration (*R,SS*) qui forme l'alcool avec une sélectivité *R / S* de 54 / 46.

L'hydrogénation asymétrique catalytique de cétones prochirales a donc permis l'obtention de nombreux alcools chiraux et dérivés fonctionnalisés. Toutefois cette méthode, bien qu'efficace et directe, présente un inconvénient majeur. La réduction par l'hydrogène moléculaire nécessite souvent de travailler sous pression, ce qui implique l'utilisation d'un matériel spécifique et coûteux, sans compter les risques encourus liés à la manipulation d'hydrogène et de systèmes placés sous haute pression. Une solution peut être trouvée en remplaçant l'hydrogène moléculaire par une autre source d'hydrogène : nous parlerons alors d'hydrogénation par transfert d'hydrogène.

³⁰ T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086 – 1087.

I.2.2. Hydrogénation par transfert d'hydrogène³¹

I.2.2.1. Présentation

La réduction de liaisons multiples, assistée par un donneur d'hydrogène et réalisée en présence d'un catalyseur, est connue sous le nom d'hydrogénation par transfert d'hydrogène.

Ce processus implique l'abstraction, réalisée par l'intermédiaire de l'action du catalyseur, d'atomes d'hydrogène sur l'un des réactifs appelé donneur d'hydrogène (noté DH₂). Il y a alors addition d'hydrogènes sur la fonction insaturée du substrat (noté accepteur d'hydrogène : A). Ces deux étapes se déroulent soit successivement, soit selon un mécanisme concerté. Ainsi, cette réaction peut être généralisée comme le montre le schéma suivant.

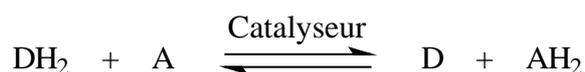


Schéma III-14 : Hydrogénation par transfert d'hydrogène : schéma général

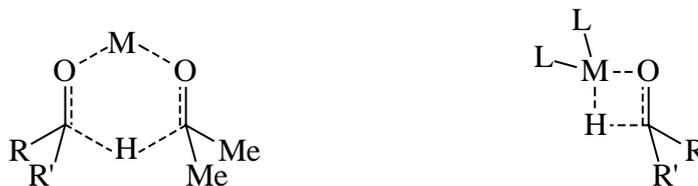
A l'origine cette réaction, communément appelée réaction de Meerwein – Pondorf – Verley (MPV),³² utilisait principalement des alcoolates d'aluminium, en quantité stœchiométrique, comme catalyseurs et l'isopropanol, comme donneur d'hydrogène. Suite à ces travaux, de nombreux composés métalliques ont été utilisés pour promouvoir le transfert d'hydrogène entre les alcools et les dérivés carbonyles. Ainsi ont été développés des systèmes catalytiques à base d'alcoolates de métaux alcalins, de lanthanides, voire même des catalyseurs hétérogènes (oxydes métalliques ou zéolites)³³.

D'un point de vue mécanistique, deux possibilités peuvent être envisagées pour le transfert d'hydrogène : le transfert direct d'hydrogène (*Schéma III-15, I*) et une voie passant par un hydrure métallique (*Schéma III-15, II*).

³¹ a. G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1051 – 1069 ; b. M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 2045 – 2061.

³² a. H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221; b. A. Verley, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1925**, 37, 537 ; c. W. Pondorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138.

³³ C. F. De Graauw, J. A. Peters, H. van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007 – 1017.

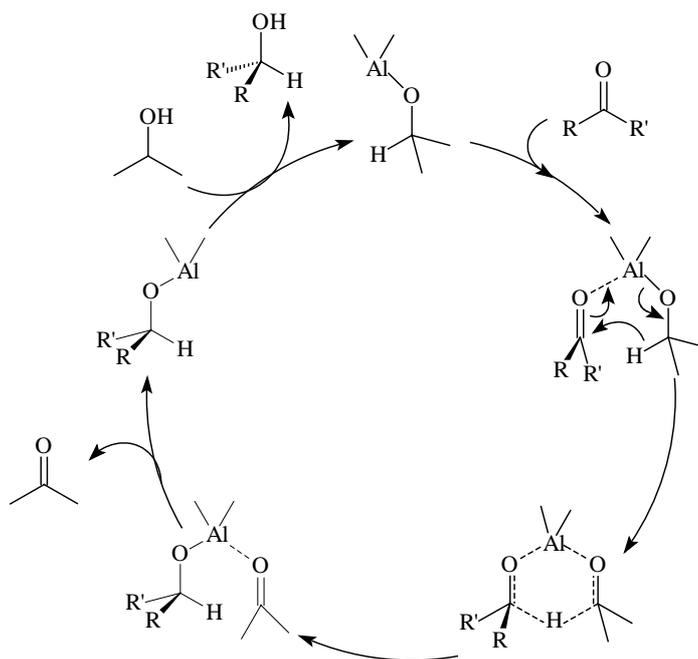


I : Transfert Direct d'Hydrogène

II : Voie Hydrure Métallique

Schéma III-15 : Mécanismes possibles pour le transfert d'hydrogène

Le transfert direct d'hydrogène proposé pour la réduction selon MPV est un processus concerté impliquant transitoirement un cycle à 6 noyaux, dans lequel le donneur d'hydrogène (*i*PrOH) et l'accepteur (Cétone) se trouvent tous deux à proximité du centre métallique³³ (Schéma III-16). Ce mécanisme, par transfert direct d'hydrogène, est plus en adéquation avec les éléments du groupe principal tandis que la voie hydrure, dont nous parlerons par la suite, s'applique plutôt aux systèmes impliquant des complexes de métaux de transition^{34,31b}.

Schéma III-16 : Cas des alcoolates d'aluminium : mécanisme concerté

L'équipe d'Evans a décrit une version énantiosélective de cette réduction MPV d'arylkylcétones³⁵. L'utilisation de samarium associé à un inducteur chiral tridentate de type

³⁴ a. S. Gladiali, G. Mestroni, *Transition Metals for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm Eds., Wiley-VCH: Weinheim 1998, 97 – 119.

³⁵ D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagné, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800 – 9801.

O,N,O a permis l'obtention de l'*o*-chlorophényléthanol avec un excès énantiomérique de 97 % (Schéma III-17), mais cet exemple performant reste toutefois un cas isolé.

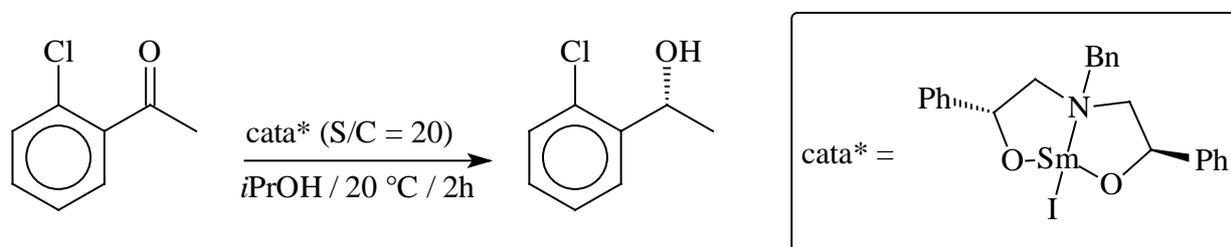


Schéma III-17 : Réduction MPV énantiosélective réalisée en présence d'un inducteur à base de samarium complexé par un ligand chiral tridentate

Suite à ces travaux, des diols ont été testés en association avec l'erbium³⁶ ou le zirconium³⁷ sur des dérivés de l'acétophénone, mais les excès énantiomériques restent inférieurs à 60 % et le rapport catalytique substrat / catalyseur est faible (S/C = 5).

Outre les systèmes précédents, les métaux de transition, associés à des ligands chiraux, peuvent aussi catalyser efficacement la réduction de cétones par transfert d'hydrogène. De même que pour l'hydrogénation par l'hydrogène moléculaire, les catalyseurs les plus souvent rencontrés sont à base de Ruthénium, de Rhodium ou d'Iridium. D'un point de vue mécanistique, même si le mécanisme direct concerté reste envisageable, le passage par un hydrure métallique est le plus souvent invoqué^{31a}. L'hydrure $[RhH(bipy)_2]$ est ainsi impliqué dans le mécanisme de la déshydrogénation de l'éthanol réalisée en présence de $[Rh(bipy)_2Cl]$ et d'une base³⁸.

Bäckvall a beaucoup travaillé sur l'étude de cette voie hydrure³⁹ et a même suggéré l'intervention d'une espèce Ruthénium-dihydrure pour la réduction de cétones réalisée en présence de $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ ⁴⁰. En 1991, il a aussi découvert que l'introduction d'une quantité catalytique de NaOH dans les réactions d'hydrogénation de cétones par l'isopropanol augmentait considérablement l'activité catalytique⁴⁰. En absence de soude ou d'une

³⁶ X. M. Hu, R. M. Kellog, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **1996**, 115, 410.

³⁷ a. B. Knauer, K. Krohn, *Liebigs Ann.* **1995**, 677 ; b. K. Krohn, B. Knauer, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **1996**, 115, 140.

³⁸ D. Morton, D. J. Cole-Hamilton, I. D. Utuk, M. Paneque-Sosa, M. Lopez-Poveda, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 3, 489 – 495.

³⁹ O. Pàmies, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, 23, 5052 – 5058.

⁴⁰ R. L. Chowdhury, J. E. Bäckvall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 16, 1063 – 1064.

quelconque autre base comme du carbonate de potassium, la réaction de transfert ne s'effectue pas. Cette information est importante, car précédemment les réactions d'hydrogénation de cétones catalysées par le Ruthénium étaient en effet souvent réalisées à haute température mais en l'absence de base⁴¹.

I.2.2.2. Considérations mécanistiques

I.2.2.2.1. Mécanisme "monohydrure"

Les réactions de transfert d'hydrogène, catalysées par un monohydrure métallique, peuvent se dérouler selon deux voies légèrement différentes. La formation de l'hydrure métallique peut en effet impliquer soit le passage par un alkoxyde sur le métal, suivi d'une β -élimination, soit un mécanisme concerté avec le transfert simultané de la liaison α -C-H vers le métal et du O-H vers le ligand, sans passage par un alkoxyde sur le métal.

- Passage par un alkoxyde

La plupart des complexes du Rhodium et de l'Iridium sont décrits par Bäckvall comme suivant le processus bien établi passant par l'alkoxyde métallique, suivi d'une β -élimination comme le montre le *schéma III-18* sur l'exemple du catalyseur de Wilkinson.

Le chlorure présent sur le précurseur Rhodié est en effet aisément remplacé par un hydrure grâce à la formation d'un intermédiaire de type alkoxyde, suivie d'une β -élimination.

⁴¹ Y. Sasson, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1887 - 1896.

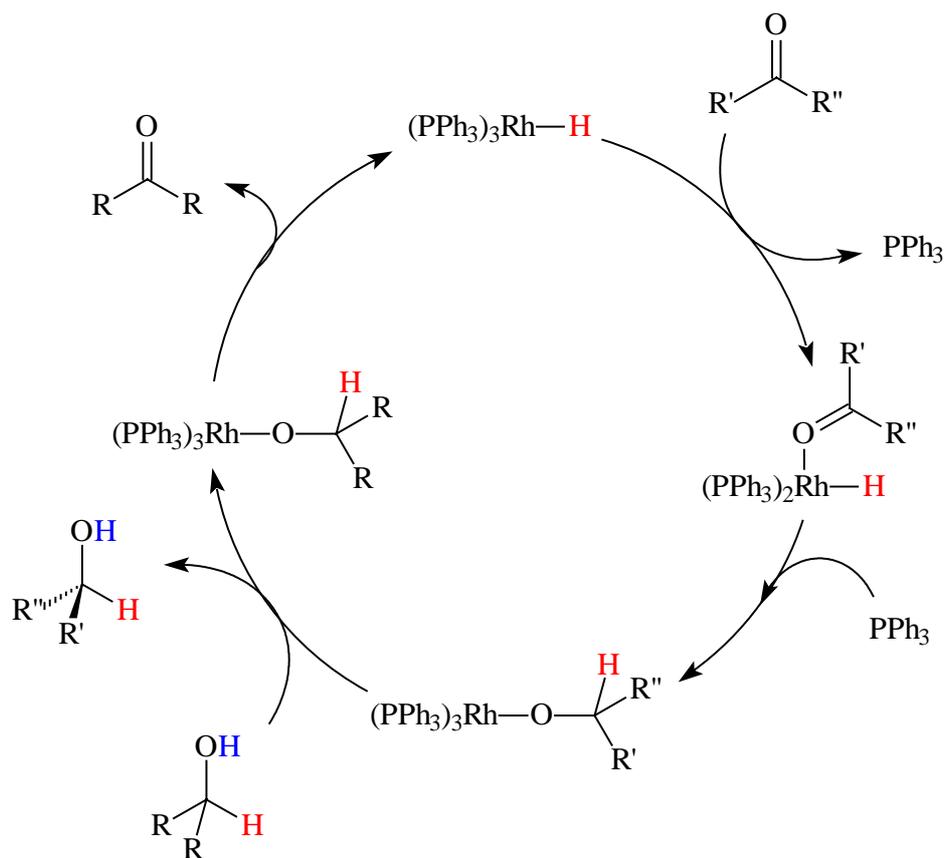
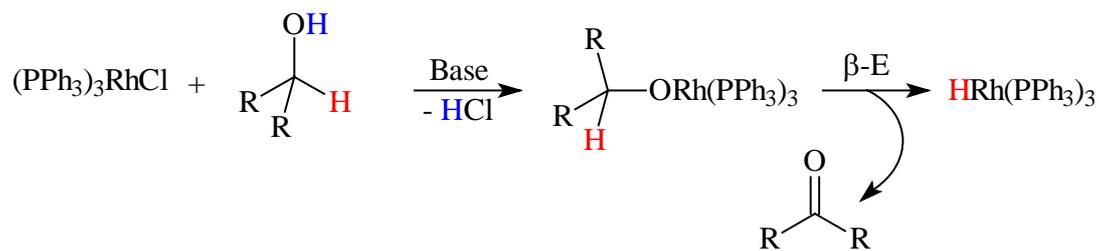


Schéma III-18 : Catalyseur de Wilkinson : processus monohydrure passant par un alkoxyde

- Transfert concerté de proton et d'hydrure

Ce mécanisme a été proposé par Noyori⁴² pour des complexes du Ruthénium et implique un état de transition à 6 centres.

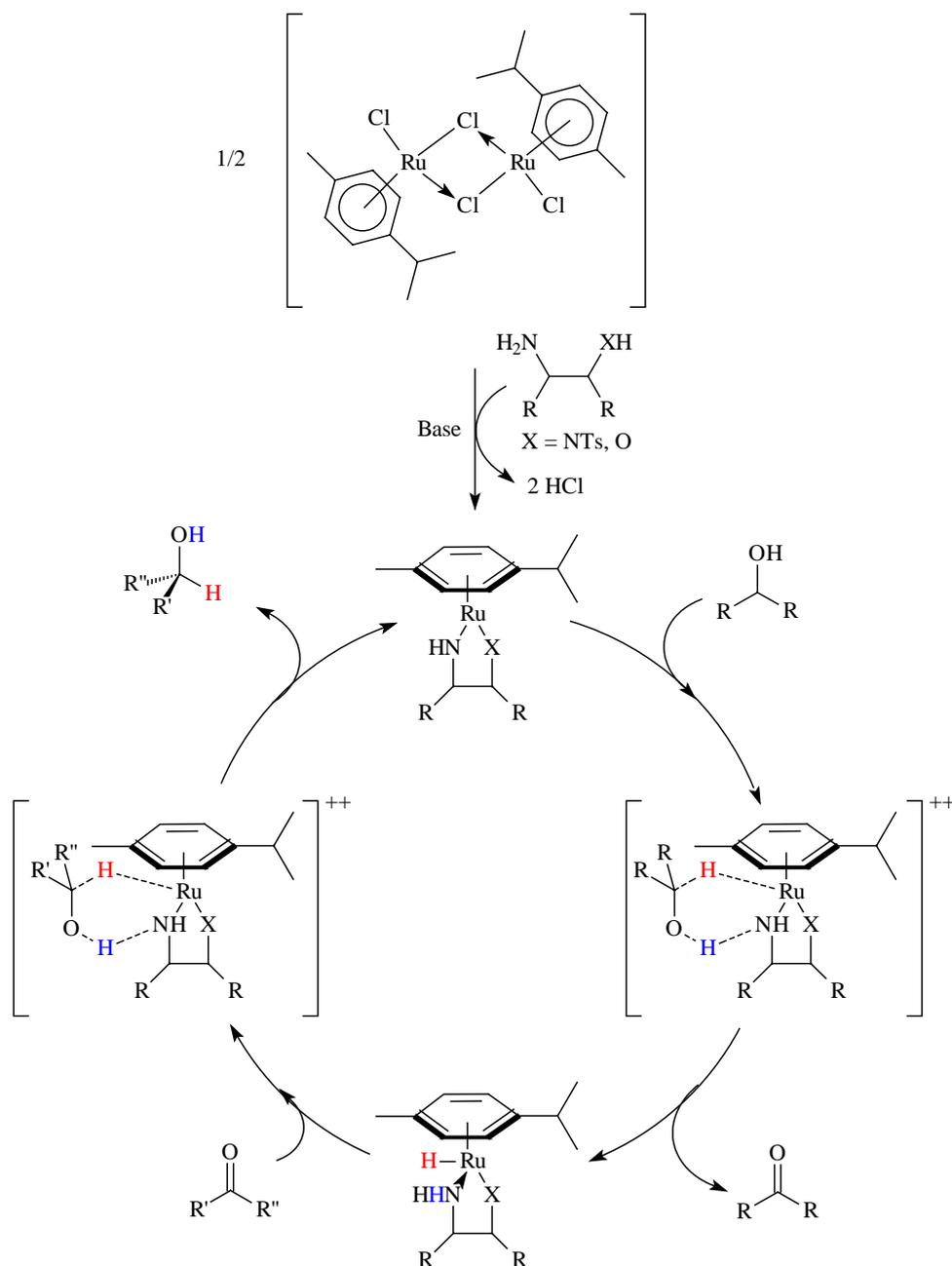


Schéma III-19 : Mécanisme monohydrure concerté

⁴² K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 207 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285.

I.2.2.2. Mécanisme "dihydrure"

Dans ce mécanisme, ce sont à la fois les hydrogènes O-H et α -C-H de l'alcool qui sont transférés sur le métal, formant ainsi le dihydrure métallique. Bäckvall a montré que les précurseurs ruthéniés dichlorés $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ et $[(\text{PPh}_3)_2\text{Ru}(\text{Cl}_2)(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)]$ suivaient cette voie, les chlorures étant rapidement remplacés par des hydrures⁴³.

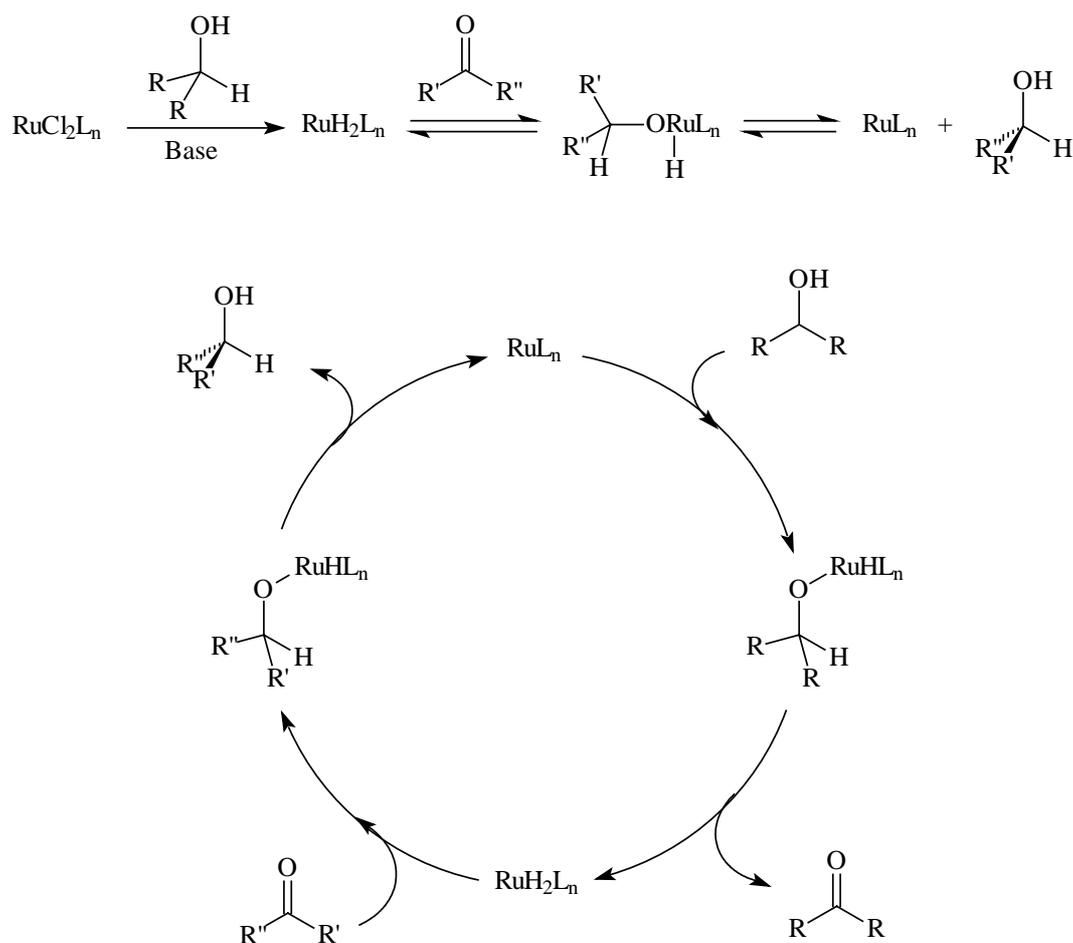


Schéma III-20 : Cycle catalytique pour un mécanisme "dihydrure"

I.2.2.3. Propos sur le donneur d'hydrogène

Les donneurs d'hydrogène les plus couramment utilisés sont les alcools et l'acide formique (généralement en mélange avec de la triéthylamine dans un rapport 5/2).

⁴³ A. Aranyos, G. Csajnyik, K. J. Szabo, J. E. Bäckvall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 351 – 352.

Les alcools secondaires sont les plus généralement utilisés comme donneurs d'hydrogène. Selon leurs potentiels d'oxydation relatifs, ces derniers se montrent en effet meilleurs donneurs d'hydrogène que les alcools primaires. L'isopropanol est ainsi la source d'hydrogène la plus communément utilisée pour son accessibilité à moindre coût, sa non-toxicité, son point d'ébullition adapté (82°C) et ses capacités à solubiliser nombre de composés organiques. De plus, son produit de déshydrogénation, qui est l'acétone, est facilement extractible du milieu dans le cas d'une réaction équilibrée défavorable. La présence d'une concentration minimum d'une base, telle que KOH, *iPrOK* ou *iPrONa*, reste généralement indispensable pour initier la réaction.

Le donneur d'hydrogène doit toutefois être utilisé en large excès afin de déplacer l'équilibre cétoalcoolique en faveur du processus de réduction. De ce fait, il est habituel de l'utiliser aussi comme solvant, ce qui permet de plus de travailler en milieu suffisamment dilué. Avec l'isopropanol, la réversibilité de la déshydrogénation de ce composé peut affecter les résultats catalytiques.

Afin de palier à cet inconvénient, l'utilisation du mélange azéotropique acide acétique / triéthylamine se révèle intéressante. Ce procédé conduit à des réactions exothermiques et surtout irréversibles (du fait du dégagement de CO₂ libéré par la déshydrogénation de l'acide formique) et permet ainsi de mener la réaction à conversion totale avec des concentrations plus importantes. Toutefois, l'utilisation d'acide formique reste incompatible avec certains types de ligands comme les aminoalcools.

Nous choisirons ici l'isopropanol comme donneur car, malgré les problèmes de réversibilité, il reste le donneur le plus utilisé et il nous permettra donc de mieux nous situer par rapport aux études précédentes.

Même si dans ce cas l'énantiomère majoritaire est aussi déshydrogéné 100 fois plus vite que l'autre, le processus de réoxydation est ici bien plus lent que celui de la réduction qui est contrôlé cinétiquement.

Avec l'isopropanol, le problème majeur de la réversibilité de la réaction réside donc dans le fait que des conversions élevées ne peuvent être atteintes en utilisant des quantités stœchiométriques de donneur d'hydrogène. Afin d'obtenir des rendements élevés et de limiter la racémisation, il nous faudra travailler en milieu dilué.

L'utilisation de milieux dilués est certes très problématique au niveau industriel, mais la possibilité d'élimination continue de l'acétone formée, par distillation sous pression réduite, durant la réaction permet de contourner cet inconvénient. Il est ainsi possible de déplacer l'équilibre en faveur de la réduction. Ceci reste toutefois délicat à réaliser à l'échelle d'un test en laboratoire.

1.2.2.5. Ligands

Nombre de ligands ont été testés dans la réaction d'hydrogénation énantiosélective de cétones réalisée par transfert d'hydrogène et catalysée par le Ruthénium, le Rhodium ou l'Iridium. Les revues précédemment citées³¹ reprennent nombre de ces principaux types de ligands (phosphines, mixtes *P,N*, pyridiniques et azotés, Bisoxazolines, *N,S(O)*, diamines et thiourées, diamines monotosylées, aminoalcools, tridentates et tétradentates *N,N/P,P*, ...) ; nous ne nous attacherons donc, pour notre part, qu'à décrire le cas des ligands uniquement phosphorés qui nous intéresse particulièrement dans le cadre de ce travail.

Etant donné leur popularité en catalyse asymétrique, les diphosphines furent les premiers ligands chiraux appliqués en transfert d'hydrogène. Parmi ces diphosphines, la BINAP, la DIOP et la PROPHOS ont essentiellement été testées et, en général, les conversions et les énantiosélectivités atteintes restent modestes, avec quelquefois l'utilisation de conditions plutôt dures.

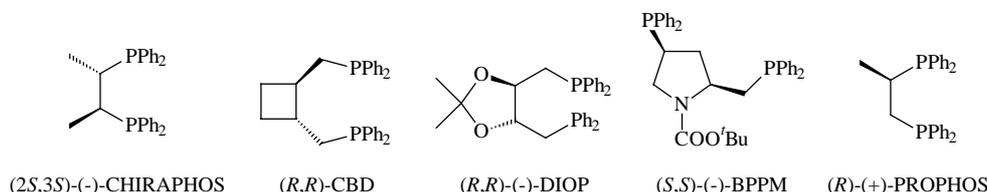
- Complexes ruthéniés

Dès les premières études, les diphosphines ont été utilisées comme ligand des complexes ruthéniés impliqués dans l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène⁴⁶. Les premiers résultats ont été enregistrés avec des complexes de type Ru/DIOP. Des excès énantiomériques très faibles ont été obtenus (0,3 – 9,8 %) avec le catalyseur $[H_4Ru_4(CO)_8((-)-(DIOP)_2)]$, l'isopropanol ou l'alcool benzylique comme donneur d'hydrogène et une température de 120°C⁴⁷. Notons de plus que les alkylarylcétones conduisent à de meilleurs excès énantiomériques que les dialkylcétones ; le meilleur excès a été observé avec l'isobutylyphénylcétone (ee = 9,8 % ; rdt = 37 % après 86 h de réaction).

Plus récemment, Genêt a utilisé un complexe nommé "bisallylruthénium" de type $[P_2^*Ru(Met)_2]$ où Met représente un méthylallyle et P_2^* une diphosphine optiquement pure. Ces complexes sont effectivement actifs pour l'hydrogénation de cétones et notamment de l'acétophénone, les rendements sont bons (58 à 96 %) en comparaison des faibles excès obtenus (1 à 16 %), qui restent toutefois dans le même ordre de grandeur que ceux qui ont été précédemment décrits en présence de ligands diphosphines (*Tableau III-1*)^{48, 49}.

Phosphine	[cat] (%)	NaOH (%)	Tps Réaction (h)	Conv, (%)	ee (%)
(-) CHIRAPHOS	0,1	3,5	24	86	1 (S)
(-) CBD	0,1	3,5	19	92	0
(-) DIOP	0,1	3,5	24	96	2 (R)
(-) BPPM	0,1	3,5	7	58	5 (R)
(+) PROPHOS	0,1	3,5	1	48	16 (S)
(+) PROPHOS	0,1	3,5	6	60	13 (S)

Diphosphine / Ru(Met)₂ / NaOH / Acétophénone /



*Tableau III-1 : Hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène catalysée par les complexes de type $[P_2^*Ru(Met)_2]$*

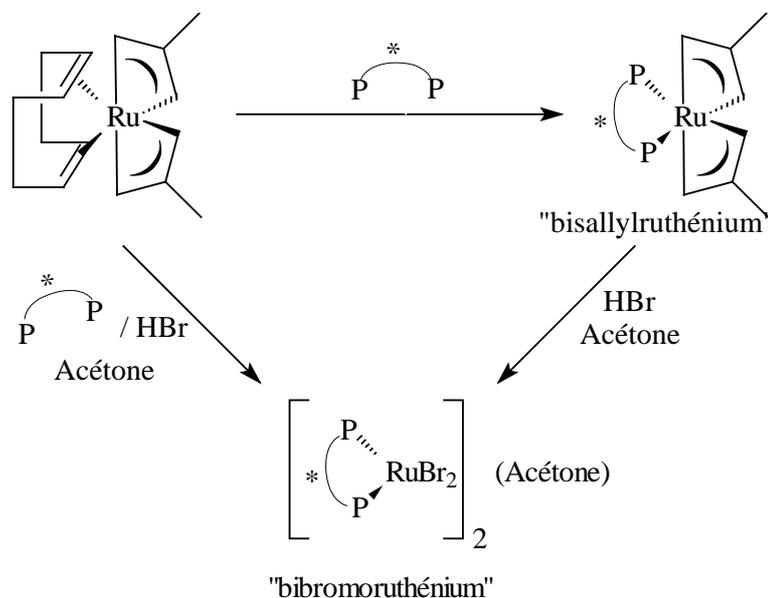
⁴⁶ U. Matteoli, P. Frediani, M. Bianchi, C. Botteghi, S. Gladiali, *J. Mol. Catal.* **1981**, 12, 265 – 319.

⁴⁷ M. Bianchi, U. Matteoli, G. Menchi, P. Frediani, S. Pratesi, F. Piacenti, C. Botteghi, *J. Organomet. Chem.*, **1980**, 198, 73 – 80.

⁴⁸ J. P. Genêt, S. Mallart, C. Pinel, S. Jugé, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, 2, 43 - 46.

⁴⁹ J.-P. Genêt, V. Ratovelomanana, C. Pinel, *Synlett* **1993**, 7, 478 – 480.

Ce catalyseur de type $[P_2^*Ru(Met)_2]$ n'apparaît donc pas très efficace et l'équipe de Genêt s'est alors tournée vers une espèce modifiée de type $[P_2^*RuBr_2]$ ⁴⁹ notée "dibromoruthénium", dont le schéma de synthèse est présenté page suivante⁵⁰.



*Schéma III-23 : Synthèse des espèces de type $[P_2^*RuBr_2]$*

Ce nouveau système catalytique permet l'obtention d'une meilleure énantiosélectivité pour la réaction d'hydrogénation de l'acétophénone, ainsi que d'activités nettement supérieures. Le meilleur résultat est obtenu en utilisant la PROPHOS comme ligand (conv. = 80 % en 2 min ; ee = 52 %).

Phosphine	Temp. (°C)	Tps Réaction (min)	Conv. (%)	ee (%)
(+) PROPHOS	100	2	80	52 (S)
(-) CHIRAPHOS	98	10	93	30 (R)
(+) BINAP	98	10	93	30 (S)
(-) BPPM	105	15	65	30 (S)
(+) CBD	95	25	93	7 (S)
(-) DIOP	105	15	66	8 (S)

Conditions: Acétophénone = 1 mmol / [cat] = 0.01

mmol / NaOH = 0,5 mmol

*Tableau III-2 : Hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène catalysée par les complexes de type $[P_2^*RuBr_2]$*

⁵⁰ J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M. C. Cano De Andrade, S. Darses, C. Galopin, J. A. Laffite, *Tetrahedron: Asymm* **1994**, 5, 675 – 690.

A notre connaissance, ce système qui compte pour l'heure parmi les plus efficaces mis au point pour l'hydrogénation d'arylkylcétones en utilisant un complexe de type diphosphine – Ru(II), a aussi permis d'obtenir de bons résultats sur les dérivés de l'acétophénone. Ainsi, la 2-bromoacétophénone est hydrogénée en 2 min. avec un rendement de 98 %, en présence du système catalytique [(CBD)RuBr₂], pour former l'alcool correspondant avec un excès énantiomérique de 62 %. Un excès énantiomérique de 67 % a même été observé lors de l'hydrogénation de l'acétylmésitylène par [BINAPRuBr₂], mais avec une conversion limitée à 12 %. En effet, ce substrat encombré ne permet pas d'atteindre d'excellentes activités catalytiques et favorise fortement la racémisation pour des temps de réaction élevés.

Plus récemment, une étude réalisée par l'équipe de Togni a montré qu'une triphosphine, la pigiphos,⁵¹ permet d'atteindre un excès énantiomérique un peu plus important pour l'hydrogénation de l'acétophénone catalysée par un complexe du ruthénium du type $\{[(S)-(R)\text{-Pigiphos}]\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_2\}^{2+}$ et en présence d'isopropanol. Dans ces conditions, après 2 h à 68°C, le (*R*)-phényléthanol est formé avec un rendement de 99 % et un excès énantiomérique avoisinant les 72 %.

Pour conclure quant à l'utilisation de complexes Ru / phosphines en transfert d'hydrogène, notons simplement que seuls des excès énantiomériques modestes ont pu être obtenus jusqu'alors dans quelques rares cas et que les travaux de Genêt montrent qu'il est tout de même possible d'envisager l'utilisation des diphosphines complexées au ruthénium dans ce genre de réactions, même si les résultats sont encore modestes.

- Complexes Rhodiés³¹

Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus pour l'hydrogénation de quelques cétones qui a été réalisée dans l'isopropanol à reflux, en présence d'espèces catalytiques rhodiées du type $[\text{Rh}(\text{L-L})(\text{P-P})^*][\text{PF}_6]$ où (L-L) représente par exemple le COD, le norbornadiène (nbd), ... et (P-P)* une diphosphine chirale.

⁵¹ P. Barbaro, C. Bianchini, A. Togni, *Organometallics* **1997**, 16, 3004 – 3014.

Ici, l'activité catalytique reste modérée et un excès énantiomérique de 34 % (pour une conversion de seulement 59 %) est atteint dans le cas de l'hydrogénation de la propiophénone lorsque la CHIRAPHOS est utilisée comme ligand.

Substrat	P-P	Temps (h)	Conv. (%)	ee (%)
PhCOCH ₃	(-)-CHIRAPHOS	4	46	6,6 (R)
PhCOCH ₃	(+)-PROPHOS	3	60	9,0 (R)
PhCOCH ₃	(+)-DIOP	5	61	1,5 (S)
PhCOCH ₂ CH ₃	(-)-CHIRAPHOS	4	59	34,3 (R)
PhCOCH ₂ CH ₃	(-)-PROPHOS	4	54	11,6 (R)
PhCO(CH ₂) ₂ CH ₃	(-)-CHIRAPHOS	5,5	53	6,7 (R)
CH ₃ COCH ₂ CH ₃	(-)-CHIRAPHOS	4	70	3,1 (S)
CH ₃ COCH ₂ CH ₃	(+)-PROPHOS	1	80	1,2 (R)
CH ₃ CO(CH ₂) ₅ CH ₃	(-)-CHIRAPHOS	3	41	8,5 (S)
CH ₃ CO(CH ₂) ₅ CH ₃	(+)-PROPHOS	3	87	4,7 (R)
CH ₃ COCH(CH ₃) ₂	(-)-CHIRAPHOS	3	60	4,6 (S)
CH ₃ COC(CH ₃) ₃	(-)-CHIRAPHOS	8	41	9,4 (S)

Donneur : isopropanol, [cata] : [Rh(nbd)(P-P)*][PF₆]

Tableau III-3 : Hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par un complexe rhodié

Généralement, les excès énantiomériques augmentent suivant l'ordre DIOP, PROPHOS, puis CHIRAPHOS, mais ils restent globalement faibles⁵². Avec ce type de système catalytique, les cétones aliphatiques peuvent aussi être réduites et les excès énantiomériques obtenus restent semblables à ceux décrits dans le cas des arylalkylcétones.

- Complexes Iridiés

Les systèmes catalytiques iridium / phosphines ne se sont essentiellement montrés efficaces que lorsque l'isopropanol a été utilisé comme donneur d'hydrogène^{52b,53}.

Comme dans le cas des rhodiés, le tableau ci-dessous présente quelques résultats pour diverses dialkyl et arylalkylcétones.

⁵² a. R. Spogliarich, J. Kaspar, M. Graziani, F. Morandini, O. Piccolo, *J. Catal.* **1985**, *94*, 292 – 296 ; b. R. Spogliarich, G. Zassinovich, J. Kaspar, M. Graziani, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *306*, 407 – 412.

⁵³ a. R. Spogliarich, G. Zassinovich, J. Kaspar, M. Graziani, *J. Mol. Catal.* **1982**, *16*, 359 – 361 ; b. H. W. Krause, A. K. Bhatnagar, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 265 – 267.

Les diphosphines ont été testées avec l'iridium (*Tableau III-7*), sous forme de complexes du type $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{P-P})^*][\text{PF}_6]$ et en présence d'isopropanol comme donneur d'hydrogène^{52b,53a}.

