

N° d'ordre : 3769

# **THESE**

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

Par

**Eddy MAERTEN**

**SYNTHESE DIRECTE DE CETONES ARYLPYRIDINIQUES  
PAR COUPLAGE CARBONYLANT D'HALOGENOPYRIDINES  
CATALYSE PAR DES SYSTEMES  
PALLADIUM-CARBENE N-HETEROCYCLIQUES  
ET REDUCTION ASYMETRIQUE DES CETONES.**

Soutenue le 09 décembre 2005 devant la commission d'examen :

M.	A.	MORTREUX	Président
M.	C.	CLAVER	Rapporteur
M.	J.-F.	CARPENTIER	Rapporteur
M.	F.	AGBOSSOU-NIEDERCORN	Examineur
M.	Y.	CASTANET	Directeur

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Catalyse de Lille, UMR CNRS 8010, de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, section homogène dirigée par le Professeur André Mortreux. Je lui adresse toute ma reconnaissance pour les enseignements qu'il m'a prodigués et la confiance qu'il m'a témoignée. Il me fait l'honneur de présider le jury.

Je remercie très vivement Madame Carmen Claver, Professeur à l'Université de Tarragone, et Monsieur Jean-François Carpentier, Professeur à l'Université de Rennes, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger.

J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur Yves Castanet, Professeur à l'Université de Lille 1, pour son encadrement, les nombreuses discussions que nous avons pu avoir, les conseils apportés tout au long de ce travail, ainsi que pour les encouragements qu'il m'a témoigné.

Je tiens à remercier également Francine Agbossou-Niedercorn, Directeur de Recherches au CNRS et Isabelle Suisse, Maître de Conférences, pour leurs connaissances et expériences qui m'ont été d'une aide précieuse durant mon passage au laboratoire.

Je tiens également à remercier mes voisins de paillasse, les maîtres de conférences Sylvain Pellegrini et Mathieu Sauthier pour leur aide, leur disponibilité ainsi que pour la bonne ambiance qui a régné durant ces années.

J'adresse également le témoignage de mon amitié à l'ensemble de mes collègues, permanents ou de passage, ma pensée va plus particulièrement à Olivier Coutelier, Jérôme Keldenich et Jérôme Gromada qui garderont comme moi un excellent souvenir de ces années passées ensemble et qui ont fait de cette période une aventure humaine tant dans le laboratoire qu'en dehors. Sans oublier Régis, Renata, Olivelchemist, Roby, Dorothee, Nicolas, David, Virginie, Ruben, Rie, Samuel, Mustapha, Thérèse, Lucien, Sophie, Lydie, Estelle, Audrey, Hélène, Catherine, Christophe, Philippe... et aux lensois Jérôme, Laurent et Loïc.

Merci aussi à tous mes amis proches et "potes de Fac" : Aurélie, Cédric, Piccadilly, Flo, Katleen, Ben, Perrine, Manue, Vincent, Emilie, Marilyne, Sebastian, Claire, Virginie, Sophie, Yann, Aurélie, Chloée...

Enfin je ne saurais terminer sans l'extrême gratitude et les remerciements les plus sincères à ma famille et à mes parents, qui m'ont permis de mener à bien ces études, pour leur soutien et leur présence...

---

**SOMMAIRE**

<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>1ERE PARTIE : .....</b>	<b>11</b>
<b>COUPLAGES CARBONYLANTS CATALYSES AU PALLADIUM.....</b>	<b>11</b>
<b>CHAPITRE I :.....</b>	<b>13</b>
<b>REACTION DE SUZUKI CARBONYLANTE ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>13</b>
<b>1. REACTIVITE DES DERIVES CHLORES. ....</b>	<b>15</b>
1.1. Chlorures d'aryles activés. ....	15
1.2. Chlorures d'aryles non activés. ....	21
<b>2. REACTIONS DE CARBONYLATION. ....</b>	<b>31</b>
2.1. Couplage carbonylant.....	31
2.2. Carbonylation en présence d'un nucléophile. ....	32
<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>37</b>
<b>CHAPITRE II : .....</b>	<b>39</b>
<b>SYNTHESE DE CETONES ARYLPYRIDINIQUES.....</b>	<b>39</b>
<b>1. RESULTATS PRELIMINAIRES. ....</b>	<b>39</b>
<b>2. BROMOPYRIDINES .....</b>	<b>41</b>
2.1. Influence du solvant. ....	41
2.2. Influence de la base. ....	42
2.3. Influence de la pression de CO. ....	43
2.4. Précurseur catalytique. ....	44
<b>3. CHLOROPYRIDINES.....</b>	<b>45</b>
3.1. Influence de la température. ....	45
3.2. Précurseurs catalytiques .....	47
3.3. Nature du ligand. ....	47
3.4. Rapport Ligand : Pd .....	53
3.5. Influence de la pression de CO .....	54
3.6. Influence de la qualité du solvant.....	55
3.7. Influence de la position de l'halogène.....	56
<b>4. REACTIVITE DES DIHALOGENOPYRIDINES.....</b>	<b>58</b>
4.1. 2,3-dichloropyridine.....	58
4.2. 2,5-dichloropyridine.....	59
4.3. 2,6-dihalogénopyridine. ....	59
4.4. 3,4-dichloropyridine.....	60
<b>5. DEGRADATION DU SYSTEME CATALYTIQUE.....</b>	<b>61</b>
<b>6. CATALYSEURS PREFORMES.....</b>	<b>64</b>
<b>7. INFLUENCE DES PROPRIETES DE L'ACIDE BORONIQUE. ....</b>	<b>70</b>
7.1. Synthèses d'acides boroniques.....	70
7.2. Evaluation en catalyse. ....	73
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>77</b>
<b>CHAPITRE III : REACTION DE STILLE CARBONYLANTE .....</b>	<b>79</b>
<b>1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE. ....</b>	<b>79</b>
1.1. Couplage de Stille. ....	79
1.1.1. Mécanisme. ....	79
1.1.2. Substrats chlorés.....	80
1.2. Couplage de Stille carbonylant. ....	83
1.2.1. Mécanisme. ....	83

---

1.2.2. Halogénures d'aryles.....	84
<b>2. RESULTATS.....</b>	<b>85</b>
2.1. Tributylphénylétain.....	86
2.2. Tributylpyridylétain.....	87
2.3. Tributylvinylétain.....	88
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>89</b>
<b>2EME PARTIE : .....</b>	<b>90</b>
<b>REDUCTION ASYMETRIQUE DE CETONES PYRIDINIQUES.....</b>	<b>90</b>
<b>CHAPITRE IV : HYDROGENATION ENANTIOSELECTIVE.....</b>	<b>92</b>
<b>1. SYNTHESE D'ALCOOLS OPTIQUEMENT ACTIFS. ....</b>	<b>93</b>
<b>2. SYNTHESE ASYMETRIQUE. ....</b>	<b>93</b>
2.1. Formation de liaison C-C.....	93
2.2. Formation de liaison C-O.....	95
2.3. Réduction asymétrique de cétones.....	96
<b>3. HYDROGENATION ASYMETRIQUE.....</b>	<b>100</b>
3.1. Réduction par transfert d'hydrogène.....	100
3.2. Réduction par l'hydrogène moléculaire.....	104
3.2.1. Evolution des systèmes d'hydrogénation.....	104
3.2.2. Cétones aromatiques.....	107
3.2.3. Cétones hétéroaromatiques.....	111
<b>4. SYNTHESE DES REACTIFS. ....</b>	<b>112</b>
4.1. Préparation du catalyseur.....	112
4.2. Synthèse des cétones.....	113
<b>5. SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE D'ALCOOLS PYRIDINIQUES. ....</b>	<b>114</b>
5.1. Synthèse de racémiques.....	114
5.2. Mise au point.....	116
5.3. <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> {(S)-DAIPEN}{(S)-BINAP}]......	119
5.4. <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> {(S)-DAIPEN}{(S)- <i>p</i> TolBINAP}]......	119
5.5. <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> {(S)-DAIPEN}{(S)-XylBINAP}]......	120
<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>121</b>
<b>CHAPITRE V : DETERMINATION DE CONFIGURATION ABSOLUE.....</b>	<b>123</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>123</b>
<b>1. AGENTS CHIRAUX DERIVATISANTS. ....</b>	<b>124</b>
1.1. Description de la méthode.....	124
1.2. Caractéristiques de l'auxiliaire chiral.....	126
1.3. Spectres RMN des dérivés.....	126
1.4. Importance de l'équilibre conformationnel.....	128
<b>2. METHODES BASEES SUR LA DOUBLE DERIVATISATION. ....</b>	<b>129</b>
2.1. Acide méthoxytrifluorométhylphényle acétique (MTPA).....	129
2.1.1. RMN du <sup>19</sup> F.....	130
2.1.2. RMN du <sup>1</sup> H.....	130
2.1.3. RMN du <sup>13</sup> C.....	131
2.1.4. Application et limites.....	132
2.2. Acide méthoxyphénylacétique (MPA).....	133
2.2.1. Modèle classique pour les esters MPA.....	133
2.2.2. Analyse conformationnelle.....	134
2.2.3. MPA contre MTPA.....	137
2.2.4. Nouveaux analogues du MPA : effet des modifications structurales.....	138
2.2.5. Effet de la température sur les spectres RMN des esters MPA.....	139
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>139</b>

---

<b>3. ATTRIBUTION DES CONFIGURATIONS DES ALCOOLS PYRIDINIQUES. ....</b>	<b>140</b>
3.1. Synthèse des esters. ....	140
3.2. Test préalable. ....	140
3.3. Attributions de configurations sur les bruts réactionnels. ....	143
3.4. Bilan de la méthode. ....	150
3.5. Modélisation moléculaire. ....	152
3.5.1. Calculs de énergies des conformères syn et antipériplanaire. ....	152
3.5.2. Evaluation de la barrière de rotation. ....	154
3.6. Conclusion. ....	154
<b>CONCLUSION GENERALE :</b> .....	<b>158</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>161</b>
<b>1. GENERALITES</b> .....	<b>161</b>
1.1. Solvants et produits. ....	161
1.1.1. Solvants. ....	161
1.1.2. Gaz. ....	161
1.1.3. Produits.....	162
1.2. Matériel expérimental. ....	162
1.3. Techniques d'analyse .....	163
1.3.1. La RMN.....	163
1.3.2. La spectrométrie de masse. ....	164
1.3.3. Chromatographie .....	164
1.3.4. Point de fusion.....	165
<b>2. SYNTHESSES INITIALES.</b> .....	<b>165</b>
2.1. Substrats halogénés. ....	166
2.2. Synthèses des acides boroniques.....	168
2.2.1. Via le lithien. ....	168
2.2.2. Via le magnésien. ....	169
2.2.3. Via hydroboration. ....	169
2.3. Sels d'imidazolium.....	170
2.3.1. Formation de la diimine. ....	170
2.3.2. Synthèse du sel d'imidazolium. ....	171
2.4. Précurseurs Catalytiques. ....	172
2.4.1. Synthèse de {Pd[P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> }. ....	172
2.4.2. Synthèse de Pd(IPr) <sub>2</sub> .....	172
2.4.3. Synthèse de [PdClallyl] <sub>2</sub> .....	172
2.4.4. Synthèse de [PdClallylNHC]. ....	173
2.4.5. Synthèse des catalyseurs d'hydrogénation. ....	175
<b>3. CARBONYLATION</b> .....	<b>176</b>
3.1. Réaction et traitement.....	176
3.2. Caractéristiques des produits de réaction. ....	177
<b>4. HYDROGENATION ASYMETRIQUE</b> .....	<b>183</b>
4.1. Réaction et traitement.....	183
4.2. Synthèse des racémiques et séparation HPLC. ....	184
4.3. Caractéristiques des produits de réaction. ....	184
<b>5. SYNTHESSES DES ESTERS.</b> .....	<b>188</b>
5.1. Réaction et traitement.....	188
5.2. Caractéristiques des produits de réaction. ....	188
<b>ANNEXES</b> .....	<b>190</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>195</b>

## Abréviations

Anal.	Analyse élémentaire
atm	atmosphère
BBN	borabicyclo[3,3,1]nonane
CO	monoxyde de carbone
conv	conversion
COD	1,5-cyclooctadiène
CPG	Chromatographie en Phase Gaz
Cy	cyclohexyle
d	doublet
dba	dibenzylidèneacétone
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCU	dicyclohexyle urée
dd	doublet dédoublé
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
dt	doublet de triplet
ee	excès énantiomérique
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
IMesHCl	Chloro-1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
<i>i</i> Pr	isopropyl
IPrHCl	Chloro-1,3-bis-(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	<i>Infra</i> -rouge
m	multiplet
MPA	acide méthoxyphénylacétique
MPV	Meerwein-Ponndorf-Verley
MTPA	acide méthoxytrifluorométhylphénylacétique
MS	Spectrométrie de Masse
HR MS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
NMP	N-méthylpyrrolidine
nd	non déterminé
OAc	acétate
OTf	triflate
ppm	partie par million
q	quadruplet
qt	quintuplet
Réf	référence
Rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	singulet
SIMesHCl	Chloro-1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
t	triplet
t. a.	température ambiante
THF	tétrahydrofuranne

## **INTRODUCTION**

Le monoxyde de carbone a été découvert à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, mais il n'a été utilisé à grande échelle qu'à partir des années 1920 lors de l'industrialisation des premiers procédés catalytiques en particulier en Allemagne. De fait, compte tenu de sa faible réactivité intrinsèque, l'utilisation de catalyseurs, le plus souvent organométallique, s'avère nécessaire pour son activation. Cependant, son abondance ainsi que son faible coût font de lui un candidat idéal pour la synthèse de produits de base de la chimie organique, comme le démontre les nombreux procédés industriels dans lesquels il est impliqué depuis les années soixante-dix. Citons pour exemple les procédés Monsanto et Eastman Kodak pour la synthèse respective de l'acide acétique et de l'anhydride acétique.

Ces applications industrielles ne représentent néanmoins qu'un aperçu des possibilités offertes par les réactions de carbonylation. En effet, de nombreux types de substrats peuvent être utilisés en carbonylation, faisant de cette réaction un outil puissant et polyvalent pour les chimistes organiciens.<sup>1</sup>

Par exemple, la carbonylation d'halogénures d'aryles, de vinyles... permet d'aboutir à de nombreuses classes de composés tels que : les aldéhydes, les cétones, les acides, les esters, les amides, les chlorures d'acide... (Schéma 1).

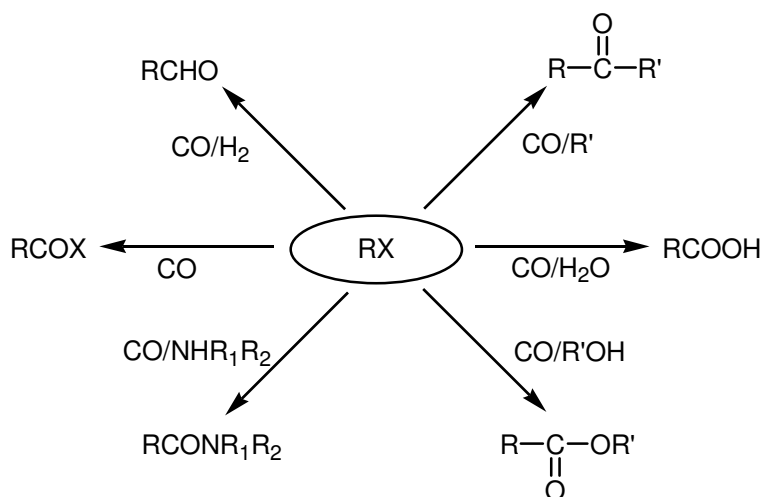


Schéma 1

Cependant, jusqu'à récemment, la limitation majeure de ces processus de carbonylation impliquant ces halogénures résidait dans la faible réactivité des chlorures, qui d'un point de

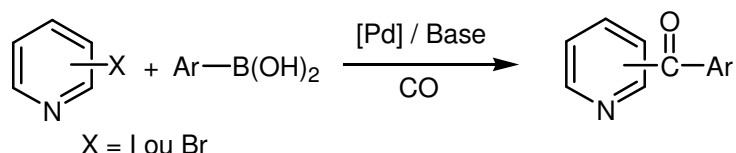
<sup>1</sup> H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation*, Plenum Press, New York and London, **1991**.



vue coût et disponibilité sont des substrats beaucoup plus attractifs que leurs homologues bromés, iodés et triflates.<sup>2</sup> Ainsi, par exemple, si l'association traditionnelle palladium-triarylphosphine catalyse efficacement la carbonylation des dérivés iodés, bromés et de certains chlorures d'aryle activés (par exemple les chlorures en position benzyliques ou encore des chlorures d'aryles portant des groupes électroattracteurs), ce n'est pas le cas pour les chlorures d'aryles en général.

Toutefois, depuis la fin des années 90, des progrès majeurs ont permis l'utilisation de dérivés chlorés non activés dans des réactions de formation de liaison carbone-carbone catalysées au palladium (réactions de Suzuki, Stille, Heck...). Ainsi l'utilisation de ligands encombrés et très électrodonneurs tels que les phosphines encombrées ou les carbènes N-hétérocycliques a permis l'obtention de catalyseurs efficaces dans des conditions douces et variées.

Dans ce contexte, il a été récemment montré que le couplage carbonylant d'iodo et de bromopyridines avec les acides arylboroniques (version carbonylante de la réaction de Suzuki) permettait d'accéder de façon simple (une étape) à des cétones arylpyridiniques avec de bons rendements après optimisation des conditions expérimentales (Schéma 2).<sup>3</sup>



**Schéma 2**

Or, ce motif pyridinique se retrouve dans de très nombreuses classes de médicaments, de produits vétérinaires ou de composés agrochimiques et les cétones arylpyridiniques peuvent être à la base de la synthèse de nombreuses molécules actives dans ces domaines comme l'illustre le schéma suivant (Schéma 3).

<sup>2</sup> a) T. A. Weil, L. Cassar, M. Foa, *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Ed. I. Wender et P. Pino, Wiley Interscience, New York, **1977**, vol. 2, p 517. b) J. Gauthier-Lafaye, R. Perron, *Industrial Applications of Homogeneous Catalysis*, Ed. F. Petit et A. Mortreux, D. Reidel Publishing Co., Dordrecht, **1988**, p 19. c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, J. Wiley & Sons, Tokyo, **1995**, p 188.

<sup>3</sup> Samuel COUVE-BONNAIRE, *Synthèse de dérivés pyridiniques fonctionnalisés – cétones, cétoamides et cétoesters – par réaction de carbonylation de précurseurs halogénés*, Thèse n° 3015, Université de Lille1, **2001**.

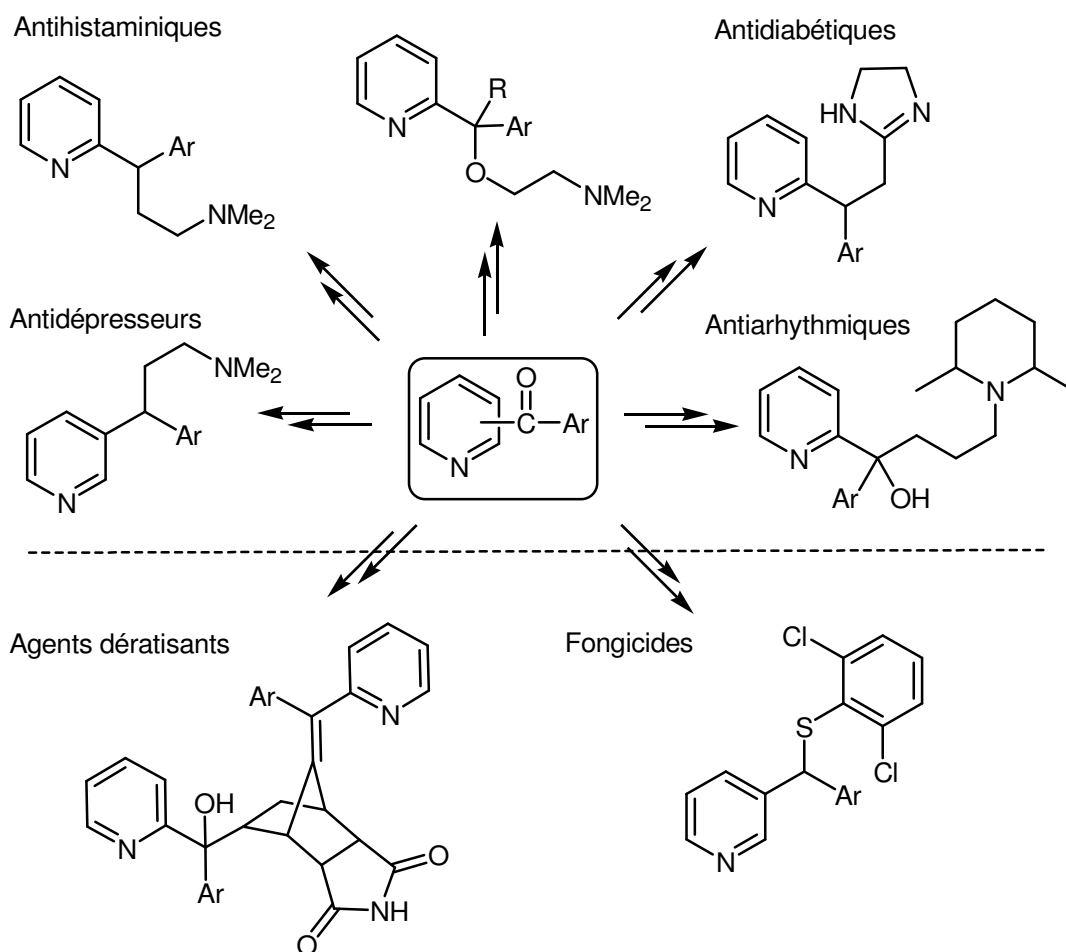


Schéma 3

Toutefois les systèmes catalytiques initialement mis au point pour effectuer ces couplages carbonylants se sont avérés inefficaces vis à vis des chloropyridines.

Compte tenu de l'intérêt des aroylpyridines, le premier objectif de ce travail a été de chercher à étendre ce couplage carbonylant aux dérivés pyridiniques chlorés à la lumière des résultats récents d'activation des chlorures lors de couplage direct.

De plus, il apparaît (Schéma 3) que de nombreuses molécules cibles possèdent un carbone asymétrique en alpha de la pyridine. Dans ces conditions, ayant en main de nombreuses cétones pyridiniques, nous avons envisagé d'effectuer leur hydrogénation asymétrique grâce à l'hydrogène moléculaire.

**1ERE PARTIE :**

**COUPLAGES CARBONYLANTS CATALYSES AU  
PALLADIUM.**

**CHAPITRE I :**

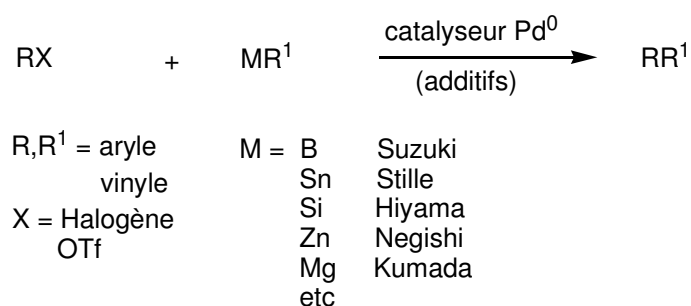
**REACTION DE SUZUKI CARBONYLANTE**

**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

**CHAPITRE I :**  
**REACTION DE SUZUKI CARBONYLANTE ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.**

## Introduction

Les réactions de couplage carbonylant que nous avons étudiées sont un cas particulier des réactions de formation de liaison carbone-carbone. Pendant le dernier quart du 20<sup>e</sup> siècle, les catalyseurs au palladium sont apparus comme des outils extrêmement puissants pour induire ce type de réactions selon le schéma réactionnel général suivant (Schéma 4).<sup>4</sup>



**Schéma 4** : Réaction de couplage carbone-carbone.

Les nombreuses publications dont font l'objet les couplages au palladium s'étendent de domaines qui vont de la synthèse organique aux sciences des matériaux. La popularité de ces couplages se justifie par leur tolérance envers de nombreux groupes fonctionnels, permettant leur utilisation dans la synthèse de molécules hautement fonctionnalisées.

Jusqu'à récemment, dans la quasi-totalité des publications concernant les couplages catalysés au palladium, seuls les dérivés bromés, iodés et des triflates étaient utilisés. Les dérivés chlorés étant très peu communs en dépit du fait que parmi les halogénures, les chlorures sont indubitablement la classe la plus importante de part leur faible coût et leur présence dans une large variété de substrats.<sup>5</sup> Malheureusement, leur réactivité est très faible dans les conditions classiques employées pour les dérivés bromés, iodés ou triflates.<sup>6</sup>

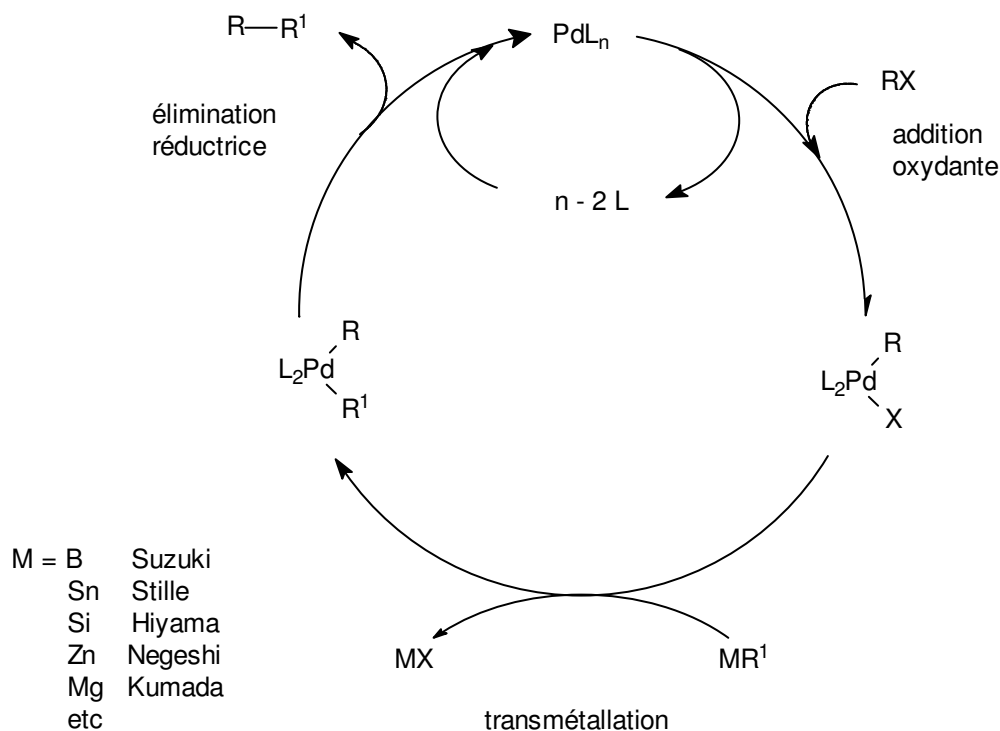
Cette faible réactivité des chlorures est habituellement attribuée à la force de la liaison C-Cl (énergie de dissociation pour Ph-X : Cl = 96 kcal.mol<sup>-1</sup> ; Br = 81 kcal.mol<sup>-1</sup> ; I = 65 kcal.mol<sup>-1</sup>),<sup>3</sup>

<sup>4</sup> F. Diederich, P. J. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reaction, Wiley-VCH, **1998**.

<sup>5</sup> V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047.

<sup>6</sup> Exemple de chlorure d'aryle transformé en iodure permettant la réaction de couplage de Suzuki, J. M. Lovell, J. A. Joule, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1209.

ce qui les rend peu disposés à effectuer l'addition oxydante sur des complexes du  $\text{Pd}^0$ , l'étape initiale rendue critique pour ces réactions de couplage (Schéma 5).<sup>7</sup>



**Schéma 5 :** Mécanisme général pour les réactions de couplages catalysés au palladium

Toutefois, des progrès remarquables ont été accomplis depuis quelques années dans le développement de ces réactions, rendant possible le couplage d'une large de gamme de dérivés chlorés.

Dans ce mémoire, même si ces avancées concernent toutes les réactions énumérées dans le Schéma 1, nous nous focaliserons sur les dernières découvertes réalisées dans le cadre des couplages directs et carbonylants de Suzuki, qui nous intéressent plus particulièrement, tout en revenant sur les études préliminaires qui ont permis ces avancées.<sup>8,9</sup>

<sup>7</sup> P. Fitton, E. A. Rick *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287.

<sup>8</sup> R. Stürmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3307.

<sup>9</sup> a) T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4726. b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

## 1. Réactivité des dérivés chlorés.

Parmi les réactions de couplage au palladium, la réaction de Suzuki des halogénures et triflates d'aryles et de vinyles se présente comme l'une des plus importantes<sup>4,9b,10</sup> et a déjà été appliquée industriellement pour la production de composés tel que, par exemple, le Losartan®, un médicament antiarythmique de Merck.<sup>11</sup> La popularité de cette réaction est liée à de nombreux facteurs, tels que la commercialisation d'un grand nombre d'acides boroniques, leur nature non toxique ainsi que leur stabilité à l'air, à l'humidité et à la température. De plus les sous produits borés ne présentent pas non plus de toxicité et peuvent être facilement séparés des produits désirés.

## 1.1. Chlorures d'aryles activés.

Comme pour d'autres réactions catalysées au palladium, certains chlorures d'aryles, plus particulièrement les chlorures d'aryles appauvris en électrons, donc activés pour l'étape d'addition oxydante, se sont révélés être des substrats acceptables pour la réaction de Suzuki à l'aide de triarylphosphines habituelles. De même, le couplage d'hétéroaryles azotés, comme les chloropyridines, peut souvent être réalisé dans ces mêmes conditions.<sup>12</sup> Cette réactivité est d'autant plus importante que bon nombre d'hétérocycles azotés chlorés (en comparaison avec les hétérocycles bromés ou iodés) sont disponibles dans le commerce. L'un des premiers exemples de réaction de Suzuki sur un hétérocycle chloré a été décrit par Gronowitz et al. qui ont étudié le couplage de la 2,4-dichloropyrimidine avec l'acide 2-thienylboronique, et démontré que le chlore en position 4 était plus réactif que celui en position 2 (Schéma 6).<sup>13</sup>

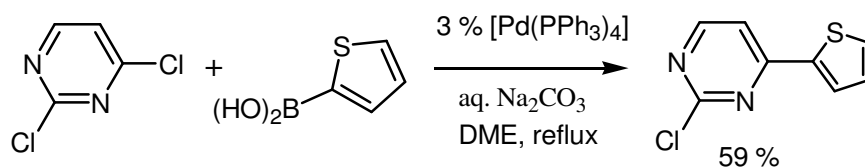


Schéma 6

<sup>10</sup> Pour les revues voir : a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147. b) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 263.

<sup>11</sup> G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151.

<sup>12</sup> revue : V. N. Kalinin, *Synthesis* **1992**, 413.

<sup>13</sup> a) A. J. Cocuzza, F. W. Hobbs, C. R. Arnold, D. R. Chidester, J. A. Yarem, S. Culp, L. Fitzgerald, P. J. Gilligan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1057. b) J. M. Schomaker, T. J. Delia, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7125. c) Y. Gong, H. W. Pauls, *Synlett* **2000**, 82.

Par la suite, la plupart des hétérocycles azotés chlorés a été utilisé dans la réaction de Suzuki en présence de palladium incluant les pyridines,<sup>14</sup> quinoléines,<sup>15</sup> quinazolines,<sup>16</sup> phénantrolines,<sup>17</sup> pyrazolo[1,5a]-pyrimidines,<sup>18</sup> pyrrolopyrimidines,<sup>16</sup> purines<sup>19</sup>...

L'utilisation du couplage de Suzuki pour obtenir la 2-phenyl-3-aminopyridine, un intermédiaire clé dans la synthèse de la 2-phenyl-3-aminopiperidine à partir d'un hétérocycle chloré a été récemment décrite.<sup>20</sup> Le couplage direct de la 2-chloro-3-aminopyridine avec l'acide phényle boronique n'a pas été possible, cependant le problème a pu être résolu en protégeant la fonction amine, permettant d'obtenir le produit désiré à grande échelle (>100 g) avec un très bon rendement (Schéma 7).

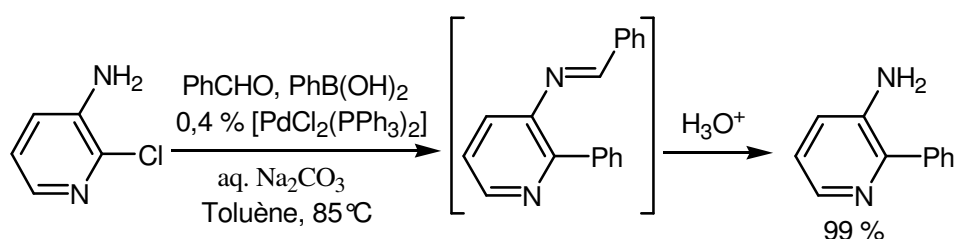


Schéma 7

Durant ces dix dernières années, plusieurs exemples de couplages de Suzuki concernant des chlorures d'aryles appauvris en électrons (activés) mais ne contenant pas d'hétéroatome ont aussi été rapportés, et quelques résultats représentatifs sont résumés dans le tableau suivant :

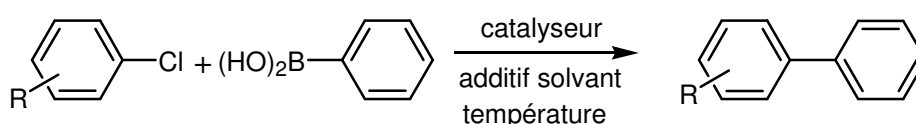


Schéma 8

<sup>14</sup> a) M. Ishikura, T. Ohta, M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4755. b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3325.

<sup>15</sup> N. M. Ali, A. McKillop, M. B. Mitchell, R. A. Rebelo, P. J. Wallbank, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8117.

<sup>16</sup> V. G. Chapouland, J. Audoux, N. Ple, A. Turck, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9005.

<sup>17</sup> G. B. Bates, D. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 267.

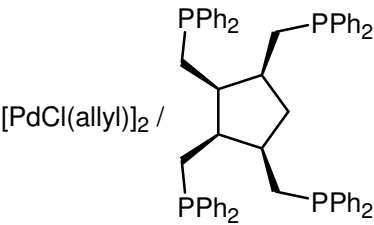
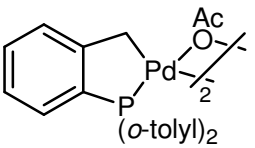
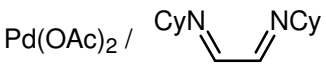
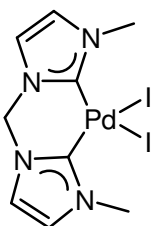
<sup>18</sup> T. Shiota, T. Yamamori, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 453.

<sup>19</sup> a) M. Havelkova, M. Hocek, M. Cesnek, D. Dvorak, *Synlett* **1999**, 1145. b) M. Havelkova, D. Dvorak, M. Hocek, *Synthesis* **2001**, 1704.

<sup>20</sup> S. Caron, S. S. Massett, D. E. Bogle, M. J. Castaldi, T. F. Braish, *Org. Process Rev. Dev.* **2001**, 5, 254.



Tableau 1

Entrée	R	Catalyseur	Conditions	Rdt (%)	Réf
1	4-NO <sub>2</sub> , CN, 2-CN, 2-Cl-, 3-Cl-pyridine	PdCl <sub>2</sub> polymère•CH <sub>2</sub> PPh <sub>2</sub>	Aq K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , toluène, 80°C	72-91 <sup>a</sup>	26
2	4-NO <sub>2</sub> , COMe, CF <sub>3</sub> , CN, CHO, 2-COMe, CF <sub>3</sub> , CN, CHO	[PdCl(allyl)] <sub>2</sub> / 	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , xylène, 130°C	13-100	28
3	4-COMe		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , <i>o</i> - xylène, 130°C	82	30
4	4-COMe, CN, CF <sub>3</sub> , 3-CHO, COMe, NO <sub>2</sub> , 2-CO <sub>2</sub> Me, NO <sub>2</sub> , CHO	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppp ou [PdCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	CsF, NMP, 100°C	42-97	32
5	4-COMe, 3-CF <sub>3</sub> , 2-CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> /P(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ou NaOH, toluène, 120°C	78-94	34
6	4-COMe, CO <sub>2</sub> Me	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , dioxanne, 100°C	85-98	36
7	4-COMe		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , toluène, 120°C	60	65

a) l'acide 4-méthylphenyl boronique a été utilisé. Abréviations : dppp = 1,3-bis(diphénylphosphine)propane ; NMP = *N*-méthylpyrrolidine ; DMF = diméthylformamide.

Le schéma suivant (Schéma 9) est une illustration particulièrement intéressante de l'activation apportée par un groupe fonctionnel très électroattracteur. Uemura et al. ont montré que les chlorures d'aryle chrome tri-carbonyle ( $\eta$ -6) sont des partenaires de couplage

particulièrement réactifs.<sup>21,22</sup> Le chlorure d'aryle réagit avec l'acide boronique et ce malgré la présence d'un groupe électrodonneur, désactivant la position ortho. De plus, aucun produit d'homocouplage sur l'acide 4-bromophénylboronique n'est observé, ce qui met en évidence l'activation sélective de la liaison carbone-chlore vis-à-vis de la liaison carbone-brome, typiquement plus réactive.

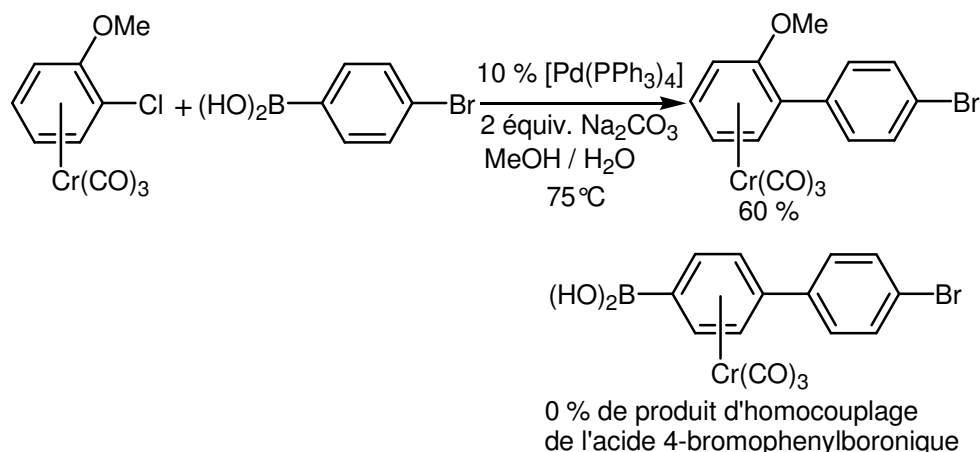


Schéma 9

La possibilité de réaliser ces réactions en phase aqueuse peut aussi être un avantage important, notamment pour les applications industrielles, permettant des purifications simples associées à la nature non toxique et au faible coût de l'eau. La société Hoechst a utilisé des phosphines hydrosolubles telles que les triphénylphosphines trisulfonées P(*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>3</sub> pour coupler le 2-chlorobenzonitrile et l'acide *p*-tolylboronique pour la production commerciale (100 tonnes/an) de 2-cyano-4'-méthylbiphenyl,<sup>23</sup> un intermédiaire clé dans la synthèse de molécules utilisées dans le traitement de l'hypertension.<sup>24</sup> (Schéma 10)

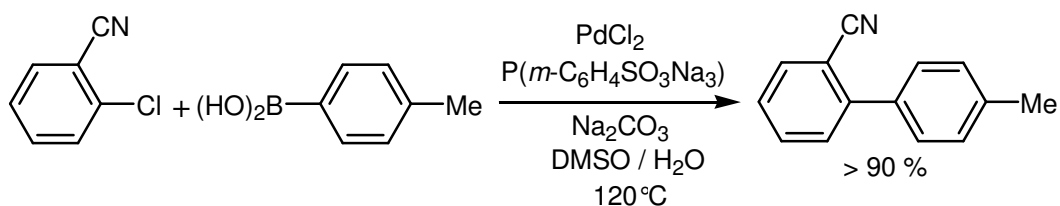


Schéma 10

<sup>21</sup> a) M. Uemura, H. Nishimura, K. Kamikawa, K. Nakayama, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1909. b) D. Prim, J.-P. Tranchier, F. Rose-Munch, E. Rose, J. Vaissermann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 901.

<sup>22</sup> Pour une revue des réactions de couplage carbone-carbone utilisant les tricarbonyl(η-6)chloroarènes chromes voir J.-F. Carpentier, F. Petit, A. Mortreux, V. Dufand, J.-M. Basset, J. Thivolle-Cazat, *J. Mol. Catal.* **1993**, 81, 1.

<sup>23</sup> S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19527118, 1997. S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19535528, 1997. S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19620023, 1997.

<sup>24</sup> D. Goubet, P. Meric, J.-R. Dormoy, P. Moreau, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4516.

Plus récemment, Shaughnessy et Booth ont utilisé avec succès des alkyles phosphines hydrosolubles.<sup>25</sup> Inada et Miyaura ont établi que le système (polystyrène•CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>) PdCl<sub>2</sub> permet le couplage de chlorures d'aryle activés : les chloropyridines et les chloroquinoléines (Tableau 1, Entrée 1).<sup>26</sup> Le ligand utilisé pour le couplage de la 2-chloropyridine avec l'acide *p*-tolylboronique a pu être récupéré et réutilisé jusqu'à six fois, en donnant des rendements compris entre 86 et 96 %. Miyaura a également relevé que [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] permet le couplage de chlorures d'aryles activés.<sup>27</sup>

Santelli et al. ont eux montré que des « turnovers numbers » (TONs) importants sont obtenus en utilisant leur ligand tétradentate, la Tedicyp (Tableau 1, Entrée 2).<sup>28</sup> Un TON de 6 800 000 est obtenu dans le cas du 2-chloro-5-(trifluorométhyl)nitrobenzène, fortement activé; mais le TON chute à 21 dans le cas de la 4-chloroanisole, désactivée. Des ligands bidentates tels que la 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe) et la 1,4-bis(diphénylphosphino)butane (dppb) sont considérablement moins efficaces. Les auteurs avancent le fait que le ligand pluridentate permet une stabilisation de l'espèce palladiée d'autant plus grande.

Hermann a utilisé des phosphines conduisant à la formation de palladacycles<sup>29</sup> pour effectuer des réactions de couplages de chlorures d'aryles activés avec seulement 0,1 % de catalyseur (Tableau 1, entrée 3).<sup>30</sup> Les metallaphosphines benzylées sont également actives dans ces couplages.<sup>31</sup>

Une observation importante à propos du couplage des chlorures d'aryles a été effectuée par Shen en 1997, les complexes au palladium incluant des ligands encombrés et riches en électrons, tels que la tricyclohexylphosphine (PCy<sub>3</sub>, Cy = cyclohexyle), permettent le couplage de chlorures d'aryles activés à 100°C (Tableau 1, Entrée 4).<sup>32</sup> Le ligand bidentate 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp) est aussi actif dans certains cas, alors que la dppb, PPh<sub>3</sub>, P(2-furyl)<sub>3</sub> et AsPh<sub>3</sub> sont souvent inefficaces. La richesse en électrons de PCy<sub>3</sub> peut faciliter l'addition oxydante de la liaison Ar-Cl sur le Pd<sup>0</sup> et l'encombrement stérique favoriser lui la dissociation du ligand pour former une espèce active palladiée ne portant qu'une seule phosphine. De très bonnes activités catalytiques avec des complexes encombrés et riches en électrons ont également été obtenues pour le couplage de chlorures d'aryles activés par l'équipe de Monteith

---

<sup>25</sup> K. H. Shaughnessy, R. S. Booth, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2757.

<sup>26</sup> K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8661.

<sup>27</sup> S. Saito, M. Sakai, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2993.

<sup>28</sup> M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Synlett* **2001**, 1458.

<sup>29</sup> a) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23. b) J. Dupont, M. Pfeffer, J. Spencer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917.

<sup>30</sup> M. Beller, H. Fischer, W. A. Hermann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, 34, 1848.

<sup>31</sup> S. Gibson, D. F. Foster, G.R. Eastham, R. P. Tooze, D.J. Cole-Hamilton, *Chem. Comm.* **2001**, 779.

<sup>32</sup> W. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5575.

lors du développement d'une voie synthétique vers la 2-cyano-4'-méthylbiphényle.<sup>33</sup> Bien que  $\text{PCy}_3$  et  $\text{P}(i\text{Pr})_3$  donnent les meilleures activités catalytiques, leur coût est un inconvénient. Heureusement,  $\text{P}(i\text{Bu})_3$ , nettement moins chère, est aussi efficace, rendant ce chemin économiquement viable (Schéma 11, NMP = *N*-méthylpyrrolidine).

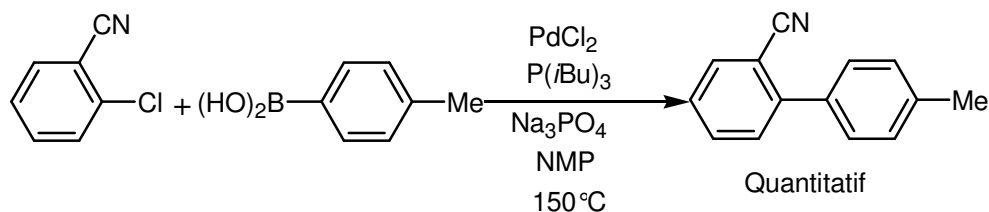


Schéma 11

Bien que le succès des trialkylphosphines ait été attribué en partie à leur richesse en électrons, il est important de noter que ce paramètre ne semble pas être le seul à prendre en compte. La preuve en a été apportée par Zapf et Beller qui ont utilisé des complexes Pd/phosphites pour le couplage de chlorures d'aryles activés (Tableau 1, Entrée 5).<sup>34</sup> Bien que les phosphites soient des ligands relativement pauvres en électrons,<sup>35</sup> les phosphites encombrés comme le tris(2,4-di-*ter*butylphényl)phosphite et le triisopropylphosphite permettent le couplage de chlorures d'aryles activés. Un rendement assez modeste est toutefois obtenu (54 %) avec le chlorobenzène. Les phosphites moins encombrés (tels que les triéthyle ou triphénylphosphites) sont largement moins efficaces, ce qui est attribué à leur plus grande tendance à s'hydrolyser dans les conditions de la réaction. Il est aussi possible que les ligands plus encombrés favorisent la formation d'espèces catalytiques palladiées ne portant qu'un seul ligand.

Jusqu'à il y a peu, les phosphines étaient pratiquement les seuls ligands du palladium. Ceci a changé ces dernières années (en particulier du fait du développement de la chimie des carbènes *N*-hétérocycliques). En 2001, Nolan et al. ont décrit l'utilisation des 1,4-diazabutadiènes, qui sont des ligands chélatant par l'azote (Tableau 1, Entrée 6).<sup>36</sup> Il a été montré que les substituants *N*-alkyles possèdent une réactivité plus grande que les *N*-aryles et que le couplage de dérivés de chlorures d'aryles déficients en électron s'effectue avec de bons rendements à 100°C avec le cyclohexyldiazabutadiène. Dans les mêmes conditions, le 4-chlorotoluène et la 4-chloroanisole réagissent avec de faibles rendements (< 35 %), ceci est peut-être lié au fait que ces ligands ne

<sup>33</sup> M. J. Monteith (Zeneca Ltd), WO 9816486, 1998.

<sup>34</sup> A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1830.

<sup>35</sup> Pour exemple, pKa  $\text{P}(\text{OEt})_3 = 3,31$ , pKa  $\text{PEt}_3 = 8,69$ . Pour plus d'exemples d'angles de cônes et pKa sur les phosphines et phosphites voir M. M. Rahma, H.-Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1989**, 8, 1.

<sup>36</sup> G. A. Grasa, A. C. Hillier, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1077.

sont pas suffisamment riches en électrons, pour faciliter l'addition oxydante des dérivés chlorés non activés.

## 1.2. Chlorures d'aryles non activés.

Aucune publication décrivant le couplage de chlorures d'aryles non activés ou riches en électrons, donc désactivés, n'apparaît avant 1998. Cette classe de réactifs constituait une barrière importante dans le développement de ce type de réaction. En 1998, Buchwald et Fu ont indépendamment proposé des catalyseurs permettant la réalisation de couplage d'une large variété de chlorures d'aryles avec de bons rendements. Ainsi Buchwald a présenté l'aminophosphine **1** comme efficace pour le couplage de chlorures d'aryles (Schéma 12).<sup>37</sup> De manière remarquable, ce système est actif vis à vis d'une grande gamme de chlorures d'aryles aussi bien non activés que désactivés, à température ambiante. La base employée est le CsF, bien que K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, moins cher, puisse le remplacer à 100°C.

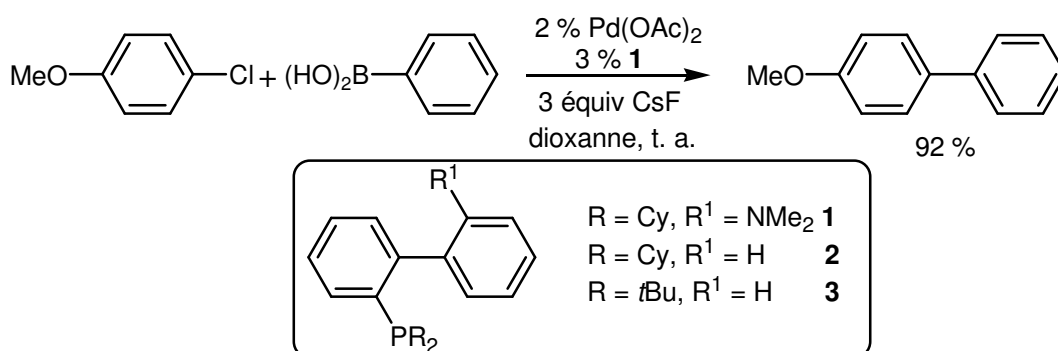
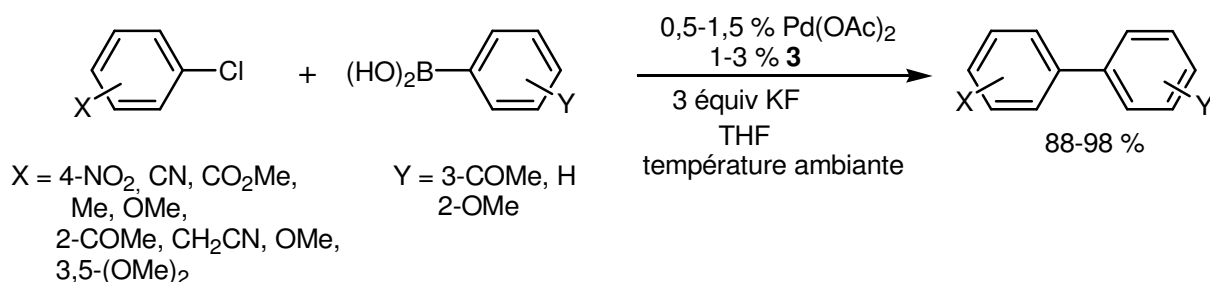


Schéma 12

Buchwald a ensuite montré que les ligands **2** et **3** peuvent être encore plus efficaces que **1**, démontrant ainsi que la fonction amine présente initialement n'était pas nécessaire pour avoir une bonne activité.<sup>38</sup> De nombreuses réactions de Suzuki peuvent être réalisées à température ambiante grâce au ligand **3** en présence de 0,5 à 1,5 % de Pd et de KF (Schéma 13).

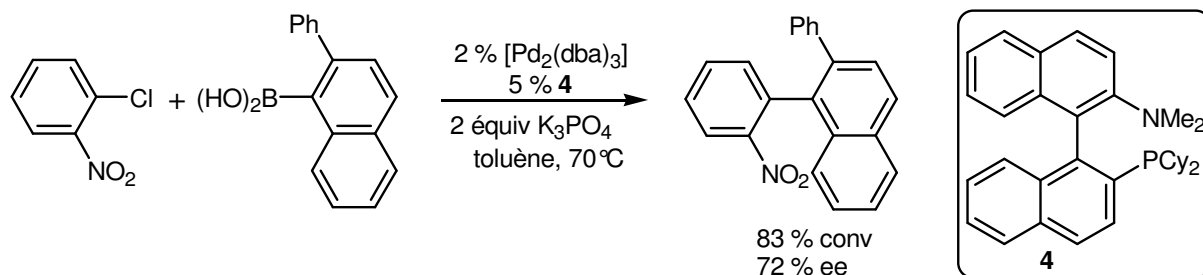
<sup>37</sup> D.W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722.

<sup>38</sup> a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413. b) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.


**Schéma 13**

Les dérivés du 9-alkyl-9BBN (BBN = borabicyclo[3,3,1]nonane) peuvent aussi être utilisés dans ce couplage à l'aide de ce système catalytique. Les ligands **1** et **2** (avec  $\text{K}_3\text{PO}_4$  dans le toluène) sont meilleurs que le ligand **3** pour les réactifs encombrés. La stabilité à l'air et la disponibilité commerciale de ces ligands biphenyles les rendent particulièrement attractifs.<sup>39</sup>

Parish et Buchwald ont développé un polymère attaché au ligand dicyclohexylphosphinodiphényle utilisé pour les couplages de chlorures d'aryles non activés : le produit peut être isolé sans avoir à effectuer une séparation sur colonne chromatographique.<sup>40</sup> De plus, les dérivés binaphtyles **4**, une variante chirale du ligand **1**, peuvent être utilisés dans la synthèse énantiosélective de biaryles chiraux, dont l'asymétrie provient de la liaison axiale (chiralité atropique), présents dans de nombreux produits naturels (Schéma 14).<sup>41</sup>


**Schéma 14**

Une interaction stabilisante entre un groupement en ortho d'un aryle et les orbitales *d* du palladium a été suggérée en tant que responsable de la grande activité montrée par ces catalyseurs à base de ligands biphenyles.<sup>42</sup> Une structure obtenue par cristallographie par rayons X d'un complexe palladié portant un dérivé du phénantrène **5** conforte cette hypothèse (Pd/**5**).<sup>43</sup>

<sup>39</sup> Pour des applications récentes de ces ligands pour le couplage de chlorures d'aryles et d'hétéroaryles voir : a) M. A. Kothare, J. Ohkanda, J. W. Lockman, Y. Qian, M. A. Blaskovich, S. M. Sebt, A. D. Hamilton, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9833. b) M. K. Lakshman, J. H. Hilmer, J. Q. Martin, J. C. Keeler, Y. Q. V. Dinh, F. N. Ngassa, L. M. Russon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7779. c) J.-F. Marcoux, F.-A. Marcotte, J. Wu, P. G. Dormer, I. W. Davies, D. Hughes, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4194.

<sup>40</sup> C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3820.

<sup>41</sup> J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051.

<sup>42</sup> Pour des exemples de complexes au Pd( $\eta$ -2) voir a) L. R. Falvello, J. Fornies, R. Navarro, V. Sicilia, M. Tomas, *Angew. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 891. b) C.-S. Li, S.-H. Cheng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Chem. Soc. Commun.* **1991**, 710.

<sup>43</sup> J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1162.

Le premier couplage de Suzuki efficace pour former des biaryles tétra-*ortho*-substitués a été réalisé en présence de  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\mathbf{5}$  (Schéma 15).

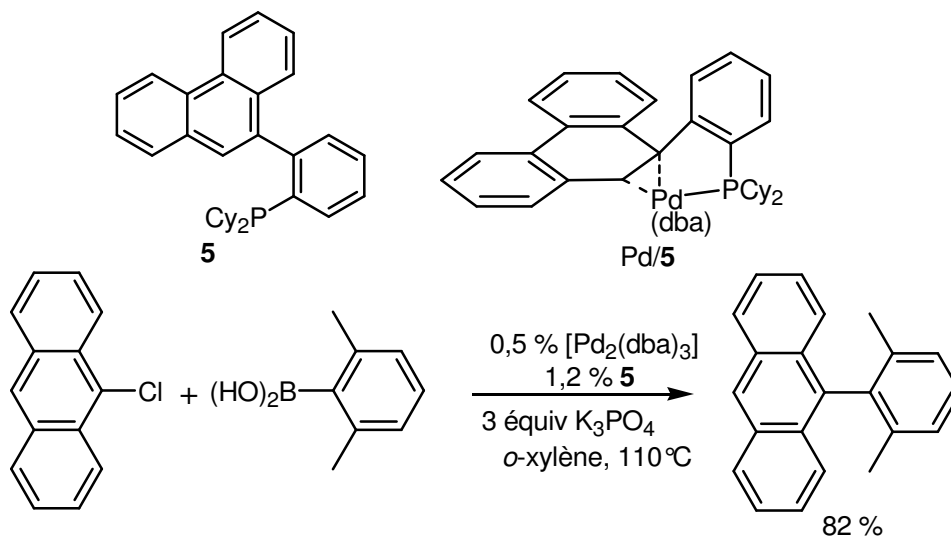


Schéma 15

Des observations de Kocovsky et al. confirment l'idée d'une interaction entre le groupe *ortho* de l'aryle et le palladium induisant l'activité inhabituelle décrite par Buchwald.<sup>44</sup> Ainsi, à travers les données cristallographiques et des études spectroscopiques, ils ont établi que l'aminophosphine **6** se lie préférentiellement par l'intermédiaire du phosphore et du carbone, et non par le phosphore et l'azote (Schéma 16).

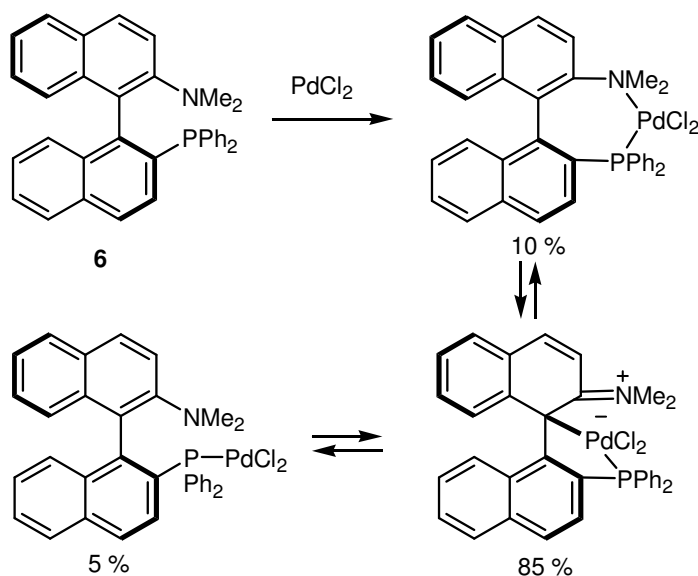


Schéma 16

<sup>44</sup> P. Kocovsky, S. Vyskocil, I. Cisarova, J. Sejbal, I. Tislerova, M. Smrcina, G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, C. P. Butts, M. Murray, V. Langer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7714.

Le catalyseur  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{6}$  permet le couplage de Suzuki du 4-chlorobenzaldéhyde avec l'acide phényle boronique à température ambiante, une réactivité très surprenante pour une triarylphosphine.

La même année que la première publication de Buchwald sur le sujet, Littke et Fu ont également décrit une méthode modulable pour le couplage de chlorures d'aryles dans laquelle des trialkylphosphines encombrées et riches en électrons sont utilisées,  $\text{P}(t\text{Bu})_3$  (Schéma 17).<sup>45</sup>

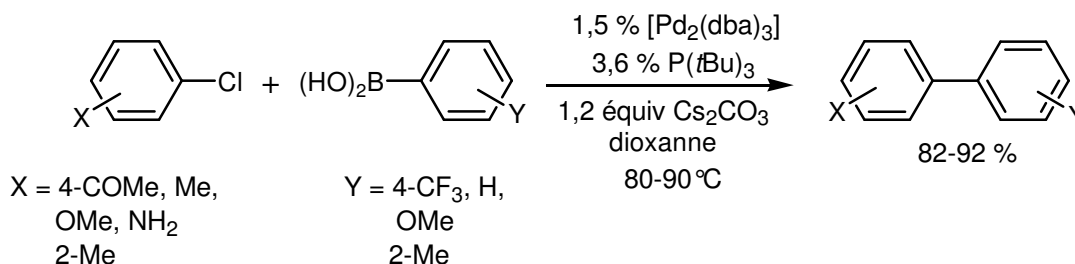


Schéma 17

Des rapports  $\text{P}(t\text{Bu})_3/\text{Pd}$  proches de 1 se sont avérés être les plus efficaces. Les chlorures d'aryles encombrés et désactivés peuvent être transformés grâce à ce système catalytique. Une large gamme de phosphines a été testée dans ces conditions incluant  $\text{PPh}_3$  et la 1,1'-binaphthalène-2,2'-diylbis(diphénylphosphine) (binap), cependant la seule montrant une activité intéressante, en plus de  $\text{P}(t\text{Bu})_3$ , est  $\text{PCy}_3$ .

Fu et al. ont montré également que  $\text{KF}$  est plus efficace que  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , permettant le couplage de chlorure d'aryles activés, dont les hétéroaryles, à température ambiante ( $\text{P}(t\text{Bu})_3/\text{Pd} = 1/1$ ).<sup>46</sup> Ce catalyseur  $\text{Pd}/\text{P}(t\text{Bu})_3$  présente une réactivité inhabituelle, et une sélectivité sans précédent envers les chlorures vis à vis des triflates (Schéma 18).

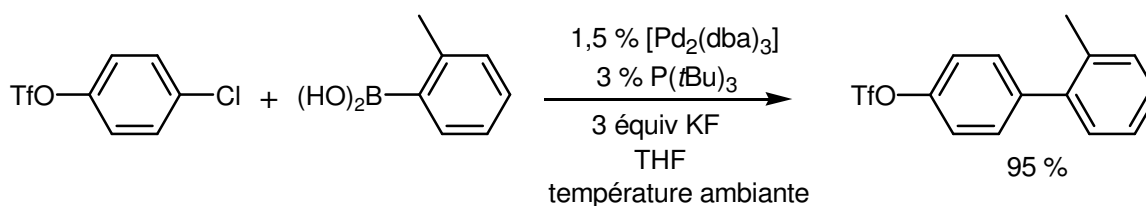


Schéma 18

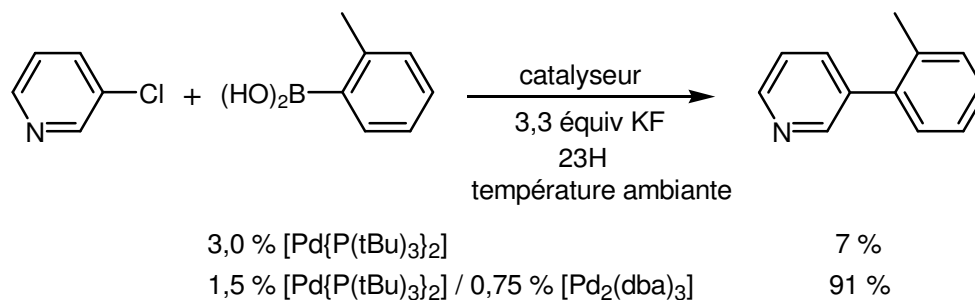
Les acides alkyles boroniques, souvent beaucoup moins réactifs que les aryles, réagissent également avec ce couple  $\text{Pd}/\text{P}(t\text{Bu})_3$ , des turnover numbers de 9700 ont été atteints. Le système a été depuis repris dans de nombreux exemples de chlorures d'aryles désactivés et d'hétéroaryles.

<sup>45</sup> A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.

<sup>46</sup> A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.



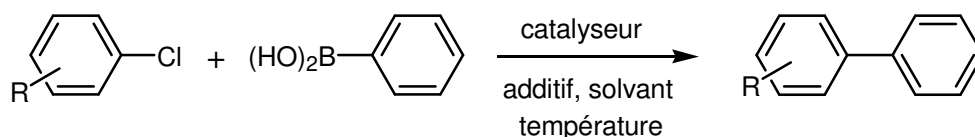
<sup>47</sup> L'observation concernant le *ratio* 1 : 1 entre  $P(tBu)_3$  : Pd est déterminante pour obtenir une réactivité optimale dans le couplage des chlorures d'aryles à température ambiante et corrobore des études mécanistiques réalisées antérieurement. Selon une étude en RMN du phosphore,  $[Pd(P(tBu)_3)_2]$ <sup>48</sup> serait la seule espèce Pd-phosphore présente en quantité appréciable en solution, pourtant  $[Pd\{P(tBu)_3\}_2]$  est plutôt inefficace dans les couplages de Suzuki à température ambiante. Cependant l'ajout de  $[Pd_2(dba)_3]$  de manière à obtenir un *ratio* de 1 : 1 entre la  $P(tBu)_3$  et le [Pd] permet d'atteindre une meilleure activité catalytique (Schéma 19).



**Schéma 19**

Ces observations suggèrent qu'un intermédiaire monophosphine-palladium joue un rôle clé dans le couplage.<sup>49,50</sup> L'efficacité de ce catalyseur dans ces couplages s'explique peut-être par l'encombrement de  $P(tBu)_3$ , facilitant la dissociation vers un complexe stable ne portant qu'une seule phosphine, sur laquelle le chlorure d'aryle s'additionne facilement grâce à la richesse en électrons du ligand.<sup>51,52</sup>

Par la suite, d'autres équipes ont également décrits de nouveaux ligands permettant l'obtention de catalyseurs efficaces pour le couplage de chlorures d'aryles (Tableau 2).