Cétone	P-P	ee (%)
PhCOCH ₃	(+)- DIOP	14 (S)
PhCOCH ₃	(-)-CHIRAPHOS	24 (S)
PhCOCH ₃	(+)-PROPHOS	58 (S)
PhCOCH ₂ CH ₃	(+)-PROPHOS	66 (S)
PhCO(CH ₂) ₂ CH ₃	(+)-PROPHOS	56 (S)
PhCOCH(CH ₃) ₂	(+)-PROPHOS	51 (S)
CH ₃ CO(CH ₂) ₅ CH ₃	(+)-PROPHOS	17 (S)

Tableau III-4 : Hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par des complexes Iridium / diphosphines

Ces complexes permettent d'atteindre de bonnes activités pour l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène réalisée dans l'isopropanol et en présence de KOH. Les énantiosélectivités engendrées sont fortement dépendantes de la diphosphine utilisée et le meilleur excès obtenu est de 66 % pour l'hydrogénation de la propiophénone en présence du ligand PROPHOS.

Quel que soit le système catalytique envisagé, l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène, catalysée par un complexe à base de Ru, de Rh ou d'Ir en présence de diphosphine, fournit toujours des excès énantiomériques médiocres, sauf dans quelques cas isolés, tel le système de Genêt ou le cas de la propiophénone dans une réaction catalysée par un complexe d'iridium cités ci-dessus. Les meilleurs résultats obtenus en transfert d'hydrogène avec des ligands phosphorés ont en fait été obtenus pour la réduction de doubles liaisons C=C activées. Des énantiosélectivités atteignant 97 % ont en effet été observées⁵⁴.

Suivant le but que nous nous étions fixé, à savoir étudier la synthèse asymétrique d'alcools, nous avons alors choisi d'engager nos ligands dans le cadre de la réaction d'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène. Contrairement à l'hydrogénation par

⁵⁴ M. Saburi, M. Ohnuki, M. Ogasawara, T. Takahashi, Y. Uchida, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5783-5786.

l'hydrogène moléculaire, où nombre de ligands ont permis d'atteindre d'excellents excès énantiomériques, ici, avec le transfert d'hydrogène, les excès restent très faibles lorsque des diphosphines sont utilisées comme ligand. Le challenge est ainsi plus intéressant à relever, d'autant que certains travaux tendent tout de même à montrer que certains systèmes comme celui de Genêt laissent une ouverture sur la possible efficacité des ligands phosphorés dans cette réaction.

II. Hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène : Tests catalytiques

Les diphosphines synthétisées ont été testées comme ligands dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de cétones par transfert d'hydrogène. Comme nous l'avons décrit précédemment, contrairement à l'hydrogénation par l'hydrogène moléculaire, pour laquelle nombre de diphosphines ont permis d'atteindre d'excellents excès énantiomériques et où l'utilisation de nos ligands ne serait qu'un exemple de plus, très peu de ligands uniquement phosphorés ont permis d'atteindre des énantiosélectivités non insignifiantes en transfert d'hydrogène. Ainsi, l'étude de nos diphosphines dans cette dernière réaction nous laisse une plus grande possibilité d'adaptation des ligands, ainsi qu'un plus large champ d'investigation en vue de la compréhension des phénomènes gérant l'induction asymétrique dans ce cas précis. Les travaux réalisés par l'équipe de Genêt, ainsi que la popularité du Ruthénium comme précurseur métallique pour ces réactions, nous ont orientés vers l'utilisation de ce métal.

*II.1. Système catalytique modèle*⁵⁵

Nombre de précurseurs catalytiques ruthéniés peuvent être envisagés. Nous avons choisi de débiter notre étude avec le plus répandu d'entre eux, à savoir $[\text{Cl}_2\text{Ru}(p\text{-cymène})]_2$

⁵⁵ J. Cabou, J. Brocard, L. Pelinski, *Synlett* **2004**, Soumis.

utilisé ici pour la réduction de l'acétophénone en présence d'isopropanol et de KOH (Schéma III-24).

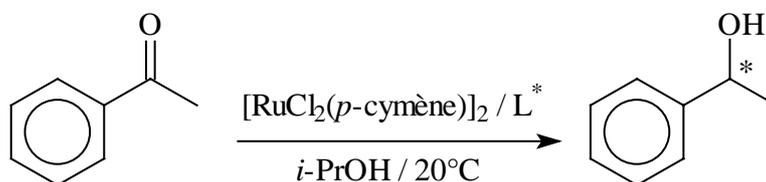


Schéma III-24 : Système catalytique modèle pour l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène

Dans un premier temps, les différents ligands ont été testés dans des conditions standard de référence :

- le rapport substrat sur catalyseur est de 100
- 2 équivalents de ligands sont introduits dans le milieu réactionnel
- l'isopropanol est utilisé à la fois comme donneur d'hydrogène et comme solvant, à raison de 20 mL par millimole de substrat.

Le complexe organométallique est préformé par maintien du mélange précurseur ruthénié, ligand chiral et *i*PrOH à 80°C durant 20 min, puis la réaction est conduite à 20°C sous agitation régulée à 800 tr/min. Le temps zéro de réaction est déterminé par l'ajout de la base (à raison $5 \cdot 10^{-2}$ mmol par 1 mmol de substrat). Les conversions et les excès énantiomériques sont déterminés, par chromatographie en phase gaz sur colonne chirale, en rapport au dodécane, introduit dans le milieu réactionnel en qualité de référence interne.

Les performances du système catalytique sont présentées de la manière suivante : activité catalytique initiale, excès énantiomérique et conversion.

L'activité catalytique du système est caractérisée par le Tof° , défini comme étant l'activité catalytique initiale prise à 20 % de conversion. Cette valeur représente le nombre de moles de substrat converti par mole de catalyseur et par unité de temps. Le Tof° est ainsi exprimé en h^{-1} . Sauf indication contraire, les excès énantiomériques présentés sur les graphiques et les tableaux correspondent aux excès énantiomériques maximum observés. En effet, les réactions subissent le phénomène de racémisation décrit dans la partie

bibliographique. L'efficacité relative de deux ligands ou de deux systèmes pourra être décrite et chiffrée en terme de gain apporté, qui représente simplement le rapport de deux activités ou de deux excès énantiomériques.

Notre famille de ligands a ainsi été testée pour l'hydrogénation de l'acétophénone ; les résultats sont présentés ci-dessous.

II.1.1. Etude des différents ligands synthétisés

Intéressons-nous, dans un premier temps, aux ligands présentant les deux types de chiralité : plane et carbonée.

La *figure III-1* et le *tableau III-5*, ci-dessous, présentent les résultats catalytiques obtenus. Sur l'histogramme, sont reportées les valeurs des Tof° et e_e obtenues pour l'hydrogénation de l'acétophénone, en fonction des ligands utilisés.

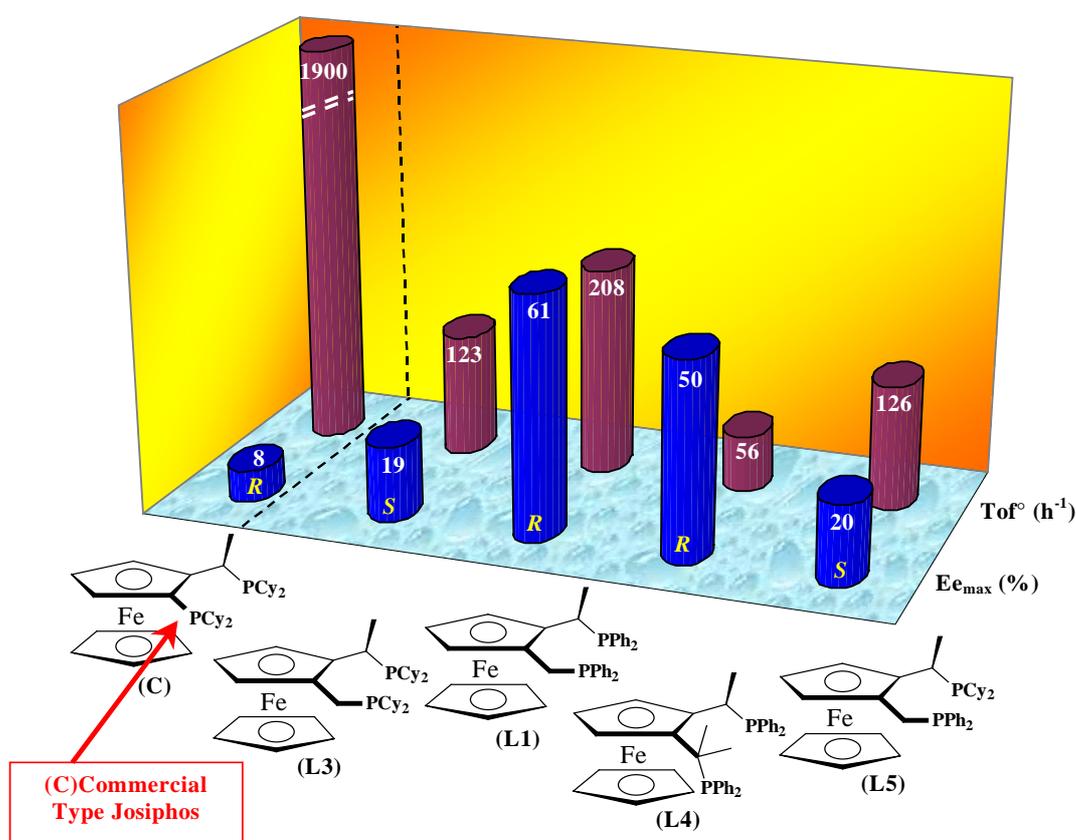


Figure III-1 : Etude des différents ligands synthétisés : hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène

Ligand	Ee _{max} (%)	t _{max} (min)	Conv à t _{max} (%)	Ee (%) à t = 120 min	Conv (%) à t = 120 min
C	8 (R)	5	70	7	95
L3	19 (S)	60	66	19	76
L1	61 (R)	10	26	46	60
L4	50 (R)	130	71	48 (23h)	93 (23 h)
L5	20 (S)	12	41	3	85

- Ee_{max} = excès énantiomérique maximal atteint, t_{max} = temps pour atteindre cet excès maximal,

Conv. à t_{max} = conversion atteinte à t_{max}.

- Les valeurs d'ee et de conversions données à 120 min (sauf indications contraires) permettent d'évaluer l'ampleur du phénomène de racémisation.

Tableau III-5 : Résultats catalytiques pour hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène réalisée en présence des ligands synthétisés

En premier lieu, nous avons tenu à comparer l'efficacité d'un ligand de notre famille à celle de son équivalent issu de la série des Josiphos. L'idée motrice de ce travail de thèse était effectivement de vérifier la proposition, émise en début de manuscrit, selon laquelle des ligands ferrocéniques porteurs de deux groupements phosphorés, chacun greffé en l'extrémité d'une chaîne latérale, pourraient s'avérer particulièrement efficaces en catalyse asymétrique. Ces nouvelles molécules devaient permettre un arrangement finement dosé entre rigidité et flexibilité des structures et une possibilité de modulation des composés nettement élargie. Ces derniers paramètres sont en effet relativement figés dès que l'un des groupements chélatant est directement fixé au cyclopentadiényle ferrocénique : c'est le cas des composés de type Josiphos.

Afin d'évaluer le gain apporté par l'introduction d'un espaceur entre le noyau ferrocénique et le groupement phosphoré habituellement directement lié au ferrocène, nous avons choisi de tester, dans les mêmes conditions, d'une part le ligand **C** commercial de type Josiphos et d'autre part, le ligand **L3** issu de nos synthèses. Ces composés portent tous deux des groupements chélatants dicyclohexylphosphine, une configuration absolue du carbone asymétrique de type *R* et un arrangement plan identique de part et d'autre.

En terme d'activité catalytique initiale, le ligand **C** conduit à un système particulièrement actif : 15,5 fois plus actif que lorsque le ligand **L3** est utilisé. En contrepartie, en présence de notre ligand (**L3**), l'excès énantiomérique maximal atteint est de 19 %, ce qui

correspond à un gain de 2,4 par rapport à l'induction générée par le ligand de type Josiphos. Une inversion de l'énantiomère majoritairement formé est aussi à noter.

Ainsi, la présence d'un méthylène séparant la dicyclohexylphosphine du noyau ferrocénique du composé **L3** apporte un gain substantiel de l'efficacité de l'induction asymétrique engendrée, même si par ailleurs, la réactivité du système s'en trouve considérablement réduite tout en restant acceptable. Toutefois, dans une telle étude, il nous importe en premier lieu d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités et il n'est alors pas rare de préférer la sélectivité à l'activité, que nous pourrions chercher à améliorer ultérieurement.

L'observation globale du diagramme (*Figure III-1*) montre que, bien que l'on reste au sein d'une même famille, tant l'activité catalytique que l'induction asymétrique dépendent fortement de la structure du ligand impliqué.

L'excès énantiomérique maximal obtenu avec cette série de ligands reste modeste : il est de 61 % dans le cas de **L1** porteur de deux terminaisons diphénylphosphines pour une conversion de 26 % après 10 min de réaction. Cet excès énantiomérique de 61 % rivalise toutefois avec les meilleures valeurs d'excès obtenues dans le cadre de cette réaction en impliquant des diphosphines comme ligand. **L1** conduit aussi à la meilleure activité catalytique initiale (208 h^{-1}) observée parmi les quatre premiers ligands de notre famille (**L3**, **L1**, **L4**, **L5**) testés.

Le ligand **L4**, porteur de deux substituants méthyles sur la seconde chaîne latérale, permet l'obtention d'un excès énantiomérique de 50 %, ce qui n'est pas non plus négligeable. Néanmoins, il induit une chute notable de l'activité catalytique dans un rapport de 3,7 par comparaison au cas du ligand **L1**. Ainsi, l'augmentation de l'encombrement stérique générée par la présence des deux chaînons alkyles supplémentaires (seule différence structurale avec **L1**) semble n'avoir qu'une influence modérée sur l'induction asymétrique, mais nuit gravement aux performances catalytiques du système en terme d'activité. L'énantiomère du phényléthanol majoritairement formé est ici de configuration absolue *R*, comme lorsque **L1** joue le rôle de ligand.

En outre, la substitution de l'un au moins des groupements diphénylphosphines (du ligand **L1**) par une dicyclohexylphosphine (ligands **L3** et **L5**) divise par 3 l'excès

énantiomérique maximal atteint et par 1,7 l'activité catalytique initiale du système. Ces deux valeurs caractéristiques sont d'ailleurs égales que l'on utilise **L3** ou **L5** comme ligand. La nature du groupement phosphoré greffé sur la seconde chaîne latérale (celle qui ne supporte pas le carbone asymétrique) semble donc n'avoir que peu d'influence sur ces deux paramètres. L'angle de cône⁵⁶ plus élevé d'un groupement dicyclohexylphosphino par rapport à un diphénylphosphino, à l'origine d'une augmentation de l'encombrement stérique, explique peut-être la diminution de l'activité catalytique observée avec ces ligands tandis que l'on peut s'interroger quant à l'influence sur le système des propriétés électroniques du dicyclohexylphosphino plus basique. Même si avec ces deux ligands l' ee_{max} et le Tof^o sont semblables, les systèmes présentent toutefois des différences majeures qui apparaissent avec l'avancement de la réaction, comme le montre le *tableau III-5*. Ainsi, alors qu'en présence du ligand **L3** le phénomène de racémisation ne se fait quasiment pas ressentir ($ee = 19\%$ après deux heures de réaction pour une conversion de 76 % et 15 % après 18 h pour une conversion de 97 %), en présence de **L5**, portant deux groupes phosphorés différents, la racémisation est rapide et l'excès énantiomérique n'est plus que de 3 % après 2 h de réaction pour une conversion de 85 %. De même, du point de vue cinétique, alors qu'avec le ligand **L3** la vitesse instantanée diminue lentement et régulièrement avec le temps, jusqu'à conversion totale, dans le cas de **L5**, elle diminue moins rapidement, puis devient très vite quasi nulle après 80 - 85 % de conversion.

Enfin, en terme de racémisation, notons qu'en présence des ligands **C** et **L4** le phénomène n'est quasiment pas présent (*Tableau III-5*) tandis qu'avec le ligand **L1** l'excès énantiomérique passe de 61 %, après 10 minutes, à 46 % après une heure de réaction et continue de décroître avec le temps. Notons aussi qu'avec ce ligand la vitesse instantanée devient très faible après qu'une conversion de 60 % ait été atteinte, ce qui n'est pas le cas avec **C** ou **L4**.

Le ligand **L1** est donc le meilleur des premiers ligands testés, tant en terme d'activité catalytique initiale que d'excès énantiomérique maximal, il conduit toutefois à un processus de racémisation d'importance non négligeable. Nos ligands semblent aussi être de meilleurs inducteurs chiraux que celui issu de la Josiphos initialement testé. Après avoir discuté de

⁵⁶ $P(Ph)_3$: angle de cône = 145 , $pK_A = 2,73$; $P(Cy)_3$: angle de cône = 170 , $pK_A = 9,70$.

l'influence du paramètre stérique, de celle de l'espaceur, et de celle des groupements phosphorés, tournons nous maintenant vers l'analyse des rôles relatifs de la chiralité plane et du centre de chiralité carbonée présents sur nos ligands.

II.1.2. Etude de l'influence respective de la chiralité plane et de la chiralité centrale

Nos ligands comportent deux types de chiralité : d'une part un centre de chiralité porté sur la première chaîne latérale et découlant directement de l'amine de Ugi et d'autre part une chiralité plane liée à la présence du noyau ferrocénique substitué par deux chaînes différentes. Afin d'analyser l'influence relative de ces deux types de chiralité sur l'induction asymétrique générée en catalyse, nous allons comparer les résultats obtenus pour un couple de diastéréoisomères (**L1** et **L2** ; inversion de la chiralité plane uniquement) et pour le ligand (**L6**) ne comportant que la chiralité plane. Les résultats sont présentés sur le graphique (*Figure III-2*) et le tableau (*Tableau III-6*).

Ligand	Ee _{max} (%)	t _{max} (min)	Conv à t _{max} (%)	Ee (%) à t = 120 min	Conv (%) à t = 120 min
L1	61 (<i>R</i>)	10	26	46	60
L2	6 (<i>S</i>)	410	15	-	-
L5	20 (<i>S</i>)	12	41	3	85
L6	29 (<i>S</i>)	270	5	23 (100 h)	15 (100 h)

- Ee_{max} = excès énantiomérique maximal atteint, t_{max} = temps pour atteindre cet excès maximal, Conv à t_{max} = conversion atteinte à t_{max}.
- Les valeurs d'ee et de conversions données à 120 min (sauf indications contraires) permettent d'évaluer l'ampleur du phénomène de racémisation.

Tableau III-6 : Influence de la chiralité plane et de la chiralité centrale : résultats des tests catalytiques avec les ligands L1, L2, L5 et L6

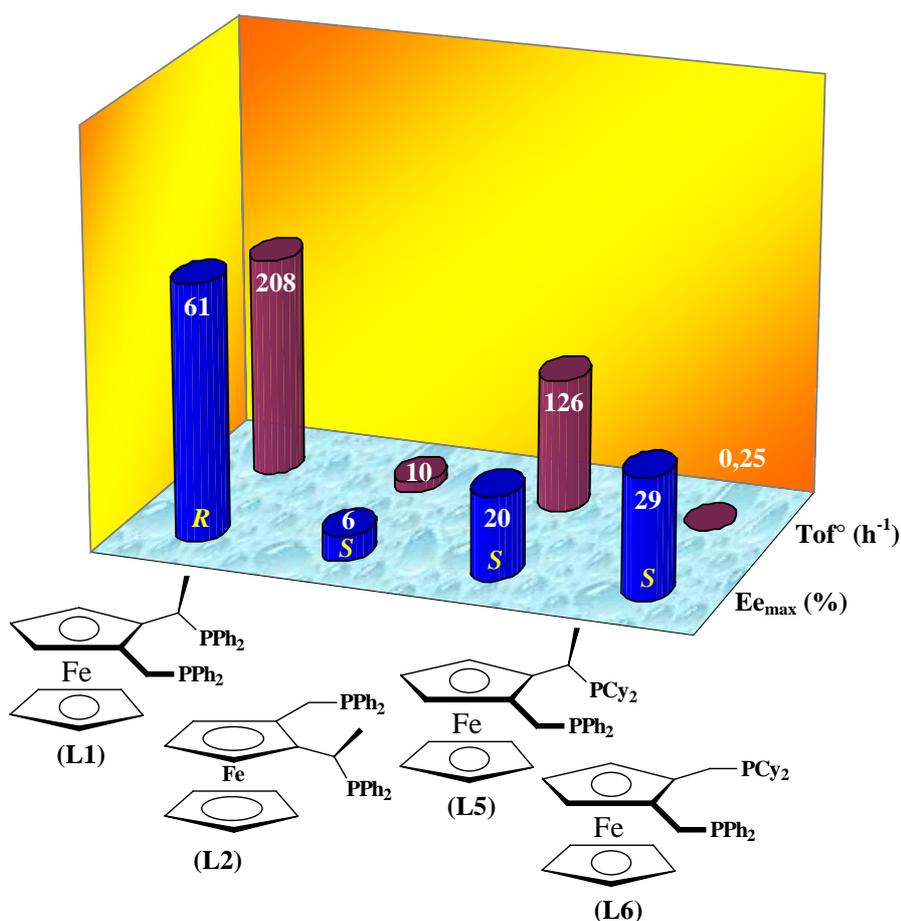


Figure III-2 : Etude de l'influence de la chiralité plane et de la chiralité centrale

Dans le cas du couple de diastéréoisomères **L1** et **L2**, où seule la chiralité plane est inversée, nous observons une chute flagrante de l'activité catalytique initiale, qui se voit divisée par plus de 20, et de l'excès énantiomérique maximal du phényléthanol (61 % avec **L1** et 6% avec **L2**). Il existe donc un effet de synergie important lorsque le composé présente la combinaison chiralité centrale *R* et chiralité plane *R*. Il est aussi intéressant de relever, ici, l'inversion de la configuration de l'énantiomère majoritairement formé impliquée par le simple changement de la chiralité plane.

Par ailleurs, l'induction chirale, liée à la seule présence sur le ligand de la chiralité plane, peut être étudiée en considérant le composé **L6** bâti exactement sur le même squelette que les autres ligands, à la différence près que la première chaîne latérale présente un méthylène comme espaceur (qui n'est donc pas chiral). Les performances du système

catalytique avec le ligand **L6** sont alors à mettre en parallèle avec celles observées pour **L5** qui présente le même arrangement plan spatial, la chiralité centrale en plus.

La suppression du substituant méthyle sur la première chaîne alkyle conduit à la formation d'un système dont l'activité catalytique devient dérisoire. Le ligand **L6** permet toutefois l'obtention d'un excès énantiomérique de 29 % contre 20 % avec **L5** ; l'énantiomère majoritaire est le même dans les deux cas.

Il est ainsi possible de conclure que la chiralité plane est capable, à elle seule, d'induire une énantiosélectivité conséquente et semble gérer la formation de l'énantiomère majoritaire. Cependant, la présence d'un substituant alkyle sur la première chaîne latérale semble quant à elle jouer un rôle important pour l'activité catalytique.

Comme nous venons de le démontrer, il est possible de mettre en œuvre la réduction énantiosélective de l'acétophénone catalysée par un complexe du Ruthénium associé à nos ligands. Les excès énantiomériques obtenus restent certes modestes, mais sont toutefois du même ordre de grandeur que les rares excès non négligeables obtenus, avec ce type de systèmes, en transfert d'hydrogène, ce qui est encourageant. Le précurseur choisi pour débiter notre étude était $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$. Avant de développer plus en détail ce travail, nous avons voulu parcourir quelques-uns des précurseurs ruthéniés les plus courants, de manière à déterminer le système potentiellement le plus prometteur.

II.2. Etude d'autres précurseurs catalytiques

Parmi les nombreux précurseurs ruthéniés envisageables, nous avons choisi d'en tester 3 nouveaux qui sont : $[\text{RuCl}_2(\text{HMB})]_2$ où HMB = hexaméthylbenzène, $[\text{Br}_2\text{Ru}(\text{P-P})^*]$ et $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$. Le premier nous permettra d'avoir une idée de l'influence de l'arène sur notre système catalytique. Le remplacement du *p*-cymène par un autre arène nécessite toutefois la synthèse du précurseur ruthénié. Le second découle des travaux de Genêt⁵⁰ et a donc été utilisé relativement efficacement avec des diphosphines. Quant au troisième, il semble bien se prêter à l'association de ligands de type L_2 et il a souvent été utilisé avec des phosphines oxazolines qui restent toutefois, à l'instar des diphosphines, relativement peu développées

pour ce type de réactions⁵⁷. Ces précurseurs ont été employés en association avec le ligand **L1** pour l'hydrogénation de l'acétophénone dans les conditions des publications de référence citées ci-dessus. Les résultats ainsi que les conditions opératoires sont présentés dans le *tableau III-7*.

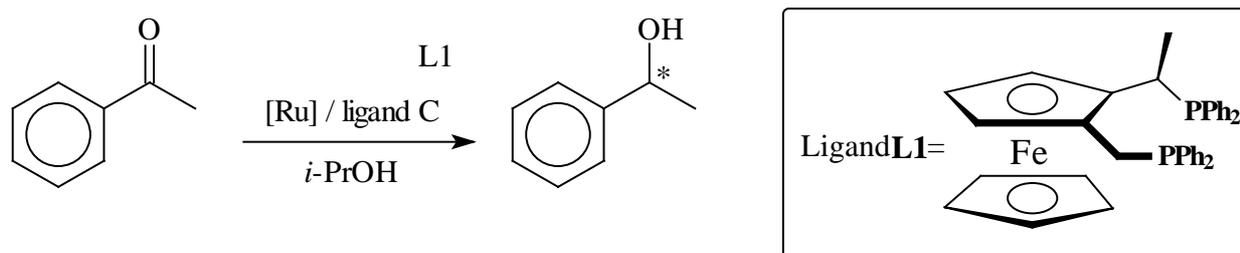


Schéma III-25 : Réaction modèle utilisée pour tester les différents précurseurs ruthéniés

Précurseur	L/[Ru] ; S/C ; T°	T _{of} ^o (h ⁻¹)	E _e _{max} (%)	t _{max} (min)	Conv à t _{max} (%)	E _e (%) à t = 16h30	Conv (%) à t = 16h30
[RuCl ₂ (hexaméthylbenzène)] ₂	2 ; 100 ; 20°C	15	57 (R)	220	15	54	34
[RuCl ₂ (<i>p</i> -cymène)] ₂	2 ; 100 ; 20°C	208	61 (R)	10	26	21	66
[RuCl ₂ (<i>p</i> -cymène)] ₂	1 ; 100 ; 80°C	>10000	40 (R)	2	95	27 (2h)	98 (2h)
[L ₂ *RuBr ₂]	1 ; 100 ; 80°C	2222	3 (R)	5	92	2 (1/4h)	95 (1/4h)
RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	1 ; 1000 ; 80°C	632	23 (R)	30	30	15	69

Tableau III-7 : Résultats catalytiques pour l'hydrogénation de l'acétophénone réalisée en présence de différents précurseurs ruthéniés et du ligand L1

La présence d'un hexaméthylbenzène plus encombré, en lieu et place de l'habituel *p*-cymène (première ligne du tableau), conduit à une chute considérable de l'activité catalytique en comparaison avec les résultats obtenus pour le précurseur de référence (seconde ligne du tableau). Néanmoins, l'énantiosélectivité semble n'être que très peu affectée par cette modification du précurseur catalytique et l'*e*_e_{max} s'élève ici à 57 % contre 61 % lorsque le *p*-cymène est impliqué. Notons toutefois qu'avec le précurseur présentant le substituant HMB le phénomène de racémisation semble nettement moins important que dans le cas de *p*-cymène.

Le précurseur de type [L₂*RuBr₂] se montre, en conditions similaires (troisième et quatrième ligne du tableau), nettement moins efficace que [RuCl₂(*p*-cymène)]₂ et ce, bien

⁵⁷ a. Y. Arikawa, M. Ueoka, K. Matoba, Y. Nishibayashi, M. Hidai, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 572, 163 – 168 ; b. Y. Nishibayashi, I. Takei, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics* **1999**, 18, 2291 – 2293 ; T. Sammakia, E. L. Stangeland, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6104 – 6105.

qu'il conduise à un Tof° de 2222 h^{-1} . L'excès énantiomérique maximum est ici dérisoire, il frôle péniblement les 3 % contre 40 % avec le précurseur portant le *p*-cymène. Par ailleurs, si dans le paragraphe précédent nous justifions la baisse de l'activité catalytique initiale par l'augmentation de l'encombrement stérique (due à l'HMB) du précurseur catalytique déjà assez encombré, ici nous sommes en présence du cas inverse : le Ruthénium n'est entouré que de deux bromes, du ligand ferrocénique et de molécules de solvant, ce qui lui prête un environnement plus souple potentiellement moins favorable à une discrimination énantiosélective.

En ce qui concerne le précurseur de type $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, il conduit aussi à un système peu satisfaisant ne présentant qu'un Tof° de 632 h^{-1} malgré la température de réaction de 80°C . De même, il n'induit qu'un ee_{max} de 30 %, ce qui reste bien plus faible que les meilleures valeurs d' ee_{max} obtenues jusqu'alors.

Le système catalytique choisi préalablement comme modèle pour débiter notre étude, à savoir celui impliquant le précurseur $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cymène})]_2$, apparaît ainsi comme étant le meilleur de tous ceux testés. Il nous reste alors à voir si une optimisation des conditions expérimentales ne peut pas l'améliorer.

II.3. Optimisations et développements

L'association du précurseur $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cymène})]_2$ et de nos ligands s'étant finalement avérée être la meilleure combinaison, parmi toutes celles testées, nous avons alors cherché, dans un premier temps, à optimiser les conditions réactionnelles, puis à étudier la généralisation possible à d'autres cétones.

II.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Dans le but d'optimiser les conditions réactionnelles, nous avons étudié différents rapports L/Ru et différentes températures pour l'hydrogénation de l'acétophénone en présence du système $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cymène})]_2$ et du meilleur de nos ligands, le composé **L1**. Les résultats catalytiques sont présentés page suivante.

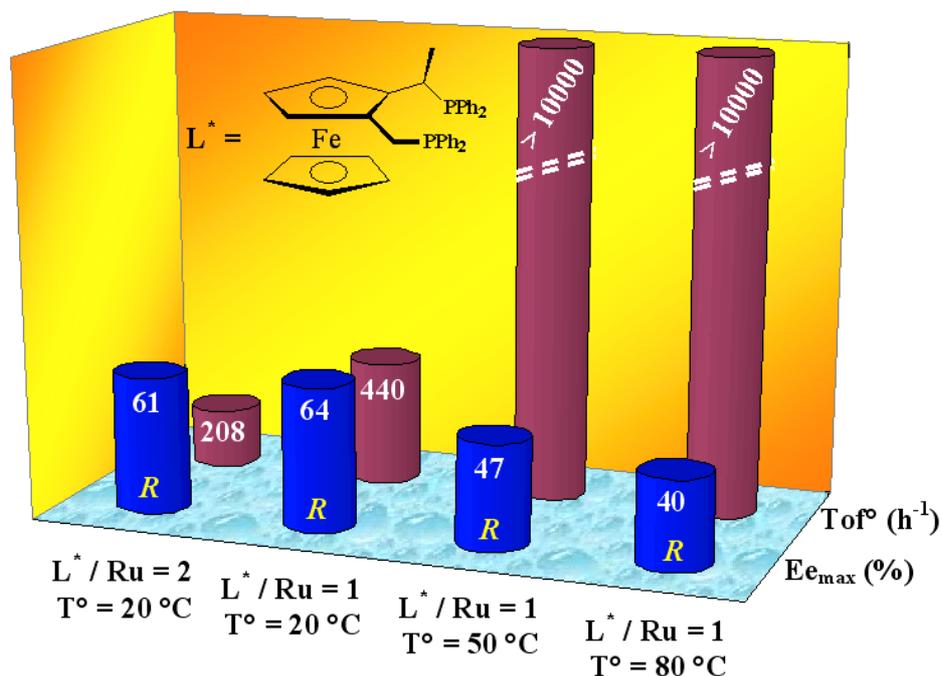


Figure III-3 : Etude de l'influence de la température et de la quantité de ligand

Conditions	$E_{e_{max}}$ (%)	t_{max} (min)	Conv à t_{max} (%)	Ee (%) à $t = 120$ min	Conv (%) à $t = 120$ min
$I/[Ru] = 2$ $T^\circ = 20^\circ C$	61 (R)	10	26	46	60
$I/[Ru] = 1$ $T^\circ = 20^\circ C$	64 (R)	10	51	59	80
$I/[Ru] = 1$ $T^\circ = 50^\circ C$	47 (R)	2	93	42	96
$I/[Ru] = 1$ $T^\circ = 80^\circ C$	40 (R)	2	95	27	98

- $E_{e_{max}}$ = excès énantiomérique maximal atteint, t_{max} = temps pour atteindre cet excès maximal, Conv à t_{max} = conversion atteinte à t_{max} .
 - Les valeurs d'ee et de conversions données à 120 min (sauf indications contraires) permettent d'évaluer l'ampleur du phénomène de racémisation.

Tableau III-8 : Etude de l'influence de la température et de la quantité de ligand

L'utilisation d'un seul équivalent de ligand par ruthénium plutôt que de 2 n'a que peu d'influence sur l'excès énantiomérique du phényléthanol formé, qui passe de 61 à 64 %, par contre, le gain d'activité n'est pas négligeable. En effet, l'activité se voit plus que doublée, ce qui traduit un empoisonnement sérieux du système catalytique lié à la présence d'un équivalent supplémentaire de ligand théoriquement libre. Les deux premières lignes du

tableau montrent aussi que la présence de deux équivalents de ligand dans le milieu favorise la racémisation. En effet, une diminution de 15 % de l'excès énantiomérique est observée sur 110 minutes de réaction lorsque deux équivalents de ligand sont utilisés contre une baisse de seulement 5 %, dans le même intervalle de temps, en présence d'un seul équivalent de **L1**.

L'augmentation de la température de 20°C à 50°C ou 80°C, en présence d'un seul équivalent de ligand par ruthénium, conduit logiquement à une augmentation considérable de l'activité catalytique initiale qui dépasse maintenant 10000 h⁻¹ (à 80°C). Une valeur exacte ne peut être donnée, car en 30 secondes la conversion atteint déjà des valeurs supérieures à 80 %; pour mesurer exactement ces Tof° il faudrait par exemple changer le rapport S/C. Par contre, l'excès énantiomérique maximal atteint chute de manière non négligeable. Il passe ainsi de 64 % lorsque la réaction est menée à 20°C à 47 % puis 40 % lorsque cette dernière est conduite respectivement à 50°C ou 80°C. La racémisation conserve toutefois la même importance que la réaction soit menée à 20°C ou 50°C, puis s'accroît à 80°C (lignes 2, 3 et 4 du tableau).

Ainsi, les réactions catalytiques optimisées seront menées en présence d'un seul équivalent de ligand **L1**, à 20°C. C'est dans ces conditions que vont alors être testés différents substrats, afin d'étudier l'élargissement possible de la réaction à d'autres cétones que l'acétophénone.

II.3.2. Autres substrats

Différentes arylalkylcétones ont été testées dans les conditions optimisées, en présence du ligand **L1** portant deux groupements diphenylphosphines ainsi que les deux types de chiralité. Les résultats catalytiques sont présentés sur la *figure III-4* et dans le *tableau III-9*.

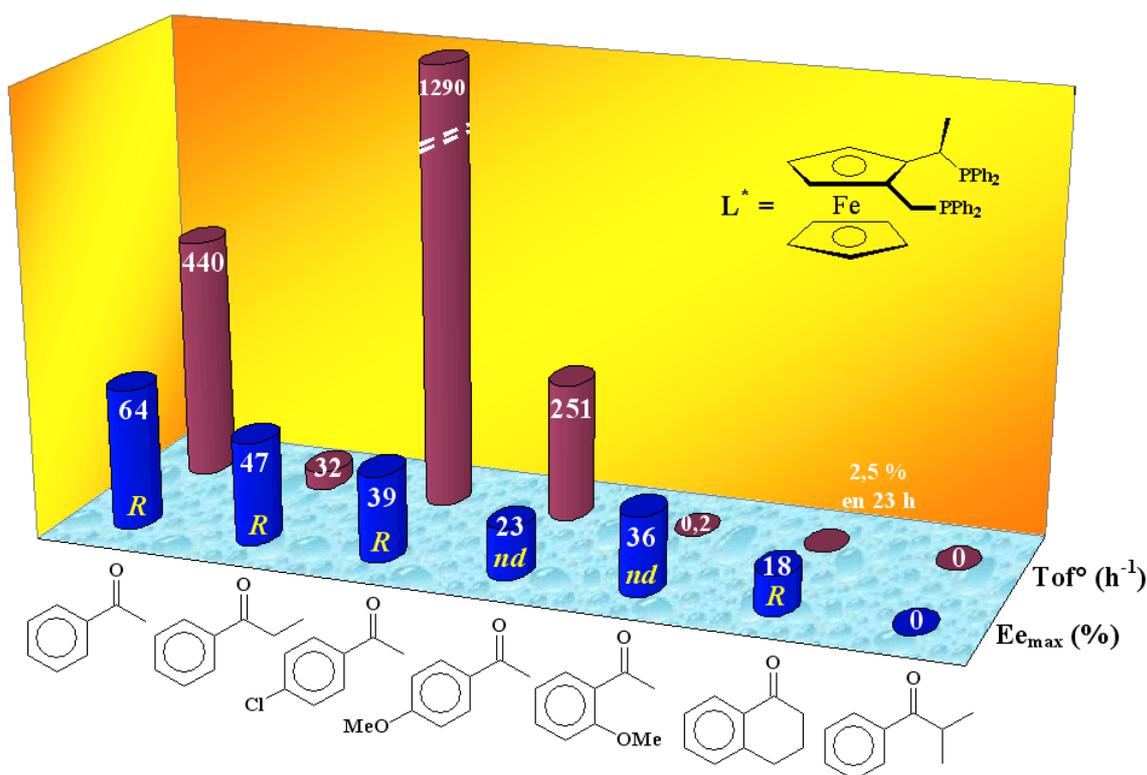


Figure III-4 : Hydrogénation de divers substrats dans les conditions optimisées

Substrat	Ee _{max} (%)	t _{max} (min)	Conv à t _{max} (%)	Ee (%) à t = 120 min	Conv (%) à t = 120 min
Acétophénone	64 (R)	10	51	59	80
Propiophénone	47 (R)	10	13	39	27
4-Chloroacétophénone	39 (R)	2	40	27	98
4-Méthoxyacétophénone	23 (nd)	20	32	16	42
2-Méthoxyacétophénone	36 (nd)	1200	9	-	-
α-Tétralone	18 (R)	1380	2,5	-	-
Isobutyrophénone	0	-	0	-	-

- Ee_{max} = excès énantiomérique maximal atteint, t_{max} = temps pour atteindre cet excès maximal, Conv à t_{max} = conversion atteinte à t_{max}.
- Les valeurs d'ee et de conversions données à 120 min (sauf indications contraires) permettent d'évaluer l'ampleur du phénomène de racémisation.
- nd = non déterminé.

Tableau III-9 : Hydrogénation de divers substrats dans les conditions optimisées

Parmi les différents substrats testés, l'acétophénone conduit au meilleur excès énantiomérique. Par ailleurs, dès que l'encombrement stérique augmente au voisinage du carbonyle c'est-à-dire, ici, essentiellement avec l'allongement ou la ramification de la chaîne alkyle de la cétone, l'activité catalytique initiale ainsi que l'excès énantiomérique maximal observés chutent considérablement. En particulier, dans le cas de l'isobutyrophénone, la

conversion reste nulle, même après plusieurs dizaines d'heures de réaction. Notons de plus que l'augmentation de l'encombrement stérique au voisinage du carbonyle affecte plus fortement l'activité que l'énantiosélectivité, ce qui nous conduit à penser que, bien que la discrimination puisse avoir lieu au voisinage du métal, c'est plus l'approche du substrat et sa complexation sur le centre métallique qui se voient limitées par l'encombrement stérique du substrat. En effet, il est aisé de se rendre compte que la présence autour du centre métallique ruthénié des 4 phényles des groupements chélatants du ligand, du noyau ferrocénique de ce même ligand ainsi que du *p*-cymène apporte déjà un encombrement stérique non négligeable au voisinage du catalyseur et donc un environnement plutôt rigide. Ceci pourrait peut être expliquer qu'une cétone un peu plus encombrée que l'acétophénone puisse avoir un accès limité au métal et donc conduire à une réaction présentant une activité faible. Le même type de résultat avait d'ailleurs été observé lorsque l'on utilisait le précurseur ruthénié complexé par l'HMB, plus encombrant que le *p*-cymène, ce qui conduisait aussi à une chute importante de l'activité catalytique initiale. Le remplacement des substituants diphenylphosphino du ligand par des phosphines portant des chaînes alkyles plus souples et moins volumineuses que les phényles pourrait être un test intéressant à effectuer, notamment afin d'analyser l'influence de cette modification sur l'activité de la réaction d'hydrogénation en présence de substrats encombrés. Un ligand porteur de groupements diéthylphosphines est actuellement en cours de synthèse.

L'utilisation de substrats dérivés de l'acétophénone mais portant un groupement aryle substitué apporte aussi des résultats intéressants. Ainsi, la 4-chloroacétophénone montre un gain d'activité voisin de 3 par rapport à l'acétophénone, mais conduit à une perte d'énantiosélectivité non négligeable avec une diminution de 13 % de l' ee_{\max} observé. Notons alors que l'halogène, qui modifie les propriétés électroniques du carbonyle par son effet donneur mésomère mais surtout attracteur inductif, ne doit pas pour autant modifier trop fortement l'encombrement stérique et la structure du substrat, grâce à la position de substitution para.

Par ailleurs, l'introduction d'un méthoxy, groupement donneur par effet mésomère, à la place du chlore induit une chute de l'activité catalytique initiale qui se voit divisée par 1,8 par rapport au résultat de l'acétophénone. Elle s'accompagne aussi d'une forte chute de l' ee_{\max} (qui n'est plus ici que de 23 % contre 64 % avec l'acétophénone). L'introduction du substituant

méthoxy en position ortho plutôt que para conduit pour sa part à une activité excessivement faible alors que l'excès énantiomérique se voit, dans ce cas, un peu accru (36 % contre 23 % lorsque le substituant méthoxy était en para). Ici, la proximité du méthoxy et du carbonyle, de par la position ortho, conduit à des modifications de structure et notamment une augmentation de l'encombrement stérique au voisinage du carbonyle. Ces changements influent toutefois tout autant, si non plus, sur la réactivité que la modification des paramètres électroniques liée à la présence de ce même substituant.

En terme de racémisation, notons que pour tous les substrats ne conduisant pas à une activité quasi nulle, ce phénomène reste ici d'une ampleur non négligeable.

En résumé, le système montre une très forte sensibilité à l'encombrement stérique au voisinage du carbonyle, notamment en terme d'activité catalytique. Si l'on peut par ailleurs supposer que l'introduction d'un substituant en para sur le noyau aromatique induit des modifications plus électroniques que stériques, il semble alors que la présence en para d'un groupement plutôt attracteur, générant donc une diminution de densité électronique au niveau du carbonyle, induit une forte hausse de l'activité catalytique qui s'accompagne toutefois d'une diminution de l' ee_{\max} par rapport au cas de l'acétophénone. A l'inverse, la présence d'un méthoxy donneur en para du carbonyle conduit à la fois à une diminution de l'activité catalytique ainsi qu'à une baisse encore plus marquée de l' ee_{\max} .

Nos ligands permettent donc de réaliser l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène avec des excès énantiomériques certes moyens, mais rivalisant avec les meilleurs excès présentés dans la littérature pour les systèmes catalytiques de type Ru / diphosphine.

Même si par ailleurs le temps nous a manqué pour pouvoir approfondir l'aspect mécanistique et caractérisation du système catalytique, il est toutefois intéressant de donner ici quelques bases de réflexion sur ce point.

Il convient alors d'envisager la libération d'un site de coordination sur le ruthénium, potentiellement issu de la dissociation de l'un des deux groupements chélatants du ligand diphosphine, mais les auteurs pensent que dans leur cas ces deux groupements phosphorés sont de suffisamment bons chélatants et que la conformation de la diphosphine peut être assez rigide pour limiter ce type de dissociation. Il faudra toutefois s'assurer qu'il en est de même avec notre ligand moins rigide. Si tel est le cas, les auteurs envisagent plutôt un glissement du cycle de l'arène qui deviendrait alors transitoirement un ligand η^4 au lieu de η^6 . Cette analyse conduit à l'écriture du cycle catalytique suivant. Ce cycle, présenté page suivante, pourrait éventuellement s'appliquer dans notre cas, mais ceci ne reste qu'une suggestion. Des études dans ce domaine seront à développer.

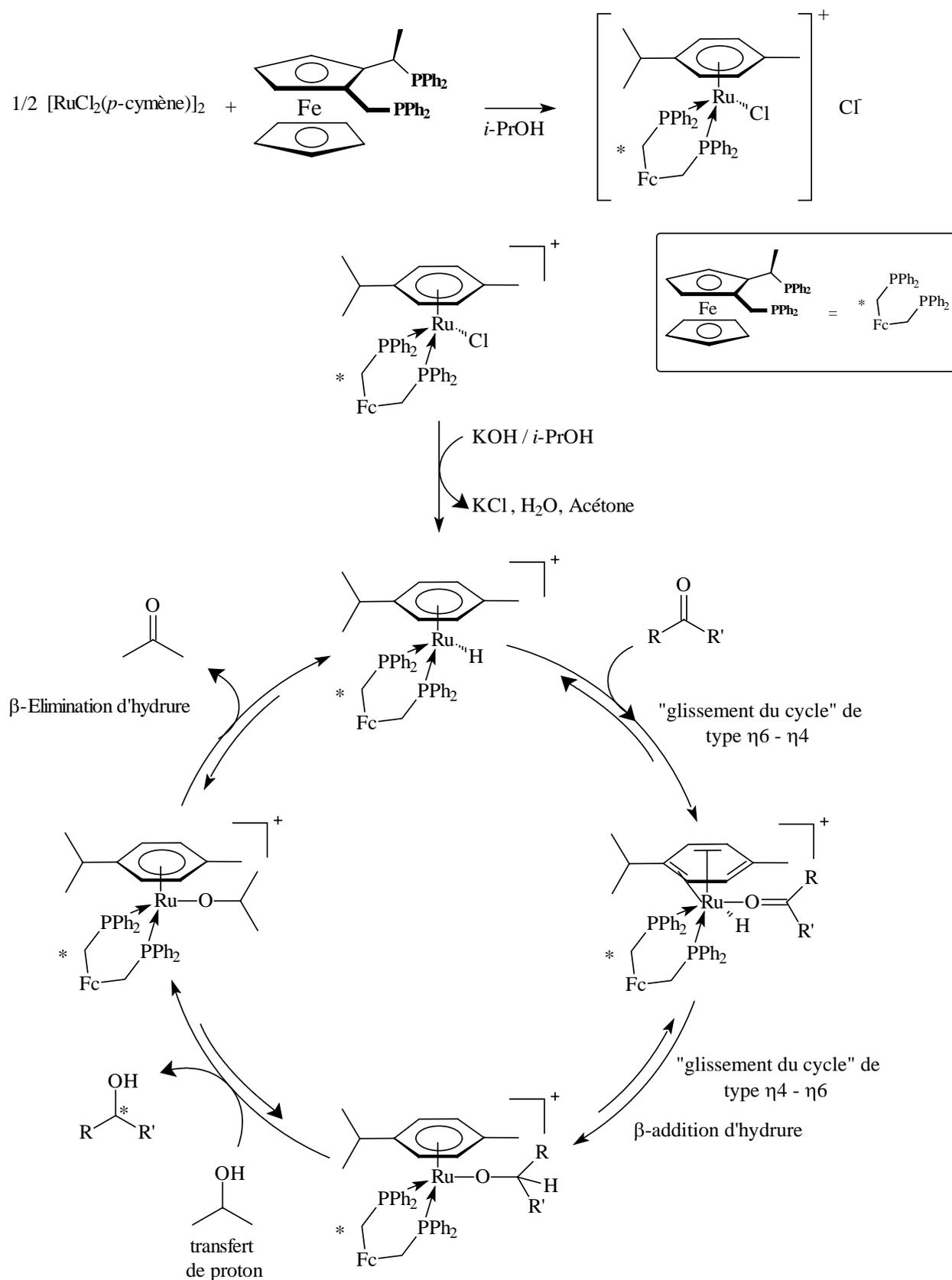


Schéma III-28 : Cycle catalytique envisageable lorsque des diphosphines sont utilisées

Chapitre 2 :
Autres Tests Catalytiques

Exceptée la réduction de cétones par transfert d'hydrogène, nous avons réalisé quelques tests préliminaires dans d'autres réactions. Ces essais avaient pour but de sonder la potentielle efficacité de nos ligands dans diverses réactions et la (*R,R*)-2-[1-(diphénylphosphino)éthyl]ferrocénylméthylidiphénylphosphine (ligand **L1**) a été utilisée comme ligand modèle. Trois réactions ont ainsi été sondées : l'hydrosilylation de cétones, la réaction de Heck asymétrique intermoléculaire et la substitution nucléophile allylique.

I. Hydrosilylation de cétones

I.1. Généralités

Poursuivant notre objectif de développement de méthodes d'obtention d'alcools secondaires chiraux, nous nous sommes tout naturellement tournés vers la réaction d'hydrosilylation asymétrique de cétones. Cette dernière réaction a permis d'obtenir, dans des conditions douces, d'excellents rendements et stéréosélectivités⁶⁰.

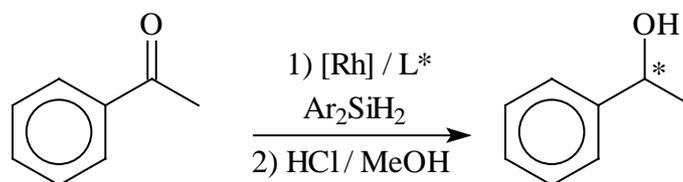


Schéma III-29 : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par le [Rh]

La réaction d'hydrosilylation asymétrique de cétones est le plus souvent catalysée par des dérivés du rhodium⁶¹ même si de nombreux autres complexes de métaux de transition ont pu se montrer efficaces en terme d'activité. En effet, depuis les premiers travaux d'Ojima, Nagai, Corriu et Kagan basés sur la mise en œuvre d'un complexe phosphine – Rh(I) en présence d'un silane,⁶² de nombreux autres procédés ont été développés. Outre le rhodium qui

⁶⁰ a. H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics*, 1991, 10, 500 – 508.

⁶¹ a. R. Kuwano, T. Uemura, M. Saitoh, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1327 – 1330 ; b. R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 5239 – 5242.

⁶² a. I. Ojima, M. Nihonyanagi, Y. J. Nagai, *J. Chem. Soc. Chem., Commun.*, 1972, 16, 938 ; b. I. Ojima, T. Kogure, M. Nihonyanagi, Y. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 3506 ; c. I. Ojima, T. Kogure, M.

reste à l'origine des systèmes les plus efficaces surtout en terme de stéréosélectivité, le ruthénium a été plus récemment utilisé dans ce type de réactions et offre des résultats prometteurs⁶³.

Des métaux moins coûteux que les précédents ont aussi été mis en œuvre dans cette réaction en association avec le PMHS plus abordable que les arylsilanes⁶⁴ : c'est par exemple le cas du zinc sous forme d'un complexe d'une diamine chirale sur le diméthylzinc,.

En 1984, Brunner a par ailleurs montré que le cuivre peut aussi catalyser la réaction d'hydrosilylation par l'intermédiaire d'hydrures de cuivre⁶⁵. Une quantité catalytique d'hydrure métallique complexé à la DIOP est utilisée pour l'hydrosilylation de l'acétophénone en présence de Ph_2SiH_2 comme donneur d'hydrure. Depuis, les systèmes au cuivre ont été améliorés⁶⁶.

Récemment, Riant a montré que l'association de la BINAP avec un précurseur de type CuF_2 en présence de PhSiH_3 offre une méthode particulièrement efficace pour l'hydrosilylation de cétones⁶⁷. De plus, ce procédé est stable à l'air et voit même ses performances accrues lorsqu'on l'utilise dans de telles conditions (réaction menée à l'air, solvant non distillé, verrerie non préséchée). Il se montre ainsi des plus pratique en terme de possibilités de valorisation et de développement. Ce système catalytique nécessite la présence du fluor sur le cuivre et d'un ligand diphosphoré. Nos ligands sont donc des candidats tout à fait adaptés. Les meilleurs résultats sont obtenus avec la DPPB ou la BINAP comme ligand et en travaillant à l'air (*Schéma III-30 et Tableau III-10*).

Nihonyanagi, Y. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3722 ; d. R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, *2*, 38 – 39 ; e. W. Dumont, J. C. Poulin, T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8295 – 8299.

⁶³ a. Y. Nishibayashi, I. Takei, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics*, **1998**, *17*, 3420 – 3422 ; b. C. Moreau, C. G. Frost, B. Murrer, *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 5617 – 5620 ; c. G. Zhu, M. Terry, X. Zhang, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 97 – 101.

⁶⁴ H. Mimoum, J. Y. De St Laumer, L. Giannini, R. Scorpelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158 – 6166.

⁶⁵ H. Brunner, W. Miehl, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *275*, C17.

⁶⁶ B. H. Lipshutz, K. Nason, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779 – 8789.

⁶⁷ S. Sirol, J. Courmarcel, N. Mostefai, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111 – 4113.

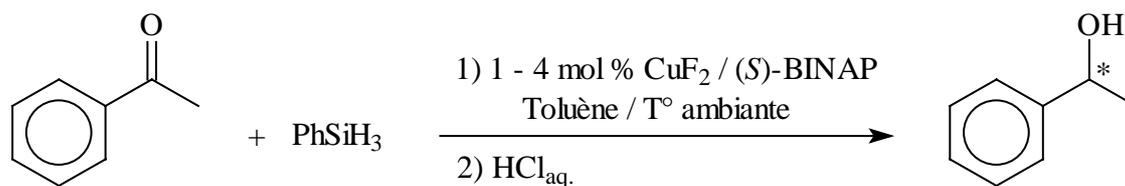


Schéma III-30 : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par CuF_2 / BINAP

Substrat	Précurseur (mol %)	Atmosphère	tps (h)	Rdt. (%)	ee (%)
Acétophénone	CuF_2 /(S)-BINAP (4)	Air	16	> 99	79
Acétophénone	CuF_2 /(S)-BINAP (1)	Air	2	98	78
Butyrophénone	CuF_2 /(S)-BINAP (1)	Air	8	80	92
<i>p</i> -trifluorométhylacétophénone	CuF_2 /(S)-BINAP (1)	Air	3	89	86

Tableau III-10 : Hydrosilylation de cétones en présence de CuF_2 / BINAP

Ainsi, notre ligand **L1** a été testé pour l'hydrosilylation de l'acétophénone d'une part, dans le cas d'un système catalytique standard utilisant un précurseur rhodié et d'autre part, avec le procédé décrit par Riant. Les résultats sont présentés ci-dessous.

1.2. Catalyse au Rhodium

L'hydrosilylation de l'acétophénone est réalisée selon un protocole standard de la littérature, mis au point par Ito pour ses études avec les ligands de la famille du TRAP qui se sont montrés particulièrement efficaces dans cette réaction⁶⁸.

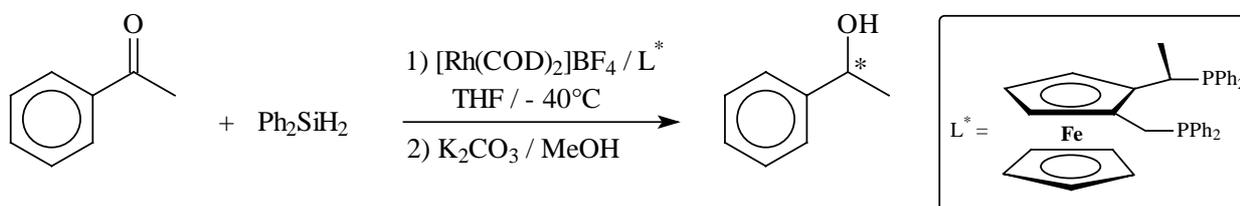


Schéma III-31 : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par un complexe $[\text{Rh}] / \text{L1}$

Dans ce cas, notre ligand conduit à des résultats décevants. En effet, après 90 h de réaction, la conversion est de 72 % tandis que l'excès énantiomérique dépasse à peine les 6 %.

⁶⁸ R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 485 – 496.

I.3. Catalyse au Cuivre

La réaction est réalisée à l'air libre, dans les conditions de la publication de Riant citée précédemment⁶⁷.

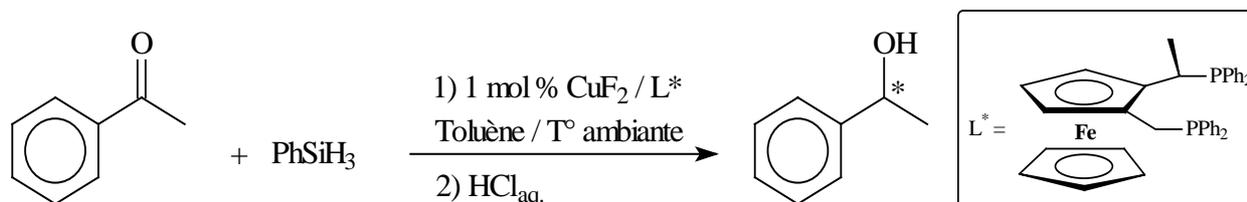


Schéma III-32 : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par un complexe [Cu] / L1

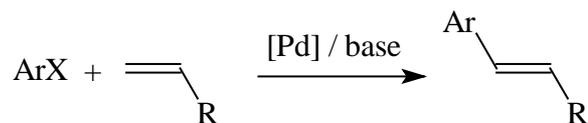
Cette fois, le système se montre encore plus inefficace : la conversion est de 15 % après 16 h 30 de réaction et semble alors stagner, tandis que l'excès énantiomérique plafonne à 9 %. Dans ce cas, nous sommes bien loin des résultats obtenus par Riant. Il semble de plus y avoir dégradation du système catalytique au cours du temps, car la solution prend lentement une coloration marron qui devient nettement visible après une dizaine d'heures de réaction.

II. Réaction de Heck asymétrique⁶⁹

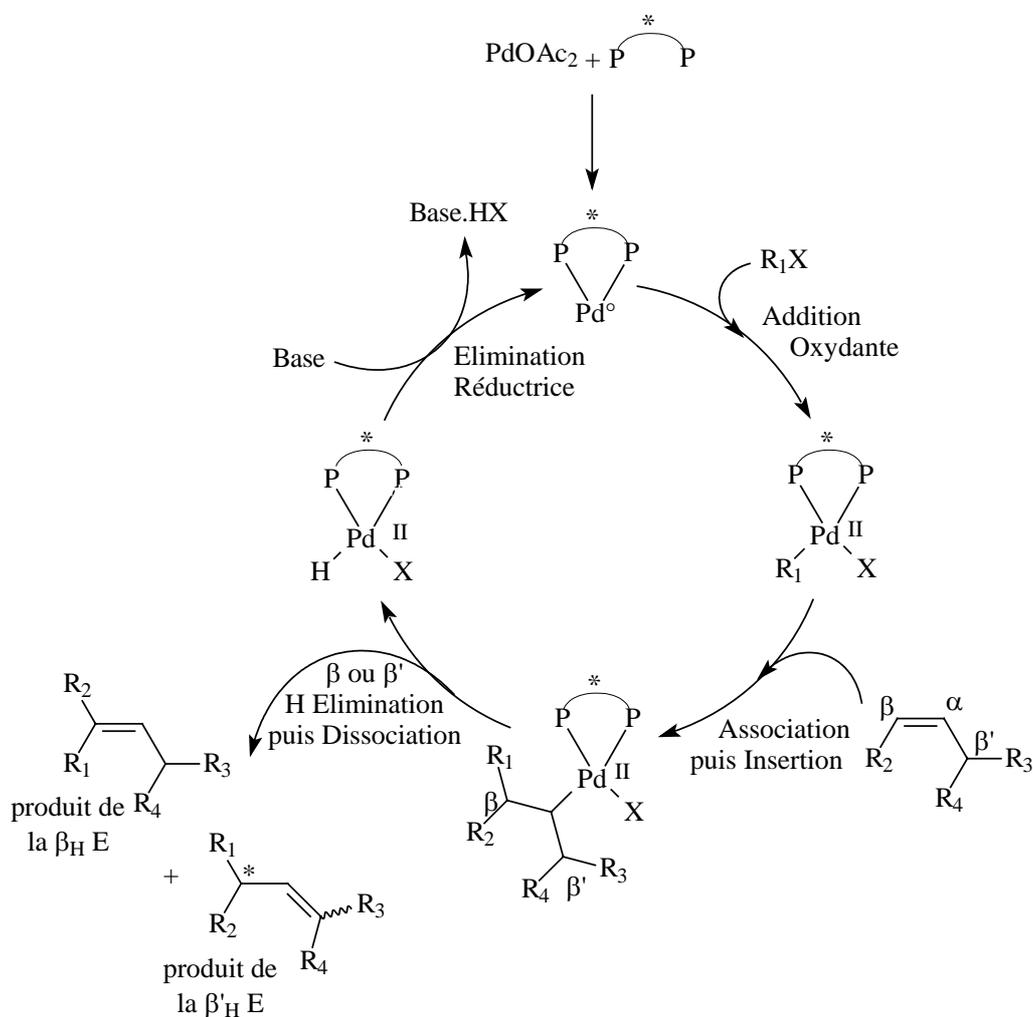
Outre la formation d'alcools chiraux, la catalyse organométallique apporte d'autres procédés essentiels au chimiste. Le couplage C-C catalysé par les métaux de transition est ainsi devenu un outil de grande valeur en synthèse organique. Parmi les différentes réactions envisageables, celle de Heck découverte vers la fin des années 1960, se montre très efficace et largement valorisable⁷⁰. Ce procédé consiste en la formation directe d'une liaison C-C réalisée par couplage entre un dérivé halogéné (aryle ou alkyle) et un alcène et catalysée par un dérivé du palladium.

⁶⁹ M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7371 – 7395.

⁷⁰ a. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518 – 5526 ; b. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581 ; c. R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320 – 2322.

Schéma III-33 : Réaction de Heck : schéma général

Malgré les avantages des catalyseurs palladiés (facilité d'utilisation à grande échelle, tolérance à l'eau et compatibilité avec de nombreuses fonctions ...), l'intérêt pour cette réaction fut freiné, dans un premier temps, du fait de problèmes de régiosélectivité lorsque des alcènes non symétriques sont utilisés (Schéma III-34).

Schéma III-34 : Réaction de Heck : cas des substrats dissymétriques

Plus récemment, de nombreux développements (comme l'utilisation de chlorures ou de bromures d'aryles)⁷¹ et une meilleure compréhension des mécanismes impliqués ont conduit à un surcroît d'intérêt pour cette réaction. La découverte la plus importante reste sans conteste le développement, vers la fin des années 1980, d'une variante asymétrique de cette réaction⁷².

Par ailleurs, deux voies sont envisageables pour cette réaction, qui peut être étudiée soit dans sa version intramoléculaire qui facilite le contrôle de la régiosélectivité, soit dans sa version intermoléculaire. Le premier exemple de réaction de Heck asymétrique intermoléculaire a été décrit en 1991 par Hayashi et ses collaborateurs. Il implique la phénylation du 2,3-dihydrofuranne par un phényltriflate catalysée par un système du type Pd(OAc)₂/ (R)-BINAP⁷³. C'est ce dernier modèle, maintenant devenu une référence, que nous avons choisi d'utiliser pour tester notre ligand. Quelques exemples de la littérature, utilisant la BINAP comme ligand, sont présentés schéma III-35⁷⁴.

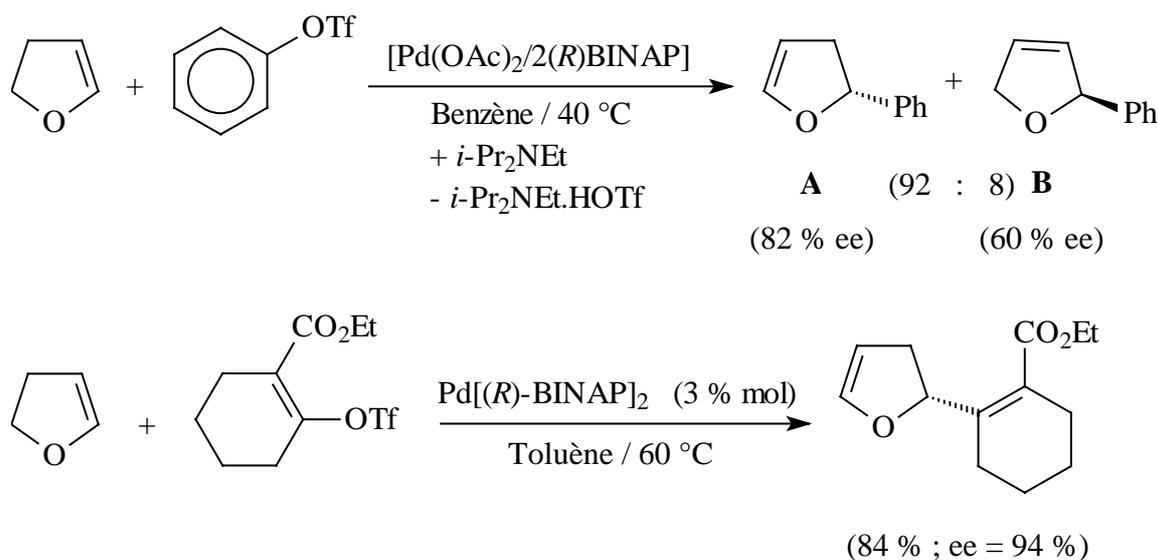


Schéma III-35 : Exemples de réactions de Heck utilisant la BINAP

⁷¹ N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449 – 7476.

⁷² M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 1 – 15.

⁷³ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1417 – 1419.

⁷⁴ a. F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumoto, T. Hayashi, E. Nishioka, K. Yanagi, K. Moriguchi, *Organometallics* **1993**, 12, 4188 – 4196 ; b. F. Ozawa, Y. Kobatake, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2505 – 2508.

Avant de présenter nos résultats, notons toutefois que, dans ce type de réactions, deux produits (**A** et **B**) peuvent se former (*Schéma III-34*). Lorsque des diphosphines sont utilisées comme ligand, le composé **A** est majoritaire.

Notre ligand L1 a donc été testé dans ce type de réactions de Heck asymétriques intermoléculaires en suivant un protocole expérimental standard de la littérature⁷⁵ (*Schéma III-36*).

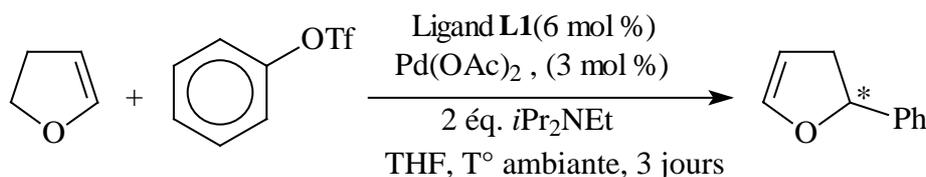


Schéma III-36 : Réaction de Heck mise en œuvre en présence de notre ligand L1

Après trois jours de réaction à température ambiante, la conversion atteint 96 % tandis que l'excès énantiomérique du produit formé (de type **A**) atteint 16 %, ce qui reste dérisoire. Notons de plus que ce produit semble être le seul type de composé formé (pas de traces détectées de composés de type **B**).

III. Substitution nucléophile allylique asymétrique⁷⁶

La réaction de substitution nucléophile allylique catalysée par les complexes du palladium est un excellent moyen de formation de liaisons carbone-carbone. Cette réaction a été introduite pour la première fois par Tsuji en 1965⁷⁷ et c'est Trost, dans les années 1970, qui propose les premiers résultats catalytiques. Il publie notamment, en 1977, le premier exemple de substitution nucléophile allylique asymétrique catalysée par le palladium.⁷⁸ Il faut toutefois attendre les années 1990 pour trouver les premiers résultats réellement intéressants en asymétrie.

⁷⁵ S. E. Gibson, H. Ibrahim, C. Pasquier, V. M. Swamy, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1455 – 1458.

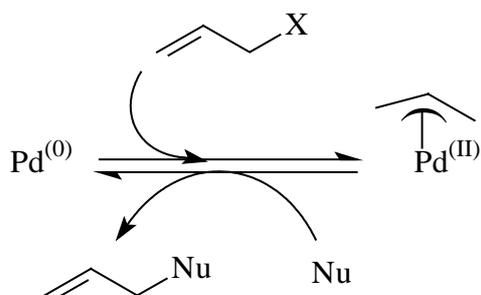
⁷⁶ B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395 – 422.

⁷⁷ J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387 – 4388.

⁷⁸ B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649 – 1651.

La substitution nucléophile allylique (S_Na) consiste à remplacer, sur le réactif, un groupement partant situé en position allylique par un nucléophile (Schéma III-37).

Le cycle catalytique implique le passage par un intermédiaire clé de type π -



X = groupe partant

allylpalladium. L'addition oxydante du substrat allylique sur le Pd⁽⁰⁾ conduit ainsi à la formation du complexe π -allylPd^(II). Ce dernier subit alors l'attaque du nucléophile sur le π -allyle pour conduire, au final, à la libération du produit de substitution.

Schéma III-37 : Principe de la S_Na

Les groupements partants (X) utilisés sont très variés (carbonates, phénates, acétates, ...), mais ce sont essentiellement les acétates qui restent les plus étudiés.

De même, différents nucléophiles peuvent être engagés. Ils peuvent être classés en deux types (classification proposée par Fiaud⁷⁹) et conduisent à un mécanisme réactionnel différent selon leur catégorie. On distingue d'une part les nucléophiles "durs" de pK_a supérieur à 20 : ce sont les moins utilisés à l'exception des dérivés de l'étain et des zinciques et d'autre part, les nucléophiles "mous", les plus couramment rencontrés, qui sont caractérisés par un pK_a inférieur à 20. Les dérivés de ce type les plus utilisés sont les malonates.

⁷⁹ J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**,52, 1907 – 1911.

Hayashi envisage même l'utilisation d'anions cyclopentadiényles comme nucléophiles en vue de la préparation de dérivés métallocéniques chiraux (Schéma III-38)⁸⁰.

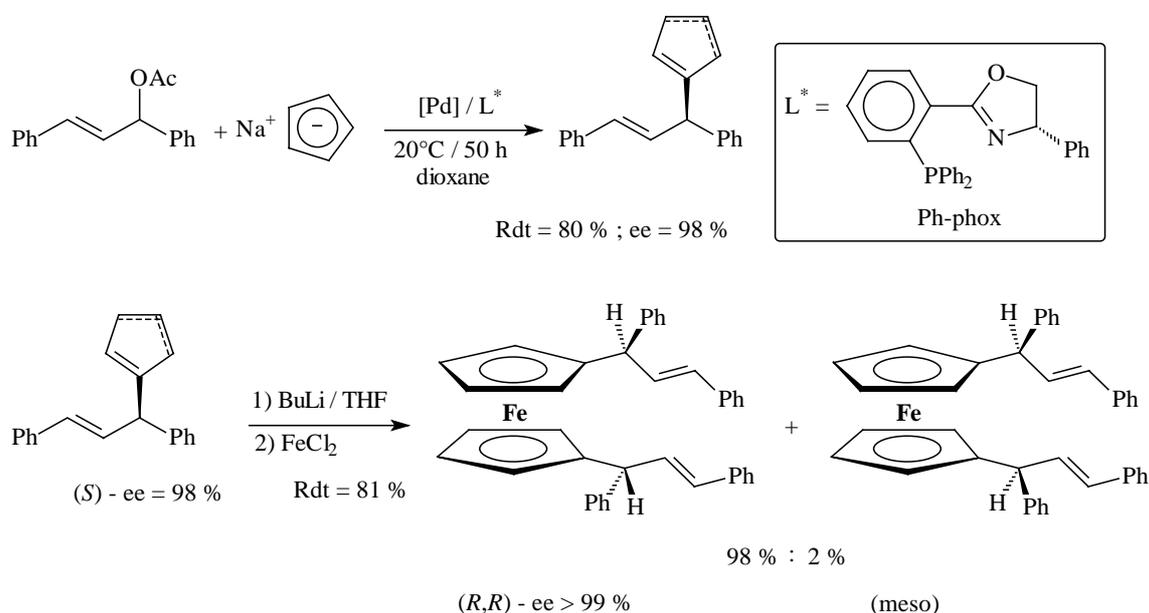


Schéma III-38 : SNa et synthèse de dérivés métallocéniques chiraux

Par ailleurs, la présence d'une base est généralement indispensable pour la préparation du nucléophile. Trost propose d'utiliser le *N,O*-bistriméthylsilylacétamide (BSA),⁷⁸ un composé soluble dans les solvants organiques, comme précurseur de la base. Ce réactif, utilisé en présence d'une co-base (généralement l'acétate de potassium), va permettre la déprotonation *in situ* du nucléophile.

Même si l'on peut trouver quelques exemples d'utilisation du platine,⁸¹ de l'iridium,⁸² du molybdène⁸³ ou encore du tungstène,⁸⁴ le palladium reste le métal le plus utilisé dans ce type de réactions. Deux précurseurs palladiés sont couramment employés : il s'agit soit de Pd₂(dba)₃, qui génère [Pd⁰L₂] par déplacement de ligands, soit de [Pd^{II}(π-allyl)Cl]₂, qui conduit à l'espèce active [Pd⁰L₂] après réduction *in situ* du palladium.

⁸⁰ T. Suzuka, M. Kawatsura, A. Okada, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 511 – 515.

⁸¹ A. J. Blacker, M. L. Clark, M. S. Loft, M. F. Mahon, M. E. Humpries, j. M. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 353 – 360.

⁸² B. Bartels, C. Garcia - Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2569 – 2586.

⁸³ O. Belda, C. Meberg, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 159 – 167.

⁸⁴ R. Prétôt, G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035 – 1040.

Le complexe π -allylique formé après addition oxydante du substrat complexé sur le métal est au centre de la réaction. Lorsque le groupement partant du substrat est un acétate, il a été montré que le complexe π -allylique intermédiaire existe sous forme cationique : la paire d'ions est plus ou moins lâche selon le solvant⁸⁵. Selon la dureté du nucléophile, l'attaque sur ce complexe peut alors s'effectuer de deux manières différentes. Lorsque le nucléophile est "mou", l'attaque de ce dernier s'effectue en *anti* par rapport au palladium (c'est-à-dire par une approche hors de la sphère de coordination du centre métallique). Pour les nucléophiles "durs" il y a coordination préalable du nucléophile sur le centre métallique et l'insertion se fait sur la face de l'allyle se situant du même côté que le palladium (*Schéma III-39*).

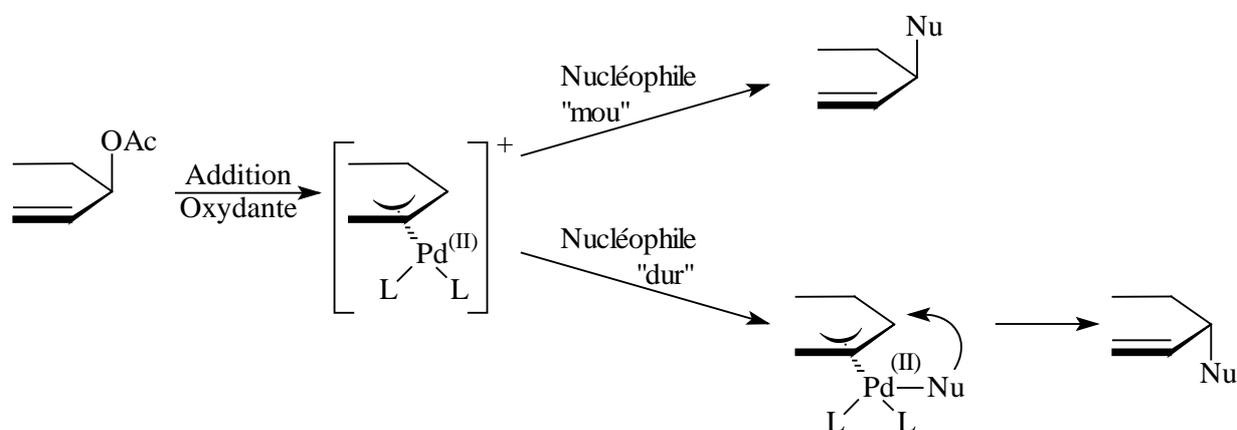


Schéma III-39 : Différence du mode d'attaque du complexe palladié selon le type de nucléophile

Notons enfin que deux types de réactions de substitution nucléophile allylique peuvent être envisagées selon que le carbone asymétrique soit porté par le nucléophile (Type I) ou par le dérivé allylique (Type II).