**Schéma 20**

<sup>47</sup> a) A. E. Sutton, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 547. b) M. Allegretti, A. Arcadi, F. Marinelli, L. Nicolini, *Synlett* **2001**, 609. c) W. K.-D. Brill, C. Riva-Toniola, S. Müller, *Synlett* **2001**, 1097. d) G. Zou, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5817. e) J. V. Mello, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4263.

<sup>48</sup> a) S. Otsuka, T. Yoshida, M. Matsumoto, K. Nakatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5850. b) T. Yoshida, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 99, 2134.

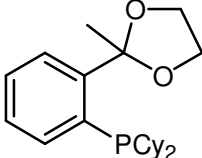
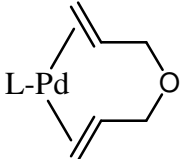
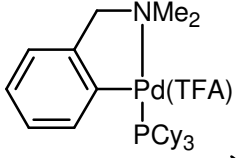
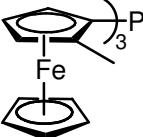
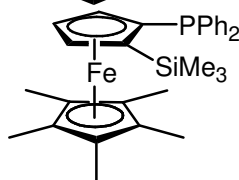
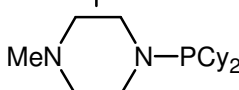
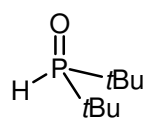
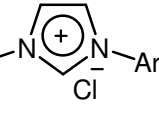
<sup>49</sup> Pour des études préliminaires antérieures sur les complexes au palladium portant une seule phosphine, de type  $P(otol)_3$ , voir a) J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5373. b) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329.

<sup>50</sup> En opposition aux publications traditionnelles des systèmes Pd/ $PPh_3$ , dans lesquelles un complexe portant deux phosphines est généralement évoqué comme intermédiaire réactionnel. Voir réf. 4.

<sup>51</sup>  $P(tBu)_3$  : pKa = 11,4, angle de cône = 182°,  $PPh_3$  : pKa = 2,73, angle de cône 145°.

<sup>52</sup> Les complexes monophosphine-palladium permettraient également de réaliser les réactions de transmétallation et d'élimination réductrice plus rapidement que les complexes de type  $L_nPd$  ( $n > 1$ ) : J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1417.

Tableau 2

Entrée	R	Catalyseur	Conditions	Rdt (%)	Réf.
1	4-CF <sub>3</sub> , OPh, 3- OMe, 3,5- Me <sub>2</sub> , 2-CN, Me, COMe	[Pd(dba) <sub>2</sub> ] / 	CsF, dioxanne ou <i>o</i> -xylène, 80- 130°C	83-97 <sup>a</sup>	53
2	4-Me, OMe, 2- CN, F, Me, 2,6-Me, 3-Cl- Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub> / <i>n</i> BuP(1-Ad) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , toluène, 100°C	55-100	54
3	4-F, Me, OMe, H, 2- CN	 L = PCy <sub>3</sub> , ( <i>o</i> -biphenyl)PCy <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /KF, THF, 100°C	34-97	55, 56
4	4-COMe, CHO, NO <sub>2</sub> , OMe, 2- Me, OMe		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , dioxanne, 100°C	74-100 <sup>b</sup>	57
5	4-NO <sub>2</sub> , Me, H, 2-Me, OMe	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / 	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , dioxanne, 60°C	36-90 <sup>c</sup>	58
6	4-COMe, Me, OMe, 2-CN, Me, 2,6-Me <sub>2</sub> , 2- Cl-pyridine	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / 	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O, toluène, température ambiante- 70°C	82-95 <sup>d</sup>	59
7	4-COMe, CF <sub>3</sub> , Me, 3- CHO	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / 	CsF, toluène, 90°C	93-100 <sup>b</sup>	62
8	4-H, OMe, 2-OMe	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / 	CsF ou Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , dioxanne, 100°C	83-99 <sup>e</sup>	63
9	4-CO <sub>2</sub> Me, Me, OMe, 2,5-Me <sub>2</sub>	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] /  Ar = 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , dioxanne, 80°C	88-99 <sup>f</sup>	68

a) les acides boroniques substitués en 4-CF<sub>3</sub>-, 4-Me- et 2-Me ont aussi été utilisés. b) conversions GC c) l'acide otolylboronique a été aussi utilisé d) les acides boroniques substitués en 4-OMe- et 2-Me ont aussi été utilisés e) les acides boroniques substitués en 4-Me- et 4-OMe ont aussi été utilisé f) les acides boroniques substitués en 4-OMe-, 3-OMe- et 2-OMe- ont également été utilisés. Abréviation : dba = *trans,trans*-dibenzylidèneacétone ; Ad = adamantyl.

Tout comme Buchwald, Guram et al. ont montré que les dialkylphosphines sont efficaces (Tableau 2, Entrée 1).<sup>53</sup> Beller et al. ont démontré que de nouveaux ligands di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphine permettent d'obtenir d'excellents TON pour les couplages de Suzuki (Tableau 2, Entrée 2).<sup>54</sup> Un TON de 17 400 (0,005 % Pd, rendement de 87 %) a été obtenu pour le couplage du 4-chlorotoluène, à comparer au TON de 9200 de la phosphine commerciale *Pt*Bu<sub>3</sub>. Des TON élevés (> 10 000) sont aussi obtenus pour le couplage de chlorures d'aryles tels que le 2-chloro-*m*-xylène et la 4-chloroanisole.

Depuis que les espèces monophosphine-palladium ont été décrites en tant que catalyseurs efficaces dans de nombreux cas, Beller et al. ont étudié la réactivité de plusieurs complexes de type [PdL<sub>1</sub>(diène)] (Tableau 2, Entrée 3).<sup>55,56</sup> Comme attendu, les complexes dérivant de PPh<sub>3</sub> ne catalysent pas les couplages des chlorures d'aryles non activés. D'un autre côté, les catalyseurs à base de PCy<sub>3</sub>, riches en électrons permettent le couplage à la fois des chlorures d'aryles non activés et désactivés : de plus les catalyseurs préformés sont de manière significative plus actifs que les mélanges de précurseurs palladiés [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> ou Pd(OAc)<sub>2</sub> avec PCy<sub>3</sub>. Le complexe dérivant de l'(*o*-biphényl)PCy<sub>2</sub> de Buchwald a été également étudié, il fournit les plus hauts TON. Bedford et Cazin ont démontré que les catalyseurs Pd/PCy<sub>3</sub> portant un ligand orthometallé par une amine riche en électrons permettent le couplage des chlorures d'aryles riches en électrons avec des quantités inférieures à 0,01 % de catalyseur (Tableau 2, Entrée 4).<sup>57</sup> L'espèce active supposée serait encore un complexe du palladium sous coordonné Pd<sup>0</sup>/PCy<sub>3</sub>, généré par la perte du ligand portant la fonction amine. Ces couplages peuvent être réalisés sans précaution vis-à-vis de l'oxygène.

Les premiers couplages de chlorure d'aryles désactivés ont été réussis par Pickett et Richards en utilisant le couple Pd/tris(2-méthylferrocényl)phosphine avec des rendements modérés à bons (Tableau 2, Entrée 5).<sup>58</sup> La même année, Fu et al. ont publié l'utilisation de diarylferrocénylphosphines pour le couplage de chlorure d'aryles : activés à température ambiante et désactivés à 70°C (Tableau 2, Entrée 6).<sup>59</sup> Alors que PPh<sub>3</sub> est inactif dans ces conditions, la réactivité de cette diphénylferrocénylphosphine peut s'expliquer par son caractère

---

<sup>53</sup> a) X. Bei, T. Crevier, A. S. Guram, B. Jandeleit, T. S. Powers, H. W. Turner, T. Uno, W. H. Weinberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3855. b) X. Bei, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6797.

<sup>54</sup> A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153.

<sup>55</sup> M. G. Andreu, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2000**, 2475.

<sup>56</sup> Les complexes [PdL<sub>1</sub>(diène)] sont synthétisés par la méthode de Porschke et al. (réaction de [PdMe<sub>2</sub>(tmeda)] avec une phosphine en présence de diènes : J. Krause, G. Cestarcic, K.-J. Haack, K. Seevogel, W. Storm, K.-R. Porschke, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9807.

<sup>57</sup> R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2001**, 1540.

<sup>58</sup> T. E. Pickett, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3767.

<sup>59</sup> S.-Y. Liu, M. J. Choi, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2001**, 2408.

plus électrodonneur<sup>60</sup> et son encombrement stérique augmenté par la présence du ferrocène en comparaison au phényle. En étudiant de plus près l'influence de cet encombrement stérique, il a été montré que le retrait du groupement triméthylsilyle ou le remplacement du cyclopentadiène per-méthylé par un cyclopentadiène mène à un ligand moins réactif. Un peu plus tard Kataoka et al. ont synthétisé une pentaphénylferrocenyldi-tertiobutyle phosphine, permettant d'obtenir des catalyseurs montrant non seulement une bonne activité mais aussi une stabilité à l'air en solution aussi bonne qu'à l'état solide.<sup>61</sup> Les chlorures d'aryles pauvres en électrons sont couplés à 45°C, pour les riches en électrons, de bons rendements sont obtenus à 100°C.

Woolins et al. ont montré que la *N*-dicyclohexylphosphine-*N'*-méthylpiperazine permet le couplage du 4-chlorotoluène avec l'acide phénylboronique à 90°C (Tableau 2, Entrée 7).<sup>62</sup> Son analogue substitué par des *N*-diisopropylphosphines fournit un catalyseur moins réactif. Les acides phosphiniques sont une nouvelle classe de ligands prometteurs pour les couplages des chlorures d'aryles désactivés. L'hydrolyse des halogénures de diarylphosphines forme des oxydes de phosphines, en équilibre avec leurs tautomères, moins stables (Schéma 21, cod = cycloocta-1,5-diène).

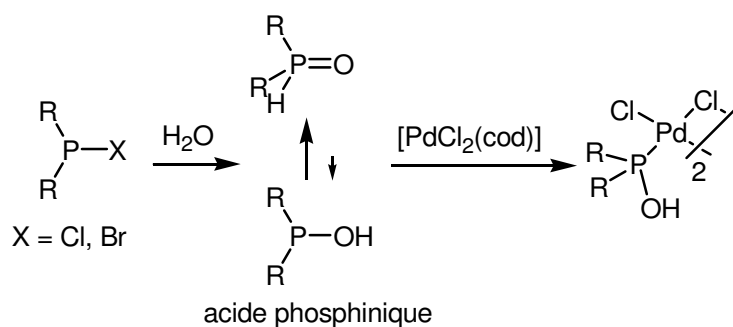


Schéma 21

Le mélange d'un acide phosphinique avec le palladium peut fournir un catalyseur anionique Pd-phosphine suite à la déprotonation de ce dernier. Li a utilisé cette stratégie, montrant que  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/(t\text{Bu})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  tout autant que  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/(t\text{Bu})_2\text{PCl}/\text{H}_2\text{O}$  catalysent la réaction des chlorures d'aryles encombrés ou riches en électrons (Tableau 2, Entrée 8).<sup>63</sup> Jusqu'à présent, tous les catalyseurs cités étaient à base de phosphines. Les ligands pontant via le carbone, plus particulièrement les carbènes *N*-hétérocycliques nucléophiles sont également

<sup>60</sup> S. Allenmark, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 371.

<sup>61</sup> N. Kataoka, Q. Shelby, J.-P. Stambuli, J. -F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553.

<sup>62</sup> M. L. Clarke, D. J. Cole-Hamilton, J. D. Woollins, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2721.

<sup>63</sup> G. Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1513.

utilisables dans ces réactions.<sup>64</sup> Ces ligands ont la particularité de se comporter comme des ligands de type  $\sigma$  donneur et de posséder un caractère  $\Pi$  accepteur quasi nul, les rendant très basiques. Herrmann et al. ont été les premiers à utiliser ces ligands pour le couplage des chlorures d'aryles activés avec l'acide phényle boronique (Tableau 1, Entrée 7).<sup>65</sup> Il a aussi été montré que les systèmes mixtes Pd/PCy<sub>3</sub>/carbène peuvent coupler les chlorures d'aryles désactivés à haute température.<sup>66</sup> Les complexes palladium-carbène notamment le 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène (IMes)<sup>67</sup> s'avèrent efficaces dans le couplage de nombreux chlorures d'aryles et d'acides boroniques (Tableau 2, Entrée 9).<sup>68</sup> La manipulation des carbènes sensibles à l'air et à l'eau peut être évitée à travers l'utilisation des chlorures correspondants (IMesHCl), pouvant être déprotonés in situ pour générer les carbènes. Herrmann et al. ont étudié l'activité catalytique de Pd/IMes dans le couplage des chlorures d'aryles.<sup>69</sup> Ils observent également que le complexe préformé [Pd(IMes)<sub>2</sub>] est inefficace, en analogie avec les résultats de Fu et al. concernant [Pd(P(*t*Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (Schéma 19).<sup>70, 71</sup> Fürstner et Leitner ont étendu les applications de ces couplages de chlorures d'aryles grâce à l'utilisation des dérivés du 9-alkyl-9-BBN (Schéma 22).<sup>72</sup>

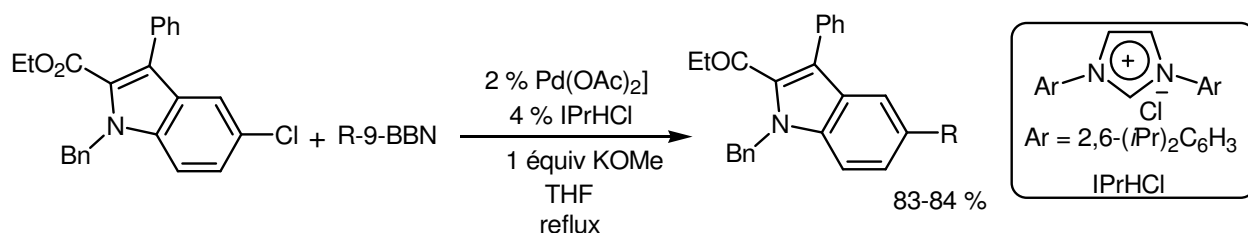


Schéma 22

De manière intéressante, le ligand le plus efficace n'est pas IMes mais le 1,3-bis-(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène (IPr), plus encombré issu du sel d'imidazolium (IPrHCl).

<sup>64</sup> Pour une revue à propos des carbènes et de leur application en catalyse voir a) W. A. Herrmann, *Angew. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 1290. b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39. c) L. Jafarpour, S. P. Nolan, *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, 46, 181.

<sup>65</sup> W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93.

<sup>66</sup> a) T. Weskamp, V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 348. b) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. W. K. Gstottmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.

<sup>67</sup> a) A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5530. b) A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523.

<sup>68</sup> C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804.

<sup>69</sup> V. P. W. Bohm, C. W. K. Gstottmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186.

<sup>70</sup> Pour l'utilisation de IMes et son analogue saturé en couplage de la 2-chloropurine voir S. Ding, N. S. Gray, Q. Dig, P. G. Schultz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8751.

<sup>71</sup> Pour l'utilisation des complexes biscarbène-palladium en couplage de chlorures désactivés voir C. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 595.

<sup>72</sup> A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290.

L'utilisation du carbène préformé au lieu de le générer *in situ* à partir du sel d'imidazolium, mène à des résultats moins bons. Les dérivés alkyle et alcényle-9-BBN peuvent également être couplés. Dans la synthèse d'une vaste quantité d'hétérocycles, Schultz et al. ont utilisé Pd/IPr pour la formation de chlorures d'hétéroaryles supportés.<sup>73</sup>

Gstöttmayer et al. ont eux utilisés l'un des carbènes les plus encombrants, le 1,3-bisadamantylimidazolin-2-ylidène pour réaliser le couplage à température ambiante de chlorures d'aryles non activés ou légèrement désactivés, avec le meilleur TON observé jusqu'alors.<sup>74</sup> En 2003, Altenhoff et al ont utilisé un catalyseur tout aussi encombré (Schéma 23) pour coupler des chlorures d'aryles très encombrés pour obtenir des biaryles di- et triorthosubstitués.<sup>75</sup> Ils ont également démontré une meilleure activité du complexe avec un seul équivalent carbène par palladium.

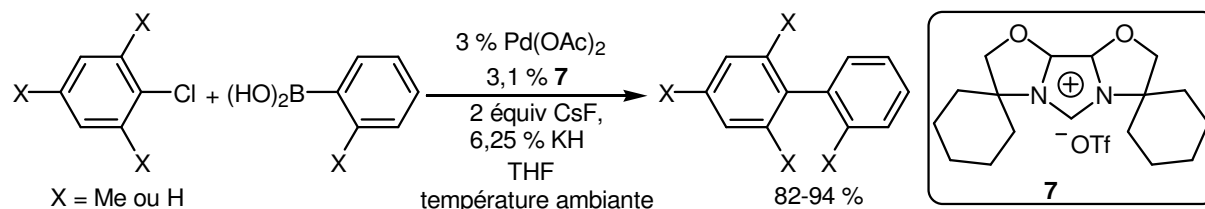


Schéma 23

Récemment, Dai et Zhang ont décrit l'utilisation de ligands phosphorés dérivés d'amides, stables à l'air, de type P,O pour le couplage de chlorures d'aryles désactivés et/ou encombrés en présence de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> à 110°C.<sup>76</sup>

Les catalyseurs stables à l'air et l'eau tels que les palladacycle-oximes (**8**) représentent une autre gamme de ligands non phosphorés, permettant le couplage de chlorures d'aryles désactivés. Botella et Nájera ont décrit le couplage de chlorures d'aryles et d'hétéroaryles, incluant les substrats riches en électrons, dans l'eau en présence de **8** (Schéma 24).<sup>77</sup>

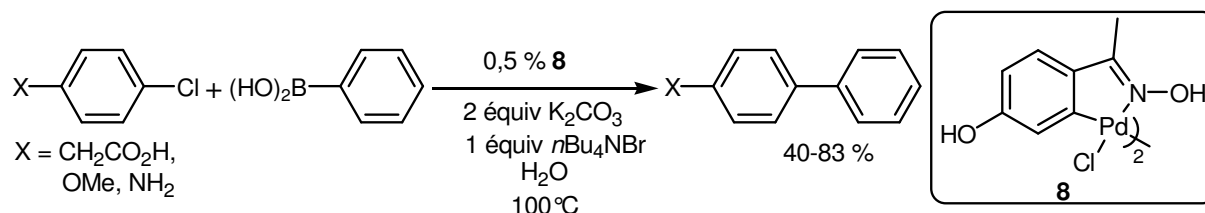


Schéma 24

<sup>73</sup> S. Ding, N. S. Gray, X. Wu, Q. Ding, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1594.

<sup>74</sup> C. W. K. Gstöttmayer, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1363.

<sup>75</sup> G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3690.

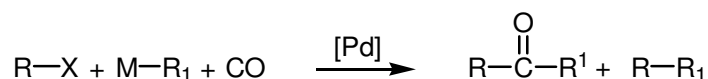
<sup>76</sup> W.-M. Dai, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1377.

<sup>77</sup> L. Botella, C. Nájera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 179.

## 2. Réactions de carbonylation.

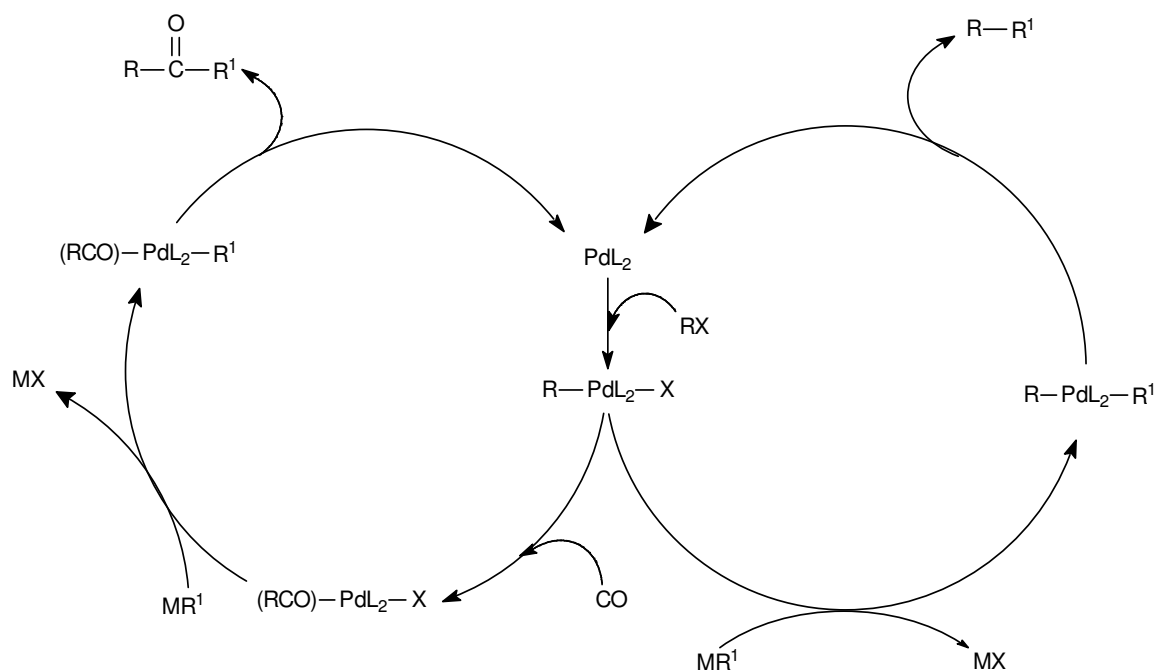
## 2.1. Couplage carbonylant.

La réaction de couplage carbonylant est une méthode récente d'accès direct à des cétones fonctionnalisées. C'est la transposition des réactions de couplage précédentes effectuée en présence de monoxyde de carbone et impliquant l'insertion supplémentaire d'une molécule de ce composé.


**Schéma 25**

Les premières publications traitant de la synthèse de diarylcétones non symétriques par réaction de couplage carbonylant à l'aide de dérivés du bore, qui nous intéresse tout particulièrement, sont à mettre au crédit de l'équipe de Suzuki.<sup>9,78</sup>

Le cycle catalytique général décrit dans la littérature pour cette réaction est analogue à celui proposé pour le couplage direct excepté l'étape supplémentaire d'insertion du monoxyde de carbone dans le complexe [métal]-R, après l'étape d'addition oxydante. Le Schéma 26 suivant expose le cycle complet – couplage carbonylant et couplage direct – dans le cas d'une catalyse au palladium.



**Schéma 26** : Mécanisme général pour les réactions de carbonylation au palladium

<sup>78</sup> a) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6923. b) T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7595.

Tout comme dans la réaction de couplage direct, la première étape du mécanisme consiste dans l'addition oxydante de l'halogénure sur l'espèce palladiée. Les quelques publications parues depuis les travaux de Suzuki portent sur les dérivés iodés, bromés ou encore de sels de diazonium.<sup>79</sup> A notre connaissance, aucune publication à ce jour ne met en jeu l'utilisation de chlorure d'aryles, ce qui n'est pas le cas dans les carbonylations en présence de nucléophiles.

## 2.2. Carbonylation en présence d'un nucléophile.

Les réactions de carbonylation de triflates et d'halogénures d'aryles catalysées au palladium et effectuées en présence d'un nucléophile constituent une méthode puissante pour la synthèse de composés carbonylés comme les aldéhydes, esters ou amides (Schéma 27).<sup>80</sup>

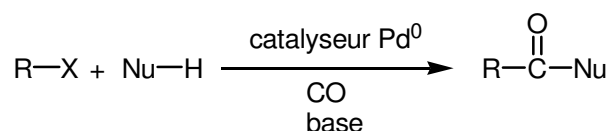


Schéma 27

Les premières étapes de ces réactions (à savoir l'addition oxydante et l'insertion de CO) étant les mêmes que dans le cas du couplage carbonylant (Schéma 28), il nous a paru intéressant de faire le point sur les exemples mettant en jeu des chlorures.

D'un point de vue historique, quelques unes des études concernant la réactivité des chlorures d'aryles ont porté sur ces processus de carbonylation. Ainsi, la carbonylation des chloropyridines et autres hétérocycles azotés sont d'un intérêt majeur au niveau industriel car ces composés sont des intermédiaires valorisables dans la production de nombres d'herbicides et de dérivés pharmaceutiques.<sup>81</sup>

<sup>79</sup> a) Samuel Couve-Bonnaire, Jean-François Carpentier, André Mortreux and Yves Castanet, *Tetrahedron Letters* **2001**, 3689. b) Samuel Couve-Bonnaire, Jean-François Carpentier, André Mortreux and Yves Castanet, *Tetrahedron* **2003**, 2793. c) M. B. Andrus, Y. Ma, Y. Zang, C. Song, *Tetrahedron Letters* **2002**, 9137.

<sup>80</sup> Pour une revue sur la carbonylation voir M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintener, *J. Mol. Catal. A.* **1995**, 104, 17.

<sup>81</sup> M. Beller, W. Magerlein, A. F. Indolese, C. Fisher, *Synthesis* **2001**, 1098.



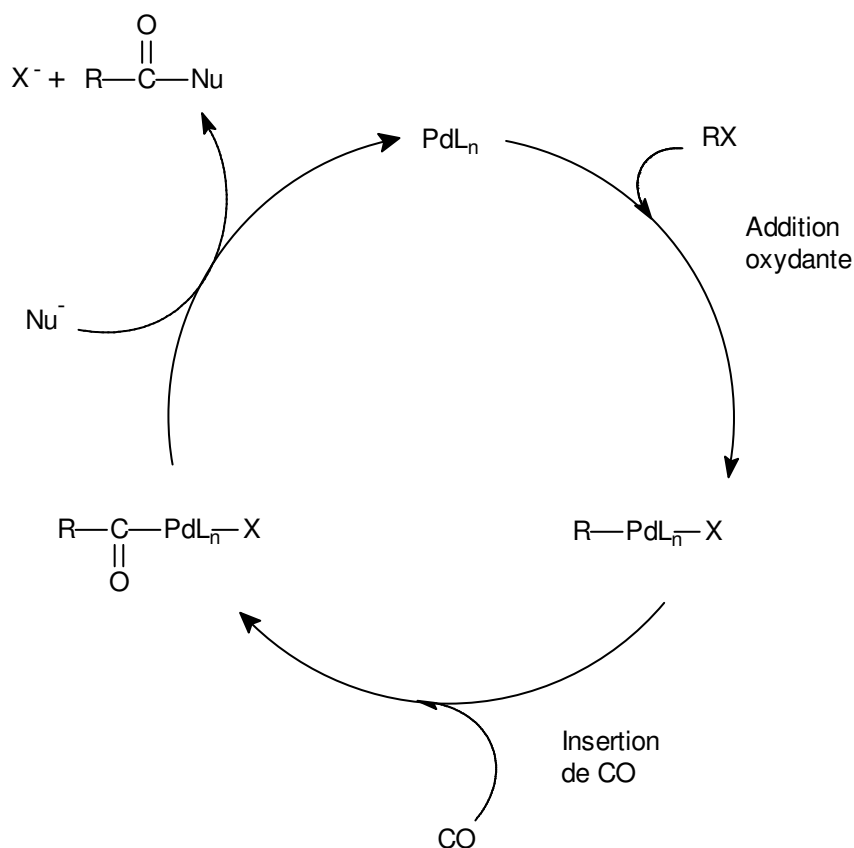


Schéma 28

Par exemple, la synthèse en une étape de Hoffman-Laroche de la lazabémide, un monoamide inhibiteur de l'oxydase B, exploite la monoamidocarbonylation hautement sélective de la 2,5-dichloropyridine (Schéma 29 et 30) ; les synthèses précédentes de ce composé nécessitaient entre quatre et huit étapes.<sup>82,83</sup>

Nouvelle méthode:

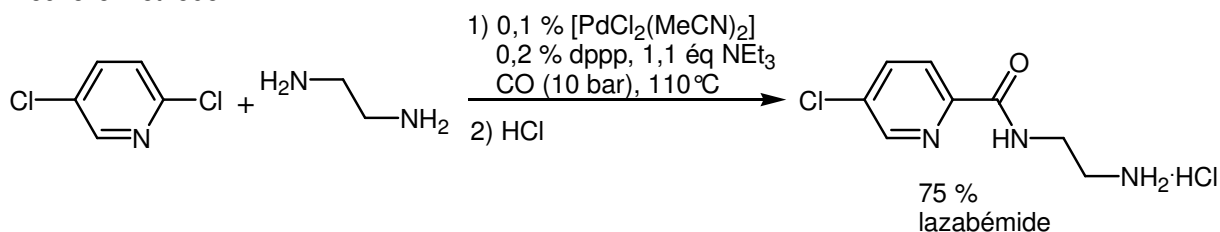


Schéma 29

<sup>82</sup> a) M. Scalone, P. Vogt (F. Hoffmann-La Roche AG), *EP 385210*, 1990. b) R. Schmid, *Chimia* **1996**, 50, 110.

<sup>83</sup> Pour d'autres exemples de carbonylation voir a) R. A. Head, A. Ibbotson, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5939. b) R. Takeuchi, K. Suzuki, N. Sato, *J. Mol. Catal.* **1991**, 66, 277. c) D. Najiba, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, C. Biot, J. Brocard, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3719. d) A. Schnyder, M. Beller, G. Mehlretter, T. Nsenda, M. Studer, A. F. Indolese, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4311.

Ancienne méthode:

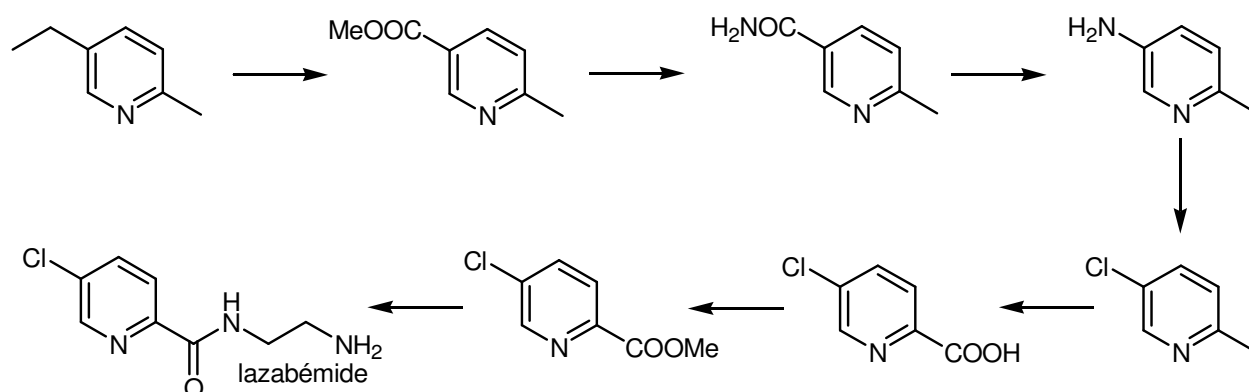


Schéma 30

Il existe quelques autres exemples de carbonylation d'autres chlorures hétéroaryliques, par exemple pyrimidines,<sup>84</sup> quinoléines,<sup>83c, 85</sup> naphthyridines<sup>86</sup> et phénantrolines.<sup>86</sup> Une étude de Beller et al. a révélé que les phosphines bidentates sont très efficaces pour l'alcoylocarbonylation des 2-chloropyridines, 2- et 4-chloroquinoléines, pyrazines, pyrimidines et pyridazines ; un TON de 13 000 a ainsi été obtenu pour la carbonylation de la 2-chloropyridine en utilisant la dppb comme ligand.<sup>81</sup> Pour la 3-chloropyridine moins réactive, des ligands plus encombrants et riches en électrons tel que la 1,4-bis(dicyclohexylphosphino)butane se sont montrés plus efficaces (Schéma 31).

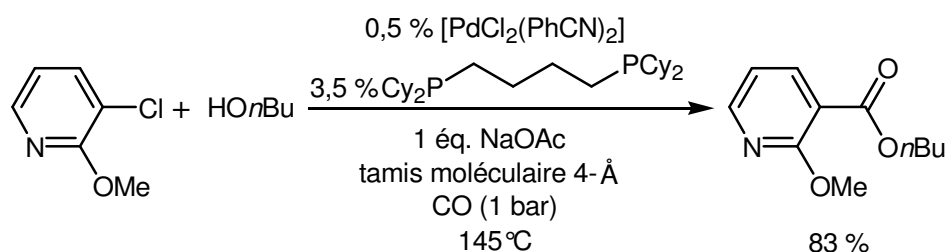


Schéma 31

Les ligands monodentates sont moins efficaces pour ces processus de carbonylation, peut être parce que les bidentates défavorisent la formation de dimère non réactifs après l'étape d'addition oxydante du substrat sur le palladium(0). Pour conforter cette hypothèse, il est à noter que le dimère obtenu lors de l'addition oxydante de la 2-chloropyridine sur  $[Pd(PPh_3)_4]$  ne permet pas la carbonylation malgré la haute température utilisée.

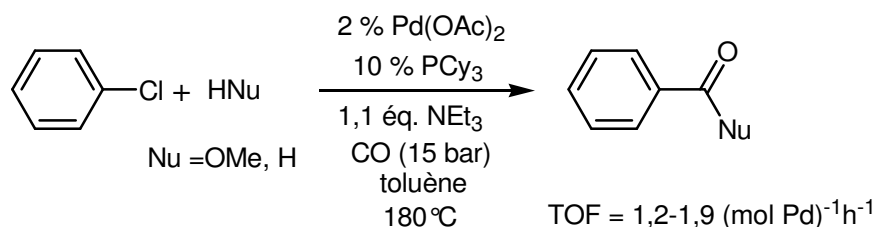
<sup>84</sup> Y. Bessard, R. Crettaz, *Tetrahedron* **1999**, 55, 405.

<sup>85</sup> M. A. Ciufolini, J. W. Mitchell, F. Roschangar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8281.

<sup>86</sup> A. El-ghayoury, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7757.

En 1989, les groupes de Milstein et Osborn ont apporté indépendamment les premiers exemples de carbonylation catalysées au palladium des chlorures d'aryles.<sup>87</sup> Ces études ont fourni les premiers éléments concernant l'activation surprenante des liaisons C-Cl par des phosphines encombrées et riches en électrons.

Osborn et al. ont démontré que Pd/PCy<sub>3</sub> et Pd/P(*i*Pr)<sub>3</sub> sont des catalyseurs efficaces à la fois pour l'alcoycarbonylation et l'hydroformylation du chlorobenzène (Schéma 32).<sup>88</sup> Les phosphines moins riches en électrons et moins encombrantes comme PPh<sub>3</sub> n'induisent pas ces réactions. De manière plus surprenante, la phosphine plus encombrée et riche en électron P(*t*Bu)<sub>3</sub> (utilisée par Fu et al. pour les couplages directs voir § 1.2) est également inefficace, montrant que la transposition de systèmes efficaces en couplage direct ne suffit pas. Ceci traduit aussi les propriétés électroniques et stériques d'un ligand qui définissent une fenêtre de réactivité bien précise.



**Schéma 32**

Dans le même temps, Milstein et al. ont prouvé que les complexes palladiés à base de 1,3-bis(diisopropylphosphino)propane (dipp) permettent de réaliser l'amidocarbonylation, l'alcoycarbonylation<sup>89</sup> et l'hydroformylation<sup>90</sup> des chlorures d'aryles, notamment désactivés (Schéma 33).

<sup>87</sup> Précédemment, les exemples de couplage carbonylant des chlorures d'aryles activés par le chrome tricarbonyl a) R. Mutin, C. Lucas, J. Thivolle-Cazat, V. Dufaud, F. Dany, J. M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 896. b) F. Dany, R. Mutin, C. Lucas, V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J. M. Basset, *J. Mol. Catal.* **1989**, 51, L15-L20. Pour des exemples plus récents voir c) J.-F. Carpentier, Y. Castanet, J. Brocard, A. Mortreux, F. Petit, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2001. d) B. Crousse, L.-H. Xu, G. Bernardinelli, E. P. Kundig, *Synlett* 1998, 658. e) E. P. Kundig, H. Ratni, B. Crousse, G. Bernardinelli, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1852.

<sup>88</sup> M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1386.

<sup>89</sup> Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8742.

<sup>90</sup> Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1816.

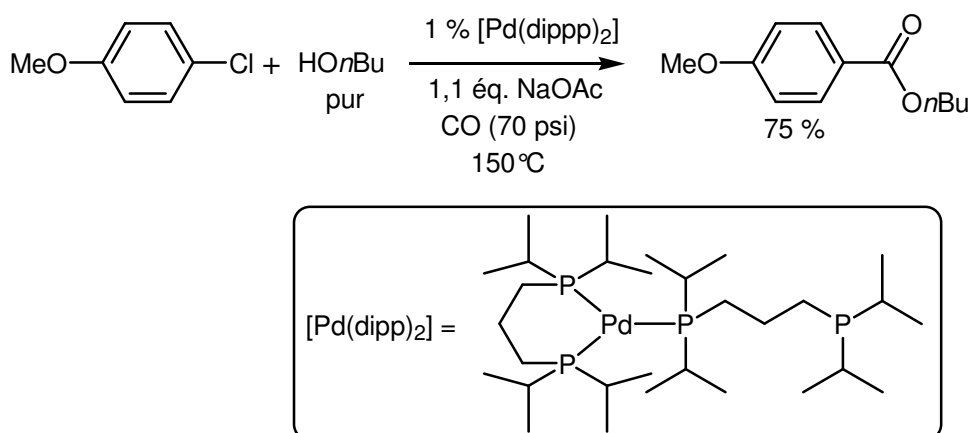


Schéma 33

Le catalyseur avec un ligand dipp est plus efficace que les autres phosphines monodentates et bidentates testées. Pour expliquer ces résultats, Milstein et al. avancent les particularités de la dipp : la capacité en se chélatant de former un cycle à 6 chaînons, son encombrement stérique ainsi que sa basicité. Par la suite des méthodes pour la carbonylation des chlorures d'aryles se sont développées aussi bien en catalyse homogène<sup>91</sup> qu'en catalyse hétérogène.<sup>92</sup> Un exemple d'application provient de la chimie des polymères, où des polyimides-amides<sup>93</sup> et des polyamides<sup>94</sup> ont été synthétisés par amidocarbonylation de chlorures d'aryles avec des amines aromatiques.

Beller et al. ont très récemment employé la 1-[2-(dicyclohexylphosphine)ferrocène]-éthylidicyclohexylphosphine (**9**) pour la carbonylation des chlorures d'aryles (Schéma 34).<sup>95</sup> A la différence des autres catalyseurs qui nécessitent des pressions de CO considérables, cette réaction se déroule sous 1 bar.

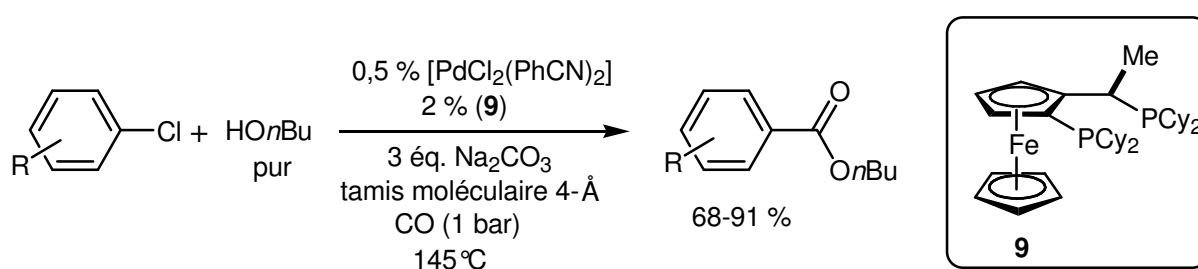


Schéma 34

<sup>91</sup> a) V. Grushin, H. Alper, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 611. b) G. Jenner, A. B. Taleb, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 470, 257. c) T. Miyawaki, K. Nomura, M. Hazama, G. Suzukamo, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 120, L9-L11.

<sup>92</sup> V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 426.

<sup>93</sup> a) R. J. Perry, S. R. Turner, R. W. Blevins, *Macromolecules* **1995**, 28, 2607. b) R. J. Perry, B. D. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7482.

<sup>94</sup> J. S. Kim, A. Sen, *J. Mol. Catal. A* **1999**, 143, 197.

<sup>95</sup> a) W. M\u00e4gerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2856. b) W. M\u00e4gerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 641, 30.

### Conclusion :

Les progrès considérables qui ont été effectués durant les quelques dernières années ont permis de dépasser la faible réactivité des chlorures d'aryles et d'en faire des substrats utilisables dans de nombreuses réactions de couplage catalysées au palladium. A travers le choix approprié de l'encombrement stérique du ligand ainsi que de sa richesse en électrons, des méthodes douces et générales peuvent être utilisées. Bien que le traditionnel point de vue selon lequel l'étape d'addition oxydante est la plus difficile dans ces réactions des chlorures d'aryles, la faciliter est une condition nécessaire, mais non suffisante pour obtenir des systèmes catalytiques performants. En effet, les propriétés stériques et électroniques des ligands développés doivent être appropriées pour toutes les étapes du cycle catalytique.

Au vu des avancées récentes, on peut prévoir une augmentation de l'utilisation des chlorures d'aryles dans les réactions de couplage, particulièrement dans l'industrie où le relatif faible coût de ce type d'halogénure rend ces découvertes très attractives. De plus, la plupart des ligands clés sont commerciaux.

Concernant les réactions de carbonylation en présence d'un nucléophile, l'utilisation de phosphines basiques est suffisante pour obtenir des catalyseurs actifs avec les dérivés chlorés. En revanche, dans le cas de couplage carbonylant, nous n'avons trouvé aucune publication décrivant l'emploi de dérivés chlorés, c'est dans ce cadre que s'inscrivent nos travaux.

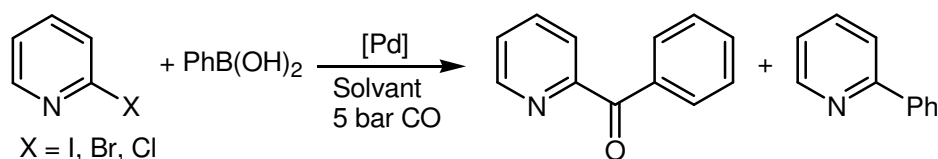
## **CHAPITRE II :**

### **SYNTHESE DE CETONES ARYLPYRIDINIQUES**

## CHAPITRE II : SYNTHESE DE CETONES ARYLPYRIDINIQUES

### 1. Résultats préliminaires.

Les réactions de Suzuki carbonylantes ont déjà été abordées au cours d'une thèse au laboratoire,<sup>3</sup> le tableau suivant résume les différences de réactivité en fonction de l'halogénoypyridine utilisée en se focalisant plus spécifiquement sur la position 2, connue pour être activée par l'hétéroatome d'azote (Schéma 35).



**Schéma 35**

**Tableau 3:** Couplage carbonylant de la 2-halogénoypyridine<sup>a</sup>

Entrée	Substrat 2-X-Py X=	Température (°C)	Précurseur catalytique	Durée (h)	Conversion (%)	Sélectivité en cétone (%) <sup>b</sup>
1	I	100	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8	100	95
2	I	100	PdCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6	100	95
3	Br	120	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	100	82
4	Br	120	PdCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	100	88
5	Cl	150	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	24	0	-
6	Cl	150	PdCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	45	10	53
7	Cl	150	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> / 4 Pt-Bu <sub>3</sub>	45	10	70
8 <sup>c</sup>	Cl	100	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2 IMesHCl <sup>d</sup>	70	50	94

<sup>a</sup>Conditions : 2-X-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), [Pd] (0,03 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 mmol), CO (5 bar), THF (20 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)). <sup>c</sup>1,5mmol de PhB(OH)<sub>2</sub>, 2 mmol de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 100°C dans 15 mL de dioxanne. <sup>d</sup>IMesHCl = chloro-1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène.

Les couplages réalisés avec la 2-iodopyridine permettent des conversions totales avec de très bonnes sélectivités en cétones dans des temps de réaction courts, à la température de 100°C (Entrées 1 et 2). Le remplacement de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> par PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> conduit à une diminution significative du temps de réaction (6 h au lieu de 8 h), sans pour autant modifier la

sélectivité. La transposition de cette réaction à la 2-bromopyridine nécessite une augmentation de la température à 120°C pour obtenir une conversion totale dans des temps raisonnables (20 h). A cette température la différence entre les deux précurseurs catalytiques ne se traduit qu'au niveau de la sélectivité en produit carbonylé avec un avantage au précurseur à base de PCy<sub>3</sub> avec lequel on observe une sélectivité de 88 % (contre 82 % avec PPh<sub>3</sub>, Entrées 3 et 4). La différence de réactivité entre la 2-iodopyridine et la 2-bromopyridine peut donc être comblée en effectuant des réactions à une température supérieure durant une plus longue durée. Le même constat ne peut être fait lors de l'emploi de la 2-chloropyridine, en effet aucune réactivité catalytique n'est observée avec PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, l'addition oxydante n'a pas lieu même à la température de 150°C (Entrée 5). Pour activer la liaison C-Cl, des ligands plus basiques sont nécessaires, pour enrichir le métal en électrons et donc favoriser cette étape. Le remplacement de PPh<sub>3</sub> par PCy<sub>3</sub> (Entrée 6) engendre une conversion certes très faible (10 %) après 45 h de réaction mais traduisant bien ce phénomène. L'utilisation d'autres phosphines basiques n'a pas eu pour effet d'améliorer les rendements en produit carbonylé.

La phosphine très basique et encombrée *Pt*-Bu<sub>3</sub>, que Fu a utilisé avec succès pour le couplage direct de chloroarène avec des acides boroniques, a également été mise en jeu pour cette réaction, mais n'a donné que des résultats décevants (Entrée 7).

L'ensemble de ces résultats corroborent les observations effectuées dans l'introduction concernant les énergies de liaisons carbone-halogène, rendant délicate l'étape d'addition oxydante dans le cas des dérivés chlorés. L'utilisation de phosphines même très basiques ne permet pas d'obtenir une réactivité satisfaisante, il nous a donc semblé impératif de changer de type de ligand afin d'obtenir une espèce catalytique plus riche en électrons, permettant l'addition oxydante.

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, les palladacycles ont permis le couplage de chlorures d'aryles non activés, mais ce choix de ligand ne semble pas très judicieux dans nos conditions. En effet, la réaction se déroulant sous pression de monoxyde de carbone, on peut anticiper une insertion de CO entre le méthyle du palladacycle et le palladium, appauvrissant le métal en électrons ce qui rendrait encore plus difficile l'addition oxydante.

Notre intérêt s'est ensuite porté sur l'alternative aux phosphines proposée avec les ligands de type carbène. Leur emploi avait d'ailleurs permis d'obtenir le meilleur résultat (Entrée 8). Le carbène est généré *in situ*, grâce à la base, à partir du sel d'imidazolium correspondant. Une conversion de 50 % est atteinte en 70 h avec une excellente sélectivité en cétone.



Les carbènes sont réputés pour être des ligands moins labiles que les phosphines, permettant ainsi d'accéder à des catalyseurs plus stables. Enfin leur synthèse en deux étapes permet de moduler l'encombrement stérique ou la basicité selon les besoins. Notre choix s'est donc naturellement porté sur ce dernier type de ligand.

En raison des difficultés rencontrées pour coupler les chloropyridines, il nous a semblé plus judicieux de mettre au point le système catalytique avec la 2-bromopyridine.

## 2. Bromopyridines

L'influence de différents paramètres réactionnels (et plus précisément le solvant, la base, la pression de monoxyde de carbone et enfin le précurseur catalytique) a donc été étudiée avec la 2-bromopyridine.

### 2.1. Influence du solvant.

Les solvants présents dans le tableau suivant sont ceux les plus classiquement utilisés dans la littérature. En effet pour le couplage de Suzuki, des solvants peu ou moyennement polaires sont nécessaires. Dans les solvants de type éther, les conversions sont supérieures à 80 %. La réaction semble toutefois légèrement plus lente dans l'anisole (83 % en 24 h) que dans le THF (88 % en 22 h). Une très bonne sélectivité en cétone est obtenue dans les deux cas (respectivement 93 et 89 %). Le 1,4-dioxanne surclasse toutefois ces deux solvants aussi bien en terme de conversion que de sélectivité. En effet une conversion totale est obtenue dans un temps de réaction plus court (21 h) et la sélectivité approche 95 %.

**Tableau 4<sup>a</sup>**

Entrée	Solvant	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
9	Anisole	24	83	93
10	1,4-dioxanne	21	100	95
11	THF	22	88	89
12	DMF	22	0	-

<sup>a</sup>Conditions : 2-Br-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), 100°C, solvant (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

Les solvants éthers sont communément admis comme les meilleurs solvants pour cette réaction, lorsqu'elle est effectuée sans CO (couplage directe). Ces solvants interagissent vraisemblablement avec l'acide boronique par complexation, en effet les composés oxygénés ont une grande affinité pour les dérivés du bore, facilitant l'étape de transmétallation.

Il apparaît que le couplage ne se réalise pas dans un solvant polaire tel que le DMF. Des traces d'acide isonicotinique ont pu être détectées en spectrométrie de masse, cependant, à la vue des quantités engendrées, il est légitime de penser, que la formation de cet acide résulte de la réaction de l'eau, présente en faibles quantités dans le solvant (malgré les soins pris pour sa purification), avec l'intermédiaire catalytique Py-CO-[Pd]-X. Le même type d'observations (faible rendement et traces d'acide) a été relevé dans la littérature avec la 4-iodoacétophénone, annulant de ce fait une éventuelle implication avec le noyau pyridinique.<sup>9a</sup> Cette non réactivité est d'autant plus surprenante que la réaction de couplage de Suzuki a lieu dans le DMF.<sup>96</sup>

Pour la suite de notre étude, le dioxane a donc été généralement employé. Toutefois, nous avons parfois privilégié le THF pour des raisons de commodité lors du traitement du milieu réactionnel en fin de réaction (le THF est un solvant plus volatil) notamment lors des manipulations à visées synthétiques.

### 2.2. Influence de la base.

La base est indispensable dans la réaction de Suzuki, elle permet la formation d'une espèce boronate quaternaire plus nucléophile rendant possible la transmétallation. Les bases de type carbonate sont connues pour être efficaces lors du couplage direct de Suzuki et ce malgré leur faible solubilité dans les solvants éthers. La réalisation de la réaction sous pression de CO ne modifie pas leur efficacité, en effet l'utilisation de carbonate de césium ou potassium permet d'obtenir de très bonnes conversions avec toutefois un léger avantage à Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (respectivement 100 et 95 %). Le contre ion en revanche ne semble pas agir sur la sélectivité puisqu'elle est excellente et identique dans les deux cas (95 %).

---

<sup>96</sup> A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 213.

Tableau 5<sup>a</sup>

Entrée	Base	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
13	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	21	100	95
14	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	22	95	95
15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CsCl	22	67	94
16	KF	22	35	0
17	Mg(OEt) <sub>2</sub>	22	7	0
18	<i>t</i> -BuOK	22	0	-

<sup>a</sup>Conditions : 2-Br-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), base (2,0 mmol), CO (50 bar), 100°C, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

Le mélange mixte K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CsCl, susceptible de générer in situ Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à moindre coût, est toutefois moins efficace.

Les fluorures sont également largement employés dans la réaction de Suzuki. Dans notre cas, l'utilisation de KF ne permet d'atteindre qu'une faible conversion (35 %) et surtout de manière très surprenante, une sélectivité quasi-nulle en produit carbonylé, le produit de couplage direct étant le seul formé (2-phényl-pyridyne). Ce résultat est toutefois à prendre avec circonspection dans la mesure où l'emploi du fluorure de césium permet d'obtenir une très bonne sélectivité en produit carbonylé (94 %) dans le cas de la 2-chloropyridine.

Enfin les bases fortes de type alcoolate telle que Mg(OEt)<sub>2</sub> ou *t*-BuOK se montrent totalement inefficaces et ce malgré leur capacité à déprotoner les sels d'imidazolium pour générer les carbènes correspondants.

### 2.3. Influence de la pression de CO.

La réalisation des réactions sous forte pression de CO permet généralement d'améliorer la sélectivité des réactions en produits carbonylés. L'influence de ce paramètre a donc été étudiée, les résultats sont résumés dans le Tableau 6. Dans notre cas, la réaction n'est que très peu affectée par la pression utilisée, une sélectivité légèrement inférieure est obtenue lorsque la pression de monoxyde de carbone diminue de 50 à 5 bar (respectivement 95 et 91 %). Les conversions sont totales indépendamment de la pression choisie. Il est à noter que l'utilisation de ce système catalytique, basé sur les ligands dérivant de sels d'imidazolium (IMes), permet

d'obtenir des sélectivités légèrement supérieures à celles obtenues avec la phosphine PCy<sub>3</sub> dans les mêmes conditions de réactions (Entrée 22).

Tableau 6<sup>a</sup>

Entrée	CO (bar)	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
19	5	21	100	91
20	10	22	100	94
21	50	22	100	95
22	5	20	100 <sup>c</sup>	82

<sup>a</sup>Conditions : 2-Br-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), 100°C, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)). <sup>c</sup> PCy<sub>3</sub> (0,09 mmol) au lieu de IMesHCl.

#### 2.4. Précurseur catalytique.

Enfin, la nature du précurseur palladié a également été étudiée (Tableau 7). L'emploi de di- $\mu$ -chlorobis[( $\eta$ -allyl)palladium(II)] montre une meilleure activité que le palladium acétate utilisé jusqu'à maintenant, puisqu'une conversion voisine est obtenue quatre fois plus rapidement. Ceci s'effectue cependant légèrement au détriment de la sélectivité en cétone, 90 % contre 96 % avec le palladium acétate (Entrées 23 et 25). Le chlorure de palladium est, quant à lui, moins efficace que les deux autres précurseurs, en effet la réaction n'est pas complète, et ce malgré un temps de réaction plus long (68 % en 30 h, Entrée 24).

Tableau 7<sup>a</sup>

Entrée	[Pd]	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
23	Pd(OAc) <sub>2</sub>	21	100	95
24	PdCl <sub>2</sub>	30	68	96
25	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	5,5	99	90

<sup>a</sup>Conditions : 2-Br-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), [Pd] (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), 120°C, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

Ces premiers paramètres optimisés, nous nous sommes ensuite intéressés aux chloropyridines.

### 3. Chloropyridines

Comme nous l'avons abondamment indiqué dans la partie bibliographique et dans les résultats préliminaires, les dérivés chlorés sont nettement moins réactifs que leurs homologues bromés ou iodés. Pour combler ce manque de réactivité, nous avons cherché à optimiser les conditions réactionnelles et dans un premier temps la température optimale.

#### 3.1. Influence de la température.

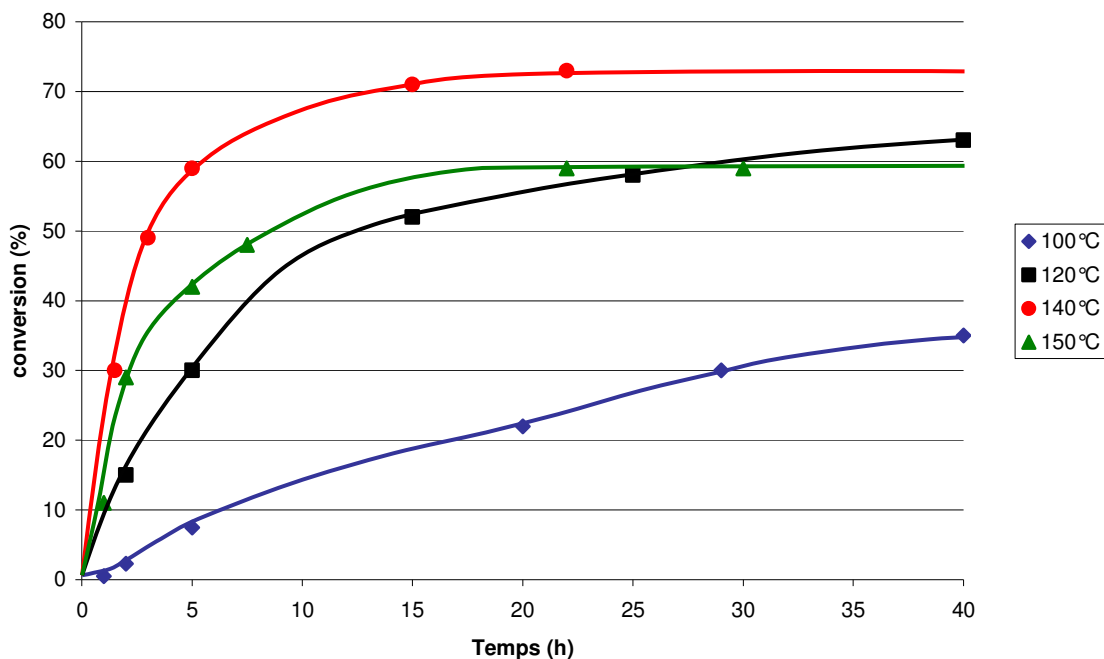
Le premier test réalisé à 100°C traduit bien la difficulté de faire réagir la 2-chloropyridine puisque une conversion faible est obtenue malgré un long temps de réaction (Entrée 26, 35 % en 40 h). La conversion du substrat augmente avec la température pour devenir maximale à 140°C (Entrée 28, 72 % de conv. en 16 h). Alors que la température de 120°C permet l'obtention d'une conversion totale avec la 2-bromopyridine, seuls 63 % de 2-chloropyridine sont transformés en un temps de réaction deux fois plus long (40 h). Enfin à 150°C, la conversion finale est inférieure à celle obtenue à 120°C, démontrant probablement les limites de stabilité du catalyseur.

Tableau 8<sup>a</sup>

Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
26	100	40	35	86
27	120	40	63	93
28	140	16	72	90
29	150	24	60	87

<sup>a</sup>Conditions : 2-Cl-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

Il nous a semblé important d'étudier plus précisément ces résultats en effectuant un suivi cinétique de ces réactions. Pour cela nos autoclaves sont équipés de prise d'échantillons (un tube plongeant dans la solution catalytique) permettant de prélever à intervalles réguliers quelques millilitres de solution qui sont analysés par chromatographie phase gaz. La figure suivante montre l'évolution de la conversion en fonction du temps pour les différentes températures (Figure 1).

**Figure 1**

On note qu'à 100°C, les premières traces de produit carbonylé n'apparaissent qu'après deux heures. Ensuite la conversion progresse de façon régulière durant les 30 premières heures, avant de ralentir progressivement. A 120°C, la conversion croit beaucoup plus rapidement durant les 5 premières heures pour atteindre 30 %, avant de ralentir également de manière similaire au test précédent. La réaction à 140°C est deux fois plus rapide que celle effectuée à 120°C pendant les 5 premières heures (60 % de conversion), cependant un ralentissement considérable de la réaction est ensuite observé, la conversion n'augmente que de 13 % entre la 5<sup>e</sup> et la 22<sup>e</sup> heure. Enfin le test à 150°C met en évidence une activité inférieure à celle obtenue à 140°C dès les premières heures, indiquant la désactivation de l'espèce active. La température de 140°C apparaît comme le meilleur compromis, puisque l'activité dans les premières heures est de loin la plus importante (conv. 30 % en 1,5 h) conduisant en 16 h à une conversion raisonnable (72 %). Néanmoins, ces tests mettent en évidence une dégradation du système catalytique qui en début de réaction peut être très efficace mais qui n'est pas stable à long terme. Nous avons donc cherché à améliorer cette stabilité.

## 3.2. Précurseurs catalytiques

Compte tenu des résultats indiqués ci dessus, il nous a semblé intéressant de revenir dans un premier temps sur l'optimisation des paramètres réactionnels en commençant par la nature du précurseur catalytique (Tableau 9).

Tableau 9<sup>a</sup>

Entrée	[Pd]	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
30	Pd(OAc) <sub>2</sub>	16	72	90
31	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	43	44	86
32	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	46	39	88

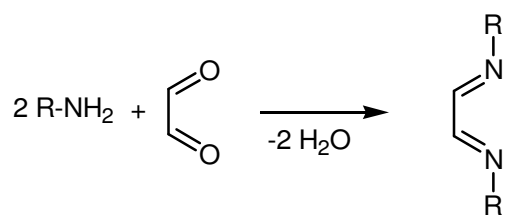
<sup>a</sup>Conditions : 2-Cl-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), [Pd] (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), 140°C, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

Dans le cas de la 2-bromopyridine, l'utilisation de di- $\mu$ -chlorobis[( $\eta$ -allyl)palladium(II)] induit une meilleure activité que le palladium acétate, ce qui n'est pas le cas avec la 2-chloropyridine (Entrée 31). De même, l'emploi de palladium de degré d'oxydation 0, tel que le palladium dibenzylidèneacétone n'est pas plus favorable, la conversion n'atteint que 44 % en 43 h (Entrée 32). Nous conserverons donc Pd(OAc)<sub>2</sub> pour la suite de l'optimisation.

## 3.3. Nature du ligand.

Comme le prouve la littérature, la basicité du ligand est d'une importance capitale pour l'efficacité de celui ci, notamment avec les trialkylphosphines qui, associées au métal, se montrent beaucoup plus actives que les triarylphosphines. Avec les sels d'imidazolium, la basicité traduit à la fois l'effet des groupements aryles situés sur les azotes du cycle imidazole, mais aussi la délocalisation de la charge positive sur l'intégralité de ce cycle.

Comme nous l'avons évoqué auparavant, l'encombrement stérique et la basicité des carbènes sont aisément modulables en jouant sur la nature des groupements R.<sup>67b</sup> Ces derniers sont introduits lors de la première étape de synthèse des sels d'imidazolium, la condensation d'une amine primaire avec le glyoxal pour former une diimine (Schéma 36).

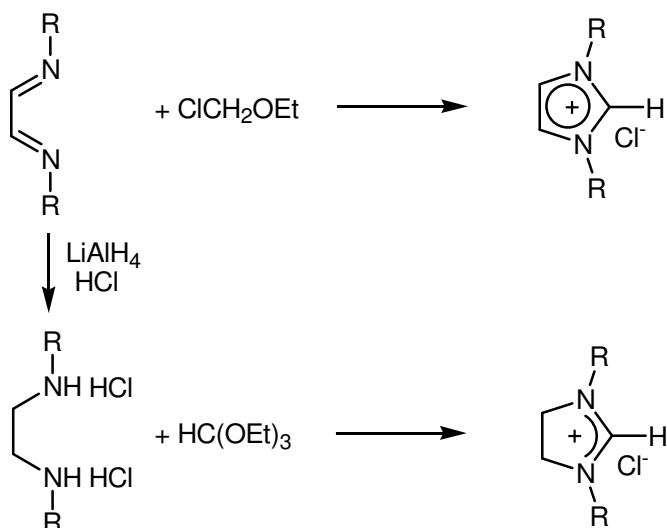


a) R = 1-(2,4,6-triméthylphényle)

b) R = 1-(2,6-diisopropylphényle)

**Schéma 36**

La seconde étape, la cyclisation de la diimine, permet également de moduler la basicité du futur carbène grâce à l'utilisation soit de formaldéhyde soit de chlorure de méthyléthyléther qui permet d'obtenir le sel d'imidazolium insaturé, alors que la réaction avec le triéthylorthoformiate suivie d'une hydrogénation de la diimine conduit à son homologue saturé (Schéma 37).



a) R = 1-(2,4,6-triméthylphényle)

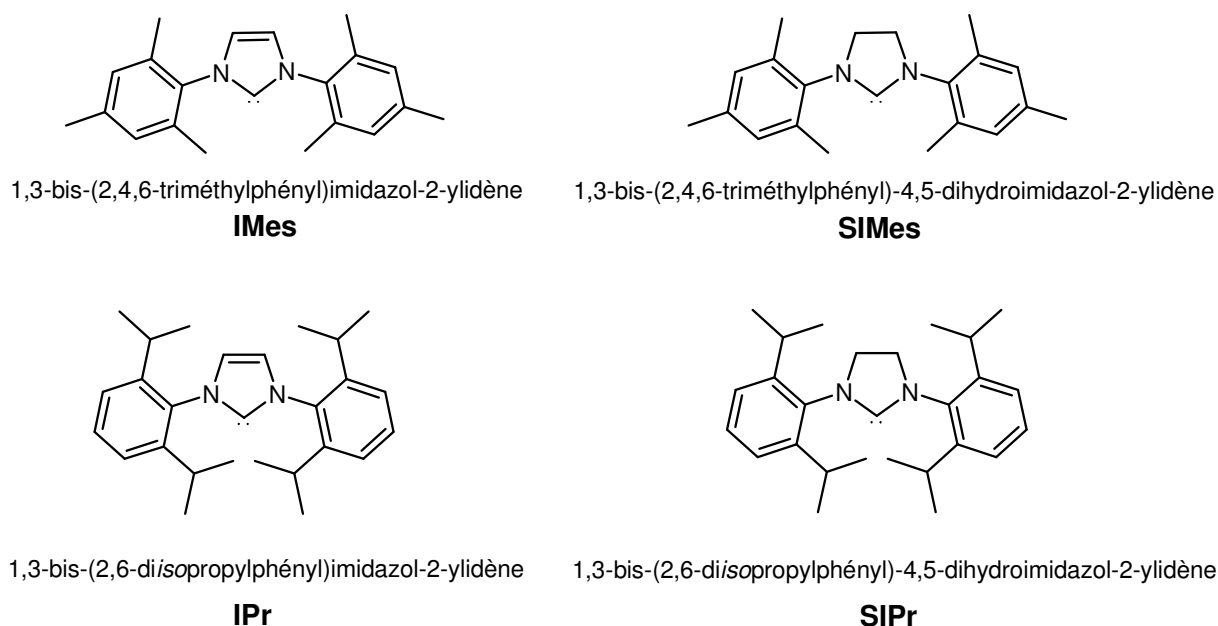
b) R = 1-(2,6-diisopropylphényle)

**Schéma 37**

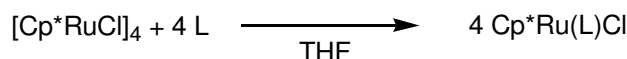
L'équipe de Nolan a réalisé une étude visant à quantifier les différences stériques et électroniques des ligands carbènes (Schéma 38).<sup>97</sup>

<sup>97</sup> A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, 22, 4322.