Pour cette étude, nous avons choisi de travailler sur le modèle de type II en utilisant un nucléophile mou : le malonate, et le BSA comme précurseur de la base. La réaction modèle est alors la suivante.

⁸⁵ C. Amatore, G. Meyer, L. Mottier, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 466 – 473.

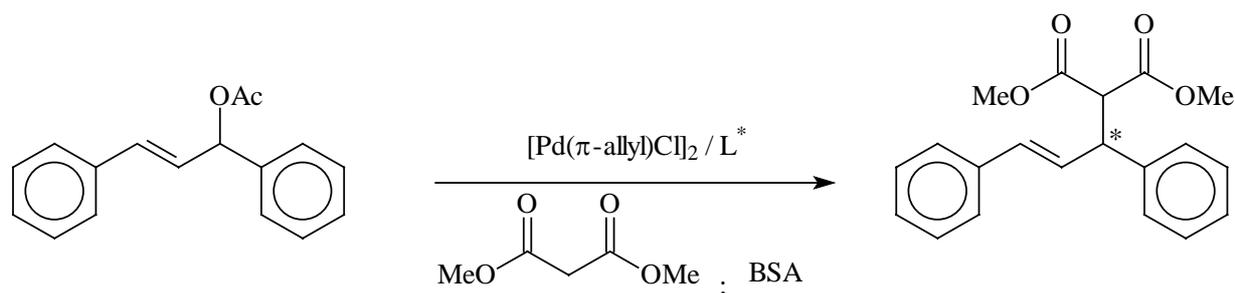


Schéma III-40 : SNa : réaction modèle

Même si actuellement les recherches s'intéressent essentiellement aux ligands de type *P,N*, des diphosphines ferrocéniques comme la Josiphos sont aussi capables d'induire d'excellents excès énantiomériques dans ce type de réactions (Schéma III- 41).⁸⁶

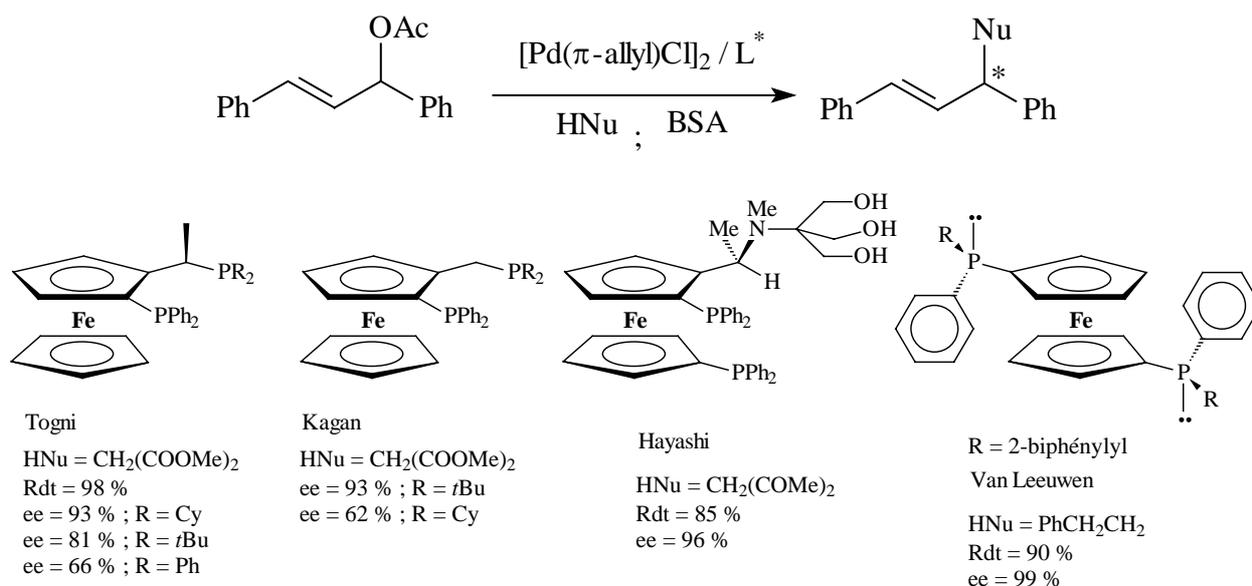


Schéma III-41 : Quelques exemples d'excellents excès énantiomériques obtenus en SNa avec des ligands diphosphorés

Nous avons ainsi testé notre ligand modèle (**L1**) dans les conditions de la réaction de substitution nucléophile allylique présentée schéma III-40 en suivant un protocole standard de la littérature⁸⁷.

⁸⁶ U. Nettekoven, M. Widhalm, H. Kalchhauser, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 759 – 770.

Avec notre ligand, un excès énantiomérique de 18 % est observé tandis que la conversion atteinte est 72 %, après 15 h de réaction.

Au vu des résultats reportés au schéma *III-41* pour les composés de type Josiphos, nous avons décidé de tester le ligand **L5** qui présente un groupement PPh₂ et un groupement PCy₂. En effet, dans cet exemple de la littérature, le remplacement du PPh₂ de la chaîne latérale par une dicyclohexylphosphine induit une augmentation de l'excès énantiomérique du produit formé en catalyse égale à 27 %.

Dans notre cas, une telle hausse n'est pas observée : en présence du ligand **L5** l'excès énantiomérique n'est que de 15 %.

Pour cette réaction de SNa, à la différence de ce qui a été observé pour l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène, l'introduction d'un espaceur entre le noyau ferrocénique et le second groupement chélatant ne conduit pas à une amélioration de l'efficacité du ligand.

En conclusion sur les applications de notre nouvelle famille de ligands en catalyse asymétrique, nous pouvons simplement noter que l'efficacité des ligands synthétisés est fortement dépendante de la réaction envisagée. Les meilleurs résultats obtenus le sont pour la réaction d'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène. Dans ce cas, nos ligands, notamment **L1**, offrent des performances qui rivalisent avec les meilleurs résultats obtenus pour des systèmes de type Ru / diphosphine. Des études sont maintenant à mettre en œuvre afin d'essayer d'isoler et de caractériser les complexes organométalliques formés et d'adapter les ligands en fonction des observations qui seront alors réalisées. Il sera aussi intéressant de tester ces nouveaux composés dans la réaction classique d'hydrogénation par l'hydrogène moléculaire.

⁸⁷ W.-P. Deng, S. L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Y. H. You, W. Xia, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6508 – 6519.

**CONCLUSION GENERALE
ET PERSPECTIVES**

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Depuis qu'il est devenu indispensable d'obtenir séparément chaque énantiomère d'une molécule chirale, le développement des méthodes de synthèse asymétrique n'a cessé de prendre de l'importance. La catalyse asymétrique est l'un des plus précieux outils permettant l'obtention de molécules chirales. Dans ce contexte, les complexes organométalliques ont été utilisés dans nombre de réactions catalytiques asymétriques et il est désormais indispensable, pour l'expansion de cette technique, de développer de nouveaux ligands. L'optimisation de l'efficacité des systèmes catalytiques passe en effet par la mise au point de ligands aux propriétés stériques et électroniques aisément modulables, afin qu'ils puissent parfaitement s'adapter aux besoins du système étudié.

Au cours de ce travail nous nous sommes tournés vers la synthèse de nouveaux ligands chiraux bâtis sur un noyau ferrocénique : une structure parfaitement adaptée à la synthèse de molécules optiquement pures et aux critères nécessaires pour faire d'un composé un bon inducteur en catalyse. Après avoir analysé les ligands ferrocéniques décrits dans la littérature, nous nous sommes aperçus qu'une structure manquait au sein de ce groupe et nous avons choisi de développer une nouvelle famille de diphosphines dans laquelle les deux groupements phosphorés sont séparés du noyau ferrocénique par un espaceur.

Ces nouveaux ligands ont été synthétisés à partir d'amines ferrocéniques (essentiellement l'amine de Ugi) qui nous ont permis l'introduction, sur le noyau ferrocénique, d'une seconde chaîne latérale, en ortho de la première. L'étape clé pour la poursuite de la synthèse est sans conteste la réaction de phosphinylation. L'application des méthodes classiques de phosphinylation de dérivés ferrocéniques ne s'étant pas montrée concluante, il nous a fallu mettre au point une alternative : dans notre cas, les méthodes décrites dans la littérature conduisent toujours à la formation d'un sel de phosphonium. La solution à ces difficultés a été trouvée dans la valorisation des propriétés spécifiques aux carbones situés en α d'un ferrocène. La stabilité particulière des carbocations formés en cette position, largement étudiée mais peu valorisée en synthèse, les rend isolables et permet la mise en place de conditions réactionnelles douces. Le greffage des phosphines a alors été réalisé avec rétention

de configuration, en présence d'acide tétrafluoroborique, en moins de cinq minutes, et avec des rendements, calculés après protection par le borane et purification des phosphinoboranes, s'échelonnant de 36 à 84 %.

Les ligands ainsi synthétisés ont été testés en catalyse asymétrique et notamment pour l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène. Parmi les différents tests réalisés, les meilleurs résultats sont effectivement obtenus dans cette réaction. Nous pouvons dire que nous rivalisons, en terme d'excès énantiomérique, avec les quelques travaux qui ont permis l'obtention d'excès non négligeables à l'aide de précurseurs ruthéniés ligandés par des diphosphines. L'excès énantiomérique maximal atteint reste néanmoins modeste, il est au mieux de 64 % lorsque le ligand **L1** ((*R,R*)-2-[1-(diphénylphosphino)éthyl]-ferrocénylméthyl)diphénylphosphine) est utilisé en association avec le précurseur [RuCl₂(*p*-cymène)]₂ qui reste le meilleur des systèmes testés. Notons aussi que les performances catalytiques sont fortement dépendantes de la structure du ligand mais aussi de celle du substrat et de l'arène porté par le précurseur ruthénié. La chiralité plane semble pour sa part jouer un rôle important dans l'énantiodifférenciation, tandis que la présence du méthyle, et donc du carbone asymétrique situé sur la première chaîne latérale, est plus indispensable pour l'obtention d'une bonne activité catalytique initiale.

Suite aux études catalytiques réalisées il nous faut maintenant envisager d'aborder la caractérisation des complexes organométalliques afin de pouvoir déterminer plus précisément les paramètres qu'il serait intéressant de modifier pour ajuster la structure de nos ligands aux différents systèmes catalytiques étudiés. La méthode de synthèse maintenant optimisée semble assez générale et devrait nous permettre la réalisation de nombre de modifications sur les structures, ainsi que la valorisation des molécules ferrocéniques ne portant qu'une seule chaîne latérale, présentées en début de manuscrit et mises à l'écart à cause de leur faible stabilité. Ainsi, nous envisageons déjà le greffage d'alkylphosphines telles que la diéthylphosphine, la synthèse de dérivés biferrocéniques, de ligands bidentates monophosphinylés, etc. ... Du point de vue catalytique nous continuerons l'étude de nos ligands dans diverses réactions et notamment dans celle d'hydrogénation par l'hydrogène moléculaire. De même nous envisageons d'élargir nos travaux sur la réaction d'hydrogénation par transfert d'hydrogène à d'autres substrats que les cétones simples.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

I.	Indications Générales	223
I.1.	Les Analyses	223
I.1.1.	Spectroscopie RMN	223
I.1.1.1.	Description de l'appareillage	223
I.1.1.2.	Caractérisation des produits	223
I.1.2.	Polarimétrie	224
I.1.3.	Point de fusion	224
I.1.4.	Chromatographie	224
I.1.4.1.	Chromatographie sur couche mince et gel de silice	224
I.1.4.2.	Chromatographie en phase vapeur	224
I.1.4.3.	Chromatographie HPLC	224
I.1.5.	Spectrométrie de masse	224
I.2.	Les produits	225
I.2.1.	Les solvants	225
I.2.2.	Les produits commerciaux	225
I.3.	Le matériel	225
II.	Synthèse	226
II.1.	Ligands porteurs de deux groupements phosphorés identiques	226
II.1.1.	(<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]ferrocène carbaldéhyde (I2)	226
II.1.2.	(<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]ferrocényl-méthanol (I3)	227
II.1.3.	Acétate de (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]-ferrocénylméthyle (I4)	228
II.1.4.	(<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -(diphénylphosphino)éthyl]ferrocényl-méthyl-diphénylphosphine (L1) : Méthode de la littérature	229
II.1.5.	Acétate de (<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -(acétoxy)éthyl]ferrocényl-méthyle (I5)	230
II.1.6.	(<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -(diphénylphosphino)éthyl]ferrocényl-méthyl-diphénylphosphine (L1)	231
II.1.6.1.	Phosphinylation	231
II.1.6.2.	Protection de la diphosphine : synthèse de L1p	232
II.1.6.3.	Déprotection de la diphosphine L1p	233
II.1.7.	(<i>R,S</i>)-{ <i>I</i> -[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]-2-triméthylsilyl}ferrocène (I6)	234

II.1.8. (<i>R,S</i>)-{2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]-3-triméthylsilyl}ferrocène carbaldéhyde (I7).....	235
II.1.9. (<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]ferrocényl-méthanol (I9).....	236
II.1.9.1. Méthode par clivage du groupement triméthylsilyle de I7 puis réduction de l'aldéhyde.....	237
II.1.9.2. Méthode par réduction de l'aldéhyde I7 suivie du clivage du groupement triméthylsilyle.....	239
II.1.10. Acétate de (<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]-ferrocénylméthyle (I10)....	240
II.1.11. Acétate de (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(acétoxy)éthyl]-ferrocénylméthyle (I11).....	241
II.1.12. (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(diphénylphosphino)éthyl]ferrocénylméthyl-diphénylphosphine (L2).....	242
II.1.12.1. Phosphinylation	242
II.1.12.2. Protection de la diphosphine : synthèse de L2p	243
II.1.12.3. Déprotection de L2p	244
II.1.13. (<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -(dicyclohexylphosphino)éthyl]-ferrocénylméthyl-dicyclohexylphosphine (L3)	245
II.1.13.1. Phosphinylation	245
II.1.13.2. Protection de la diphosphine : Synthèse de L3p.....	246
II.1.13.3. Déprotection de L3p	247
II.1.14. (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]ferrocényl-diphénylméthanol (I12)	248
II.1.15. Acétate de (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]-ferrocényldiphénylméthyle (I13).....	249
II.1.16. (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]ferrocène carboxylate d'éthyle (I14).....	250
II.1.17. (<i>R,S</i>)- <i>I</i> -{2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]ferrocényl}- <i>I</i> -méthyléthanol (I15)..	251
II.1.18. Acétate de (<i>R,S</i>)- <i>I</i> -{2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]-ferrocényl}- <i>I</i> -méthyléthyle (I16).....	252
II.1.19. (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -acétoxyéthyl]ferrocène carboxylate d'éthyle (I17).....	253
II.1.20. (<i>R,S</i>)- <i>I</i> -{2-[<i>I</i> -hydroxyéthyl]ferrocényl}- <i>I</i> -méthyléthanol (I18)	254
II.1.21. (<i>R,S</i>)- <i>I</i> -{2-[1-diphénylphosphinoéthyl]ferrocényl}- <i>I</i> -méthyléthyl-diphénylphosphine (L4)	255
II.2. Ligands porteurs de deux groupements phosphorés différents	256
II.2.1. (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N</i> -éthylamino)éthyl]ferrocényl- méthanol (I21)	256

II.2.2. Acétate de (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N</i> -éthylacétamido)éthyl]-ferrocénylméthyle (I22).....	258
II.2.3. Chlorométhyl-diphénylphosphine (I25).....	258
II.2.4. (<i>R,S</i>)-2-{2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]ferrocényl}- <i>I</i> ,3-dithiacyclohexane (I27)	259
II.2.5. (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(<i>N,N</i> -diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthyl-diphénylphosphine (I28)	260
II.2.6. (<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -(dicyclohexylphosphino)éthyl]ferrocényl-méthyl-diphénylphosphine (L5).....	261
II.2.6.1. Phosphinylation	261
II.2.6.2. Protection de la diphosphine : synthèse de L5p	262
II.2.6.3. Déprotection de L5p	263
II.2.7. (<i>R,S</i>)-2-[<i>I</i> -(acétoxy)éthyl]ferrocène carboxaldéhyde (I29).....	264
II.2.8. (<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -diphénylphosphinoéthyl]ferrocène carbaldéhyde (I30).....	264
II.2.9. 2-(<i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocène carbaldéhyde (I33 racémique)	265
II.2.10. 2-(<i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (I34 racémique)	266
II.2.11. Acétate de (<i>R</i>)-[2-(<i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocényl]-méthyle et (<i>S</i>)-2-(<i>N,N</i> - diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (<i>S</i> -I34).....	266
II.2.12. (<i>S</i>)-2-(<i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocénylméthyl-diphénylphosphine (I35)	268
II.2.13. (<i>S</i>)-2-(dicyclohexylphosphinométhyl)ferrocénylméthyl-diphénylphosphine (L6)	269
II.2.13.1. Phosphinylation	269
II.2.13.2. Protection de la diphosphine : synthèse de L6p	270
II.2.13.3. Déprotection de L6p	271
II.2.14. (<i>R</i>)-2-(<i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocényl-méthanol (<i>R</i> -I34)	271
II.2.15. (<i>R</i>)-2-(dicyclohexylphosphinométhyl)ferrocényl-méthyl-diphénylphosphine (L7)	272
II.2.16. (<i>R</i>)-2-(<i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocène carbaldéhyde (<i>R</i> -I33).....	273
II.2.17. (<i>R,R</i>)- <i>I</i> -[2-(<i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocényl]-éthanol (I36).....	273
II.2.18. (<i>R,R</i>)-2-[<i>I</i> -(diphénylphosphino)éthyl]ferrocényl-méthyl-dicyclohexylphosphine (L8).....	274
III. Catalyse	275
III.1. Hydrogénation de cétones par Transfert d'hydrogène.....	275

III.2. Hydrosilylation.....	277
III.2.1. Catalyse au Rhodium	277
III.2.2. Catalyse au cuivre	277
III.3. Heck asymétrique.....	277
III.4. Substitution Nucléophile Allylique.....	278

I. Indications Générales

I.1. Les Analyses

I.1.1. Spectroscopie RMN

I.1.1.1. Description de l'appareillage

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER AM 300 équipé d'une sonde QNP multinoyaux. Le déplacement chimique des signaux (δ) est exprimé en ppm. Les spectres RMN ^1H (300,13 MHz) et RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (75,47 MHz) sont référencés par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les spectres RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (121,49 MHz) sont, quant à eux, référencés par rapport à H_3PO_4 à 85 % ; sauf indication contraire, ils sont enregistrés avec découplage du proton. Dans le dernier cas, la référence est toujours placée dans un tube capillaire lui-même introduit dans le tube RMN.

I.1.1.2. Caractérisation des produits

Les spectres des produits synthétisés ont été réalisés à température ambiante ($\sim 20^\circ\text{C}$, salle climatisée). Sauf indication contraire, tous les produits sont analysés dans du CDCl_3 contenant 0,03% de TMS, acheté chez EURISO-TOP, utilisé tel quel et préalablement dégazé dans le cas de l'analyse des dérivés phosphorés non protégés. L'attribution des spectres carbone est toujours confirmée par un spectre APT (Attached Proton Test) ou, le cas échéant, par un spectre DEPT 135 (Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfert) selon que l'on cherche ou non à observer les carbones quaternaires. Si nécessaire, une corrélation $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ a pu compléter l'étude.

Les caractéristiques RMN ^1H sont présentées de la manière suivante : δ (nombre de noyaux ; m ($^x\text{J}_{\text{A-B}}$) ; attribution) avec δ = le déplacement chimique, m = la multiplicité et $^x\text{J}_{\text{A-B}}$ = la constante de couplage où x définit le nombre de liaisons séparant les ensembles de noyaux couplés entre eux (A,B). Les abréviations utilisées pour les multiplicités sont les suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, ... etc., m = multiplet = massifs non analysables ou non résolus, dd = doublet dédoublé, ... etc. avec toutes les combinaisons utiles. Les caractéristiques RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ sont présentées de la manière suivante : δ (m ($^x\text{J}_{\text{A-B}}$) ; type ; attribution) où les abréviations utilisées sont les mêmes que dans le cas du proton, avec en plus le type qui définit, ici, la nature du carbone au moyen des abréviations suivantes : Cq = quaternaire ; Ct = tertiaire ; Cs = secondaire ; aucune indication = primaire (l'abréviation Cp représentant déjà le groupement cyclopentadiényle). Les spectres $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ sont présentés de la manière suivante : δ (m ($^x\text{J}_{\text{A-B}}$) ; attribution).

I.1.2. Polarimétrie

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha_D^{20}]$ ont été mesurés au moyen d'un polarimètre PERKIN-ELMER 241 utilisant une lampe à onde continue à la raie D du sodium (589 nm). Les échantillons sont placés dans une cuve de longueur $L = 0,1$ dm et les concentrations sont données en g/100 mL.

I.1.3. Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Kopfler.

I.1.4. Chromatographie

I.1.4.1. Chromatographie sur couche mince et gel de silice

L'avancement des réactions a généralement été contrôlé par chromatographie sur couche mince. Les plaques utilisées sont de type Merck Silicagel 60 F₂₅₄.

Les produits ont été purifiés sur colonne de gel de silice. La silice utilisée est achetée chez SDS et porte la référence 60 Å C.C. 35 – 70 μm .

I.1.4.2. Chromatographie en phase vapeur

Les analyses CPV chirales ont été effectuées sur un chromatographe CHROMPACK CP-9003, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme, d'une colonne chirale CP-CHIRACYLDEX CB (longueur = 25 m ; épaisseur du film 0,25 μm ; diamètre = 0,25 mm) et relié à un intégrateur HP 3395. Les conditions d'utilisation sont les suivantes : gaz vecteur = Hydrogène, température de l'injecteur = température du détecteur = 250°C, pression en tête de colonne et programme de température sont indiqués, dans chaque cas, sous le protocole expérimental correspondant.

I.1.4.3. Chromatographie HPLC

Les analyses HPLC chirales ont été réalisées sur un chromatographe Thermo Finnigan SCM 100 Spectra system équipé d'un dégazeur, d'une pompe P1000 XR, d'un détecteur UV 6000 LP à barrette de diodes, relié à un ordinateur doté du logiciel Chromquest et muni d'une colonne chirale de type Chiralcel OD (250 x 4,6 mm) ou Chiralpak AD (250 x 4,6 mm). Le type de colonne et les conditions d'analyse sont précisées, dans chaque cas, sous le protocole expérimental correspondant. Les solvants utilisés sont l'isopropanol et l'hexane achetés chez Sharlau en qualité HPLC.

I.1.5. Spectrométrie de masse

Les analyses en spectrométrie de masse par ionisation électrospray ont été réalisées sur un spectromètre de masse à Ionisation à Pression Atmosphérique (A.P.I.), double quadripôle

(Quatro II) de chez Micromass Altrincham, U.K. Ce spectromètre est équipé d'une source électrospray assistée par un gaz nébuliseur : azote.

Les spectres MALDI TOF ont été enregistrés sur un appareil Vision 2000 (Finnigan MAT, Bremen, Allemagne) équipé d'un faisceau laser opérant à la longueur d'onde de 337 nm, la matrice utilisée étant de type dhb ou thap. Entre 20 et 30 spectres ont été accumulés, en mode linéaire ou réflecteur, afin d'obtenir un bon rapport signal / bruit.

I.2. Les produits

I.2.1. Les solvants

Les solvants employés proviennent de la société SDS. Lors des synthèses de composés organométalliques ou de ligands phosphorés, de même que pour les tests catalytiques, ces derniers sont préalablement séchés sur CaCl_2 , CaH_2 , ... (suivant les cas) puis sont passés sur une colonne contenant de l'alumine neutre et enfin distillés. Pour le toluène, l'éther diéthylique et le THF la distillation finale s'effectue, sous atmosphère contrôlée, sur un métal (Na) ou un amalgame de métaux (Na, K) en présence de benzophénone. Le dichlorométhane est, quant à lui, distillé sur P_2O_5 et l'isopropanol sur CaH_2 .

I.2.2. Les produits commerciaux

Les produits commerciaux employés proviennent essentiellement des sociétés ALDRICH, ACROS, FLUKA et, dans une moindre mesure, ont été commandés chez LANCASTER, PROLABO, SDS, STREM. Sauf indication contraire, tous ces produits sont utilisés tels quels, sans traitement préalable.

Plus particulièrement, la diphenylphosphine et la dicyclohexylphosphine ont été achetées chez FLUKA et stockées, dès réception, dans un tube de Schlenk maintenu sous atmosphère contrôlée et au réfrigérateur. Les précurseurs catalytiques proviennent de la société STREM et sont stockés dans les mêmes conditions que les diphosphines.

I.3. Le matériel

La verrerie est stockée dans une étuve à 100°C . Dès leur sortie, les tubes de Schlenk sont bouchés et placés sous vide à l'aide d'une rampe composée d'une ligne sous vide et d'une ligne sous azote. Le vide des rampes s'échelonne de 0,01 à 0,05 mmHg.

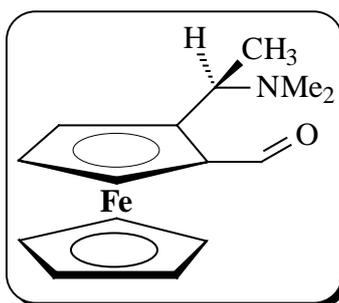
Les réactions nécessitant une atmosphère inerte sont réalisées sous azote sec de type U. Pour ce faire, les solutions sont dégazées sous vide de la rampe par la méthode des passages successifs sous vide puis sous azote ou, si nécessaire, par la technique de congélation-décongélation. Pour les tests catalytiques les plus sensibles, des tubes à bouchon Rotaflo[®] sont utilisés.

Les réactions effectuées à chaud sont maintenues à la température indiquée à l'aide d'un régulateur. Les tests catalytiques sont effectués à vitesse d'agitation constante, cette dernière est toujours indiquée sous le protocole expérimental et reste inchangée tout au long d'une même série de tests.

II. Synthèse

II.1. Ligands porteurs de deux groupements phosphorés identiques

II.1.1. (R,S)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocène carbaldéhyde (I2)



1,199 g de (1R)-N,N-diméthyl-1-(ferrocényl)éthylamine sont introduits dans un tube de Schlenk puis placés sous azote. 15 mL d'éther diéthylique anhydre sont alors ajoutés. 1,6 équivalents de *t*-butyllithium à 1,7 M dans le pentane (4,4 mL ; 7,46 mmol) sont ensuite injectés goutte à goutte et le mélange maintenu sous azote sera laissé sous agitation, à température ambiante, 1 h durant.

Le N,N-diméthylformamide, 2,3 équivalents soit 829 μL , est ajouté, puis la solution est hydrolysée 10 minutes plus tard.

L'aldéhyde est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL), puis la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et le solvant évaporé sous pression réduite.

L'aldéhyde est finalement purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Solide rouge orangé

M = 285

Tf = 70°C

$[\alpha]_D^{20} = -394,7$

Rendement = 90 %

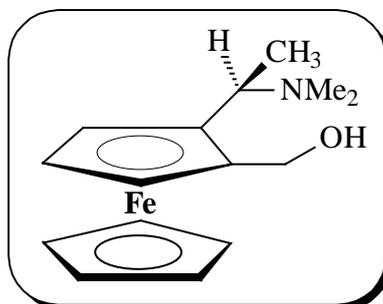
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 10,11 (1H ; s ; Cp-CHO) ; 4,81 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,59 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,56 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,22 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,13 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz) ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 2,08 (6H ; s ; Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 1,48 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz) Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

RMN ^{13}C : CDCl_3

δ ppm : 193,11 (Cq ; -CHO) ; 91,33 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CH(Me)-NMe₂) ; 77,35 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CHO) ; 72,25 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 71,12 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,18 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 69,24 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 55,37 (Ct ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 40,23 (Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 14,46 (Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

II.1.2. (R,S)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocényl-méthanol (I3)



Le (R,S)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocène carbaldéhyde I2 (760 mg soit 2,67 mmol) est dissous dans 15 mL de méthanol sec, puis du NaBH₄ est ajouté jusqu'à décoloration complète de la solution qui passe du rouge au jaune. La fin de la réaction est vérifiée par CCM (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

L'éventuel excès de NaBH₄ est hydrolysé, puis l'alcool synthétisé extrait au dichlorométhane (2 x 20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant éliminé sous pression réduite.

Solide jaune

M = 287

Tf = 112°C

$[\alpha]_D^{20} = +122,2$ (0,90 ; HCCl₃)

Rendement = 98 %

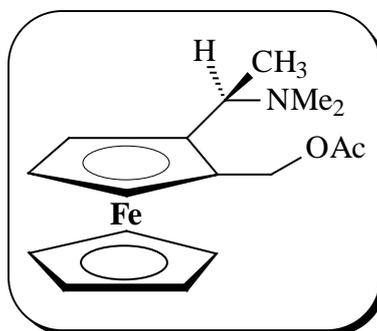
RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

δ ppm : 4,77 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,0$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})\text{-OH}$) ; 4,20 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,15 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,13 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{-NMe}_2$) ; 4,10 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,0$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})\text{-OH}$) ; 4,06 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,04 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 2,14 (6H ; s ; Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 1,27 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$).

RMN ^{13}C : CDCl_3

δ ppm : 90,17 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 87,05 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,67 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 68,85 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,34 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,20 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 60,10 (Cs ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$) ; 57,36 (Ct ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 38,67 (Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 6,81 (Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$).

II.1.3. Acétate de (*R,S*)-2-[*I*-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]-ferrocénylméthyle (**I4**)



Le (*R,S*)-2-[*I*-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol **I3** (728 mg soit 2,54 mmol) est dissous dans 10 mL de triéthylamine additionnés de 4 mL de dichlorométhane.

Une quantité catalytique de DMAP est alors ajoutée, à raison de 2 % molaires par rapport à l'alcool, soit 6mg. 5 équivalents d'anhydride acétique (1,2 mL) sont finalement injectés et le mélange est maintenu sous agitation, à température ambiante, 1 h durant. L'avancement de la réaction est suivi par CCM (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé puis 20 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est d'abord lavée par une solution aqueuse diluée de carbonate de sodium, puis à l'eau afin d'éliminer toute trace d'acide acétique. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , puis le solvant évaporé sous pression réduite.

Huile orangée

M = 329

$[\alpha]_D^{20} = -30,8$ (1,04 ; CCl_3)

Rendement = 98 %

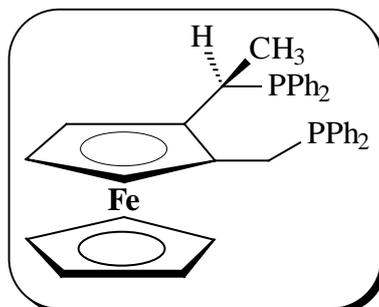
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 4,97 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,2$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})\text{-OAc}$) ; 4,88 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,2$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})\text{-OAc}$) ; 4,26 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,14 (2H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,07 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,63 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 2,04 (6H ; s ; Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 2,02 (3H ; s ; Cp- $\text{C}(\text{H})\text{H-OC}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 1,39 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$).

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 170,74 (Cq ; Cp- $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 89,14 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; $\underline{\text{C}}$ - $\text{CH}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 80,62 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; $\underline{\text{C}}$ - $\text{CH}(\text{H})\text{-OAc}$) ; 69,37 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,11 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,60 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 66,79 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 61,15 (Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OAc}$) ; 56,15 (Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 40,49 (Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 20,82 (Cp- $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 14,43 (Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$).

II.1.4. (*R,R*)-2-[1-(diphénylphosphino)éthyl]ferrocényl-méthyldiphénylphosphine (L1) : Méthode de la littérature



637 mg d'acétate I4, soit 1,94 mmol, sont solubilisés dans 20 mL d'acide acétique. Le mélange est dégazé sous vide de la rampe, puis placé sous azote.

2,5 équivalents de diphénylphosphine sont alors ajoutés, puis le mélange maintenu sous azote est chauffé à 120°C. Le chauffage est stoppé après 3 h de réaction, lorsque la CCM (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1) indique la consommation de tout le réactif.

L'acide acétique est ensuite évaporé sous vide de la rampe, puis sont ajoutés, au moyen d'une canule, 20 mL de dichlorométhane et 20 mL d'une solution de carbonate de potassium préalablement dégazés. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk placé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase

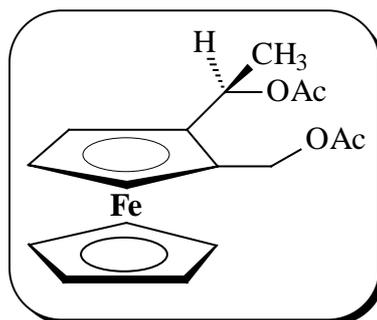
organique. Une fois séchée, cette phase est finalement transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe en chauffant très légèrement.

A ce stade, une étape de protection des phosphores s'avère indispensable. Elle est réalisée selon le protocole décrit page 232. Le phosphinoborane L1p ainsi formé est séparé du sel de phosphonium et des sous produits de la réaction par purification sur colonne de gel de silice à l'aide d'un mélange éluant allant de 100 % éther de pétrole à éther de pétrole 3 / éther diéthylique 1.

Suite à ces deux étapes, le diphosphinoborane L1p est obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 17 %.

Cette méthode étant loin d'être efficace, les caractéristiques des composés L1 et L1p seront détaillées suite aux protocoles expérimentaux les plus efficaces décrits page 233.

II.1.5. Acétate de (*R,R*)-2-[*I*-(acétoxy)éthyl]ferrocénylméthyle (I5)



L'acétate de (*R,S*)-2-[*I*-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthyle I4 (723 mg soit 2,20 mmol) est dissous dans 15 mL d'anhydride acétique puis le mélange est porté à 100°C durant 40 minutes.

Passé ce délai, la majeure partie de l'anhydride acétique encore chaud est évaporée sous vide. Le brut réactionnel ainsi concentré est transféré dans une solution saturée en NaHCO₃ puis 3 extractions à l'éther diéthylique sont réalisées. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ et le solvant évaporé sous pression réduite.

Le diacétate est purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 3 / Acétate d'éthyle 1).

Solide jaune orangé

M = 344

$[\alpha]_D^{20} = -94,7$ (1,14 ; HCCl₃)

Rendement = 72 %

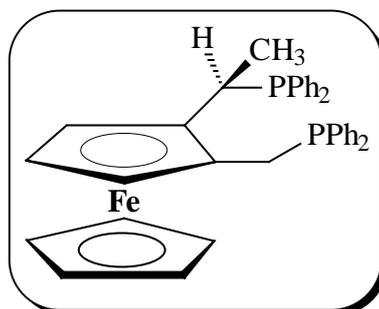
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 6,00 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz) ; Cp-CH(Me)-OAc) ; 5,02 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,2$ Hz) ; Cp-CH(H)-OAc) ; 4,86 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,2$ Hz) ; Cp-CH(H)-OAc) ; 4,33 (2H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 2,6$ Hz) ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,22 (1H ; t ($^3J_{\text{H-H}} = 2,6$ Hz) ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,13 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 2,00 (6H ; s ; -OC(O)CH₃) ; 1,59 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz) ; Cp-CH(CH₃)-OAc).

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 170,56 (Cq ; -C(O)CH₃) ; 170,00 (Cq ; -C(O)CH₃) ; 86,80 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CH(Me)-OAc) ; 80,15 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CH(H)-OAc) ; 71,44 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,28 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,84 , 67,63 , 67,34 [(2 Ct ferrocéniques ; Cp substitué) ; (Ct ; Cp-CH(Me)-OAc)] ; 61,08 (Cp-CH₂-OAc) ; 21,21 , 20,89 (2 Cq ; -OC(O)CH₃) ; 19,39 (Fc-CH(CH₃)-OAc).

II.1.6. (*R,R*)-2-[1-(diphénylphosphino)éthyl]ferrocényl-méthyl-diphénylphosphine (L1)



II.1.6.1. Phosphinylation

L'acétate de (*R,R*)-2-[1-(acétoxy)éthyl]ferrocénylméthyle I5 (516 mg soit 1,50 mmol) est introduit dans un tube de Schlenk et solubilisé dans 25 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est alors dégazé et le tube maintenu sous azote.

2 équivalents d' HBF_4 à 50 % dans l'éther diéthylique, soit 444 μL , sont alors injectés. La solution prend instantanément une coloration rouge foncée.

Une minute plus tard, 2,5 équivalents de diphénylphosphine (653 μL) sont introduits. Dès la fin de l'ajout, la solution redevient jaune orangé. Le mélange est maintenu sous agitation, à température ambiante, pendant 5 minutes.

20 mL d'une solution de carbonate de potassium préalablement dégazée sont alors transférés à la canule sur le mélange réactionnel. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk placé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase organique. Une fois séchée, cette phase est finalement

transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

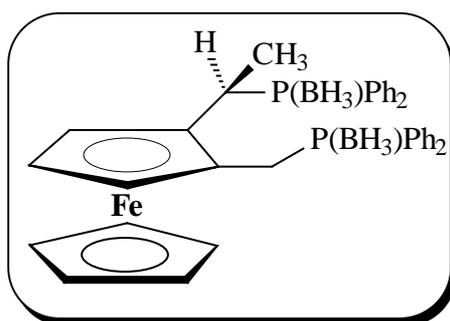
Une huile orangée, constituée majoritairement du produit formé et de la diphenylphosphine en excès, est obtenue. Aucune purification n'est effectuée à ce stade car la diphenylphosphine est difficilement séparable et la diphosphine ferrocénique pourrait s'oxyder. Préalablement à toute purification, une protection des phosphores contre l'oxydation est réalisée par réaction avec le borane. La protection facilite aussi les opérations de séparation.

Une analyse RMN du brut réactionnel, en particulier la RMN ^{31}P , permet, de vérifier le bon déroulement de la réaction.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 21,6 (HP(O)PPh_2) ; 5,8 ($\text{CH(CH}_3\text{)-PPh}_2$) ; - 18,2 ($\text{CH}_2\text{-PPh}_2$) ; - 40,2 (HPPh_2).

II.1.6.2. Protection de la diphosphine : synthèse de L1p



L'huile obtenue précédemment est solubilisée dans 20 mL de THF anhydre et dégazé puis 3 mL de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ à 2M dans le THF sont ajoutés : cette quantité correspond à 2 équivalents de borane par phosphore introduit dans l'étape de phosphinylation précédente. Le mélange, placé sous azote, est maintenu sous agitation une heure durant.

25 mL d'éther diéthylique sont ajoutés ensuite au mélange et la solution est hydrolysée avec précaution. Une extraction par 15 mL d'éther diéthylique est réalisée sur la phase aqueuse, puis les phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 15 mL d'eau. La phase organique est finalement séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite.

La diphosphine protégée est purifiée sur colonne chromatographique de gel de silice (gradient allant de 100 % Ether de pétrole à Ether de pétrole 50 / Ether diéthylique 50).

Solide jaune

$M = 624$

Tf = non mesurable : décomposition avant fusion

$[\alpha]_D^{20} = - 11,4$ (0,35 ; HCCl_3)

Rendement = 81 % (phosphinylation et protection)

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 7,80 – 7,25 (20H ; m ; $-\text{P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 4,09 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,93 (2H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 3,90 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,67 (1H ; m ; $\text{Cp}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 3,18 – 3,11 (2H ; m larges ; $\text{Cp}-\text{CH}(\text{H})-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 1,66 (3H ; dd ($^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz ; $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 14,9$ Hz) ; $\text{Cp}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 1,80-0,50 (6H ; pic large ; $\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$).

RMN $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 133,8 – 128,4 (aromatiques) ; 78,89 (d ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 3,0$ Hz) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 86,71 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,92 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 69,30 (d ($^3\text{J}_{\text{C-P}} = 4,7$ Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 67,67 (d ($^3\text{J}_{\text{C-P}} = 1,9$ Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,70 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 28,54 (d ($^1\text{J}_{\text{C-P}} = 30,5$ Hz) ; $\text{Cp}-\text{CH}(\text{Me})-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 25,90 (d ($^1\text{J}_{\text{C-P}} = 35,2$ Hz) ; $\text{Cp}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 18,66 (Fc- $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$).

RMN $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 27,4 (pic large ; $\text{Cp}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 14,3 (pic large ; $\text{Cp}-\text{CH}(\text{H})-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$).

II.1.6.3. Déprotection de la diphosphine L1p

La Diphosphine protégée L1p (310 mg) est introduite dans un tube de Schlenk et solubilisée dans 90 mL de morpholine. Après dégazage, la solution est maintenue sous azote, sous agitation et à température ambiante une nuit durant.

Une CCM (Ether de pétrole 3 / Ether diéthylique 1) permet de vérifier que la réaction est terminée. Le tube de Schlenk est alors thermostaté à 35°C, ce qui permet l'évaporation aisée de la morpholine sous vide de la rampe.

Le brut réactionnel est alors purifié, par chromatographie flash, sur colonne de gel de silice (gradient allant de 100% Ether de pétrole à Ether de pétrole 4 / Acétate d'éthyle 1). Afin d'éviter tout risque d'oxydation de la phosphine la colonne utilisée est de petit diamètre (20 mm environ), remplie d'une trentaine de centimètres de gel de silice et surmontée d'une arrivée d'azote.

Solide jaune

M = 596

Tf = non mesurable : décomposition avant fusion

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69,2$ (1,04 ; HCCl_3)

Rendement = 80 %

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 7,54 – 6,99 (20H ; m ; $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 4,11 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,03 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,98 (1H ; m ; H

ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,78 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,35 (1H ; m ; Cp-CH(CH₃)-PPh₂) ; 2,57 (1H ; d (²J_{H-H} = 15,5 Hz) ; Cp-CH(H)-PPh₂) ; 2,06 (1H ; dd (²J_{H-H} = 15,5 Hz ; ²J_{H-P} = 4,2 Hz) ; Cp-CH(H)-PPh₂) ; 1,54 (3H ; dd (³J_{H-H} = 7,1 Hz ; ³J_{H-P} = 13,9 Hz) ; Cp-CH(CH₃)-PPh₂).

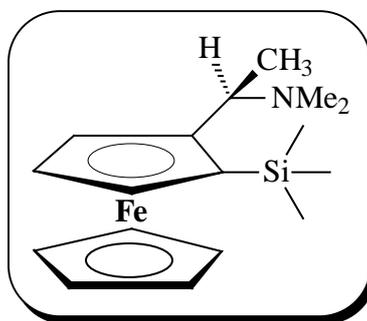
RMN ¹³C-{¹H} : CDCl₃

δ ppm : 140,4 – 135,6 (Cq aromatiques) ; 134,4 – 127,7 (Ct aromatiques) ; 91,31 (d (²J_{C-P} = 6,1 Hz) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 83,83 (d (²J_{C-P} = 12,6 Hz) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,13 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 68,26 (d (³J_{C-P} = 9,8 Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,95 (m ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,57 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 29,65 (d (¹J_{C-P} = 14,6 Hz) ; Cp-CH(Me)-PPh₂) ; 26,97 (d (¹J_{C-P} = 12,8 Hz) ; Cp-CH₂-PPh₂) ; 19,2 (d (²J_{C-P} = 18,3 Hz) ; Fc-CH(CH₃)-PPh₂).

RMN ³¹P-{¹H} : CDCl₃

δ ppm : 5,8 (s ; Cp-CH(CH₃)-PPh₂) ; - 18,2 (s ; Cp-CH(H)-PPh₂)

II.1.7. (R,S)-{1-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]-2-triméthylsilyl}ferrocène (I6)



1,242 g de (1R)-N,N-diméthyl-1-ferrocényléthylamine, soit 4,83 mmol, sont introduits dans un tube de Schlenk puis placés sous azote. 13 mL d'éther diéthylique anhydre sont alors ajoutés puis le mélange est refroidi à - 78°C.

1 équivalent de *t*-butyllithium à 1,5 M dans le pentane (4,8 mL) est injecté goutte à goutte et le mélange maintenu sous azote est laissé sous agitation, à - 78°C, durant 30 min, puis ramené à température ambiante et laissé 1h supplémentaire à cette température.

Passé ce délai, le mélange est de nouveau refroidi à - 78°C puis 1,1 équivalents (674 µL) de ClSiMe₃ sont ajoutés. La solution est alors laissée sous agitation et à température ambiante une nuit durant.

20 mL d'eau sont finalement ajoutés ; la phase organique séparée est alors lavée par 20 mL d'eau puis par 20 mL d'une solution aqueuse saturée en sel. Après séchage sur sulfate de sodium, le solvant est éliminé sous pression réduite.

Le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 50 / Ether diéthylique 50 / Triéthylamine 2).

Huile rouge

M = 329

Rendement = 90 %

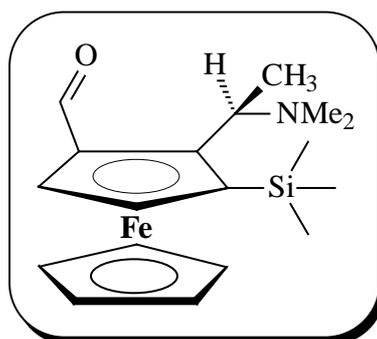
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 4,28 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,25 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,08 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,07 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,82 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 10,0$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 2,05 (6H ; s ; Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 1,23 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 10,0$ Hz) Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$) ; 0,26 (9H ; s ; Cp- $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

RMN ^{13}C : CDCl_3

δ ppm : 115,03 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; $\underline{\text{C}}\text{-SiMe}_3$) ; 96,43 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; $\underline{\text{C}}\text{-CH}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 74,40 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 71,92 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,78 (Ct ferrocéniques ; Cp substitué) ; 68,73 (Ct ferrocénique ; Cp non substitué) ; 57,82 (Ct ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-N}(\text{Me}_2)$) ; 39,47 ($\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 9,16 (Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$) ; 0,05 (Cp- $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

II.1.8. (*R,S*)-{2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]-3-triméthylsilyl}ferrocène carbaldéhyde (**I7**)



1,202 g de (*R,S*)-{1-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]-2-triméthylsilyl}ferrocène (**I6**) sont introduits dans un tube de Schlenk puis placés sous azote. 15 mL d'éther diéthylique anhydre sont alors ajoutés.

1,6 équivalents de *t*-butyllithium à 1,5 M dans le pentane (3,9 mL ; 5.85 mmol) sont ensuite injectés goutte à goutte, puis le mélange maintenu sous azote est laissé sous agitation, à température ambiante, 1 h durant.

Le *N,N*-diméthylformamide, 2,3 équivalents soit 650 μL , est ajouté puis la solution est hydrolysée après 10 minutes.

L'aldéhyde est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL) puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant évaporé sous pression réduite.

L'aldéhyde est finalement purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 8 / Ether diéthylique 1 / Triéthylamine 1).

Solide rouge

M = 357

Tf = 139°C

$[\alpha]_D^{20} = + 840,7$ (0,91 ; HCCl₃)

Rendement = 84 %

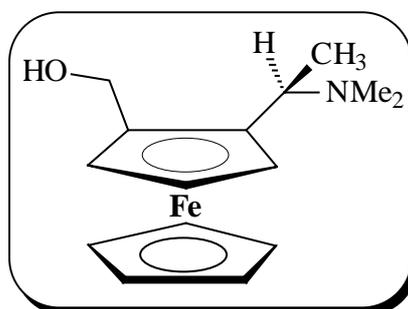
RMN ¹H : CDCl₃

δ ppm : 10,51 (1H ; s ; Cp-CHO) ; 4,95 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,49 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,23 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,23 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,10 (1H ; q (³J_{H-H} = 6,8 Hz) ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 2,02 (6H ; s ; Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 1,77 (3H ; d (³J_{H-H} = 6,8 Hz) ; Cp-CH(CH₃)-NMe₂) ; 0,30 (9H ; s ; Cp-Si(CH₃)₃).

RMN ¹³C : CDCl₃

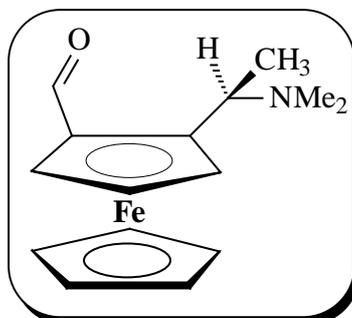
δ ppm : 194,73 (Cq ; Cp-CHO) ; 104,27 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 81,25 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 77,99 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 76,08 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,25 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 68,96 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 60,28 (Ct ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 43,62 (Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 23,08 (Cp-CH(CH₃)-NMe₂) ; 0,37 (Cp-Si(CH₃)₃).

II.1.9. (R,R)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocényl-méthanol (I9)



II.1.9.1. Méthode par clivage du groupement triméthylsilyle de I7
puis réduction de l'aldéhyde

- **(R, R)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocène carbaldéhyde (I8)**



400 mg de (R,S)-{2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]-3-triméthylsilyl}ferrocène carbaldéhyde (I7) (1,12 mmol) sont introduits dans un tube de Schlenk double enveloppe puis dissous dans 22,5 mL d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium à 1M dans le THF. Le tube surmonté d'un réfrigérant bouché à son extrémité supérieure est alors placé sous azote puis la solution est portée à reflux.

Après 3h de reflux, une CCM (Ether de pétrole 8 / Ether diéthylique 1 / Triéthylamine 1) permet de vérifier l'avancement de la réaction. Le mélange est refroidi et le THF éliminé sous vide de la rampe en chauffant suffisamment pour compenser le refroidissement. L'huile rouge obtenue est dissoute dans 20 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau (10 mL) puis avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée en sel.

La phase organique est rapidement séchée sur sulfate de sodium, puis le solvant évaporé sous vide de la rampe en chauffant suffisamment pour compenser le refroidissement. Une huile rouge est obtenue.

Aucune purification ne peut être effectuée à ce stade car l'aldéhyde apparaît très instable et se dégrade rapidement s'il est chauffé ou reste trop longtemps à l'air et en solution. L'aldéhyde est alors rapidement réduit en alcool qui, lui, est stable et peut être purifié.

Huile rouge

M = 285

RMN ¹H : CDCl₃

δ ppm : 10,19 (1H ; s ; Cp-CHO) ; 4,80 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,55 (2H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,25 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,71 (1H ; q (³J_{H-H} = 7,1 Hz) ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 2,23 (6H ; s ; Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 1,52 (3H ; d (³J_{H-H} = 7,1 Hz) ; Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

- **(R,R)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (I9)**

L'huile issue de la réaction précédente de clivage du groupement SiMe₃ est solubilisée dans 15 mL de méthanol sec puis du NaBH₄ est ajouté jusqu'à ce que la solution passe du rouge au jaune. La fin de la réaction est vérifiée par CCM (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

L'éventuel excès de NaBH₄ est hydrolysé, puis l'alcool synthétisé extrait au dichlorométhane (2 x 20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant éliminé sous pression réduite.

L'alcool est purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Huile jaune

M = 287

$[\alpha]_D^{20} = 0$ (1,05 ; HCCl₃)

Rendement = 70 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

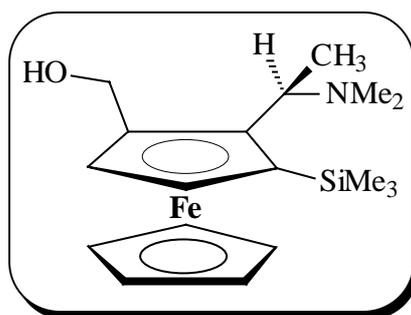
δ ppm : 4,82 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,2 Hz) ; Cp-C(H)H-OH) ; 4,14 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,14 – 3,97 (4H ; m ; 3H ferrocéniques ; Cp substitué + 1H Cp-C(H)H-OH) ; 2,74 (1H ; q (³J_{H-H} = 6,8 Hz) ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 2,10 (6H ; s ; Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 1,80 (3H ; d (³J_{H-H} = 6,8 Hz) ; Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

RMN ¹³C : CDCl₃

δ ppm : 93,97 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 85,03 ppm (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,85 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,81 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 68,89 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 64,42 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 61,20 (Cs ; Cp-CH₂-OH) ; 60,39 (Ct ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 43,92 (Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 21,39 (Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

II.1.9.2. Méthode par réduction de l'aldéhyde I7 suivie du clivage du groupement triméthylsilyle

- **(R,S)-{2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]-3-triméthylsilyl}-ferrocénylméthanol**



L'aldéhyde I7 est réduit en présence de NaBH₄ selon le protocole utilisé pour la synthèse de I3 (paragraphe II.1.2.). Le rendement de la réaction est de 97 %.

Huile jaune

M = 359

Rendement = 97 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

δ ppm : 4,87 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,2 Hz) ; Cp-C(H)H-OH) ; 4,29 (1H ; d (³J_{H-H} = 2,3 Hz) ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,13 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,2 Hz) ; Cp-C(H)H-OH) ; 4,10 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,98 (1H ; d (³J_{H-H} = 2,3 Hz) ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 2,81 (1H ; q (³J_{H-H} = 6,8 Hz) ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 2,08 (6H ; s ; Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 1,83 (3H ; d (³J_{H-H} = 6,8 Hz) ; Cp-CH(CH₃)-NMe₂) ; 0,28 (9 H ; s ; Cp-Si(CH₃)₃).

RMN ¹³C : CDCl₃

δ ppm : 100,36 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 87,89 ppm (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 72,73 (Ct ferrocénique ; CP substitué) ; 72,68 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,99 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,33 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 61,02 (Ct ; Cp-CH(Me)NMe₂) ; 60,24 (Cs ; Cp-CH(H)-OH) ; 44,15 (Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 22,69 (Cp-CH(CH₃)-NMe₂) ; 0,80 (Cp-Si(CH₃)₃).

- **(R,R)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (I9)**

325 mg de l'aminoalcool silylé précédent (0,91 mmol) sont solubilisés dans 15 mL de DMSO anhydre. 1,1 équivalents de *t*BuOK est alors ajouté, puis le mélange est chauffé à 40°C durant une vingtaine de minutes.

20 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés, puis la solution est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 40 mL).

Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, l'alcool est purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

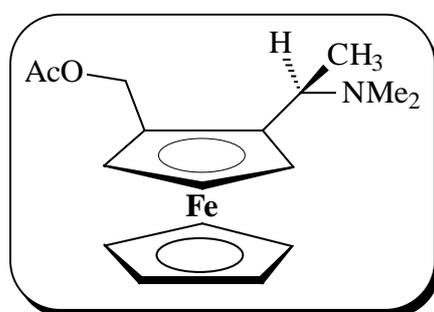
Huile jaune

M = 287

Rendement = 89 %

Caractéristiques identiques à celles décrites au paragraphe II.1.9.1. second point.

II.1.10. Acétate de (*R,R*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]-ferrocénylméthyle (I10)



Le (*R,R*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (I9) (335 mg, soit 1,17 mmol) est dissous dans 7 mL de triéthylamine.

Une quantité catalytique de DMAP est alors ajoutée à raison de 2 % molaires par rapport à l'alcool, soit 3 mg. 5 équivalents d'anhydride acétique (552 μ L) sont finalement injectés et le mélange est maintenu sous agitation, à température ambiante, 1 h durant. L'avancement de la réaction est suivi par CCM (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé, puis de l'acétate d'éthyle ajouté. La phase organique est d'abord lavée par une solution aqueuse de carbonate de sodium, puis à l'eau afin d'éliminer toute trace d'acide acétique. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , puis le solvant évaporé sous pression réduite.

Huile orangée

M = 329

$[\alpha]_D^{20} = +72,7$ (1,50 ; HCCl_3)

Rendement = 84 %

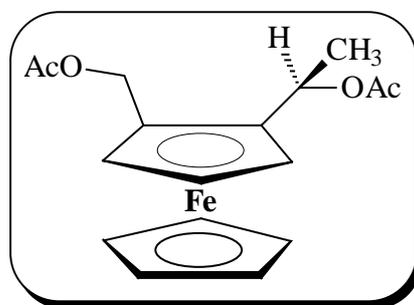
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 5,00 (2H ; s large ; Cp-CH(H)-OAc) ; 4,25 – 4,13 (3H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,13 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,60 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz) ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 2,19 (6H ; s ; Cp-CH(Me)-N-(CH₃)₂) ; 2,02 (3H ; s ; Cp-CH₂-OC(O)CH₃) ; 1,47 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz) ; Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 170,71 (Cq ; Cp- $\text{CH}_2\text{-OC(O)CH}_3$) ; 89,08 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 79,35 ppm (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 71,01 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,80 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,21 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,03 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 62,47 (Cp- $\text{CH}_2\text{-OAc}$) ; 59,74 (Cp- $\text{CH(Me)-N(Me}_2\text{)}$) ; 41,54 (Cp- $\text{CH(Me)-N(CH}_3\text{)}_2$) ; 20,87 (Cp- $\text{CH}_2\text{-OC(O)CH}_3$) ; 16,28 (Cp- $\text{CH(CH}_3\text{)-NMe}_2$).

II.1.11. Acétate de (*R,S*)-2-[*I*-(acétoxy)éthyl]-ferrocénylméthyle (I11)



L'acétate de (*R,R*)-2-[*I*-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthyle (I10) (330 mg soit 1,00 mmol) est dissous dans 10 mL d'anhydride acétique puis le mélange est porté à 100°C durant 40 minutes.

La majeure partie de l'anhydride acétique encore chaud est ensuite évaporée sous vide. Le brut réactionnel ainsi concentré est transféré dans une solution saturée en NaHCO_3 , puis 3 extractions à l'éther diéthylique sont réalisées. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée en NaCl , puis séchées sur Na_2SO_4 et le solvant évaporé sous pression réduite.

Le diacétate est purifié sur colonne de gel de silice (gradient allant de 100 % Ether de pétrole à Ether de pétrole 3 / Acétate d'éthyle 1).

Solide jaune

$M = 344$

Tf = 57°C

$[\alpha]_D^{20} = 0$ (1,38 ; HCCl_3)

Rendement = 80 %

RMN ^1H : CDCl_3

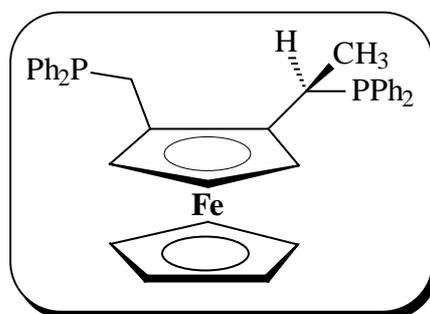
δ ppm : 5,86 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 9,5$ Hz) ; Cp- CH(Me)-OAc) ; 4,99 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 18,6$ Hz) ; Cp- CH(H)-OAc) ; 4,91 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 18,6$ Hz) ; Cp- CH(H)-OAc) ; 4,26 (2H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,17 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ;

4,13 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 2,17 (3H ; s ; -OC(O)CH₃) ; 2,01 (3H ; s ; -OC(O)CH₃) ; 1,41 (3H ; d (³J = 9,5 Hz) ; Cp-CH(CH₃)-OAc).

RMN ¹³C-¹H : CDCl₃

δ ppm : 170,62 (Cq ; -OC(O)CH₃) ; 169,96 (Cq ; -OC(O)CH₃) ; 89,95 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 78,49 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,31 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,13 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,31 (2 Ct ferrocéniques ; Cp substitué) ; 66,97 (Ct ; Cp-CH(Me)-OAc) ; 61,59 (Cp-CH₂OAc) ; 23,02 (Cp-CH(CH₃)-OAc) ; 21,19 (-OC(O)CH₃) ; 20,79 (-OC(O)CH₃).

II.1.12. (*R,S*)-2-[*I*-(diphénylphosphino)éthyl]ferrocénylméthyl-diphénylphosphine (L2)



II.1.12.1. Phosphinylation

L'acétate de (*R,S*)-2-[*I*-(acétoxy)éthyl]ferrocénylméthyle (272 mg soit 0,79 mmol) est introduit dans un tube de Schlenk et solubilisé dans 13 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est alors dégazé et le tube maintenu sous azote.

2 équivalents d' HBF_4 à 50 % dans l'éther diéthylique, soit 234 μL , sont alors injectés. La solution prend instantanément une coloration rouge foncée.

Une minute plus tard, 2,1 équivalents de diphénylphosphine (287 μL) sont introduits. Dès la fin de l'ajout, la solution redevient jaune orangé. Le mélange est maintenu sous agitation, à température ambiante, 5 minutes durant.

Passé ce délai, 20 mL d'une solution de carbonate de potassium préalablement dégazée sont transférés à la canule sur le mélange réactionnel. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk placé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase organique. Une fois séchée, cette phase est finalement transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

Une huile orangée constituée majoritairement du produit formé et de la diphénylphosphine en excès est obtenue. Aucune purification n'est effectuée à ce stade car la diphénylphosphine est difficilement séparable et la diphosphine ferrocénique pourrait

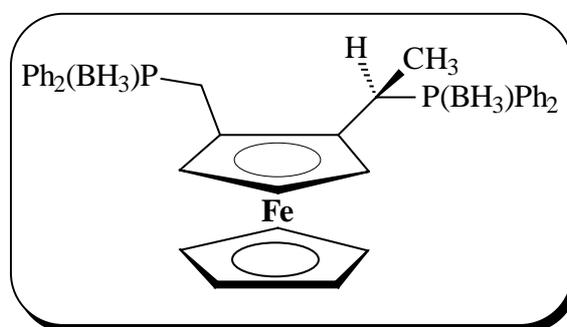
éventuellement s'oxyder. Préalablement à toute purification, une protection des phosphores contre l'oxydation est réalisée par réaction avec le borane. La protection facilite aussi les opérations de séparation.

Une analyse RMN ^{31}P du brut réactionnel permet de vérifier le bon déroulement de la réaction.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 21,6 (HP(O)PPh_2) ; -2,2 (Cp-CH(Me)-PPh_2) ; - 16,8 ($\text{Cp-CH}_2\text{-PPh}_2$) ; - 40,2 (HPPh_2).

II.1.12.2. Protection de la diphosphine : synthèse de L2p



L'huile précédemment obtenue est solubilisée dans 10 mL de THF anhydre et dégazé, puis 1,6 mL de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ à 2M dans le THF sont ajoutés ; cette quantité correspond à 2 équivalents de borane par phosphore introduit dans l'étape de phosphinylation précédente. Le mélange placé sous azote est maintenu sous agitation une heure durant.

15 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés au mélange et la solution est hydrolysée avec précaution. Une extraction par 10 mL d'éther diéthylique est réalisée sur la phase aqueuse, puis les phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 10 mL d'eau. La phase organique est finalement séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite.

La diphosphine protégée est purifiée sur colonne de gel de silice (gradient allant de 100 % Ether de pétrole à Ether de pétrole 50 / Ether diéthylique 50).

Solide jaune

$M = 624$

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

$[\alpha]_D^{20} = + 63,7$ (1,71 ; HCCl_3)

Rendement = 73 % (phosphinylation et protection)

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 7,98 – 7, 23 (20H ; m ; $-\text{P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 4,26 (1H ; t ($^2J_{\text{H-H}} = ^2J_{\text{H-P}} = 16,5$ Hz) ; $\text{Cp-C(H)H-P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 4,15 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,09 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,66 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,65 (1H ; m ; $\text{Cp-CH}(\text{CH}_3)\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 3,46 (1H ; dd ($^2J_{\text{H-H}} = 16,5$ Hz) ;

$^2J_{H-P} = 8,9$ Hz) ; Cp-C(H)H-P(BH₃)Ph₂) ; 3,26 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 1,74 (3H ; dd ($^3J_{H-H} = 7,3$ Hz ; $^3J_{H-P} = 16,1$ Hz) ; Cp-CH(CH₃)-P(BH₃)Ph₂) ; 1,87-0,60 (6H ; pic large ; -P(BH₃)Ph₂).

RMN ^{13}C -{ 1H } : CDCl₃

δ ppm : 133,0 – 127,2 (aromatiques) ; 84,73 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 79,03 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 71,69 (d ($^2J_{C-P} = 7,3$ Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,50 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,07 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 65,40 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 33,29 (d ($^1J_{C-P} = 31,1$ Hz) ; Cp-CH(Me)-P(BH₃)Ph₂) ; 27,01 (d ($^1J_{C-P} = 36,6$ Hz) ; Cp-CH₂-P(BH₃)Ph₂) ; 16,93 (d ($^2J_{C-P} = 4,9$ Hz) ; Cp-CH(CH₃)-P(BH₃)Ph₂).

RMN ^{31}P -{ 1H } : CDCl₃

δ ppm : 24,7 (pic large ; CH(Me)-P(BH₃)Ph₂) ; 13,3 (pic large ; CH(H)-P(BH₃)Ph₂).

II.1.12.3. Déprotection de L2p

Le composé L2p est déprotégé en présence de morpholine selon le protocole décrit au paragraphe II.1.6.3. pour la déprotection de L1p.

Solide jaune

M = 596

$[\alpha]_D^{20} = + 71,0$ (1,0 ; HCCl₃)

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

Rendement = 69 % (phosphinylation et protection)

RMN 1H : CDCl₃

δ ppm : 7,67 – 7,15 (20H ; m ; -P(C₆H₅)₂) ; 4,03 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,80 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,73 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,56 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,39 – 3,18 (3H ; m ; Cp-CH(CH₃)-PPh₂ ; Cp-C(H)H-PPh₂ ; Cp-C(H)H-PPh₂) ; 1,49 (3H ; dd ($^3J_{H-H} = 7,2$ Hz ; $^3J_{H-P} = 11,3$ Hz) ; Cp-CH(CH₃)-PPh₂).

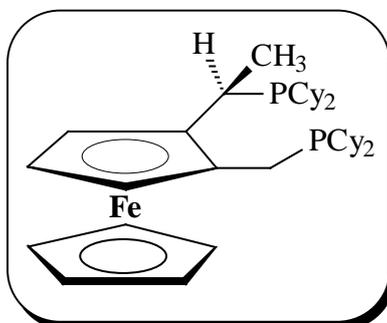
RMN ^{13}C -{ 1H } : CDCl₃

δ ppm : 139,3 – 127,8 (aromatiques) ; 91,19 (dd ($^2J_{C-P} = 15,9$ Hz ; $^3J_{C-P} = 7,3$ Hz) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 82,45 (dd ($^2J_{C-P} = 15,3$ Hz ; $^3J_{C-P} = 4,3$ Hz) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,54 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,41 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,27 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 65,13 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 31,87 (d ($^1J_{C-P} = 15,3$ Hz) ; Cp-CH(Me)-PPh₂) ; 28,76 (d ($^1J_{C-P} = 17,1$ Hz) ; Cp-CH₂-PPh₂) ; 20,75 (d ($^2J_{C-P} = 16,4$ Hz) ; Cp-CH(CH₃)-PPh₂).

RMN ^{31}P -{ 1H } : CDCl₃

δ ppm : - 2,2 (d ($J_{P-P} = 7,63$ Hz) ; CH(Me)-PPh₂) ; - 16,8 (d ($J_{p-p} = 7,63$ Hz) ; CH(H)-PPh₂).

II.1.13. (*R,R*)-2-[1-(dicyclohexylphosphino)éthyl]-ferrocénylméthyldicyclohexylphosphine (L3)



II.1.13.1. Phosphinylation

L'acétate de (*R,R*)-2-[1-(acétoxy)éthyl]ferrocénylméthyle (15) (464 mg, soit 1,35 mmol) est introduit dans un tube de Schlenk et solubilisé dans 22 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est alors dégazé et le tube maintenu sous azote.

2 équivalents d' HBF_4 à 50 % dans l'éther diéthylique, soit 399 μL , sont alors injectés. La solution prend instantanément une coloration rouge foncé.

Une minute plus tard, 2 équivalents de dicyclohexylphosphine (546 μL) sont introduits. Dès la fin de l'ajout, la solution redevient jaune orangé. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante 5 minutes durant.

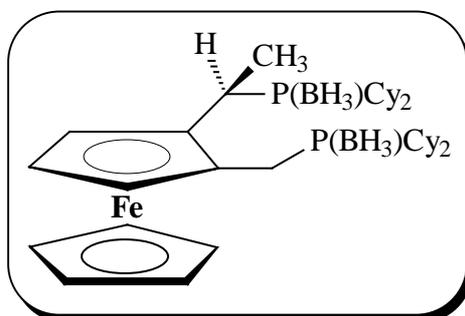
20 mL d'une solution de carbonate de potassium préalablement dégazée sont alors transférés à la canule sur le mélange réactionnel. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk placé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase organique. Une fois séchée, cette phase est finalement transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

Un solide jaune d'aspect collant est obtenu. Aucune purification n'est effectuée à ce stade car la part de dicyclohexylphosphine qui n'a pas réagi est difficilement séparable et la diphosphine ferrocénique pourrait s'oxyder. Préalablement à toute purification, une protection des phosphores contre l'oxydation, réalisée par réaction avec le borane, est mise en place. La protection facilite aussi les opérations de séparation.

Une analyse RMN ^{31}P du brut réactionnel permet de vérifier le bon déroulement de la réaction.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 12,2 (Cp-CH(Me)- $\underline{\text{P}}\text{Cy}_2$) ; - 7,9 (Cp-CH $_2$ - $\underline{\text{P}}\text{Cy}_2$) ; - 27,8 ppm ($\underline{\text{H}}\text{PCy}_2$).

II.1.13.2. Protection de la diphosphine : Synthèse de L3p

Le solide précédemment obtenu est solubilisé dans 20 mL de THF anhydre et dégazé puis 2,7 mL de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ à 2M dans le THF sont ajoutés ; cette quantité correspond à 2 équivalents de borane par phosphore introduit dans l'étape de phosphinylation précédente. Le mélange, placé sous azote, est maintenu sous agitation une heure durant.

25 mL d'éther diéthylique sont ensuite ajoutés au mélange et la solution est hydrolysée avec précaution. Une extraction par 15 mL d'éther diéthylique est réalisée sur la phase aqueuse puis les phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 15 mL d'eau. La phase organique est finalement séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite.

La diphosphine protégée est purifiée sur colonne de gel de silice (100 % Ether de pétrole).

Solide jaune

$M = 648$

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

$[\alpha]_D^{20} = -76,7$ (0,6 ; HCCl_3)

Rendement = 84 % (phosphinylation et protection)

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 4,14 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,09 (2H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,07 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,29 (1H ; t ($^2J_{\text{H-H}} \cong ^2J_{\text{H-P}} = 16,3$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 3,10 – 2,94 (1H ; m ; Cp- $\underline{\text{CH}}(\text{Me})\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 2,83 (1H ; dd ($^2J_{\text{H-H}} = 16,3$ Hz ; $^2J_{\text{H-P}} = 9,6$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 2,10-0,80 (53H ; m massif large ; 44H : $\text{P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$; 3H : Cp- $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$; 6H : $\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$).

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 89,29 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 80,72 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; $\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 70,65 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,21 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 66,54 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,33 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 33,5 – 18,2 (Cp- $\underline{\text{CH}}(\text{Me})\text{-P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$; Cp- $\underline{\text{CH}}_2\text{-P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$; Fc- $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$).

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 33,0 (pic large ; $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 23,7 (pic large ; $\text{CH}(\text{H})\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$)

II.1.13.3. Déprotection de L3p

0,48 mmol de diphosphine complexée par le borane (L3p) sont solubilisés dans 6 mL de dichlorométhane anhydre puis le mélange refroidi à -5°C est dégazé.

10 équivalents de $\text{HBF}_4\cdot\text{OMe}_2$, soit 573 μL , sont alors ajoutés goutte à goutte dans la solution refroidie. Une fois l'ajout terminé, le mélange est laissé sous agitation et à température ambiante une nuit durant.

4 mL d'éther diéthylique ainsi que 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 préalablement dégazés sont ensuite ajoutés à la canule sur le mélange réactionnel. Après 10 minutes sous vive agitation, la solution est transférée dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

La diphosphine ferrocénique est alors purifiée, par chromatographie flash, sur colonne de gel de silice (gradient allant de 100 % Ether de pétrole à Ether de pétrole 4 / Acétate d'éthyle 1). Afin d'éviter tout risque d'oxydation de la phosphine, la colonne utilisée est de petit diamètre (20 mm environ), remplie d'une vingtaine de centimètres de gel de silice et surmontée d'une arrivée d'azote.

Solide jaune

M = 620

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

Rendement = 69 %

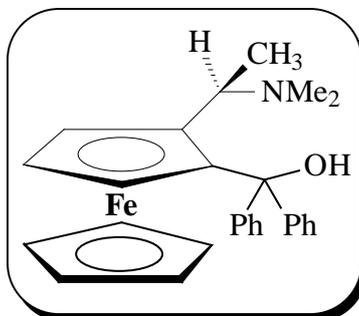
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 4,31 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,08 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,01 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,94 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 2,87 (1H ; m ; Cp- $\text{CH}(\text{H})\text{-PCy}_2$) ; 2,64 – 2,45 (2H ; m ; Cp- $\text{CH}(\text{H})\text{-PCy}_2$; Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-PCy}_2$) ; 2,00 – 1,04 (47H ; massif large ; 3H Cp- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-PCy}_2$ + 44 H : Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$; Cp- $\text{CH}_2\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$).

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 12,2 ppm (s ; $\text{CH}(\text{Me})\text{-PPh}_2$) ; - 7,9 ppm (s ; $\text{C}(\text{H})\text{H}\text{-PCy}_2$).

II.1.14. (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocényl-diphénylméthanol (I12)



1,230 g de (*1R*)-*N,N*-diméthyl-1-(ferrocényl)éthylamine, soit 4,78 mmol, sont introduits dans un tube de Schlenk puis placés sous azote. 15 mL d'éther diéthylique anhydre sont alors ajoutés.

1,5 équivalents de *t*-butyllithium à 1,5M dans le pentane (4,7 mL ; 7,1 mmol) sont ensuite injectés goutte à goutte et le mélange maintenu sous azote est laissé sous agitation, à température ambiante, 1 h durant.

Passé ce délai, 4,78 mmol de benzophénone (solubilisée dans un minimum d'éther anhydre) sont ajoutées goutte à goutte. La solution est hydrolysée 40 minutes plus tard.

L'alcool est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL), puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant évaporé sous pression réduite.

L'alcool est finalement purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 3 / Ether diéthylique 1 puis Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Solide jaune

M = 439

Rendement = 73 %

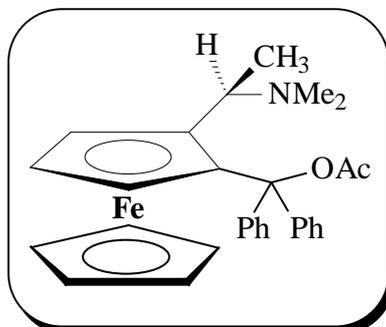
RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

δ ppm : 7,73 – 7,03 (10H ; m ; phényles) ; 4,37 (1H ; q (³J_{H-H} = 6,7 Hz) ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 4,23 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,12 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,93 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,84 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 1,83 (6H ; s ; Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 1,18 (3H ; d (³J_{H-H} = 6,7 Hz) Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

RMN ¹³C : CDCl₃

δ ppm : 150,79 (Cq ; phényle) ; 147,94 (Cq ; phényle) ; 127,68 – 126,07 (phényles) ; 95,75 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 86,00 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 78,10 (Cq ; Cp-C(Ph)₂OH) ; 70,59 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,86 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,86 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,89 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 58,29 (Ct ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 38,19 (Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 7,58 (Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

II.1.15. Acétate de (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]-ferrocényldiphénylméthyle (I13)



900 mg d'alcool I12, soit 2,05 mmol, sont solubilisés dans 7 mL de dichlorométhane. 4,1 mmol d'anhydride acétique ainsi que 2,5 % molaires de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ sont ajoutés.