**Schéma 38**

Dans un premier temps, des études calorimétriques ont permis de comparer les enthalpies mises en jeu dans la réaction suivante (Schéma 39, L = carbène ou phosphine):

**Schéma 39****Tableau 10<sup>a</sup>**

L	$-\Delta\text{H}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Energie relative de dissociation de liaison (kcal.mol <sup>-1</sup> )
SIMes	67,1	16,8
IMes	62,6	15,6
SIPr	48,5	12,1
IPr	44,5	11,1
PCy <sub>3</sub>	41,9	10,5

<sup>a</sup>Conditions : [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> (1 éq.), L (4 éq.), THF.

L'enthalpie de la réaction est ici calculée pour la formation du complexe Cp\*Ru(L)Cl lorsque 4 équivalents de ligand L sont utilisés avec un équivalent de [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> dans le THF sous atmosphère inerte. L'énergie relative de dissociation de liaison est calculée en divisant l'enthalpie de la réaction par le nombre de liaisons formées. Ces résultats nous démontrent que la réaction du complexe de ruthénium avec les quatre carbènes ici testés présentent une énergie relative de dissociation plus grande que PCy<sub>3</sub>. De plus, antérieurement à ces résultats,

les ligands carbènes saturés étaient considérés comme plus électrodonneurs que leurs homologues insaturés respectifs, sans élément permettant de quantifier cette différence. Ces considérations s'avèrent exactes dans ce système, cependant, contrairement aux attentes, les différences entre IMes et SIMes d'une part et entre IPr et SIPr d'autre part dans leurs complexes respectifs  $Cp^*Ru(L)Cl$  sont faibles et se traduisent respectivement par une différence de  $1,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et de  $1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  dans chaque cas en faveur du carbène saturé.

Dans un deuxième temps, pour quantifier le facteur stérique de ces ligands, Nolan et al. ont proposé un modèle permettant de mesurer le volume occupé par les atomes des ligands dans une sphère d'un diamètre de  $6 \text{ \AA}$  centrée sur le métal. Le volume de la sphère représente l'espace autour du métal devant être partagé par les différents ligands pour la coordination (sphère de coordination). Pour obtenir une estimation de l'encombrement engendré par les différents ligands, le centre de la sphère représentant imaginairement la position du métal est placé à  $2 \text{ \AA}$  de l'atome coordonnant C ou P du ligand (pour le ligand carbène ou la phosphine). Une représentation graphique de ce modèle est proposée ci-dessous (Schéma 40) dans le cas du ligand IMes.

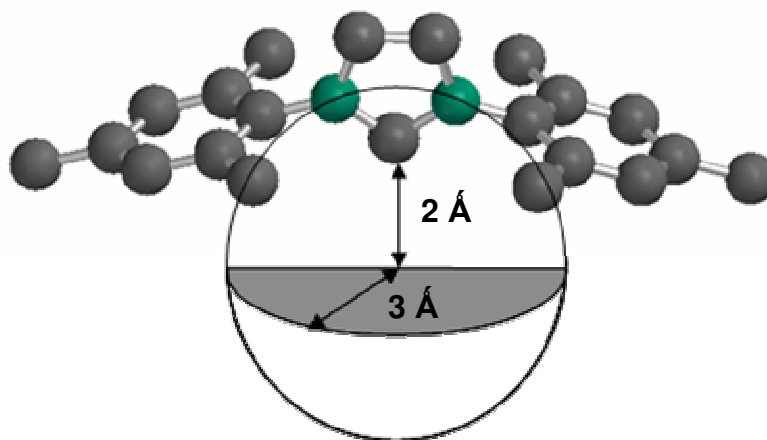


Schéma 40

Le tableau suivant présente le pourcentage de volume de la sphère occupé pour un ligand donné (Tableau 11). Parmi les ligands testés,  $PCy_3$  est le plus encombrant. Ensuite, viennent dans l'ordre SIPr, IPr puis SIMes et IMes. Les carbènes saturés sont également plus encombrants que leurs homologues insaturés correspondants.

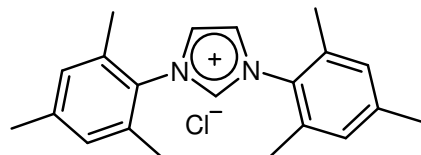
Tableau 11

Ligand	% V occupé
SIMes	27
IMes	26
SIPr	29
IPr	28
PCy <sub>3</sub>	32

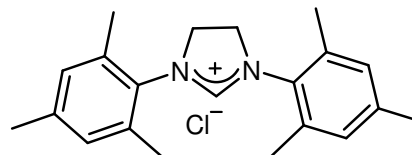
Les informations recueillies démontrent une corrélation linéaire entre les énergies de liaison et l'encombrement stérique, ce qui suggère que les énergies de dissociation calculées sont essentiellement contrôlées par l'encombrement stérique des ligands.

Plusieurs ligands carbènes ont été évalués au laboratoire pour la réaction de couplage carbonylant entre la 2-chloropyridine et l'acide phénylboronique. Un test sans ligand permet de vérifier que l'activité catalytique est nulle (Entrée 33).

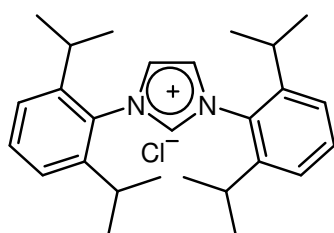
En ce qui nous concerne, nous avons testé les ligands dérivés des sels d'imidazolium suivants (Schéma 41) et les résultats sont rassemblés dans le Tableau 12.



Chloro-1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène  
**IMesHCl**



Chloro-1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)-  
-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène  
**SIMesHCl**



Chloro-1,3-bis-(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène  
**IPrHCl**

Schéma 41

Tableau 12<sup>a</sup>

Entrée	Ligand <sup>c</sup>	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
33	-	30	0	-
34	IMesHCl (2)	16	72	90
35	SIMesHCl (2)	30	39	90
36	IPrHCl (2)	30	48	89
37	IMesHCl (1) + PCy <sub>3</sub> (1)	22	72	92

<sup>a</sup>Conditions : 2-Cl-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), ligand (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), 140°C, 50 bar CO, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).<sup>c</sup> entre parenthèse le nombre d'équivalent de sel d'imidazolium par atome de palladium.

Les résultats préliminaires obtenus avec PPh<sub>3</sub> et PCy<sub>3</sub>, nous ont démontré que le ligand devait enrichir suffisamment le métal pour que l'addition oxydante du substrat soit possible. D'après l'étude de Nolan, le ligand SIMesHCl s'avère légèrement plus basique que son homologue insaturé IMesHCl, cependant il apparaît nettement moins efficace dans nos tests, la conversion chute à 39 % contre 72 % pour le ligand IMesHCl (Entrées 34 et 35). L'augmentation de l'encombrement stérique, en passant du ligand IMesHCl au ligand IPrHCl est aussi défavorable pour la réaction, puisque la conversion diminue de 72 à 48 % (Entrée 36). La sélectivité dans les deux cas est quand à elle très peu affectée par le changement, puisqu'elle reste voisine de 90 %. Ces résultats suggèrent que de très faibles modifications de la basicité du ligand carbène peuvent engendrer une variation notable de l'activité catalytique dans cette réaction de couplage carbonylant.

De manière similaire aux phosphines, les carbènes N-hétérocycliques se comportent comme des ligands de type  $\sigma$  donneur mais possèdent un caractère  $\Pi$  accepteur quasi nul. Ceci est mis en évidence par des liaisons métal-carbène nettement plus longues (>2,10 Å) que dans les complexes de Fisher et Schrock où elles sont inférieures à 2,00 Å, ce qui est attribué au caractère prononcé de la rétrodonation (liaison double).<sup>64a</sup> Il nous a paru intéressant de combiner les caractéristiques respectives des carbènes et des phosphines pour obtenir un catalyseur mixte, en utilisant un équivalent de chacun de ces deux types de ligand. Le résultat égale celui obtenu avec deux équivalents de ligand IMesHCl dans un temps légèrement supérieur (22 h), la sélectivité varie peu (Entrée 37, 92 % contre 90 %).

## 3.4. Rapport Ligand : Pd

Si pour l'utilisation de ligand de type phosphine, deux équivalents de ligand (une teneur en phosphine plus élevée permet parfois d'améliorer sensiblement la stabilité des systèmes catalytiques) par unité de métal donnent les meilleurs résultats, formant une espèce active du type  $ML_2$ , la bibliographie montre qu'un ratio 1:1 semble préférable avec les carbènes ou les phosphines basiques très encombrées ( $PtBu_3$ ). La sous coordination des complexes étant très favorable d'un point de vue stérique à l'addition oxydante. Toutefois, dans nos conditions, le meilleur résultat est obtenu lorsque deux équivalents de sels d'imidazolium par palladium sont utilisés (Entrée 40, 72 %). L'utilisation d'un seul équivalent ne permet d'obtenir qu'un résultat modeste (Entrée 38, 32 %). Il est possible d'envisager que dans notre cas, la sphère de coordination n'étant que peu encombrée, une ou plusieurs molécule(s) de monoxyde de carbone viennent se coordonner au palladium à la différence de ce qui se passe dans le cas des couplages simples. Ceci a pour effet de rendre le métal moins nucléophile du fait du caractère  $\Pi$  accepteur prononcé du CO et l'addition oxydante devient plus difficile. De la même manière, un large excès de carbène est également défavorable puisque la conversion obtenue n'est que de 49 % (Entrée 41). On peut imaginer que la présence en grande quantité de carbène génère des substitutions de carbène sur le métal, réaction venant concurrencer l'étape d'addition oxydante de l'halogénopyridine, et menant à une plus faible activité du catalyseur.

Tableau 13<sup>a</sup>

Entrée	Ligand <sup>c</sup>	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
38	IMesHCl (1)	30	32	84
39	IMesHCl (1,5)	22	67	89
40	IMesHCl (2)	16	72	90
41	IMesHCl (4)	30	49	87
42	IMes (2)	30	30	92

<sup>a</sup>Conditions : 2-Cl-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), 140°C, 50 bar CO, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)). <sup>c</sup> entre parenthèse le nombre d'équivalent de ligand par atome de palladium.

Il est particulièrement intéressant de voir qu'en utilisant 1,5 équivalent de sel d'imidazolium par palladium, le résultat n'est que légèrement inférieur à celui obtenu avec deux équivalents (Entrée 39). Ceci suggère que l'espèce catalytique active ne porte pas forcément deux carbènes par palladium. Sachant que le carbène est généré *in situ* à partir du sel d'imidazolium correspondant, il est possible d'envisager que la déprotonation de ce dernier pour engendrer l'espèce active ne soit pas totale. Ceci corrobore les résultats obtenus par Herrmann qui a montré que l'espèce  $[Pd(IMes)_2]$  est inactive pour la réaction de Suzuki, suggérant que l'espèce active ne porte qu'un seul carbène de la même manière que Fu a montré la très faible efficacité de  $Pd(tBu_3)_2$ <sup>45,46</sup>. Afin d'essayer de mieux contrôler la déprotonation des sels d'imidazolium, nous avons choisi d'utiliser directement les carbènes préformés. Pour cela, le sel d'imidazolium IMesHCl a été déprotoné séparément à l'aide de tertibutanolate de potassium, puis injecté dans le milieu réactionnel sous azote juste avant la mise sous pression de CO. L'activité résultante est assez faible (30 %), alors que la sélectivité en cétone est voisine de celle obtenue avec les sels d'imidazolium (Entrée 42). Ce résultat ne nous permet pas de conclure sur l'efficacité de la déprotonation *in situ*, on peut en effet remarquer que si les sels d'imidazolium sont « robustes » dans les conditions opératoires, les carbènes le sont nettement moins (malgré leur relative stabilité à l'air), ce qui peut expliquer les médiocres résultats obtenus. Il est donc préférable d'utiliser les sels d'imidazolium, ou alors d'envisager la synthèse du catalyseur au préalable.

### 3.5. Influence de la pression de CO

Les variations de pression de monoxyde carbone sur la 2-bromopyridine n'ont eu que de très faibles influences sur la réaction, seule la sélectivité en cétone était quelque peu affectée. La difficulté d'obtenir de bonnes conversions avec la 2-chloropyridine nous a poussé à réévaluer ce paramètre (Tableau 14). Dans un premier temps, afin de mesurer la différence de réactivité entre un couplage classique de Suzuki et son homologue sous pression de monoxyde de carbone, un premier test a été réalisé sans CO. Une conversion totale est atteinte en une heure avec une excellente sélectivité en Py-Ph (Entrée 43).

Tableau 14<sup>a</sup>

Entrée	CO (bar)	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité en cétone (%) <sup>b</sup>	Sélectivité en Py-Ph
43	0	1	100	0	95 <sup>c</sup>
44	5	30	63	71	29
45	25	30	69	91	9
46	50	16	72	90	10

<sup>a</sup>Conditions : 2-Cl-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), 140°C, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)). <sup>c</sup>5% d'homocouplage Ph-Ph.

La réaction de couplage carbonylant est beaucoup plus lente que le couplage de Suzuki classique (Entrées 43 et 44). Ces résultats confortent l'hypothèse précédemment émise concernant l'éventuelle addition de molécules de monoxyde de carbone sur l'espèce catalytique, la rendant moins active. L'influence de la pression est plus marquée qu'avec la 2-bromopyridine puisque sous 5 bar, la conversion n'atteint que 63 % et surtout la sélectivité chute assez nettement (Entrée 44, 71 %). Le passage de 25 à 50 bar ne modifie que très peu la conversion finale (Entrées 45 et 46, 69 et 72 %) en revanche la réaction est largement plus rapide sous 50 bar (16 h contre 30 h). Enfin, la sélectivité en cétone n'est pas affectée par la pression une fois le plateau des 25 bars atteint (proche de 90 %).

### 3.6. Influence de la qualité du solvant.

Le dioxanne s'est montré le solvant le plus adapté pour notre réaction. Son utilisation directe sans purification, juste en prenant le soin de le dégazer par des cycles de congélation dans l'azote liquide / décongélation sous vide, avant d'être placé sous azote a permis d'obtenir les résultats précédents. L'ajout de 0,2 mL d'eau a un effet néfaste sur la réaction puisque la conversion ne dépasse pas 40 % malgré un long temps de réaction (60 h) (Entrée 49). En revanche le passage du dioxanne sur alumine basique super activée préalablement séchée par chauffage sous vide (0,1 mm de Hg) à 200°C s'est révélé quant à lui efficace, une conversion de 88 % est obtenu en seulement 22 h avec une excellente sélectivité en cétone (Entrée 50, 91 %). Ce traitement permet d'éliminer les traces de peroxydes, les traces d'eau, et certainement, la majorité du stabilisant (BHT, 3,5-ditBu-4-hydroxytoluène).

Tableau 15<sup>a</sup>

Entrée	Dioxanne	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
47	Pas de traitement	16	72	90
49	Ajout eau 0,2 mL	60	40	92
50	Percolé	22	88	91

<sup>a</sup>Conditions : 2-Cl-Py (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), 140°C, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

Ce résultat étant le meilleur obtenu jusqu'à présent, ces conditions opératoires ont donc été conservées pour évaluer l'influence de la position de l'halogène sur la pyridine.

### 3.7. Influence de la position de l'halogène.

Dans la pyridine, l'hétéroatome d'azote, plus électronégatif que le carbone, attire vers lui la densité électronique du cycle aromatique par effet inductif. Les formes de résonances favorisées sont donc celle présentant une charge partielle positive sur les carbones 2( $\alpha$ ) et 4( $\gamma$ ) du cycle. En ce qui concerne les halogénoypyridines, la liaison C-X se trouve donc activée si elle se situe en position 2 ou 4, désactivée en position 3.

Dans le tableau suivant sont résumés les résultats obtenus avec les 2-, 3-, et 4-halogénoypyridines

(Tableau 16).

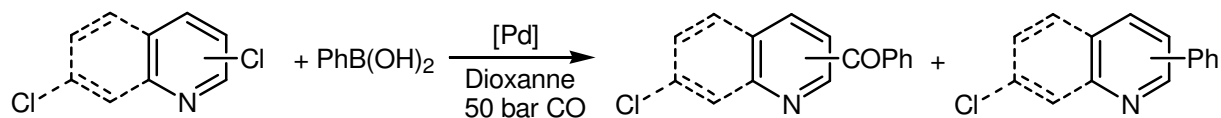


Schéma 42



Tableau 16<sup>a</sup>

Entrée	Substrat	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
51	2-chloropyridine	22	88	91
52	3-chloropyridine	24	4	50
53	4-chloropyridine	47	43	42
54	Chlorure de 4-chloropyridinium	30	0	-
55	4,7-dichloroquinoléine	22	83	66 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Conditions : substrat (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), 140°C, dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)). <sup>c</sup> 66 % de couplage carbonylant, 22 % de couplage direct, 8 % de réduction et 4 % de produit non caractérisé.

La position 2 des halogénopyridines est bien connue pour être plus réactive que la position 4 envers les réactions de substitutions nucléophiles, donc de la même manière l'addition oxydante de la liaison C-Cl sur le palladium s'en trouve facilitée. Ceci se vérifie ici puisque la conversion obtenue avec la 4-chloropyridine n'est que de 43 %, presque deux fois inférieure à celle obtenue avec la 2-chloropyridine (Entrée 53). Ceci conforte l'hypothèse qui fait de l'addition oxydante, l'étape limitante du cycle catalytique pour les dérivés chlorés. Il faut cependant noter que la 4-chloropyridine est commercialisée sous forme de sel de pyridinium, tout comme son homologue bromé, et son utilisation directe ne permet pas le couplage carbonylant (Entrée 54). Il est donc nécessaire de déprotoner le substrat à l'aide d'une base, nous avons opté pour la triéthylamine dans l'éther. Après agitation à température ambiante pendant 3 heures, le mélange réactionnel est distillé sous pression réduite, la 4-chloropyridine est recueillie avec un bon rendement et une pureté de 97 % (3 % de triéthyl amine).

Nous avons observé que contrairement à la 4-bromopyridine, la 4-chloropyridine est instable, il est donc nécessaire de l'utiliser dès la fin de la distillation. Dans ces conditions il est possible que la faible conversion observée résulte d'une inhibition de la réaction par un composé issu de la décomposition du substrat. Ces observations, nous ont poussé à envisager l'étude d'un substrat voisin (plus stable): la 4,7-dichloroquinoléine, possédant également un chlore en position 4 d'un noyau pyridinique. L'emploi de ce substrat conduit à une conversion de 83 % en 22 h (Entrée 55), résultat très proche de celui obtenu avec la 2-chloropyridine. La sélectivité en produit carbonylé est en revanche nettement inférieure, on observe une proportion de 3/1 pour le couplage carbonylant par rapport au couplage direct. Une quantité

non négligeable de 7-chloroquinoléine provenant de la réduction du chlore en position 4 est également relevée. Le chlore en position 7 est quant à lui, totalement inerte.

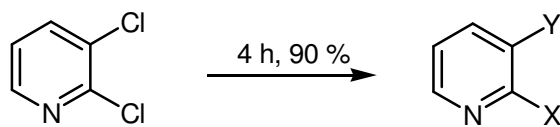
La très faible réactivité de la 3-chloropyridine est en accord avec la faible activation du chlore en position 3 et rejoint celle du chlorobenzène dans ces conditions. Dans ces deux derniers cas, la faible réactivité se traduit aussi par une faible sélectivité en cétone.

#### 4. Réactivité des dihalogénopyridines.

Nous avons entrepris une étude sur la réactivité des dichloropyridines ainsi que sur la régiosélectivité de la réaction. Plusieurs substrats ont été utilisés : les 2,3-, 2,5-, et 2,6-dichloropyridines. Les produits de la réaction sont bien entendu plus nombreux que précédemment, traduisant les 2 sites potentiellement réactifs.

##### 4.1. 2,3-dichloropyridine.

Ce substrat est de loin le plus réactif des dichloropyridines, en effet une conversion de 90 % est obtenue en seulement 4 h. Les résultats précédents ont montré la réactivité supérieure du chlore en position 2 vis-à-vis de celui en position 3. Le chlore en position 2 est activé à la fois par l'azote en  $\alpha$  et par le chlore en position 3, alors que celui en position 3 n'est activé que par celui en position 2. Le Schéma 43 représente la répartition des produits de couplage obtenue. On ne retrouve logiquement aucun produit résultant de l'unique réaction de l'halogène en position 3. Le produit de couplage carbonylant en position 2 est largement majoritaire, même si le rapport produit de couplage carbonylé / produit de couplage direct est inférieur à celui obtenu lors de l'utilisation de la 2-chloropyridine (la présence d'éléments électroattracteurs sur le cycle favorise l'addition oxydante mais est défavorable pour l'insertion de CO).<sup>9b</sup>



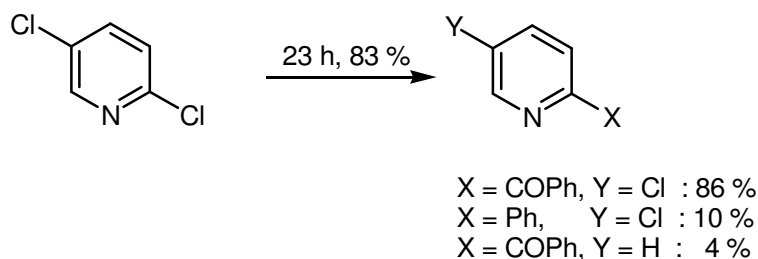
X = COPh, Y = Cl : 72 %  
 X = Ph, Y = Cl : 13 %  
 X = COPh, Y = H : 15 %

**Schéma 43** : Conditions : substrat (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (2,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 mmol), CO (50 bar), 140°C, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG.

Aucun produit résultant d'un double couplage n'est observé, même si on note la formation de 15 % de 2-benzoylpyridine, provenant de la réduction du chlore en position 3. L'encombrement engendré par la présence de l'acyle en position 2 rend difficile le couplage en position 3, déjà très peu activée.

#### 4.2. 2,5-dichloropyridine.

Tout comme dans le cas de la 2,3-dichloropyridine, le couplage n'a lieu qu'en position 2. L'influence de l'halogène en position 5 est négligeable sur celui en position 2 puisque la réactivité du substrat est quasiment identique à celle de la 2-chloropyridine, avec une conversion de 83 % en 23 h et une sélectivité de 86 % en produit de couplage carbonyle (Schéma 44).

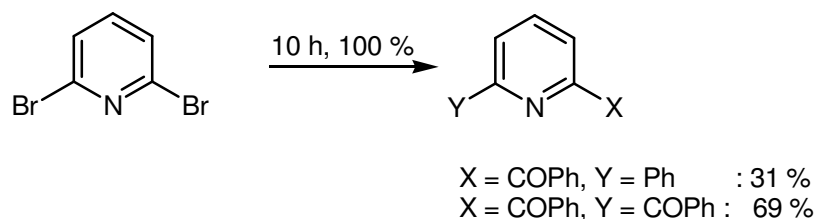


**Schéma 44 :** Conditions : substrat (1,0 mmol),  $\text{PhB(OH)}_2$  (2,1 mmol),  $\text{Pd(OAc)}_2$  (0,03 mmol),  $\text{IMesHCl}$  (0,06 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,0 mmol),  $\text{CO}$  (50 bar),  $140^\circ\text{C}$ , dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG.

Comme précédemment, une faible proportion de réduction est observée en position 5 (4 %).

#### 4.3. 2,6-dihalogénopyridine.

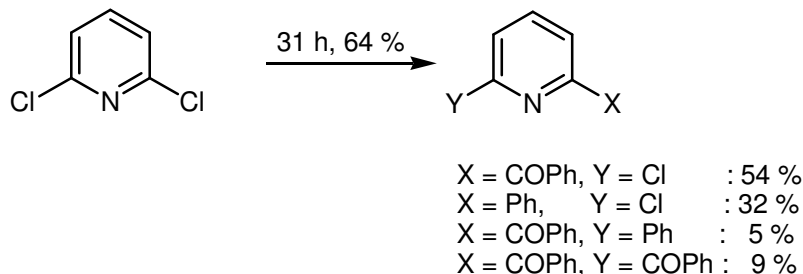
Le Schéma 45 montre que le dérivé dibromé est plus réactif que son homologue monobromé. En effet, dans les mêmes conditions, la conversion de la 2-bromopyridine, qui ne présente qu'un site réactif, n'est complète qu'en 22 h de réaction alors que celle du substrat dibromé est totale, *i.e.* les 2 bromes ont complètement réagi, en 10 h.



**Schéma 45 :** Conditions : substrat (1,0 mmol),  $\text{PhB(OH)}_2$  (2,1 mmol),  $\text{Pd(OAc)}_2$  (0,03 mmol),  $\text{IMesHCl}$  (0,06 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,0 mmol),  $\text{CO}$  (50 bar),  $140^\circ\text{C}$ , dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG.

Ce premier point semble encore prouver l'effet activant du deuxième halogène favorisant vraisemblablement l'addition oxydante.

L'utilisation du dérivé dichloré ne profite pas du même effet activant que son homologue dibromé, en effet sa réactivité est inférieure à celle du composé monohalogéné (Schéma 46).



**Schéma 46 :** Conditions : substrat (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (2,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 mmol), CO (50 bar), 140°C, dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG.

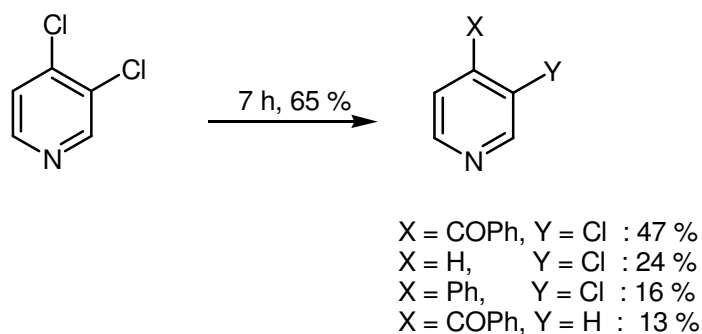
La sélectivité dans le cas de la 2,6-dibromopyridine peut sembler faible (69 %), mais elle résulte d'une double réaction de couplage. On peut donc imaginer que chacune des deux réactions fournit 15 % de produit de couplage direct.

#### 4.4. 3,4-dichloropyridine.

La synthèse de ce substrat a été récemment décrite par Marzi et al., une solution de lithiundiisopropylamine dans le THF permet une métallation en position 4 de la 3-chloropyridine grâce à l'action du 1,1,2-tribromo-1,2,2-trichloroéthane avec un très bon rendement après distillation (75 %).<sup>98</sup>

De manière analogue à la 2,3-dichloropyridine, la position 4 est ici activée par la présence du chlore en position 3, une conversion supérieure à celle de la 4-chloropyridine est obtenue (65 % en 7 h). La différence de réactivité entre les deux sites engendre un couplage exclusif en position 4.

<sup>98</sup> E. Marzi, A. Bigi, M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem. 2001, 1371.



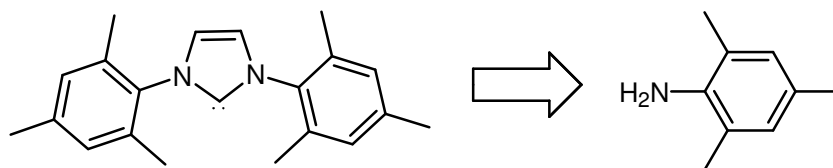
**Schéma 47 :** Conditions : substrat (1,0 mmol),  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (2,1 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,03 mmol),  $\text{IMesHCl}$  (0,06 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,0 mmol),  $\text{CO}$  (50 bar),  $140^\circ\text{C}$ , dioxanne (15 mL), sélectivités déterminées par CPG.

Comme dans le cas de la 4,7-dichloroquinoléine, le rapport entre le produit carbonylé et le produit issu du couplage direct est de 3 pour 1. Enfin une proportion non négligeable de 3-chloropyridine est récupérée, issue de la réduction du chlore en position 4.

### 5. Dégradation du système catalytique.

Même si l'optimisation des conditions opératoires nous a permis d'atteindre une activité notable dans des temps de réaction satisfaisants, tous les suivis cinétiques effectués sont similaires et montrent un ralentissement progressif de la réaction une fois les premières heures écoulées. Nous avons donc cherché à mieux cerner ce phénomène de dégradation du système catalytique.

Une analyse par GC-MS du milieu réactionnel final a montré la présence de traces de 2, 4, 6-triméthylaniline. La formation de ce composé ne peut provenir que de la décomposition totale du ligand N-hétérocyclique (Schéma 48).



**Schéma 48**

Après avoir identifié ce produit, le suivi cinétique de sa formation a pu être réalisé par GC dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les autres produits de la réaction. La figure met en parallèle l'évolution de la conversion et de la quantité d'aniline substituée au cours du temps (Figure 2).

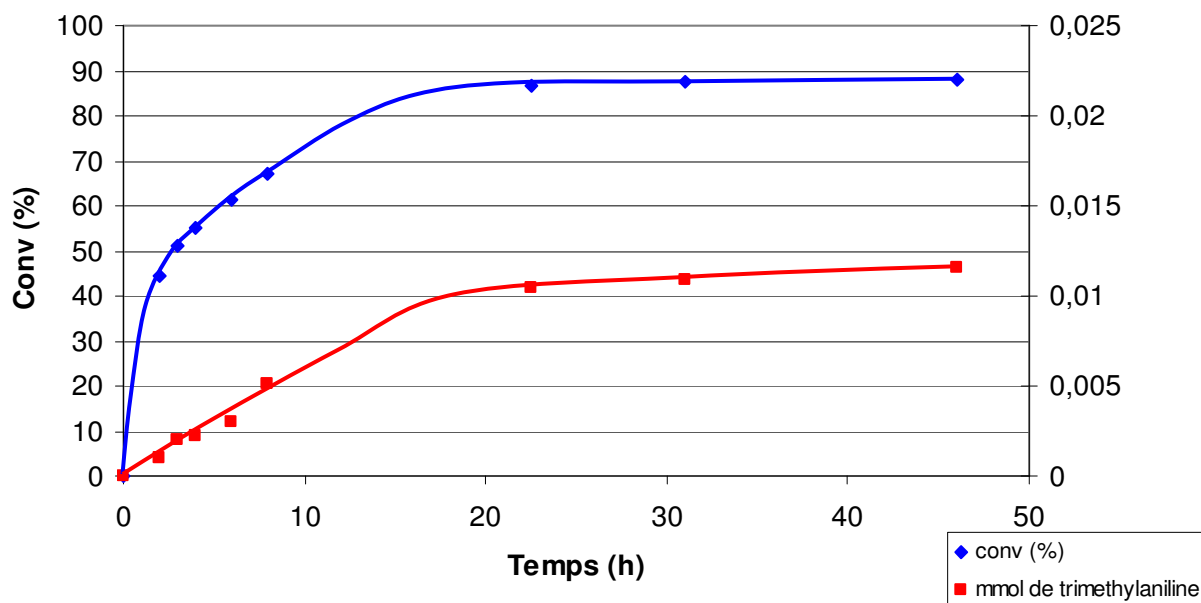


Figure 2

En début de réaction, la 2,4,6-triméthylaniline n'est présente qu'à l'état de traces, à peine détectables en GC. Après environ dix heures, elle est détectée de manière significative. Une courbe d'étalonnage nous permet d'estimer qu'en 40 h de réaction, 0,012 mmol sont présentes dans le milieu, soit 10 % du ligand IMes introduit dans l'hypothèse où la dégradation d'une mole du ligand libère 2 moles d'aniline.

Il est légitime de concevoir que la dégradation d'une partie du catalyseur génère la présence d'amine primaire dans le milieu qui pourrait venir coordonner une partie de l'espèce encore active ralentissant d'autant plus le déroulement de la réaction. Pour vérifier cette hypothèse, une manipulation a été effectuée en ajoutant dès  $t = 0$ , 2 équivalents de 2,4,6-triméthylaniline par atome de palladium (Tableau 17).

Tableau 17<sup>a</sup>

Entrée	Additif	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
56	-	22	88	91
57	2,4,6-triméthylaniline <sup>c</sup>	22	55	92

<sup>a</sup>Conditions : 2-chloropyridine (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), 140°C, dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG.

<sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)). <sup>c</sup>0,06 mmol.

Le résultat obtenu nous confirme que la présence de la 2,4,6-triméthylaniline est néfaste pour la réaction puisque la conversion finale est inférieure à celle sans additif (Entrée 57). Cependant, étant donné les quantités d'amine introduites, l'effet induit semble tout de même faible. Le suivi cinétique nous confirme cette impression, en effet la conversion obtenue au bout de 2 h n'est que légèrement inférieure à celle obtenue habituellement (Figure 3). Le ralentissement de la réaction est beaucoup plus rapide, il est donc plausible que la présence d'amine favorise la réaction de dégradation du catalyseur. Ce phénomène pourrait justifier la faible conversion obtenue avec la 4-Chloropyridine, puisque des traces de triéthylamine (3 %) étaient présentes dans le milieu (cf Tableau 16).

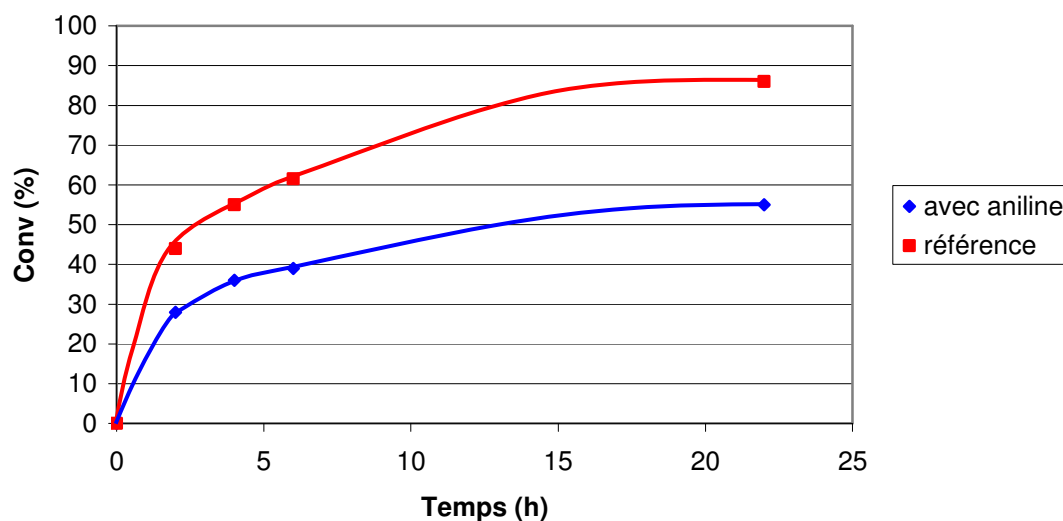


Figure 3

D'autres facteurs ont été étudiés pour expliquer l'arrêt des réactions. L'une des premières hypothèses envisagées a concerné la quantité d'acide boronique utilisée. En effet, lors de l'étude des dérivés bromés et iodés, 1,1 équivalents d'acide boronique par rapport au dérivé halogéné ont été employés. Les temps de réaction des dérivés chlorés étant nettement plus importants, l'acide boronique peut ici se détériorer au cours du temps, avec notamment la réaction de déboronation, menant à un réactif en défaut expliquant les résultats observés. Nous avons donc effectué des tests en utilisant un plus large excès d'acide boronique (jusque 2 équivalents), cependant aucune modification de la réactivité n'a été relevée.

De la même manière, nous avons étudié l'éventuelle interférence des produits de la réaction avec le système catalytique. Pour cela nous avons ajouté en début de réaction le

produit carbonylé ainsi que le produit de couplage direct. Là encore, la réactivité est restée semblable à celle des réactions précédentes.

La concentration du substrat a également été mise en cause, mais en doublant la quantité de 2-chloropyridine et en gardant tous les réactifs dans des proportions identiques, une conversion de 43% a été obtenue sur les 50 % possibles, soit une conversion de 86 % par rapport au réactif en défaut.

A la vue des ces résultats, il nous a semblé essentiel de modifier le catalyseur pour essayer de le rendre plus réactif dans des conditions plus douces, lui permettant d'avoir une durée de vie supérieure et ainsi obtenir des conversions complètes des substrats.

## 6. Catalyseurs préformés.

Les tests effectués précédemment impliquaient la formation in situ de l'espèce active. Or les conditions assez dures employées peuvent expliquer la difficulté d'obtenir de manière efficace l'espèce active. Nous avons donc décidé de préformer le catalyseur, avant de le mettre en réaction. Notre choix s'est porté sur des catalyseurs de type  $\text{Pd}^0(\text{NHC})_2$  (NHC = IMes, IPr), puisque nos meilleurs résultats ont été obtenus avec deux équivalents de carbène par Pd.

Dans la littérature, l'équipe d'Herrmann s'est beaucoup intéressée à ce sujet et deux méthodes sont décrites pour accéder à ce type de composés.

La première méthode met en jeu la réaction d'un complexe du Pd(0), le  $\text{Pd}^0[\text{P}(o\text{-tol})_3]_2$  avec deux équivalents de carbène dans le toluène à température ambiante (Schéma 49).<sup>69</sup> La réaction peut être suivie en RMN du  $^{31}\text{P}$ , elle se déroule via la formation d'un intermédiaire palladié portant une phosphine et un carbène. Après évaporation du toluène, le brut réactionnel est lavé avec de l'hexane afin d'éliminer la triorthotolylphosphine, le complexe est obtenu pur après séchage.



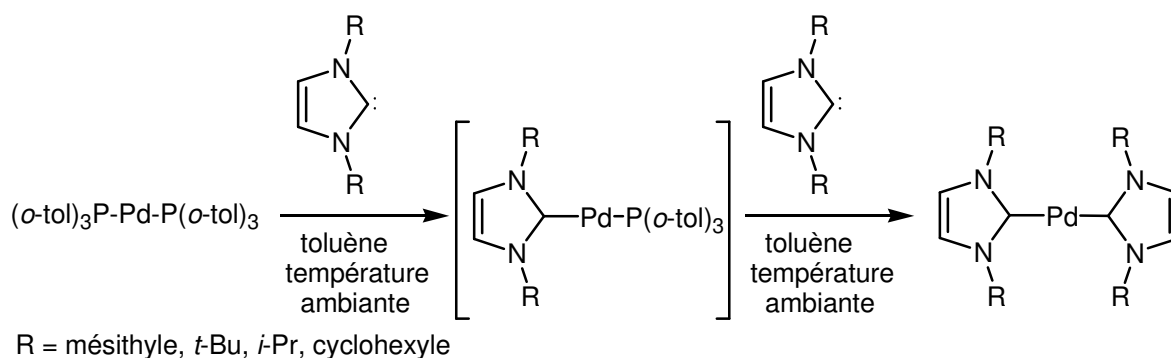


Schéma 49

Le  $\text{Pd}^0[\text{P}(o\text{-tol})_3]_2$  est obtenu par réaction du  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  avec un excès de triorthotolylphosphine à température ambiante pendant 20 h dans le toluène. Le mélange est ensuite évaporé avant d'être placé dans l'éther diéthylique où le complexe précipite prioritairement à  $-30^\circ\text{C}$ .<sup>99</sup> Cette méthode est applicable à de nombreux carbènes d'encombrement faible à modéré. La seconde méthode est, quant à elle, utilisable avec les carbènes très encombrés tel que le 1,3-bisadamantylimidazol-2-ylidène. En effet dans ce cas, l'emploi de la première méthode ne conduit pas au  $\text{Pd}^0(\text{NHC})_2$ , mais au complexe mixte Phosphine- $\text{Pd}^0$ -NHC. Pour contourner cette difficulté, deux possibilités : la première nécessite la synthèse d'un autre complexe  $\text{Pd}(0)$ bisphosphine avec une phosphine moins encombrée que la triorthotolylphosphine, telle que  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ . La seconde consiste à utiliser un complexe à base de palladium de degré d'oxydation II, le di- $\mu$ -chlorobis[ $\eta$ -allyl]palladium(II)] en présence de carbène et de malonate de sodium comme agent réducteur (Schéma 50).<sup>74</sup>

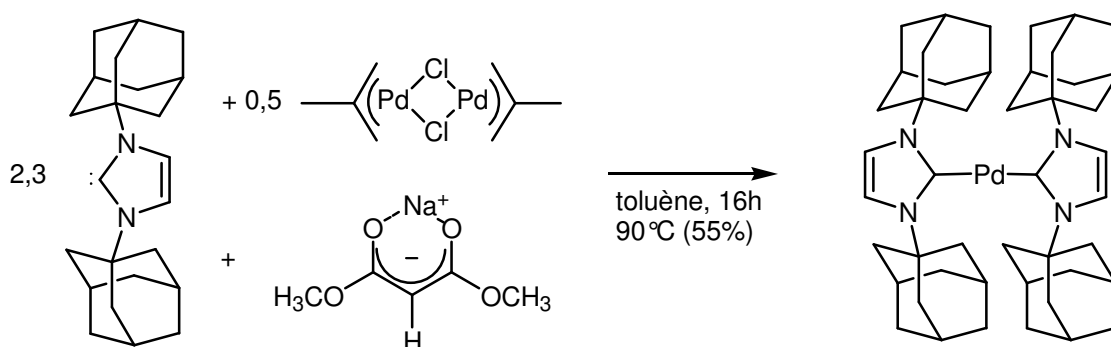


Schéma 50

<sup>99</sup> F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1995**, 14, 3030.

Nous avons dans un premier temps utilisé la première méthode pour essayer de synthétiser les espèces  $\text{Pd}^0(\text{NHC})_2$  pour  $\text{NHC} = \text{IMes}$  et  $\text{IPr}$ . Les sels d'imidazolium correspondants ont donc été déprotonnés à l'aide de *t*-BuOK dans le THF avec des rendements quantitatifs, puis mis en réaction avec  $\text{Pd}^0[\text{P}(o\text{-tol})_3]_2$ . De manière surprenante, l'emploi des carbènes IMes nous a conduit à des mélanges de complexes difficilement exploitables. Les analyses en RMN nous ont indiqué la présence de triorthotolylphosphine, de carbène, du complexe mixte phosphine-carbène ainsi que des traces du complexe désiré,  $\text{Pd}(\text{IMes})_2$ . Malgré plusieurs tentatives, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le complexe désiré en quantité suffisante. L'emploi du carbène IPr n'a lui posé aucune difficulté, le complexe  $\text{Pd}^0(\text{IPr})_2$  a été obtenu avec un bon rendement (72 %) puis purifié avec succès selon le mode opératoire décrit.

La seconde voie de synthèse a également été essayée avec les deux carbènes. Des mélanges complexes ont été obtenus dans les deux cas, avec la formation d'un complexe dans le cas du carbène IPr de type  $\text{PdCl}_2(\text{IPr})_2$  que nous avons pu caractériser par une structure rayons X (cf. annexe 1). Nous n'avons en revanche pas pu l'obtenir en quantité suffisante pour le tester en catalyse.

Le complexe  $\text{Pd}(\text{IPr})_2$  a ensuite été testé en catalyse, les résultats figurent dans le Tableau 18.

D'un point de vue mécanistique, dans la réaction de Suzuki, des complexes palladiés de degré d'oxydation (0) à 14 électrons sont généralement considérés comme les espèces actives. Au vu de l'efficacité des sels d'imidazolium, le complexe  $\text{Pd}^0(\text{IPr})_2$  aurait dû constituer un catalyseur actif pour cette réaction. Cependant, aucun couplage entre la 2-chloropyridine et l'acide phényle boronique n'a été observé à 120°C (Entrée 58).

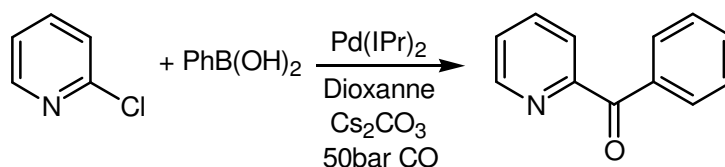


Schéma 51

Tableau 18<sup>a</sup>

Entrée	Catalyseur	T(°C)	Temps (h)	Conversion	Sélectivité
				(%)	(%) <sup>b</sup>
58	Pd <sup>0</sup> (IPro) <sub>2</sub>	120	20	0	-
59	Pd <sup>0</sup> (IPro) <sub>2</sub>	140	45	12	100

<sup>a</sup>Conditions : 2-chloropyridine (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), [Pd] (0,03 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

Une autre tentative a été réalisée à 140°C, aucune activité n'est décelée durant les vingt premières heures, puis simultanément à l'apparition de 2,6-diisopropylaniline, une faible réactivité est mise en évidence, pour atteindre une conversion de 12 % en 45 h (Entrée 59). Ces résultats laissent à penser que l'espèce active dans cette réaction de carbonylation ne porte qu'un seul carbène. Les traces de 2,6-diisopropylaniline mettent d'ailleurs en évidence que la dégradation du Pd<sup>0</sup>(IPr)<sub>2</sub> entraîne le début de la réaction. Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par de nombreuses équipes pour la réaction de Suzuki.

Nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse de précurseurs ne portant qu'un seul carbène par palladium, pour cela, nous nous sommes inspirés d'une méthode de synthèse décrite dans le Schéma 50, mais cette fois avec un équivalent de carbène par palladium et sans agent réducteur (Schéma 52).

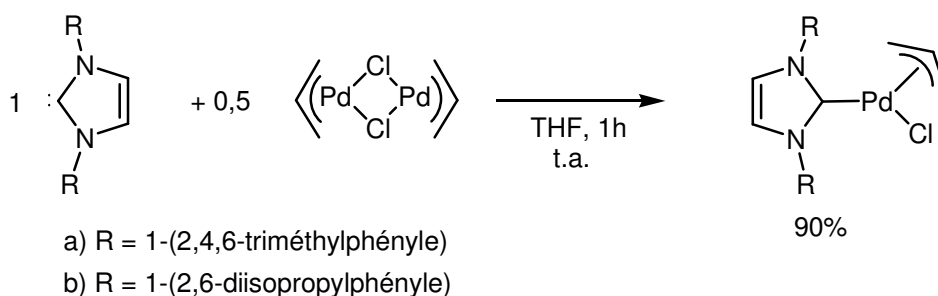


Schéma 52

Le carbène préformé est mélangé avec le di- $\mu$ -chlorobis[( $\eta$ -allyl)palladium(II)] dans le THF à température ambiante pendant une heure. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, le brut réactionnel est lavé par de l'hexane, puis séché. Ces catalyseurs ont ensuite été testés en catalyse.

Comme pour les tests réalisés avec les catalyseurs de type Pd(NHC)<sub>2</sub>, les réactions sont effectuées à 120°C. Le catalyseur [Pd(allyl)IMesCl] ne s'est pas révélé très actif, en effet, une conversion de seulement 10 % a été atteinte en 24 h de réaction (Entrée 60). Il est toutefois à noter qu'une sélectivité totale en produit carbonylé est obtenue.

Tableau 19<sup>a</sup>

Entrée	Catalyseur	T(°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
60	[Pd(allyl)IMesCl]	120	24	10	100
61	[Pd(allyl)IPrCl]	120	22	85	99

<sup>a</sup>Conditions : 2-chloropyridine (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), [Pd] (0,03 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

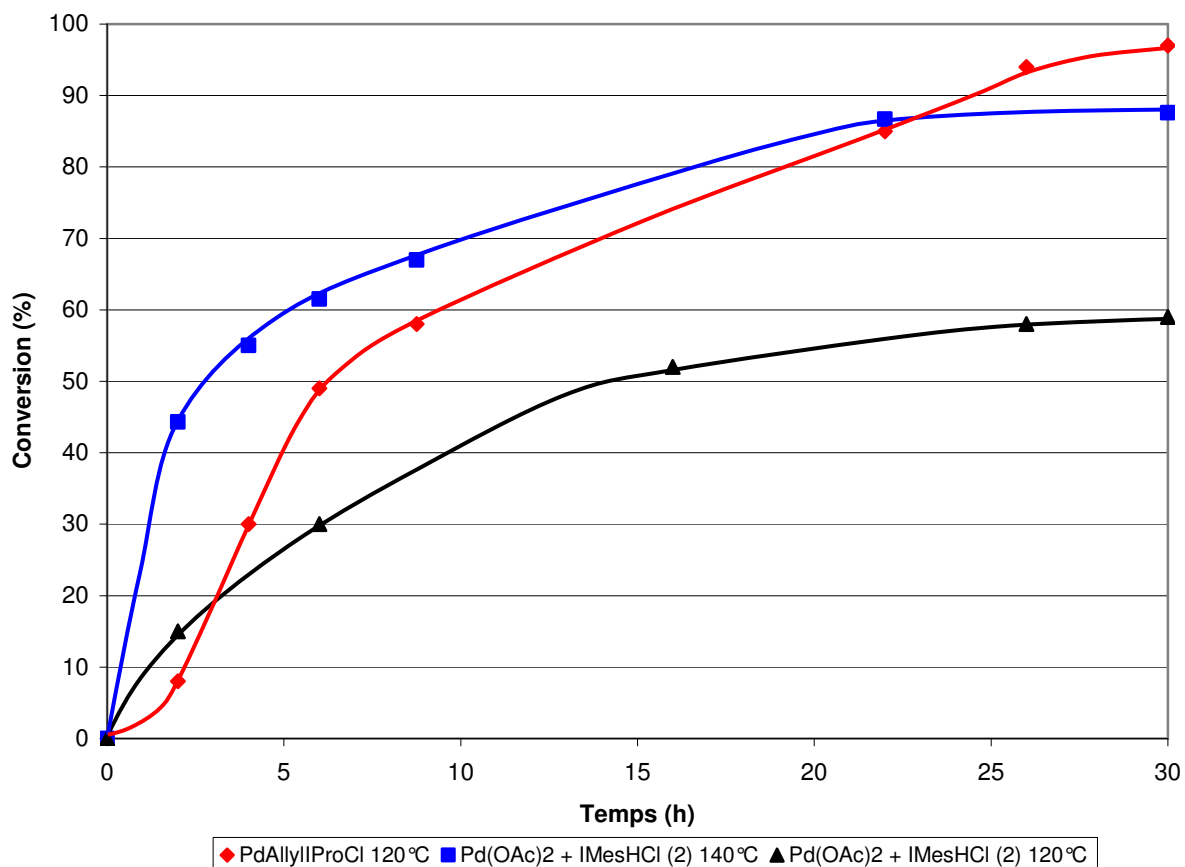
De manière surprenante, l'emploi du catalyseur [Pd(allyl)IPrCl] mène à une activité beaucoup plus intéressante puisque 85 % du substrat est converti en 22 h, avec une excellente sélectivité en cétone (Entrée 61). Dans la mesure où un seul carbène est utilisé par équivalent de palladium, l'encombrement stérique du ligand IPr supérieur à celui de IMes est sans doute à l'origine de cette différence de réactivité.

Le comportement cinétique de ce catalyseur a également été observé, et comparé à nos systèmes précédemment décrits (Tableau 20, Figure 4).

Tableau 20<sup>a</sup>

Entrée	Catalyseur	T(°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Sélectivité (%) <sup>b</sup>
62	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl (2)	140	22	88	91
63	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl (2)	120	40	63	93
64	[Pd(allyl)IPrCl]	120	22	85	99

<sup>a</sup>Conditions : 2-chloropyridine (1,0 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), [Pd] (0,03 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), CO (50 bar), dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)).

**Figure 4**

La réaction utilisant le catalyseur préformé ne montre qu'une faible activité durant les premières heures, inférieure à celle observée lors de l'emploi des sels d'imidazolium à la même température (120°C). Cette période d'induction correspond probablement au temps nécessaire pour générer l'espèce active, c'est à dire un complexe du palladium de degré d'oxydation nul. Cependant, la progression de la conversion entre la 2<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> heure est quasiment linéaire pour atteindre 49 %, soit environ 15 % de conversion de moins par rapport au meilleur résultat obtenu avec les catalyseurs *in situ* à 140°C.

De manière comparable, l'activité du catalyseur faiblit ensuite mais beaucoup plus modérément que dans les autres tests, la vitesse de réaction reste supérieure à celles précédemment obtenues. Enfin, la conversion finale en 30 h approche 96 %, soit 8 % de mieux que celle obtenue avec le catalyseur Pd(OAc)<sub>2</sub> + 2 IMesHCl.

Le catalyseur [Pd(allyl)IPrCl] permet donc d'obtenir des conversions approchant les 100 %, avec une sélectivité quasi-totale en le produit de carbonylation. La stabilité de l'espèce active est également favorisée par l'emploi d'une température plus modérée.

Comme énoncé dans l'introduction, ce couplage carbonylant est une méthode directe pour synthétiser des substrats variés. Pour accéder à cette diversité, jouer sur la nature du dérivé halogéné constitue une première possibilité, la deuxième réside dans l'utilisation d'acides boroniques substitués. C'est cette deuxième possibilité que nous allons maintenant développer.

## 7. Influence des propriétés de l'acide boronique.

### 7.1. Synthèses d'acides boroniques.

Les acides boroniques sont généralement synthétisés par réaction entre le magnésien ou le lithien correspondant et le triisopropylborate. Le passage par le magnésien étant plus facile à mettre en œuvre, c'est cette stratégie que nous avons choisi d'utiliser prioritairement pour obtenir différents acides boroniques (Schéma 53).<sup>100</sup>

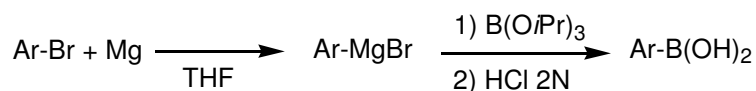
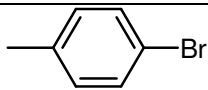
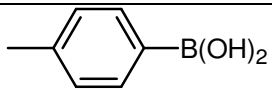
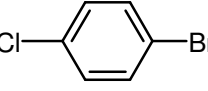
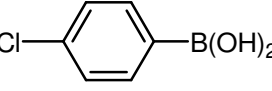
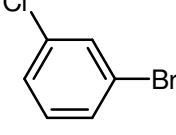
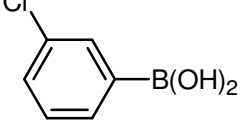
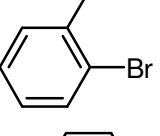
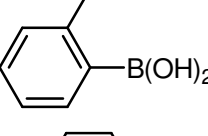
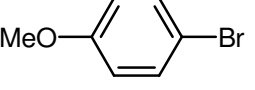
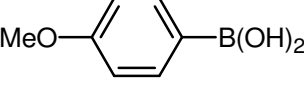


Schéma 53

Le Tableau 21 reprend les rendements moyens qui ont été obtenus lors de ces synthèses.

Tableau 21<sup>a</sup>

Entrée	Réactif	Acide Boronique	Rendement (%)
65			90
66			75
67			80
68			80
69			86

<sup>a</sup>Conditions : Ar-X (10,0 mmol), Mg (0,24 g, 10,0 mmol), B(OiPr)<sub>3</sub> (2,8 mL, 12,0 mmol), THF (20 mL).

<sup>100</sup> K.-T. Wong, Y.-Y. Chien, Y.-L. Liao, C.-C. Lin, M.-Yen Chou, M.-K. Leung, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1041.

Cette méthode de synthèse permet l'accès à de nombreux acides boroniques avec de bons rendements. Cependant, dans certains cas, l'accès au magnésien est plus délicat, c'est pourquoi le passage par le lithien s'avère nécessaire. Il est obtenu par action du butyllithium à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans le THF, puis mis en réaction avec le triisopropylborate (Schéma 54).<sup>101</sup>

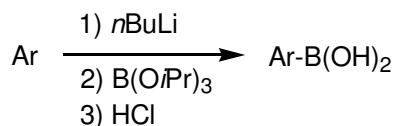

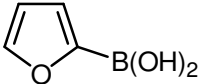
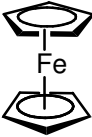
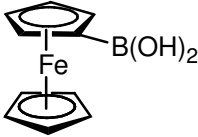


Schéma 54

 Tableau 22<sup>a</sup>

Entrée	Réactif	Acide Boronique	Rendement (%)
70			70
71			80

<sup>a</sup>Conditions : Ar-X (10,0 mmol), Mg (0,24 g, 10,0 mmol), B(O*i*Pr)<sub>3</sub> (2,8 mL, 12,0 mmol), THF (20 mL).

Cette méthode nous a permis d'accéder aux acides ferrocénylboronique et furanylboronique avec de bons rendements. Dans le cas du ferrocène, un contrôle stricte de la température est primordial lors de l'addition du triisopropylborate afin d'obtenir majoritairement l'acide boronique désiré, dans le cas contraire c'est l'acide ferrocénylborinique qui est formé (Schéma 55).

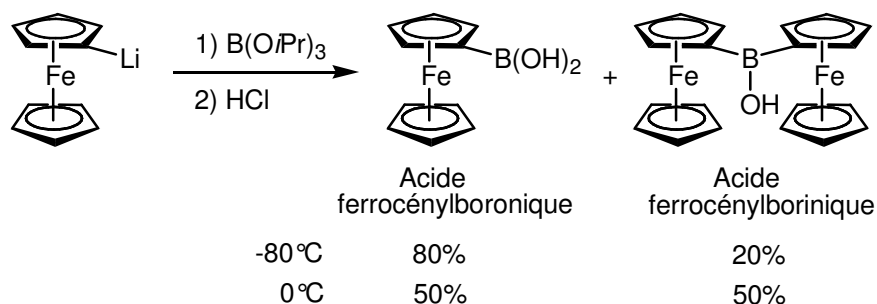


Schéma 55

Ces deux produits sont ensuite aisément séparés grâce à une colonne chromatographique sur gel de silice.

<sup>101</sup> W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoernner, D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5394.

Enfin la synthèse d'un acide boronique de type alcényle a également été effectuée par hydroboration de l'alcyne correspondant à l'aide du catéchol borane avec une bonne sélectivité (Schéma 56).<sup>102</sup>

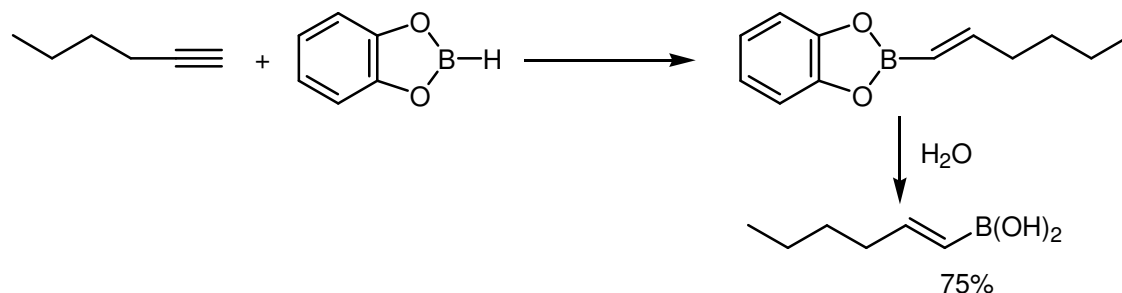


Schéma 56

Nous avons cherché également à synthétiser l'acide 2-pyridylboronique, afin d'obtenir des cétones bispyridiniques. La littérature évoque la difficulté d'accéder aux acides 3- et 4-pyridylboronique, ainsi que l'instabilité de l'acide 2-pyridylboronique. Cependant, récemment, Matondo et al. ont décrit la synthèse de ce composé.<sup>103</sup> Le procédé utilisé évite la formation du lithien très instable, en préparant le magnésien *via* la méthode de Trécourt et al..<sup>104</sup> Celle-ci permet l'accès au magnésien désiré par réaction de transmétallation entre le chlorure de 2-propylmagnésium et la 2-chloropyridine, évitant sa formation directe délicate et ce malgré l'activation du magnésium.<sup>105</sup> Le magnésien du 2-chloropropane est préparé dans le THF, puis additionné à 0°C sur la 2-bromopyridine. Après une heure d'agitation, le tris-triméthylsilylborate est additionné lentement dans un premier temps à -20°C, avant de laisser la solution revenir à température ambiante. Le mélange est ensuite hydrolysé à 0°C, à l'aide d'une solution d'HCl (2M) tout en prenant soin de maintenir le pH entre 6 et 7 (Schéma 57).

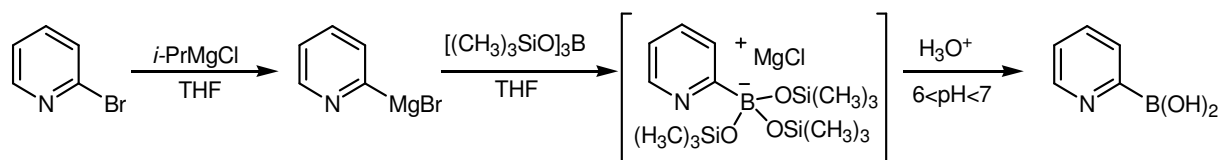


Schéma 57

<sup>102</sup> H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249.

<sup>103</sup> a) H. Matondo, S. Souirti, M. Baboulène, *Synthetic Communication* **2003**, 5, 795. b) H. Matondo, M. Baboulène, I. Rico-Lattes, *Appl. Organometal. Chem.* **2003**, 17, 239.

<sup>104</sup> F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguigner, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1349.

<sup>105</sup> Y. H. Lai, *Synthesis* **1981**, 585.



Malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons jamais pu accéder à l'acide 2-pyridylboronique, bien que beaucoup de précautions aient été prises durant toute la synthèse. Nous avons pu vérifier que la formation du magnésien pyridinique s'effectuait sans difficulté avec un bon rendement, en caractérisant le 2-pyridylphénylméthanol issu de sa réaction avec le benzaldéhyde. Les hydrolyses contrôlées par pHmétrie se sont, en revanche, soldées par des échecs.

Ces différents acides boroniques ont ensuite été testés en catalyse, afin d'évaluer l'influence stérique ou électronique des substituants sur la réactivité.

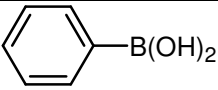
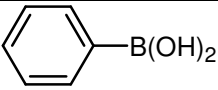
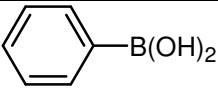
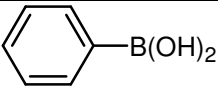
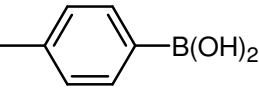
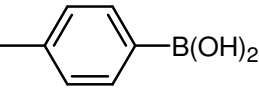
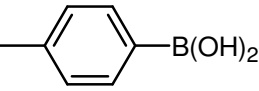
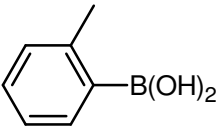
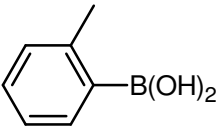
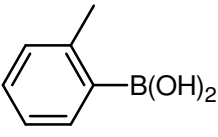
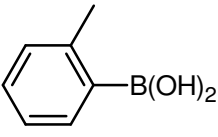
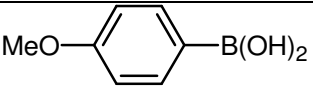
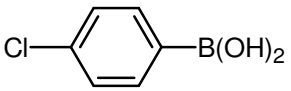
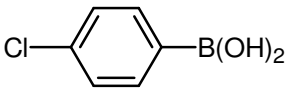
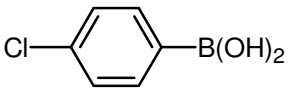
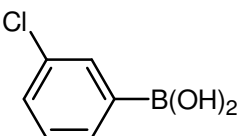
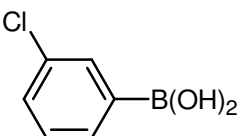
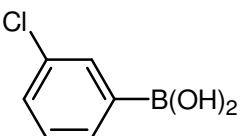
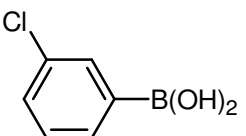
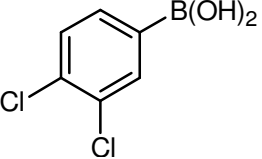
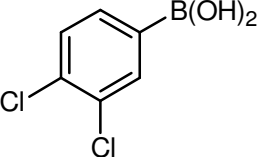
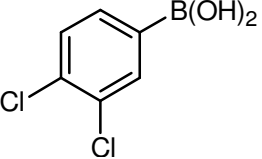
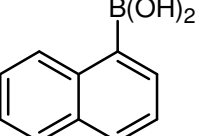
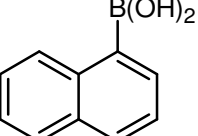
### 7.2. Evaluation en catalyse.

Dans un premier temps, afin d'essayer d'évaluer l'influence des effets électroniques et de l'encombrement stérique des différents acides boroniques, nous nous focaliserons sur les résultats obtenus avec la 2-bromopyridine avec  $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{IMesHCl}$  (2) comme système catalytique (1<sup>e</sup> ligne).

Par la suite, nous avons cherché dans quelle mesure l'utilisation du  $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{IPrCl}]$  pouvait améliorer ces résultats.

Enfin, nous avons déterminé les limites de ces systèmes en réalisant des essais avec des substrats nettement moins réactifs : la 3-bromopyridine et la 2-chloropyridine. Le Tableau 23 résume les différents résultats.