Le ballon est bouché, puis le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante durant 1h15.

Le mélange est alors dilué à l'aide de dichlorométhane puis hydrolysé. Un lavage rapide, à l'aide de 15 mL d'une solution de carbonate de potassium, est réalisé afin d'éliminer toute trace d'acide acétique. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, puis le solvant éliminé sous pression réduite. Aucune purification complémentaire n'est nécessaire.

Solide Jaune

$M = 481$

$[\alpha]_D^{20} = -138,1$ (1,05 ; HCCl_3)

Rendement = 99 %

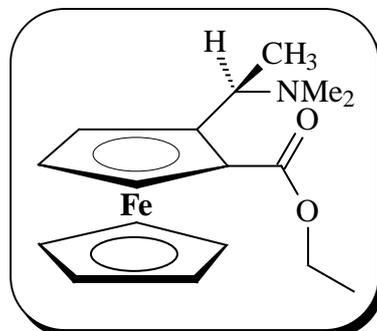
RMN ^1H : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

δ ppm : 7,68 – 7,10 (10H ; m ; phényles) ; 4,39 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 4,28 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,14 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,94 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,86 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 2,22 (3H ; s ; Cp- $\text{C}(\text{Ph})_2\text{OC}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 1,86 (6H ; s ; Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 1,23 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz) Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$).

RMN ^{13}C : CDCl_3

δ ppm : 166,34 (Cq ; $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$) ; 150,41 (Cq ; phényle) ; 147,76 (Cq ; phényle) ; 127,61 – 126,21 (phényles) ; 95,94 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 85,86 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 78,16 (Cq ; Cp- $\underline{\text{C}}(\text{Ph})_2\text{OAc}$) ; 70,72 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,97 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 68,06 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 66,11 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 58,56 (Ct ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 38,40 (Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 22,11 (Cp- $\text{C}(\text{Ph})_2\text{OC}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 8,24 (Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$).

II.1.16. (*R,S*)-2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocène carboxylate d'éthyle (I14)



1,790 g de (1*R*)-*N,N*-diméthyl-1-(ferrocényl)éthylamine (I1) sont introduits dans un tube de Schlenk puis placés sous azote. 20 mL d'éther diéthylique anhydre sont alors ajoutés. 1,6 équivalents de *t*-butyllithium à 1,5 M dans le pentane (7,4 mL ; 11,1 mmol) sont ensuite injectés goutte à goutte et le mélange maintenu sous azote est laissé sous agitation, à température ambiante, 1 h durant.

Le mélange réactionnel précédent est ensuite transféré goutte à goutte, à la canule, sur une solution de 8,4 mL (10 équivalents) de carbonate d'éthyle dans 8 mL d'éther diéthylique anhydre. Une fois l'ajout terminé, le milieu est maintenu une dizaine de minutes sous agitation.

Le mélange est finalement hydrolysé, la phase aqueuse extraite par 10 mL d'éther diéthylique, puis les phases organiques réunies sont lavées par 10 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite.

L'ester formé est purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Huile rouge très visqueuse

$M = 329$

$[\alpha]_D^{20} = -59,0$ (1,17 ; CCl_3)

Rendement = 81 %

RMN ^1H : CDCl_3

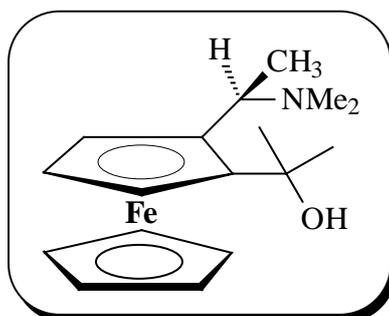
δ ppm : 4,80 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,47 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz) ; Cp-CH(CH_3)- NMe_2) ; 4,37 (2H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,27 (2H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz) ; Cp-CO₂CH₂CH₃) ; 4,14 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 2,08 (6H ; s ; Cp-CH(Me)N(CH_3)₂) ; 1,50 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz) ; Cp-CH(CH_3)- NMe_2) ; 1,37 (3H ; t ($^3J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz) Cp-CO₂CH₂CH₃).

RMN ^{13}C : CDCl_3

δ ppm : 171,94 (Cq ; Fc-CO₂Et) ; 90,57 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CH(Me)- NMe_2) ; 70,75 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,36 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 69,35 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CO₂Et) ; 69,16 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 68,52 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 59,83 (Cs ; Cp-CO₂CH₂CH₃) ;

54,56 (Ct ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 40,48 (Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 15,90 (Cp-CH(CH₃)-NMe₂) ; 14,58 (Cp-CO₂CH₂CH₃).

II.1.17. (R,S)-I-{2-[I-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocényl}-I-méthyléthanol (I15)



1,102 g de composé I14 (3,35 mmol) sont solubilisés dans 15 mL d'éther diéthylique anhydre, puis le mélange est placé sous azote.

2,5 équivalents de métyllithium à 1,6 M dans l'éther diéthylique (5,2 mL ; 8,38 mmol) sont ensuite injectés goutte à goutte et le mélange maintenu sous azote est laissé sous agitation, à température ambiante, durant 10 min.

Le mélange est ensuite hydrolysé, l'alcool extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL), puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant évaporé sous pression réduite.

L'aminoalcool est finalement purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Huile Jaune orangé

M = 315

$[\alpha]_D^{20} = + 22,6$ (1,15 ; HCCl₃)

Rendement = 76 %

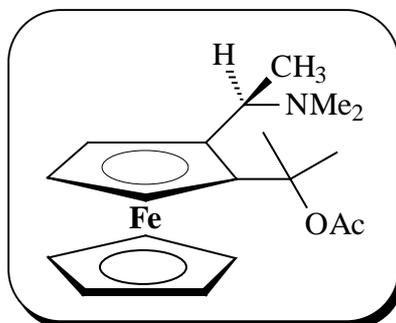
RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

δ ppm : 4,30 (1H ; q (³J_{H-H} = 6,6 Hz) ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 4,11 (6H ; pic large ; 1H ferrocénique ; Cp substitué ; 5H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,05 (2H ; m large ; 2H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 2,13 (6H ; s ; Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 1,77 (3H ; s ; Cp-CCH₃(CH₃)OH) ; 1,41 (3H ; s ; Cp-CCH₃(CH₃)OH) ; 1,24 (3H ; d (³J_{H-H} = 6,6 Hz ; Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

RMN ¹³C : CDCl₃

δ ppm : 97,66 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 86,12 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,21 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 69,04 (Cq ; Cp-C(Me₂)OH) ; 67,39 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 67,05 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 64,96 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 57,50 (Ct ; Cp-CH(Me)-NMe₂) ; 38,37 (Cp-CH(Me)-N(CH₃)₂) ; 32,51 (Cp-C(CH₃)(CH₃)OH) ; 32,17 (Cp-C(CH₃)(CH₃)OH) ; 7,23 (Cp-CH(CH₃)-NMe₂).

I.1.18. Acétate de (*R,S*)-1-[2-[1-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]-ferrocényl]-1-méthyléthyle (I16)



L'acylation est réalisée suivant le protocole décrit au paragraphe II.1.15. 4 heures de réaction sont ici nécessaires pour obtenir une conversion totale.

Huile Jaune orangé

$M = 357$

$[\alpha]_D^{20} = -138,1$ (1,05 ; HCCl_3)

Rendement = 91 %

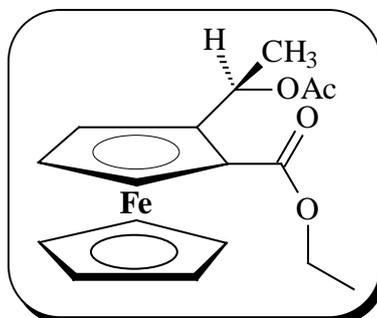
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 4,32 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 4,13 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,11 (5H ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,05 (2H ; m large ; 2H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 2,22 (3H ; s ; Cp-C(Me_2)OC(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 2,14 (6H ; s ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 1,78 (3H ; s ; Cp-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)Oac) ; 1,41 (3H ; s ; Cp-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)Oac) ; 1,25 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$).

RMN ^{13}C : CDCl_3

δ ppm : 166,28 (-OC(O)Me) ; 97,64 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 85,94 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,46 (Cq ; Cp- $\underline{\text{C}}(\text{Me}_2)\text{OH}$) ; 69,14 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,40 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 67,03 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,01 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 57,55 (Ct ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-NMe}_2$) ; 38,32 (Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 32,49 (Cp-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)OH) ; 32,18 (Cp-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)OH) ; 22,08 (Cp-C(Me_2)OC(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 7,33 (Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-NMe}_2$).

**II.1.19. (R,S)-2-[1-acétoxyéthyl]ferrocène carboxylate
d'éthyle (I17)**



745 mg de (R,S)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocène carboxylate d'éthyle (I14), soit 2,3 mmol, sont solubilisés dans 20 mL d'anhydride acétique, puis le mélange est porté à 100°C durant 1h.

La majeure partie de l'anhydride acétique encore chaud est ensuite évaporée sous vide de la rampe. Le brut réactionnel ainsi concentré est directement purifié sur colonne de gel silice (gradient Ether de pétrole / Ether diéthylique allant de 3 / 1 à 1 / 1).

Huile orangé

M = 344

Rendement = 80 %

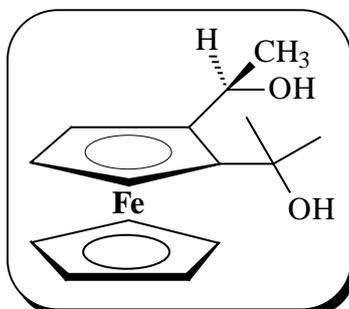
RMN ¹H : CDCl₃

δ ppm : 6,29 (1H ; q (³J_{H-H} = 6,4 Hz) ; Cp-CH(Me)-OAc) ; 4,82 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,47 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,34 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,19 (2H ; q (³J_{H-H} = 7,00 Hz) ; Cp-CO₂CH₂CH₃) ; 4,10 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 1,88 (3H ; s ; Cp-CH(Me)-OC(O)-CH₃) ; 1,60 (3H ; d (³J_{H-H} = 6,4 Hz) Cp-CH(CH₃)-OAc) ; 1,25 (3H ; t (³J_{H-H} = 7,00 Hz) ; Cp-CO₂CH₂CH₃).

RMN ¹³C : CDCl₃

δ ppm : 170,81 (Cq ; -CO₂-) ; 169,7 (Cq ; -CO₂-) ; 87,7 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CH(Me)-OAc) ; 72,03 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,21 (5 Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 70,09 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CO₂Et) ; 69,99 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,64 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 67,88 (Ct ; Cp-CH(Me)-OAc) ; 59,91 (Cs ; Cp-C(O)OCH₂CH₃) ; 20,93 (Cp-CH(Me)-OC(O)CH₃) ; 18,36 (Cp-CH(CH₃)-OAc) ; 14,27 (Cp-CO₂CH₂CH₃).

II.1.20. (*R,S*)-1-{2-[1-hydroxyéthyl]ferrocényl}-1-méthyléthanol (I18)



623 mg de (*R,S*)-2-[1-acétoxyéthyl]ferrocène carboxylate d'éthyle (I17) (1,8 mmol) sont introduits dans un tube de Schlenk puis placés sous azote. 8 mL d'éther diéthylique anhydre sont alors ajoutés.

6 équivalents de méthyllithium à 1,6 M dans le pentane (6,8 mL ; 10,9 mmol) sont ensuite injectés goutte à goutte puis la solution, maintenue sous azote, est laissée sous agitation, à température ambiante, 10 minutes durant.

Passé ce délai, le mélange est hydrolysé avec précaution. L'alcool est extrait à l'éther diéthylique puis les phases organiques regroupées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite.

Le diol est obtenu pur et ne nécessite donc pas de purification complémentaire.

Solide orangé

M = 288

Rendement = 99 %

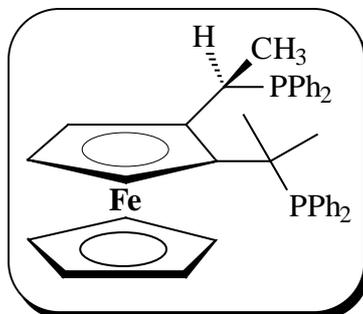
RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

δ ppm : 5,05 (1H ; m large ; Cp-CH(Me)OH) ; 4,20 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,16 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,06 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,04 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 1,71 (3H ; s ; Cp-C(CH₃)(CH₃)OH) ; 1,49 (6H ; pic large ; 3H : Cp-CH₃(CH₃)OH) , 3H : Cp-CH(CH₃)OH).

RMN ¹³C : CDCl₃

δ ppm : 96,08 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-C(Me)Me-OH) ; 87,99 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CH(Me)-OH) ; 70,43 (Cq ; Cp-C(Me₂)OHCp substitué) ; 69,00 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,73 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 66,99 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,67 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,55 (Ct ; Cp-CH(Me)-OH) ; 32,34 (Cp-C(CH₃)CH₃-OH) ; 31,43 (Cp-C(CH₃)CH₃-OH) ; 22,74 (Cp-CH(CH₃)-OH).

II.1.21. (*R,S*)-1-{2-[1-diphénylphosphinoéthyl]ferrocényl}-1-méthyléthylphosphine (L4)



520 mg de (*R,S*)-1-{2-[1-hydroxyéthyl]ferrocényl}-1-méthyléthanol (I18) (1,8 mmol) sont introduits dans un tube de Schlenk et solubilisés dans 3 mL de dichlorométhane anhydre puis le mélange est rapidement dégazé et maintenu sous azote.

2 équivalents d' HBF_4 à 50 % dans l'éther diéthylique, soit 534 μL , sont alors ajoutés dans le réacteur. Le mélange prend instantanément une coloration rouge très foncé.

Une minute plus tard, le mélange réactionnel est transféré par un goutte à goutte lent, à la canule, sur une solution préalablement dégazée de 4 équivalents (1,25 mL) de diphénylphosphine dans 1 mL de dichlorométhane anhydre. La solution s'éclaircit légèrement. L'agitation est maintenue 15 minutes supplémentaires.

15 mL de dichlorométhane anhydre et 20 mL d'une solution aqueuse de carbonate de potassium préalablement dégazés sont alors transférés à la canule sur le mélange réactionnel. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk placé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase organique. Une fois séchée, cette phase est finalement transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

Une huile rouge orangé, constituée majoritairement du produit formé et de la diphénylphosphine en excès, est obtenue. Ici, le composé se sépare facilement du grand excès de diphénylphosphine restant. Une purification sur colonne de gel de silice est donc rapidement effectuée (gradient allant de 100 % Ether de pétrole à Ether de pétrole / Ether diéthylique 9 / 1 puis 3 / 1). Afin d'éviter toute oxydation de la diphosphine ferrocénique, une séparation flash est effectuée en utilisant une colonne courte surmontée d'une arrivée d'azote.

Solide jaune

$M = 624$

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

$[\alpha]_D^{20} = + 136,5$ (0,960 ; HCCl_3)

Rendement = 36 %

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 7,72 – 6,95 (20H ; m ; $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 4,16 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,10 (1H ; m large ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,02 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,94 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,26 (1H ; m large ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-PPh}_2$) ; 1,62 (3H ; d ($^3\text{J}_{\text{H-P}} = 14,2$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{CH}_3(\text{CH}_3)\text{-PPh}_2$) ; 1,56 (3H ; m pic large ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{PPh}_2$) ; 1,43 (3H ; d ($^3\text{J}_{\text{H-P}} = 3,4$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{CH}_3(\text{CH}_3)\text{-PPh}_2$).

RMN ^{13}C : CDCl_3

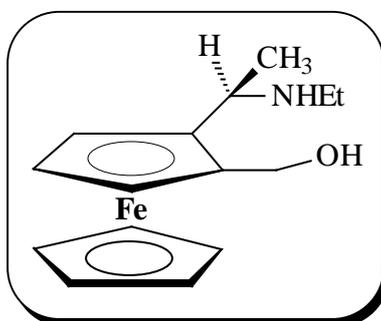
δ ppm : 135,88 – 125,27 (Aromatiques) ; 96,30 (dd ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 19,5$ Hz ; $^3\text{J}_{\text{C-P}} = 2,4$ Hz) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 94,12 (dd ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 19,5$ Hz ; $^3\text{J}_{\text{C-P}} = 1,8$ Hz) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,30 (Cq ; Cp- $\underline{\text{C}}(\text{Me})_2\text{PPh}_2$) ; 68,72 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 68,40 (d ($^3\text{J}_{\text{C-P}} = 2,4$ Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 68,25 (d ($^3\text{J}_{\text{C-P}} = 3,7$ Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 64,38 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 31,27 (d ($^1\text{J}_{\text{C-P}} = 20,8$ Hz) ; Ct ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{PPh}_2$) ; 28,90 (d ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 9,8$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{PPh}_2$) ; 28,70 (d ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 10,4$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{PPh}_2$) ; 22,47 (d ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 12,2$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{PPh}_2$).

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 12,90 (d ($^5\text{J}_{\text{P-P}} = 34,3$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}(\text{Me})\text{Me-PPh}_2$) ; 6,81 (d ($^5\text{J}_{\text{P-P}} = 34,3$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-PPh}_2$).

II.2. Ligands porteurs de deux groupements phosphorés différents

II.2.1. (R,S)-2-[1-(N-éthylamino)éthyl]ferrocényl-méthanol (I21)



- **Synthèse de l'ammonium (I20)**

Le (*R,S*)-2-[*I*-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (I3) (700 mg ; 2,43 mmol) est solubilisé dans 30 mL d'acétone, puis 9,1 mL d'iodométhane sont ajoutés. Le mélange est laissé sous agitation, 1 heure à température ambiante.

L'acétone est finalement évaporée et une poudre jaune récupérée.

M = 429

Rendement = 98 %

- **Substitution par l'éthylamine**

Le sel d'ammonium (I20) précédemment formé est dissous dans 20 mL d'acétonitrile, puis 10 mL d'éthylamine à 2 M dans le THF ainsi que 130 mg de carbonate de potassium sont ajoutés. Le ballon est bouché et plongé dans un bain d'huile thermostaté à 64°C.

Après 64 h de réaction, la solution est hydrolysée, puis le composé est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, puis le solvant évaporé sous pression réduite.

L'aminoalcool (I21) est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (Dichlorométhane 5 / Ether de pétrole 4 / Triéthylamine 1).

Huile jaune

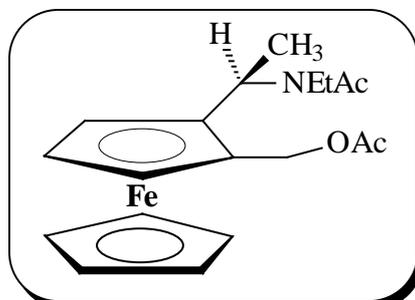
M = 287

Rendement = 56 %

RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

δ ppm : 4,74 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,1 Hz) ; Cp-CH(H)OH) ; 4,17 (2H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,13 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,06 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,04 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,1 Hz) ; Cp-CH(H)OH) ; 3,97 (1H ; q (³J_{H-H} = 6,5 Hz) ; Cp-CH(Me)NHEt) ; 2,78 – 2,56 (2H ; m ; NH-CH₂CH₃) ; 1,45 (3H ; d (³J_{H-H} = 6,5 Hz) ; Cp-CH(CH₃)NHEt) ; 1,06 (3H ; t (³J_{H-H} = 7,1 Hz) ; -NH-CH₂CH₃).

II.2.2. Acétate de (*R,S*)-2-[1-(*N*-éthylacétamido)éthyl]-ferrocénylméthyle (I22)



427 mg d'aminoalcool I21 sont solubilisés dans 35 mL de triéthylamine, puis 4,5 mL d'anhydride acétique sont ajoutés. Le mélange est alors porté à reflux durant 2h45.

La triéthylamine est ensuite évaporée puis 25 mL d'eau et 25 mL d'éther diéthylique sont ajoutés. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est finalement purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Huile Jaune

M = 371

Rendement = 65 %

II.2.3. Chlorométhyldiphénylphosphine (I25)

Dans un tube de Schlenk, sont successivement introduits 7,5 mL de dichlorométhane, 1,5 mL de toluène ainsi que 48,3 mg de bromure de tétrabutylammonium. 0,6 g d'une solution aqueuse de potasse (à 56 % en masse) sont ensuite ajoutés.

Le mélange est placé sous vive agitation, puis il est dégazé. 1 mol de diphénylphosphine est finalement introduite goutte à goutte.

La solution est maintenue sous azote et sous agitation durant 45 h puis le brut réactionnel est lavé à l'eau (préalablement dégazée). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant éliminé sous vide de la rampe.

Huile incolore

M = 234,5

Rendement = 73 % (estimé par RMN)

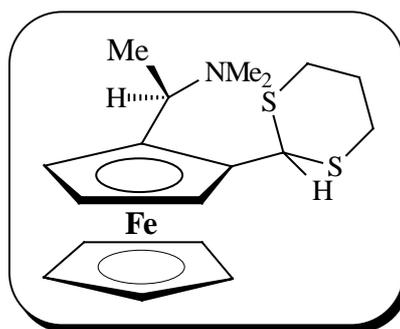
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 7,11 – 8,87 (10H aromatiques) ; 4,03 (2H ; d ($^2\text{J}_{\text{H-P}} = 5,3$ Hz)).

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : - 7,7 ppm ($\text{ClCH}_2\text{PPh}_2$).

II.2.4. (R,S)-2-{2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocényl}-1,3-dithiacyclohexane (I27)



597 mg d'aminoaldéhyde I2 sont solubilisés dans 6,2 mL de chloroforme, afin d'obtenir une solution de concentration voisine de 0,34 M. 1 équivalent de 1,3-propanedithiol est alors ajouté, puis le mélange est maintenu une heure sous agitation.

La solution est ensuite refroidie à -20°C . Une solution de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ à 0,1 M dans le chloroforme est alors injectée (3 équivalents).

Le mélange ainsi formé est ramené à température ambiante, puis laissé sous agitation durant 1 h.

Le mélange réactionnel est finalement traité par lavages successifs : 3 lavages sont réalisés avec, à chaque fois, 15 mL d'eau puis 15 mL d'une solution aqueuse de KOH à 10 %. La phase organique est séchée sur carbonate de potassium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

Solide jaune

$M = 375$

$[\alpha]_D^{20} = -90,0$ (1,00 ; HCCl_3)

Rendement = 72 %

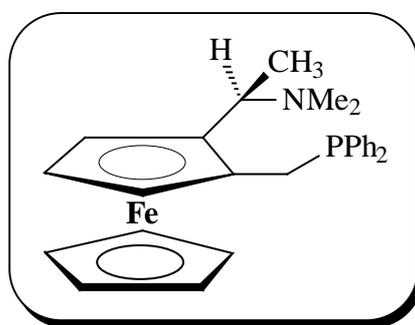
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 5,05 (1H ; s ; Cp-C(S^S)H) ; 4,39 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,24 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,15 (2H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 3,84 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz)) ; 3,14 – 2,72 (4H ; m ; Cp-CH(S(CH $_2$) $_3$ S)) ; 2,17 – 2,02 (1H ; m ; Cp-CH(S(CH $_2$) $_3$ S)) ; 2,13 (6H ; s ; Cp-CHMeN(CH $_3$) $_2$) ; 1,92 – 1,77 (1H ; m ; Cp-CH(S(CH $_2$) $_3$ S)) ; 1,38 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz)) ; Cp-CH(CH $_3$)NMe $_2$).

RMN ^{13}C : CDCl_3

δ ppm : 88,59 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 87,59 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,71 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,51 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 66,46 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,94 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 56,66 (Ct ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{NMe}_2$) ; 45,86 (Ct ; Cp- $\underline{\text{C}}(\text{S}^{\wedge}\text{S})\text{H}$) ; 40,66 (Cp- $\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ; 32,96 , 32,61 , 25,41 (Cs ; Cp- $\text{CH}(\text{S}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_3\text{S})$) ; 13,03 (Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{NMe}_2$).

II.2.5. (R,S)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthyl-diphénylphosphine (I28)



429 mg de (R,S)-2-[1-(N,N-diméthylamino)éthyl]ferrocénylméthanol (I3) sont introduits dans un tube de Schlenk et solubilisés dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est alors dégazé et maintenu sous azote.

Deux équivalents d' HBF_4 à 50 % dans l'éther diéthylique, soit 442 μL , sont alors ajoutés. Le mélange prend instantanément une coloration rouge très foncé.

L'ajout, une minute plus tard, de 1 équivalent de diphénylphosphine (260 μL) conduit à l'éclaircissement rapide de la solution. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante 5 minutes supplémentaires.

20 mL d'une solution de carbonate de potassium préalablement dégazée sont ensuite transférés à la canule sur le mélange réactionnel. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk placé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase organique. Une fois séchée, cette phase est finalement transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

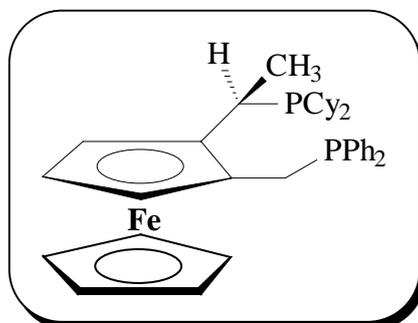
Aucune purification complémentaire n'est effectuée à ce stade, le produit est utilisé directement pour la seconde étape de phosphinylation.

Une analyse RMN ^{31}P , réalisée après hydrolyse, permet de vérifier le bon déroulement de la réaction.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 21,6 (traces ; $\text{HP}(\text{O})\text{Ph}_2$) ; -15,2 ($\text{CH}_2\text{-PPh}_2$) ; - 40,2 (traces ; HPPH_2).

II.2.6. (R,R)-2-[1-(dicyclohexylphosphino)éthyl]ferrocényl-méthyl-diphénylphosphine (L5)



II.2.6.1. Phosphinylation

Le produit brut précédent (I28) est dissous dans 15 mL d'acide acétique, puis le mélange est dégazé et maintenu sous azote. 5 équivalents de dicyclohexylphosphine (par rapport à l'aminoalcool introduit lors de la phosphinylation précédente), soit 1,5 mL, sont alors ajoutés, puis le mélange est chauffé à 90°C.

Après 1 h 45, le chauffage est arrêté et une CCM (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1) permet de vérifier l'avancement de la réaction.

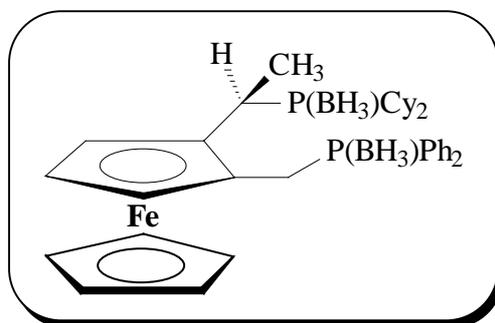
L'acide acétique est évaporé sous vide de la rampe, puis sont ajoutés, au moyen d'une canule, 20 mL de dichlorométhane et 20 mL d'une solution de carbonate de potassium préalablement dégazés. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk placé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase organique. Une fois séchée, cette phase est finalement transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

Une huile orangée constituée majoritairement de la diphosphine ferrocénique synthétisée et de la dicyclohexylphosphine en excès est obtenue. Aucune purification n'est effectuée à ce stade car la dicyclohexylphosphine est difficilement séparable et la diphosphine ferrocénique pourrait s'oxyder.

Une analyse RMN ^{31}P , réalisée sur le brut réactionnel hydrolysé, permet de vérifier le bon déroulement de la réaction.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 21,6 (traces ; HP(O)Ph_2) ; 12,0 (d ($J_{\text{p-p}} = 7,6$ Hz) ; $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-PCy}_2$) ; -17,5 (d ($J_{\text{p-p}} = 7,6$ Hz) ; $\text{CH}_2\text{-PPh}_2$) ; - 27,8 (HPCy_2) ; - 40,2 (traces ; HPPH_2).

II.2.6.2. Protection de la diphosphine : synthèse de L5p

L'huile obtenue précédemment est solubilisée dans 25 mL de THF anhydre et dégazé, puis 9 mL de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ à 2M dans le THF sont ajoutés : cette quantité correspond à 2 équivalents de borane par phosphore introduit depuis la première étape de phosphinylation. Le mélange, placé sous azote, est maintenu sous agitation une heure durant.

Passé ce délai, 40 mL d'éther diéthylique sont ajoutés au mélange et la solution est hydrolysée avec précaution. Une extraction par 20 mL d'éther diéthylique est réalisée sur la phase aqueuse puis les phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 20 mL d'eau. La phase organique est finalement séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite.

La diphosphine protégée est purifiée sur colonne de gel de silice (gradient allant de 100 % Ether de pétrole à Ether de pétrole 9 / Ether diéthylique 1).

Solide jaune

M = 636

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

$[\alpha]_D^{20} = -53,2$ (0,62 ; HCCl_3)

Rendement = 65 % (2 étapes de phosphinylation puis protection)

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 8,00 – 7,33 (10H ; m ; $-\text{P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 4,17 (5H ; s ; 5H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,17 (1H ; m ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 4,14 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,06 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,98 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,30 (1H ; dd ($^2\text{J}_{\text{H-H}} = 16,6$ Hz ; $^2\text{J}_{\text{P-H}} = 8,8$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$) ; 3,05 (1H ; m ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 2,00 – 1,00 (31H ; massif large ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$).

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 132,92 – 128,48 (aromatiques) ; 88,90 (d ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 9,15$) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 79,26 (d ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 1,8$ Hz) ; Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,26 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 70,07 (d ($^3\text{J}_{\text{C-P}} = 5,5$ Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 66,21 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,53 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 31,19 (d ($^1\text{J}_{\text{C-P}} = 29,3$ Hz) ; Ct ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 26,10 (2 Ct ; $\underline{\text{C}}\text{H}$ des groupes cyclohexyles) ; 28,48 – 25,78 (Cs ; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ des groupes Cyclohexyles) ; 18,13 (d ($^2\text{J}_{\text{C-P}} = 3,1$ Hz) ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$).

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 33,6 (pic large ; $\text{CH}(\text{Me})\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 13,8 (pic large ; $\text{CH}(\text{H})\text{-P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$).

II.2.6.3. Déprotection de L5p

0,16 mmol de diphosphine complexée par le borane sont solubilisés dans 2 mL de dichlorométhane anhydre, puis le mélange refroidi à -5°C est dégazé.

10 équivalents de $\text{HBF}_4\cdot\text{OMe}_2$, soit 191 μL , sont alors ajoutés goutte à goutte dans la solution refroidie. Une fois l'ajout terminé, le mélange est laissé sous agitation et à température ambiante une nuit durant.

4 mL d'éther diéthylique ainsi que 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 préalablement dégazés sont alors ajoutés à la canule sur le mélange réactionnel. Après 10 minutes sous vive agitation, la solution est transférée dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

La diphosphine ferrocénique est alors purifiée, par chromatographie flash, sur colonne de gel de silice (gradient allant de 100 % Ether de pétrole à Ether de pétrole 4 / Acétate d'éthyle 1). Afin d'éviter tout risque d'oxydation de la phosphine, la colonne utilisée est de petit diamètre (20 mm environ), remplie d'une vingtaine de centimètres de gel de silice et surmontée d'une arrivée d'azote.

Solide jaune

$M = 608$

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -111,8$ (1,36 ; HCCl_3)

Rendement = 73 %

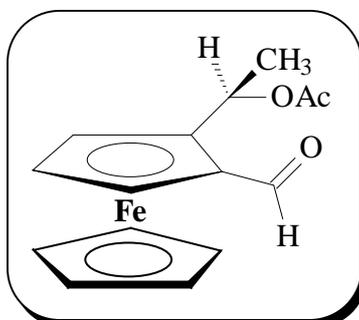
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 7,58 – 7,27 (10H ; m ; $\text{CH}(\text{H})\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 4,06 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,02 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,89 (2H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,38 (1H ; m ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{H})\text{-PPh}_2$) ; 3,11 (1H ; m ; Cp- $\text{CH}(\underline{\text{H}})\text{-PPh}_2$) ; 2,93 (1H ; m ; Cp- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{-PCy}_2$) ; 1,93 – 1,00 (25H ; massif large ; $3\underline{\text{H}} + 22 \underline{\text{H}}$: Cp- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$).

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : -17,5 (d ($J_{\text{P-P}} = 7,6$ Hz) ; Cp- $\text{CH}_2\text{-PPh}_2$) ; 12,0 (d ($J_{\text{P-P}} = 7,6$ Hz) ; Cp- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-PCy}_2$).

II.2.7. (*R,S*)-2-[1-(acétoxy)éthyl]ferrocène carboxaldéhyde (I29)



956 mg d'aldéhyde I2 sont solubilisés dans 10 mL d'anhydride acétique, puis le mélange est chauffé à 100°C durant 45 min.

L'anhydride acétique est ensuite éliminé sous pression réduite, puis le produit purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (Ether de pétrole 3 / Acétate d'éthyle 1).

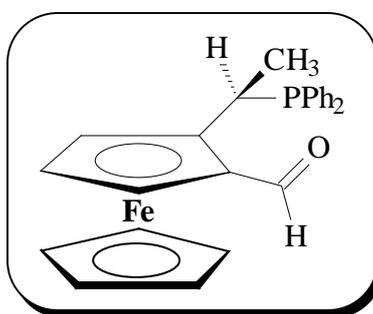
Huile rouge

Rendement = 89 %

RMN ¹H : CDCl₃

δ ppm : 10,17 (1H ; s ; Cp-CHO) ; 6,17 (1H ; d (³J_{H-H} = 6,4 Hz) ; Cp-CH(Me)OAc) ; 4,87 (1H ; m ; ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,70 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,62 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,26 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 2,01 (3H ; s ; -OC(O)CH₃) ; 1,66 (3H ; d (³J_{H-H} = 6,4 Hz) ; Cp-CH(CH₃)OAc).

II.2.8. (*R,R*)-2-[1-diphénylphosphinoéthyl]ferrocène carbaldéhyde (I30)



La phosphinylation est réalisée selon le protocole optimisé décrit pour la synthèse de I28 en utilisant, cette fois, 1 équivalent de HBF₄ et 1 équivalent de diphénylphosphine.

Le produit n'est pas purifié intermédiairement. Il est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Rendement : 80 % (estimé par RMN)

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 9,3(Cp-CH(Me)-PPh₂) ; -40,2 (HPPH₂).

II.2.9. 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocène carbaldéhyde (I33 racémique)

1,0 g de *N,N*-diméthylferrocénylméthylamine est introduit dans un tube de Schlenk, puis placé sous azote. 20 mL d'éther diéthylique anhydre sont alors ajoutés. 1,6 équivalents de *t*-butyllithium à 1,7 M dans le pentane (3,9 mL) sont ensuite injectés goutte à goutte et le mélange maintenu sous azote est laissé sous agitation, à température ambiante, 30 minutes durant.

Le *N,N*-diméthylformamide, 2,3 équivalents soit 732 μL , est ajouté, puis la solution est hydrolysée 10 minutes plus tard.

L'aldéhyde est extrait au dichlorométhane (2 x 20 mL), puis la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et le solvant évaporé sous pression réduite.

L'aldéhyde est finalement purifié sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 7 / Triéthylamine 1).

Huile rouge

$M = 271$

Rendement = 94 %

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 10,10 (1H ; s ; Cp-CHO) ; 4,78 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,60 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,55 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,22 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,82 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,9$ Hz) ; Cp-C(H)H-NMe₂) ; 3,33 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,9$ Hz) ; Cp-C(H)H-NMe₂) ; 2,21 (6H ; s ; Cp-C(H)H-N(CH₃)₂).

RMN ^{13}C : CDCl_3

δ ppm : 193,22 (Cq ; Cp-CHO) ; 86,68 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 77,75 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 75,80 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 71,81 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,29 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,16 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 56,56 (Cs ; Cp-CH₂-NMe₂) ; 44,82 (Cp-CH₂-N(CH₃)₂).

II.2.10. 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (I34 racémique)

Le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocène carbaldéhyde (1,0 g) est dissous dans 25 mL de méthanol sec puis du NaBH₄ est ajouté jusqu'à ce que la solution passe du rouge au jaune. La fin de la réaction est vérifiée par CCM (Ether de pétrole 2 / Ether diéthylique 2 / Triéthylamine 1).

L'éventuel excès de NaBH₄ est hydrolysé, puis l'alcool synthétisé extrait au dichlorométhane (2 x 20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant éliminé sous pression réduite.

Huile jaune

M = 273

Rendement = 98 %

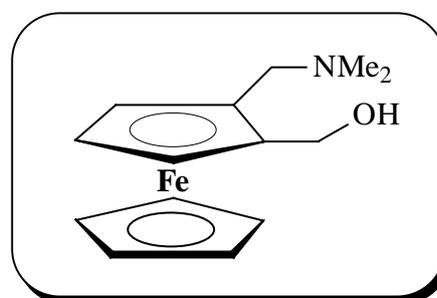
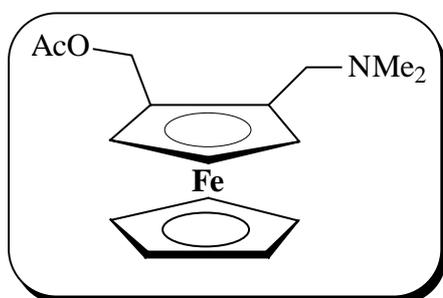
RMN ¹H : CDCl₃ + D₂O

δ ppm : 4,76 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,2 Hz) ; Cp-C(H)H-OH) ; 4,17 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,13 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,2 Hz) ; Cp-C(H)H-OH) ; 4,08 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,05 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,00 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,88 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,5 Hz) ; Cp-C(H)H-NMe₂) ; 2,75 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,5 Hz) ; Cp-C(H)H-NMe₂) ; 2,15 (6H ; s ; N-(CH₃)₂).

RMN ¹³C : CDCl₃

δ ppm : 87,65 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 84,47 (Cq ferrocénique ; Cp substitué) ; 70,55 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,52 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 68,79 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 60,03 (Cs ; Cp-CH₂-OH) ; 58,25 (Cs ; Cp-CH₂-NMe₂) ; 44,36 (Cp-CH₂-N(CH₃)₂).

II.2.11. Acétate de (*R*)-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-méthyle et (*S*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (*S*-I34)



Le 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (I34 racémique) (2,02 g) est dissous dans 56 mL d'éther de *t*-butyle et de méthyle. 8,4 g de lipases *CRL* (*Candida Rugosa Lipase*) sont ajoutés ainsi que 6,7 mL d'acétate de vinyle, puis le réacteur est bouché.

Le mélange thermostaté à 45°C est maintenu sous agitation (300 tr/min) durant 15h. La solution est ensuite filtrée et le solvant évaporé sous pression réduite. Les deux produits sont alors séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'éluant : Ether de pétrole 1 / Ether diéthylique 8 / Triéthylamine 1, permet de récupérer l'ester tandis que l'alcool migre en présence du mélange : Acétate de méthyle 90 / Méthanol 5 / Triéthylamine 5.

Acétate de (*R*)-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthyle

Solide jaune

M = 315

Tf = 60°C

$[\alpha]_D^{20} = -8$ (1,0 ; HCCl₃)

e.e. = 81 % (déterminé par RMN en présence d'alcool de Pirkle et par HPLC chirale (Chiralcel OD ; *i*-PrOH 1 / Hexane 99 ; 1 mL / min ; t_{R1} = 15,3 min et t_{R2} = 17,6 min).

Rendement = 47 %

RMN ¹H : CDCl₃

δ ppm : 4,92 (2H ; s ; Cp-CH₂-OH) ; 4,25 (2H ; t (³J_{H-H} = 3,3 Hz) ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,14 (1H ; t (³J_{H-H} = 3,3 Hz) ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,05 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 4,07 (5H ; m ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,34 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,5 Hz) ; Cp-C(H)H-NMe₂) ; 3,22 (1H ; d (²J_{H-H} = 12,5 Hz) ; Cp-C(H)H-NMe₂) ; 2,13 (6H ; s ; N-(CH₃)₂) ; 2,00 (3H ; s ; Cp-CH₂-OC(O)CH₃).

RMN ¹³C-{¹H} : CDCl₃

δ ppm : 170,67 (Cq ; Cp-CH₂-OC(O)CH₃) ; 83,89 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CH₂-NMe₂) ; 80,96 (Cq ferrocénique ; Cp substitué ; C-CH₂-OAc) ; 70,91 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,81 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 68,98 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 67,64 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 60,90 (Cs ; Cp-CH₂-OAc) ; 56,85 (Cs ; Cp-CH₂-NMe₂) ; 44,82 (Cp-CH₂-N(CH₃)₂) ; 20,80 (Cp-CH₂-OC(O)CH₃).

(*S*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (*S*-I34)

Huile jaune

M = 273

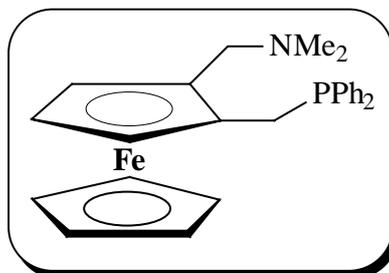
$[\alpha]_D^{20} = +34,8$ (1,12 ; HCCl₃)

e.e. = 98 % (déterminé par RMN en présence d'alcoole de Pirkle et par HPLC chirale (Chiralcel OD ; *i*-PrOH 4 / Hexane 96 ; 1 mL / min ; t_{R1} = 12,9 min et t_{R2} = 15,0 min).

Rendement = 42 %

Caractéristiques spectroscopiques identiques à celles du composé racémique.

II.2.12. (*S*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthyl-diphénylphosphine (I35)



165 mg de (*S*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (*S*-I34) sont introduits dans un tube de Schlenk et solubilisés dans 7 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est alors dégazé et maintenu sous azote.

Deux équivalents d' HBF_4 à 50 % dans l'éther diéthylique, soit 179 μL , sont alors ajoutés. Le mélange prend instantanément une coloration rouge très foncée.

L'ajout, une minute plus tard, de 1 équivalent de diphénylphosphine (105 μL) conduit à l'éclaircissement rapide de la solution. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante 5 minutes supplémentaires.

10 mL d'une solution de carbonate de potassium préalablement dégazée sont transférés à la canule sur le mélange réactionnel. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk placé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase organique. Une fois séchée, cette phase est finalement transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

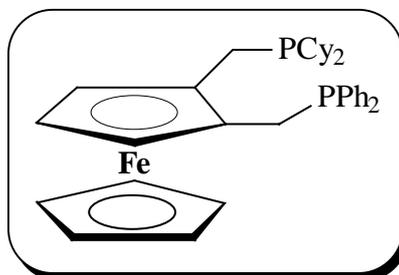
Aucune purification complémentaire n'est effectuée à ce stade, le produit est utilisé directement pour la seconde étape de phosphinylation.

Une analyse RMN ^{31}P , réalisée après hydrolyse, permet de vérifier le bon déroulement de la réaction.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 21,6 (traces ; HP(O)Ph_2) ; - 15,7 ($\text{Cp-CH}_2\text{-PPh}_2$) ; - 40,2 (traces ; HPPH_2).

II.2.13. (S)-2-(dicyclohexylphosphinométhyl)ferrocénylméthyl-diphénylphosphine (L6)



II.2.13.1. Phosphinylation

Le produit brut précédent est dissous dans 10 mL d'acide acétique glacial, puis le mélange est dégazé et maintenu sous azote. 5 équivalents de dicyclohexylphosphine (par rapport à l'aminoalcool introduit lors de la phosphinylation précédente), soit 611 μL , sont alors ajoutés puis le mélange est chauffé à reflux (bain d'huile à 120°C environ) 3h durant.

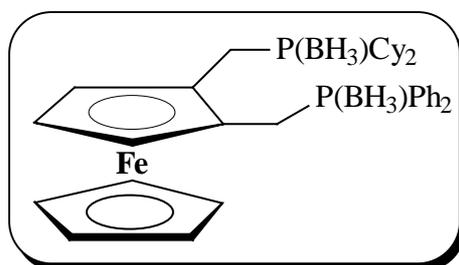
L'acide acétique est alors évaporé sous vide de la rampe, puis sont ajoutés, au moyen d'une canule, 10 mL de dichlorométhane et 10 mL d'une solution de carbonate de potassium préalablement dégazés. Le contenu du tube de Schlenk est ensuite transféré, à l'aide d'une canule, dans une ampoule à décanter isobare placée sous azote. Un tube de Schlenk disposé sous l'ampoule et contenant du sulfate de sodium permet la récupération et le séchage de la phase organique. Une fois séchée, cette phase est finalement transférée, par filtration inverse à la canule, dans un dernier tube de Schlenk et le solvant évaporé sous vide de la rampe.

Une huile orangée constituée majoritairement du mélange diphosphine ferrocénique synthétisée et dicyclohexylphosphine en excès est obtenue. Aucune purification n'est effectuée à ce stade car la dicyclohexylphosphine est difficilement séparable et la diphosphine ferrocénique pourrait s'oxyder.

Une analyse RMN ^{31}P , réalisée sur le brut réactionnel hydrolysé, permet de vérifier le bon déroulement de la réaction.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 49,7 (traces ; HP(O)Cy_2) ; 21,6 (traces ; HP(O)Ph_2) ; - 5,1 ($\text{Cp-CH}_2\text{-PCy}_2$) ; - 16,0 ($\text{Cp-CH}_2\text{-PPh}_2$) ; - 27,8 (HPCy_2) ; - 40,2 (traces ; HPPH_2).

II.2.13.2. Protection de la diphosphine : synthèse de L6p

L'huile obtenue précédemment est solubilisée dans 7 mL de THF anhydre et dégazé puis 3,6 mL de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ à 2M dans le THF sont ajoutés : cette quantité correspond à 2 équivalents de borane par phosphore introduit depuis la première étape de phosphinylation. Le mélange placé sous azote est maintenu sous agitation une heure durant.

15 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés au mélange et la solution est hydrolysée avec précaution. Une extraction par 10 mL d'éther diéthylique est réalisée sur la phase aqueuse puis les phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 10 mL d'eau. La phase organique est finalement séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite.

La diphosphine protégée est purifiée sur colonne de gel de silice (gradient allant de 100 % Ether de pétrole à Ether de pétrole 9 / Ether diéthylique 1).

Solide jaune

$M = 622$

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

$[\alpha]_D^{20} = -26,7$ (0,60 ; HCCl_3)

Rendement = 59 % (2 étapes de phosphinylation puis protection)

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 7,85 – 7,35 (10H ; m ; $-\text{P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 4,29 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,08 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,93 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,92 (1H ; m ; Cp-C(H)H-P) ; 3,91 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,44 (1H ; m ; Cp-C(H)H-P) ; 2,89 (2H ; d ($^2J_{\text{H-P}} = 11,0$ Hz) ; Cp-C(H)H-P) ; 2,00 – 1,03 (28H ; m massifs larges ; 22H $-\text{P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_{11})_2 + 6\text{H} -\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$ et $-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$).

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 132,46 – 128,58 ($-\text{P}(\text{BH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 80,10 ppm (d ($^2J_{\text{C-P}} = 6,7$ Hz) ; Cq ferrocéniques) ; 79,22 (d ($^2J_{\text{C-P}} = 3,7$ Hz) ; Cq ferrocénique) ; 70,48 (Ct ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 69,98 (d ($^3J_{\text{C-P}} = 3,7$ Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 69,05 (d ($^3J_{\text{C-P}} = 1,8$ Hz) ; Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 65,87 (Ct ferrocénique ; Cp substitué) ; 33 – 14 (Cp-CH₂-P + Cyclohexyles).

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : 25,2 (pic large ; $\text{CH}_2-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Cy}_2$) ; 14,1 (pic large ; $\text{CH}_2-\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$)

II.2.13.3. Déprotection de L6p

L6p est déprotégé selon le protocole utilisé pour la déprotection de L5p, qui met en œuvre $\text{HBF}_4 \cdot \text{OMe}_2$ comme réactif (paragraphe II.2.6.3.).

Solide jaune

$M = 594$

Tf = non mesurable, décomposition avant fusion

$[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (0,80 ; HCCl_3)

Rendement = 59 %

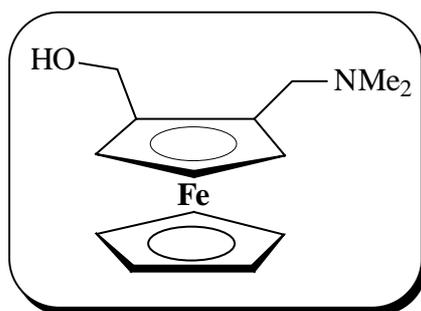
RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 7,52 – 7,27 (10H ; m ; $\text{CH}(\text{H})\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 4,14 (1H ; m ; H ferrocénique Cp substitué) ; 4,02 (5H ; s ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,86 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,77 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 3,24 (1H ; d ($J = 14,4$ Hz) ; $\text{CH}(\text{H})\text{-P}$) ; 3,16 (1H ; d ($J = 14,4$ Hz) ; $\text{CH}(\text{H})\text{-P}$) ; 2,51 (1H ; dd ($J = 15,2$ Hz ; $J = 1,7$ Hz) ; $\text{CH}(\text{H})\text{-P}$) ; 2,33 (1H ; dd ($J = 15,2$ Hz ; $J = 1,7$ Hz) ; $\text{CH}(\text{H})\text{-P}$) ; 1,87 – 1,08 (22H ; m massifs larges ; $\text{C}(\text{H})\text{H-P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$).

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$: CDCl_3

δ ppm : - 16,0 (Cp- $\text{CH}_2\text{-PPh}_2$) ; - 5,1 (Cp- $\text{CH}_2\text{-PCy}_2$).

II.2.14. (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl-méthanol (*R*-I34)



L'acétate de 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthyle (2,39 g ; ee = 82 % forme *R* synthétisé paragraphe II.2.11.) obtenu suite à la résolution enzymatique effectuée sur l'alcool racémique est dissous dans 134 mL d'éther de *t*-butyle et de méthyle. 10,74 g de lipases *CCL* (*Candida Cylindracea Lipase*) sont ajoutés ainsi que 4,8 mL de *n*-Butanol, puis le réacteur est bouché.

Le mélange thermostaté à 45°C est maintenu sous agitation (300 tr/min) durant 48 h. La solution est ensuite filtrée et le solvant évaporé sous pression réduite. Les deux produits sont alors séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'éluant : Ether de pétrole 1 / Ether diéthylique 8 / Triéthylamine 1, permet de récupérer l'ester non converti tandis que

l'alcool migre en présence du mélange : Acétate de méthyle 90 / Méthanol 5 / Triéthylamine 5.

(R)-2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol (R-I34)

Huile jaune

M = 273

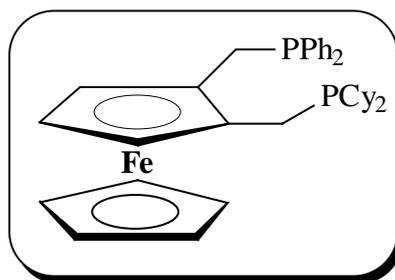
$[\alpha]_D^{20} = -34,8$ (1,06 ; HCCl_3)

ee > 98 % (déterminé par RMN en présence d'alcool de Pirkle et par HPLC chirale).

Rendement = 53 %

Caractéristiques spectroscopiques identiques à celles du composé racémique.

II.2.15. (R)-2-(dicyclohexylphosphinométhyl)ferrocényl-méthyl-diphénylphosphine (L7)

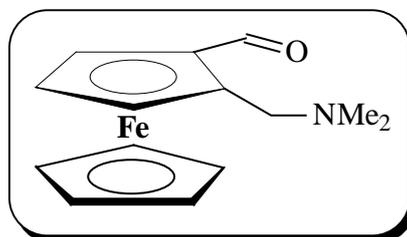


La synthèse de ce ligand, énantiomère de L6, ne peut s'effectuer correctement à partir de l'aminoalcool (*S*-I34) par simple inversion de l'ordre d'utilisation, précédemment établi, de la diphénylphosphine et de la dicyclohexylphosphine. Il est alors indispensable d'utiliser comme réactif initial l'aminoalcool (*R*-I34). Dans ce cas, le protocole expérimental précédent est applicable sans aucune modification.

L7 est donc synthétisé en reprenant les étapes décrites aux paragraphes II.2.12 et II.2.13 mais en partant de *S*-I34.

Les rendements et les propriétés des composés formés sont identiques à ceux précédemment exposés.

**II.2.16. (*R*)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocène
carbaldéhyde (*R*-I33)**



L'alcool (I-I34) énantio pur (565 mg ; 2,07 mmol) est solubilisé dans 15 mL de dichlorométhane, puis le ballon est placé à 0°C. 1,8 g (20,7 mmol) de dioxyde de manganèse sont alors ajoutés.

Le bain d'eau glacée est ensuite retiré puis la solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 3h.

La solution est filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

L'aldéhyde est séparé de l'alcool résiduel par colonne chromatographique de gel de silice (Ether de pétrole 3 / Ether diéthylique 6 / Triéthylamine 1).

Huile rouge

M = 271

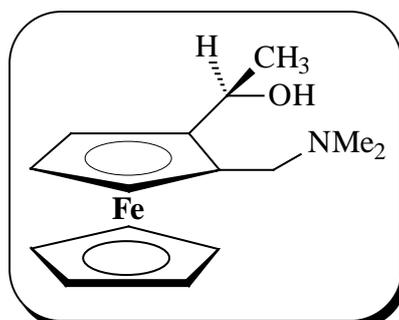
Rendement : 80 %

$[\alpha]_D^{20} = +21$ (1,0 ; HCCl_3)

ee > 98 %

Caractéristiques spectroscopiques identiques à celles du composé racémique (paragraphe II.2.9.).

**II.2.17. (*R,R*)-1-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-
éthanol (I36)**



273 mg (1,01 mmol) d'aldéhyde *R*-I33 sont placés sous azote dans un tube de Schlenk, puis sont dilués dans 10 mL de toluène anhydre. 2 mL de diéthylzinc à 1M dans l'heptane sont alors injectés goutte à goutte dans le réacteur.

La solution est acidifiée dès la fin de l'ajout par de l'acide chlorhydrique 1N. Après séparation, la phase aqueuse est neutralisée à l'aide de soude 1N. L'aminoalcool est ensuite extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 mL), puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite.

Huile jaune

$M = 287$

Rendement : 95 %

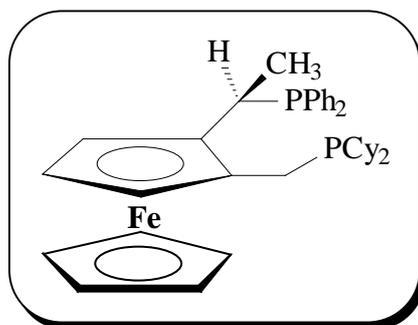
$[\alpha]_D^{20} = +43,4$ (1,0 ; HCCl_3)

ed > 98 %

RMN ^1H : CDCl_3

δ ppm : 4,97 (1H ; q ($^3J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz) ; Cp-CH(Me)OH) ; 4,22 (1H ; m ; H ferrocénique ; Cp substitué) ; 4,07 (2H ; m ; H ferrocéniques ; Cp substitué) ; 4,04 (5H ; H ferrocéniques ; Cp non substitué) ; 3,89 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,6$ Hz) ; Cp-C(H)HNMe₂) ; 2,75 (1H ; d ($^2J_{\text{H-H}} = 12,6$ Hz) ; Cp-C(H)HNMe₂) ; 2,15 (6H ; s ; Cp-CH₂N(CH₃)₂) ; 1,50 (3H ; d ($^3J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz) ; CpCH(CH₃)OH).

II.2.18. (*R,R*)-2-[1-(diphénylphosphino)éthyl]ferrocényl-méthyldicyclohexylphosphine (L8)



De même que pour L7, L8 ne peut être synthétisé en inversant simplement l'ordre d'utilisation de la diphénylphosphine et de la dicyclohexylphosphine, précédemment établi lors de la synthèse de L5. Le composé I3 ne peut alors servir de réactif de base et il convient de débiter la synthèse à partir du composé (I36) présentant les fonctions amine et alcool inversées par rapport à leur position sur I3.

Ainsi, le composé I36 est traité, dans un premier temps, par la diphénylphosphine comme décrit au paragraphe II.2.5., puis par la dicyclohexylphosphine selon le protocole décrit au paragraphe II.2.6..

La diphosphine L8p est obtenue sans difficulté après protection du produit brut issu de la seconde phosphinylation par complexation avec le borane. Toutefois, nous n'avons, pour l'heure, pas trouvé de méthode suffisamment efficace pour purifier parfaitement ce composé.

Les analyses RMN ^{31}P des bruts réactionnels contenant L8 et L8p sont données ci dessous, à titre indicatif.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$: CDCl_3

L8 brut

δ ppm : 5,2 (Cp-CH(Me)PPh₂) ; -8,8 (Cp-CH₂PCy₂) ; -27,8 (HPCy₂) ; -40,2 (traces ; HPPh₂)

L8p brut

δ ppm : 26,1 (pic large ; Cp-CH(Me)P(BH₃)Ph₂) ; 24,0 (Cp-CH₂P(BH₃)Cy₂) ; 17,4 (m large ; HP(BH₃)Cy₂).

III. Catalyse

III.1. Hydrogénation de cétones par Transfert

d'hydrogène

Protocole standard :

Toutes les manipulations sont réalisées sous atmosphère inerte d'azote, l'isopropanol utilisé est anhydre et l'agitateur magnétique est réglé sur 800 tr/min.

0,01 mmol de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ et 0,02 mmol (ou 0,04 mmol lorsque $L^*/[\text{Ru}] = 2$) de ligand sont introduites dans un tube de Schlenk et placées sous azote.

5 mL d'isopropanol, préalablement dégazés, dans un tube de Schlenk annexe, sont alors transférés à la canule dans le premier tube, puis le mélange est porté à 80°C et maintenu à cette température durant 20 minutes.

Dans un troisième tube de Schlenk sont introduits 2 mmol d'acétophénone, 0,25 mmol de dodécane et 14 mL d'isopropanol. Le mélange est ensuite dégazé.

Une fois les 20 minutes de chauffage à 80°C écoulées, La solution de $[\text{Ru}] + [L^*]$ est alors transférée à la canule sur la solution de substrat (troisième tube de Schlenk).

La réaction débute avec l'ajout de 1 mL d'une solution de potasse à 0,1 M dans l'isopropanol. Le mélange prend alors une coloration rouge orangé foncé. L'injection de potasse détermine le t_0 de la réaction.

Le suivi cinétique de la réaction est effectué par prélèvements successifs, à la canule, d'échantillons finalement neutralisés par ajout d'eau et d'éther diéthylique. La phase organique est analysée par chromatographie en phase gaz sur colonne chirale CHIRACYLDEX CB, en isotherme à 105°C, avec une pression de gaz vecteur de 75 kPa. Ceci nous permet de déterminer à la fois l'excès énantiomérique et la conversion (grâce au dodécane qui joue le rôle d'étalon interne).

Temps de rétention des composés :

- Substrat = Acétophénone

Programme = 105°C isotherme

3,2 min = Acétophénone ; 4,0 min = Dodécane ; 7,0 min = Alcool *R* ; 7,7 min = Alcool *S*

- Substrat = Propiophénone

Programme = 105°C isotherme

5,1 min = Propiophénone ; 4,0 min = dodécane ; 12,4 min = Alcool *R* ; 13,2 min = Alcool *S*

- Substrat = 4-Chloroacétophénone

Programme = 130°C isotherme

3,4 min = 4-Chloroacétophénone ; 1,9 min = dodécane ; 7,4 min = Alcool *R* ;

8,3 min = Alcool *S*

- Substrat = 4-Méthoxyacétophénone

Programme = 130°C isotherme

6,4 min = 4-Méthoxyacétophénone ; 1,9 min = dodécane ; 8,4 min et 8,8 min = Alcools

- Substrat = 2-Méthoxyacétophénone

Programme : 130°C isotherme

4,4 min = 2-Méthoxyacétophénone ; 1,9 min = dodécane ; 6,9 min et 7,3 min = Alcools

- Substrat = Tétralone

Programme = 130°C isotherme

6,4 min = Tétralone ; 1,9 min = dodécane ; 10,1 min = Alcool *S* ; 10,5 min = Alcool *R*

III.2. Hydrosilylation

III.2.1. Catalyse au Rhodium

4,1 mg de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0,010 mmol) et 0,011 mmol de ligand sont introduits dans un tube de Schlenk, puis placés sous azote. 1 mL de THF anhydre et dégazé est alors injecté, puis le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante durant 10 min.

1 mmol de dicétone, 2,5 mmol de diphenylsilane ainsi qu'un étalon interne, le dodécane sont ensuite injectés.

Le mélange est alors maintenu sous agitation (800 tr / min) et à -40°C .

La réaction est arrêtée par ajout de 50 mg de K_2CO_3 et 2 mL de méthanol.

Le suivi de la réaction est réalisé par chromatographie en phase gaz selon les conditions décrites pour l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène

III.2.2. Catalyse au cuivre

2 mg de CuF_2 (0,02 mmol, 1 mol %) et 0,02 mmol de ligand sont solubilisés dans 8 mL de toluène. Le mélange est alors agité durant 10 minutes.

2,4 mmol de phénylsilane et 2 mmol de dicétone sont alors ajoutés dans le mélange agité à 1000 tr / min. Le réacteur est ensuite simplement bouché pour le temps de la réaction.

L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie en phase gaz réalisée sur des échantillons hydrolysés par une solution d'HCl 1N. Les conditions d'analyse sont les mêmes que celles décrites pour l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène.

III.3. Heck asymétrique

0,06 mmol de ligand, 0,03 mmol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et 5 mL de THF anhydre sont agités, sous atmosphère d'azote, durant 30 min.

3 mmol de 2,3-dihydrofurane, 1 mmol de phényltriflate, 2 mmol de *N,N*-diisopropyléthylamine ainsi que 15 mg de dodécane (étalon interne) sont ensuite ajoutés, puis le mélange est maintenu sous azote et sous agitation pendant 3 jours.

En fin de réaction, 10 mL d'éther diéthylique sont ajoutés, puis la solution est filtrée sur Célite. Le filtrat est concentré sous vide. Le produit brut peut être purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (Ether de pétrole 4 / Ether diéthylique 1) pour donner le 2-phényl-2,3-dihydrofurane.

L'excès énantiomérique est déterminé par HPLC. La séparation est effectuée sur une colonne de type CHIRALCEL[®] OD, avec un mélange éluant Hexane 99 / *i*PrOH 1 et un débit de 0,5 mL / min. Les temps de rétention sont les suivants : 12,9 min = (*R*)-2-phényl-2,3-dihydrofurane ; 14,2 min = (*S*)-2-phényl-2,3-dihydrofurane.

III.4. Substitution Nucléophile Allylique

Synthèse du substrat : Acétate de 1,3-diphénylprop-2-ényle :

A une solution de trans-1,3-diphénylprop-2-énol (3g ; 14 mmol) et de DMAP (20 mg ; quantité catalytique) dans le dichlorométhane (20 mL) sont ajoutés 2,9 mL (21 mmol) de triéthylamine. 2,0 mL (21 mmol) d'anhydride acétique sont ensuite injectés goutte à goutte dans le mélange refroidi à 0°C.

La solution est agitée 15 min à température ambiante, puis diluée par adjonction de 20 mL de dichlorométhane et hydrolysée par ajout de 20 mL d'eau. La phase organique est lavée deux fois avec 50 mL de soude 1N, puis avec une solution saturée en chlorure de sodium.

Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite et une huile jaune clair est obtenue.

Rendement : 85 %

RMN ¹H : CDCl₃

δ ppm : 7,46-7,25 (10 H ; m ; aromatiques) ; 6,67 (1H ; d (³J_{H-H} = 15,6 Hz) ; H allyl) ; 6,48 (1H ; d (³J_{H-H} = 6,8 Hz) ; -CHOAc) ; 6,38 (1H ; dd (³J_{H-H} = 6,7 Hz ; ³J_{H-H} = 15,8 Hz) ; H allyl) ; 2,16 (3H ; s ; -CHOC(O)CH₃)

Protocole catalytique standard :

Dans un petit tube de Schlenk préalablement dégazé, est introduite (par pesée sous azote) 0,0125 mmol de [Pd(π-Allyl)Cl]₂.

0,03 mmol de ligand est introduit dans un second tube de Schlenk, puis le tube est dégazé. 1mL de dichlorométhane anhydre et dégazé est ensuite injecté.

Une fois le ligand solubilisé, le contenu de ce second tube est transféré à la canule sur le catalyseur. Le mélange est maintenu sous agitation une heure à température ambiante.

0,02 mmol de KOAc ainsi que 1 mmol de substrat (Acétate de 1,3-diphénylprop-2-ényle) sont introduites dans un troisième tube de Schlenk. Le mélange est alors dégazé, puis 3ml de dichlorométhane préalablement dégazé sont ajoutés.

Le mélange substrat, KOAc est transféré sur la solution catalytique, puis agité durant 10 min.

Passé ce délai, 3 mmol de malonate de diméthyle et 3 mmol de BSA sont finalement injectés dans le mélange réactionnel. La solution est maintenue sous agitation durant 15 h.

La réaction est arrêtée en laissant le mélange 10 min sous agitation à l'air libre, ce qui provoque la dégradation de l'espèce catalytique. Un lavage du brut réactionnel, préalablement dilué dans 5 ml de dichlorométhane, avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est aussi réalisé.

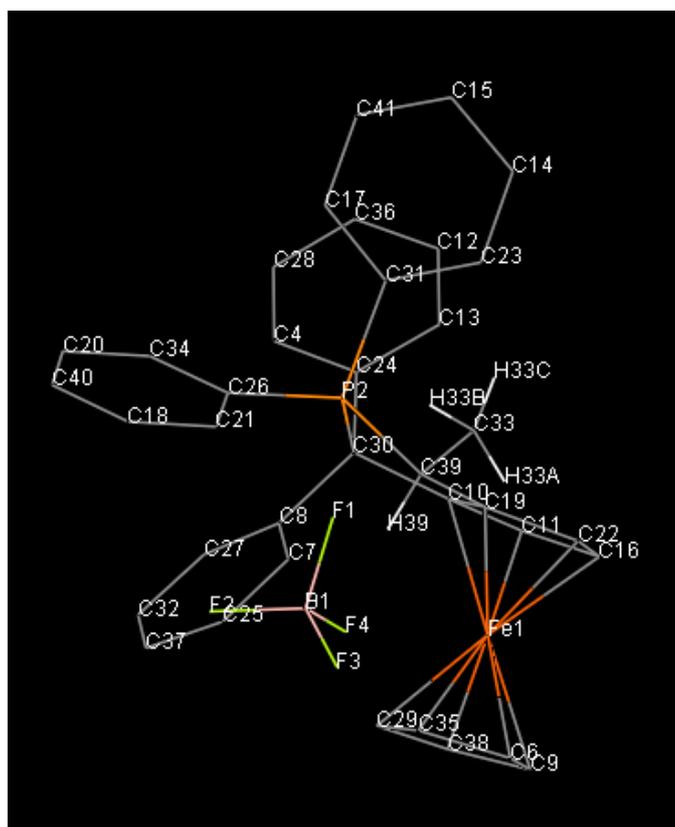
L'excès énantiomérique est déterminé par analyse HPLC sur une colonne chirale de type CHIRALPAK AD, avec un mélange éluant Hexane 90 / *i*PrOH 10 et un débit de 1 mL /

min. Les temps de rétention sont les suivants : 8,4 min = (*R*)-(1,3-diphénylprop-2-ényl)malonate de diméthyle ; 11,6 min = (*S*)-(1,3-diphénylprop-2-ényl)malonate de diméthyle.

ANNEXE

ANNEXE

Structure obtenue par RX pour le sel de phosphonium présenté figure II-6 page 122



Paramètres de la structure :

- Formule : $C_{37}H_{32}BF_4FeP$
- Masse molaire : $650,26 \text{ g.mol}^{-1}$
- Groupe d'espace : $P 2_1 2_1 2_1$
- Système cristallin : Orthorhombique
- Paramètres de maille : $a = 11.4993(15) \text{ \AA}$; $b = 14.5131(19) \text{ \AA}$; $c = 17.888(2) \text{ \AA}$
 $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; $\gamma = 90^\circ$
- Volume de la maille : $2985,34(7) \text{ \AA}^3$
- Z : 4
- T : 293 K
- F(000) : 1344
- Dimensions du cristal (mm) ; couleur : 0,50 x 0,10 x 0,08 ; jaune
- $\mu \text{ (mm}^{-1}\text{)} : 0,611$
- $\lambda \text{ (M}_0 \text{ K}\alpha) \text{ (\AA)} : 0,71073$
- $2,11 \leq \theta \leq 25$
- Qualité du Fit : 0,947

Longueurs de liaisons :

Atome 1	Atome 2	Longueur (Å)	Atome 1	Atome 2	Longueur (Å)
Fe1	C6	2.045	C17	C31	1.396
Fe1	C9	2.056	C17	C41	1.373
Fe1	C10	2.069	C18	H18	0.940
Fe1	C11	2.047	C18	C21	1.391
Fe1	C16	2.014	C18	C40	1.372
Fe1	C19	2.043	C19	C22	1.410
Fe1	C22	2.041	C19	C39	1.529
Fe1	C29	2.049	C20	H20	1.109
Fe1	C35	2.039	C20	C34	1.385
Fe1	C38	2.040	C20	C40	1.386
P2	C26	1.787	C21	H21	0.860
P2	C30	1.909	C21	C26	1.393
P2	C31	1.791	C22	H22	0.902
P2	C39	1.829	C23	H23	0.866
C4	H4	0.894	C23	C31	1.398
C4	C24	1.381	C24	C30	1.551
C4	C28	1.381	C25	H25	0.943
C6	H6	0.942	C25	C37	1.382
C6	C9	1.405	C26	C34	1.400
C6	C35	1.374	C27	H27	0.924
C7	H7	0.923	C27	C32	1.384
C7	C8	1.395	C28	H28	0.929
C7	C25	1.392	C28	C36	1.370
C8	C27	1.388	C29	H29	0.939
C8	C30	1.529	C29	C35	1.420
C9	H9	1.012	C29	C38	1.415
C9	C38	1.398	C32	H32	0.939
C10	C11	1.438	C32	C37	1.369
C10	C19	1.432	C33	H33A	0.918
C10	C30	1.519	C33	H33B	0.987
C11	H11	1.024	C33	H33C	0.886
C11	C16	1.405	C33	C39	1.540
C12	H12	0.935	C34	H34	0.968
C12	C13	1.371	C35	H35	0.868
C12	C36	1.387	C36	H36	0.773
C13	H13	0.956	C37	H37	1.020
C13	C24	1.394	C38	H38	0.929
C14	H14	0.858	C39	H39	0.965
C14	C15	1.382	C40	H40	0.984
C14	C23	1.383	C41	H41	0.942
C15	H15	0.910	B1	F1	1.397
C15	C41	1.384	B1	F2	1.373
C16	H16	0.801	B1	F3	1.364
C16	C22	1.415	B1	F4	1.404
C17	H17	0.948			

**TABLE DES
ILLUSTRATIONS**

TABLE DES ILLUSTRATIONS

PARTIE I : BIBLIOGRAPHIE GENERALE

Schéma I-1 : Ferrocène	6
Schéma I-2 : Acylation Friedel-Craft.....	7
Schéma I-3 : Ortholithiation.....	8
Schéma I-4 : Ferrocène et chiralité plane.....	9
Schéma I-5 : Chiralité plane et nomenclature	9
Schéma I-6 : Amine de Ugi (énantiomère (<i>R</i>))	10
Schéma I-7 : Ortholithiation diastéréosélective	11
Schéma I-8 : Substitution nucléophile en α d'un ferrocène	11
Schéma I-9 : hydrogénation de l'acide atropique	13
Schéma I-10 : Ligand CAMP.....	13
Schéma I-11 : hydrogénation des déshydroaminoacides	14
Schéma I-12 : Utilisation de la DIPAMP dans la synthèse de la L-DOPA [®]	15
Schéma I-13 : (<i>R</i>)-BINAP	15
Schéma I-14 : Applications industrielles des diphosphines	16
Schéma I-15 : PPFa	17
Schéma I-16 : BPPFA	17
Schéma I-17 : Ligands d'Hayashi et catalyse asymétrique	18
Schéma I-18 : Josiphos.....	18
Schéma I-19 : Josiphos et catalyse asymétrique	19
Schéma I-20 : Utilisation du ligand Josiphos dans une réaction d'addition 1,4.....	19
Schéma I-21 : Pigiphos	20
Schéma I-22 : Ligands cyclisés de Weissensteiner et Spindler	20
Schéma I-23 : TRAP	21
Schéma I-24 : Ligands TRAP et hydrogénation des α -acétamidoacrylates β,β' -disubstitués .	21
Schéma I-25 : Autres exemples d'utilisation des ligands TRAP	22
Schéma I-26 : Ligands 1,1'-disubstitués et catalyse asymétrique	23
Schéma I-27 : Ligands dérivés de la Taniaphos et hydrogénation asymétrique	24

Schéma I-28 : Autres ligands 1,1'-diphosphinylés	24
Schéma I-29 : Importance de la chiralité plane en catalyse : exemple d'une étude de Kagan .	25
Schéma I-30 : Applications industrielles des ligands de type Josiphos	26
Schéma I-31 : Application industrielle du ligand bppfoh	27
Schéma I-32 : Structures types les plus courantes	28
Schéma I-33 : Exceptions : aucun groupement chélatant directement lié au noyau ferrocénique.....	29
Schéma I-34 : Walphos	30
Schéma I-35 : Structures envisageables	31
Schéma I-36 : Structures de base proposées	32
Schéma I-37 : Synthèse des aminoalcools de type a.....	35
Schéma I-38 : Complexation d'un composé de type b1 sur un centre métallique.....	37
Schéma I-39 : Précurseur de type 1,1'-dicétone ferrocénique	38
Schéma I-40 : CBS	39
Schéma I-41 : Réduction sélective d'une cétone ferrocénique par les R. toruloides.....	40
Schéma I-42 : Lithiation spécifique des dérivés ferrocéniques dont la fonction amine est protégée par un BOC.....	41
Schéma I-43 : Amine de Ugi.....	42
Schéma I-44 : Schéma rétrosynthétique du procédé d'obtention du diastéréoisomère théoriquement minoritaire	43
Schéma I-45 : Chiralité plane et chiralité carbonée	44
Schéma I-46 : Molécules cibles	45

PARTIE II : SYNTHÈSE DES DIPHOSPHINES FERROCENIQUES

Schémas :

Schéma II-1 : Rappel des grands types de diphosphines ferrocéniques.....	49
Schéma II-2 : Synthèse du BPPFA	51
Schéma II-3 : Autres exemples de synthèses de ligands 1,1'-disubstitués	52
Schéma II-4 : Diphosphine de type II	52
Schéma II-4 : Exemple d'une méthode de gestion de la chiralité plane.....	53
Schéma II-5 : Schéma général des ligands de type III	54