Tableau 23<sup>a</sup>

Entrée	Acide Boronique	Substrat	Catalyseur	Temps (h)	Conv. (%)	Sél. <sup>b</sup> (%)
72		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	21	100	95
73		3-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	64	90
74		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	24	99	97
75		2-Br-Py	[Pd(allyl)IPrCl]	20	100	100
76		3-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	83	83
77		2-Cl-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	72	32 <sup>c</sup>	87
78		2-Cl-Py	[Pd(allyl)IPrCl]	45	10 <sup>c</sup>	100
79		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	6	97	96
80		3-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	86	86
81		2-Cl-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	36 <sup>c</sup>	92
82		2-Cl-Py	[Pd(allyl)IPrCl]	24	60	100
83		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	45	87	96
84		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	21	100	95
85		2-Cl-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	46	10 <sup>c</sup>	89
86		2-Cl-Py	[Pd(allyl)IPrCl]	30	4	92
87		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	74	93
88		3-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	70	92
89		2-Cl-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	0 <sup>c</sup>	-
90		2-Cl-Py	[Pd(allyl)IPrCl]	45	14	100
91		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	21	98	82
92		2-Cl-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	0 <sup>c</sup>	-
93		2-Cl-Py	[Pd(allyl)IPrCl]	30	0	-
94		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	15	100	73
95		2-Cl-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	0 <sup>c</sup>	-

<sup>a</sup>Conditions : X-Py (1,0 mmol), ArB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), 120°C, dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)). <sup>c</sup> 140°C

De très bonnes conversions et sélectivités avec la 2-bromopyridine ont été obtenues lors de l'emploi de l'acide orthotolylboronique (Entrée 79). Le temps de réaction est même plus court qu'avec l'acide phénylboronique puisqu'une conversion complète est observée en seulement 6 h. De même, avec l'acide naphthylboronique, la réaction est totale en 15 h cependant la sélectivité en produit carbonylé est légèrement plus faible : 73 % (Entrée 94). Ces résultats démontrent que l'utilisation d'acides boroniques encombrés autour de la fonction  $B(OH)_2$  accélère la réaction en favorisant vraisemblablement l'étape d'élimination réductrice du cycle catalytique.

Le couplage réalisé avec l'acide paratolylboronique est complet en 24 h avec une sélectivité de 97 % (Entrée 74) contre 21 h avec l'acide phénylboronique avec le même système catalytique (Entrée 72). Cette tendance est confirmée par le résultat obtenu avec l'acide paraméthoxyphénylboronique, où l'effet électrodonneur est encore plus fort et nécessite 45 h de réaction pour obtenir une conversion de 87 %.

En revanche, la présence d'un ou plusieurs groupe(s) électroattracteur(s) sur le cycle aromatique n'a aucune influence sur l'évolution de la réaction. Le temps nécessaire pour atteindre une conversion complète avec l'acide parachlorophénylboronique et l'acide 3, 4-dichlorophénylboronique est identique à celui observé avec l'acide phénylboronique (21 h, Entrées 72, 84 et 91). Avec l'acide parachlorophénylboronique, des traces de chlorobenzène ont été détectées, résultant de la réaction de déboronation fréquente lorsque l'acide boronique porte des groupements électroattracteurs.<sup>106</sup> Cependant, cette réaction reste mineure, puisque le léger excès utilisé (1,1 équivalent) permet d'obtenir une réaction totale. Ce n'est par contre pas le cas avec l'acide métachlorophénylboronique, une grande quantité de chlorobenzène est présente dans le milieu en fin de réaction, la conversion de 72 % en 30 h traduisant vraisemblablement le défaut d'acide boronique (Entrée 87).

L'utilisation de  $[Pd(allyl)IPrCl]$  en tant que précurseur catalytique avec la 2-bromopyridine permet généralement d'obtenir une réaction totale dans un temps moindre avec une sélectivité proche de 100 % (Entrée 75). Cependant contrairement aux résultats obtenus avec l'acide phénylboronique, le gain d'activité par rapport au système *in situ* avec la 2-chloropyridine est moindre voir nul (Entrées 78, 82 et 86).

La réaction entre la 2-bromopyridine et la plupart des acides boroniques substitués s'effectue dans des temps voisins de ceux observés avec l'acide phénylboronique, ce qui n'est

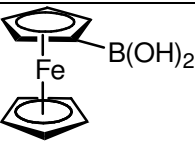
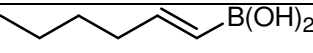
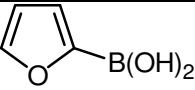
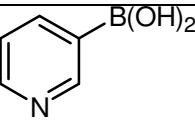
---

<sup>106</sup> T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* 1992, 207.

pas le cas avec la 2-chloropyridine. En effet, quel que soit le système catalytique employé, les conversions demeurent faibles.

Les tests réalisés avec la 3-bromopyridine confirment la plus faible réactivité de ce substrat en comparaison avec la 2-bromopyridine, quelques heures supplémentaires sont nécessaires pour obtenir la conversion finale avec l'acide phénylboronique, l'acide paratolylboronique et l'acide orthotolylboronique (Entrées 73, 76 et 80). Les conversions avec ces acides substitués sont mêmes supérieures à celle obtenue avec l'acide phénylboronique (83 et 86 % contre 64 %). L'encombrement en alpha de la fonction acide boronique n'améliore pas le temps de réaction contrairement à ce qui a été observé avec la 2-bromopyridine (Entrées 77 et 78). La présence d'un groupement attracteur sur le phényle dans l'acide métachlorophénylboronique n'améliore que très peu la conversion obtenue avec la 3-bromopyridine (70 %, Entrée 88).

Tableau 24<sup>a</sup>

Entrée	Acide Boronique	Substrat	Catalyseur	Temps (h)	Conv. (%)	Sél. <sup>b</sup> (%)
96		I-Ph	Pd(OAc) <sub>2</sub> + PCy <sub>3</sub>	30	10	0
97		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	0	-
98		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	0	-
99		2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	30	0	-
100	NaBPh <sub>4</sub>	2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	5	100	92
101	NaBPh <sub>4</sub> (0,25 éq.)	2-Br-Py	Pd(OAc) <sub>2</sub> + IMesHCl	22	100	82

<sup>a</sup>Conditions : Ar-X (1,0 mmol), ArB(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), IMesHCl (0,06 mmol) ou PCy<sub>3</sub> (0,09 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), 120°C, dioxane (15 mL), sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonyle (cétone / (cétone+biaryle)).

L'acide ferrocénylboronique n'a, en revanche, conduit à aucun produit de couplage carbonyle même avec l'iodobenzène, seules des traces de produit de couplage direct et de ferrocène provenant de la déboronation ont été détectées (Entrée 96).

Les acides hex-1-enylboronique, 2-furylboronique, 3-pyridylboronique ont également été testés malheureusement sans succès (Entrées 97, 98 et 99). La réaction de déboronation est très rapide avec les deux derniers acides, puisque de grandes quantités de pyridine et de furane sont retrouvées dans le milieu en seulement quelques heures.

Enfin l'utilisation de NaBPh<sub>4</sub>, en tant que source d'aryle, permet d'obtenir une conversion complète en seulement 5 h (Entrée 100). De plus, l'emploi de 0,25 équivalent de réactif boré, rendant la réaction plus économe en atomes, permet également d'obtenir une conversion complète en 22 h (Entrée 101).

### Conclusion.

Le couplage carbonylant entre les chloropyridines et l'acide boronique constitue une méthode efficace pour l'obtention de benzoylpyridines grâce à l'utilisation des carbènes. L'étude de l'influence des divers paramètres expérimentaux a été effectuée. Il en ressort que l'association d'une base de type carbonate (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et d'un solvant de type éther (dioxane, THF) est la plus adéquate. L'utilisation de pressions élevées en monoxyde de carbone est à la fois favorable à la réactivité et à la sélectivité en produit carbonylé.

Le choix du sel d'imidazolium s'avère également crucial puisque de très faibles modifications de sa basicité ou de l'encombrement stérique peuvent engendrer une variation notable de l'activité catalytique dans cette réaction de couplage carbonylant.

La synthèse de catalyseur préformé ne portant qu'un ligand carbène permet d'effectuer le couplage dans des conditions plus douces avec une sélectivité totale en cétone.

Pour la synthèse de benzoylpyridines substituées, ces systèmes catalytiques sont peu efficaces, il est préférable d'utiliser les bromopyridines.

Toutefois, pour les acides boroniques de type hétéroaryle, éthylénique ou encore ferrocénique, les couplages se sont avérés impossibles dans nos conditions. La réaction de Stille étant généralement plus tolérante vis-à-vis de nombreuses fonctions, nous avons envisagé l'accès à quelques uns de ces substrats via un couplage de Stille carbonylant. Après un point bibliographique, nous présenterons les résultats obtenus.

## **CHAPITRE III :**

### **REACTION DE STILLE CARBONYLANTE**

## CHAPITRE III : REACTION DE STILLE CARBONYLANTE

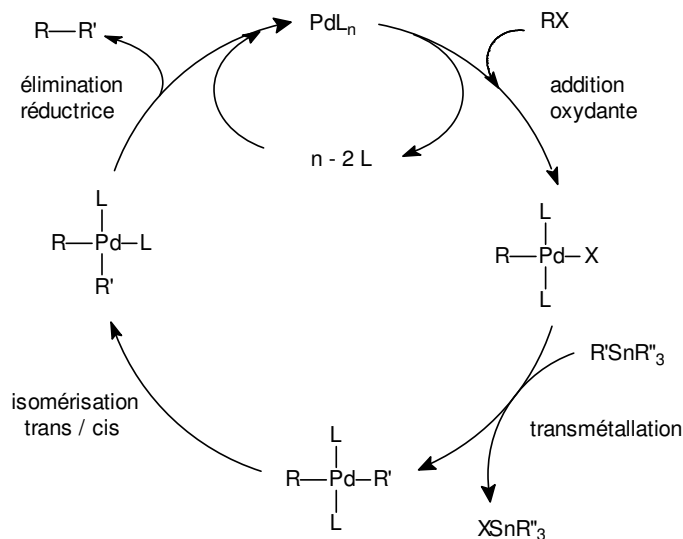
### 1. Etude bibliographique.

Le couplage de Stille des halogénures ou triflates d'aryles et de vinyles avec des composés organostanniques est aussi une méthode largement utilisée pour la formation de liaison carbone-carbone.<sup>107,108</sup> C'est un outil particulièrement puissant dans la synthèse de molécules naturelles, du en partie à la stabilité à l'air et l'eau des réactifs organostanniques et à la tolérance de la réactions vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels. Le couplage de Stille a joué un rôle crucial dans de nombreuses synthèses totales de molécules telles que la rapamycine<sup>109</sup> et dynemicine.<sup>110,111</sup>

#### 1.1. Couplage de Stille.

##### 1.1.1. Mécanisme.

Le mécanisme du couplage de Stille est très similaire à celui de la réaction de Suzuki (Schéma 58).



**Schéma 58**

<sup>107</sup> D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.

<sup>108</sup> Pour une revue sur Stille voir J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508.

<sup>109</sup> K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4419.

<sup>110</sup> M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9509.

<sup>111</sup> D'autres applications plus récentes a) D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 765. b) J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, M. Wartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5407. c) S. Liras, C. L. Lynch, A. M. Fryer, B. T. Vu, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5918. d) S. Hannessian, J. Ma, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10200.

Tout comme la réaction de Suzuki, la première étape du couplage de Stille est l'addition oxydante, et à ce titre il a suivi le même essor concernant l'utilisation des dérivés chlorés ces dernières années, quelques exemples sont donnés ci dessous.

### 1.1.2. Substrats chlorés.

Le couplage de Stille de chlorures d'hétéroaryles, principalement contenant un hétérocycle azoté est largement documenté. Tout comme les réactions de Suzuki, les catalyseurs habituellement utilisés sont de type Pd/triarylphosphine.

Une grande variété de chloropyridines a été testée en couplage de Stille.<sup>112</sup> Dans l'un des premiers exemples, Yamanaka et al. ont démontré que les 2 et 4-chloro-3-nitropyridines réagissent avec le (Z)-1-ethoxy-2-tributylstannyléthylène avec de bons rendements : les produits peuvent être transformés en 1H-pyrrolopyridine (Schéma 59).<sup>113</sup>

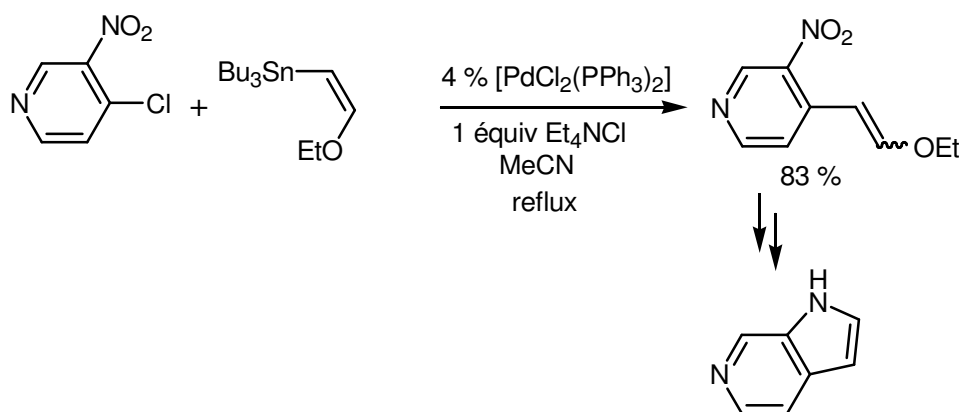


Schéma 59

Le couplage de Stille pour les chloropyridazines, pyrimidines,<sup>114</sup> pyrazines,<sup>115</sup> thiadiazoles<sup>116</sup> et triazines<sup>117</sup> a également été décrit. Pour les halopyrimidines, la position 4 est la plus activée, suivie par la position 2, et ensuite la position 5. C'est pourquoi un couplage sélectif en position 4 peut être réalisé sur les 2,4-<sup>118</sup> et 4,5-dichloropyrimidines<sup>119</sup> tout aussi

<sup>112</sup> a) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2937. b) G. V. Long, S. E. Boyd, M. M. Harding, I. E. Buys, T. W. Hambley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 3175. c) B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1676. d) J. Li, S.-H. Chen, X. Li, C. Niu, T. W. Doyle, *Tetrahedron* **1998**, 54, 393. e) P. N. W. Baxter, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1257. f) P. N. W. Baxter, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4170.

<sup>113</sup> T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1992**, 34, 2379.

<sup>114</sup> U. S. Schubert, C. Eschbaumer, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1027.

<sup>115</sup> a) A. Ohta, M. Ohta, T. Watanabe, *Heterocycles* **1986**, 24, 785. b) T. Watanabe, K. Takeuchi, K. Yuasa, A. Ohta, *Heterocycles* **1989**, 29, 123. c) J. A. Zoltewicz, M. P. Cruskie, Jr, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3487.

<sup>116</sup> Y. Hanasaki, *Heterocycles* **1996**, 43, 2435.

<sup>117</sup> R. Faust, B. Gobelt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8017.

<sup>118</sup> T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron* **1990**, 44, 927.



bien qu'en position 2 de 2,5-dichloropyrimidines. De manière intéressante, un chlore en position 4 réagit préférentiellement à un brome en position 5 ce qui permet la fonctionnalisation par étapes de la 2,4-dichloro-5-bromopyrimidine (Schéma 60).

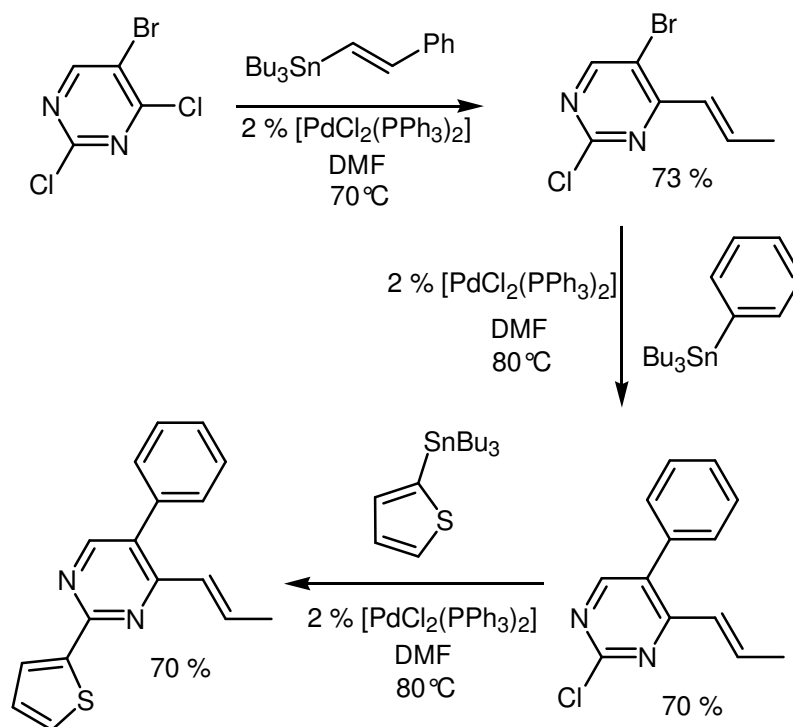


Schéma 60

De même, de nombreux hétérocycles fusionnés tels que les chloro-quinoléines,<sup>120</sup> isoquinoléines, 1,8-naphthyridines,<sup>121</sup>... peuvent également subir le couplage de Stille.

En 2001, Grasa et Nolan ont publié l'utilisation de complexes Pd / carbène N-hétérocyclique en combinaison avec un additif fluoré pour le couplage de chlorures d'aryles pauvres en électrons. (Schéma 61, TBAF = fluorure de tétrabutylammonium)<sup>122</sup>. L'ion fluorure est considéré comme favorisant la formation d'une espèce hypervalente, mais aussi la déprotonation du sel d'imidazolium pour former le carbène *in situ*. Le carbène 2,6-diisopropylphényle, IPr et le carbène substitué par des groupements 1-adamantyl se sont montrés les plus actifs. Toutefois, des rendements modérés (15-54 %) ont été obtenus dans le cas de chlorures désactivés.

<sup>119</sup> a) Y. Kondo, R. Watanabe, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 2814. b) A. J. Majeed, O. Antonsen, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron* **1989**, 45, 993.

<sup>120</sup> a) A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogognolo, A. Medici, P. Pedrini, *Synthesis* **1987**, 693. b) A. Godard, J. M. Fourquez, R. Tamion, F. Marsais, G. Queguiner, *Synlett* **1994**, 235. c) W. E. Hume, R. Nagata, *Synlett* **1997**, 473. d) J.-Y. Legros, G. Primault, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2507.

<sup>121</sup> E. Laborde, L. E. Lesheski, J. S. Kiely, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1837.

<sup>122</sup> G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 119.

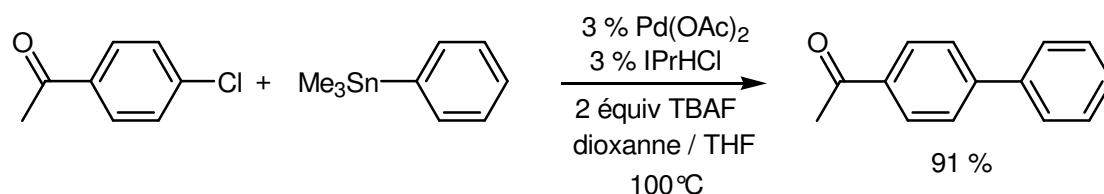


Schéma 61

Actuellement, la seule méthode générale pour effectuer le couplage de Stille des chlorures d'aryles désactivés est le catalyseur Pd/P(*t*Bu)<sub>3</sub>/CsF décrit par Fu et Littke.<sup>123</sup> Ce catalyseur est efficace pour les réactions des chlorures d'aryles riches en électrons, pauvres en électrons et encombrés (Schéma 62).

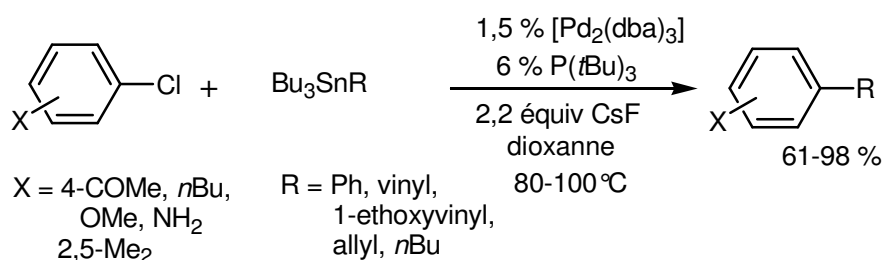


Schéma 62

Toute une variété de groupements peut être transférée de l'étain, incluant les alkyles, typiquement non réactifs lors des couplages de Suzuki par exemple. Les couplages sont plus lents en l'absence d'ions fluorures, qui dans ce cas semblent avoir deux rôles : ils activent le réactif organostannique pour l'étape de transmétallation (espèce hypervalente) et produisent Bu<sub>3</sub>SnF, insoluble, qui est directement séparé du produit désiré (les coproduits stanniques sont généralement difficiles à éliminer durant les purifications).

Fu et al. ont également noté que l'utilisation de ce catalyseur [Pd{P(*t*Bu)<sub>3</sub>}<sub>2</sub>] permet le couplage sélectif des chlorures d'aryles en présence de triflates et que certains chlorures d'aryles activés peuvent être couplés à température ambiante. Le plus haut TON obtenu pour les chlorures d'aryles désactivés est de 920.

<sup>123</sup> A. F. Little, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411.

1.2. Couplage de Stille carbonylant.

Les premiers essais de couplage de Stille carbonylant ont été reportés par Milstein et Stille en 1978.<sup>107,124</sup> La réaction a ensuite été décrite avec des réactifs de type tétraalkylétain dans des conditions assez dures (102°C, HMPA, 30 atm CO).<sup>125</sup>

1.2.1. Mécanisme.

Le cycle catalytique probable pour ce couplage carbonylant est analogue à celui du couplage direct, à l'exception de l'insertion du monoxyde de carbone prenant place après l'addition oxydante et avant l'étape de transmétallation (Schéma 63).

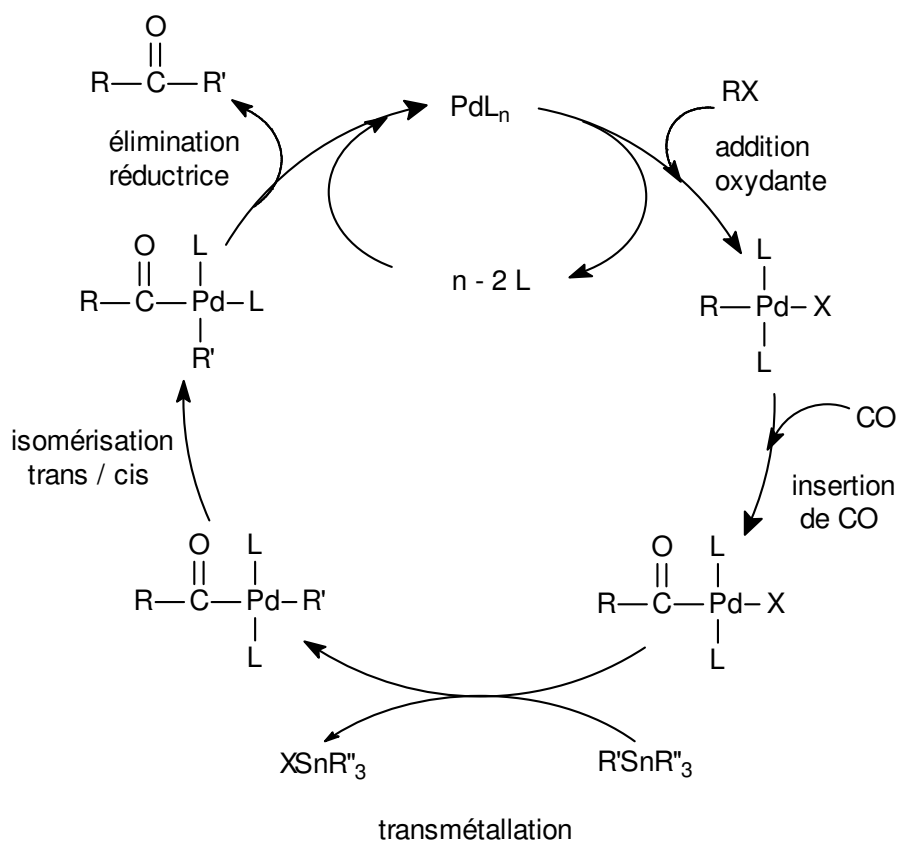


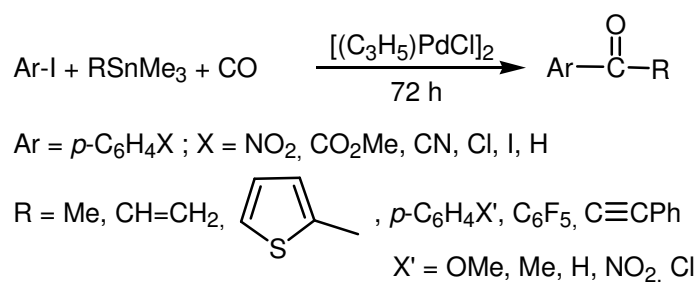
Schéma 63

<sup>124</sup> D. Milstein, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1979**, 41, 1613.

<sup>125</sup> M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2601.

## 1.2.2. Halogénures d'aryles.

Les réactions de Stille carbonylantes des halogénures d'aryles, plus précisément des iodures et bromures, peuvent être réalisés avec une large variété de catalyseurs au palladium et de réactifs organostanniques. Le premier couplage carbonylant d'un iodure d'aryle nécessitait une température élevée (120°C) ainsi qu'une pression importante (30 atm). La réaction fut ensuite conduite dans des conditions plus douces (1 atm CO à température ambiante) (Schéma 64), à l'aide de catalyseur ayant la particularité de ne pas porter de ligand.<sup>108</sup>

**Schéma 64**

La bibliographie est beaucoup plus conséquente en réaction de Stille carbonylante qu'en réaction de Suzuki carbonylante, cependant les triflates d'aryles sont souvent préférés aux halogénures qui, à l'exception des dérivés iodés, sont très peu réactifs. Nous ne verrons ici que quelques exemples afin de montrer la diversité des systèmes catalytiques proposés.

De très bons résultats pour le couplage de triflates d'aryles avec de nombreux réactifs organostanniques, ont été obtenus dans le THF sous 1 atm de CO, par Echavarren et Stille, en utilisant des catalyseurs à base de palladium de type tétrakistriphénylphosphinopalladium(0), dichlorobistriphénylphosphinopalladium(II) ou encore dichloro[1,1'-bis(diphénylphosphino)-féroïcène]palladium(II) en présence de LiCl,<sup>126</sup> essentiel pour la formation de l'espèce réactive chloroarylpalladium(II).<sup>127</sup> Des conditions plus dures étant cependant nécessaires pour les organostanniques moins réactifs (car porteurs de groupes électroattracteurs, menant à des produits de décomposition.

Dans les réactions de formation de liaison carbone-carbone catalysées au palladium, l'emploi de Cu(I)X en tant que co-catalyseur est connu sous le nom de « copper effect » et largement reconnu dans la réaction de Stille.<sup>128</sup> La réaction de transmétallation de RSnBu<sub>3</sub>

<sup>126</sup> W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033.

<sup>127</sup> A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 5, 1557.

<sup>128</sup> V. Farina, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73.

avec du CuI est connue,<sup>129</sup> et le couplage d'organostannanes avec des dérivés halogénés en présence de quantités stoechiométriques de cuivre a été décrit par Piers et Liebeskind.<sup>130</sup> Dès lors, Kang et al. se sont intéressés à la réactivité des dérivés iodés hypervalents en présence de quantité catalytique de CuI (2,5 mol %) (Schéma 65).<sup>131</sup>

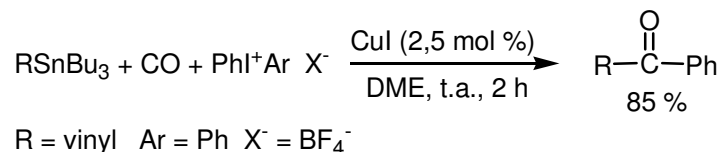


Schéma 65

L'équipe de Ceccarelli s'est inspirée des travaux réalisés par Farina en couplage direct,<sup>132</sup> pour mettre au point un système efficace en version carbonylante. L'utilisation de triphénylarsine ainsi que d'iodure de cuivre influence la sélectivité en couplage carbonylant, en favorisant l'étape d'insertion du monoxyde de carbone vis-à-vis de l'étape de transmétallation.<sup>133</sup> Hanamoto et al. ont, quand à eux, réalisé le couplage carbonylant de nombreux dérivés iodés avec le tributyl(1-fluorovinyl)stannane à l'aide de Pd[(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] dans le DMF sans additif. Ce système ne permet en revanche pas le couplage carbonylant d'halogénure d'hétéroaryle, seul le produit de couplage direct est observé avec de bons rendements.<sup>134</sup> En conclusion, il apparaît encore une fois que sous CO, l'étape d'addition oxydante est beaucoup plus difficile.

## 2. Résultats.

Comme le montre la bibliographie, à chaque type de composé organostannique, ou à chaque halogénoaryle correspond un système catalytique particulier, avec d'éventuels additifs. Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à obtenir des produits que nous avons déjà caractérisés lors de la réaction de Suzuki carbonylante, grâce à l'emploi du tributylphénylétain. Ensuite, deux autres stannanes ont été employés afin d'obtenir nos molécules cibles.

<sup>129</sup> J. Behling, K. Babiak, J. Ng, A. Campbell, R. Moretti, M. Koerner, B. Lipshtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2641.

<sup>130</sup> a) E. Piers, M. A. Romero, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1215. b) G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748.

<sup>131</sup> S.-K. Kang, T. Yamaguchi, T.-H. Kim, P.-S. Ho, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9082.

<sup>132</sup> a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585. b) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905.

<sup>133</sup> S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. Gennari, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6254.

<sup>134</sup> T. Hanamoto, K. Handa, T. Mido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2497.

## 2.1. Tributylphénylétain.

Nous nous sommes inspirés des conditions décrites par Nolan, seul exemple de la littérature décrivant l'utilisation de sels d'imidazolium en couplage de Stille, avec le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  dans le dioxanne en présence de fluorure de tétrabutylammonium.<sup>122</sup> Une série de tests a été effectuée avec la 2-bromopyridine et le tributylphénylétain selon le Schéma 66.

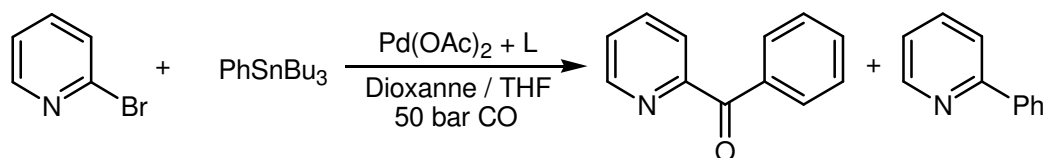


Schéma 66

Un premier essai a été réalisé avec succès sans monoxyde de carbone, la 2-phénylpyridine a été obtenue avec une conversion de 88 % en 24 h à 120°C (Entrée 1). Le passage sous pression de monoxyde de carbone n'a en revanche conduit qu'à des traces de produits de couplage (Entrée 2).

Tableau 25<sup>a</sup>

Entrée	Additif	P(CO)	Ligand	Durée (h)	Conv. (%)	Sél. en cétone (%) <sup>b</sup>
1	TBAF	0	IMes	24	88	-
2	TBAF	50	IMes	24	traces	
3	-	50	PPh <sub>3</sub>	30	72	100

<sup>a</sup>Conditions : Substrat (1,0 mmol), phényltributylétain (1,1 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,03 mmol), IMes (0,06 mmol) ou PPh<sub>3</sub> (0,09 mmol), additif : fluorure de tétrabutylammonium (TBAF, 2,0 mmol, 1M dans le THF), dioxanne (20 mL), 120°C, conversions et sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone + pdt de couplage direct)).

Le système catalytique de Nolan ne s'étant pas révélé efficace dans les conditions de carbonylation, nous avons opté pour l'emploi de phosphines sans fluorure de tétrabutylétain. Ces conditions nous ont permis d'obtenir le produit de couplage carbonylant avec une conversion de 72 % en 30 h.

## 2.2. Tributylpyridylétain.

Notre cible concernait la synthèse de cétones bispyridiniques. Pour cela, nous avons utilisé le tributylpyridylétain stable, contrairement à l'acide 2-pyridylboronique, cependant il n'est disponible commercialement qu'en qualité technique, avec une pureté avoisinant 80 %.

Les résultats obtenus avec le tributylphénylétain, nous ont montré que malgré l'emploi de dérivés bromés, les temps de réaction sont assez élevés (environ 30 h). C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers des dérivés iodés, et dans un premier temps, le iodobenzène (Tableau 26).

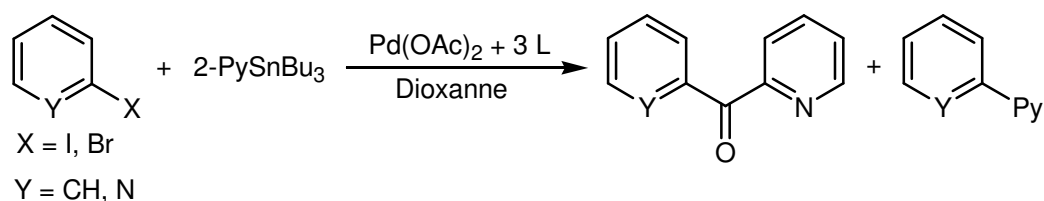


Schéma 67

Le iodobenzène permet une conversion de 92 % en 30 h (Entrée 4). La sélectivité contrairement aux résultats précédents n'est pas totale, on relève la formation de produit de couplage direct (12 %). L'utilisation de la 2-iodopyridine, synthétisée selon les méthodes de Corcoran et Bang,<sup>135</sup> nous permet d'obtenir respectivement la 2,2'-bipyridine en 6 h en couplage direct (Entrée 6) ou la cétone bispyridinique sous pression de CO avec une conversion de 85 % en 30 h (Entrée 7). Aucune conversion n'a été observée lors de l'emploi des dérivés bromés (Entrée 5 et 8).

Tableau 26<sup>a</sup>

Entrée	Substrat		P(CO)	Ligand	Durée (h)	Conv. (%)	Sél. en cétone (%) <sup>b</sup>
	Y =	X =					
4	CH	I	50	PPh <sub>3</sub>	30	92	88
5	CH	Br	50	PPh <sub>3</sub>	24	0	-
6	N	I	0	PPh <sub>3</sub>	6	100	-
7	N	I	50	PPh <sub>3</sub>	30	85	93
8	N	Br	50	PPh <sub>3</sub>	24	0	-

<sup>a</sup>Conditions : Substrat (1,0 mmol), vinyltributylétain (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), PPh<sub>3</sub> (0,09 mmol) dioxanne (20 mL), conversions et sélectivités déterminées par CPG. <sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone + pdt de couplage direct)).

<sup>135</sup> R. C. Corcoran, S. H. Bang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6757.

Nous n'avons pas été en mesure d'isoler les cétones bispyridiniques, que ce soit par distillation ou séparation sur colonne chromatographique, cependant les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des bruts réactionnels ainsi qu'une analyse par GC-MS ont permis de mettre en évidence la formation du produit désiré.

### 2.3. Tributylvinylétain.

Récemment, une nouvelle réaction de carbonylation a été découverte au laboratoire, il s'agit d'addition 1,4-carbonylante sur des énones afin d'accéder à des dicétones.<sup>136</sup> Dans cette optique nous avons envisagé la synthèse de vinylpyridylcétones *via* l'utilisation du tributylvinylétain (Schéma 68).

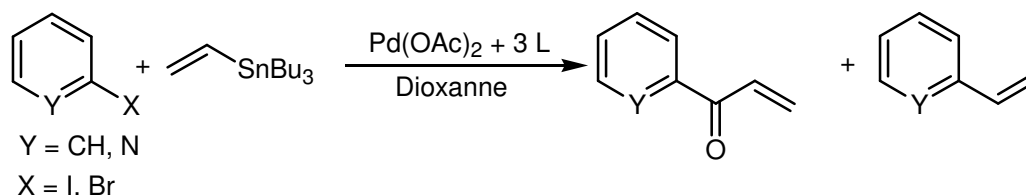


Schéma 68

Comme précédemment nous avons utilisé les halogénures iodés et bromés (Tableau 27). Le couplage direct de l'iodobenzène avec le tributylvinylétain permet la formation de styrène avec une conversion de 88 % (Entrée 9). Le passage sous CO, montre même une réactivité supérieure puisque la réaction est complète en 22 h avec une sélectivité totale en produit carbonylé (Entrée 10).

Tableau 27<sup>a</sup>

Entrée	Substrat		P(CO)	Ligand	Durée (h)	Conv.	Sél. (%) <sup>b</sup>
	Y =	X =					
9	CH	I	0	PPh <sub>3</sub>	24	88	-
10	CH	I	50	PPh <sub>3</sub>	22	97	100
11	N	I	50	PPh <sub>3</sub>	6	100	100
12	N	Br	50	PPh <sub>3</sub>	47	89	100
13	N	Br	50	AsPh <sub>3</sub>	24	0	-

<sup>a</sup>Conditions : Substrat (1,0 mmol), vinyltributylétain (1,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol), PPh<sub>3</sub> (0,09 mmol), dioxanne (20 mL), 120°C, conversions et sélectivités déterminées par CPG.

<sup>136</sup> M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, *Chem. Commun.* **2004**, 1520.



L'utilisation de la 2-iodopyridine sous CO permet l'accès à la 2-pyridylvinylcétone avec une conversion complète en seulement 6 h (Entrée 11). Ce gain d'activité caractérise la présence de l'hétéroatome d'azote sur le cycle aromatique.

Afin de mesurer la différence de réactivité entre les dérivés iodés et bromés, la 2-bromopyridine a également été mise en jeu, dans les mêmes conditions, engendrant une conversion de 89 % en 47 h (Entrée 12). Enfin, un test a été effectué avec le triphénylarsine, sans succès (Entrée 13).

Comme avec les cétones bispyridiniques, la 2-pyridylvinylcétone a été caractérisée par GC-MS et par spectroscopie RMN.

Conclusion.

Contrairement à la réaction de Suzuki et son homologue carbonylante, les conditions expérimentales utilisées entre la réaction de Stille et sa version carbonylante diffèrent beaucoup plus. Nous n'avons pas été en mesure d'effectuer la réaction de Stille carbonylante avec les ligands de type carbène. De plus la différence de réactivité entre ces deux réactions (couplage direct et couplage carbonylant) est encore plus marquée que dans la réaction de Suzuki. Les difficultés rencontrées pour la carbonylation des dérivés bromés nous ont le plus souvent obligés à utiliser leurs homologues iodés. Nous avons cependant été en mesure de caractériser les produits de couplage obtenus. Les difficultés de purification de produits imposent toutefois la réalisation de ces réactions sur des quantités plus importantes.

**2EME PARTIE :**

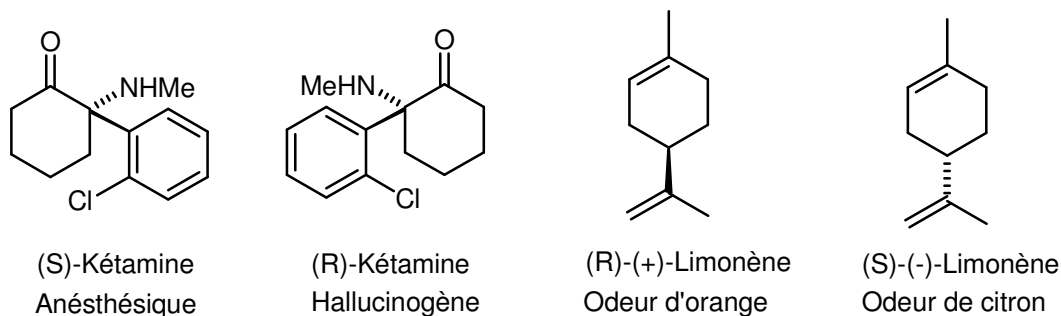
**REDUCTION ASYMETRIQUE DE CETONES PYRIDINIQUES.**

**CHAPITRE IV :**

**HYDROGENATION ENANTIOSELECTIVE.**

## CHAPITRE IV : HYDROGENATION ENANTIOSELECTIVE.

Même si deux énantiomères ne diffèrent que par leurs structures spatiales et leur 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 du Thalidomide prescrit sous forme racémique comme sédatif aux femmes enceintes vers la fin des années 50 et qui entraîna de multiples malformations chez les nouveaux nés, à cause du caractère tératogène de l'énantiomère (*S*). 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 (Schéma 69).



**Schéma 69**

Depuis le début des années 90, lors de la constitution de dossier d'enregistrement de médicaments, les laboratoires pharmaceutiques doivent impérativement fournir aux organismes de tutelle (Council for Proprietary Medicinal Products en Europe et Food and Drug Administration (FDA) aux USA) les données cliniques précises sur chacun de ces énantiomères afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un composé racémique. On assiste par conséquent à une véritable explosion de la vente des médicaments sous forme énantiomériquement enrichie. L'intérêt des composés chiraux dans des domaines variés (pharmacie, la chimie des arômes et parfums ou l'agrochimie....) a donc engendré le développement de méthodes de synthèses asymétriques.

## 1. Synthèse d'alcools optiquement actifs.

Les méthodes de synthèse asymétrique se situent selon trois axes :

- Le premier axe consiste à utiliser des composés naturels énantio-purs issus du « chiral pool » et à les transformer en prenant soin d'éviter toute racémisation. Il s'agit en général d'acides aminés, de sucres, d'alcaloïdes ou de terpènes. En plus de cette restriction quant à la nature du composé, s'ajoute celle liée à sa disponibilité sous forme d'un seul énantiomère, ce qui limite l'intérêt de cette méthode.

- Le second axe met en oeuvre la résolution de mélanges racémiques. La séparation des deux énantiomères peut être obtenue par résolution cinétique (enzymatique<sup>137</sup> ou chimique<sup>138</sup>), par chromatographie ou par cristallisation.<sup>139</sup> Le principal inconvénient de cette méthode réside dans le rendement obtenu, puisque l'énantiomère désiré ne représente que 50 % du mélange initial. Une amélioration du rendement est possible dans la mesure où l'autre énantiomère peut être racémisé, afin de le recycler.

- La dernière voie d'obtention de molécules énantio-pures est la synthèse asymétrique. Le composé prochiral insaturé est transformé sélectivement en un produit chiral. C'est cette dernière méthode que nous décrivons ici plus en détails en se focalisant plus spécifiquement sur la synthèse d'alcools optiquement actifs.

## 2. Synthèse asymétrique.

### 2.1. Formation de liaison C-C.

L'addition d'un nucléophile sur un carbonyle conduit à la formation d'un alcool. Parmi les agents nucléophiles les plus couramment utilisés, on trouve les organo-boranes, -zinciques ou -magnésiens. Le centre chiral est obtenu grâce à un réactif auxiliaire optiquement pur. L'addition diastéréosélective d'un organoborane chiral sur un aldéhyde a ainsi permis

---

<sup>137</sup> K. Faber, H. Griengl, *Chirality – From Weak Bosons to the  $\alpha$ -Helix*, R. Janoschej, Ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1991**, chapitre 6.

<sup>138</sup> R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36.

<sup>139</sup> S. Kotha, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3639.

d'obtenir des énantiosélectivités supérieures à 96 % (Schéma 70).<sup>140</sup> Il est néanmoins nécessaire d'utiliser l'inducteur chiral en quantité stoechiométrique, rendant ce procédé onéreux.

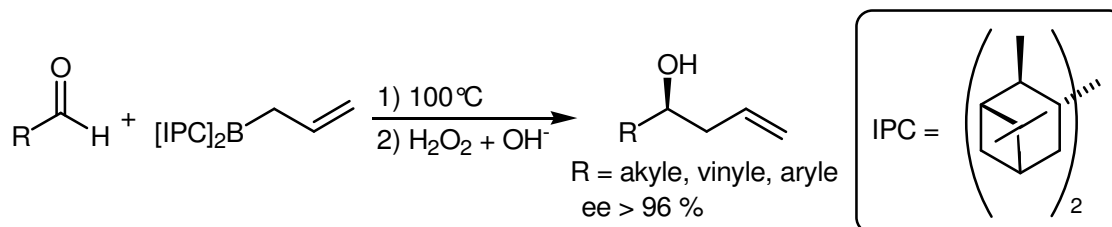


Schéma 70

L'asymétrie peut aussi être induite par un additif chiral utilisé en quantité catalytique. Ainsi l'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde a fait l'objet de nombreuses études.<sup>141</sup> Le « catalyseur » peut même être recyclé grâce au greffage de l'auxiliaire chiral sur une phase polymère (Schéma 71).<sup>142</sup>

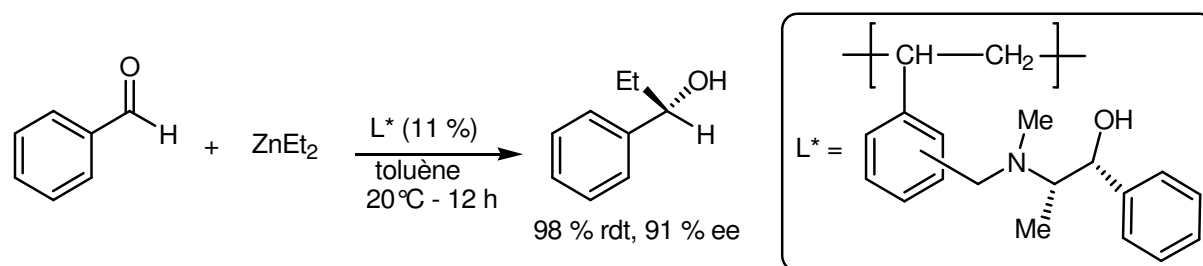


Schéma 71

D'autres synthèses asymétriques d'alcools chiraux par formation de liaison C-C ont été développées, et tout particulièrement les réactions d'aldolisation.<sup>143</sup> De nombreux systèmes catalytiques ont été mis au point, le Schéma 72 illustre un exemple d'addition d'un éther d'énol silylé sur un aldéhyde.

<sup>140</sup> a) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401. b) H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, U. S. Racherla, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2389.

<sup>141</sup> K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833.

<sup>142</sup> P. Hodge, D. W. L. Sung, P. W. Stratford, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1999**, 2335.

<sup>143</sup> M. Wills, H. Tye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1109.

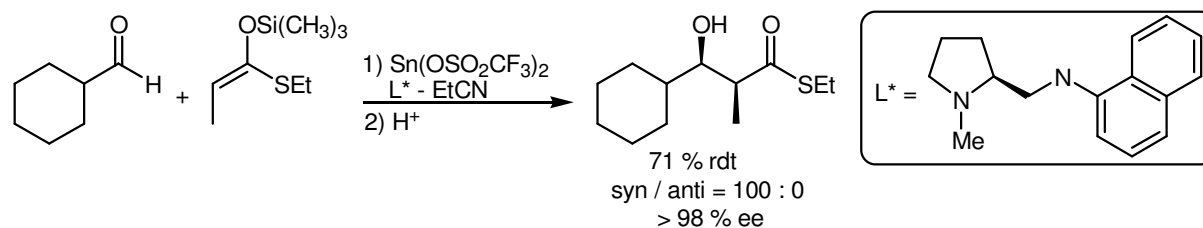


Schéma 72

La réaction éne-carbonyle, impliquant également la formation d'une liaison C-C, a été approfondie par Mikami, qui a obtenu de très bons excès énantiomériques grâce à des complexes chiraux à base de titane (Schéma 73).<sup>144</sup>

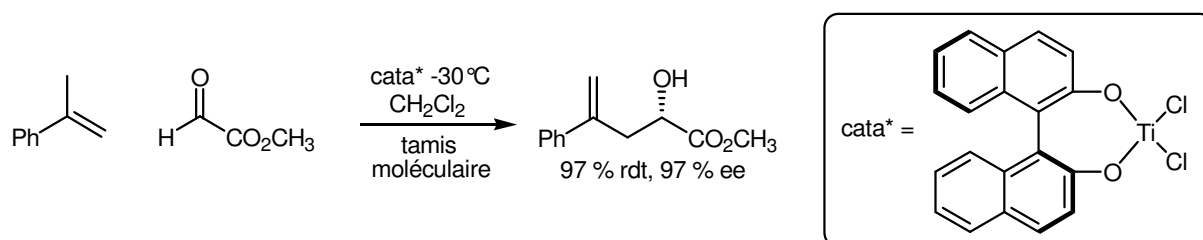
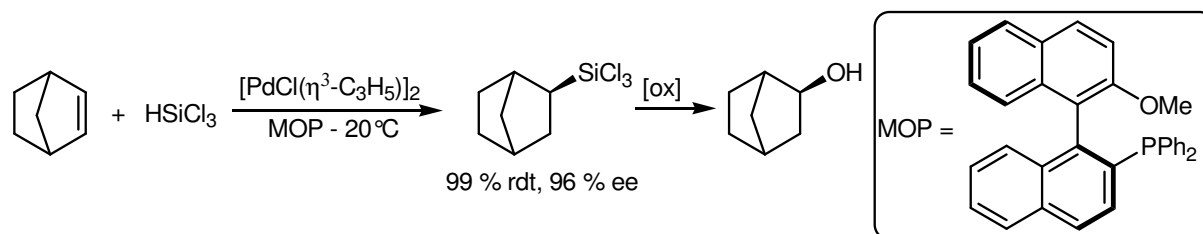


Schéma 73

## 2.2. Formation de liaison C-O.

Les alcools chiraux peuvent aussi être obtenus à partir d'oléfines par hydrosilylation ou hydroboration suivie d'une oxydation. L'utilisation d'un dérivé optiquement actif est une nouvelle fois envisageable, mais la version catalytique est largement plus étudiée et développée. L'hydrosilylation du norbornène catalysée par un complexe du palladium<sup>145</sup> ou l'hydroboration du styrène à l'aide d'un complexe rhodié<sup>146</sup> sont deux exemples conduisant à d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 74).



<sup>144</sup> K. Mikami, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 639.

<sup>145</sup> a) Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9887. b) Y. Uozumi, S.-Y. Lee, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7185.

<sup>146</sup> a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3426. b) M. Sato, N. Miyama, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 231. c) J. Zhang, B. Lou, G. Guo, L. Dai, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1670.

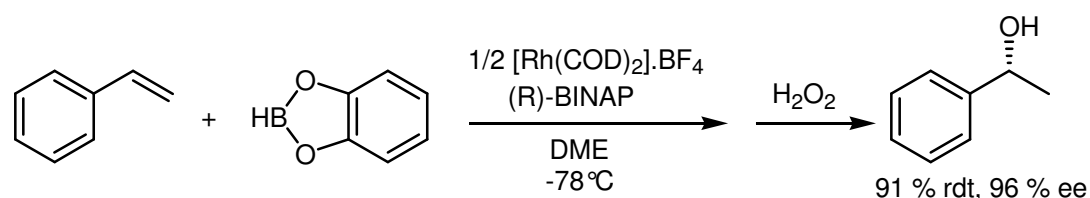


Schéma 74

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 très nombreuses études réalisées par les groupes de Sharpless et Jacobsen.<sup>147,148</sup>

Bien que les réactions précédemment présentées soient intéressantes, une des méthodes les plus simples et générales pour obtenir des alcools chiraux s'avère être la réduction asymétrique des cétones correspondantes. En effet ce procédé est tout à fait compatible avec les synthèses de molécules cibles, qui font souvent appel à des synthons hautement fonctionnalisés, et permet de créer le centre chiral dans les dernières étapes de la synthèse, évitant tout problème de racémisation ultérieure.

### 2.3. Réduction asymétrique de cétones.

La réduction énantiosélective de cétones a fait l'objet de nombreuses études.<sup>149</sup> Elle permet en effet, la production directe d'alcools secondaires chiraux, sans modification de la structure carbonée. Les méthodes utilisant le greffage d'auxiliaires chiraux ont ici aussi été rapidement délaissées. La réduction s'effectue plutôt à l'aide d'agents réducteurs conventionnels associés à un ligand chiral introduit en quantité soit stoechiométrique, soit catalytique.

Les dérivés à base de  $\text{LiAlH}_4$  (LAH) ont été très utilisés, les systèmes tels que le BINAL-H développé par R. Noyori<sup>150</sup> et le réactif de Yamaguchi-Mosher<sup>151</sup> méritent d'être

<sup>147</sup> I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis* ; VCH: New York **2000**, p159.

<sup>148</sup> a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974. b) R. M. Hason, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1922.

<sup>149</sup> a) S. Itsumo, *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; Flemings, I., Eds; Pergamon Oxford, U. K. **1991**, 8, 139.

<sup>150</sup> a) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717. b) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3129.

<sup>151</sup> a) S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1870. b) J. Deeter, J. Frazier, G. Staten, M. Staszak, L. Weigel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7101.



cités. D'excellentes stéréosélectivités ont ainsi pu être obtenues, le schéma suivant en illustre un exemple.

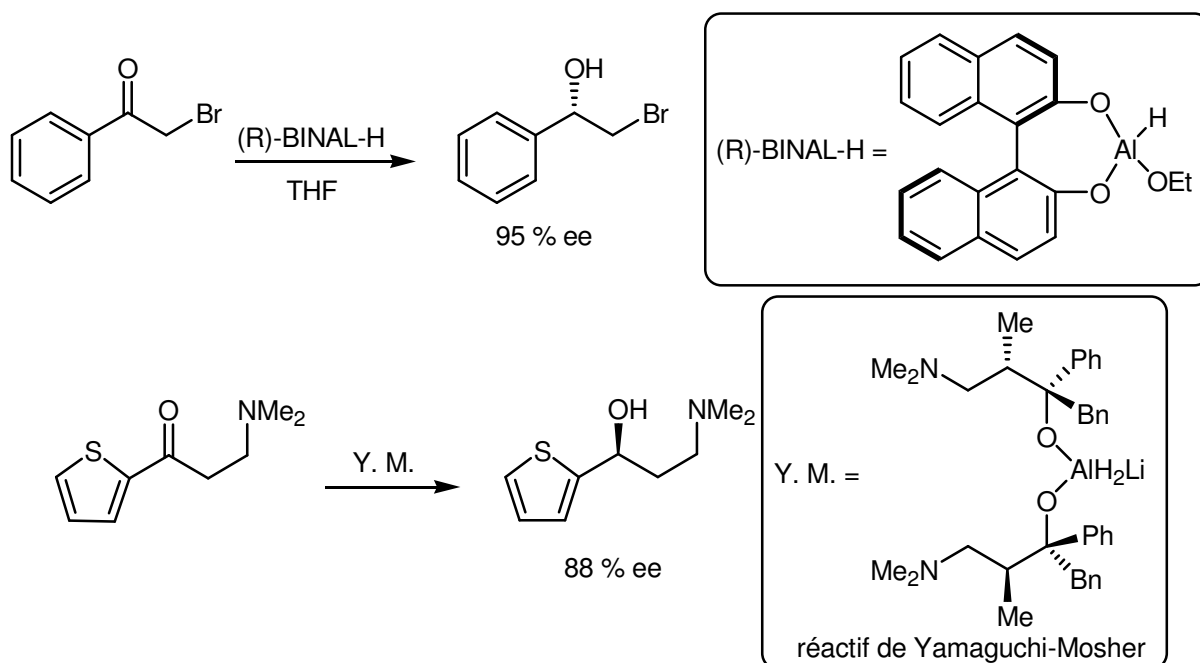


Schéma 75

Les organoboranes chiraux ont également permis d'obtenir de très bonnes énantiosélectivités pour la réduction de cétones prochirales, citons l'Alpine-Borane® et le DIP-Cl® (Schéma 76).<sup>152</sup>

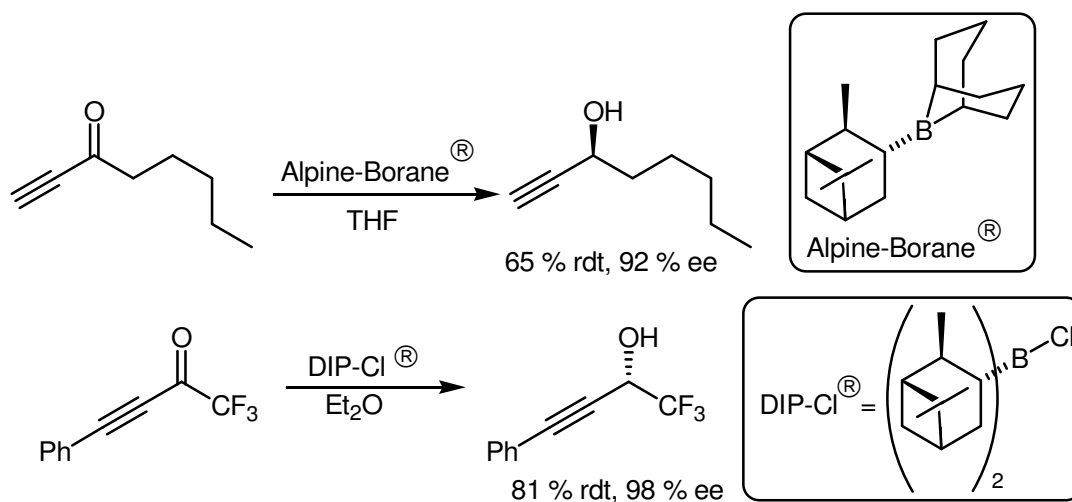


Schéma 76

<sup>152</sup> a) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 867. b) P. V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, B. Gong, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1075.

Malgré les bonnes énantiosélectivités obtenues, les systèmes précédents nécessitent l'utilisation de basses températures, mais plus contraignant encore, l'emploi des inducteurs chiraux en quantité au moins stoechiométrique.

Cet inconvénient a conduit à développer la réduction asymétrique de cétones selon des voies catalytiques nettement plus intéressantes. L'une des plus connues, grâce à ses hautes performances, est sans conteste la réduction de cétones catalysée par les oxazaborolidines. Fiaud et Kagan 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.<sup>153</sup> Par la suite, c'est principalement Corey qui a développé cette réaction (Schéma 77).<sup>154</sup>

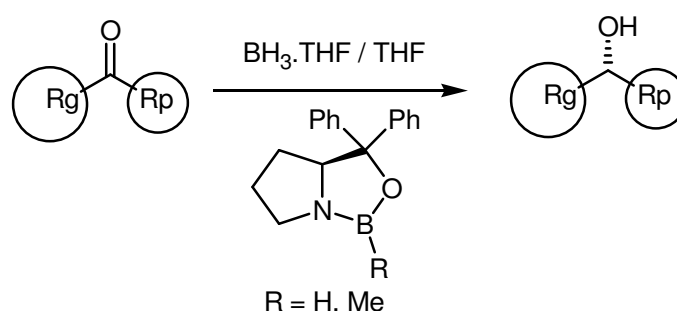


Schéma 77

La réduction asymétrique s'effectue grâce à l'addition conjointe de diborane (sous forme de  $BH_3$  complexé) en tant que réducteur et de l'oxazaborolidine chirale en tant que catalyseur.

De nombreuses oxazaborolidines ont été préparées mais les plus efficaces sont celles présentées dans le Schéma ci-dessus. Cette réaction, appelée réduction CBS (Corey-Bakshi-Shibata), possède l'avantage d'être comprise au niveau mécanistique. La discrimination énantiofaciale repose sur des interactions stériques entre les groupements liés au carbonyle et le groupe alkyle porté par l'atome de bore de l'oxazaborolidine.<sup>155</sup> Le comportement d'un substrat peut donc être prédit, et selon la configuration de l'auxiliaire chiral utilisé, les deux énantiomères d'une même molécule sont accessibles. De plus, le diphénylprolinol est recyclable constituant ainsi un atout pour ce procédé, qui est appliqué industriellement pour la synthèse de la fluoxétine, l'antidépresseur plus connu sous le nom de Prozac® par la société Eli-Lilly (Schéma 78).<sup>156</sup>

<sup>153</sup> J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2742.

<sup>154</sup> E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986.

<sup>155</sup> J. C. Caille, M. Bulliard, B. Laboue, *Informations Chimie*, juin **1995**, 369, 133.

<sup>156</sup> E. J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5207.

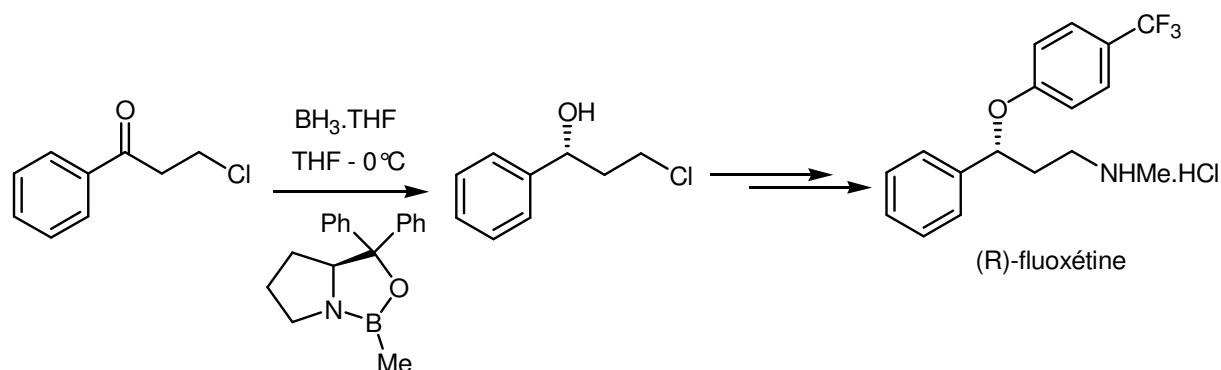


Schéma 78

Comme nous l'avons précédemment dit, ce procédé repose sur la grande dissymétrie stérique des cétones, sous peine de voir les énantiosélectivités chuter considérablement, ce qui limite fortement son 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 stoechiométrique.<sup>157</sup>

L'hydrosilylation asymétrique de cétones constitue également une voie d'accès aux alcools secondaires chiraux.<sup>158</sup> Cependant les réducteurs utilisés (comme par exemple le diphénylsilane) sont très onéreux, et malgré le développement récent de réducteurs moins coûteux, leur efficacité se limite à des cétones simples et très dissymétriques comme l'acétophénone ou l' $\alpha$ -tetralone.<sup>159</sup>

Enfin, on peut également citer l'utilisation d'enzymes ou de levures, notamment dans la réduction de  $\beta$ -cétoesters, cependant, les conditions opératoires sont très strictes (contrôle du pH et hautes dilutions) limitant ainsi fortement ce procédé.

Face aux inconvénients de ces diverses méthodes, l'hydrogénation asymétrique catalytique se présente comme une technique de choix, notamment grâce aux rapports catalytiques très élevés pouvant être utilisés. Deux possibilités s'offrent alors selon la source d'hydrogène mise en œuvre : l'hydrogène moléculaire pour les réactions d'hydrogénation et l'isopropanol, l'acide formique pour les réactions de transfert d'hydrogène.

Après avoir décrit brièvement la réduction par transfert d'hydrogène, nous développerons plus précisément dans les paragraphes suivants la méthode que nous avons utilisée, à savoir la réduction énantiosélective réalisée par l'hydrogène moléculaire.

<sup>157</sup> a) G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 785. b) M. Masui, T. Shiori, *Synlett* **1997**, 273.

<sup>158</sup> H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, 10, 500.

<sup>159</sup> a) M. B. Carter, B. Schiott, A. Gutierrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11667. b) H. Mimoun, J. Y. de St Laumer, L. Giannini, R. Scorpelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6158. c) V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 289.

### 3. Hydrogénation asymétrique.

L'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons a été largement étudiée depuis son initiation par Knowles et Horner, vers la fin des années soixante,<sup>160</sup> suite à la découverte du catalyseur d'hydrogénation  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  réalisée par Wilkinson.<sup>161</sup> L'hydrogénation d'oléfines, de cétones, d'amines ainsi que de composés polyfonctionnels a pu être développée mais, dans le cadre de cette étude, nous ne décrivons que le cas des cétones.

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.

#### 3.1. Réduction par transfert d'hydrogène.

La réduction de liaisons multiples à l'aide d'un donneur d'hydrogène en présence d'un catalyseur est connue sous le nom de transfert d'hydrogène.<sup>162</sup> Ce processus implique l'abstraction, réalisée par l'intermédiaire du catalyseur, d'atomes d'hydrogène sur l'un des réactifs appelé donneur d'hydrogène (noté  $\text{DH}_2$ ), puis l'addition de ces atomes d'hydrogène sur la fonction insaturée du substrat (noté accepteur d'hydrogène : A). Ces deux étapes se déroulent soit successivement, soit selon un mécanisme concerté. Cette réaction peut être schématisée comme indiqué ci dessous :

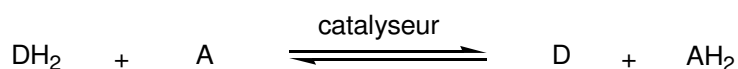


Schéma 79

A l'origine cette réaction, communément appelée réaction de Meerwein-Pondorf-Verley (MPV), utilisait principalement des alcoolates d'aluminium, en quantité stoechiométrique, comme catalyseurs et de l'isopropanol, comme donneur d'hydrogène. Suite à ces travaux, de nombreux composés métalliques ont été utilisés comme les alcoolates de métaux alcalins ou de lanthanides ou même des catalyseurs hétérogènes (oxydes de métaux ou zéolites).<sup>163</sup>

<sup>160</sup> a) W. W. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 22, 1445. b) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 941.

<sup>161</sup> J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1711.

<sup>162</sup> M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, 10, 2045.

<sup>163</sup> Revue: C. F. De Graauw, J. A. Peters, H. van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007.

D'un point de vue mécanistique, deux possibilités peuvent être envisagées pour le transfert d'hydrogène : le transfert direct d'hydrogène et une voie passant par un hydrure métallique (Schéma 80).

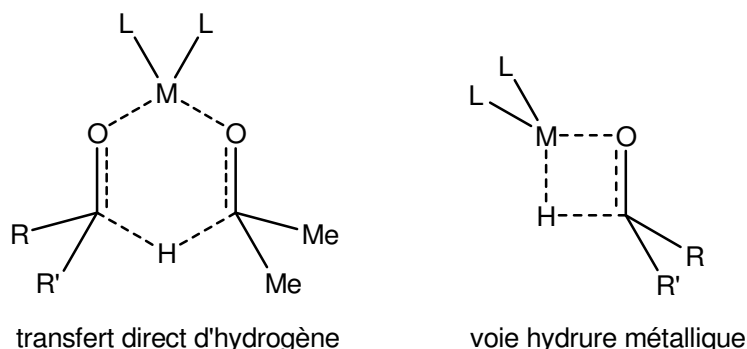


Schéma 80

Le transfert direct d'hydrogène proposé pour la réduction selon MPV est un processus concerté impliquant transitoirement un cycle à six chaînons, dans lequel le donneur d'hydrogène (*i*ProH) et l'accepteur (cétone) se trouvent tous deux à proximité du centre métallique. Ce mécanisme est plus en adéquation avec les éléments du groupe principal tandis que la voie hydrure métallique s'applique plutôt aux systèmes impliquant des complexes de métaux de transition.<sup>164</sup>

Les sources d'hydrogène les plus souvent employées sont l'isopropanol et l'acide formique (généralement sous forme d'azéotrope avec la triéthylamine).

Le transfert d'hydrogène dans l'isopropanol étant une réaction réversible, il peut en conséquence conduire à racémisation. Dans le cas d'une solution d'acétophénone à 1M dans l'alcool, Noyori a remarqué à ce sujet que, bien que le catalyseur  $[\text{RuCl}_2(\text{mésitylène})]_2/(\text{S,S})\text{-TsDPEN}$  fournisse le phényléthanol dans des proportions initiales de 99 % (*S*) pour 1 % (*R*), cette énantiosélectivité chute, après 75 % de conversion, pour atteindre 97 % (*S*) pour 3 % (*R*). L'alcool (*S*) est en fait déshydrogéné 100 fois plus rapidement que son énantiomère (Schéma 81).<sup>165</sup>

<sup>164</sup> S. Gladiali, G. Mestroni, *Transition Metals for Organics Synthesis*, M. Beller, C. Bolm, Eds., Wiley-VCH: Weinheim **1998**, 97.

<sup>165</sup> S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562.

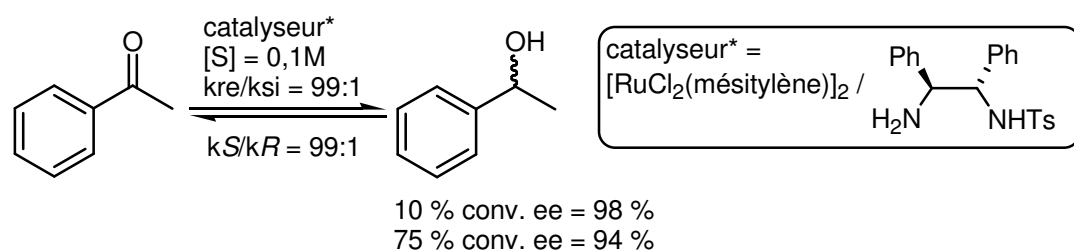


Schéma 81

Ce phénomène de racémisation semble essentiellement lié au système catalytique, puisque lorsqu'un catalyseur à base de ruthénium complexé par un ligand tétradentate est employé, aucune racémisation n'est observée et ce, même après des temps de réaction importants (Schéma 82).<sup>166</sup>

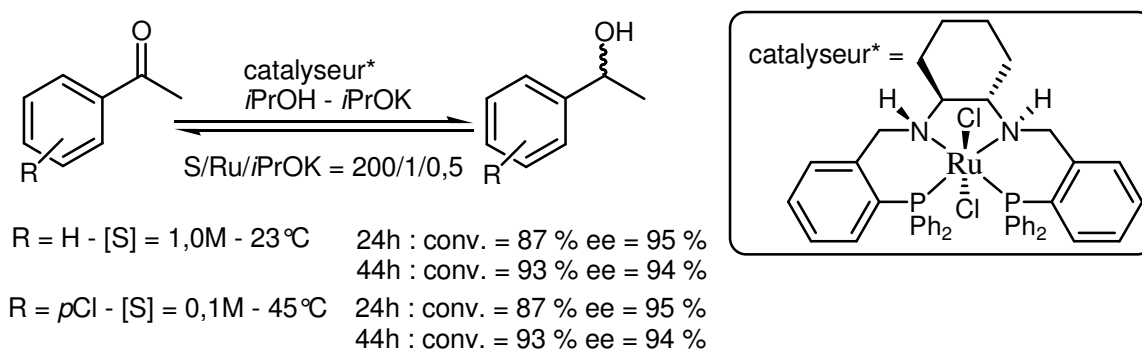


Schéma 82

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 stoechiométriques de donneur d'hydrogène. Afin d'obtenir des rendements élevés et de limiter la racémisation, il est donc préférable de travailler en milieu dilué, ce qui à l'échelle industrielle est problématique. Pour éviter ce problème, l'utilisation du mélange azéotropique acide formique/triéthylamine (5:2) se révèle alors intéressante, puisqu'elle conduit à des réactions irréversibles, la réduction de cétones pouvant donc être menée jusqu'à une conversion de 100%.

<sup>166</sup> J.-X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1996**, 15, 1087.

Nombre de ligands ont été testés dans la réaction de réduction énantiosélective de cétones réalisée par transfert d'hydrogène et catalysée par le ruthénium, le rhodium ou l'iridium. La revue précédemment citée,<sup>162</sup> reprend 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,PI,...). Aux deux exemples précédemment cités, ajoutons quelques uns des meilleurs résultats obtenus dans le transfert asymétrique d'hydrogène de l'acétophénone avec des complexes à base de ruthénium (Schéma 83).<sup>167</sup>

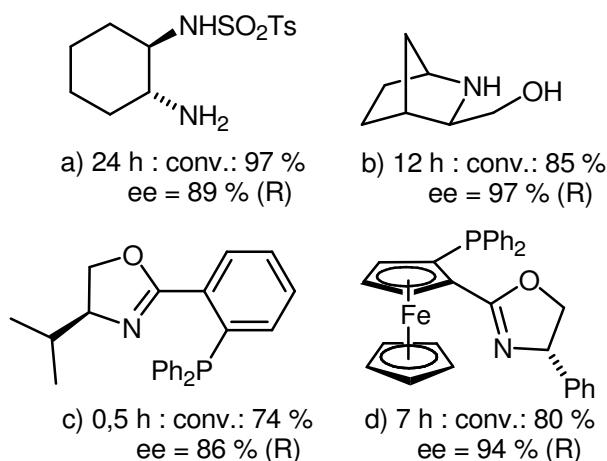


Schéma 83

Le transfert d'hydrogène est donc une méthode élégante pour l'accès aux alcools secondaires chiraux, cependant son efficacité demeure généralement inférieure à l'hydrogénation effectuée sous pression de dihydrogène. De plus, il existe très peu d'exemples dans la littérature concernant l'hydrogénation de cétone biaryliques, les quelques résultats publiés montrent de modestes excès énantiomériques.<sup>165,168</sup>

<sup>167</sup> a) K. Püntener, L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8165. b) D. A. Alonso, D. Guijarro, P. Pinho, O. Temme, P. G. Andersson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2749. c) T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1381. d) T. Sammakia, E. L. Strangeland, *J. Org. Lett.* **1997**, 62, 6104.

<sup>168</sup> a) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521. b) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285. c) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738.

## 3.2. Réduction par l'hydrogène moléculaire.

## 3.2.1. Evolution des systèmes d'hydrogénation.

Les complexes organométalliques utilisés pour l'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons C=O associent un métal de transition du groupe VIII (rhodium, ruthénium ou iridium) à un ligand chiral.<sup>169</sup> Depuis les travaux de Knowles et Horner en 1968 et de Kagan<sup>170</sup> en 1971, de nombreuses phosphines ont été synthétisées, les plus utilisées sont rassemblées dans le schéma suivant.

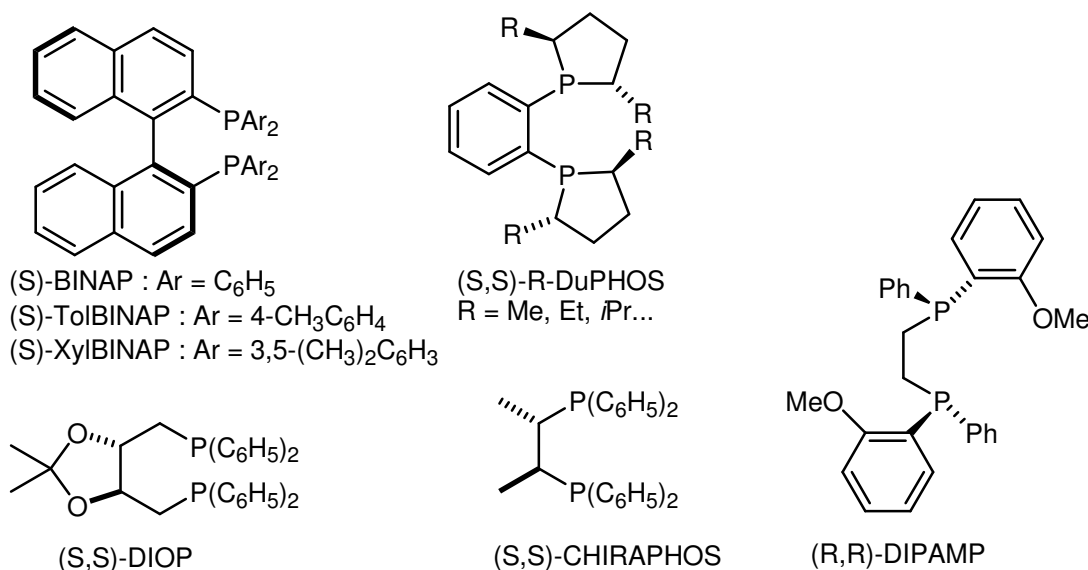


Schéma 84

Les systèmes conventionnels diphosphine-métal (ruthénium ou rhodium) ont conduit à d'excellentes énantiosélectivités lors de la réduction de cétones fonctionnalisées ( $\beta$ -cétoesters, 1,3-diones,  $\gamma$ -aminocétones...).<sup>147, 171</sup> Cependant, ces mêmes systèmes se montrent assez inefficaces dans la réduction de cétones simples, ceci s'explique par l'absence d'hétéroatomes coordinant proches du groupe carbonyle. Il est donc nécessaire d'avoir recours à un additif permettant d'activer le métal vis-à-vis de l'hydrogénation de la cétone tout en conservant une bonne stéréosélectivité. Zhang et al. ont employé un système associant le complexe [RhCl(Me-PennPHOS)] à la lutidine (2,6-diméthylpyridine), permettant d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités pour l'hydrogénation d'alkylméthylcétones (Schéma 85).<sup>172</sup>

<sup>169</sup> R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40.

<sup>170</sup> T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.

<sup>171</sup> R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York **1994**, 56.

<sup>172</sup> Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1100.



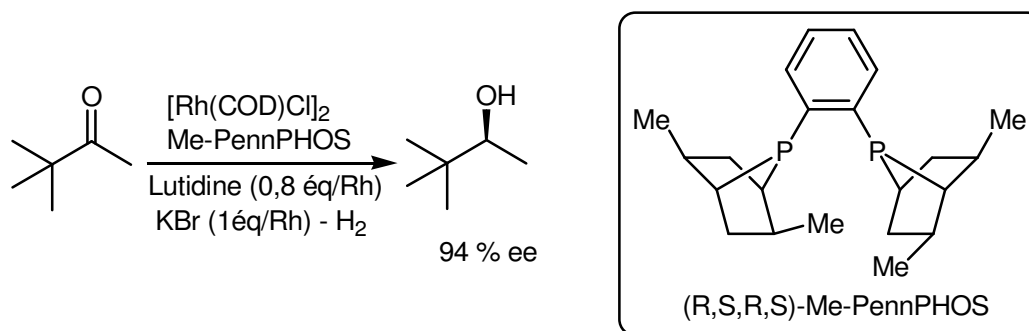


Schéma 85

L'équipe de Noyori a découvert un système catalytique très réactif vis-à-vis de cétones simples. Ainsi le système Ru-diphosphine/éthylènediamine/KOH constitue le système le plus efficace, permettant la réduction de l'acétophénone avec un TOF = 6700 h<sup>-1</sup> (Schéma 86).<sup>169</sup>

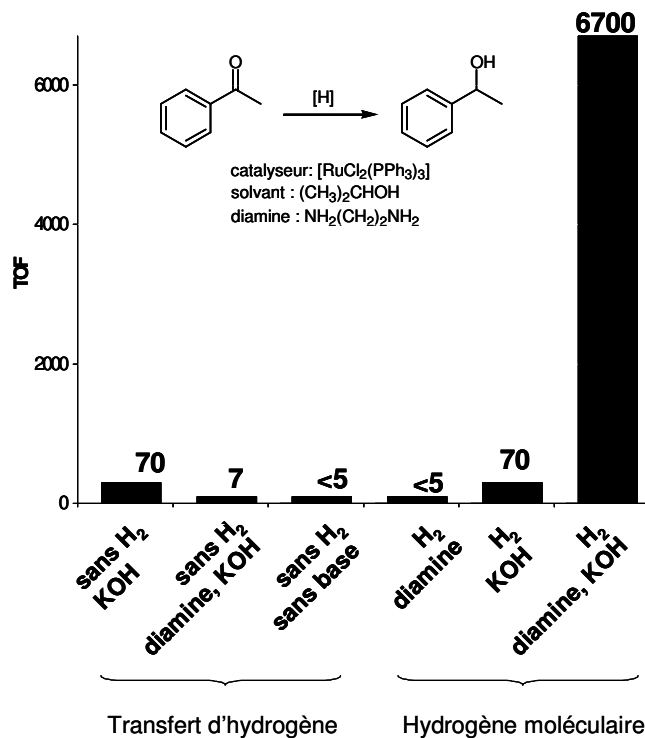


Schéma 86

Classiquement, les liaisons C=C sont plus réactives que les liaisons C=O vis-à-vis de l'hydrogénation catalytique, mais l'utilisation de ce système favorise l'hydrogénation préférentielle des liaisons C=O par rapport aux liaisons C=C.<sup>173</sup>

<sup>173</sup> a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675. b) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417.

L'effet de synergie engendré par la présence de la diamine l'a conduit à un concept des plus intéressants : l'activation asymétrique d'un complexe racémique ruthénium-diphosphine par la diamine chirale (Schéma 87).<sup>174</sup> Par exemple, la (*S,S*)-DPEN interagit avec le complexe  $[\text{RuCl}_2((\text{rac})\text{-TolBINAP})(\text{DMF})_n]$  de manière irréversible formant deux complexes diastéréoisomériques. Selon la structure de la cétone, l'un ou l'autre des deux diastéréoisomères est à la base du cycle catalytique tournant le plus vite.

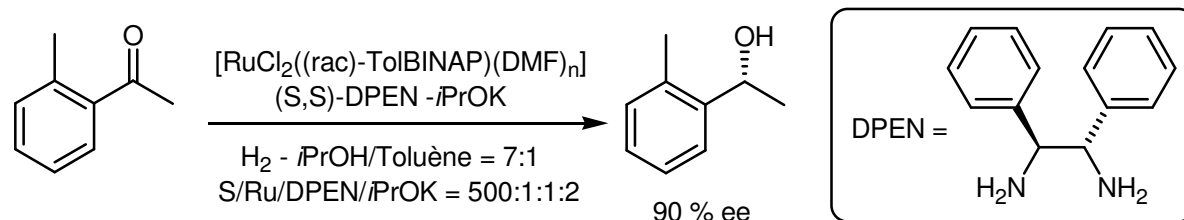


Schéma 87

D'un point de vue économique, la possibilité d'utiliser le complexe sous forme racémique constitue l'avantage majeur de cette méthode. En effet l'accès aux diphosphines sous forme optiquement pure n'est pas toujours aisé et est par conséquent onéreux. Pour exemple, l'obtention de la BINAP nécessite une étape de résolution de racémique<sup>175</sup> ; la DuPHOS est préparée à partir de diols-1,4 optiquement purs, eux-mêmes obtenus par hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétocesters en présence de complexes Ru-BINAP, suivie d'un couplage électrochimique de Kolbe.<sup>176</sup>

Par la suite il a été montré que les complexes préformés  $[\text{RuCl}_2(\text{phosphine})_2(1,2\text{-diamine})]$ , stables à l'air à l'état solide, sont encore plus efficaces pour l'hydrogénation de cétone (Schéma 88).<sup>177</sup>

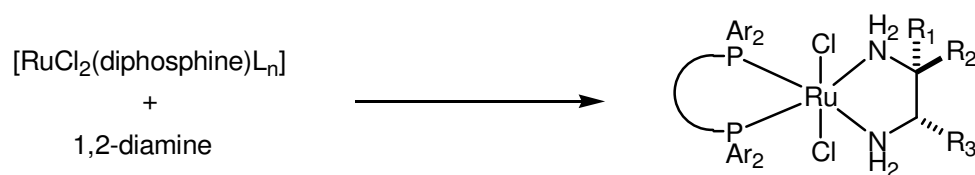


Schéma 88

<sup>174</sup> T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1086.

<sup>175</sup> H. Takaya, K. Mashima, K. Koyana, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629.

<sup>176</sup> M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125.

<sup>177</sup> H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1703.

Pour obtenir une hydrogénation hautement énantiosélective, il faut donc choisir le catalyseur et les conditions de réaction appropriés en sachant qu'ils dépendent de la nature des cétones. Ce nouveau système d'hydrogénation est cependant très flexible, puisque de nombreux catalyseurs chiraux à base de ruthénium peuvent être préparés. En effet aux phosphines chirales précédemment citées, il est possible d'associer de nombreuses diamines chirales (Schéma 89), et d'obtenir ainsi une multitude de combinaisons.

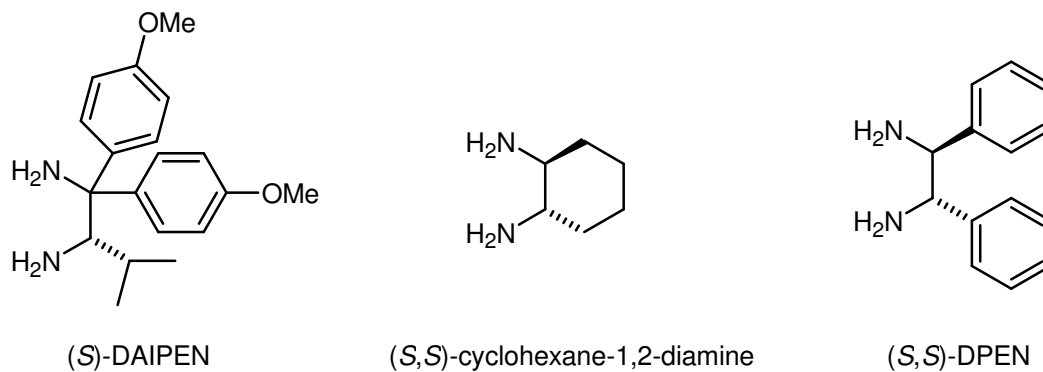


Schéma 89

Ces systèmes ont été employés pour la réduction de nombreuses cétones, nous nous préoccupons plus particulièrement des cétones aromatiques et des cétones hétéroaromatiques.

### 3.2.2. Cétones aromatiques.

L'équipe de Noyori a été la première à obtenir des résultats satisfaisants dans l'hydrogénation de cétones aromatiques (par exemple l'acétophénone) en utilisant un système catalytique  $[\text{RuCl}_2\{(\text{S})\text{-BINAP}\}(\text{DMF})_n]$  (0,5 % mol), (S,S)-DPEN, et du KOH (dans un rapport molaire de 1:1:2) dans l'isopropanol sous 4 bar de dihydrogène à 28°C, obtenant l'alcool correspondant (*R*) avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 97 %.<sup>173a</sup> La haute énantiosélectivité repose ici sur des effets de synergie entre la diphosphine chirale et la diamine, puisque le remplacement de la diamine (S,S) par son énantiomère (*R,R*) conduit encore à l'alcool de configuration (*R*) avec seulement 14 % d'excès énantiomérique. L'utilisation d'un catalyseur ruthénium-diphosphine/diamine préformé autorise un *ratio* substrat sur catalyseur nettement plus intéressant, tout en gardant une très bonne sélectivité. En effet avec la même cétone, en présence du *trans*- $[\text{RuCl}_2\{(\text{S})\text{-TolBINAP}\}\{(\text{S,S})\text{-DPEN}\}]$  et de  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$  pour un rapport substrat / Ru = 50000/1 un TOF initial de 259 000 h<sup>-1</sup> (72 s<sup>-1</sup>)

a été observé sous 10 bar de dihydrogène et à 80°C. Dans ces conditions, en 1 h de réaction l'alcool de configuration (*R*) est obtenu avec un rendement de 93 % et un ee de 91 %.

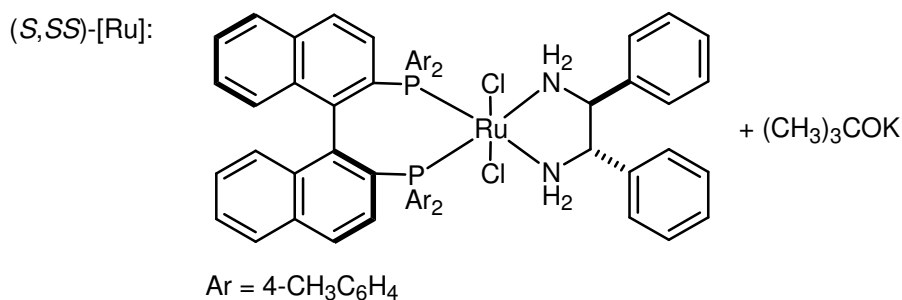
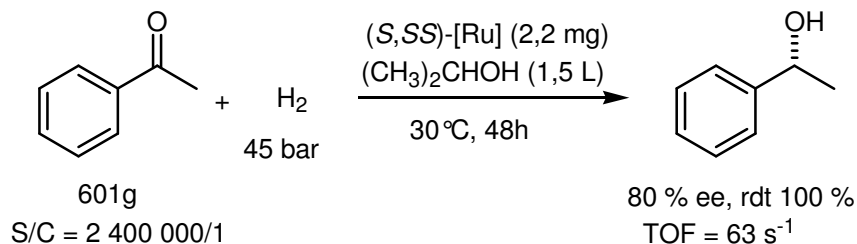
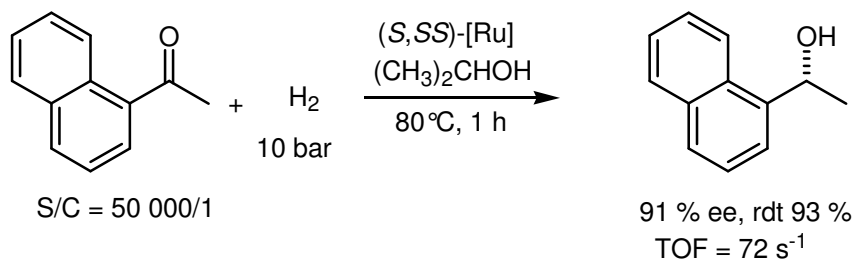
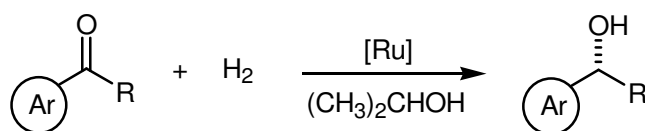


Schéma 90

De manière similaire, avec seulement 2,2 mg du même catalyseur, il a été possible d'hydrogéner 601 g d'acétophénone sous 45 bar de dihydrogène à 30°C pendant 48 h, et d'obtenir l'alcool (*R*) correspondant avec 80 % d'ee et 100 % de rendement.<sup>168</sup> Ce qui correspond à un TON de 2 400 000, alors que le TOF à 30 % de conversion est de 63 s<sup>-1</sup>.

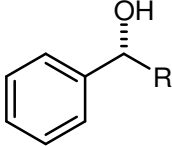
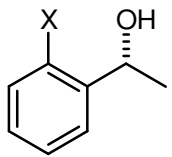
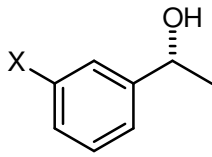
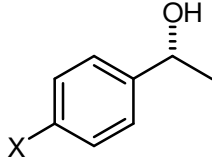
Bien que les résultats du système TolBINAP/DPEN soient probants, ils ont été dans la majorité des cas encore améliorés avec la combinaison de la (*S*)-XylBINAP et de la (*S*)-DAIPEN (ou avec la combinaison (*R*)-(*R*)). Cette dernière diamine de symétrie *C*<sub>1</sub> est obtenue à partir de la leucine.<sup>178</sup> L'efficacité du complexe XylBINAP/DAIPEN dans les réactions illustrées dans le Schéma 91 est résumée dans le Tableau 28.<sup>179,180</sup>

<sup>178</sup> S.-J. Wey, K. J. O'Connor, C. J. Burrows, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1905.



## Schéma 91

Tableau 28 : Bilan des excès énantiomériques obtenus avec 3 systèmes catalytiques.

Alcool	R ou X	Excès énantiomériques (%)		
		(S)-XylBINAP/ (S)-DAIPEN	(S)-TolBINAP/ (S)-DAIPEN	(S)-BINAP/ (S,S)-DPEN
	CH <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH Cyclopropyl	99 99 99 96	91 92	87 <sup>a</sup>
	CH <sub>3</sub> F Cl Br CF <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> CONH	99 97 98 96 99 92 98	99 82 94 98 99 82 86	85
	CH <sub>3</sub> F Br CF <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O	100 98 99,5 99 99	87 88 77 83 88	88 <sup>a</sup>
	CH <sub>3</sub> F Br CF <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O NH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	98 97 99,6 99,6 100 99 99,8	84 78 86	94 <sup>a</sup> 73 84 <sup>a</sup> 92 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> avec (S)-BINAP/(S)-DAIPEN, configurations absolues non déterminées.

Cette combinaison donne très souvent les meilleurs résultats, par exemple, de nombreux substrats de type arylsubstitué alkylcétone ont été réduits avec d'excellents ee et avec un *ratio* S/C de 100 000/1.<sup>179</sup> De plus, bien que le catalyseur possède des ligands (diphosphine et diamine) encombrants, la réaction avec l'acétophénone est seulement 1,3 fois plus lente qu'avec la combinaison TolBINAP/DPEN moins encombrante dans les mêmes conditions.

Avec l'utilisation des complexes Ru-XylBINAP/DAIPEN, de nombreuses acétophénones substituées en ortho, méta, ou para sont réduites avec de très bonnes énantiosélectivités. Cette hydrogénation tolère de nombreux substituants tels que F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,

<sup>179</sup> 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.

NHCOCH<sub>3</sub>. Les effets électroniques des substituants en para et méta sont relativement faibles et l'encombrement stérique de groupements volumineux en ortho n'a pas d'effet significatif non plus.

L'utilisation du *trans*-[RuCl<sub>2</sub>{(*S*)-XylBINAP}]{(*S*)-DAIPEN}] permet également la réduction asymétrique de benzophénones orthosubstituées avec un *ratio* S/C montant jusqu'à 20 000/1 (Schéma 92).<sup>180</sup>

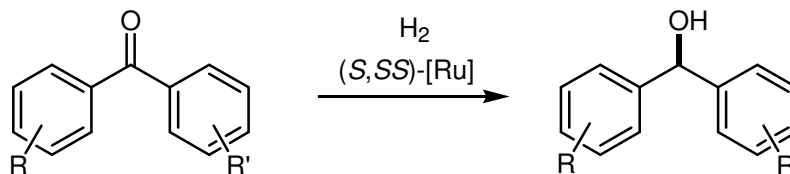


Schéma 92

Quelques exemples sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 29

Cétone		Alcool	
R	R'	Rdt (%)	ee(%)
<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	99	93 ( <i>S</i> )
<i>o</i> -F	H	99	97 ( <i>S</i> )
<i>o</i> -Cl	H	99	97 ( <i>S</i> )
<i>o</i> -Br	H	99	96 ( <i>S</i> )
<i>o</i> -Br	CH <sub>3</sub>	99	98 ( <i>S</i> )
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> O	H	100	99 ( <i>S</i> )
<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	98	33 (-)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	98	8 ( <i>R</i> )
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	H	95	35 ( <i>R</i> )
<i>p</i> -Cl	H	97	9 ( <i>S</i> )
<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	H	99	47 ( <i>S</i> )

Conditions : (*S,S*)-[Ru] = *trans*-[RuCl<sub>2</sub>{(*S*)-XylBINAP}]{(*S*)-DAIPEN}], (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COK, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH, 8 bar H<sub>2</sub>, 28-35°C.

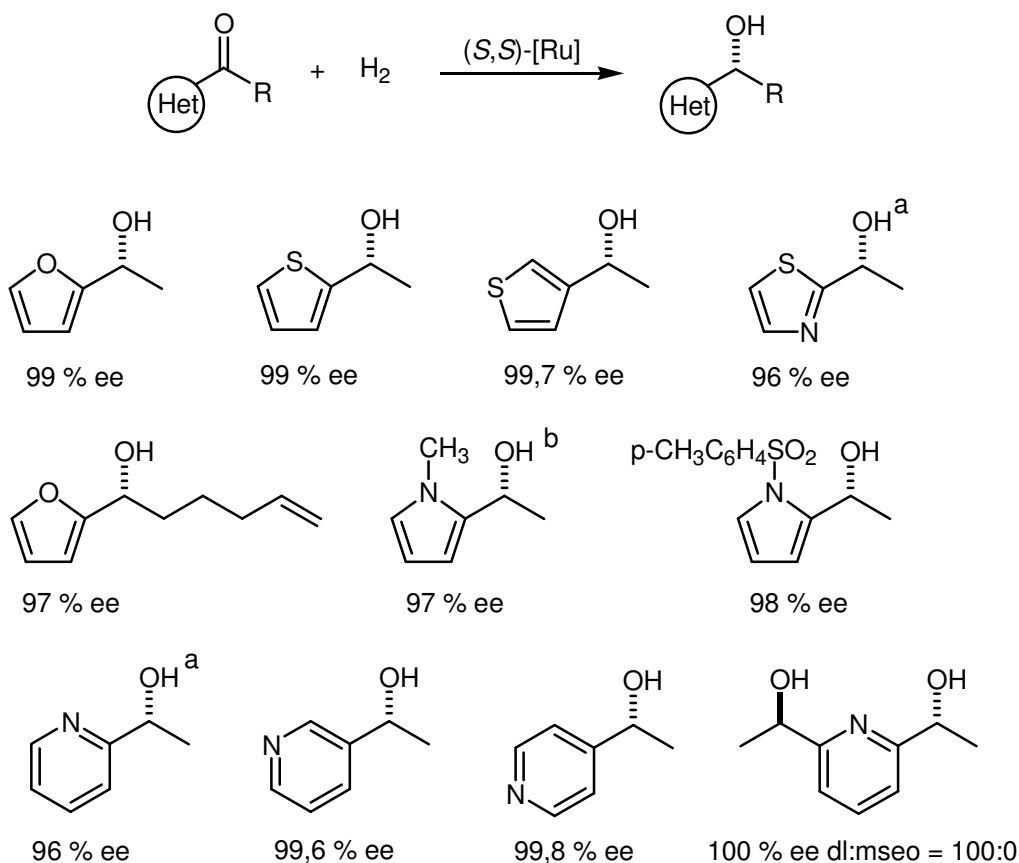
Les dérivés méthylés, fluorés, chlorés et bromés possèdent tous le même sens d'induction asymétrique, ce qui indique que les interactions possibles entre le ruthénium et l'hétéroatome ne sont pas à l'origine de l'énantiosélectivité.

Comme prévu, les benzophénones substituées en *méta* et *para* sont hydrogénées avec des ee allant de faibles à modérés. Le meilleur excès énantiomérique (44 %) a été obtenu avec la *p*-trifluorométhylbenzophénone.

<sup>180</sup> T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, 2, 659.

## 3.2.3. Cétones hétéroaromatiques.

L'hydrogénation asymétrique de cétones hétéroaromatiques s'avère d'une grande importance puisque les alcools obtenus sont des synthons essentiels dans la synthèse de molécules biologiquement actives<sup>181</sup> et de ligands chiraux.<sup>154,157b,168, 182</sup> De nombreuses cétones possédant des hétérocycles riches ou pauvres en électrons peuvent être hydrogénés avec ce système  $[\text{RuCl}_2(\text{phosphine})_2(1,2\text{diamine})]$  (Schéma 93).<sup>183</sup>



**Schéma 93 :** Conditions : (S,S)-[Ru] = *trans*-[RuCl<sub>2</sub>{(S)-XylBINAP}{(S)-DAIPEN}], (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COK, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH, 8 bar H<sub>2</sub>, 25-30°C. <sup>a</sup> ajout de B[OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> (cétone : Ru : borate = 2000 : 1 : 20). <sup>b</sup> rdt = 61 %. Configurations absolues non déterminées. Het = hétéroaryle.

Le 2-acétylfurane est réduit dans l'isopropanol en présence du *trans*-[RuCl<sub>2</sub>{(S)-XylBINAP}{(S)-DAIPEN}] avec un rapport S/C de 40 000/1 en (R)-1-(2-furyl)éthanol avec 99 % d'ee sans réduction du cycle furanique. L'hydrogénation des 2- et 3-acétylthiophènes

<sup>181</sup> a) M. R. Uskokovic, R. L. Lewis, J. J. Partridge, C. W. Despreaux, D. L. Pruess, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6742. b) D. G. Drucekhammer, C.F. Barbas III, K. Nozaki, C.-H. Wong, C. Y. Wood, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1607. c) M. Kusakabe, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2085. d) E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12425. e) J. Uenishi, T. Takagi, T. Ueno, T. Hiraoka, O. Yonemitsu, H. Tsukube, *Synlett* **1999**, 41.

<sup>182</sup> M. M. Midland, J. I. McLoughlin, J. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 159.

<sup>183</sup> T. Ohkuma, M. Koizumi, M. Yoshida, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, 12, 1749.

donne les alcools chiraux avec plus de 99 % d'ee, la présence de soufre ne modifiant pas l'activité catalytique. Bien que l'hydrogénation du 2-acéylthiazole et de la 2-acéylpyridine soient plus lentes dans les conditions standard, l'ajout de  $B[OCH(CH_3)_2]_3$  (cétone : Ru : borate = 2000 : 1 : 20) permet d'obtenir les alcools correspondants avec des rendements quantitatifs. Pour les 3- et 4-acéylpyridines, des rendements quantitatifs et d'excellents ee sont obtenus sans ajout de  $B[OCH(CH_3)_2]_3$ . Enfin la double hydrogénation de la 2,6-diacéylpyridine donne le diol (*R,R*) énantio pur. Dans tous les cas, le sens d'induction asymétrique est identique à celui obtenu avec les cétones aromatiques.

Au vu des résultats obtenus avec les cétones aromatiques et hétéroaromatiques, notre choix s'est donc naturellement tourné vers ce type de système catalytique *trans*- $[RuCl_2(\text{diphosphine})(\text{diamine})]$ , qui semble le plus approprié pour nos cétones arylpyridiniques.

#### 4. Synthèse des réactifs.

##### 4.1. Préparation du catalyseur.

Au regard de la partie bibliographique, les systèmes catalytiques de type  $[RuCl_2(\text{diphosphine})(\text{diamine})]$  semblent les plus efficaces pour l'hydrogénation asymétrique des cétones. Les diamines chirales sont très onéreuses c'est pourquoi nous nous sommes limité à une seule diamine, la (*S*)-DAIPEN qui semble être celle donnant les meilleurs résultats. Nous avons testé trois phosphines commerciales de type BINAP de configuration *S*, (Schéma 94) permettant d'engendrer des encombrements stériques sensiblement différents.

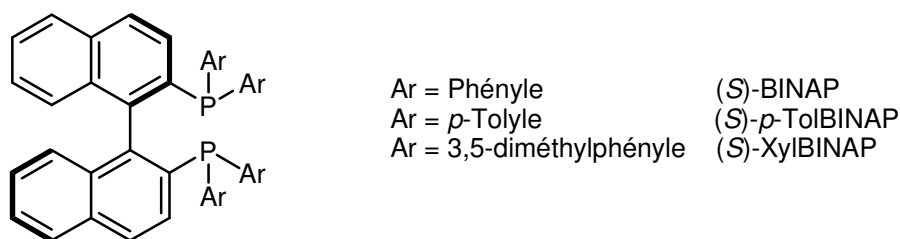


Schéma 94

Le mode opératoire d'obtention des catalyseurs est identique quel que soit la diphosphine mise en jeu. Le dimère  $[RuCl_2(C_6H_6)]_2$  et la diphosphine sont placés sous azote dans le DMF à 100°C pendant 10 min, une solution rouge-marron est obtenue (Schéma 95).



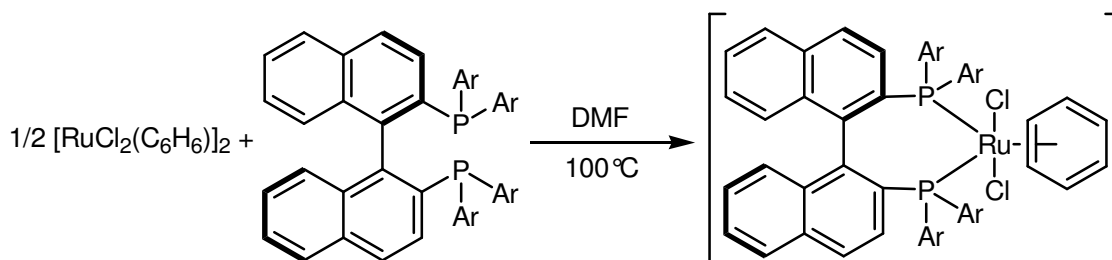


Schéma 95

Après retour à température ambiante, la (*S*)-DAIPEN (commerciale) est ajoutée au mélange réactionnel qui est agité pendant 3 h (Schéma 96).

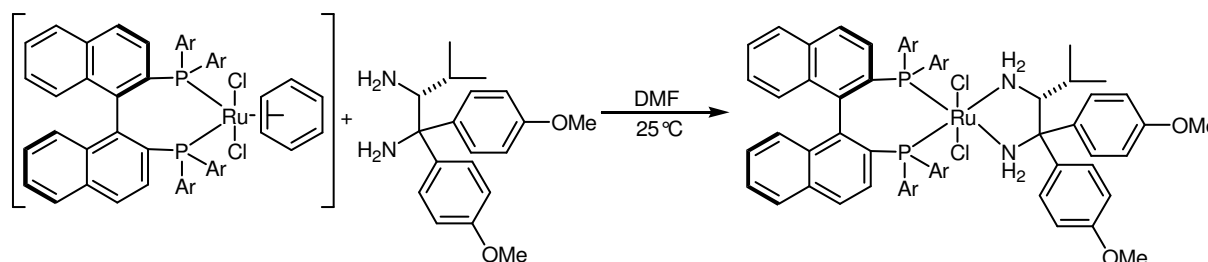


Schéma 96

Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le catalyseur est purifié par percolation à travers une petite colonne de célite à l'aide de dichlorométhane. Des solides jaune-orangés stables à l'air sont obtenus avec des rendements supérieurs à 80 %.

#### 4.2.Synthèse des cétones.

Pour effectuer la synthèse des cétones en quantité suffisante, nous avons utilisés les bromopyridines et bromoquinoléines correspondantes dans le THF en présence d'acide boronique (Schéma 97).

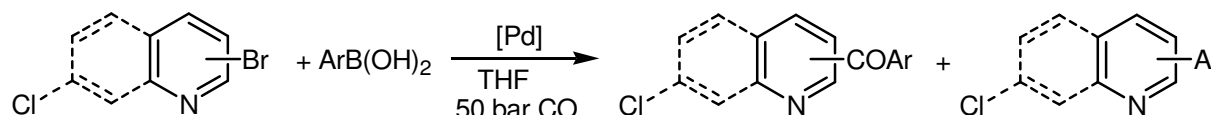


Schéma 97

Les rendements isolés exprimés dans le tableau suivant ont été calculés à partir de la quantité de produit de réaction recueilli après le traitement du milieu réactionnel et séparation de la cétone du mélange réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice. Les réactions

ont été réalisées à partir de 4 mmol de substrat et la durée de réaction a été fixée arbitrairement à 50 h de façon à ce que la conversion du substrat soit complète.

Tableau 30<sup>a</sup>

<i>Entrée</i>	<i>Substrat</i>	<i>Acide boronique</i>	<i>Conv. (%)</i>	<i>Sel. (%)<sup>b</sup></i>	<i>Rdt isolé en cétone</i>
1	2-Br-Py	Ph	100	92	87
2	2-Br-Py	<i>o</i> -tol	98	93	88
3	2-Br-Py	<i>p</i> -tol	100	97	92
4	2-Br-Py	<i>m</i> -Cl-Ph	98	93	87
5	3-Br-Py	Ph	97	90	84
6	3-Br-Py	<i>o</i> -tol	93	87	77
7	3-Br-Py	<i>p</i> -tol	93	83	75
8	3-Br-Py	<i>m</i> -Cl-Ph	94	92	83
9	4-Br-Py	Ph	100 <sup>c</sup>	60	55
10	4-Br-7- Cl-quinolone	Ph	98 <sup>c</sup>	66	62
11	4-Br-7- Cl-quinolone	<i>o</i> -tol	96 <sup>c</sup>	70	64
12	4-Br-7- Cl-quinolone	<i>p</i> -tol	95 <sup>c</sup>	73	67

<sup>a</sup>Conditions : substrat (4,0 mmol), ArB(OH)<sub>2</sub> (4,4 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,12 mmol), IMes (0,24 mmol) ou PCy<sub>3</sub> (0,36 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,0 mmol), CO (50 bar), 40 h, 120°C, THF (40 mL), sélectivités déterminées par CPG.

<sup>b</sup>Sélectivités en cétone issue du couplage carbonylant (cétone / (cétone+biaryle)). <sup>c</sup> PCy<sub>3</sub> (0,36 mmol)

## 5. Synthèse énantiosélective d'alcools pyridiniques.

### 5.1. Synthèse de racémiques.

Afin de pouvoir déterminer la pureté optique obtenue dans notre test catalytique par chromatographie phase liquide haute performance, nous avons dans un premier temps entrepris la synthèse de mélanges racémiques grâce auxquels les conditions optimales de séparation des énantiomères ont pu être mises au point. Pour cela, chaque cétone a été réduite avec du NaBH<sub>4</sub> dans le méthanol (Schéma 98).

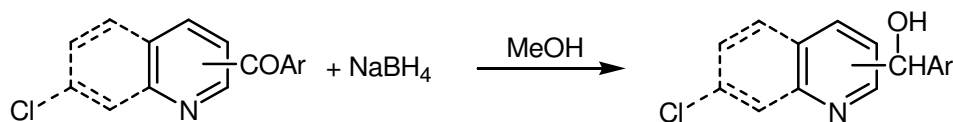


Schéma 98

Un choix approprié de la colonne chirale ainsi que de la polarité de l'éluant nous ont permis de séparer tous les mélanges racémiques, avec au minimum 3 minutes d'intervalle entre les deux énantiomères afin d'obtenir une plus grande précision sur l'excès énantiomérique déterminé.

Tableau 31

Alcool	R	Colonne chirale	Mélange éluant	Débit mL/min	Temps de rétention <sup>a</sup>	
					1 <sup>er</sup>	2 <sup>e</sup>
			<i>Hexane/iPrOH</i>			
	H	AS	98/2	0,6	35	38
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	AD	96/4	0,7	20	26
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	AS	98/2	0,7	29	32
	<i>m</i> -Cl	AD	93/7	0,7	14	19
	H	AS	92/8	0,7	21	25
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	AS	95/5	0,7	28	32
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	AS	96/4	0,7	48	55
	<i>m</i> -Cl	AS	90/10	0,7	20	24
	H	AD	97/3	0,7	86	94
	H	AS	95/5	0,7	32	38
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	AS	95/5	0,7	24	31
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	AS	95/5	0,7	29	41

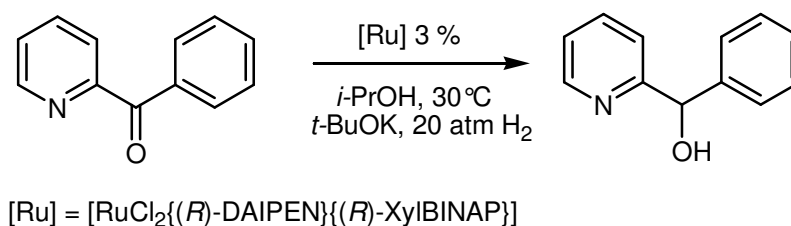
<sup>a</sup>: ordre d'élution en HPLC des énantiomères

En injectant des mélanges cétone-alcool nous avons vérifié que les temps de rétention des cétones sont beaucoup plus courts que ceux des alcools respectifs ce qui permet de bien distinguer les spectres UV respectifs rendant possible l'analyse des mélanges réactionnels bruts sans avoir à séparer les cétones des alcools par colonne chromatographique sur silice.

## 5.2. Mise au point.

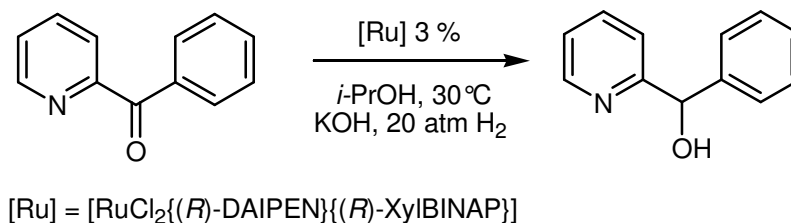
La base la plus souvent utilisée avec le système catalytique de Noyori est le *t*-BuOK, les rapports catalyseur/base sont eux très variables allant d'un minimum de 1/10 000 à 1/2, même si le rapport le plus souvent utilisé est voisin de 5 équivalents de base par atome de catalyseur.<sup>165,179</sup>

Nous avons donc fait un premier essai en utilisant des rapports substrat/catalyseur/base de 100/3/15 dans l'isopropanol sous 20 bar de dihydrogène (Schéma 99).



**Schéma 99** : Conditions: substrat (10<sup>-4</sup> mol), [Ru] (3 mol %), *t*-BuOK (15 mol %), *i*-PrOH (3 mL), H<sub>2</sub> (20 bar), 30°C.

Aucune conversion n'a été observée en 30 h, or la littérature montre que cette base a déjà été utilisée avec ce même catalyseur, elle est donc capable de générer l'espèce active.<sup>184</sup> En revanche la présence du motif pyridine rend peut-être plus difficile la protonation / déprotonation de la DAIPEN, nécessaire pour les différentes étapes du cycle catalytique. Nous avons donc opté pour un changement de base, et nous nous sommes tournés vers le KOH également largement employé avec ces systèmes catalytiques (Schéma 100).



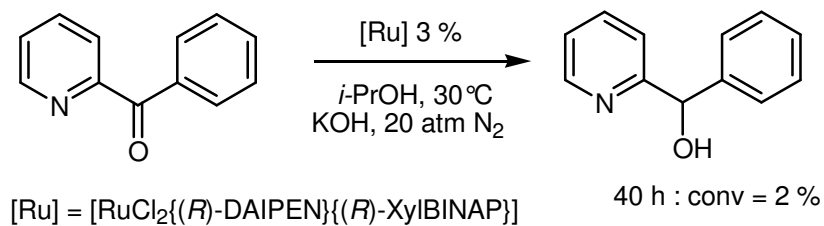
Conditions: substrat (10<sup>-4</sup> mol), [Ru] (3 mol %), KOH (15 mol %), *i*-PrOH (3 mL), H<sub>2</sub> (20 bar), 30°C.

**Schéma 100**

Une conversion complète est obtenue avec un excès énantiomérique de 70 % en 40 h. Le temps de la réaction n'a pas été optimisé. Cependant ce type de système catalytique ([Ru(diamine)(diphosphine)] / KOH) est également utilisé en transfert d'hydrogène. Il nous a semblé indispensable de réaliser un essai afin de savoir si la formation de l'alcool résultait de

<sup>184</sup> C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muñiz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490.

l'action du dihydrogène ou de l'isopropanol, en tant que donneur d'hydrogène. Un test a donc été effectué sous azote afin de lever cette interrogation (Schéma 101).



Conditions: substrat ( $10^{-4}$  mol), [Ru] (3 mol %), base (15 mol %), *i*-PrOH (3 mL),  $N_2$  (20 bar), 30°C.

**Schéma 101**

Après 40 h de réaction, seuls 2 % de la 2-benzoylpyridine sont réduits en 2-pyridylphénylméthanol, montrant que la réaction de transfert d'hydrogène est négligeable devant l'activité du catalyseur en hydrogénation. Ce résultat est en accord avec les résultats décrits par Noyori selon lesquels l'activité de ce type de catalyseur en hydrogénation sous pression d'hydrogène est presque 1000 fois plus rapide qu'en transfert d'hydrogène (cf § 3.2.1. Schéma 86).<sup>169</sup>

Suite à ce succès avec l'utilisation d'une solution de KOH dans l'isopropanol, l'intégralité des tests a donc été réalisée en respectant les proportions substrat / catalyseur / base = 100 / 3 / 15. Ni le temps de réaction (40 h) ni le rapport S / C (100 / 3) n'ont été optimisés.

Les résultats obtenus avec les trois phosphines testées figurent dans le Tableau 32 dans lequel on a indiqué outre les conversions et ee, l'ordre d'élution de l'énantiomère majoritaire.

Tableau 32

Cétone	alcool	R	RuCl <sub>2</sub> ( <i>R</i> )Daipen( <i>R</i> )Binap			RuCl <sub>2</sub> ( <i>R</i> )Daipen( <i>R</i> )TolBinap			RuCl <sub>2</sub> ( <i>R</i> )Daipen( <i>R</i> )XylBinap		
			Conv (%)	ee (%)	Enant.	Conv (%)	ee (%)	Enant.	Conv (%)	ee (%)	Enant.
		H	99	14	1	97	33	1	99	70	1
		<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	99	20	2	99	34	2	95	99	2
		<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	99	8	1	99	40	1	95	60	1
		<i>m</i> -Cl	99	15	2	99	9	2	92	50	2
		H	99	41	2	98	50	2	99	69	2
		<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	99	93	2	98	79	2	98	68	1
		<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	99	42	2	98	50	2	99	78	2
		<i>m</i> -Cl	99	19	2	99	24	2	99	55	2
		H	99	17	1	96	32	1	94	54	1
		H	99	31	2	98	3	2	96	90	2
		<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	99	20	2	99	25	2	94	13	1
		<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	99	12	1	92	25	2	84	80	2

Enant. = ordre d'éluion en HPLC de l'énantiomère majoritaire.

5.3. *trans*-[RuCl<sub>2</sub>{(S)-DAIPEN}]{(S)-BINAP}].

L'utilisation de ce catalyseur n'a engendré que des excès énantiomériques faibles (8 à 20 % ee) avec les cétones de type 2-pyridylarylméthanone quel que soit le groupement R de l'aryle (*p*-CH<sub>3</sub>, *o*-CH<sub>3</sub>, *m*-Cl ou H). En effet, le meilleur excès est obtenu avec le 2-pyridylorthotolylméthanol (20 %). La famille de cétones analogues substituées en 3 sur la partie pyridinique conduit à des excès supérieurs aux précédents (19 à 93 % ee) mais globalement très variables. Le meilleur résultat est de nouveau obtenu avec le substrat le plus encombré (93 % avec la 3-pyridylorthotolylméthanone). Le léger enrichissement en électron et / ou l'encombrement engendré par la présence d'un méthyle en *para* ne semble pas induire un quelconque effet sur l'ee (42 % contre 41 % obtenus respectivement avec la 3-pyridylparatolylméthanone et la 3-benzoylpyridine). La présence du chlore dans la 3-pyridylmetachlorophénylméthanone, dont l'effet électroattracteur est plus marqué, semble néfaste à l'ee obtenu (19 %). La différenciation des deux noyaux aromatiques de la 4-benzoylpyridine n'est pas assez marquée pour ce catalyseur d'où une faible énantiosélectivité (17 %). Enfin les résultats obtenus avec les substrats de type quinoléines sont assez faibles également (12 à 31 % ee). De manière surprenante, le substrat le plus encombré ne présente pas l'ee le plus important, 20 % contre 31 % avec la 4-(7-chloroquinoléyl)phénylméthanone. A l'exception du test avec la 3-pyridylorthotolylméthanone (93 % ee), l'ensemble des ee obtenus avec ce catalyseur est très modeste.

5.4. *trans*-[RuCl<sub>2</sub>{(S)-DAIPEN}]{(S)-*p*TolBINAP}].

L'utilisation de ce catalyseur, modérément plus encombré grâce aux méthyles situés en *para* des phényles de la BINAP améliore sensiblement les excès énantiomériques observés avec la majorité des substrats.

Les substrats de type 2-pyridylarylméthanone voient leur ee légèrement progresser. 33 et 34 % d'ee sont obtenus avec la 2-benzoylpyridine et la 2-pyridylorthotolylméthanone. Le meilleur ee est obtenu avec la 2-pyridylptolylméthanone.

Pour la famille des 3-pyridylarylméthanones, les excès sont sensiblement améliorés également à l'exception du 3-pyridylorthotolylméthanone (79 % contre 93 % précédemment).

L'excès avec la 4-benzoylpyridine s'améliore (17 % à 32 %). Les résultats obtenus avec les quinoléines sont décevants n'excédant pas 25 % dans les deux meilleurs cas. Contre un excès quasi nul avec la 4-(7-chloroquinoléyl)phénylméthanone (3 %).

On relève que le changement de catalyseur n'engendre qu'une inversion de configuration de l'alcool enrichi sur les 12 substrats testés. Il s'agit de la 4-(7-chloroquinoléyl)paratolylméthanone (12 % ee de l'énantiomère ayant le plus faible temps de rétention lors de l'analyse HPLC à 25 % de l'énantiomère ayant le plus grand temps de rétention).

### 5.5. *trans*-[RuCl<sub>2</sub>{(S)-DAIPEN}{(S)-XylBINAP}].

Ce catalyseur induit une nette amélioration de tous les excès énantiomériques avec les substrats de type 2-pyridylarylméthanone (ee variant de 50 % à 99 %). 99 % d'excès sont même obtenus avec la 2-pyridylorthotolylméthanone. L'excès observé avec la 2-pyridylmétachlorophénylméthanone demeure le plus faible (50 %).

L'hydrogénation de la 3-pyridylorthotolyl avec ce catalyseur fournit un excès plus faible que lors des deux précédents tests (68 % contre 79 % avec la TolBINAP et 93 % avec la Binap). Pour les trois autres substrats de type 3-pyridylarylméthanone les excès sont meilleurs (3-benzoylpyridine, 3-pyridylparatolylméthanone et 3-pyridylmétachlorophénylméthanone). Enfin pour les quinoléines, la progression d'ee est spectaculaire avec R = H et p-Tol (90 % et 80 %). L'ee est en revanche très faible avec la quinoléine la plus encombrée (4-(7-chloroquinoléyl)orthotolylméthanone, 13 %).

Concernant les énantiomères obtenus, on observe deux inversions (3-pyridylorthotolylméthanone et 4-(7-chloroquinoléyl)orthotolylméthanone. Pour la 4-(7-chloroquinoléyl)paratolylméthanone, l'énantiomère majoritaire est le même que celui obtenu avec la TolBINAP.



Conclusion :

L'utilisation du *trans*-[RuCl<sub>2</sub>{(S)-DAIPEN}{(S)-XylBINAP}] permet d'obtenir le meilleur excès énantiomérique pour la presque totalité de nos substrats (10 sur 12 de nos substrats), il se montre donc comme le plus efficace des catalyseurs testés. Cependant les excès obtenus avec la 3-orthotolylpyridylméthanone et l'orthotolyl-(7-chloroquinoléyl)méthanone montrent bien que chaque substrat nécessite l'utilisation d'un catalyseur possédant des caractéristiques particulières et difficilement prévisibles pour obtenir de bonnes énantiosélectivités.

Comme nous venons de le voir, il est relativement facile de déterminer l'énantiosélectivité de la réaction lors des différents tests réalisés, à partir de l'analyse par HPLC des bruts réactionnels. En revanche, il n'est pas possible d'affecter à un pic caractéristique d'un énantiomère, une configuration donnée pour l'alcool en fonction de son ordre d'élution. Il est donc nécessaire de se baser sur d'autres critères pour assigner la configuration absolue des alcools majoritaires.

Sur nos douze cétones et alcools, seuls quatre ont déjà été décrits dans la littérature, il nous a donc semblé indispensable de déterminer la configuration des alcools. Après avoir fait un point bibliographique concernant les méthodes disponibles, nous présenterons la voie choisie ainsi que les résultats obtenus.

## **CHAPITRE V :**

### **DETERMINATION DE CONFIGURATION ABSOLUE**

## CHAPITRE V : DETERMINATION DE CONFIGURATION ABSOLUE

### Introduction

Plusieurs méthodes expérimentales existent pour la détermination de la configuration absolue d'un carbone quaternaire. La plus largement connue est l'analyse cristallographique par rayons X, suivie par les méthodes chirales optiques<sup>185</sup> (par exemple dichroïsme circulaire, pouvoir rotatoire). Cependant leur utilisation n'est pas dénuée de quelques inconvénients et limitations liés à l'équipement très spécifique des méthodes et requiert des compétences pour leur utilisation ainsi qu'un échantillon, dans le cas de la cristallographie rayons X, sous la forme d'un monocristal de bonne qualité. Parmi les autres méthodes existantes, citons la rotation spécifique, l'infra rouge, le dichroïsme circulaire vibrationnel<sup>186</sup> et la spectroscopie Raman.<sup>187</sup>

Récemment, différentes approches du problème de la détermination de la configuration absolue ont émergé, basées sur la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN). Ces méthodes sont particulièrement intéressantes puisqu'elles présentent des avantages indiscutables tels que :

- la disponibilité de l'appareillage dans la plupart des laboratoires,
- la faible quantité de produit nécessaire,
- le fait que la méthode soit applicable à la fois aux échantillons solides (après dissolution) et liquides.

Deux approches générales sont connues. La première consiste à placer un composé énantiopur dans un solvant chiral. Dans cette approche, aucune liaison covalente n'est engagée entre le substrat et le « réactif » chiral. Cet avantage est également à l'origine de son principal inconvénient : l'environnement chiral ne génère que de très faibles modifications des déplacements chimiques des deux énantiomères dont les spectres RMN sont très similaires. De plus, la plupart du temps, aucune corrélation théorique claire ne peut être établie entre les spectres RMN obtenus et la configuration absolue. Pour ces raisons, l'utilité de cette méthode est quasiment limitée à la seule détermination de la pureté énantiomérique.<sup>188</sup>

---

<sup>185</sup> P. L. Polavarapu, *Chirality* **2002**, 14, 768.

<sup>186</sup> F. Wang, P. L. Polavarapu, T. Li, J. Drabowicz, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6539.

<sup>187</sup> J. Constante, L. Hecht, P. L. Polavarapu, A. Collet, L. D. Barron, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 885.

<sup>188</sup> a) D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441. b) M. G. Finn, *Chirality* **2002**, 14, 534.

La seconde approche implique la dérivation du substrat (un énantiomère pur) avec les deux énantiomères d'un agent chiral dérivatisant (ACD) produisant deux diastéréoisomères. Dans ce cas, l'environnement chiral est fourni par l'auxiliaire chiral. L'association avec le substrat est cette fois covalente et mène à des modifications plus importantes dans les déplacements chimiques que celles obtenues quand des agents solvatants chiraux sont utilisés.

Bien que dans certains cas, la combinaison des deux approches ait été utilisée (c. à d. l'addition d'un réactif par exemple de type lanthanide à l'agent dérivatisant), la dérivation avec auxiliaire chiral est, de loin, la meilleure méthode pour l'attribution de la configuration absolue par RMN, celle sur laquelle s'est portée notre choix.

De nombreux efforts pour développer des ACD, utiles pour l'attribution des configurations absolues de différents substrats ont été publiés.<sup>189</sup> Cependant depuis 1973, la « méthode de Mosher », qui utilise le MPTA (l'acide méthoxytrifluorométhylphényle acétique) comme agent dérivatisant a été la plus couronnée de succès. D'autant que grâce à son évolution par la mise au point de nouveaux réactifs plus efficaces, elle peut être utilisée pour de nombreux substrats en se basant sur le même principe.

## 1. Agents chiraux dérivatisants.

### 1.1. Description de la méthode.

Comme indiqué, le principe de la méthode est basé sur la dérivation du substrat avec un agent chiral dérivatisant (ACD), suivi de la comparaison des spectres RMN des deux espèces. Expérimentalement, deux méthodes principales de mise en œuvre existent.

Dans la première, le substrat énantiopur de configuration inconnu (noté [(?) -A]) est couplé séparément avec chacun des deux énantiomères de l'auxiliaire chiral ( (R)- et (S)-ACD) conduisant à deux diastéréoisomères notés ((?) -A-(R)-ACD) et ((?) -A-(S)-ACD) dont les spectres RMN sont comparés (Schéma 102, réf 189b).

---

<sup>189</sup> Revues a) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2915. b) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev* **2004**, 104, 17.

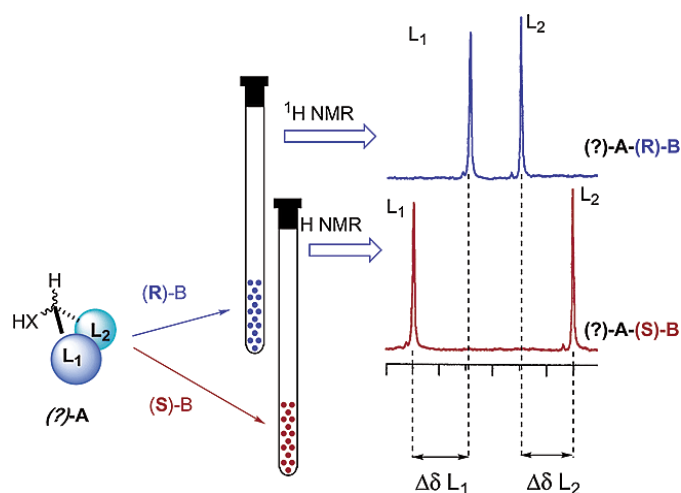


Schéma 102

Dans la seconde, le substrat chiral ((?)*-A*) est combiné avec un seul énantiomère de l'auxiliaire chiral (soit (*R*) soit (*S*)-ACD). De cette manière, un diastéréoisomère est obtenu et le spectre de ce composé est enregistré. Un changement conformationnel est ensuite induit par changement de température ou par la formation d'un complexe grâce à l'ajout de  $\text{Ba}^{2+}$ , et un second spectre est enregistré (Schéma 103, réf 189b). Une autre possibilité ne nécessitant pas un changement conformationnel réside dans la comparaison du spectre RMN du diastéréoisomère avec celui du substrat initial.

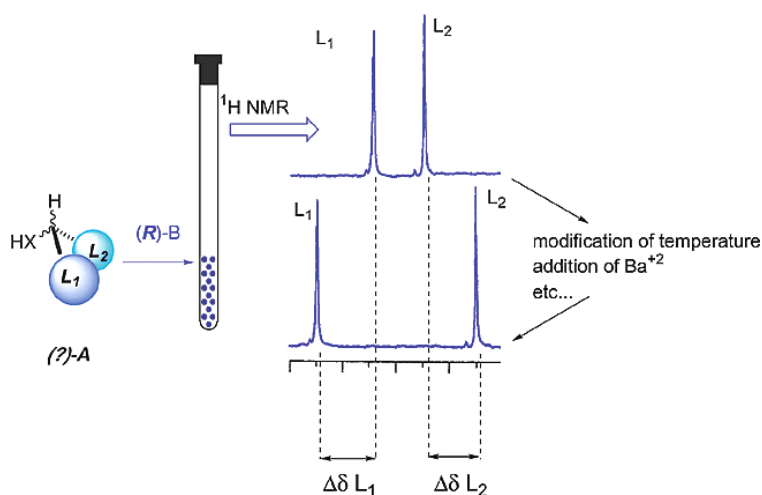


Schéma 103

Quelque soit la procédure choisie, deux spectres doivent toujours être obtenus pour comparaison. Les variations des déplacements chimiques des substituants  $L_1$  et  $L_2$  du carbone asymétrique du substrat des deux dérivés sont utilisées pour obtenir la configuration absolue des produits. Ce sont ces différences de déplacement chimique, représentées par  $\Delta\delta$ , et plus

particulièrement le signe de ce paramètre  $\Delta\delta$  (positif ou négatif) qui permet d'obtenir la configuration absolue.