Schéma II-6 : Principaux représentants des ligands de types III et IV	55
Schéma II-7 : Synthèse d'un ligand de type Josiphos	56
Schéma II-8 : Synthèse de la Pigiphos	58
Schéma II-9 : Essai de couplage avec la phénylphosphine	58
Schéma II-10 : Synthèse des ligands TRAP réalisée par Sawamura	59
Schéma II-11: Synthèse améliorée des ligands AlkylTRAP.....	61
Schéma II-12 : Ligands cycliques de Weissensteiner	63
Schéma II-13 : Composés de type V	64
Schéma II-14 : Synthèse du ligand de Fukuzawa	64
Schéma II-15 : Synthèse des ligands de Knochel et Watanabe.....	65
Schéma II-16 : Autre méthode de substitution.....	66
Schéma II-17 : Préparation d'une phosphine par substitution d'un méthoxy	67
Schéma II-18 : Quelques conditions de substitution utilisées par Weissensteiner	68
Schéma II-19 : Rappel des molécules cibles.....	70
Schéma II-20 : Voie de synthèse envisagée pour le ligand de référence L1	71
Schéma II-21 : Synthèse des acétates dans l'anhydride acétique pur.....	73
Schéma II-22 : Recherche d'une méthode optimale d'acylation.....	74
Schéma II-23 : Méthode de phosphinylation initialement envisagée	76
Schéma II-24 : Influence de la présence d'un substituant méthyle sur l'étape de phosphinylation	79
Schéma II-25 : Formation d'un sel de phosphonium.....	82
Schéma II-26 : Une explication possible de la formation préférentielle du sel de phosphonium	84
Schéma II-27 : Protection des phosphines par oxydation lors de la synthèse de l'EtTRAP-H	88
Schéma II-28 : Protection d'une phosphine ferrocénique sous forme de thiophosphine	89
Schéma II-29 : Exemple de protection d'une phosphine ferrocénique sous forme de phosphinoborane	90
Schéma II-30 : Exemple d'une synthèse de phosphores chiraux.....	91
Schéma II-31 : Réaction de protection de la diphosphine L1 par le borane	92
Schéma II-32 : Phosphinylation : analyse rétrosynthétique	94
Schéma II-33 : Formation des ions ferrocényliums	97
Schéma II-34 : synthèse d'amines et de nitriles à partir du carbocation isolé.....	98
Schéma II-35 : Analyse configurationnelle d'une réaction d'addition d'une phosphine sur un α -ferrocénycarbénium.....	100
Schéma II-36 : Etude des possibilités de racémisation pour notre molécule	103

Schéma II-37: Nouveau précurseur diacétylé	104
Schéma II-38 : Schéma réactionnel de la diacylation en deux étapes.....	105
Schéma II-39 : Synthèse de L1 à partir du diacétate (I5).....	106
Schéma II-40 : Schéma de synthèse envisagé pour la modification de la structure de référence	109
Schéma II-41 : Diastéréoisomère de L1	109
Schéma II-42 : Protection ortho de l'amine de Ugi	110
Schéma II-43 : Synthèse de l'aldéhyde silylé.....	111
Schéma II-44 : Déprotection de l'aldéhyde silylé (I7) par <i>t</i> -BuOK et DMSO.....	112
Schéma II-45 : Déprotection de l'aldéhyde silylé (I7) par le TBAF	113
Schéma II-46 : Synthèse de L2 depuis I9.....	113
Schéma II-47 : Synthèse du ligand L3	114
Schéma II-48 : Schéma de synthèse des phosphines avec modification de la chaîne latérale	115
Schéma II-49 : Schéma de synthèse envisagé pour l'introduction d'une chaîne latérale substituée par deux phényles.....	116
Schéma II-50 : Cycle catalytique envisagé pour expliquer l'action de Cu(OTf) ₂	118
Schéma II-51 : Synthèse de l'aminoacétate I13.....	118
Schéma II-52 : Acylation de l'aminoacétate I13	119
Schéma II-53 : Phosphinylation du mélange issu de l'acylation de I13.....	121
Schéma II-54 : Précurseur diméthylé envisagé.....	123
Schéma II-55 : Schéma rétrosynthétique envisagé pour la préparation de divers aminoalcools précurseurs	124
Schéma II-56 : Synthèse de l'aminoester (I14)	124
Schéma II-57 : Synthèse de l'aminoalcool I15	125
Schéma II-58 : Double acylation de l'aminoalcool I15 par la méthode classique en deux étapes	126
Schéma II-59 : Synthèse du dialcool I18	126
Schéma II-60 : Phosphinylation : synthèse de L4.....	127
Schéma II-61 : Structure de base des ligands possédant deux groupements phosphorés différents.....	130
Schéma II-62 : Méthode de phosphinylation dans le méthanol proposée par Hayashi.....	131
Schéma II-63 : Méthode de phosphinylation dans l'acétonitrile proposée par Watanabe.....	131
Schéma II-64 : Première méthode de phosphinylation envisagée.....	131
Schéma II-65 : Essai de phosphinylation de I4 réalisé dans le méthanol	132
Schéma II-66 : Analyse rétrosynthétique	134

Schéma II-67 : Schéma de synthèse envisagé avec protection de l'amine	135
Schéma II-68 : Schéma de synthèse envisagé pour la voie C	137
Schéma II-69 : Couplage de la chlorométhyldiphénylphosphine sur le cyclopentadiénylesodium.....	137
Schéma II-70 : Schéma rétrosynthétique de la voie D	139
Schéma II-71 : Schéma réactionnel envisagé utilisant une protection de type dithiane	141
Schéma II-72 : synthèse de l'aminophosphine I28	142
Schéma II-73 : Seconde étape de phosphinylation : synthèse de L5	143
Schéma II-74 : Suggestion d'une double utilisation de la méthode passant par le carbocation	145
Schéma II-75 : Réaction du phosphinoalcool I31 en présence de borane.....	146
Schéma II-76 : Synthèse des précurseurs ne possédant que la chiralité plane.....	147
Schéma II-77 : Estérification par l'acétate de vinyle	148
Schéma II-78 : Résolution enzymatique	149
Schéma II-79 : Synthèse du ligand L6	149
Schéma II-80 : Interverision des phosphines	150
Schéma II-81 : Aminoalcools "inversés"	151
Schéma II-82 : Synthèse de l'aminoalcool I36.....	152
Schéma II-83 : déprotection de L1p par la morpholine	153
Schéma II-84 : Tentative de clivage des dicyclohexylphosphinoboranes par la morpholine	154
Schéma II-85 : Déprotection de L3p en présence de HBF ₄ .OMe ₂	155

Tableaux :

Tableau II-1 : Déplacements chimiques en RMN 31P de quelques phosphines ferrocéniques	78
Tableau II-2 : Rendements de la synthèse d'amines et de nitriles réalisée à partir du carbocation isolé.....	98

Figures :

Figure II-1 : RMN 31P-{1H} du brut réactionnel de phosphinylation	77
Figure II-2 : RMN 1H du brut réactionnel de phosphinylation.....	80
Figure II-3 : Analyse électrospray du solide issu de la phase aqueuse	83
Figure II-4 : Analyse électrospray des composés issus de la phase organique	85
Figure II-5 : fragmentations sélectives du composé de m/z = 596.....	86

Figure II-6 : Figure obtenue par analyse de diffraction RX du sel de phosphonium..... 122

PARTIE III : APPLICATIONS DES DIPHOSPHINES EN CATALYSE ASYMETRIQUE

Schémas :

Schéma III-1 : Synthèse du Zyrtec®	159
Schéma III-2 : Addition d'un organoborane sur un aldéhyde	160
Schéma III-3 : Addition du diéthylzinc sur un aldéhyde	160
Schéma III-4 : Exemples de réactions d'hydrosilylation et d'hydroboration.....	161
Schéma III-5 : Réduction par hydrures d'aluminium	163
Schéma III-6 : a) Réduction asymétrique catalysée par une oxazaborolidine associée à un borane ; b) Etat de transition proposé.....	163
Schéma III-7 : Synthèse de la fluoxétine	164
Schéma III-8 : Utilisation d'une oxazaborolidine basée sur un aminoalcool ferrocénique pour la réduction de l'acétophénone	165
Schéma III-9 : Réduction de diverses cétones prochirales.....	166
Schéma III-10 : Structure d'un ligand de type PennPhos.....	168
Schéma III-11 : Hydrogénation de la t-butylméthylcétone.....	169
Schéma III-12 : (R)-DAIPEN.....	169
Schéma III-13 : Hydrogénation de cétone selon le procédé développé par Noyori.....	170
Schéma III-14 : Hydrogénation par transfert d'hydrogène : schéma général.....	171
Schéma III-15 : Mécanismes possibles pour le transfert d'hydrogène.....	172
Schéma III-16 : Cas des alcoolates d'aluminium : mécanisme concerté.....	172
Schéma III-17 : Réduction MPV énantiosélective réalisée en présence d'un inducteur à base de samarium complexé par un ligand chiral tridentate	173
Schéma III-18 : Catalyseur de Wilkinson : processus monohydrure passant par un alkoxyde	175
Schéma III-19 : Mécanisme monohydrure concerté	176
Schéma III-20 : Cycle catalytique pour un mécanisme "dihydrure"	177
Schéma III-21 : Etude de la racémisation réalisée par Noyori.....	179
Schéma III-22 : Racémisation : cas des ligands tétradentates.....	179
Schéma III-23 : Synthèse des espèces de type $[P_2^* RuBr_2]$	182

Schéma III-24 : Système catalytique modèle pour l'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène	187
Schéma III-25 : Réaction modèle utilisée pour tester les différents précurseurs ruthéniés ...	195
Schéma III-26 : Complexe ruthénié étudié par Bäckvall	202
Schéma III-27 : ligand utilisé dans les études de Nelson	202
Schéma III-28 : Cycle catalytique envisageable lorsque des diphosphines sont utilisées	204
Schéma III-29 : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par le [Rh]	205
Schéma III-30 : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par CuF_2 / BINAP	207
Schéma III-31 : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par un complexe [Rh] / L1 ...	207
Schéma III-32 : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par un complexe [Cu] / L1 ...	208
Schéma III-33 : Réaction de Heck : schéma général	209
Schéma III-34 : Réaction de Heck : cas des substrats dissymétriques	209
Schéma III-35 : Exemples de réactions de Heck utilisant la BINAP	210
Schéma III-36 : Réaction de Heck mise en œuvre en présence notre ligand L1	211
Schéma III-37 : Principe de la SNa	212
Schéma III-38 : SNa et synthèse de dérivés métallo-céniques chiraux	213
Schéma III-39 : Différence du mode d'attaque du complexe palladié selon le type de nucléophile	214
Schéma III-40 : SNa : réaction modèle	215
Schéma III-41 : Quelques exemples d'excellents excès énantiomériques obtenus en SNa avec des ligands diphosphorés	215

Tableaux :

Tableau III-1 : Hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène catalysée par les complexes de type $[\text{P}_2^*\text{Ru}(\text{Met})_2]$	181
Tableau III-2 : Hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène catalysée par les complexes de type $[\text{P}_2^*\text{RuBr}_2]$	182
Tableau III-3 : Hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par un complexe rhodié	184
Tableau III-4 : Hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par des complexes Iridium / diphosphines	185
Tableau III-5 : Résultats catalytiques pour hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène réalisée en présence des ligands synthétisés	189
Tableau III-6 : Influence de la chiralité plane et de la chiralité centrale : résultats des tests catalytiques avec les ligands L1, L2, L5 et L6	192

Tableau III-7 : Résultats catalytiques pour l'hydrogénation de l'acétophénone réalisée en présence de différents précurseurs ruthéniés et du ligand L1	195
Tableau III-8 : Etude de l'influence de la température et de la quantité de ligand.....	197
Tableau III-9 : Hydrogénation de divers substrats dans les conditions optimisées	199
Tableau III-10 : Hydrosilylation de cétones en présence de CuF_2 / BINAP.....	207

Figures :

Figure III-1 : Etude des différents ligands synthétisés : hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrogène	188
Figure III-2 : Etude de l'influence de la chiralité plane et de la chiralité centrale	193
Figure III-3 : Etude de l'influence de la température et de la quantité de ligand	197
Figure III-4 : Hydrogénation de divers substrats dans les conditions optimisées.....	199

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE I : BIBLIOGRAPHIE GENERALE

- ¹ T.J. Kealy, P.L. Pauson, *Nature* **1951**, 168, 1039 – 1040.
- ² J. *Organomet. Chem* **2001**, 637 - 639, 1 – 875.
- ³ A. Togni, T. Hayashi, in *Ferrocenes*, Weinheim : VCH, 1995.
- ⁴ Ch. Elschenbroich, A. Salzer, in *Organometallics*, Weinheim : VCH, 1992.
- ⁵ R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whitig, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3458 – 3459.
- ⁶ J. Wright, L. Frambes, P. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 476, 215 – 217.
- ⁷ D. Slocum, B. Rockett, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1241 – 1246.
- ⁸ K. Schlögl, *Top. Stereochem.* **1967**, 1, 39 – 91.
- ⁹ D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389 -5393.
- ¹⁰ G. W. Gokel, D. Marquarding, I. K. Ugi, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3052 – 3058.
- ¹¹ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. young, J. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.*, **1966**, 1711 – 1732.
- ¹² W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 22, 1445 – 1446.
- ¹³ L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 942.
- ¹⁴ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1, 10 – 11.
- ¹⁵ a. B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, O. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946 – 5952 ; b. W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106 – 112.
- ¹⁶ a. H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 10, 481 ; b. H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429 – 6433 ; c. H. B. Kagan, N. Langlois, T.P. Dang, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353 – 365.
- ¹⁷ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932 – 7934.
- ¹⁸ W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029 – 3069.
- ¹⁹ H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, 221, 119 – 143.
- ²⁰ T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 4405 – 4408.
- ²¹ T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 7 – 12.
- ²² Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405 – 6406.
- ²³ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijiani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062 – 4066.
- ²⁴ M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 21, 3552 – 3557.
- ²⁵ P. Barbaro, A. Togni, *Organometallics.* **1995**, 14, 3570 – 3573.
- ²⁶ P. Barbaro, C. Bianchini, A. Togni, *Organometallics* **1997**, 16, 3004 – 3014.
- ²⁷ T. Sturn, L. Xiao, W. Weissensteiner, *Chimia*, **2001**, 55, 688 – 693.
- ²⁸ M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, 2, 593 – 596.
- ²⁹ M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9602 – 9603 .
- ³⁰ R. Kuwano, S. Okuda, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3499 – 3503.
- ³¹ R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7614 – 7615.
- ³² R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 485 – 496.
- ³³ M. Sawamura, M. Sudoh, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3309 – 3310.
- ³⁴ a. J. J. Almerna Perea, A. Börner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8073 – 8076 ; b. J. J. Almerna Perea, M. Lotz, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 375 – 384 ; c. J. Kang, J. H. Lee, S. H. Ahn, J. S. Choi, *Tetrahedron Letters.* **1998**, 39, 5523 – 5526.
- ³⁵ a. T. Hayashi, A. Yamamoto, M. Hojo, Y. Ito, *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1989**, 8, 495 – 496 ; b. J. Khang, J. H. Lee, J. S. Choi, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 33 – 35.
- ³⁶ K. Tappe, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 15, 91 – 102.
- ³⁷ D. Xiao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 3425 – 3428.
- ³⁸ U. Berens, M. J. Burk, A. Gerlach, W. Hems, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1981 – 1984.
- ³⁹ a. F. Maienza, F. Spindler, M. Thommen, B. Pugin, A. Mezzetti, *Chimia* **2001**, 55, 694 – 698 ; b. U. Nettekoven, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, M. Widhalm, A. L. Spek, M. Lutz, *J. Org. Chem.* **1999**,

- 64, 3996 – 4004 ; c. F. Maienza, M. Würle, P. Steffanut, A. Mezzetti, F. Spindler, *Organometallics* **1999**, *18*, 1041 – 1049.
- ⁴⁰ G. Argouarch, O. Samuel, H. B. Kagan, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2885 – 2891.
- ⁴¹ T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101 – 3118.
- ⁴² S. Fukuzawa, D. Tsuchiya, K. Sasamoto, K. Hirano, M. Ohtaguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2877 – 2883.
- ⁴³ M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8991 – 8994.
- ⁴⁴ L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950 – 968.
- ⁴⁵ T. Höcher, S. Blaurock, E. Hey-Hopkins, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1174 – 1180.
- ⁴⁶ T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160 – 164.
- ⁴⁷ a. S. Bastin, J. Brocard, L. Pelinski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7303 – 7307 ; b. S. Bastin, F. Agbossou-Niedercorn, J. Brocard, L. Pelinski, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 2399 – 2408.
- ⁴⁸ a. A. Patti, M. Lotz, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 3375 – 3380 ; b. A. Tarraga, P. Molina, D. Curiel, D. Bautista, *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, *13*, 1621 – 1628.
- ⁴⁹ R. M. Bellanca, G.P. Clancy, P.T. Gomes, A. N. Martins, L. H. Rees, L.H. Green, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *640*, 93 – 112.
- ⁵⁰ F. W. Knobloch, W. H. Rauscher, *J. Polym. Sci.* **1961**, *54*, 651 – 656.
- ⁵¹ P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117 – 2188 ; P. Knochel, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 2 (Eds.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1995**.
- ⁵² G. G. A. Balavoine, G. Doisneau, T. Fillebeen-Kahn, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *412*, 381 – 382.
- ⁵³ L. Veum, H. Brouard, P. Meffre, M. Larchevêque, D. Buisson, E. Demousseau, R. Azerad, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 4055 – 4059.
- ⁵⁴ J. M. Chong, L. S. Hegedus, *Organometallics* **2004**, *23*, 1010 – 1014.
- ⁵⁵ D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389 – 5393.
- ⁵⁶ I. R. Butler, W. R. Cullen, S. J. Rettig, *Organometallics* **1986**, *5*, 1320 – 1328

PARTIE II : SYNTHÈSE DES DIPHOSPHINES FERROCENIQUES

- ¹ T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashime, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 1138 – 1151.
- ² M. Lotz, T. Ireland, J. J. Almerna Perea, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 1839 – 1842.
- ³ A. Ohno, M. Yamane, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 2495 – 2502.
- ⁴ M. J. Burk, M. F. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9363 – 9366.
- ⁵ A. Marinetti, F. Labrue, J.-P. Genêt, *Synlett* **1999**, *12*, 1975 – 1977.
- ⁶ F. Maienza, M. Würle, P. Steffanut, A. Mezzetti, F. Spindler, *Organometallics* **1999**, *18*, 1041 – 1049.
- ⁷ G. Argouarch, O. Samuel, O. Riant, J.-C. Daran, H. B. Kagan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2893 – 2899.
- ⁸ K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637 – 5646.
- ⁹ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062 – 4066.
- ¹⁰ A. Togni, G. Rihs, R. E. Blumer, *Organometallics*, **1992**, *11*, 613 – 321.
- ¹¹ A. Togni, R. Häusel, *Synlett*, **1990**, *10*, 633 – 635.
- ¹² P. Barbaro, A. Togni, *Organometallics* **1995**, *14*, 3570 – 3573.
- ¹³ P. Barbaro, C. Bianchini, A. Togni, *Organometallics* **1997**, *16*, 3004 – 3014.
- ¹⁴ M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 593 – 596.
- ¹⁵ M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1994**, *33*, 111.
- ¹⁶ R. Kuwano, M. Sawamura, S. Okuda, T. Asai, Y. Ito, M. Redon, A. Krief, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2807 – 2822.
- ¹⁷ M. Sawamura, H. Hamashima, M. Sugawara, R. Kuwano, Y. Ito, *Organometallics* **1995**, *14*, 4549 – 4558.
- ¹⁸ R. Kuwano, T. Uemura, M. Saitoh, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1327 – 1330.
- ¹⁹ T. Sturm, W. Weissensteiner, *Organometallics* **2002**, *21*, 1766 – 1774.
- ²⁰ A. Mernyi, C. Kratki, W. Weissensteiner, M. Widhalm, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *508*, 209 – 218.
- ²¹ E.M. Cayuela, L. Xiao, T. Sturm, B. R. Manzano, F. A. Jalon, W. Weissensteiner, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 861 – 869.

- ²² H. Wally, U. Nettekoven, W. Weissensteiner, A. Werner, M. Widhalm, *Enantiomer* **1997**, *2*, 441.
- ²³ T. Höcher, S. Blaurock, E. Hey-Hawkins, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1174 – 1180.
- ²⁴ S. Fukuzawa, D. Tsuchiya, K. Sasamoto, K. Hirano, M. Ohtaguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2877 – 2883.
- ²⁵ a. L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950 – 968 ; b. M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8991 – 8994.
- ²⁶ T. Ireland, J. J. Almerna Perea, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1457 – 1460.
- ²⁷ M. Lotz, T. Ireland, K. Tappe, P. Knochel, *Chirality* **2000**, *12*, 389 – 395.
- ²⁸ L. Xiao, R. Kitzler, W. Weissensteiner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912 – 8919.
- ²⁹ B. Delavaux-Nicot, Y. Guari, R. Mathieu, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 489, C87.
- ³⁰ S. Picart-Goetgheluck, O. Delacroix, L. Maciejewski, J. Brocard, *Synthesis* **2000**, *10*, 1421 – 1427.
- ³¹ G. W. Gokel, D. Marquarding, I. K. Ugi, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3052 – 3058.
- ³² R. Sebesta, S. Toma, M. Salisova, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *4*, 692 – 695.
- ³³ T. Fukuda, A. Takehara, N. Haniu, M. Iwao, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 4083 – 4091.
- ³⁴ A. Ohno, M. Yamane, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 2495 – 2502.
- ³⁵ M. Woltersdorf, R. Kranich, H-G. Schmalz, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7219 – 7230.
- ³⁶ G. J. Dawson, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 2535 – 2546.
- ³⁷ N. J. Goodwin, W. Henderson, B. K. Nicholson, *Inorg. Chim. Acta.* **1999**, *295*, 18 – 24.
- ³⁸ K. L. Marsi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4724 – 4729.
- ³⁹ T. Coumbe, N. J. Lawrence, F. Muhammad, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 625 – 628.
- ⁴⁰ P. Stepnicka, I. Cisarova, *Organometallics* **2003**, *22*, 1728 – 1740.
- ⁴¹ S. R. Gilbertson, C. W. Chang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8424 – 8431.
- ⁴² U. Nettekoven, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, M. Widhalm, A. L. Spek, M. Lutz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3996 – 4004.
- ⁴³ a. H. Brisset, Y. Gourdel, P. Pellon, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4523 – 4526 ; b. D. Moulin, C. Darcel, S. Jugé, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 4729 – 4743.
- ⁴⁴ L. Routaboul, J. Chiffre, G. G. A. Balavoine, J.-C. Daran, E. Manoury, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637 - 639, 364 – 371.
- ⁴⁵ C. Darcel, E. B. Kaloun, R. Merdès, D. Moulin, N. Riegel, S. Thorimbert, J. P. Genêt, S. Jugé, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 333 – 343.
- ⁴⁶ E. A. Hill, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3840 – 3846.
- ⁴⁷ E. A. Hill, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4216 – 4221.
- ⁴⁸ A. Togni, T. Hayashi, in *Ferrocenes* (Weinheim: VCH, 1995), 188 – 190.
- ⁴⁹ S. Allenmark, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *4*, 371 – 374.
- ⁵⁰ G. Ortaggi, R. Marcec, *Gazz. Chim. Ital.* **1979**, *109*, 13 – 17.
- ⁵¹ V. I. Boev, A. V. Dombrovskii, *Zh. Obshch. Khim.* **1980**, *50*, 2520 – 2525.
- ⁵² S. Allenmark, K. Kalen, A. Sandblom, *Chem. Scr.* **1975**, *7*, 97 – 101.
- ⁵³ T. D. Turbitt, W. E. Watts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 182 – 183.
- ⁵⁴ L. Brassat, B. Ganter, C. Ganter, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2148 – 2153.
- ⁵⁵ J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83 – 134.
- ⁵⁶ C. J. Richards, D. Hibbs, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4215 – 4218.
- ⁵⁷ U. Englert, B. Ganter, M. Käser, E. Klinkhammer, T. Wagner, A. Salzer, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 523 – 528.
- ⁵⁸ X. Lu, G. Chen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12539 – 12546.
- ⁵⁹ I. R. Butler, W. R. Cullen, S. J. Rettig, *Organometallics* **1986**, *5*, 1320 – 1328.
- ⁶⁰ L. Xiao, W. Weissensteiner, K. Mereiter, M. Widhalm, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2206 – 2214.
- ⁶¹ D. Broggini, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2518 – 2522.
- ⁶² X. Hu, H. Chen, H. Dai, X. Hu, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 2073 – 2080.
- ⁶³ A. F. Cunningham Jr., *Organometallics* **1994**, *13*, 2480 – 2485.
- ⁶⁴ M. Watanabe, S. Araki, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2218 – 2224.
- ⁶⁵ S. Chandrasekhar, T. Ramachander, M. Takhi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3263 – 3266.
- ⁶⁶ P. A. Procopiou, S. P. D. Baugh, S. S. Flack, G. G. A. Inglis, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2342 – 2347.
- ⁶⁷ K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4413 – 4414.
- ⁶⁸ E. Vedejs, S. T. diver, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3358 – 3359.
- ⁶⁹ J. Iqbal, R. R. Srivastava, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2001 – 2007.
- ⁷⁰ A. X. Li, T. S. li, T.-H. Ding, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1389 – 1390.
- ⁷¹ P. Saravanan, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2611 – 2614.
- ⁷² Z.-Y. Tang, Y. Lu, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 297 – 300.
- ⁷³ A. Kasahara, T. Izumi, H. Watabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 957 – 958.

- ⁷⁴ W. R. Cullen, E. B. Wickenheiser, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 705 -707.
- ⁷⁵ C. Wei-liang, Z. Jin, C. Xi-rong, S. Fa-qun, Z. Jing-chang, *Beijing Huagong Daxue Xuebao* **2000**, *27*, 94 – 97.
- ⁷⁶ C. Charrier, F. Mathey, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *27*, 2407 – 2410.
- ⁷⁷ K-P. Langhans, O. Stelzer, N. Weferling, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 995 – 999.
- ⁷⁸ H. Plenio, D. Burth, R. Vogler, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1405 – 1409.
- ⁷⁹ S. B. Wilkes, I. R. Butler, A. E. Underhill, M. B. Hursthouse, D. E. Hibbs, K. M. Abdul Malik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 897 – 903.
- ⁸⁰ M. Ogasawara, K. Yoshida, T. Hayashi, *Organometallics* **2001**, *20*, 3913 – 3917.
- ⁸¹ D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231 – 237.
- ⁸² X. Lu, G. Chen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12539 – 12546.
- ⁸³ G. Nicolosi, A. Patti, M. Piatelli, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1275 – 1280.
- ⁸⁴ a. L. Mc Kinstry, T. Livinghouse, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7655 – 7666 ; b. J. M. Longmire, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1725 – 1728.

PARTIE III : APPLICATIONS DES DIPHOSPHINES EN CATALYSE ASYMETRIQUE

- ¹ E. J. Corey, J. O. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906 – 1908.
- ² U.S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401 – 404.
- ³ S. Bastin, J. Brocard, L. Pelinski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7303 – 7307.
- ⁴ M. Wills, H. Tye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1109 – 1132.
- ⁵ a. Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887 – 9888. ; b. Y. Uozumi, S-Y. Lee, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7185 – 7188.
- ⁶ a. T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426 – 3428, b. M. Sato, N. Miyama, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 231 – 234, J. Zhang, ; B. Lou, G. Guo, L. Dai, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1670 – 1672.
- ⁷ I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis* ; VCH: New York **2000**.
- ⁸ a. T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974 – 5976, b. R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *51*, 1922.
- ⁹ a. S. Itsuno, *Organic Reactions*, A. Paquette et al., Eds. , Wiley: New York **1998**, *52*, Chap. 2, 395 ; b. K. Harada, T. Manegumi, *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Flemmings Eds., Pergamon: Oxford, U. K. **1991**, *8*, 139.
- ¹⁰ a. R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717 – 6725 ; b. R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129 – 3131.
- ¹¹ a. S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870 – 1877 ; b. J. Deter, J. Frazier, G. Staten, M. Staszak, L. Weigel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7101 – 7104.
- ¹² a. C. H. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley-Interscience: New York **1975** ; b. M. M. Midland, D. C. Mc Dowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *1002*, 867 ; c. P.V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, B. Gong, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1075 – 1086.
- ¹³ J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2742.
- ¹⁴ E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986 – 2012.
- ¹⁵ J. C. Caille, M. Bulliard, B. Laboue, *Informations Chimie*, juin **1995**, 369, 133 – 136.
- ¹⁶ A. W. Douglas, D. M. Tschaen, R. A. Reamer, Y. J. Shi, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 1303 – 1308.
- ¹⁷ E.J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5207 – 5210.
- ¹⁸ L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950 – 968.
- ¹⁹ T. Brunin, J. Cabou, S. Bastin, J. Brocard, L. Péliniski, *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, *13*, 1241 – 1243.
- ²⁰ E. Didier, B. Loubinoux, G.M. Ramos Tombo, G. Rihs, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4941 – 4958.
- ²¹ a. G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 785 – 788 ; b. M. Masui, T. Shioiri, *Synlett* **1997**, 273 – 274.
- ²² a. W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, *22*, 1445 – 1446; b. L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 941.
- ²³ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1711.
- ²⁴ W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3029 – 3069.
- ²⁵ T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1971**, *10*, 481.

- ²⁶ a. T. Okhuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *9*, 2675 – 2676 ; b. T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417 – 10418.
- ²⁷ Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1998**, *37*, 1100 – 1103.
- ²⁸ T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Doucet, T. Pham, M. Kozawa, K. Murata, E. Katayama, T. Yokozawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529- 13530.
- ²⁹ R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40 – 73.
- ³⁰ T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086 – 1087.
- ³¹ a. G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051 – 1069 ; b. M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 2045 – 2061.
- ³² a. H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 221; b. A. Verley, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1925**, *37*, 537 ; c. W. Pöndorf, *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138.
- ³³ C. F. De Grauw, J. A. Peters, H. van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007 – 1017.
- ³⁴ a. S. Gladiali, G. Mestroni, *Transition Metals for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm Eds., Wiley-VCH: Weinheim 1998, 97 – 119.
- ³⁵ D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagné, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800 – 9801.
- ³⁶ X. M. Hu, R. M. Kellogg, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **1996**, *115*, 410.
- ³⁷ a. B. Knauer, K. Krohn, *Liebigs Ann.* **1995**, 677 ; b. K. Krohn, B. Knauer, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **1996**, *115*, 140.
- ³⁸ D. Morton, D. J. Cole-Hamilton, I. D. Utuk, M. Paneque-Sosa, M. Lopez-Poveda, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, *3*, 489 – 495.
- ³⁹ O. Pàmies, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *23*, 5052 – 5058.
- ⁴⁰ R. L. Chowdhury, J. E. Bäckvall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *16*, 1063 – 1064.
- ⁴¹ Y. Sasson, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1887 - 1896.
- ⁴² K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 207 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285.
- ⁴³ A. Aranyos, G. Csajnyik, K. J. Szabo, J. E. Bäckvall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 351 – 352.
- ⁴⁴ S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562 – 7563.
- ⁴⁵ J.-X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1996**, *15*, 1087 – 1089.
- ⁴⁶ U. Matteoli, P. Frediani, M. Bianchi, C. Botteghi, S. Gladiali, *J. Mol. Catal.* **1981**, *12*, 265 – 319.
- ⁴⁷ M. Bianchi, U. Matteoli, G. Menchi, P. Frediani, S. Pratesi, F. Piacenti, C. Botteghi, *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *198*, 73 – 80.
- ⁴⁸ J. P. Genêt, S. Mallart, C. Pinel, S. Jugé, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 43 - 46.
- ⁴⁹ J.-P. Genêt, V. Ratovelomanana, C. Pinel, *Synlett* **1993**, *7*, 478 – 480.
- ⁵⁰ J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M. C. Cano De Andrade, S. Darses, C. Galopin, J. A. Laffite, *Tetrahedron: Asymm* **1994** *5*, 675 – 690.
- ⁵¹ P. Barbaro, C. Bianchini, A. Togni, *Organometallics*, **1997**, *16*, 3004 – 3014.
- ⁵² a. R. Spogliarich, J. Kaspar, M. Graziani, F. Morandini, O. Piccolo, *J. Catal.* **1985**, *94*, 292 – 296 ; b. R. Spogliarich, G. Zassinovich, J. Kaspar, M. Graziani, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *306*, 407 – 412.
- ⁵³ a. R. Spogliarich, G. Zassinovich, J. Kaspar, M. Graziani, *J. Mol. Catal.* **1982**, *16*, 359 – 361 ; b. H. W. Krause, A. K. Bhatnagar, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 265 – 267.
- ⁵⁴ M. Saburi, M. Ohnuki, M. Ogasawara, T. Takahashi, Y. Uchida, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5783 5786.
- ⁵⁵ J. Cabou, J. Brocard, L. Pelinski, *Synlett* **2004**, Soumis.
- ⁵⁶ P(Ph)₃ : angle de cône = 145 , pK_A = 2,73 ; P(Cy)₃ : angle de cône = 170 , pK_A = 9,70.
- ⁵⁷ a. Y. Arikawa, M. Ueoka, K. Matoba, Y. Nishibayashi, M. Hidai, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 163 – 168 ; b. Y. Nishibayashi, I. Takei, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics* **1999**, *18*, 2291 – 2293 ; T. Sammakia, E. L. Stangeland, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104 – 6105.
- ⁵⁸ K. Y. Ghebreyessus, J. H. Nelson, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *669*, 48 – 56.
- ⁵⁹ R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931 – 7944.
- ⁶⁰ a. H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics*, **1991**, *10*, 500 – 508.
- ⁶¹ a. R. Kuwano, T. Uemura, M. Saitoh, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1327 – 1330 ; b. R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* 5239 – 5242.
- ⁶² a. I. Ojima, M. Nihonyanagi, Y. J. Nagai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, *16*, 938 ; b. I. Ojima, T. Kogure, M. Nihonyanagi, Y. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3506 ; c. I. Ojima, T. Kogure, M. Nihonyanagi, Y. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3722 ; d. R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, *2*, 38 – 39 ; e. W. Dumont, J. C. Poulin, T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8295 – 8299.

- ⁶³ a. Y. Nishibayashi, I. Takei, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics*, **1998**, *17*, 3420 – 3422 ; b. C. Moreau, C. G. Frost, B. Murrer, *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 5617 – 5620 ; c. G. Zhu, M. Terry, X. Zhang, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 97 – 101.
- ⁶⁴ H. Mimoum, J. Y. De St Laumer, L. Giannini, R. Scorpelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158 – 6166.
- ⁶⁵ H. Brunner, W. Miehl, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *275*, C17.
- ⁶⁶ B. H. lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779 – 8789.
- ⁶⁷ S. Sirol, J. Courmarcel, N. Mostefai, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111 – 4113.
- ⁶⁸ R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 485 – 496.
- ⁶⁹ M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371 – 7395.
- ⁷⁰ a. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518 – 5526 ; b. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581 ; c. R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320 – 2322.
- ⁷¹ N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449 – 7476.
- ⁷² M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1 – 15.
- ⁷³ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417 – 1419.
- ⁷⁴ a. F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumoto, T. Hayashi, E. Nishioka, K. Yanagi, K. Moriguchi, *Organometallics* **1993**, *12*, 4188 – 4196 ; b. F. Ozawa, Y. Kobatake, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2505 – 2508.
- ⁷⁵ S. E. Gibson, H. Ibrahim, C. Pasquier, V. M. Swamy, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1455 – 1458.
- ⁷⁶ B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395 – 422.
- ⁷⁷ J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387 – 4388.
- ⁷⁸ B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649 – 1651.
- ⁷⁹ J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907 – 1911.
- ⁸⁰ T. Suzuka, M. Kawatsura, A. Okada, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 511 – 515.
- ⁸¹ A. J. Blacker, M. L. Clark, M. S. Loft, M. F. Mahon, M. E. Humpries, j. M. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 353 – 360.
- ⁸² B. Bartels, C. Garcia - Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2569 – 2586.
- ⁸³ O. Belda, C. Meberg, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 159 – 167.
- ⁸⁴ R. Prétôt, G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035 – 1040.
- ⁸⁵ C. Amatore, G. Meyer, L. Mottier, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 466 – 473.
- ⁸⁶ U. Nettekoven, M. Widhalm, H. Kalchhauser, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 759 – 770.
- ⁸⁷ W.-P. Deng, S. L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Y. H. You, W. Xia, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6508 – 6519.

Les ligands ferrocéniques chiraux constituent l'une des plus grandes classes d'auxiliaires chiraux utilisés en catalyse asymétrique.

Nous décrivons, ici, la synthèse d'un nouveau groupe de diphosphines ferrocéniques. Ces ligands, dans lesquels les deux groupements phosphorés sont portés par les chaînes latérales greffées en positions 1 et 2 sur le noyau ferrocénique, sont synthétisés à partir de *N,N*-diméthylaminoéthylferrocène optiquement pur.

Ces ligands ferrocéniques ont ensuite été testés en catalyse asymétrique. Parmi les réactions envisagées, l'hydrogénation de cétones prochirales par transfert d'hydrogène, a particulièrement retenu notre attention. Cette réaction de formation d'alcools secondaires chiraux est catalysée par le ruthénium, en présence d'isopropanol comme donneur d'hydrogène.

A notre connaissance, cette étude constitue l'un des premiers exemples d'obtention d'un excès énantiomérique non négligeable (64 %) dans une telle réaction avec des diphosphines pour ligand.

Synthesis of a New Class of Optically Pure Ferrocenyl Ligands

Application in Homogeneous Asymmetric Catalysis

Chiral ferrocenyl compounds are recognized as one of the most important class of auxiliaries used in organometallic asymmetric catalysis.

We describe here the synthesis of novel optically pure 1,2-disubstituted ferrocenyl diphosphines. These ligands, in which the two phosphino groups are carried by lateral chains of the ferrocene, are synthesized from optically pure *N,N*-dimethylaminoethylferrocene.

These ferrocenyl ligands are then tested in asymmetric catalytic reactions. Among them, ruthenium-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation from 2-propanol to prochiral ketones in basic conditions is an efficient method for the preparation of chiral secondary alcohols and is of great interest for us.

To our best knowledge, this study represents one of the first example of substantial ee (64 %) obtained for this reaction using diphosphines as ligand.

MOTS CLES

Ferrocène

Diphosphines

Ligands Chiraux

Synthèse asymétrique

Catalyse asymétrique

Transfert d'hydrogène