### 1.2. Caractéristiques de l'auxiliaire chiral.

D'une manière générale, la structure de l'auxiliaire chiral doit comporter des groupes avec des fonctions spécifiques :

- un groupe polaire ou encombrant ( $R_1$ ) pour obtenir une conformation particulière
- un groupement fonctionnel ( $Z$ ) (par exemple acide carboxylique) qui conduira à la formation de la liaison covalente avec le substrat
- un groupement ( $Y$ ) (par exemple aromatique, carbonyle) capable de produire un effet anisotrope efficace et qui soit orienté dans l'espace de manière à affecter sélectivement un substituant du substrat (soit  $L_1$ , soit  $L_2$ ). Ce blindage ou déblindage induit par  $Y$  crée des variations dans les déplacements chimiques de  $L_1$  et  $L_2$  différentes pour chacun des deux diastéréoisomères utilisés pour la détermination de la conformation.

Un exemple est représenté ci-dessous avec l'acide méthoxyphénylacétique (MPA) (Schéma 104).

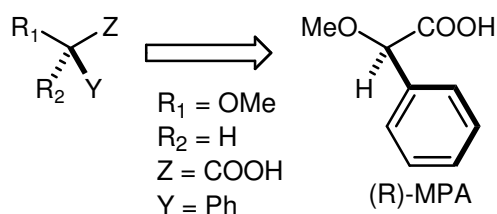


Schéma 104

### 1.3. Spectres RMN des dérivés.

Comme nous l'avons dit précédemment, la comparaison des spectres RMN des deux dérivés et l'évaluation des différences des déplacements chimiques des signaux pour les substituants  $L_1$  et  $L_2$  (*ie*  $\Delta\delta$ ) doivent être réalisées. Le signe de ces paramètres  $\Delta\delta$  donnera l'information nécessaire pour l'attribution de la configuration absolue puisqu'il traduit la position relative de  $L_1$  par rapport à  $L_2$  grâce à l'effet anisotrope du groupement  $Y$  dans ces conditions. De ce fait, les différences observées ne doivent pas être aléatoires mais parfaitement prévisibles.

Par exemple, pour les esters MPA du (*R*)-pentan-2-ol, le conformère représentatif à l'échelle de l'analyse RMN est celui dans lequel la liaison C $\alpha$ -OMe, le carbonyle et la liaison C(2')H sont situés dans le même plan (Schéma 105, ref 189b).

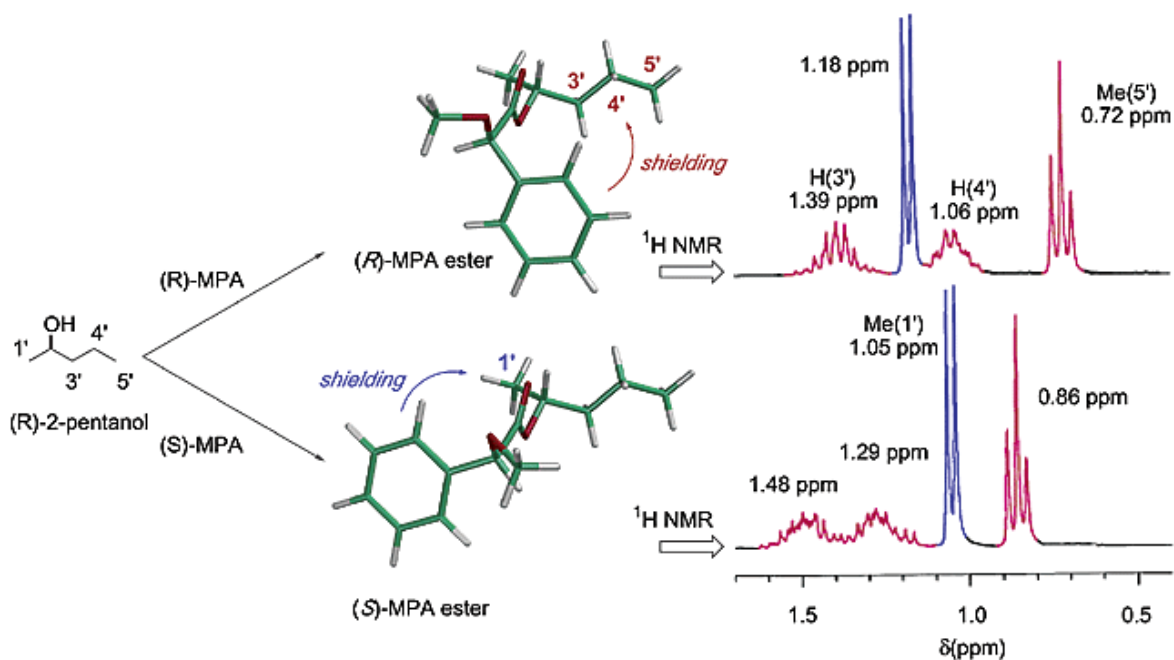


Schéma 105

De la sorte dans le cas de l'ester dérivant de l'acide MPA de configuration (*R*), le phényle blinde le substituant L<sub>1</sub> (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), alors que pour celui formé avec le (*S*)-MPA, le blindage affecte le groupement L<sub>2</sub>(-CH<sub>3</sub>).

On pose arbitrairement  $\Delta\delta^{RS}L_1 = \delta^R L_1 - \delta^S L_1$ . L'exposant *R* ou *S* précise la provenance du déplacement chimique  $\delta$  (Ester (*R*)MPA ou (*S*)MPA).

Ce qui nous donne dans le Schéma 105 :

- Pour L<sub>1</sub> :

$$\Delta\delta^{RS}CH_2(3') = \delta^R CH_2(3') - \delta^S CH_2(3') = 1,39 - 1,48 = -0,09 \text{ ppm}$$

$$\Delta\delta^{RS}CH_2(4') = \delta^R CH_2(4') - \delta^S CH_2(4') = 1,06 - 1,29 = -0,23 \text{ ppm}$$

$$\Delta\delta^{RS}CH_3(5') = \delta^R CH_2(5') - \delta^S CH_2(5') = 0,72 - 0,86 = -0,14 \text{ ppm}$$

- Pour L<sub>2</sub> :

$$\Delta\delta^{RS}CH_3(1') = \delta^R CH_3(1') - \delta^S CH_3(1') = 1,18 - 1,05 = 0,13 \text{ ppm}$$

La comparaison des deux spectres conduit à un  $\Delta\delta^{RS}L_1 < 0$  (ie  $\delta^R L_1 - \delta^S L_1$ ) et  $\Delta\delta^{RS}L_2 > 0$  (-0,14, -0,23, -0,09 et +0,13 ppm respectivement). Si la configuration absolue de l'alcool avait été l'opposée, le signe de  $\Delta\delta^{RS}$  aurait également été inversé (ie :  $\Delta\delta^{RS}L_1 > 0$  et  $\Delta\delta^{RS}L_2 < 0$ ).

## 1.4. Importance de l'équilibre conformationnel.

Bien entendu, la clé du succès de ces méthodes réside dans l'hypothèse qu'un conformère soit le plus représentatif dans les deux dérivés et qu'il demeure en tant que tel quand des substrats différents sont utilisés. En solution, les diastéréoisomères sont en équilibre conformationnel (Schéma 106). Cet équilibre est souvent très complexe, à cause des nombreuses liaisons impliquées et la balance finale des différents effets a une influence substantielle sur l'effet anisotrope du groupe Y pour blinder / déblinder sélectivement les substituants  $L_1/L_2$ . L'équilibre entre les populations relatives de chaque conformère et l'intensité de l'effet de Y sur chaque conformère sera traduit (sous forme de moyenne) dans le déplacement chimique résultant. Ensuite, pour corrélérer les informations obtenues par RMN avec la configuration absolue, une analyse détaillée de la structure et de l'énergie des principaux conformères, tout autant que de l'intensité et la direction de l'effet anisotrope de Y sur  $L_1$  et  $L_2$  dans chaque conformation est nécessaire. Naturellement, pour un usage direct de la méthode, des modèles simplifiés des équilibres, montrant seulement les conformères les plus représentatifs, sont utilisés.

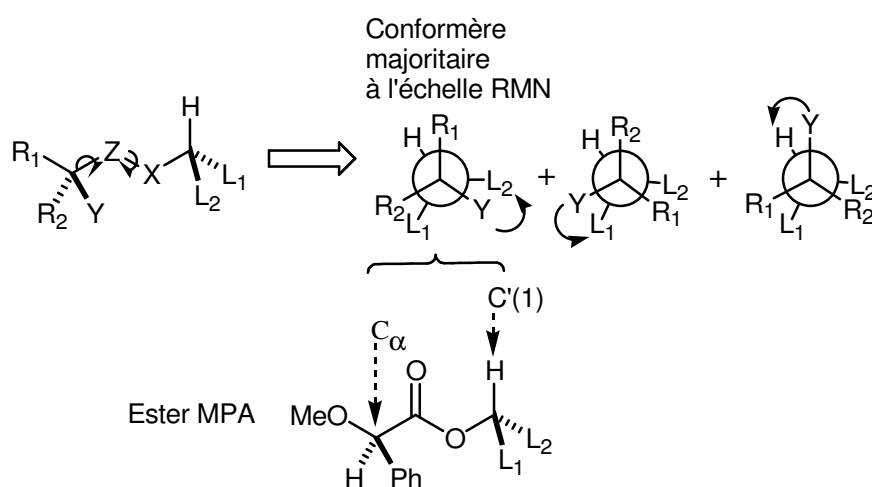


Schéma 106

En général, les modèles décrits dans la littérature ont été formulés à partir de règles empiriques. C'est grâce à l'analyse du comportement de l'ACD avec des alcools de configuration connue et des modèles conformationnels que les déplacements RMN ont été expliqués. Dans quelques cas, les modèles proposés sont confortés par les informations obtenues par diffraction de rayons X. C'est seulement lors des dix dernières années, que des études fondamentales théoriques importantes des structures et énergies, corrélées à la RMN



dynamique expérimentale et avec des calculs de blindage, ont été réalisées pour déterminer la contribution relative de chaque conformère, dont la moyenne est traduite par la RMN. Ces développements ont permis non seulement d'expliquer rationnellement les résultats expérimentaux, mais ont conduit aussi au développement d'ACD plus performants et de méthodologies donnant encore plus de poids à cette méthode désormais basée sur des lois empiriques et des résultats théoriques.

### 1.5. Substrats.

Les types de substrats utilisables par cette méthode n'ont fait qu'augmenter ces dernières années, incluant les alcools primaires, secondaires et tertiaires, diols, acides carboxyliques, amines primaires et secondaires, sulfoxydes. Des agents chiraux dérivatisants ont été développés dans chacun des cas, tels que les esters, les amides, hémiacétals, phosphonates, ... Nous nous limiterons ici aux cas des alcools secondaires.

## 2. Méthodes basées sur la double dérivatisation.

### 2.1. Acide méthoxytrifluorométhylphényle acétique (MTPA).

L'acide  $\alpha$ -méthoxytrifluorométhylphényle acétique est l'auxiliaire chiral, le plus communément employé depuis son introduction en 1973 par Mosher pour la détermination de configurations absolues des alcools secondaires.<sup>190,191</sup>

Après estérification de l'alcool avec chacun des deux énantiomères de l'acide de Mosher, les spectres RMN des esters sont comparés (Schéma 107). Dans les premières études, Mosher utilisait les spectres  $^{19}\text{F}$  et les déplacements des groupements  $\text{CF}_3$  pour les attributions de configuration. Par la suite, c'est grâce aux analyses  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  que les attributions ont été effectuées. La configuration absolue des substrats est déduite de l'interprétation des signes de  $\Delta\delta$ .

---

<sup>190</sup> a) N. Raban, K. Mislow, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4249. b) J. Jacobus, N. Raban, K. Mislow, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1142.

<sup>191</sup> a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3732. b) J. A. Dale, D. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543. c) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512. d) G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143.

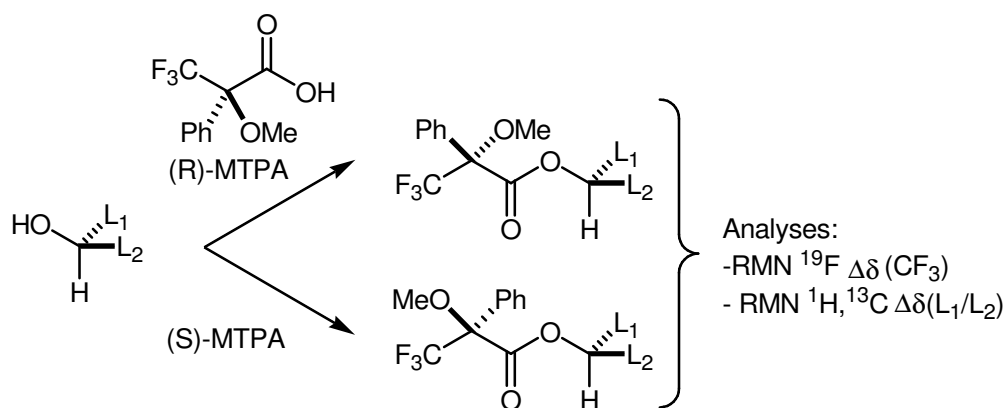


Schéma 107

2.1.1. RMN du <sup>19</sup>F.

La méthode qui a été initialement utilisée par Mosher dans le cas des alcools secondaires, est basée sur l'effet anisotrope du carbonyle de l'auxiliaire MTPA sur le CF<sub>3</sub>.<sup>191a</sup> Les différences de déplacement chimique du CF<sub>3</sub> sont exprimées dans le paramètre  $\Delta\delta^{SR}(^{19}\text{F})\text{CF}_3$  ( $\Delta\delta^{SR} \text{CF}_3 = \delta\text{CF}_3(S) - \delta\text{CF}_3(R)$ ). L'avantage de la RMN <sup>19</sup>F réside dans la clarté du spectre obtenu qui ne contient que les signaux liés aux CF<sub>3</sub>, évitant les possibilités de superposition des signaux, cependant l'attribution s'effectue de ce fait sur un seul pic, d'où une possibilité d'erreur accrue.

2.1.2. RMN du <sup>1</sup>H.

L'utilisation de la RMN <sup>1</sup>H pour l'attribution de configuration absolue d'alcools secondaires est indubitablement plus commune que ne l'est celle du <sup>19</sup>F. Cette approche est basée sur l'effet anisotrope du phényle de l'auxiliaire MTPA sur les substituants (L<sub>1</sub>/L<sub>2</sub>) de l'alcool. Cet effet permet d'effectuer la corrélation entre la position relative de L<sub>1</sub> et L<sub>2</sub> avec la position du phényle sur la base des signes de  $\Delta\delta^{SR}$ . Dans ce cas, Mosher avance que la configuration la plus stable est celle où la liaison C(1')H, le carbonyle et la liaison Cα-CF<sub>3</sub> sont dans un même plan (Schéma 108). Dans cette géométrie, les protons du substituant L<sub>2</sub> sont blindés par le phényle de l'ester provenant du (R)-MTPA, alors que ceux du groupement L<sub>1</sub> demeurent non affectés (Schéma 108a). A l'opposé dans le cas de l'ester provenant du (S)-MTPA, ce sont les protons portés par L<sub>1</sub> qui sont blindés pendant que ceux de L<sub>2</sub> sont non affectés (Schéma 108b). Le groupement L<sub>1</sub> sera donc plus blindé dans l'ester (S)-MTPA que dans le (R)-MTPA et L<sub>2</sub> dans l'ester (R)-MTPA que dans le (S)-MTPA. Ces blindages

sélectifs sont exprimés dans les valeurs  $\Delta\delta^{SR}$ . Dans le cas du Schéma 108c, le signe de  $\Delta\delta$  des protons dans  $L_1$  et  $L_2$  sera :

$$\Delta\delta^{SR}L_1 = \delta L_1(S) - \delta L_1(R) < 0$$

$$\Delta\delta^{SR}L_2 = \delta L_2(S) - \delta L_2(R) > 0$$

Si la configuration de l'alcool utilisé dans le Schéma 108c est opposée, alors les signes de  $\Delta\delta^{SR}L_1$  et  $\Delta\delta^{SR}L_2$  seront également opposés (Schéma 108d).

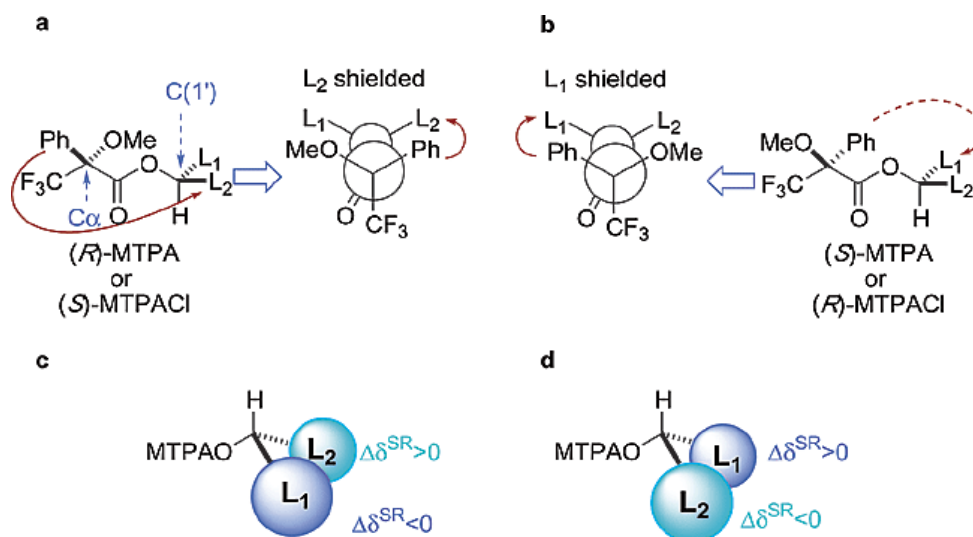


Schéma 108

### 2.1.3. RMN du $^{13}C$ .

Cette approche pour l'attribution de la configuration absolue est similaire à celle décrite par la RMN du  $^1H$ , mais en utilisant les signaux en RMN du  $^{13}C$  des substituants  $L_1$  et  $L_2$ .<sup>192</sup> Cette analyse via les spectres du  $^{13}C$  nécessite cependant une plus grosse quantité de produit que la RMN  $^1H$ , mais s'avère parfois essentielle par exemple quand les groupements  $L_1$  ou  $L_2$  ne portent pas de proton. Il existe cependant très peu d'exemples où seule la RMN du  $^{13}C$  est utilisée, ceci peut s'expliquer par des variations de déplacement chimique très faibles à l'échelle du carbone et des distributions de signe de  $\Delta\delta^{SR}$  non homogènes pour tous les carbones d'un substituant donné.

<sup>192</sup> T. Pehk, E. Lippmaa, M. Loop, A. Paju, B. C. Borer, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1983**, 4, 1527.

#### 2.1.4. Application et limites.

Ces attributions de configuration par RMN selon la méthode de Mosher sont empiriques, les modèles ne représentent qu'un moyen expliquant et corrélant les observations expérimentales et les configurations absolues.

De plus, les données RMN doivent respecter les points suivants :

- a) Les valeurs  $\Delta\delta^{SR}$  doivent être suffisamment importantes et bien au dessus du niveau d'erreur expérimental.
- b) La distribution des signes des paramètres  $\Delta\delta^{SR}$  doit être uniforme (de même signe) pour un substituant  $L_1$  ou  $L_2$  donné.
- c) Enfin si le signe  $\Delta\delta$  est négatif pour un substituant (par exemple  $L_1$ ), il doit être obligatoirement positif pour l'autre ( $L_2$ ).

Si ces trois conditions ne sont pas remplies, l'attribution de la configuration devient sujette à caution. Contrairement à la RMN  $^{19}\text{F}$ , les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  se prêtent mieux à la détection des distributions non homogènes de signe de  $\Delta\delta$  pour un substituant donné (ou anomalies). Plusieurs exemples de corrections d'attributions ont d'ailleurs été publiés.<sup>193</sup>

Toutefois, l'élimination de certaines « anomalies » est « justifiée » si les protons concernés sont très éloignés du centre chiral et que ceux proches du carbone asymétrique possèdent une distribution homogène.

Des irrégularités avec certains alcools secondaires ont ainsi été aussi observées mais expliquées. Par exemple, la présence d'aromatiques en  $\alpha$  du carbone chiral engendre des erreurs exclusivement en  $\beta$  du carbone chiral sur la chaîne aliphatique (Schéma 109).<sup>194</sup>

---

<sup>193</sup> a) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092. b) M. J. Rieser, Y. Hui, J. K. Rupprecht, J. F. Kozlowski, K. V. Wood, J. L. McLaughlin, P. R. Hanson, Z. Zhuang, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10203.

<sup>194</sup> a) I. Ohtani, K. Hotta, Y. Ichikawa, M. Isobe, *Chem. Lett.* **1995**, 513. b) I. Kubo, V. Jamlamadaka, T. Kamikawa, K. Takahashi, T. Kusumi, *Chem. Lett.* **1996**, 441.

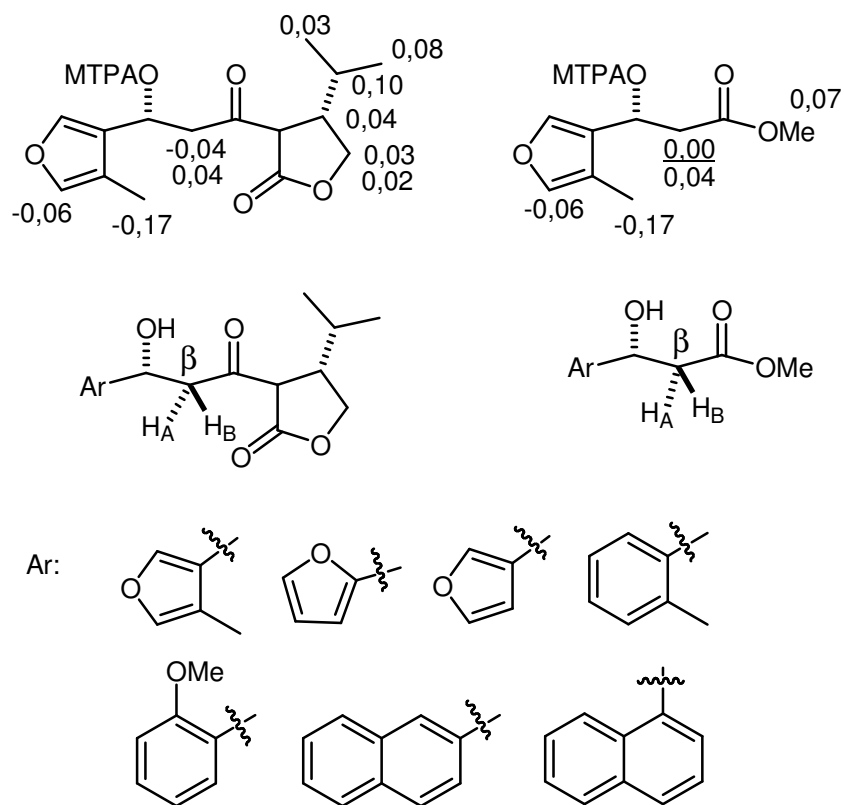


Schéma 109

Ceci s'explique par les effets anisotropiques cumulés du phényle du MPTA et du phényle de l'aromatique en position  $\alpha$ , cette hypothèse est confortée par la mécanique moléculaire.

## 2.2. Acide méthoxyphénylacétique (MPA).

### 2.2.1. Modèle classique pour les esters MPA.

Le MPA est, tout comme le MPTA, très utilisé pour les attributions de configuration absolue des alcools secondaires par RMN, ce réactif a été décrit par Mosher en 1973.<sup>191a</sup> Mais à cette époque, son utilisation n'était pas totalement acceptée, du fait de problèmes de racémisation rencontrés lors de la dérivatisation des alcools. Il a été ensuite montré que ces limitations pouvaient être facilement contournées en utilisant des conditions opératoires différentes.<sup>195</sup> La méthode de détermination des configurations absolues est la même que celle utilisée avec le MTPA et est résumée comme suit :

<sup>195</sup> a) B. M. Trost, J. L. Belletire, P. G. Goldleski, P. G. McDougal, J. J. Baldwin, M. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2370. b) B. M. Trost, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4929. c) B. M. Trost, D. O. O'Krongly, J. L. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7595.

- dérivatisation de l'alcool avec chacun des deux énantiomères de l'auxiliaire chiral.
- analyse des spectres RMN des ester provenant des (*R*)- et (*S*)-MPA et des signes de  $\Delta\delta^{RS}L_1$  et  $\Delta\delta^{RS}L_2$ .

Avec cet auxiliaire, le conformère le plus abondant est tel que la liaison C(1')H, le carbonyle et la liaison C $\alpha$ -OMe sont dans un même plan (Schéma 110).

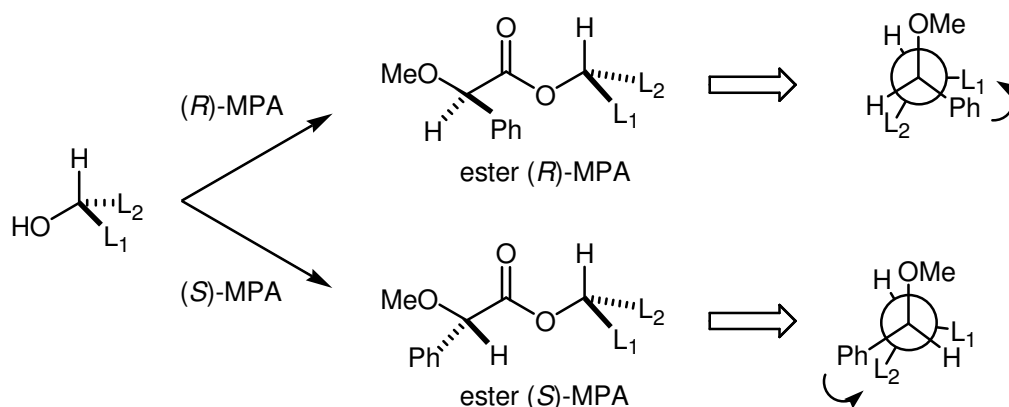


Schéma 110

Ces groupements sont disposés de manière à ce que, dans le (*R*)-MPA, le substituant  $L_1$  soit blindé par le phényle alors que  $L_2$  n'est pas affecté ; avec le (*S*)-MPA, c'est  $L_2$  qui est blindé et  $L_1$  qui demeure inchangé. Dans ce cas, les alcools représentés dans le schéma ci dessus, montrent que  $\Delta\delta^{RS}L_1 < 0$  car le substituant  $L_1$  est plus blindé dans l'ester (*R*) que dans l'ester de configuration (*S*) et le  $\Delta\delta^{RS}L_2 > 0$  puisque le substituant  $L_2$  est plus blindé dans l'ester (*S*) que dans le (*R*).

### 2.2.2. Analyse conformationnelle.

Comme indiqué ci-dessus, historiquement, le premier modèle utilisé pour corrélérer la configuration absolue des alcools avec les déplacements RMN et les signes de  $\Delta\delta^{RS}$  des esters MPA fut obtenu empiriquement grâce à une étude portant sur plusieurs alcools de stéréochimie connue. Pour cette raison, la validité de cette méthode est liée aux familles d'alcools considérées. Pour évaluer les limites de ce système, des études ont été entreprises<sup>196</sup> qui comprennent :

- des calculs théoriques des structures (mécaniques moléculaires, semi-empiriques (AM1) et *ab initio*).

<sup>196</sup> Sh. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 504.

- des calculs de la contribution sur le déplacement chimique de l'effet anisotrope du phényle<sup>197</sup>
- de la RMN dynamique pour élucider les caractéristiques conformationnelles des composés.

Les résultats ont permis d'identifier les principaux conformères des esters MPA, leur population et le rôle des phényles, menant à la compréhension des fondements de la méthode et établissant ainsi une base théorique pour la conception d'agents chiraux dérivatisants plus efficaces.<sup>198</sup>

Il a été démontré que pour les esters MPA d'alcools secondaires, deux conformères majoritaires existent, formés par la rotation encombrée autour de la liaison C $\alpha$ -CO.<sup>17</sup>

Le plus stable (de 0,6 à 1 kcal/mol) est le conformère sp, dans lequel la liaison C $\alpha$ -OMe, le carbonyle de l'ester et la liaison C(1')H de l'alcool sont dans le même plan, avec la liaison C $\alpha$ -OMe et le carbonyle dans une position syn (synpériplanaire) (voir Schéma 111).

Le conformère suivant en terme d'énergie (ap) possède le même arrangement coplanaire que précédemment mais dans ce cas, la liaison C $\alpha$ -OMe et le carbonyle sont en position antipériplanaire, et le phényle ne transmet pas le blindage aux substituants L<sub>1</sub>/L<sub>2</sub> aussi efficacement.

Dans l'ester (*R*)-MPA, le substituant L<sub>1</sub> est blindé par le phényle en conformation sp pendant que le substituant L<sub>2</sub> est inaffecté. Dans la conformation ap, le substituant L<sub>2</sub> est blindé pendant que L<sub>1</sub> reste inaffecté (Schéma 111a). La situation opposée est obtenue avec l'ester (*S*)-MPA (Schéma 111b).

Etant donné que la conformation sp est plus abondante que la configuration ap dans laquelle d'autre part l'effet blindant du phényle est moindre, il en résulte que L<sub>1</sub> est plus blindé avec l'ester provenant du (*R*)-MPA qu'avec celui provenant du (*S*)-MPA. Un raisonnement similaire pour L<sub>2</sub> amène à la conclusion qu'il sera plus blindé avec l'ester (*S*)-MPA que (*R*)-MPA.

Les différences en déplacement chimiques ( $\Delta\delta^{RS}$ ) seront négatives dans un cas et positives dans l'autre.

$$\Delta\delta^{RS}L_1 = \delta L_1(R) - \delta L_1(S) < 0$$

$$\Delta\delta^{RS}L_2 = \delta L_2(R) - \delta L_2(S) > 0$$

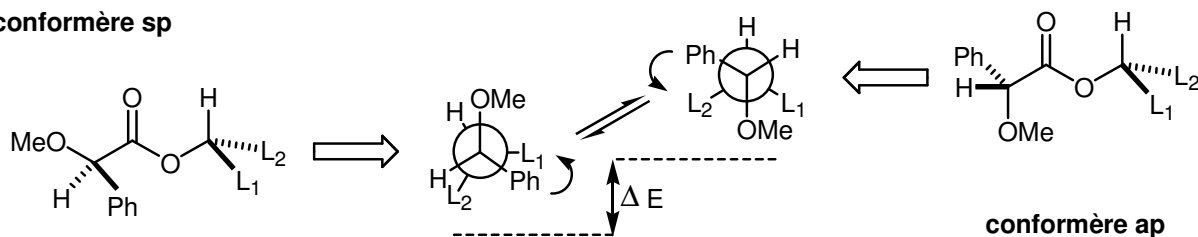
---

<sup>197</sup> Sh. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8569.

<sup>198</sup> J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8541.

a) ester (*R*)-MPA

conformère *sp*



b) ester (*S*)-MPA

conformère *sp*

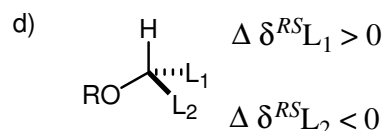
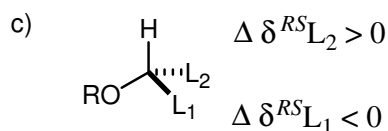
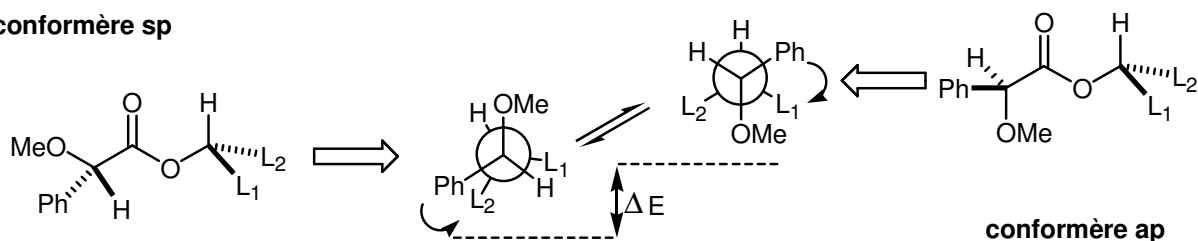


Schéma 111

Si la configuration opposée est considérée pour l'alcool ( $L_1$  à la place de  $L_2$ ) alors une distribution opposée de signe sera obtenue (Schéma 111d), ceci démontrant que le signe de  $\Delta \delta^{RS}$  est un indicateur efficace de l'arrangement spatial des substituants.

Le Schéma 112 montre une sélection de quelques exemples de composés dont les configurations absolues des fonctions alcools secondaires ont été obtenues grâce à l'utilisation des MPA.<sup>199</sup>

<sup>199</sup> Composé a : S. Gupta, S. B. Krasnoff, J. A. A. Renwick, D. W. Roberts, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1062. Composé b : M. Adamczeski, E. Quiñoá, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 240. Composé c : G. Y. S. Wang, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 45, 8145. Composé d : S. Gupta, G. Pieser, T. Nakajima, Y. S. Hwang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6009. Composé e : K. A. Alvi, J. Rodriguez, M. C. Diaz, R. Moretti, R. S. Wilhelm, R. H. Lee, D. L. Slate, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4871.



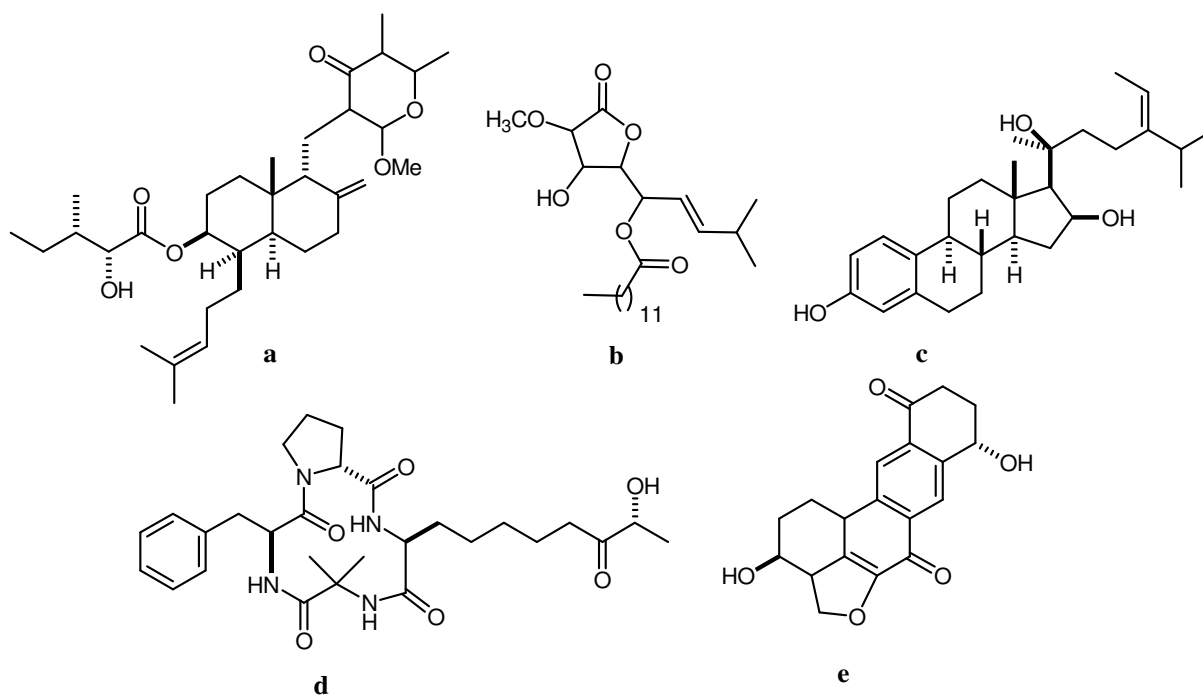


Schéma 112

### 2.2.3. MPA contre MTPA.

Pour résumer, le recours au MTPA (historiquement initialement utilisé) pour l'attribution des configurations absolues des alcools est limité par les conformations imposées par le réactif. Les trois conformations de population voisine sont présentes et provoquent simultanément des effets de blindage / déblindage sur le même substituant (Schéma 106). Ceci se traduit par des valeurs  $\Delta\delta$  qui sont faibles ainsi que par des distributions non homogènes de  $\Delta\delta$  pour un substituant donné, plusieurs exemples ont été rassemblés par Seco et al.<sup>200</sup>

Le MPTA est tout de même toujours utilisé pour déterminer la pureté optique mais n'est pas recommandé pour l'attribution de configurations absolues des alcools secondaires, puisqu'il existe d'autres auxiliaires chiraux plus sûrs.

*A contrario*, l'utilisation des esters MPA ne conduit qu'à deux conformères (sp et ap), avec une préférence claire pour l'un des deux (sp). Les substituants sont affectés plus efficacement, ce qui se traduit par des valeurs de  $\Delta\delta^{RS}$  plus importantes et des distributions homogènes des signes. Aussi, pour l'attribution de configurations absolues d'alcools secondaires, le choix de l'agent dérivatisant doit se porter clairement en faveur du MPA.

<sup>200</sup> J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2781.

## 2.2.4. Nouveaux analogues du MPA : effet des modifications structurales.

Dans la recherche de réactifs encore plus efficaces, plusieurs modifications dans la structure des acides mandéliques ont été effectuées (Schéma 113), menant à des séries d'acides arylméthoxyacétique (AMAAs).<sup>198, 201</sup>

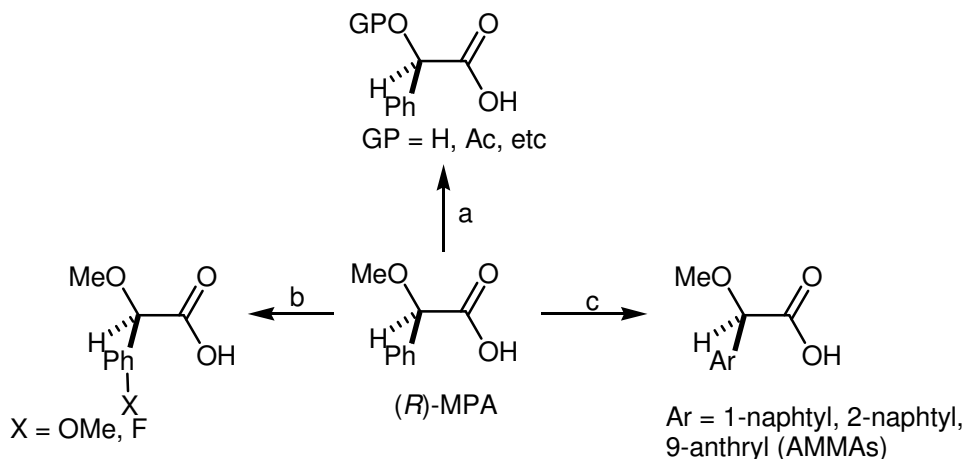


Schéma 113

Certains de ces composés sont intéressants d'un point de vue pratique et d'autres pour la compréhension de la méthode.

Les modifications les plus importantes sont :

- (a) l'introduction de groupements protecteurs différents sur l'alcool en alpha de la fonction acide<sup>202</sup>
- (b) l'introduction de différents substituants sur le phényle<sup>198,201</sup>
- (c) le remplacement du phényle par d'autres groupes aryles.<sup>201</sup>

L'ensemble de ces modifications s'est révélé moins efficaces que le MPA à l'exception de celle concernant le remplacement du phényle par d'autres aryles, qui sont devenus les réactifs les plus efficaces. Par exemple l'utilisation du 9-AMA (Y = anthracène au lieu de phényle), sur les alcools secondaires a permis d'obtenir des valeurs de  $\Delta\delta$  entre trois et quatre fois supérieures à celles observées avec le MPA, ce qui s'explique par un effet anisotrope plus puissant et une plus grande rigidité.<sup>196,198,201</sup>

Il existe bien entendu d'autres ACD mais nous nous sommes limités à la description de la méthode qui nous semble la plus adaptée à notre utilisation.

<sup>201</sup> J. M. Seco, Sh. K. Latypov, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2921.

<sup>202</sup> a) I. Chatainer, J. Lebreton, D. Durand, A. Guingant, J. Villéras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1759. b) O. Parve, M. Aidnik, U. Lille, I. Martin, I. Vallikivi, L. Vares, T. Pekh, *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 885.

### 2.2.5. Effet de la température sur les spectres RMN des esters MPA.

Une autre approche pour obtenir de meilleurs  $\Delta\delta^{RS}$  sans modification de la structure du MPA consiste dans le contrôle des populations respectives des conformères les plus stables (sp / ap) en agissant sur les paramètres thermodynamiques qui gouvernent cet équilibre,<sup>203</sup> c'est-à-dire la polarité des solvants de RMN et la température d'acquisition des spectres RMN. Alors que la modification du solvant deutérié n'a mené à aucune amélioration de valeurs de  $\Delta\delta^{RS}$  de plusieurs alcools secondaires<sup>198</sup>, la réalisation des spectres RMN à différentes températures a engendré des changements dans les déplacements chimiques, avec des valeurs de  $\Delta\delta^{RS}$  plus importantes ce qui est d'un intérêt pratique.

Une baisse de la température produit une augmentation de la population du conformère sp (le plus stable) et une diminution correspondante de la population ap (la moins stable). Cette technique est particulièrement efficace lorsque de trop petites valeurs de  $\Delta\delta^{RS}$  sont obtenues, rendant difficiles la détermination de l'excès énantiomérique ou de la configuration absolue. Le simple fait de réaliser le spectre RMN d'un même mélange à plus basse température peut s'avérer suffisant pour obtenir des signaux bien séparés et de plus grandes valeurs de  $\Delta\delta^{RS}$ .

### Conclusion

L'intérêt des chercheurs porté sur le développement de méthodes permettant d'accéder à la configuration absolue de composés chiraux par RMN est bien entendu lié à l'efficacité de ces méthodes, à leur simplicité d'utilisation ainsi qu'à la disponibilité des appareils de RMN dans les laboratoires. Ces avantages expliquent le grand nombre de publications proposant de nouveaux ACD ou encore démontrant leur efficacité pour la détermination de configuration de certains substrats. C'est principalement au sein d'équipes travaillant sur les produits naturels, difficiles à cristalliser ou celles travaillant sur la synthèse de composés chiraux, que ces techniques sont particulièrement appréciées. Le développement de l'aspect théorique par la modélisation a conduit à une compréhension totale des fondements de la méthode, ce qui a engendré l'essor de nouveaux auxiliaires chiraux permettant son application à de nombreux substrats en utilisant des approches variées.

---

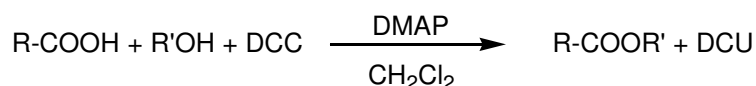
<sup>203</sup> J. M. Seco, Sh. K. Latypov, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 107.

### 3. Attribution des configurations des alcools pyridiniques.

Dans la plupart des exemples trouvés dans la littérature, la méthode d'attribution de configuration absolue par RMN est appliquée à des substrats énantiopurs. Notre objectif est de pouvoir déterminer la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire issu de nos hydrogénations asymétriques. Pour cela, nous passerons par la formation de diastéréoisomères grâce à l'emploi d'un seul énantiomère de l'acide MPA contrairement à ce qui est fait classiquement (dérivatisation d'un substrat énantiopur avec les deux acides (*R*) et (*S*) MPA).

#### 3.1. Synthèse des esters.

La réaction d'estérification est catalysée par la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC), qui piège l'eau libérée sous forme de dicyclohexylurée (DCU), afin de déplacer l'équilibre vers la formation de l'ester (Schéma 114).



**Schéma 114**

Pour certaines applications, il est préférable d'envisager d'autres conditions d'estérification, en effet, la DCU est difficile à éliminer. Une partie de l'urée est insoluble, et peut être filtrée grâce à un passage sur célite, cependant une quantité non négligeable reste en solution rendant plus délicate l'exploitation de certaines zones du spectre RMN (0,8 ppm à 2,1 ppm ; 3,5 et 4,1 ppm). Cependant, ceci ne nous a généralement pas gêné car les protons portés par nos alcools sont aryliques, par conséquent, leurs déplacements chimiques se situent dans la zone des aromatiques (5-9 ppm).

#### 3.2. Test préalable.

Nous avons voulu dans un premier temps comparer les spectres RMN correspondants aux diastéréoisomères purs et en mélange afin de s'assurer qu'aucun effet intermoléculaire n'est observé. Si c'est bien le cas, la séparation des diastéréoisomères ne sera pas essentielle pour analyser nos mélanges réactionnels.

Un mélange racémique de 2-pyridylphénylméthanol est donc mis en réaction avec l'acide phénylméthoxyacétique énantiopur de configuration *R*, conduisant aux 2 diastéréoisomères correspondants de configuration (*S,R*) et (*R,R*) différenciables par RMN (Schéma 115).

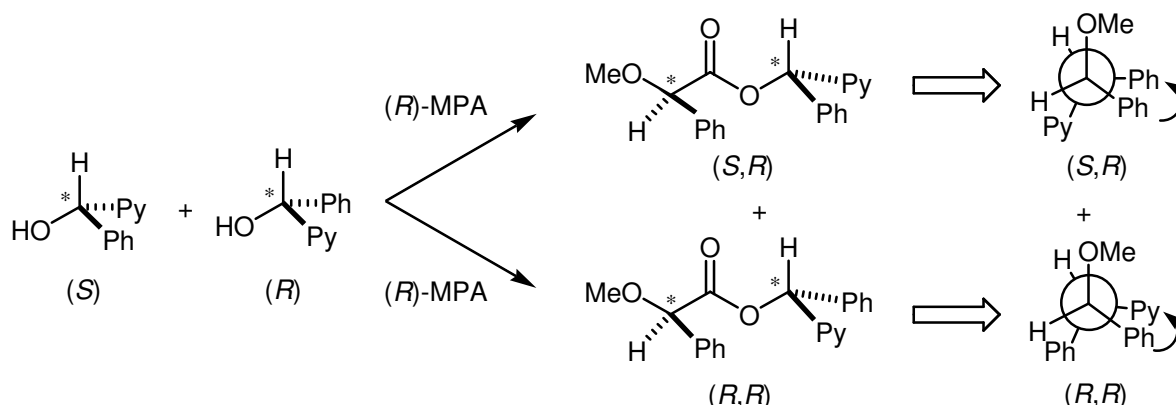


Schéma 115

Nous avons séparé les diastéréoisomères par chromatographie sur colonne de gel de silice, puis étudié les spectres RMN obtenus. Ceux ci sont présentés ci dessous (Schéma 116):

- en rouge, le 1<sup>er</sup> diastéréoisomère sorti de la colonne, le moins polaire ;
- en noir, une fraction intermédiaire contenant un mélange des deux diastéréoisomères ;
- en bleu, le 2<sup>nd</sup> diastéréoisomère, le plus polaire.

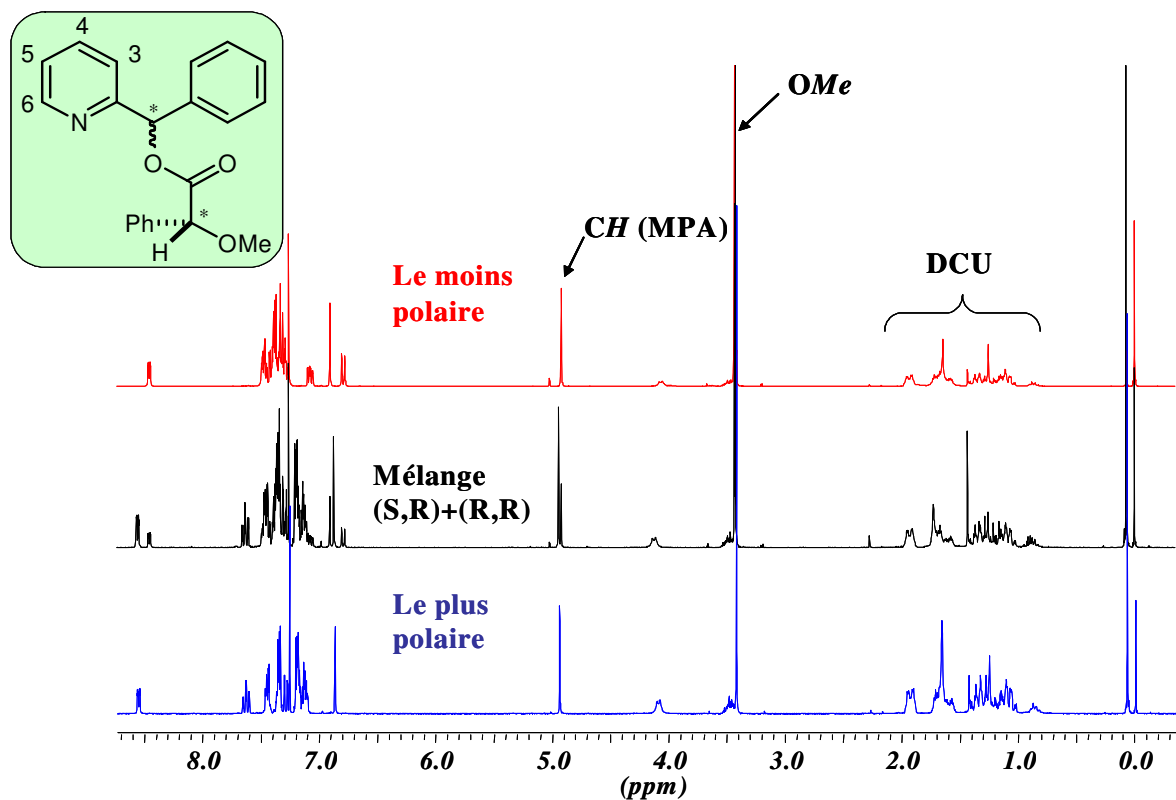


Schéma 116

Dans ces trois spectres, on relève la présence de dicyclohexylurée (DCU), difficile à éliminer mais comme indiqué les déplacements chimiques de ces protons sont tels qu'ils ne perturbent pas l'analyse.

L'attribution de configuration s'effectuera grâce aux protons aromatiques, ce qui correspond aux spectres suivants de la zone de bas champ (Schéma 117).

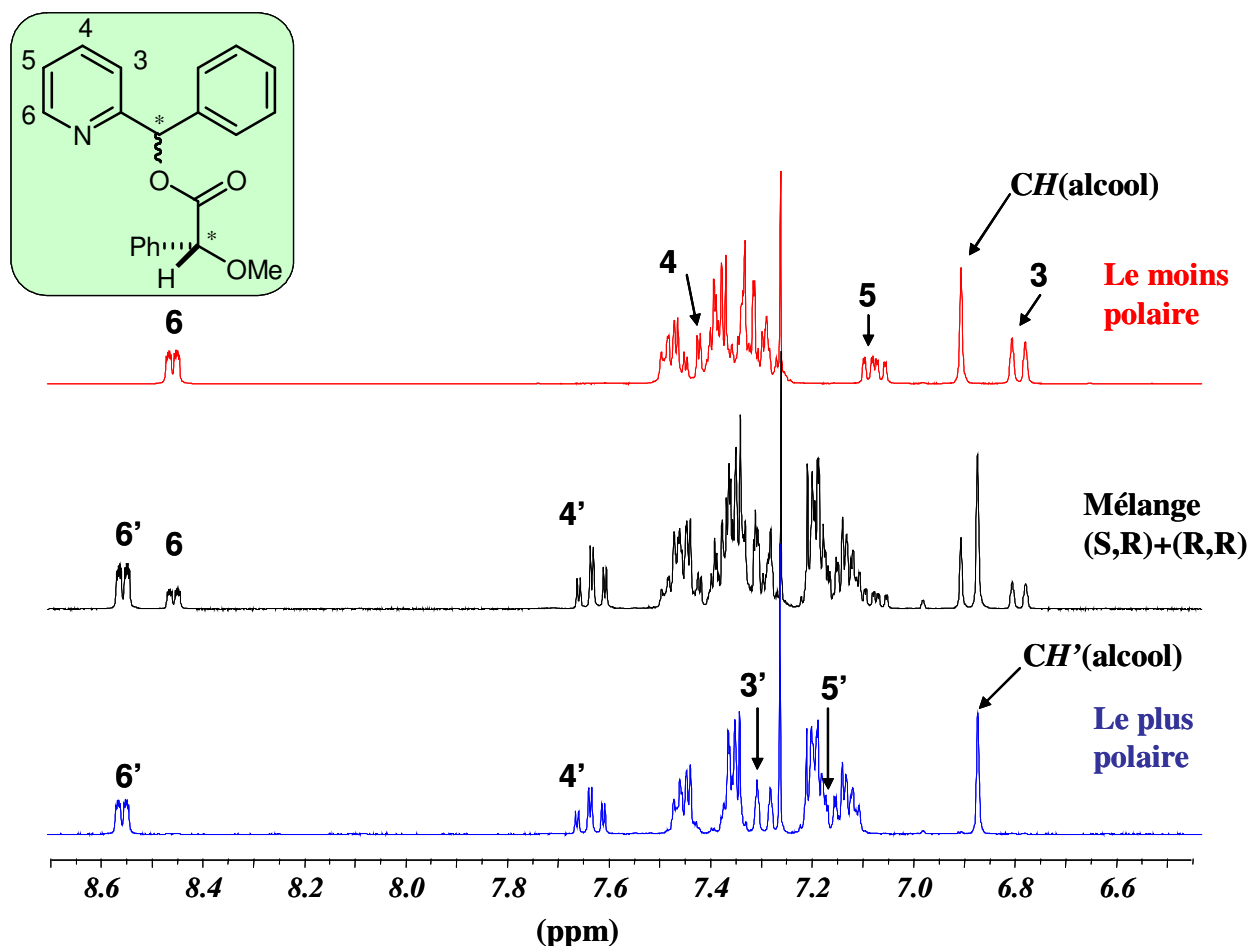


Schéma 117

Pour chacun des deux diastéréoisomères purs, nous avons été en mesure grâce à des expériences de RMN 2D (non décrites ici) d'attribuer les signaux des quatre protons pyridiniques de l'ester. En revanche, l'attribution des protons du phényle de l'alcool est impossible puisqu'ils chevauchent les protons du phényle provenant de l'acide méthoxyphénylacétique (MPA).

En reprenant les représentations simplifiées de Newman dans le Schéma 115, et compte tenu que dans le cas du diastéréoisomère de configuration (*R,R*), le conformère le plus stable

est celui dans lequel le phényle provenant de l'acide méthoxyphénylacétique se situe en vis à vis du noyau pyridinique, on en déduit que le noyau pyridinique dans ce cas se trouve donc dans le cône de blindage du phényle, avec pour conséquence le déplacement des signaux des protons pyridiniques vers les hauts champs (blindage).

Les protons pyridiniques du diastéréoisomère (*R,R*) ont donc des déplacements chimiques plus faibles que leurs homologues du diastéréoisomère (*S,R*). A partir des spectres RMN, on peut en déduire qu'il s'agit du diastéréoisomère le moins polaire (en rouge).

De même, la représentation de Newman du diastéréoisomère de configuration (*S,R*), nous indique que les deux phényles de la molécule sont en vis à vis. Les protons portés par le phényle provenant de l'alcool sont donc plus blindés que dans le diastéréoisomère (*R,R*). Même si il nous est impossible dans ce cas d'attribuer précisément les protons portés par le phényle de l'alcool, nous pouvons toutefois noter la présence de protons aromatiques vers 7,2 ppm sur le spectre RMN du diastéréoisomère le plus polaire, absents sur le spectre de l'autre diastéréoisomère, traduisant vraisemblablement ce phénomène.

Le second point de grande importance est apporté par le spectre RMN de la fraction intermédiaire contenant un mélange des deux diastéréoisomères. On note en effet que les déplacements chimiques des protons d'un diastéréoisomère pur sont identiques à ceux observés lors de l'analyse du mélange.

Pour conforter cette attribution de configuration, la structure rayons X du diastéréoisomère le moins polaire a été obtenue, confirmant la configuration (*R,R*). Cependant, la preuve apportée par cette structure n'est que relative, puisque l'attribution de configuration est basée dans ce cas sur la différence de densité électronique entre le phényle et la pyridine (c'est à dire entre un carbone et un azote, annexe 2).

Ce premier résultat nous a encouragé à effectuer les attributions de configuration par estérification directe des mélanges réactionnels obtenus lors des hydrogénations asymétriques.

### 3.3. Attributions de configurations sur les bruts réactionnels.

Nous présenterons ici quelques exemples représentatifs des analyses RMN effectuées et les attributions de configuration de nos alcools.

- Alcools de type 2-pyridylarylméthanol.

Dans un premier temps nous avons estérifié des mélanges réactionnels provenant d'une part de l'hydrogénation de la 2-benzoylpyridine effectuée en présence de  $[\text{RuCl}_2\{(R)\text{-Daipen}\}\{(R)\text{-TolBinap}\}]$  (dont l'excès énantiomérique déterminé par HPLC  $ee = 33\%$ , voir chap II, § 5.4.) et d'autre part d'un mélange racémique (réduction de la cétone par  $\text{NaBH}_4$  dans le méthanol). Les spectres RMN à bas champs correspondant à ces esters sont représentés ci dessous (Schéma 118). Ces spectres étant réalisés sur les bruts réactionnels, sans purification, on relève la présence supplémentaire de 4-diméthylaminopyridine (DMAP).

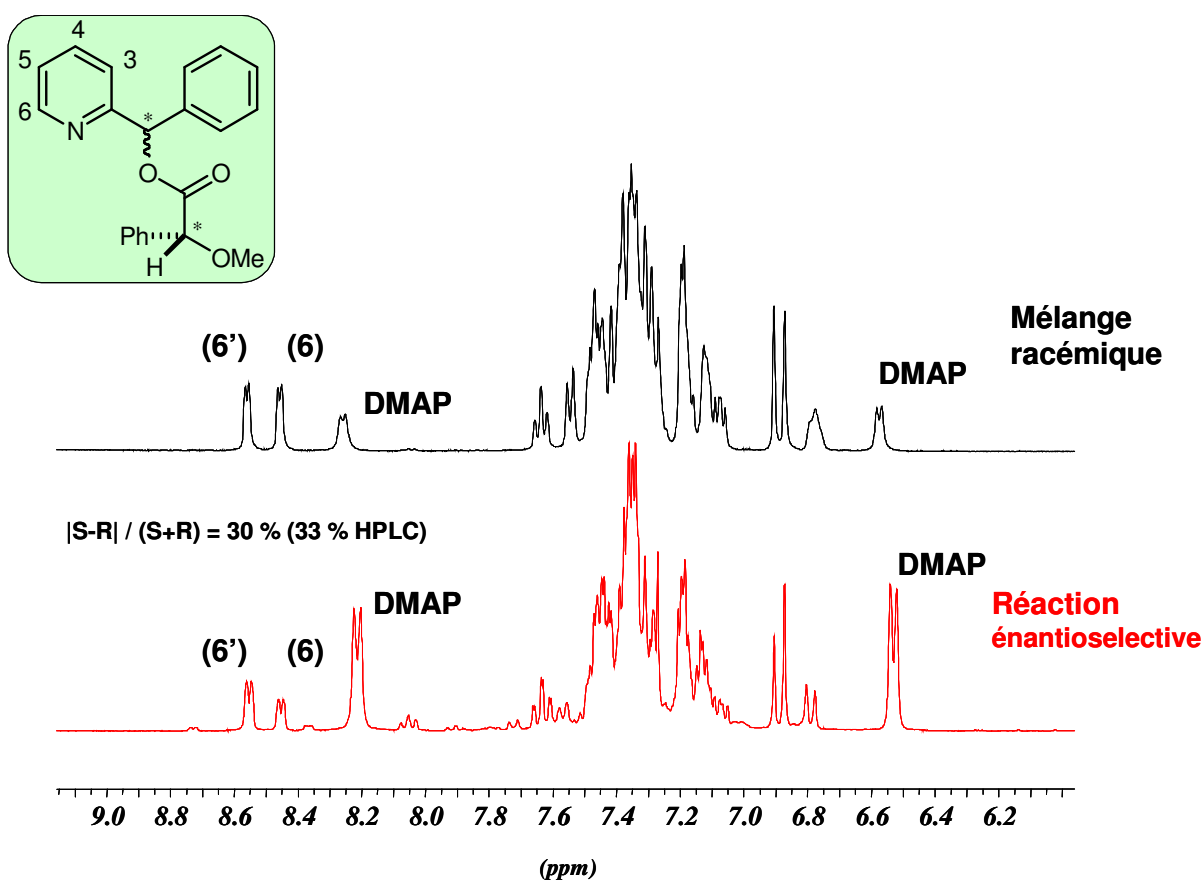


Schéma 118

Le dédoublement des signaux attribuables au proton 6 de la partie pyridinique est toujours aussi caractéristique. En considérant ces signaux dans le cas du spectre correspondant à la réaction énantiosélective, il apparaît après intégration que le composé majoritaire est celui ayant le déplacement chimique le plus grand, ce qui correspond à une forme majoritaire de l'alcool *S*. De plus à partir des intégrales des pics (*S*) et (*R*), il est possible de déterminer un  $ee$  de 30 %, valeur très proche de l'excès énantiomérique déterminé par HPLC (33 %).

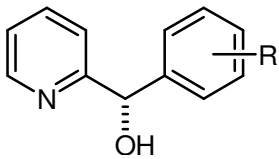


L'analyse HPLC des hydrogénations effectuées sur la 2-benzoylpyridine avec nos trois différents catalyseurs, nous a indiqué que l'énantiomère majoritairement formé était toujours celui possédant le temps de rétention le plus court. Nous sommes en mesure d'affirmer qu'il s'agit donc dans chaque cas de l'énantiomère de configuration *S*.

Cette attribution est en accord avec une récente publication de l'équipe de McWilliams. Cette équipe a effectué la même réaction sur la 2-benzoylpyridine en utilisant [RuCl<sub>2</sub>{(*R*)-Daipen}]{(*R*)-XylBinap}] comme catalyseur, et obtenu le même énantiomère majoritaire avec un excès énantiomérique identique malgré l'emploi d'une base différente (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).<sup>204</sup>

Le même raisonnement est utilisé pour l'attribution des configurations avec l'orthotolyl-2-pyridylméthanol, le paratolyl-2-pyridylméthanol et le métachlorophényl-2-pyridylméthanol. Les attributions des configurations des alcools portant le groupement tolyle ont l'avantage d'être réalisées non seulement en considérant le proton 6 de la partie pyridinique mais aussi le méthyle du groupement tolyle. Les attributions réalisées sont résumées dans le Tableau 33 ci-dessous.

Tableau 33

alcool	R	RuCl <sub>2</sub> ( <i>R</i> )Daipen( <i>R</i> )XylBinap			
		Conv (%)	ee (%)	Enant. <sup>1</sup>	Configuration Absolue <sup>2</sup>
	H	99	70	1	<i>S</i>
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	95	99	2	<i>S</i>
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	95	60	1	<i>S</i>
	<i>m</i> -Cl	92	50	2	<i>S</i>

<sup>1</sup> Enant. = ordre d'éluion HPLC de l'énantiomère majoritaire. <sup>2</sup> Configuration absolue de l'énantiomère majoritaire.

- Alcool de type 3-pyridylarylméthanol.

Dans le cas des esters issus des alcools de type 3-pyridylarylméthanol, les 2 protons en  $\alpha$  de l'hétéroatome d'azote sont très caractéristiques, et leurs déplacements chimiques vont nous permettre des attributions encore plus sûres.

Comme précédemment, l'analyse par HPLC nous indique que les hydrogénations asymétriques réalisées sur la 3-benzoylpyridine avec nos trois catalyseurs induisent la formation majoritaire du même énantiomère (l'alcool ayant le temps de rétention le plus long).

<sup>204</sup> C.-Y. Chen, R. A. Reamer, J. R. Chilenski, C. J. McWilliams, *Organic Letters* **2003**, 5, 5039.

Nous avons cette fois réalisé deux estérifications sur l'échantillon présentant le plus grand ee (69 % ee,  $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-Daipen}\}\{(\text{R})\text{-XylBinap}\}])$ , avec chacun des deux énantiomères de l'acide MPA afin d'observer la formation des diastéréoisomères..

Le Schéma 119 présente donc :

- en rouge, l'ester provenant du mélange d'alcool racémique avec le (R)-MPA
- en noir, l'ester obtenu à partir du mélange asymétrique avec le (R)-MPA
- en bleu, l'ester obtenu à partir du mélange asymétrique avec le (S)-MPA

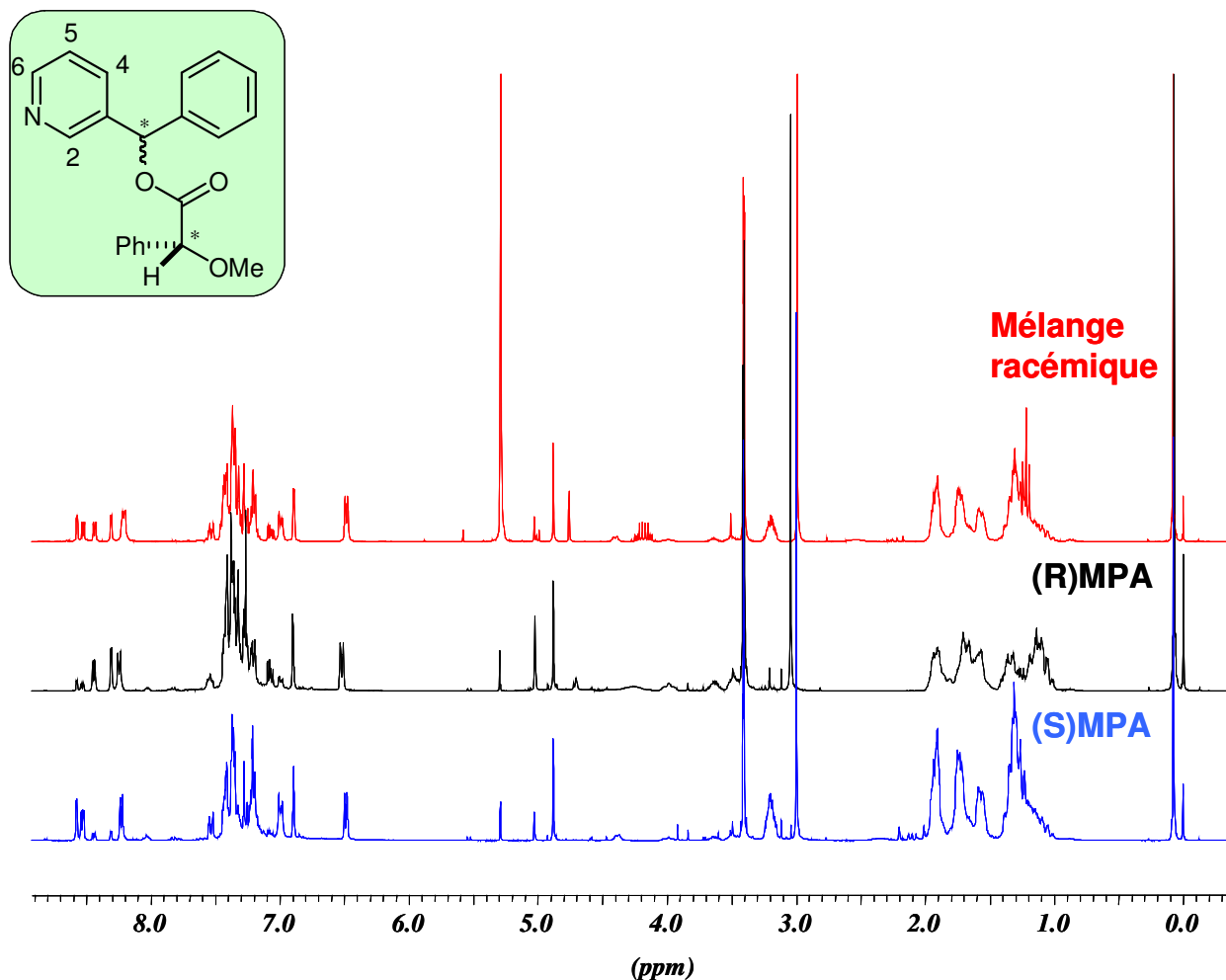


Schéma 119

L'observation du spectre RMN à bas champ met en évidence un dédoublement net des protons pyridiniques 2 et 6 dans chacun des deux diastéréoisomères (0,1 ppm entre 6 et 6' et 0,27 ppm entre 2 et 2') (Schéma 120). Le proton 2 (et 2') apparaît sous forme d'un doublet (couplage en  $J^3$  avec le proton 4) alors que le proton 6 (et 6') apparaît sous forme de doublet dédoublé (couplage avec le proton 5 et couplage lointain avec H-4). D'après les conformères majoritaires de nos diastéréoisomères, lorsque l'acide (R) MPA est utilisé, les protons

pyridiniques du diastéréoisomère (*R,R*) ont un déplacement chimique plus faible (blindage vers les hauts champs) que ceux du diastéréoisomère (*S,R*).

En comparant le spectre obtenu avec le mélange racémique (en rouge) et celui provenant de la catalyse énantiosélective (en noir) réalisé avec le  $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-Daipen}\}\{(\text{R})\text{-XylBinap}\}]$ , on s'aperçoit que les pics 2 et 6 à plus haut champ sont majoritaires, ils correspondent donc au diastéréoisomère (*R,R*) (provenant de l'alcool de configuration *R*). L'excès calculé grâce aux intégrations est légèrement inférieur à celui observé en HPLC (66 contre 69 %).

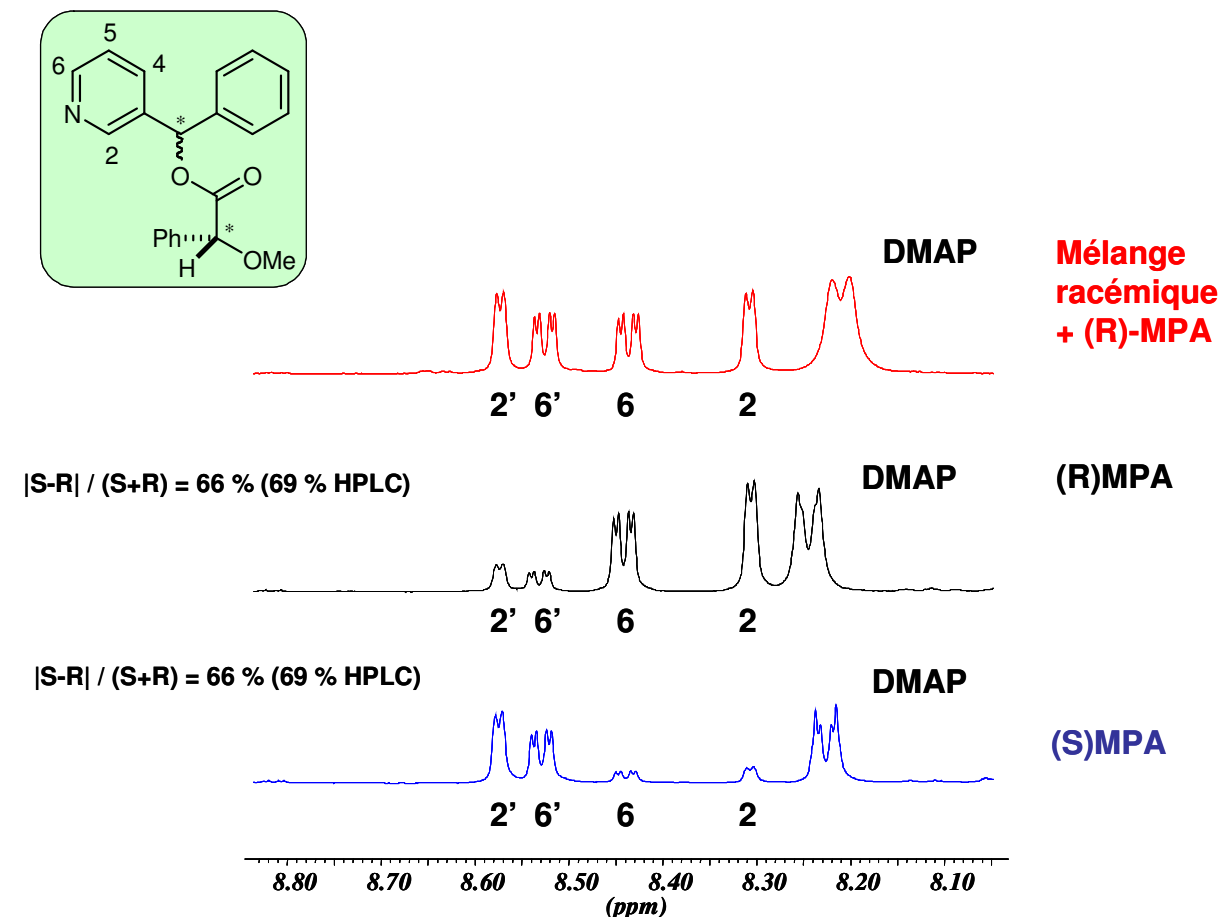


Schéma 120

L'estérification du même échantillon avec l'acide (*S*)-MPA conduit cette fois à l'obtention majoritaire des pics 2' et 6' (à plus bas champ) qui correspondent au diastéréoisomère de configuration (*R,S*) confirmation l'attribution (*R*) de l'alcool, précédemment effectuée. L'excès énantiomérique calculé par RMN est identique à celui déterminé lors de l'utilisation du (*R*)-MPA.

## • 3-pyridylorthotolylméthanol.

Nous présenterons ici un dernier exemple d'analyse rendu un peu plus complexe lors de l'analyse des spectres RMN des diastéréoisomères du fait du chevauchement de nombreux pics. Il s'agit de l'échantillon provenant de l'hydrogénation de la 3-pyridylorthotolylméthanone catalysée par le complexe  $[\text{RuCl}_2\{(R)\text{-Daipen}\}\{(R)\text{-TolBinap}\}]$ . On s'intéresse dans un premier temps aux protons portés par le groupement tolyle, et plus particulièrement à ceux du méthyle. D'après les conformères les plus stables des deux diastéréoisomères résultant de l'estérification avec le (*R*) MPA, les protons du méthyle correspondant au diastéréoisomère (*S,R*) sortiront à plus haut champ que ceux du diastéréoisomère (*R,R*) (c'est l'inverse pour les protons pyridiniques). En comparant le spectre RMN de l'ester issu du test catalytique et celui du mélange racémique, le méthyle majoritaire est celui ayant le plus faible déplacement chimique, il correspond donc au diastéréoisomère (*S,R*) (alcool de configuration *S*) (Schéma 121).

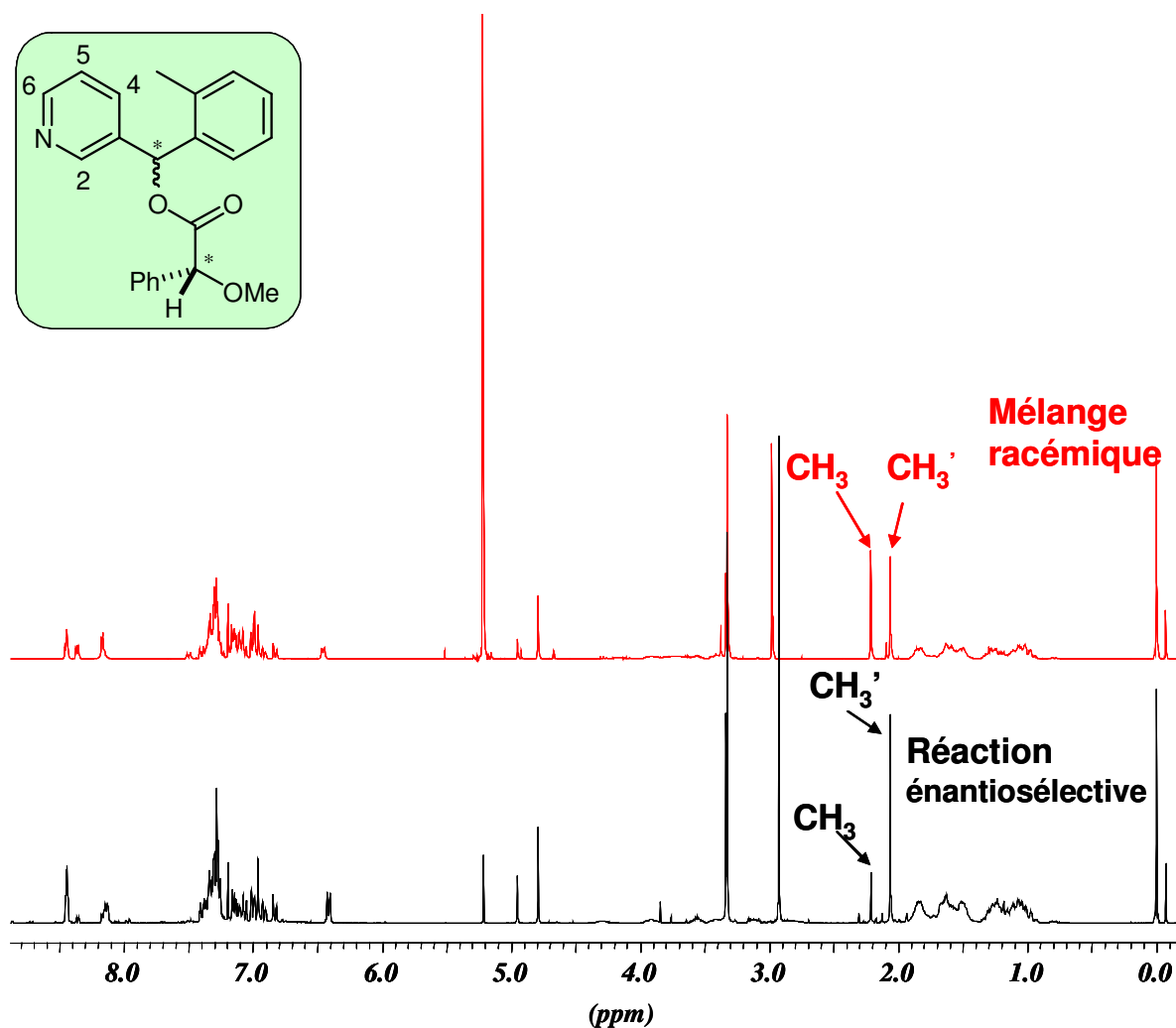


Schéma 121

L'analyse du spectre à bas champ qui est plus délicate puisque les protons 2' et 6' d'un diastéréoisomère sont superposés, de même le proton 6 de l'autre diastéréoisomère est superposé avec un proton provenant de la DMAP (Schéma 122). Ces attributions ont pu être faites grâce à la comparaison des spectres obtenus à partir d'un mélange racémique et de l'échantillon issu de l'hydrogénation asymétrique et plus particulièrement en comparant les intégrations respectives des pics. Sur le spectre du mélange racémique, en attribuant la valeur de 1 à l'intégration correspondant au pic 2' + 6', l'intégration relative du pic 2 vaut 0,5 tout comme celle du pic 6 (différence des 2 pics de DMAP). De même sur le spectre du test catalytique, en donnant la même valeur de 1 pour l'intégration des pics 2' et 6', les intégrations relatives des pics 2 et 6 diminuent fortement et ne valent plus que 0,15 (contre 0,5 pour le racémique). Les protons 2' et 6' (à plus bas champ) sont majoritaires et d'après les conformères les plus stables, ils correspondent au diastéréoisomère (*S,R*), l'attribution précédemment avancée grâce au méthyle est donc confirmée.

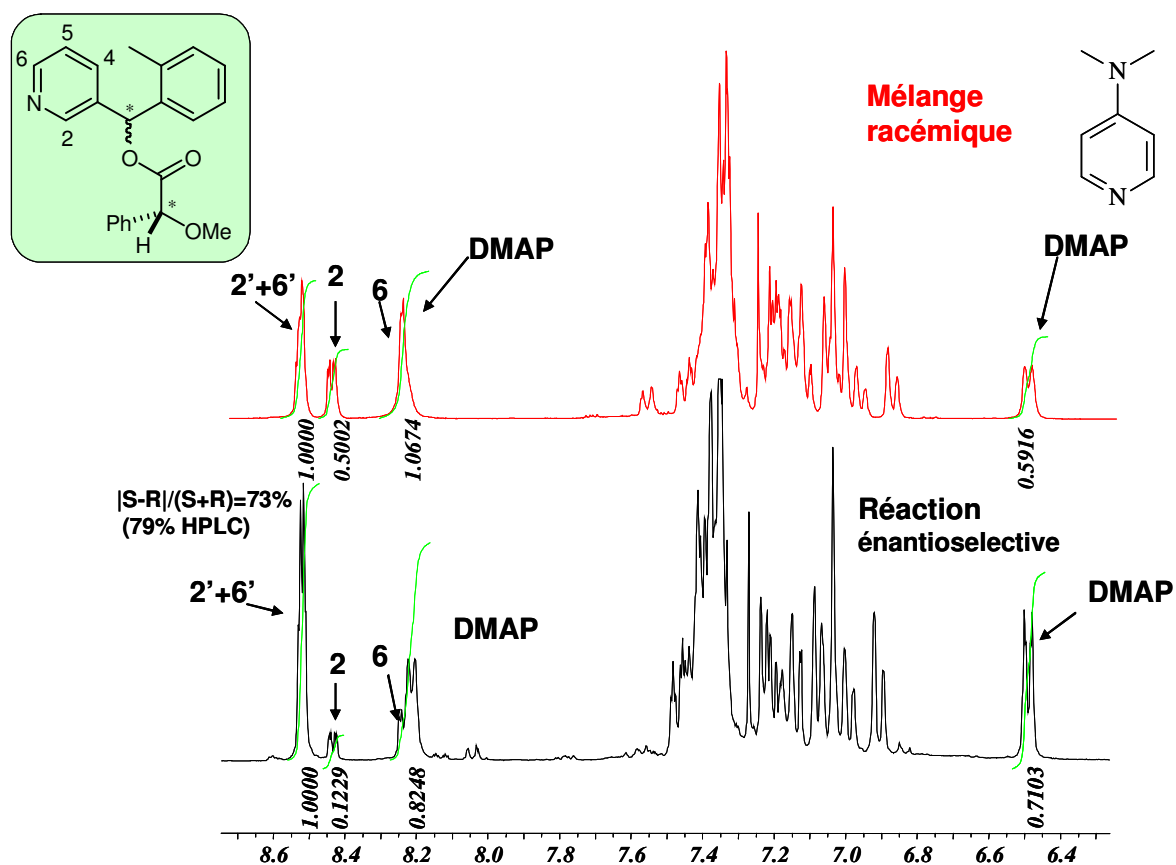
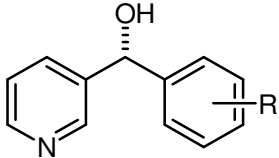
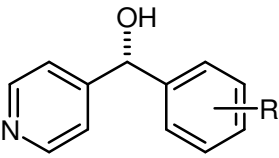
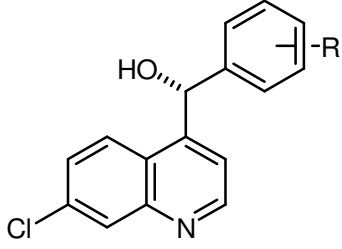


Schéma 122

Le calcul de l'excès énantiomérique par RMN nous indique que l'alcool est formé avec un ee de 73 % contre 79 % en HPLC. Cet écart se justifie ici par ces superpositions de pics rendant plus approximatives les valeurs d'intégration.

Le même type de raisonnement a été utilisé pour les attributions de configuration des alcools provenant des autres 3-pyridylarylméthanones, de la 4-benzoylpyridine et des substrats quinoléiques. Les attributions de configurations sont résumées ci dessous (Tableau 34).

Tableau 34

Alcool	R	RuCl <sub>2</sub> (R)Daipen(R)XylBinap			
		Conv (%)	ee (%)	Enant.	Configuration absolue
	H	99	69	2	<i>R</i>
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	98	68	1	<i>S</i>
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	99	78	2	<i>R</i>
	<i>m</i> -Cl	99	55	2	<i>R</i>
	H	94	54	1	<i>R</i>
	H	96	90	2	<i>R</i>
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	94	13	1	<i>S</i>
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	84	80	2	<i>R</i>

<sup>1</sup> Enant. = ordre d'éluion HPLC de l'énantiomère majoritaire. <sup>2</sup> Configuration absolue de l'énantiomère majoritaire.

### 3.4. Bilan de la méthode.

Pour que les attributions de configuration par RMN soient fiables, il est nécessaire de respecter certaines règles proposées par Riguera et énoncées précédemment (§2.1.4.). Tout d'abord, pour pouvoir prendre en compte les valeurs de  $\Delta\delta$ , elles doivent être supérieures à l'incertitude liée à l'appareillage. Or expérimentalement les valeurs observées sont comprises entre 0,1 et 0,5 ppm donc largement au dessus de ce niveau d'erreur. Le second point d'attention concerne la distribution des signes pour un substituant donné : tous les protons d'un groupement donné doivent posséder un  $\Delta\delta$  de même signe. La aussi, aucune « anomalie » n'a été observée durant les tests effectués. Enfin si le signe de  $\Delta\delta$  est positif pour un groupement, alors il doit être négatif pour l'autre substituant.

Sur l'ensemble des douze alcools enrichis sur lesquels nous avons travaillé, seuls quatre ont déjà été décrits.<sup>204</sup> Pour trois d'entre eux : les 2-, 3- et 4-pyridylphénylméthanol, l'attribution de configuration demeure obscure. En effet, l'équipe de McWilliams a obtenu ces alcools par hydrogénation des cétones correspondantes, et les configurations sont indiquées dans leur publication sans réelle explication et sans aucun détail expérimental. Les références qui sont citées, ne concernent que les pouvoirs rotatoires de ces molécules, mais aucune mention n'est faite sur le lien permettant de corréler le pouvoir rotatoire à la configuration absolue.<sup>205</sup> Néanmoins les configurations que nous avons déterminé pour ces trois alcools en utilisant la RMN sont en accord avec leurs résultats. En ce qui concerne le dernier alcool, l'orthotolyl-2-pyridylméthanol, l'attribution de configuration par McWilliams est basée sur la résolution de la structure obtenue par diffraction de rayons X de l'ester MPA correspondant. Ici encore, nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature.

Pour cinq autres alcools : *p*-tol-2-pyridylméthanol, *o*-tol-3-pyridylméthanol, *p*-tol-3-pyridylméthanol, *o*-tol-4-(7-chloroquinoléyl)-méthanol, *p*-tol-4-(7-chloroquinoléyl)-méthanol les attributions que nous avons effectuées respectent les règles de Riguera, et ne laissent planer aucun doute quant à leur validité.

Enfin pour trois autres molécules : *m*-chlorophényl-2-pyridylméthanol, *m*-chlorophényl-3-pyridylméthanol, phényl-4-(7-chloroquinoléyl)-méthanol, les attributions que nous avons indiquées sont basées sur des informations ne provenant que d'un seul des deux cycles aromatiques, laissant ainsi planer un léger doute quant à leur validité. Dans ces trois derniers cas, l'obtention d'informations complémentaires serait nécessaire, comme par exemple l'obtention d'une structure cristallographique, pour conforter les résultats obtenus.

Comme nous l'avons indiqué dans la partie bibliographique de ce chapitre, ces méthodes d'attribution de configuration par RMN traduisent l'équilibre conformationnel entre les conformères des diastéréoisomères obtenus. Nous avons donc effectué de la modélisation moléculaire afin d'obtenir des informations sur la structure et l'énergie des principaux conformères.

---

<sup>205</sup> a) M. Takeshita, S. Yoshida, T. Sato, N. Akutsu, *Heterocycles* **1993**, 35, 879. b) M. Takemoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 577. c) A. Miyashita, Y. Matsuoka, Y. Suzuki, K.-i. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1235.

## 3.5. Modélisation moléculaire.

## 3.5.1. Calculs de énergies des conformères syn et antipériplanaire.

Des calculs de mécanique moléculaire à l'aide de la méthode semi-empirique AM 1 ont été réalisés sur nos différents esters afin d'évaluer la différence de stabilité des deux conformères majoritaires (synpériplanaire et antipériplanaire) (l'approximation sur les valeurs énergétiques obtenues est de l'ordre de  $0,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).

Un exemple est présenté ci-dessous pour les esters diastéréoisomères issus de l'alcool phényl-2-pyridylméthanol (Figure 5 et Figure 6), les calculs concernant les esters des autres alcools sont donnés en annexe 3.



Figure 5 : Diastéréoisomères (*R,R*) antipériplanaire et synpériplanaire

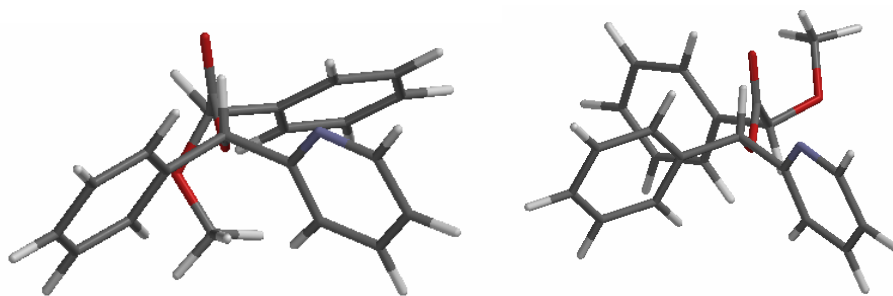
Tableau 35

	Energie ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ )	Angle dièdre C(=O)-C(OMe) ( $^{\circ}$ )	Angle "dièdre" C(=O)-C(H) ( $^{\circ}$ )
( <i>R,R</i> )-phényl-2-pyridylméthanol- méthoxyphénylacétique ester (antipériplanaire)	-30,099	-140,81	-6,38
( <i>R,R</i> )-phényl-2-pyridylméthanol- méthoxyphénylacétique ester (synpériplanaire)	-30,762	52,76	4,29

L'écart énergétique entre les deux conformères du diastéréoisomère (*R,R*) est faible ( $0,72 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). De plus, la géométrie du conformère antipériplanaire (ap) laisse penser que le blindage sera limité, puisque le groupement phényle de la partie MPA se situe presque perpendiculairement aux aromatiques de la partie alcool. En revanche, le blindage sur le noyau pyridinique semble favorisé dans le conformère synpériplanaire (sp).

De manière analogue, seuls  $0,88 \text{ kcal.mol}^{-1}$  séparent les deux conformères ap et sp du diastéréoisomère (*R,S*), ici aussi la forme sp est plus stable ( $-30,765 \text{ kcal}$ ) et le blindage semble favorisé dans la forme sp par rapport au conformère ap.





**Figure 6** Diastéréoisomères (*R,S*) antipériplanaire et synpériplanaire

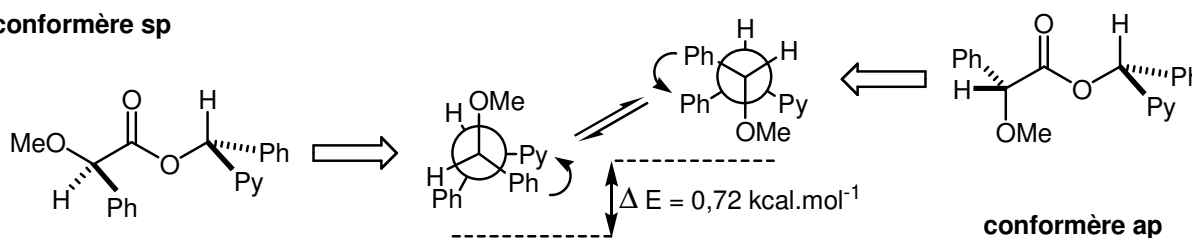
**Tableau 36**

	Energie (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Angle dièdre C(=O)-C(OMe) (°)	Angle "dièdre" C(=O)-C(H) (°)
( <i>R,S</i> )-phényl-2-pyridylméthanol-méthoxyphénylacétique ester (antipériplanaire)	-29,863	-138,72	-5,1
( <i>R,S</i> )-phényl-2-pyridylméthanol-méthoxyphénylacétique ester (synpériplanaire)	-30,765	53,32	-7,16

Ce qui conduit aux représentations suivantes :

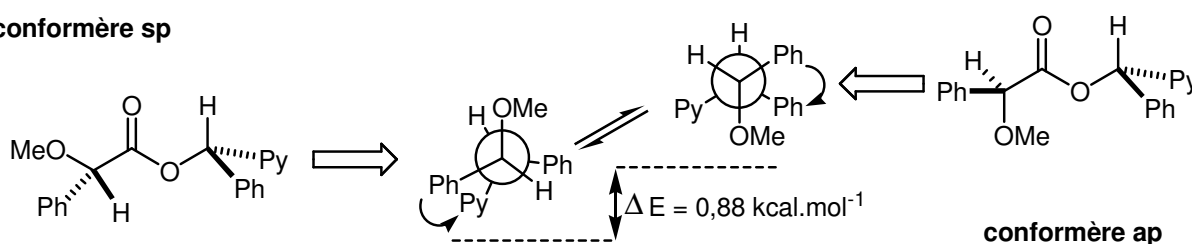
a) diastéréoisomère (*R,R*)

**conformère sp**



b) diastéréoisomère (*S,R*)

**conformère sp**



**Schéma 123**

Pour conclure, même si les écarts énergétiques calculés entre les deux conformères de chaque diastéréoisomère semblent faibles, l'efficacité du blindage lié à la géométrie est tout de même beaucoup plus favorable dans le cas du conformère synpériplanaire. Pour les autres esters que nous avons utilisé, des valeurs voisines ont été obtenues et, dans tous les cas, le conformère synpériplanaire est le plus stable. Même si ces résultats ne sont pas forcément à l'image du comportement de ces molécules en solution, ils confortent la méthode empirique que nous avons utilisée pour déterminer les configurations.

## 3.5.2. Evaluation de la barrière de rotation.

Pour compléter ces calculs, une estimation de la barrière de rotation a été réalisée. Pour cela une contrainte a été fixée sur l'angle dièdre C(=O)-C(OMe) tandis que tous les autres degrés de liberté de la molécule sont optimisés. Nous avons fait varier cet angle entre 0 et 360°, et calculé l'énergie minimale des conformères tous les 5° (Schéma 124).

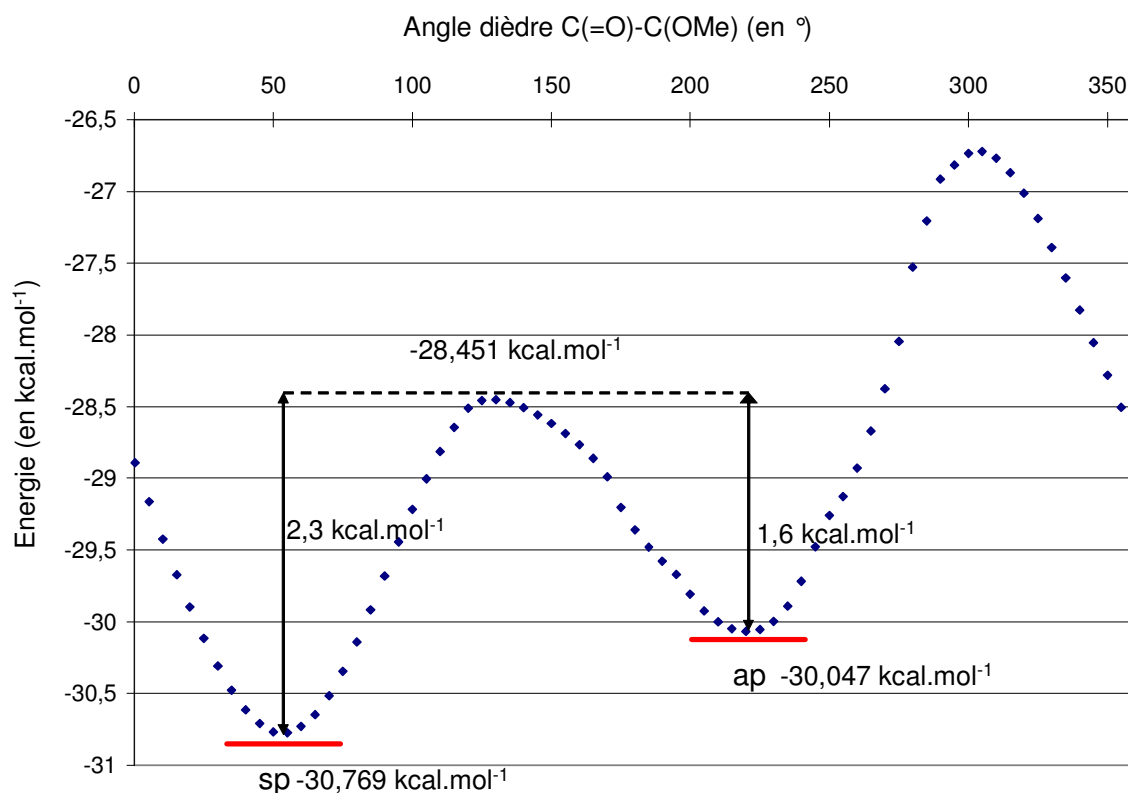


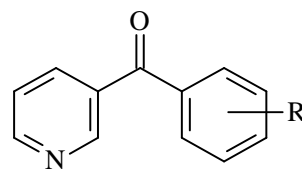
Schéma 124

Le profil énergétique obtenu nous indique que les barrières de rotation entre les formes synpériplanaire et antipériplanaire sont de l'ordre de 2 kcal.mol<sup>-1</sup> (1,6 kcal.mol<sup>-1</sup> pour le sens sp vers ap et 2,3 kcal.mol<sup>-1</sup> pour le sens ap vers sp). Le passage d'un conformère à l'autre sera donc très rapide vis à vis de l'échelle RMN lors de l'obtention des spectres à température ambiante. De même, une modification de la température lors de la réalisation de ces spectres (dans la plage classique, - 60°C à 60°C, pour les spectromètres utilisés) ne devrait avoir qu'une très faible influence sur la population respective des deux conformères et par conséquent sur les valeurs de  $\Delta\delta$ .

## 3.6. Conclusion.

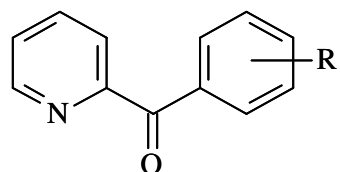
Les attributions de configuration corrélées avec les valeurs des excès énantiomériques obtenues en HPLC sont résumées dans la figure ci après :

- Ru(R)Daipen(R)Binap**
- Ru(R)Daipen(R)pTolBinap**
- Ru(R)Daipen(R)XylBinap**

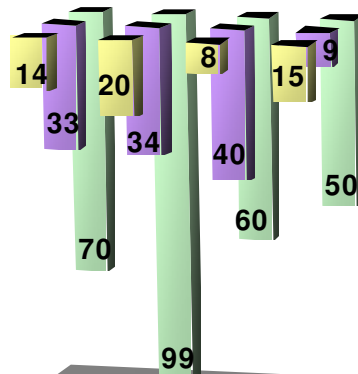


H *o*CH<sub>3</sub> *p*CH<sub>3</sub> *m*Cl

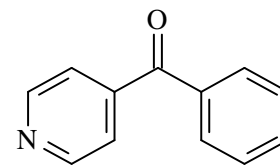
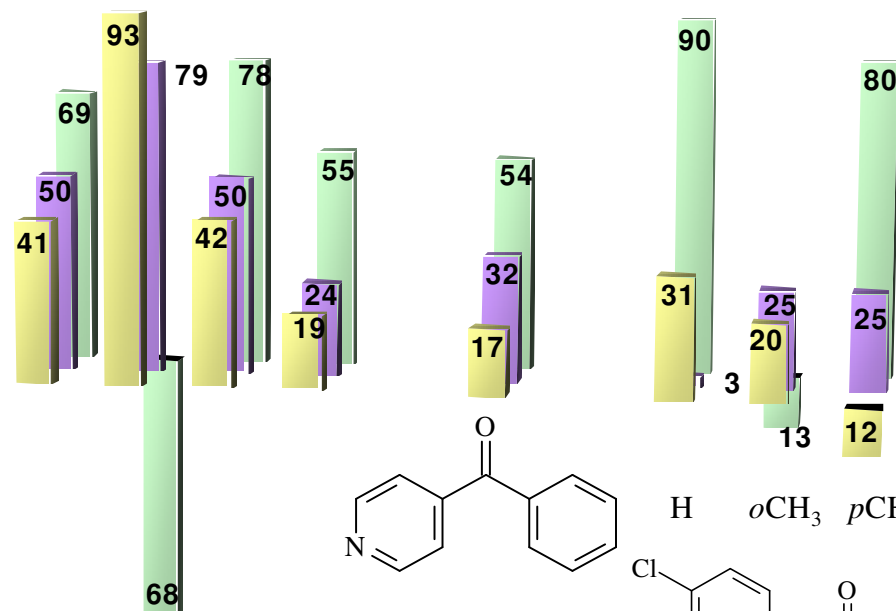
(R)



H *o*CH<sub>3</sub> *p*CH<sub>3</sub> *m*Cl



(S)



H *o*CH<sub>3</sub> *p*CH<sub>3</sub>

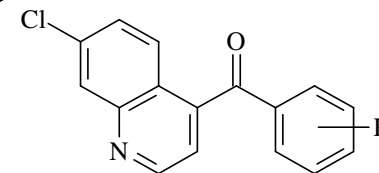


Figure 7 : Bilan des hydrogénations asymétriques.

Ces attributions de configuration nous apportent de nouvelles informations sur les alcools obtenus. On remarque que l'hydrogénation des cétones de type aroyl-2-pyridylméthanone avec les catalyseurs de configuration (*R,R*) permet d'accéder systématiquement à des mélanges d'alcools enrichis en l'énantiomère de configuration (*S*). Ces résultats sont à l'opposé de ceux généralement obtenus avec les autres cétones (aryl-3-pyridyl, 4-benzoylpyridine, aryl-4-(7-chloroquinoléyl)méthanone). Quelques exceptions ont été cependant relevées. La plus remarquable concerne l'hydrogénation de l'orthotolyl-3-pyridylméthanone. Comme nous l'avons déjà indiqué dans le second chapitre, ce substrat est le seul pour lequel l'énantiosélectivité de l'hydrogénation chute lorsque l'on augmente l'encombrement stérique du catalyseur. Ceci est d'autant plus spectaculaire en comparant l'ee obtenu avec le catalyseur à base de TolBINAP et celui obtenu à base de XylBINAP, puisque ceux-ci passent respectivement de 79 % de forme (*R*) à 68 % de forme (*S*).

Deux autres exceptions sont apparues avec les cétones quinoléiques. La première provient de l'hydrogénation de l'orthotolyl-4-(7-chloroquinolyl)méthanone lorsque les catalyseurs  $\text{RuCl}_2(\text{R})\text{Daipen}(\text{R})\text{TolBinap}$  et  $\text{RuCl}_2(\text{R})\text{Daipen}(\text{R})\text{XylBinap}$  de l'utilisation de la XylBinap (qui fournit majoritairement l'alcool de configuration (*S*) dans le premier cas et l'alcool de configuration (*R*) dans le second cas).

La seconde inversion de configuration intervient lors de l'hydrogénation de la paratolyl-4-(7-chloroquinolyl)méthanone lorsque le catalyseur utilisé est soit  $\text{RuCl}_2(\text{R})\text{Daipen}(\text{R})\text{Binap}$  soit  $\text{RuCl}_2(\text{R})\text{Daipen}(\text{R})\text{TolBinap}$  (respectivement configuration (*S*) et (*R*)).

## **CONCLUSION GENERALE**

## CONCLUSION GENERALE :

Le travail effectué au cours de cette thèse s'articule selon deux axes principaux. Le premier a consisté dans la synthèse de cétones pyridiniques par réaction de carbonylation et le second dans la réduction asymétrique de ces mêmes cétones. Comme nous l'avons précédemment évoqué, l'intérêt des dérivés pyridiniques fonctionnalisés, et des aroylpyridines en particulier, n'est plus à démontrer.

Dans un premier temps, nous avons cherché à étendre la réaction de Suzuki carbonylante aux dérivés chlorés, très attractifs d'un point de vue économique par rapport aux homologues bromés et iodés, et présents dans de nombreuses molécules. Cependant la force de la liaison C-Cl, fait d'eux une classe de substrats très peu réactifs. Pour pallier ce manque de réactivité, des ligands riches en électrons et très encombrés, de type carbène N-hétérocycliques ont été utilisés avec succès pour la réaction de couplage des chloropyridines avec l'acide phényle boronique. L'optimisation des conditions opératoires a permis l'emploi de catalyseurs générés *in situ* de façon aisée à partir des sels d'imidazolium et de palladium acétate. Par la suite, des catalyseurs préformés se sont montrés plus actifs et sélectifs en cétone pyridinique, et tout particulièrement les complexes ne portant qu'un équivalent de carbène par atome de palladium contrairement au système *in situ* qui en nécessitait deux. L'évaluation de la réactivité et de la régiosélectivité des dichloropyridines a également été entreprise.

L'emploi de ces systèmes, nous a de plus permis d'accéder à une nouvelle famille de cétones pyridiniques grâce à l'emploi d'acides arylboroniques diversement substitués. Durant ces synthèses, nous avons pu étudier les effets électroniques et stériques générés par les substituants situés sur l'aryle de l'acide boronique. Il s'est toutefois avéré que, dans un but synthétique, il était souvent préférable d'utiliser les bromopyridines. La réaction de Stille carbonylante, plus tolérante que la réaction de Suzuki envers certaines fonctions, a aussi été abordée pour l'obtention de molécules cibles.

Pour ces réactions de carbonylation :

- des études mécanistiques approfondies devraient être entreprises dans l'optique de caractériser plus précisément l'espèce catalytique active, pour cela des méthodes « operando » pourraient s'avérer fructueuses (analyses RMN, IR sous pression).
- la réactivité de dérivés borés moins usuels (de type esters pinacoliques ou organotrifluoroborate) peut être envisagée pour coupler des groupements non réactifs sous la forme d'acide boronique.

- la synthèse de substrats sur lesquels des réactions en cascade sous pression de monoxyde de carbone permettant l'accès à des molécules hautement fonctionnalisées en une étape serait intéressante (par exemple : synthèse de vinylpyridylcétones par couplage de Suzuki carbonylant suivie d'addition 1,4-carbonylante pour accéder à des dicétones,...).

Dans un second temps, les cétones obtenues ont été mises en jeu en hydrogénation asymétrique. Pour cela, à partir de l'étude bibliographique, notre choix s'est porté sur les systèmes catalytiques découverts par Noyori en hydrogénation. Des complexes de type  $[\text{RuCl}_2(\text{diphosphine})(\text{diamine})]$  chiraux ont donc été synthétisés puis testés sur nos cétones. Les analyses HPLC ont révélé des excès énantiomériques pouvant atteindre 99 %. Il est à noter que pour certaines cétones, stériquement très peu différenciées, de bonnes énantiosélectivités ont pu être obtenues.

La plupart des alcools synthétisés n'ayant jusqu'alors jamais été décrits, il nous a paru essentiel d'attribuer leur configuration absolue. Pour cela, les mélanges énantiomériquement enrichis, résultant de la catalyse, ont été transformés en esters méthoxyphénylacétiques. Ainsi, la formation de diastéréoisomères nous a permis d'observer en RMN des effets de blindage / déblindage des protons de l'alcool étudié.

Les configurations absolues des différents alcools synthétisés ont ensuite été déterminées par le truchement de la méthode empirique énoncée par Mosher, justifiant la conformation préférentielle des diastéréoisomères.

Pour ce volet asymétrie :

- les conditions opératoires de l'hydrogénation énantiosélective pourraient être optimisées (pression, temps, température, rapport substrat / catalyseur / base...)
- l'extension à d'autres cétones pyridiniques peut être envisagée
- l'obtention de structures par diffraction des rayons X de quelques diastéréoisomères pour conforter les attributions de configuration effectuées pourrait se montrer précieuses.

## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**



## Partie expérimentale

### 1. Généralités.

#### 1.1. Solvants et produits.

##### 1.1.1. Solvants.

Tous les solvants utilisés (qualité pour la synthèse organique ou pour analyse) proviennent des sociétés SDS ou Scharlau.

Les solvants employés pour les réactions catalytiques ont été distillés sous azote sur un agent desséchant approprié à l'exception du dioxane. Dans un premier temps, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF) et le toluène ont été percolés sur alumine basique superactivée avant d'être distillés en présence de benzophénone respectivement sur amalgame sodium / potassium (1/4), potassium et sodium. Le dichlorométhane, préalablement séché sur chlorure de calcium, a été distillé sur hydrure de calcium ( $\text{CaH}_2$ ) tout comme le 2-propanol. Le méthanol a été obtenu par distillation sur magnésium. La triéthylamine a été distillée sur pastilles de potasse. Tous ces produits ont été conservés en tube de Schlenk sous atmosphère inerte.

Le diméthylformamide (DMF) est traité à reflux sur tamis moléculaire puis distillé sur oxyde de baryum ( $\text{BaO}$ ) et sulfate de cuivre avant d'être stocké sur tamis moléculaire (4 Å) sous azote.

L'anisole est préalablement traitée à la soude aqueuse 2M (3 lavages), à l'eau (2 lavages) et à l'eau salée (1 lavage) ; les phases organiques sont conservées sur  $\text{CaCl}_2$  plusieurs heures avant d'être distillées sur sodium puis gardées sous azote.

Tous ces solvants ont été dégazés trois fois par des cycles de congélation dans l'azote liquide – décongélation sous vide avant utilisation en réacteur catalytique.

Les solvants employés pour les extractions ou les éluions ont été utilisés sans purification préalable.

##### 1.1.2. Gaz.

L'azote U (Air Liquide), après passage sur tamis moléculaire 3 Å, alimente les installations expérimentales : rampes vide / azote et montages de distillation de solvants sous atmosphère inerte. Le monoxyde de carbone U et l'hydrogène U (Air Liquide) ont été utilisés lors de nos études pour pressuriser les réacteurs.

### 1.1.3. Produits.

La plupart des produits utilisés durant cette étude sont commerciaux et proviennent des sociétés Aldrich, Acros, Fluka ou Strem®.

Réactifs et substrats commerciaux conservés sans précaution particulière : les composés solides - l'acide phénylboronique, la triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>), les dibromopyridines, les dichloropyridines, les complexes commerciaux, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> - sont utilisés tels quels.

Réactifs et complexes commerciaux conservés sous azote après utilisation : la tricyclohexylphosphine, la tri(*tertiobutyl*)phosphine, les complexes Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, [RuCl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>]<sub>2</sub>, ...

Substrats commerciaux purifiés après réception : les monohalogénopyridines bromées et chlorées ainsi que la 2,6-dichloropyridine ont été distillées sur pastilles de potasse sous courant d'azote puis conservées dans un Schenk sous atmosphère inerte.

Substrats, ligands et complexes synthétisés au laboratoire : 2-iodopyridine, 7-chloro-4-iodoquinoléine, 4-bromo-7-chloroquinoléine, les acides boroniques, IMesHCl, IPrHCl, [PdallylCl]<sub>2</sub>, [PdallylIMesCl], [PdallylIPrCl], Pd(IPr)<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>{(R)-DAIPEN}{(R)-BINAP}], [RuCl<sub>2</sub>{(R)-DAIPEN}{(R)-TolBINAP}], [RuCl<sub>2</sub>{(R)-DAIPEN}{(R)-XylBINAP}] ont été préparés au laboratoire, leur synthèse sera détaillée par la suite.

### 1.2. Matériel expérimental.

La plupart des synthèses organiques et organométalliques ont été effectuées sous atmosphère inerte à l'aide d'une double rampe vide / azote. Celle-ci est constituée :

- d'une rampe à vide (0,1 mm Hg) reliée à une pompe à palettes
- d'un piège à solvant refroidi par Dewar d'azote liquide (protection de la pompe)
- d'une rampe alimentée en azote (pression d'1 bar)

Cette installation permet de placer nos réacteurs ou tubes de Schlenk utilisés au choix sous vide ou sous atmosphère inerte.

La verrerie utilisée pour les synthèses sous atmosphère contrôlée (tests catalytiques, synthèses de précurseurs catalytiques...) est stockée dans une étuve à 80°C et placée préalablement sous vide avant manipulation.

Les synthèses catalytiques sous pression ont été effectuées dans des autoclaves en acier inoxydable d'une capacité de 60 ou 120 mL (autoclave ENGINEERS). Le réacteur est muni des éléments suivants :

- une pastille de sécurité (pastille d'éclatement tarée à 200 bar)
- une prise d'échantillon
- une entrée pour l'introduction des gaz pouvant être reliée à un ballaste
- un orifice d'introduction des réactifs liquides
- un puit thermométrique
- un manomètre

Les tests catalytiques sous pression à température inférieure à 80°C (hydrogénation) sont réalisés dans des autoclaves à double enveloppe permettant la régulation de la température par bain d'eau thermostaté.

Pour les réactions effectuées à température supérieure à 80°C, des autoclaves classiques (sans double enveloppe) sont utilisés et chauffés par immersion dans un bain d'huile thermostaté à l'aide d'un thermocouple.

### 1.3. Techniques d'analyse

#### 1.3.1. La RMN.

Les spectres RMN ont été effectués à 25°C sur un spectromètre BRUCKER AV 300 muni d'une sonde multinoyaux. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) des signaux sont exprimés en ppm.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  (300,13 MHz) et RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\{^1\text{H}\}$  : découplé proton) (75,47 MHz) sont référencés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) en utilisant le signal résiduel de divers solvants deutériés comme référence interne.

Les spectres RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121,5 MHz) sont référencés par rapport à  $\text{H}_3\text{PO}_4$  à 85 % (référence externe).

Les analyses et les caractéristiques spectroscopiques sont présentées comme suit :

- RMN X (Y)  $\delta$  (ppm) où X est le noyau étudié et Y le solvant utilisé pour l'analyse.
- $\delta$  (m : multiplicité, nombre de noyau, J : constante de couplage (en Hz), attribution).

### 1.3.2. La 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 assisté par un gaz nébulisateur : 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.

Les spectres de masse GC-MS et HR-MS ont été réalisés sur un spectromètre JMS-700 (JEOL). Les spectres GC-MS ont été effectués par impact électronique (IE, 70 eV) en introduction directe et les spectres HR-MS par mode d'ionisation chimique ( $\text{CH}_4$ ) Les caractéristiques sont présentées de la manière suivante :

GC / MS : masse (ion fragment, intensité (%)).

HR / MS : m/z calculé pour  $[\text{M} + \text{H}]^+$  où M est la masse du produit analysé ; m/z trouvé expérimentalement.

### 1.3.3. Chromatographie

- Chromatographie sur couche mince et gel de silice

Les réactions de synthèse organique sont contrôlées par chromatographie sur couche mince. Les plaques utilisées sont de type Merck Silicagel 60 F<sub>254</sub> (MERCK).

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 $\mu\text{m}$ . Les éluants sont définis avec des compositions volumiques (volume:volume).

### • Chromatographie en phase gazeuse.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été effectuées sur un chromatographe CHROMPACK CP-9002, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme (température réglée à 250°C), d'un four à température programmable et relié à un intégrateur Chromjet (Spectra Physics).

Les échantillons classiques sont injectés sur un appareil muni d'une colonne CPSil-5B (25 m x 0,32 mm). Le gaz vecteur est l'azote. Programmes d'analyses :

- produits pyridiniques :  $T^{\circ}_{\text{initiale}} = 80^{\circ}\text{C}$ ,  $T^{\circ}_{\text{finale}} = 250^{\circ}\text{C}$ ,  $P = 0,3$  bar et  $\Delta T$  (montée en température) =  $10^{\circ} / \text{min}$  ;
- produits quinoléiques et dérivés dihalogénés :  $T^{\circ}_{\text{initiale}} = 150^{\circ}\text{C}$ ,  $T^{\circ}_{\text{finale}} = 250^{\circ}\text{C}$ ,  $P = 0,3$  bar et  $\Delta T$  (montée en température) =  $10^{\circ} / \text{min}$ .

### • 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, muni d'une colonne chirale de type Chiralcel OD (250 x 4,6 mm) ou Chiralpak AS (250 x 4,6 mm) et relié à un ordinateur doté du logiciel Chromquest. Le type de colonne et les conditions d'analyse sont précisés, dans chaque cas, sous sa description. Les solvants utilisés sont l'isopropanol et l'hexane achetés chez Scharlau en qualité HPLC.

#### 1.3.4. Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Kopfler.

## 2. Synthèses initiales.

La synthèse des composés suivants est déjà décrite dans la littérature. Les différentes analyses n'ont donc pas systématiquement été entreprises.

2.1. Substrats halogénés.

2.1.1. 2-Iodopyridine.<sup>135</sup>

Une solution de 22,5 mL d'acétonitrile contenant de la 2-chloropyridine (2,28 g – 20 mmol), du NaI anhydre (4,59 g – 31 mmol) et du chlorure d'acétyle (AcCl) (3 mL – 42 mmol) fraîchement distillé, est portée à reflux durant 24 heures. Une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 %) est ensuite ajoutée jusqu'à obtention d'un pH de 8. La solution est extraite trois fois au chloroforme. Les phases organiques sont lavées par NaHSO<sub>3aq</sub> puis par de l'eau salée. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation du solvant, le produit est séparé par chromatographie sur colonne – éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole (1 : 1). Le produit est récupéré sous forme d'un liquide jaune (m = 2,05 g – Rdt = 50 %). La réaction au stade du reflux, peut être suivie par CPG et des quantités de NaI – AcCl peuvent être ajoutées au milieu réactionnel pour améliorer la conversion de la 2-chloropyridine. La 2-iodopyridine peut ainsi être récupérée après traitement avec un rendement de 80 % (m = 3,32 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,28 (dd, 1 H, *J* = 5,31 et 1,56 Hz, H-6), 7,65 (d, 1 H, *J* = 7,75 Hz, H-3), 7,15-7,29 (m, 2 H, H-4 et H-5).

RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,1 (C-6), 138,0 (C-3), 135,4 (C-4), 123,3 (C-5), 118,5 (C-2).

HR-MS : m/z calculé pour C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>IN [M + H]<sup>+</sup> : 205,9467 ; trouvé : 205,9469.

2.1.2. 7-chloro-4-iodoquinoléine.<sup>206</sup>

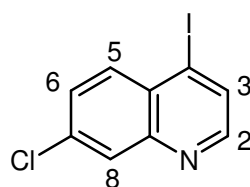
A 43 mL d'une solution de HI à 47 % en masse est ajouté 5 g de 4,7-dichloroquinoléine. Le mélange obtenu est chauffé à 130°C pendant 5 heures, puis refroidi et versé dans 60 mL d'un mélange eau/glace. La solution est rendue basique à l'aide d'une solution de soude 10 N, puis extraite à l'aide de chloroforme (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement avec de l'eau (150 mL), une solution de thiosulfate de sodium à 10% (150 mL) et enfin avec de l'eau salée (150 mL). Elles sont séchées avec MgSO<sub>4</sub>, puis évaporées à l'évaporateur rotatif. On obtient un solide jaunâtre.

F : 120-122°C.

Rdt : 66 % ; m = 4,82 g

---

<sup>206</sup> *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3166.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,42 (d, 1 H,  $J = 4,6$  Hz, H-2), 8,02 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H-8), 8,10 (d, 1 H,  $J = 4,65$  Hz, H-3), 7,92 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz, H-5), 7,53 (dd, 1 H,  $J = 9$  et 2,2 Hz, H-6)

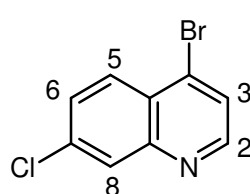
RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 150,7, 148,1, 136,5, 133,1, 132,7, 129,1, 129,0, 128,8, 111,5.

### 2.1.3. 4-bromo-7-chloroquinoléine.<sup>207</sup>

9,9 g de 4,7-dichloroquinoléine (50 mmol), 13 mL de bromotriméthylsilane (0,1 mol) et 50 mL de propionitrile sont chauffés à reflux (100°C) pendant 5 heures, l'évolution de la réaction est suivie en CPG. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 50 mL d'une solution de soude de concentration 2 M à laquelle sont ajoutés environ 50 g de glace. La phase aqueuse est extraite minutieusement à l'aide d'éther diéthylique (3 x 50 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 50 mL), puis à l'eau salée (50 mL), avant d'être séchée avec  $\text{MgSO}_4$ . Les solvants sont évaporés et les cristaux blancs obtenus sont recristallisés dans l'hexane.

F : 102-103°C.

Rdt : 80 % ; m = 9,7 g



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,67 (d, 1 H,  $J = 4,1$  Hz, H-2), 8,15 (dd, 1 H,  $J = 9,0$  et 1,5 Hz, H-5), 8,10 (s, 1H, H-8), 7,69 (d, 1 H,  $J = 4,65$  Hz, H-3), 7,59 (dd, 1 H,  $J = 9$  et 2 Hz, H-6)

RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 150,8, 149,1, 136,5, 134,0, 128,8, 128,7, 128,6, 128,2, 126,4, 125,5, 125,2.

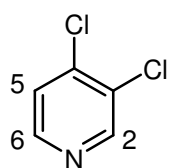
### 2.1.4. 3,4-dichloropyridine.<sup>98</sup>

A -75°C, 14 mL de diisopropylamine (10 g, 0,10 mol) et 9,4 mL de 3-chloropyridine (11 g, 0,10 mol) sont successivement ajoutés à du butyllithium (0,10 mol) dans 200 mL d'un mélange THF / Hexane (7 / 3). Après 2 heures à -75°C, 12 mL de 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane (19 g, 0,10 mol) sont ajoutés toujours à la même température pendant 1 h. La distillation du mélange réactionnel permet d'obtenir un liquide visqueux qui cristallise sous forme d'aiguilles au congélateur (-18°C).

<sup>207</sup> *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4181.

F : 22-23°C

Rdt : 76 % ; m = 11,2 g



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,55 (s, 1 H, H-2), 8,41 (d, 1 H, *J* = 5,4, H-6), 7,43 (d, 1 H, *J* = 5,4 Hz, H-5).

RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 150,2 (C-2), 148,1 (C-6), 141,9 (C-4), 130,7 (C-3), 125,1 (C-5).

## 2.2. Synthèses des acides boroniques.

### 2.2.1. Via le lithien.

L'exemple décrit ici pour l'acide ferrocénylboronique est également applicable pour l'acide furanylboronique.

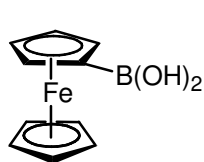
Le ferrocène (2,5 g, 13,5 mmol) et le *t*-BuOK (189,3 mg, 1,69 mmol) sont dissous dans 100 mL de THF anhydre sous atmosphère inerte d'azote. Le mélange est refroidi à -78°C à l'aide d'un bain d'acétone saturé de carboglace. Le *t*-BuLi (9 mL, 13,5 mmol) est additionné goutte à goutte par l'intermédiaire d'une seringue, la solution est laissée sous agitation pendant 1 heure. L'ester de *tri*-isopropyle borate (2,1 mL, 9 mmol) est ajouté à la seringue suivi de l'addition de 20 mL de THF. La solution est maintenue à -78 °C pendant 2 heures. On laisse revenir à température ambiante durant 3 heures.

70 mL d'éther éthylique sont ajoutés au mélange puis la réaction est hydrolysée avec 50 mL d'eau. Après décantation, la phase organique est extraite, la phase aqueuse est saturée en NaCl puis lavée à l'AcOEt jusqu'à l'obtention d'une phase organique incolore. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées avec MgSO<sub>4</sub>, avant d'être concentrées à l'évaporateur rotatif (30°C maximum).

2 g du brut réactionnel sont solubilisés dans 50 mL de dichlorométhane, puis quelques grammes de silice sont ajoutés. Le tout est évaporé et la silice est déposée sur une large colonne de silice, l'éluant utilisé est éther de pétrole / éther éthylique (9/1). L'ordre de passage des différents produits formés est le suivant : ferrocène, acide ferrocénylborinique et enfin acide ferrocénylboronique.

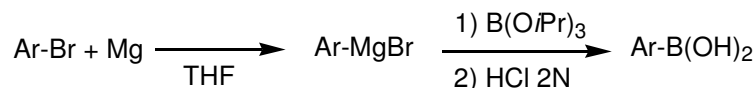
Rdt : 80 % ; m = 2,38 g





RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4,69 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,19 (s, 5 H, Cp)

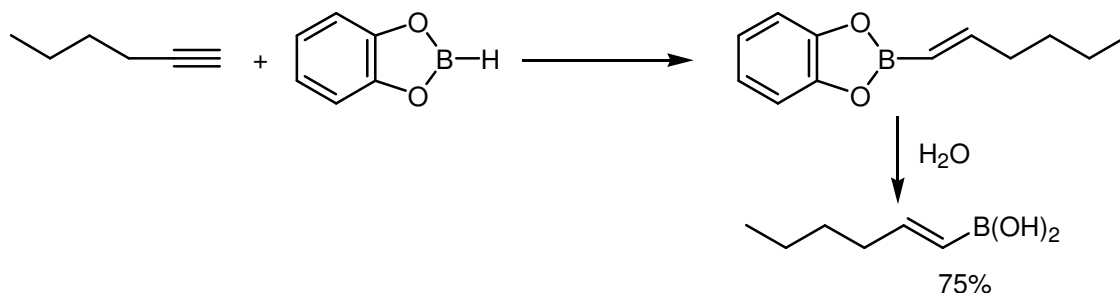
### 2.2.2. Via le magnésien.



Le mode opératoire décrit ci dessous est applicable pour la synthèse des acides boroniques suivant : *p*tolylboronique, *o*tolylboronique, *p*chlorophényl, *m*étachlorophényl et paraméthoxyphényl

0,24 g de magnésium (10,0 mmol) et 20 mL de THF sont placés dans un ballon bicol sous azote, auquel sont ajoutées quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane. L'halogénure d'aryle est ensuite ajouté goutte à goutte à l'aide d'une canule à 0°C. 2,8 mL de triisopropylborate sont additionnés, et la température est maintenue à 0°C pendant environ 3 h. Une hydrolyse est ensuite effectuée à l'aide de 20 mL d'une solution d'HCl (2N). L'acide boronique est extrait à l'aide de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrées à l'aide d'un évaporateur rotatif.

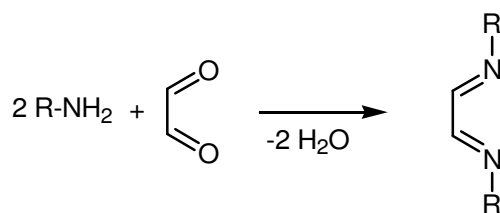
### 2.2.3. Via hydroboration.



10 mmol d'hex-5-yn-1-yl, et 10 mmol de catécholborane sont placés dans 10 mL de THF dans un ballon sous azote à 70°C. Le suivi de la réaction est effectué par CPG. L'acide boronique est ensuite obtenu par hydrolyse du milieu réactionnel dans l'eau. L'extraction de l'acide boronique est effectuée à l'aide de dichlorométhane. Le solvant est séché puis évaporé (rdt = 75 %).<sup>102</sup>

## 2.3. Sels d'imidazolium.

## 2.3.1. Formation de la diimine.



a) R = 1-(2,4,6-triméthylphényle)

b) R = 1-(2,6-diisopropylphényle)

Dans un ballon bicol de 250 mL mis sous azote après trois cycles vide / azote sont introduits 3,76 mL 2,6-diisopropylaniline (20 mmol) et 12 mL *n*-Propanol sous courant d'azote. 4 mL *n*-propanol, 2 mL d'eau distillée et 1,15 mL de glyoxal (10 mmol) sont placés dans un Schlenk sous courant azote. La dernière solution est ajoutée au ballon bicol en utilisant une canule, puis agitée pendant 16 heures à température ambiante. Finalement, la solution est filtrée, lavée avec de l'eau distillée. Le produit obtenu est séché. Rendement = 80 %.<sup>67b</sup>

a) 1,2-bis(2,4,6-triméthylphényl)diiminoéthane

F : 157-158°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 2,17 (s, 12 H, ortho-CH<sub>3</sub>), 2,31 (s, 6 H, para-CH<sub>3</sub>), 6,92 (s, 4 H méta-CH), 8,11 (s, 2 H, CH)

RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 18,2 (ortho-CH<sub>3</sub>), 20,8 (para-CH<sub>3</sub>), 126,5 (ortho-C), 129,0 (méta-C), 134,3 (para-C), 147,4 (ipso-C), 163,5 (HC=N).

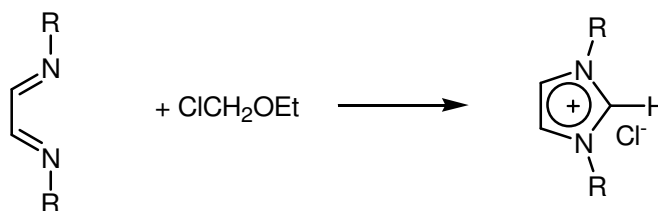
b) 1,2-bis(2,6-diisopropylphényl)diiminoéthane

F : 71-73°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,21 (d, 24 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 6,9 Hz), 2,94 (sept., 4 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 6,9 Hz), 7,1-7,25 (m, 12 H, aryl CH), 8,11 (s, 2 H, CH)

RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 22,4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28,1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 123,1 (méta-C), 125,1 (para-C), 136,6 (ortho-C), 148,0 (ipso-C), 163,0 (HC=N).

## 2.3.2. Synthèse du sel d'imidazolium.



a) R = 1-(2,4,6-triméthylphényle)

b) R = 1-(2,6-diisopropylphényle)

1,5 mL chlorométhyléthyléther (16,2 mmol) et 10 mL de THF distillé sont introduits dans un ballon sous courant d'azote.

Dans un Schlenk mis sous azote après trois cycles vide / azote sont placés 4,73 g diimine (16,2 mmol) (obtenus lors de la première étape) et 10 ml du THF distillé.

La première solution est ajoutée au Schlenk sous courant azote. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 5 jours.

Rendement = 50 %<sup>67b</sup>

a) F : 350-352°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 2,06 (s, 12 H, ortho-CH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 6 H, para-CH<sub>3</sub>), 6,98 (s, 4 H, méta-CH), 7,65 (s, 2 H, im-H<sup>4,5</sup>), 10,61 (s, 1 H, im-H).

RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 17,6 (ortho-C), 21,1 (para-C), 124,6 (im-C<sup>4,5</sup>), 129,9 (méta-C), 130,6 (ipso-C), 134,1 (ortho-C), 139,4 (para-C), 141,3 (im-C).

b) F : 255°C

RMN <sup>1</sup>H (dmsO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,25 (d, 12 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J = 6,9 Hz), 1,36 (d, 12 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J = 6,9 Hz), 3,09 (sept, 4 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J = 6,9 Hz), 4,41 (s, 4 H, im-H<sup>4,5</sup>), 7,3-7,6 (m, 6 H, aryl C-H), 9,63 (s, 1 H, im-H)

## 2.4. Précurseurs Catalytiques.

### 2.4.1. Synthèse de $\{Pd[P(o-Tol)_3]_2\}$ .

A 500 mg de  $Pd(dba)_2$  (0,87 mmol) dans 60 mL de benzène sont ajoutés 2,10g de tri-*o*-tolylphosphine (6,90 mmol) dans 60 mL de benzène. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 h. La solution brunâtre est filtrée sur célite, le solvant est ensuite évaporé. Le solide jaune-orangé résultant précipite dans 150 mL de diéther. Cette solution est placée à  $-30^\circ C$  pendant 10 h pour compléter la précipitation du complexe jaune sous forme d'une poudre fine (70 – 80 %). La recristallisation est effectuée en présence d'un excès de phosphine dans un mélange benzène / éther.

RMN  $^1H$  ( $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) = 6,98 (m, 18 H), 6,77 (m, 6 H), 2,92 (s, 18 H).

RMN  $^{31}P\{^1H\}$  ( $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) = -6,72 (s).

### 2.4.2. Synthèse de $Pd(IPr)_2$

Bis(tri-orthotolylphosphine)palladium(0) (1000 mg, 1,40 mmol) est placé dans une suspension de 20 mL de toluène sous azote. A cette solution, est ajoutée une solution contenant 1,3-di(2,6-diisopropylphényl)imidazolin-2-ylidene (3,00 mmol) dans 20 mL de toluène. La solution s'éclaircit dans les 10 min suivant l'addition et est agitée à température ambiante pour 1 heure supplémentaire. Le solvant est ensuite évaporé sans chauffer et le solide obtenu est rincé 3 fois avec 25 mL d'hexane froid pour éliminer l'excès de  $P(o-Tol)_3$ . Après séchage, le solide jaune clair, est obtenu avec un rendement de 50 %.

RMN  $^1H$  ( $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) = 7,30 (4 H, s, arom.), 7,18 (8 H + solvant, m, arom.), 6,60 (s, 4 H, CH), 2,95 (m, 8 H), 1,29 (d, 24 H,  $J = 6,6$  Hz,  $CH_3$ ), 1,18 (d, 24 H,  $J = 6,8$  Hz).

RMN  $^{13}C$  ( $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) = n.d. ( $Pd-CN_2$ ), 146,6, 139,2, 129,4, 128,7, 128,6, 128,4, 128,2, 128,1, 127,9, 127,5, 124,1, 121,9, 29,1, 25,1, 24,0.

MS (EI) :  $m/z = 883$  ( $M^+$ , 16), 389 ( $M^+ - NHC - Pd$ , 100), 186 (42).

### 2.4.3. Synthèse de $[PdClallyl]_2$

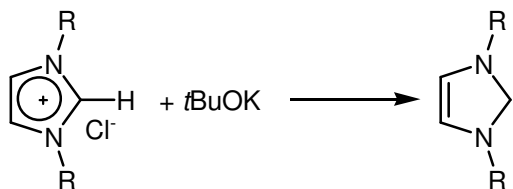
Dans un bicol équipé d'un réfrigérant muni d'un bulleur sont placés 2,21 g de  $PdCl_2$  (12,5 mmol) et 1,46 g de NaCl (25 mmol), puis 10 mL d'eau distillée et dégazée. La solution est agitée

pendant 15 min puis 30 mL de MeOH sont ajoutés, suivi de 3,2 mL de chlorure d'allyl (33,5 mmol). Le montage est ensuite placé sous CO. La solution rouge brique passe au jaune en 1 heure. Le montage est ensuite mis sous azote puis la solution est versée dans 150 mL d'eau distillée. Le complexe est extrait au CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 mL) puis séché sur CaCl<sub>2</sub>. Le CaCl<sub>2</sub> restant est filtré et le solvant évaporé sous vide. Le solide jaune est récupéré (2,28 g, 97,3 % de rendement).<sup>208</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 5,45 (m, 1 H, CH), 4,10 (2 H, d, *syn* CH<sub>2</sub>, J = 6,7 Hz), 3,03 (2 H, d, *trans* CH<sub>2</sub>, J = 12,1 Hz).

#### 2.4.4. Synthèse de [PdClallylNHC].

Déprotonation du sel d'imidazolium



a) R = 1-(2,4,6-triméthylphényle)

b) R = 1-(2,6-diisopropylphényle)

0,5 g de sel d'imidazolium (1,18 mmol) et 0,1587 g du *t*-BuOK (1,416 mmol) sont introduits dans un Schlenk préalablement mis sous azote après trois cycles vide / azote. 30 mL de THF distillé sont ajoutés sous courant d'azote, avant de laisser sous agitation pendant 5 heures à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé, le produit obtenu est lavé avec du toluène puis passé sur une colonne de célite. Enfin, le toluène est évaporé.

Rendement = 99 %

a) T° = 152 °C<sup>67a</sup>

RMN <sup>1</sup>H (thd-*d*<sub>8</sub>) δ (ppm) = 2,02 (s, 12 H, ortho-CH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 6 H, para-CH<sub>3</sub>), 6,94 (s, 4 H, méta-CH), 7,04 (s, 2 H, im-H<sup>4,5</sup>).

RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (thd-*d*<sub>8</sub>) δ (ppm) = 18,0 (ortho-C), 21,0 (para-C), 121,3 (im-C<sup>4,5</sup>), 129,7 (méta-C), 135,7 (ortho-C), 137,6 (para-C), 139,7 (ipso-C), 219,7 (im-C<sup>2</sup>).

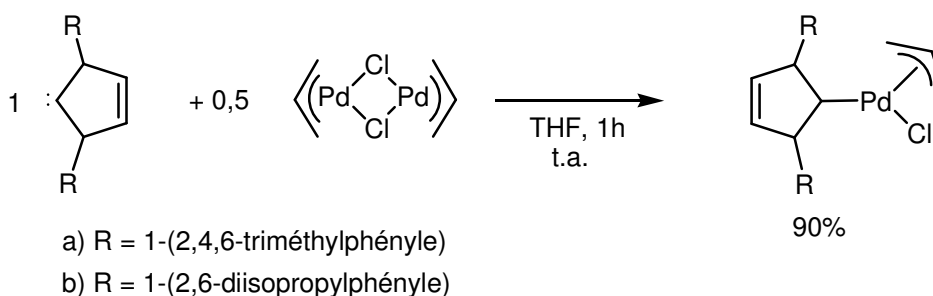
<sup>208</sup> Y. Tatsuno, T. Yoshida, S. Otsuka, Inorganic Synthesis vol. 28, *Reagents for Transition Metal Complex and Organometallic Syntheses* p 343.

b)  $T^{\circ} = 216-217^{\circ}\text{C}$  <sup>67b</sup>

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,18 (d, 12 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 6,9$  Hz), 1,28 (d, 12 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 6,9$  Hz), 2,96 (sept, 4 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 6,9$  Hz), 6,58 (s, 2 H, im- $\text{H}^{4,5}$ ), 7,18 (d, 4 H,  $J = 7,5$  Hz, méta-CH), 7,29 (t, 2 H,  $J = 7,5$  Hz, para-CH).

RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 23,6 ( $\text{CH}_3$ ), 24,8 ( $\text{CH}_3$ ), 28,7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 121,5 (im- $\text{C}^{4,5}$ ), 123,6 (méta-C), 129,0 (para-C), 139,0 (ipso-C), 146,2 (ortho-C), 220,6 (im- $\text{C}^2$ ).

### Formation du complexe de Palladium



Rendement = 75 %

271,6 mg de IPr (0,7 mmol) et 128,0 mg de  $[\text{PdallylCl}]_2$  (0,35 mmol) sont placés dans un Schlenk sous azote. 20mL de THF distillés sont ajoutés à l'aide d'une seringue et la solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et 40 mL d'hexane anhydre sont ajoutés pour triturer le produit qui est ensuite filtré à l'air et lavé à l'hexane.<sup>209</sup>

Rendement = 90 %

a) RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,78 (m, 1 H), 2,07 (s, 6 H, para- $\text{CH}_3$ ), 2,24 (s, 12 H, ortho- $\text{CH}_3$ ), 2,69 (d, 1 H, CH allyl trans,  $J = 13,4$  Hz), 3,06 (m, 1 H), 3,70 (d, 1 H, CHH allyl cis,  $J = 7,3$  Hz), 4,50 (m, 1 H, CH allyl), 6,26 (s, 2 H, im- $\text{CH}^{4,5}$ ), 6,76 (s, 4 H, CH aro.).

RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 18,9, 21,4, 49,1, 72,0, 114,1, 123,1, 129,6, 136,2, 136,3, 136,9, 139,1, 185,4.

b) RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,06-1,11 (m, 12 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,44-1,49 (m, 12 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,64 (d, 1 H, CH allyl trans,  $J = 11,9$  Hz), 2,72 (d, 1 H, CH allyl trans,  $J = 13,2$  Hz), 3,04 (d, 1 H, CHH allyl cis,  $J = 6,3$  Hz), 3,15 (m, 2 H, CH iso-prop), 3,45 (m, 2

<sup>209</sup> M. S. Viciu, R. F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens, S. P. Nolan *Organometallics* **2002**, 21, 5470.

H, CH iso-prop), 3,80 (d, 1 H, CHH allyl cis,  $J = 5,6$  Hz), 4,45 (m, 1 H, CH allyl), 6,67 (s, 2 H, im-CH<sup>4,5</sup>), 7,13-7,26 (m, 6 H, CH aro.)

RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 23,4, 23,5, 26,3, 26,9, 29,1, 29,2, 49,6, 72,1, 114,1, 124,4, 124,5, 124,6, 130,5, 136,9, 146,8, 147,0, 188,6.

#### 2.4.5. Synthèse des catalyseurs d'hydrogénation.

La synthèse est décrite dans le cas du catalyseur *trans*-RuCl<sub>2</sub>[(*R*)-XylBinap][(*R*)-Daipen], mais est identique avec les autres diphosphines.<sup>177</sup>

Dans un Schlenk d'environ 20 mL, sont placés [RuCl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>]<sub>2</sub> (0,068 mmol, 34 mg) et la (*R*)-XylBinap (0,136 mmol, 100 mg) qui sont mis sous azote (3 cycles vides / azote). 3 mL de DMF dégazé sont ajoutés au mélange. La solution est de nouveau dégazée en faisant 3 cycles vides / azote, puis chauffée à 100°C pendant 10 min sous agitation. La solution devient brune-rougeâtre. Après retour à température ambiante, la (*R*)-DAIPEN (0,136 mmol, 42,8 mg) est ajoutée et le mélange est agité pendant 6 h à température ambiante. Le DMF est évaporé en prenant soin de ne pas trop chauffer la solution, d'abord à 25°C sous 1 mm Hg puis à 50°C. 4 mL d'éther sont ajoutés. Enfin la solution est filtrée sur une petite colonne de silice. La majeure partie du solvant est évaporée. Ensuite de l'hexane est ajouté pour faire précipiter le catalyseur. (m = 130 mg, Rdt. = 80 %).

• *trans*-RuCl<sub>2</sub>[(*R*)-XylBinap][(*R*)-Daipen] :

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = -0,08 (d, 3 H,  $J = 6,6$  Hz, CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)CH), 0,61 (d, 3 H,  $J = 6,1$  Hz, CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)CH), 1,73 (s, 6 + 1 H, 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>P et (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1,76 (s, 6 H, 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>P), 1,96 (s, 6 H, 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>P), 2,14 (s, 6 H, 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>P), 2,80 (m, 1 H, NHHCH), 3,00 (m, 1 H, NHHCH), 3,18 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3,80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3,70 (m, 1 H, NHC(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), 4,40 (m, 1 H, NHC(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), 5,10 (d, 1 H,  $J = 15,2$  Hz, NH<sub>2</sub>CH), 5,90 – 9,00 (m, 32 H, arom.)

RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 45,0 (d,  $J = 34,9$  Hz), 46,7 (d,  $J = 39,2$  Hz)

• *trans*-RuCl<sub>2</sub>[(*R*)-TolBinap][(R)-Daipen] :

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) = -0,08 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)CH), 0,67 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)CH), 1,66 (s, 3 H, *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>P et (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1,70 (s, 3 H, *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>P), 1,72 (m, 1 Hn (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1,99 (s, 3 H, *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>P), 2,00 (s, 3 H, *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>P), 2,9 (m, 1 H, NHH((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)CH), 3,10 (m, 1 H, NHH((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)CH), 3,18 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3,40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3,80 (m, 1 H, NHH(*p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>C), 4,40 (m, 1 H, NHH(*p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>C), 5,15 (m, 1 H, NH<sub>2</sub>CH), 6,20 – 8,20 (m, 30 H, arom.)

RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) = 45,9 (d, *J* = 37,1 Hz), 47,6 (d, *J* = 38,6 Hz)

• *trans*-RuCl<sub>2</sub>[(*R*)-Binap][(R)-Daipen] :

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) = -0,12 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>), 0,54 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1,70 (m, 1 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 2,75 (m, 1 H, NHH((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)CH), 3,05 (m, 1 H, NHH((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)CH), 3,12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3,31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3,80 (m, 1 H, NHH(*p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>C), 4,40 (m, 1 H, NHH(*p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>C), 5,05 (m, 1 H, NH<sub>2</sub>CH), 6,20 – 8,20 (m, 40 H, arom.)

RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) = 47,9 (d, *J* = 37,1 Hz), 48,9 (d, *J* = 37,1 Hz)

### 3. Carbonylation.

#### 3.1. Réaction et traitement.

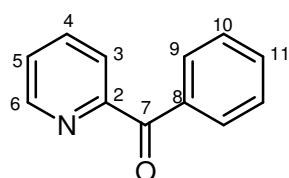
Le mode opératoire suivant est applicable, après ajustement des quantités et des conditions expérimentales selon la réaction, à tous les substrats monochlorés ou dichlorés utilisés durant cette étude.

Tous les composés solides sont introduits dans l'autoclave à l'exception de l'acide boronique avant d'être purgés par des cycles vide azote. Les composés liquides (substrat) et le solvant, sont passés sur une colonne d'alumine activée, puis sont dégazés par congélation sous azote/décongélation sous vide (3 cycles) avant d'être rassemblés et introduits dans le réacteur, à titre d'exemple voici la procédure appliquée lors du couplage carbonylant de la 2-Chloropyridine :



1,3 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4 mmol), 40,9 mg de sel de chloro-1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène (0,12 mmol) et 13,5 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  sont introduits dans l'autoclave muni d'un barreau aimanté. Ce dernier est scellé et purgé par plusieurs cycles vide azote avant d'être finalement laissé sous atmosphère d'azote. 200  $\mu\text{L}$  de 2-chloropyridine (2,1 mmol) sont dissous dans le 1,4-dioxane, puis transférées dans le réacteur qui est ensuite placé dans un bain d'huile à la température de  $80^\circ\text{C}$  pendant une heure, puis refroidi à température ambiante. L'acide phényle boronique est dissous dans le 1,4-dioxane, dégazé par trois cycles successifs de congélation/décongélation sous vide, avant d'être introduit, à l'aide d'un tube de transfert, dans l'autoclave. Le réacteur est pressurisé à 50 bars et porté à la température de  $140^\circ\text{C}$ . L'évolution de la réaction est suivie par analyse chromatographique d'échantillons prélevés à intervalles réguliers. En fin de réaction, l'autoclave est refroidi à température ambiante. Les gaz sont évacués sous la hotte et le mélange final est analysé en CPG. La solution brute finale est filtrée ; le précipité résultant (carbonate) est lavé avec de l'éther (4 x 10 mL). La solution brute et la phase étherée sont évaporées à l'évaporateur rotatif. Le produit est solubilisé dans 20 mL d'éther puis lavé par 3 x 20 mL d'eau salée et la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Le solvant est évaporé et le mélange obtenu est placé sous vide pour éliminer les traces résiduelles de solvant. La masse est pesée et le rendement combiné de la réaction en cétone (couplage carbonylant) et biaryle (couplage direct) est ainsi déterminé. A partir de ce mélange prétraité, le produit est solubilisé dans un minimum d'éther avant d'être séparé et purifié sur colonne (éluants : AcOEt / Heptane (1:1)). La masse en cétone, alors récupérée après évaporation des solvants d'éluant permet de calculer le rendement isolé en couplage carbonylant de la réaction ( $m = 307 \text{ mg} - \text{Rdt} = 80 \%$ ).

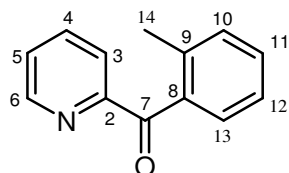
### 3.2. Caractéristiques des produits de réaction.



2-benzoylpyridine : solide blanc

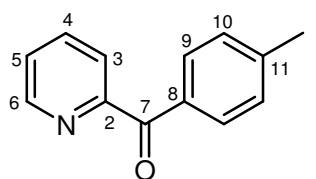
- F :  $42^\circ\text{C}$
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,70 (d, 1 H,  $J = 4,4 \text{ Hz}$ , H-6), 8,04 (d, 1 H,  $J = 7,6 \text{ Hz}$ , H-3), 8,01 (d, 2 H,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , H-9), 7,86 (td, 1 H,  $J = 7,6$  et  $1,7 \text{ Hz}$ , H-4), 7,56 (t, 1 H,  $J = 7,6 \text{ Hz}$ , H-11), 7,49-7,44 (m, 3 H, H-5 et H-10).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 193,9 (CO), 155,3 (C-2), 148,6 (C-6), 137,1 (C-4), 136,2 (C-8), 132,9 (C-11), 131,0 (C-9), 128,2 (C-10), 126,2 (C-5), 124,6 (C-3).

- MS (EI) :  $m/z = 183$  ( $M^+$ , 38), 182 (62), 155 ( $M^+ - CO$ , 92), 154 (42), 127 (6), 106 ( $M^+ - Ph$ , 10), 105 ( $M^+ - Py$ , 90), 78 ( $Py^+$ , 28), 77 ( $Ph^+$ , 100), 52 (18), 51 ( $C_4H_3^+$ , 76), 50 (28).
- HR-MS:  $m/z$  calculé pour  $C_{12}H_{10}NO$  [ $M + H$ ] $^+$ : 184,0762; trouvé: 184,0768.



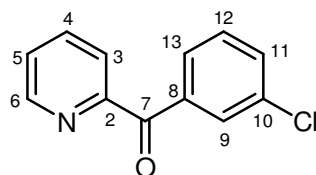
*o*-tolyl-2-pyridylméthanone : solide jaunâtre

- RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,67 (d, 1 H,  $J = 4,2$  Hz, H-6), 8,05 (d, 1 H,  $J = 7,8$  Hz, H-3), 7,84 (td, 1 H,  $J = 7,8$  et 1,5 Hz, H-4), 7,21-7,45 (m, 5 H, H-5, H-10, H-11, H-12 et H-13), 2,37 (s, 3H, H-14).
- RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 197,3 (CO), 154,9 (C-2), 149,1 (C-6), 137,7 (C-8), 137,3 (C-9), 136,9 (C-4), 131,0 (C-11), 130,9 (C-13), 129,9 (C-10), 126,4 (C-5), 125,0 (C-12), 124,0 (C-3), 20,4 (C-14).
- MS (EI) :  $m/z = 197$  ( $M^+$ , 9), 182 ( $M^+ - CH_3$ , 13), 168 (100), 119 ( $M^+ - Py$ , 8), 91 ( $Tol^+$ , 22), 78 ( $Py^+$ , 2), 51 ( $C_4H_3^+$ , 3).



*p*-tolyl-2-pyridylméthanone : solide jaunâtre

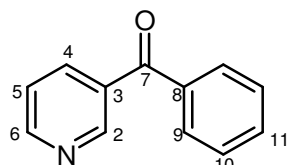
- RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,68 (d, 1 H,  $J = 3$  Hz, H-6), 7,98-7,81 (m, 4 H, H-3, H-9, H-4 et H-13), 7,40 (t, 1 H,  $J = 7,2$  Hz, H-5), 7,24 (d, 2 H,  $J = 11,9$  Hz, H-10 et H-12), 2,40 (s, 3 H, H-14).
- RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 193,4 (C-7), 152,2 (C-2), 148,3 (C-6), 143,6 (C-11), 136,8 (C-4), 133,4 (C-8), 130,9 (C-9), 128,7 (C-10), 125,8 (C-5), 124,3 (C-3), 21,6 (C-14).
- MS (EI) :  $m/z = 197$  ( $M^+$ , 29), 182 ( $M^+ - CH_3$ , 46), 169 ( $M^+ - CO$ , 100), 119 (44), 91 ( $Tol^+$ , 65), 78 ( $Py^+$ , 3), 51 ( $C_4H_3^+$ , 6).



*m*-chlorophényl-2-pyridylméthanone : huile jaune

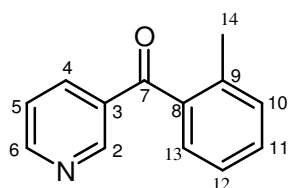
- RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,70 (d, 1 H,  $J = 4,2$  Hz, H-6), 8,03-8,06 (m, 2 H, H-3 et H-9), 7,85-7,97 (m, 2 H, H-4 et H-13), 7,48-7,56 (m, 2 H, H-5, H-11), 7,41 (t, 1 H,  $J = 7,8$  Hz, H-12).
- RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 192,3 (C-7), 154,3, 148,6, 137,8, 137,2, 134,2, 132,7, 130,9, 129,4, 129,1, 126,5, 124,7.

- MS (EI) :  $m/z = 217$  ( $M^+$ , 24), 189 ( $M^+ - CO$ , 100), 182 ( $M^+ - Cl$ , 31), 154 ( $M^+ - CO - Cl$ , 75), 139 ( $M^+ - Py$ , 31), 111 ( $PhCl^+$ , 45), 78 ( $Py^+$ , 5), 77 ( $Ph^+$ , 3), 75 (32), 51 ( $C_4H_3^+$ , 10).



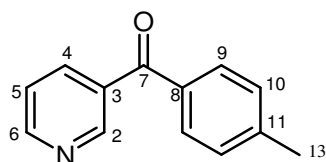
3-benzoylpyridine : solide blanc

- F : 40°C
- RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9,01 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz, H-2), 8,85 (dd, 1H,  $J = 5,0$  et 2,0 Hz, H-6), 8,15 (dt, 1 H,  $J = 8,0$  et 2,0 Hz, H-4), 7,84 (d, 2 H,  $J = 7,5$  Hz, H-9), 7,75 (dd, 1 H,  $J = 8,0$  et 5,0 Hz, H-5), 7,35-7,75 (m, 3 H, H-10 et H-11).
- RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 194,8 (C-7), 152,8 (C-2), 151,0 (C-6), 137,1 (C-4), 136,6 (C-8), 133,1 (C-11), 129,9 (C-9), 128,5 (C-10), 128,4 (C-3), 123,3 (C-5).
- MS (EI) :  $m/z = 183$  ( $M^+$ , 96), 182 (48), 155 ( $M^+ - CO$ , 8), 154 (10), 127 (5), 106 ( $M^+ - Ph$ , 40), 105 ( $M^+ - Py$ , 100), 78 ( $Py^+$ , 56), 77 ( $Ph^+$ , 84), 63 (2), 51 ( $C_4H_3^+$ , 78).
- HR-MS:  $m/z$  calculé pour  $C_{12}H_{10}NO$  [ $M + H$ ] $^+$ : 184,0762; trouvé : 184,0766.



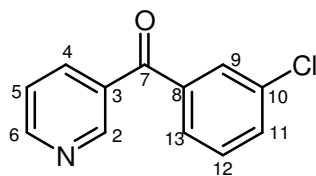
*o*-tolyl-3-pyridylméthanone : huile jaune

- RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,89 (s, 1 H, H-2), 8,72 (t, 1 H,  $J = 3,4$  Hz, H-6), 8,05 (d, 1 H,  $J = 7,8$  Hz, H-4), 7,34-7,39, (m, 2 H), 7,18-7,29 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H, H14).
- RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 196,4 (C-7), 152,9, 151,0, 136,9, 136,8, 136,7, 132,9, 131,0, 130,7, 128,6, 125,1, 123,1, 19,8 (C-14).
- MS (EI) :  $m/z = 197$  ( $M^+$ , 27), 168 (30), 119 ( $M^+ - Py$ , 10), 91 ( $Tol^+$ , 26), 78 ( $Py^+$ , 6), 51 ( $C_4H_3^+$ , 5).



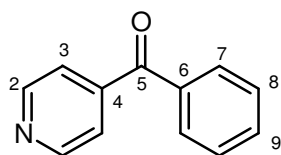
*p*-tolyl-3-pyridylméthanone : solide blanc

- RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,96 (s, 1 H, H-2), 8,78 (d, 1 H,  $J = 3$  Hz, H-6), 8,08 (d, 1 H,  $J = 6,7$  Hz), 7,69 (d, 2 H,  $J = 7,5$  Hz), 7,42 (d, 1 H,  $J = 4,8$  Hz), 7,28 (d, 2 H,  $J = 7,3$  Hz), 2,43 (s, 3 H, H-14).
- RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 194,4 (C-7), 152,4, 150,6, 144,1, 137,1, 134,0, 130,2, 129,2, 123,3, 21,6 (C-14).
- MS (EI) :  $m/z = 197$  ( $M^+$ , 67), 182 ( $M^+ - CH_3$ , 100), 119 ( $M^+ - Py$ , 51), 91 ( $Tol^+$ , 52), 78 ( $Py^+$ , 8), 51 ( $C_4H_3^+$ , 7).



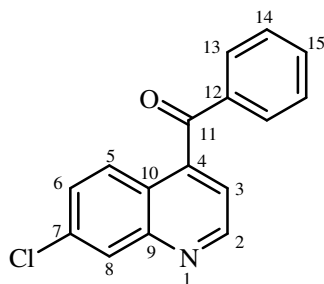
*m*-chlorophényl-3-pyridylméthanone: huile jaune

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,96 (s, 1 H, H-2), 8,80 (d, 1 H,  $J = 3,7$  Hz, H-6), 8,08 (d, 2 H,  $J = 7,8$  Hz), 7,75 (s, 1 H, H-9), 7,51-7,64 (m, 2 H), 7,39-7,47 (m, 2 H).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 193,2 (C-7), 152,8, 150,5, 138,1, 137,3, 134,9, 133,0, 132,6, 129,9, 129,7, 128,0, 123,5.
- MS (EI) :  $m/z = 217$  ( $\text{M}^+$ , 2), 182 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 100), 139 ( $\text{M}^+ - \text{Py}$ , 21), 111 ( $\text{PhCl}^+$ , 18), 106 ( $\text{M}^+ - \text{PhCl}$ , 6), 78 ( $\text{Py}^+$ , 10), 51 ( $\text{C}_4\text{H}_3^+$ , 7).



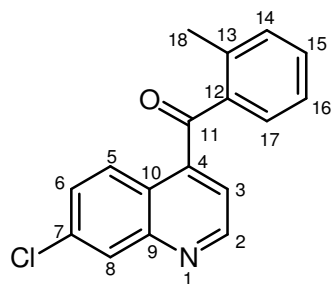
4-benzoylpyridine : solide blanc

- F : 70°C
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,81 (d, 2 H,  $J = 3,9$  Hz, H-2), 7,78 (d, 2 H,  $J = 7,3$  Hz, H-7), 7,49-7,67 (m, 5 H,  $J = 7,3$  Hz, H-3, H-8 et H-9).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 195,1 (CO), 150,3 (C-2), 144,3 (C-4), 135,8 (C-6), 133,5 (C-9), 130,1 (C-7), 128,6 (C-8), 122,9 (C-3).
- MS (EI) :  $m/z = 183$  ( $\text{M}^+$ , 34), 106 ( $\text{M}^+ - \text{Ph}$ , 10), 105 ( $\text{M}^+ - \text{Py}$ , 100), 78 ( $\text{Py}^+$ , 12), 77 ( $\text{Ph}^+$ , 52), 51 ( $\text{C}_4\text{H}_3^+$ , 38).
- HR-MS:  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 184,0762; trouvé : 184,0767.



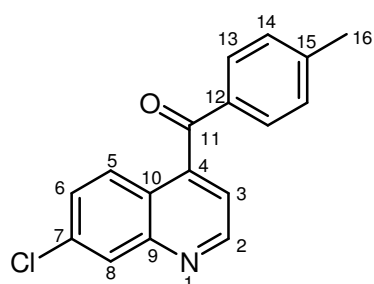
Phényl-4(7-chloroquinolyl)méthanone : solide blanc

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9,01 (d, 1 H,  $J = 4,4$  Hz, H-2), 8,19 (d, 1 H,  $J = 1,95$  Hz, H-5), 7,84 (d, 2 H,  $J = 7,3$  Hz, H-13), 7,82 (s, 1 H, H-8), 7,65 (m, 1 H, H-15), 7,50 (m, 2 H, H-14), 7,47 (m, 1 H, H-6), 7,41 (d, 1 H,  $J = 4,4$  Hz, H-3).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 195,5 (CO), 150,5 (C-2), 149,1 (C-9), 144,2 (C-4), 136,4 (C-7), 136,0 (C-12), 134,3 (C-15), 130,3 (C-13), 128,9 (C-5), 128,8 (C-14), 128,7 (C-6), 126,7 (C-8), 123,3 (C-10), 119,8 (C-3).
- MS (EI):  $m/z = 267$  ( $\text{M}^+$ , 72), 232 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 100), 105 ( $\text{PhCO}^+$ , 63), 77 ( $\text{Ph}^+$ , 48), 51 ( $\text{C}_4\text{H}_3^+$ , 13).



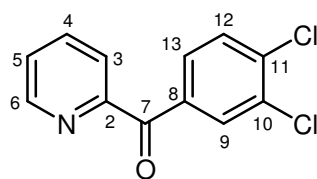
*o*-tolyl-4(7-chloroquinolyl)méthanone : solide blanc

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)= 8,95 (d, 1 H,  $J$  = Hz, H-2), 8,80 (d, 1 H,  $J$  = 2,0 Hz, H-5), 8,00-8,10 (m, 3 H), 7,70 (d, 1 H,  $J$  = 8,8 Hz), 7,07-7,42 (m, 3 H, H-15), 2,51 (s, 3 H, H-18).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)= 197,5 (CO), 151,0, 150,5, 135,6, 132,4, 131,9, 131,6, 128,8, 128,6, 128,5, 128,1, 127,3, 126,6, 125,5, 121,0, 120,6, 21,1 (C-18).
- MS (EI) :  $m/z$  = 281 ( $\text{M}^+$ , 100), 264 (40), 252 ( $\text{M}^+$ -CO, 72), 246 ( $\text{M}^+$ -Cl, 45), 217 (35), 151 ( $\text{M}^+$ -TolCO $^+$ , 29), 119 ( $\text{M}^+$ -TolCO, 15), 91 ( $\text{Tol}^+$ , 36).



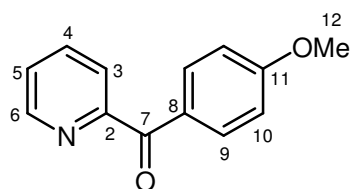
*o*-tolyl-4(7chloroquinolyl)méthanone : huile jaune

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,99 (d, 1 H,  $J$  = 3,4 Hz, H-2), 8,17 (d, 1 H,  $J$  = 1,7 Hz, H-5), 7,78 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H, H-8), 7,71 (d, 2 H,  $J$  = 8,1 Hz, H-13 ou 14), 7,45 (dd, 1 H,  $J$  = 9,0 et 2,0 Hz), 7,36 (d, 1 H,  $J$  = 5,6 Hz, H-3), 7,25 (d, 2 H,  $J$  = 7,8 Hz, H-14 ou 13), 2,41 (s, 3 H, H-16).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 195,0 (CO), 150,5 (C-2), 149,0 (C-7), 145,6 (C-9 ou 4), 144,6 (C-4 ou 9), 135,9 (C-12 ou 15), 133,84 (C-15 ou 12), 130,4 (C-13 ou 14), 129,5 (C-14 ou 13), 128,8 (C-5), 128,6 (C-6), 126,8 (C-8), 123,4 (C-10), 119,6 (C-3), 21,8 (C-16).
- MS (EI) :  $m/z$  = 281 ( $\text{M}^+$ , 79), 266 ( $\text{M}^+$ -Me, 77), 246 ( $\text{M}^+$ -Cl, 66), 119 ( $\text{M}^+$ -TolCO, 100), 99 (17), 91 ( $\text{Tol}^+$ , 64), 65 (20).



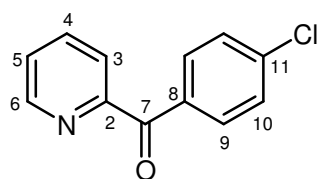
3,4-dichlorophényl-2-pyridylméthanone

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,66 (d, 1 H,  $J$  = 4,4 Hz, H-6), 8,16 (d, 1 H,  $J$  = 1,77 Hz, H-12 ou H-13), 8,00 (m, 1 H, H-3), 7,89 (d, 1 H,  $J$  = 1,77 Hz, H-13 ou H-12), 7,86 (m, 1 H, H-4), 7,48 (m, 2 H, H-5 et H-9).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 191,1 (CO), 154,0, 148,5, 137,4, 137,3, 135,8, 133,0, 132,6, 130,2, 130,1, 126,7, 124,7.



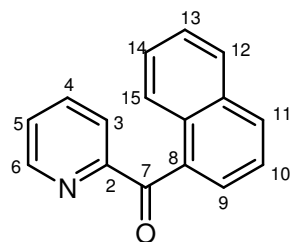
*p*-méthoxyphényl-2-pyridylméthanone

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,70 (d, 1 H,  $J = 4,4$  Hz, H-6), 8,12 (d, 1 H,  $J = 8,8$  Hz, H-9), 7,98 (d, 1 H, H-3,  $J = 7,8$  Hz), 7,88 (m, 1 H, H-4), 7,46 (m, 1 H, H-5), 6,98 (d, 1 H, H-10), 3,88 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 192,2 (CO), 163,5 (C-11), 155,7 (C-2), 148,3 (C-6), 136,9 (C-4), 133,4 (C-9), 128,9 (C-8), 125,8 (C-5), 124,5 (C-3), 113,4 (C-10), 55,4 (C-12).



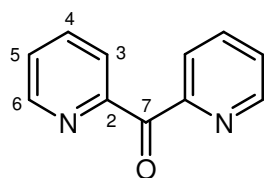
*p*-chlorophényl-2-pyridylméthanone

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,70 (d, 1 H,  $J = 4,2$  Hz, H-6), 8,05 (d, 2 H, H-9 et H-3), 7,90 (t, 1 H,  $J = 7,5$  Hz, H-4), 7,40-7,50 (m, 2 H, H-5 et H-10).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 192,3 (CO), 154,6 (C-2), 148,5 (C-6), 139,3 (C-11), 139,1 (C-4), 134,5 (C-8), 132,4 (C-9), 128,4 (C-10), 126,4 (C-5), 124,6 (C-3).



1-naphtyl-2-pyridylméthanone

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,70 (d, 1 H,  $J = 4,4$  Hz, H-6), 8,25 (m, 1 H, H-15), 8,17 (d, 1 H,  $J = 7,9$  Hz, H-3), 8,03 (d, 1 H,  $J = 8,2$  Hz), 7,84-7,94 (m, 2 H), 7,72 (d,  $J = 7,0$  Hz), 7,45-7,60 (m, 4 H).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 196,5 (CO), 155,4 (C-2), 149,1 (C-6), 137,0, 134,7, 133,8, 132,2, 131,2, 129,9, 128,4, 127,4, 126,5, 126,3, 125,6, 124,6, 124,1.



*bis*-pyridylméthanone

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,75 (d, 1 H,  $J = 3,8$  Hz, H-6), 8,12 (d, 1 H,  $J = 7,9$  Hz, H-3), 7,90 (d, 1 H,  $J = 8,4$  Hz, H-4), 7,49 (m, 1 H, H-5).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 192,7 (CO), 154,1 (C-2), 148,9 (C-6), 136,5 (C-4), 126,2 (C-5), 125,0 (C-3).

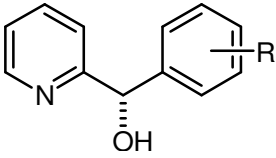
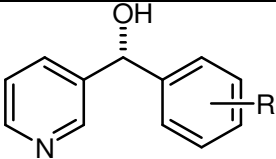
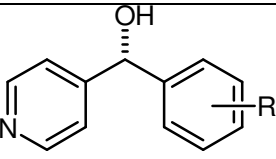
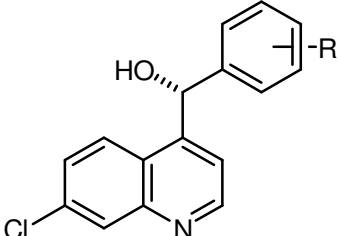
### 4. Hydrogénation asymétrique.

#### 4.1. Réaction et traitement.

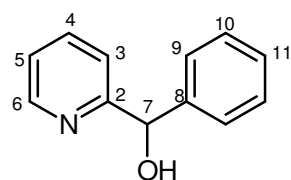
Le mode opératoire suivant est applicable, après ajustement des quantités et des conditions expérimentales selon la réaction, à tous les substrats aromatiques halogénés utilisés durant cette étude. Un récipient en verre est placé dans l'autoclave pour diminuer le volume de l'autoclave. Une solution de la base (56 mg KOH dans 10 mL de 2-propanol distillé) est préparée. A titre d'exemple, la procédure a été appliquée lors de l'hydrogénation de l'orthotolyl-2-pyridylméthanone.

L'orthotolyl-2-pyridylméthanone (19,7 mg,  $10^{-4}$  mol) et le catalyseur (3,6 mg,  $3 \cdot 10^{-6}$  mol) (soit 3 mol %) sont placés dans un Schlenk qui est mis sous azote après 3 cycles vide / azote. 2 mL de 2-propanol distillés sont ajoutés. La solution est agitée jusqu'à ce que tout soit dissous. Durant ce temps l'autoclave est scellé est purgé par plusieurs cycles vide / azote avant d'être finalement laissé sous azote. 175  $\mu$ L (soit 15 mol %) d'une solution d'isopropylate de potassium ( $c = 0,085$  mol/L) sont ajoutés au mélange à l'aide d'une seringue sous courant d'azote dans l'autoclave. Ce dernier est pressurisé à 20 bars d'hydrogène et chauffé à 30°C. Après 40 h la réaction est arrêtée, le solvant évaporé et le brut réactionnel est purifié sur une petite colonne de silice, puis analysé par RMN (pour la conversion) puis HPLC (excès énantiomérique) (conv. : 99%, ee : 99,5%).

## 4.2. Synthèse des racémiques et séparation HPLC.

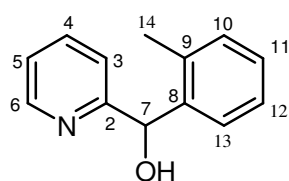
Alcool	R	Colonne chirale	Mélange éluant	Débit mL/min	Temps de rétention	
					1	2
	H	AS	98/2	0,6	35	38
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	AD	96/4	0,7	20	26
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	AS	98/2	0,7	29	32
	<i>m</i> -Cl	AD	93/7	0,7	14	19
	H	AS	92/8	0,7	21	25
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	AS	95/5	0,7	28	32
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	AS	96/4	0,7	48	55
	<i>m</i> -Cl	AS	90/10	0,7	20	24
	H	AD	97/3	0,7	86	94
	H	AS	95/5	0,7	32	38
	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	AS	95/5	0,7	24	31
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	AS	95/5	0,7	29	41

## 4.3. Caractéristiques des produits de réaction.

Phényl-2-pyridylméthanol : solide blanc<sup>104</sup>

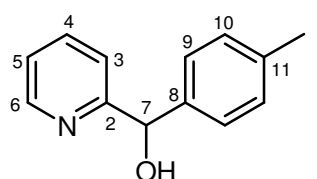
- F : 72°C
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,55 (d, 1 H, *J* = 4,4 Hz, H-6), 7,60 (td, 1 H, *J* = 7,6 et 1,2 Hz, H-4), 7,25-7,4 (m, 5 H, H-9, H-10, H-11), 7,13-7,20 (m, 2 H, H-3 et H-5), 5,74 (s, 1 H, H-7), 4,5-5,6 (s, large, 1 H, OH).
- RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160,9 (C-2), 147,8 (C-6), 143,2 (C-8), 136,8 (C-4), 128,6 (C-9), 127,8 (C-11), 127,1 (C-10), 122,4 (C-5), 121,4 (C-3), 75,0 (C-7).
- MS (EI) : *m/z* = 185 (M<sup>+</sup>, 64), 167 (16), 105 (M<sup>+</sup>-Py, 35), 79 (PyH<sup>+</sup>, 100), 77 (Ph<sup>+</sup>, 72), 51 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>, 35).





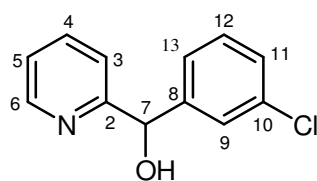
*o*-tolyl-2-pyridylméthanol : huile jaune

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,57 (d, 1 H, H-6,  $J = 4,5$  Hz), 7,6 (t, H-4, 1 H,  $J = 7,6$  Hz), 7,01-7,26 (m, 4 H), 7,02 (d, 1 H,  $J = 7,9$  Hz), 5,97 (s, 1 H, H-7), 5,27 (s large, 1H, OH), 2,32 (s, 3 H, H-14).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,0 (C-2), 147,8 (C-6), 140,7 (C-8), 136,7, 136,2, 130,7, 127,9, 127,7, 126,1, 122,2, 121,1, 72,8 (C-7), 19,4 (C-14).



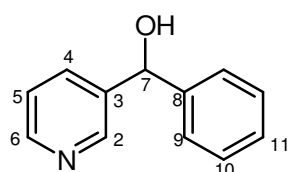
*p*-tolyl-2-pyridylméthanol<sup>210</sup> : solide

- F: 60°C
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,55 (d, 1 H,  $J = 3,9$  Hz, H-6), 7,60 (t, 1 H,  $J = 7,3$  Hz), 7,19-7,26 (m, 2 H), 7,12-7,15 (m, 4 H), 5,71 (s, 1 H, H-7), 5,0-5,5 (s large, 1 H, OH), 2,32 (s, 3 H, H-14).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,1, 147,7, 140,3, 137,5, 136,8, 129,2, 127,0, 122,3, 121,3, 74,8 (C-7), 21,1 (C-14).



*m*-chlorophényl-2-pyridylméthanol : huile

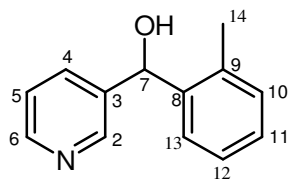
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,56 (d, 1 H,  $J = 4,5$  Hz, H-6), 7,67 (t, 1 H,  $J = 6,9$  Hz), 6,99-7,45 (m, 6 H), 5,71 (s, 1H, H-7), 5,2-5,4 (s large, 1 H, OH).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 159,7, 147,5, 144,8, 136,5, 134,0, 129,3, 127,4, 126,6, 124,7, 122,2, 120,8, 73,9 (C-7).



Phényl-3-pyridylméthanol: solide<sup>104</sup>

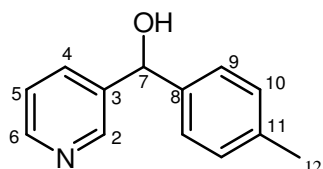
- F : 66°C
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,43 (s, 1 H, H-2), 8,29 (d, 1 H,  $J = 3,9$  Hz, H-6), 7,67 (d, 1 H,  $J = 7,3$  Hz, H-4), 7,20-7,35 (m, 5 H, arom), 7,18 (m, 1 H, H-5), 5,8 (s, 1 H, H-7), 4,0-5,3 (s large, 1 H, OH).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 148,0, 147,8, 143,2, 139,9, 134,5, 128,6, 127,8, 126,5, 123,5, 73,75 (C-7).

<sup>210</sup> *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 887. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 1808.



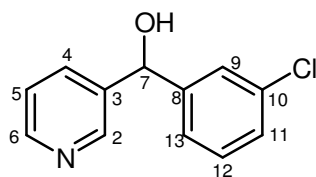
*o*-tolyl-3-pyridylméthanol: huile jaune

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,42 (s, 1 H, H-2), 8,33 (d, 1 H,  $J = 3,9$  Hz, H-6), 7,60 (d, 1 H,  $J = 7,8$  Hz), 7,45 (d, 1 H,  $J = 6,1$  Hz), 7,12-7,25 (m, 4 H, H-10, H-11, H-12 et H-13), 5,98 (s, 1 H, H-7), 4,00-4,20 (s large, 1 H, OH), 2,20 (s, 3 H, H-14).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 148,5, 148,2, 140,8, 138,8, 135,2, 134,8, 130,7, 127,8, 126,4, 126,3, 123,4, 70,9 (C-7), 19,3 (C-14).
- MS (EI) :  $m/z = 199$  ( $\text{M}^+$ , 3), 180 (100), 108 ( $\text{M}^+$ -Tol, 21), 91 ( $\text{Tol}^+$ , 36), 78 ( $\text{Py}^+$ , 17), 77 ( $\text{Ph}^+$ , 11), 51 ( $\text{C}_4\text{H}_3^+$ , 11).



*p*-tolyl-3-pyridylméthanol<sup>211</sup>: solide jaune pâle

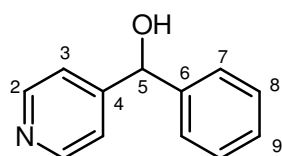
- F: 132°C
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,45 (s, 1 H, H-2), 8,32 (d, 2 H,  $J = 3,9$  Hz, H-6), 7,67 (d, 1 H,  $J = 7,3$  Hz), 7,13-7,19 (m, 5 H), 5,77 (s, 1 H, H-7), 3,6-4,2 (s large, 1 H, OH), 2,32 (s, 3 H, H-14).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 148,0, 147,7, 140,2, 137,6, 134,4, 129,6, 129,3, 126,5, 123,4, 73,6 (C-7), 21,0 (C-14).
- MS (EI) :  $m/z = 199$  ( $\text{M}^+$ , 64), 184 ( $\text{M}^+$ - Me, 82), 167 ( $\text{M}^+$ - Me - OH, 35), 119 (23), 108 ( $\text{M}^+$ -Tol, 37), 106 (100), 93 (49), 91 ( $\text{Tol}^+$ , 99), 80, 78 ( $\text{Py}^+$ , 58), 77 ( $\text{Ph}^+$ , 36), 51 ( $\text{C}_4\text{H}_3^+$ , 28).



*m*-chlorophényl-3-pyridylméthanol : huile

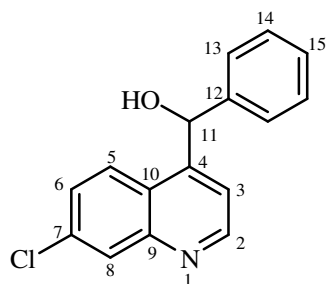
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,5 (s, 1 H, H-2), 8,42 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz, H-6), 7,67 (d, 1 H,  $J = 7,9$  Hz), 7,38 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 4 H), 5,81 (s, 1 H, H-7), 5,27 (s large, 1 H, OH).
- RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 148,4, 147,7, 145,1, 139,3, 139,3, 134,6, 134,5, 129,9, 128,0, 126,6, 124,6, 123,7, 73,2 (C-7).

<sup>211</sup> L. A. Walter, W. K. Chang, J. McGlotten, R. J. Foester, *Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 47. Tetrahedron 2003, 59, 7897.



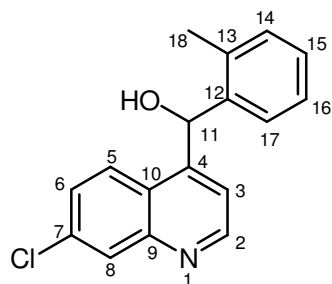
Phényl-4-pyridylméthanol<sup>104</sup> : solide blanc

- F : 125°C
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,21 (d, 2 H, *J* = 4,9 Hz, H-2), 7,25-7,29 (m, 7 H), 5,70 (s, 1 H, H-5), 5,3-5,8 (s large, 1 H, OH).
- RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 153,7, 148,9, 147,0, 143,0, 128,9, 128,6, 128,4, 127,9, 126,8, 126,7, 122,6, 121,4, 74,5 (C-7).
- MS (EI) : *m/z* = 185 (M<sup>+</sup>, 64), 167 (16), 105 (35), 79 (Py<sup>+</sup>, 100), 77 (Ph<sup>+</sup>, 72), 51 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>, 35).



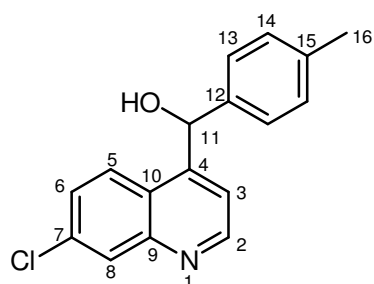
Phényl-4-(7-chloroquinolyl)méthanol : huile

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) = 8,83 (d, 1 H, *J* = Hz, H-2), 8,03 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz, H-5), 7,85 (d, 1 H, *J* = 9,1 Hz), 7,69 (d, 1 H, *J* = 4,4 Hz), 7,26-7,38 (m, 5 H), 6,42 (s, 1 H, H-11), 3,4-3,9 (s large, 1 H, OH).
- MS (EI) : *m/z* = 268 (M<sup>+</sup>, 12), 253 (100), 196 (12), 91 (Tol<sup>+</sup>,8).



*o*-tolyl-4-(7-chloroquinolyl)méthanol : huile

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,91 (d, 1 H, *J* = 4,4 Hz, H-2), 8,13 (d, 1 H, *J* = 1,95 Hz), 7,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, 1 H, *J* = 4,4 Hz), 7,41 (dd, 1 H, *J* = 7,1 et 2,2 Hz), 7,26 (m, 1 H), 7,13 (t, 1 H, *J* = 8,1 Hz), 7,02 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 2,51 (s, 3 H, H-18).
- RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm)= 151,4, 136,0, 131,1, 129,1, 128,6, 127,7, 127,1, 126,6, 125,1, 119,1, 64,4, 41,4 (C-18).



*o*-tolyl-4-(7-chloroquinolyl)méthanol

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,77 (d, 1 H, *J* = 4,1 Hz, H-2), 7,97 (d, 1 H, *J* = 1,5 Hz, H-5), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H, H-6), 7,70 (d, 2 H, *J* = 4,4 Hz, H-8), 7,32 (dd, 1 H, *J* = 9,3 et 1,7 Hz), 7,27 (d, 1 H, *J* = 11,5 Hz, H-13), 7,17 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, H-14), 6,37 (s, 1 H, H-11), 3,3-3,5 (s, 1 H, OH), 2,29 (s, 3 H, H-16).
- RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,1, 149,2, 148,3, 138,9, 138,3, 135,0, 129,6 (C-13), 128,5, 127,5, 127,2 (C-14), 125,4, 124,1, 118,5, 72,4 (C-11), 21,1(C-16).

## 5. Synthèses des esters.

## 5.1. Réaction et traitement.

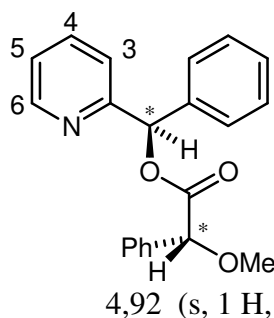
A titre d'exemple, les modes opératoires sont indiqués pour l'estérification de 2-pyridylparatolylméthanol avec l'acide (*R*)- $\alpha$ -méthoxyphénylacétique.

0,183 g de (*R*)-MPA (0,11 mmol), 0,0021 g de DMAP (0,015 mmol), 0,0416 g de DCC (0,2 mmol) et le 2-pyridylparatolylméthanol (~0,095 mmol) sont introduits dans un Schlenk qui est mis sous azote après plusieurs cycles vide / azote.

5 ml de dichlorométhane distillés sont introduits à l'aide d'une seringue sous courant d'azote, puis la solution est agitée pendant 15 heures à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé, le mélange est filtré sur une petite colonne de célite puis analysé par RMN.

Rendement = 99 %.

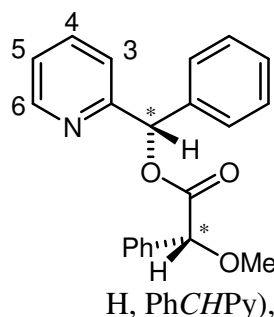
## 5.2. Caractéristiques des produits de réaction.



(*R*)-acideméthoxyphénylacétique-(*R*)- phényl-2-pyridylméthylester

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,45 (dm, 1 H,  $J = 4,8$  Hz, H-6), 7,25-7,50 (m, 11 H, H-4 et 2 x Ph.), 7,18 (ddd, 1 H,  $J = 7,5, 4,8$  et 0,9 Hz, H-5), 6,91 (s, 1 H, PhCHPy), 6,79 (d, 1 H,  $J = 7,9$  Hz, H-3), 4,92 (s, 1 H, PhCHOMe), 3,43 (s, 3 H, MeO).

RMN  $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 169,3 (CO), 149,5 (C-6), 136,6, 136,1, 128,8, 128,7, 128,6, 128,3, 127,5, 127,4, 122,5 (C-5), 119,6 (C-3), 82, 5 (PhCHOMe), 78,3 (PhCHPy), 57,5 (OMe).



(*R*)-acideméthoxyphénylacétique-(*S*)- phényl-2-pyridylméthylester

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,55 (dm, 1 H,  $J = 5,0$  Hz, H-6), 7,64 (td, 1 H,  $J = 7,6$  et 1,9 Hz, H-4), 7,43-7,48 (m, 2 H), 7,33-7,38 (m, 3 H), 7,16-7,22 (m, 3 H), 7,10-7,16 (m, 2 H, H-5 + ind.), 6,87 (s, 1 H, PhCHPy), 4,94 (s, 1 H, PhCHOMe), 3,43 (s, 3 H, MeO).

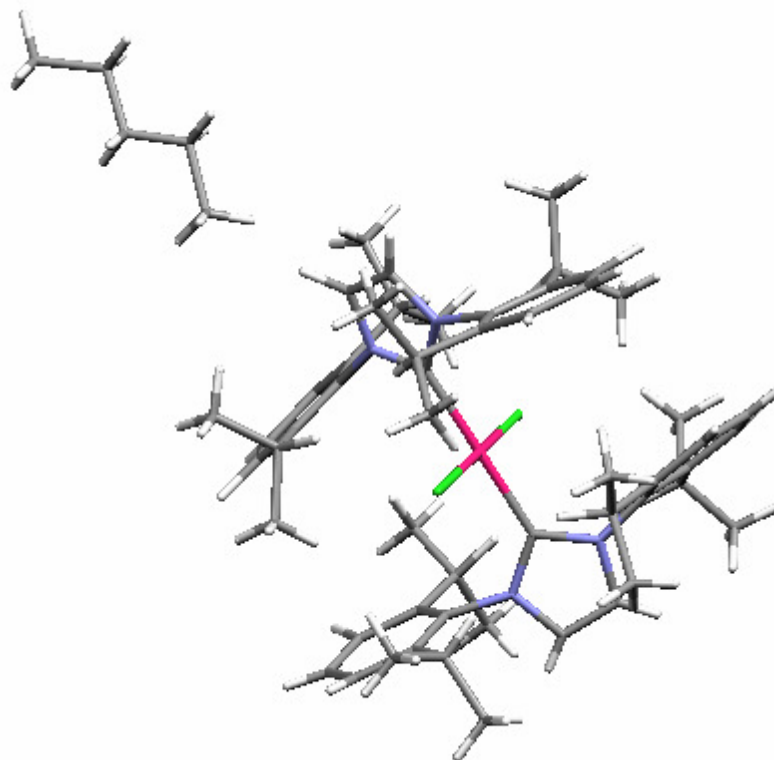
- RMN  $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 169,5 (CO), 158,7 (C-6), 149,4, 136,8, 136,8, 128, 8, 128, 6, 128,3, 128,0, 127,4, 126,8, 122,8 (C-5), 121,0 (C-3), 82, 6 (PhCHOMe), 78,4 (PhCHPy), 57,4 (OMe).

## **ANNEXES**

## ANNEXES

Structure PdCl<sub>2</sub>(IPr)<sub>2</sub>

chemical\_formula\_sum  
'C<sub>59</sub> H<sub>85</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>4</sub> Pd'  
\_chemical\_formula\_weight 1027.61  
\_symmetry\_cell\_setting Orthorhombic  
\_symmetry\_space\_group\_name\_H-M P2(1)2(1)2(1)  
\_symmetry\_equiv\_pos\_as\_xyz  
'x, y, z'  
'-x+1/2, -y, z+1/2'  
'-x, y+1/2, -z+1/2'  
'x+1/2, -y+1/2, -z'  
\_cell\_length\_a 12.887(3)  
\_cell\_length\_b 20.342(4)  
\_cell\_length\_c 21.122(5)  
\_cell\_angle\_alpha 90.00  
\_cell\_angle\_beta 90.00  
\_cell\_angle\_gamma 90.00  
\_cell\_volume 5537(2)  
\_cell\_formula\_units\_Z 4  
\_cell\_measurement\_temperature 293(2)  
\_diffraction\_measured\_fraction\_theta\_max 0.940  
\_diffraction\_reflns\_theta\_full 28.36  
\_diffraction\_measured\_fraction\_theta\_full 0.940



**Structure (R)-acideméthoxyphénylacétique-(R)- phényl-2-pyridylméthylester**

chemical\_formula\_sum

'C21 H19 N O3'

\_chemical\_formula\_weight

333.37

\_symmetry\_cell\_setting Monoclinic

\_symmetry\_space\_group\_name\_H-M P2(1)

\_symmetry\_equiv\_pos\_as\_xyz

'x, y, z'

'-x, y+1/2, -z'

\_cell\_length\_a 8.8536(16)

\_cell\_length\_b 10.2840(19)

\_cell\_length\_c 9.8027(18)

\_cell\_angle\_alpha 90.00

\_cell\_angle\_beta 105.940(3)

\_cell\_angle\_gamma 90.00

\_cell\_volume 858.2(3)

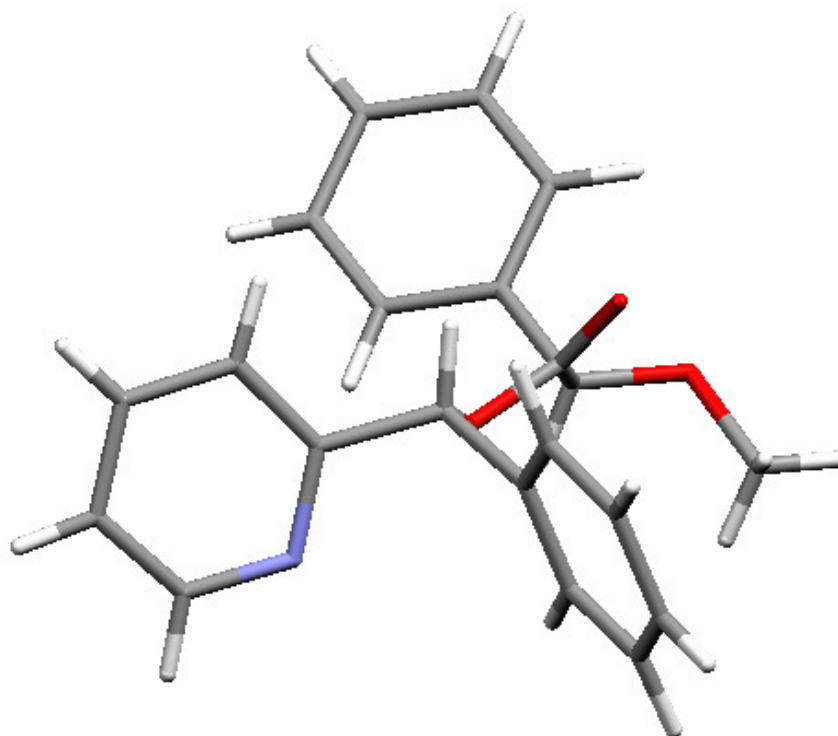
\_cell\_formula\_units\_Z 2

\_cell\_measurement\_temperature 293(2)

\_diffraction\_measured\_fraction\_theta\_max 0.915

\_diffraction\_reflns\_theta\_full 28.04

\_diffraction\_measured\_fraction\_theta\_full 0.915



**Calculs des énergies minimum des conformères ap et sp des différents esters par la méthode semi-empirique AM1.**
**Diastéréoisomères (*R,R*)**

Ester	Conformère	E (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	Angle dièdre <i>C(=O)-C(OMe)</i>	Angle dièdre <i>C(H)-C(=O)</i>
2-PhPyméthanol MPA ester	ap	-30,047	0,722	-140,81	-6,38
2-PhPyméthanol MPA ester	sp	-30,769		52,76	4,29
2-mClPhPyméthanol MPA ester	ap	-36,963	0,75	-140,15	-6,36
2-mClPhPyméthanol MPA ester	sp	-37,713		52,79	-3,25
2-otolPyméthanol MPA ester	ap	-36,401	0,789	-139,16	-7,19
2-otolPyméthanol MPA ester	sp	-37,19		52,14	5,43
2-ptolPyméthanol MPA ester	ap	-38,101	0,339	-136,06	-9,43
2-ptolPyméthanol MPA ester	sp	-38,44		53,66	5,73
3-PhPyméthanol MPA ester	ap	-31,787	0,485	-134,66	-8,35
3-PhPyméthanol MPA ester	sp	-32,272		53,16	4,23
3-mClPhPyméthanol MPA ester	ap	-38,243	0,891	-140,26	-3,5
3-mClPhPyméthanol MPA ester	sp	-39,134		50,85	-11,98
3-otolPyméthanol MPA ester	ap	-38,024	0,841	-154,2	18,83
3-otolPyméthanol MPA ester	sp	-38,865		52,66	-10,85
3-ptolPyméthanol MPA ester	ap	-39,494	0,493	-134,69	-8,23
3-ptolPyméthanol MPA ester	sp	-39,987		51,92	-9,94
4-PhPyméthanol MPA ester	ap	-31,107	0,825	-139,71	-5,35
4-PhPyméthanol MPA ester	sp	-31,932		51,2	-6,64
4-(7ClQuino)Phméthanol MPA ester	ap	-15,801	0,741	-137,45	-4,54
4-(7ClQuino)Phméthanol MPA ester	sp	-16,542		50,57	4,83
4-(7ClQuino)otolméthanol MPA ester	ap	-21,967	1,185	-139,78	-0,19
4-(7ClQuino)otolméthanol MPA ester	sp	-23,152		49,12	6,86
4-(7ClQuino)ptolméthanol MPA ester	ap	-23,197	1,061	-140,74	-2,31
4-(7ClQuino)ptolméthanol MPA ester	sp	-24,258		50,09	1,94



**Diastéréoisomères (R,S)**

Ester	Conformère	E (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	Angle dièdre C(=O)-C(OMe)	Angle dièdre C(H)-C(=O)
2-PhPyméthanol MPA ester	ap	-29,912	0,878	-138,72	-5,1
2-PhPyméthanol MPA ester	sp	-30,79		53,32	-7,16
2-mClPhPyméthanol MPA ester	ap	-37,018	0,89	-139,36	-1,29
2-mClPhPyméthanol MPA ester	sp	-37,908		52,66	-9,57
2-otolPyméthanol MPA ester	ap	-36,218	1,009	-138,66	-14,18
2-otolPyméthanol MPA ester	sp	-37,227		52,81	-14,19
2-ptolPyméthanol MPA ester	ap	-37,578	0,875	-138,24	-5,84
2-ptolPyméthanol MPA ester	sp	-38,453		53,21	-8,07
3-PhPyméthanol MPA ester	ap	-31,599	0,654	-134,37	-9,58
3-PhPyméthanol MPA ester	sp	-32,253		51,49	-8,91
3-mClPhPyméthanol MPA ester	ap	-38,577	0,676	-134,74	-6,63
3-mClPhPyméthanol MPA ester	sp	-39,253		52,67	-8,19
3-otolPyméthanol MPA ester	ap	-38,113	0,701	-138,22	-12,83
3-otolPyméthanol MPA ester	sp	-38,814		53,37	1,9
3-ptolPyméthanol MPA ester	ap	-39,278	0,671	-134,52	-7,74
3-ptolPyméthanol MPA ester	sp	-39,949		52,71	-8,21
4-PhPyméthanol MPA ester	ap	-31,37	0,537	-134,98	-8,12
4-PhPyméthanol MPA ester	sp	-31,907		52,98	-8,65
4-(7ClQuino)Phméthanol MPA ester	ap	-15,741	0,702	-141,3	-1,24
4-(7ClQuino)Phméthanol MPA ester	sp	-16,443		49,3	-1,61
4-(7ClQuino)otolméthanol MPA ester	ap	-22,228	0,682	-141,71	-1,22
4-(7ClQuino)otolméthanol MPA ester	sp	-22,91		49,43	-2,12
4-(7ClQuino)ptolméthanol MPA ester	ap	-23,466	0,669	-141,17	-1,21
4-(7ClQuino)ptolméthanol MPA ester	sp	-24,135		48,19	-4,02

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation*, Plenum Press, New York and London, **1991**.
- 2 a) T. A. Weil, L. Cassar, M. Foa, *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Ed. I. Wender et P. Pino, Wiley Interscience, New York, **1977**, vol. 2, p 517.
- b) J. Gauthier-Lafaye, R. Perron, *Industrial Applications of Homogeneous Catalysis*, Ed. F. Petit et A. Mortreux, D. Reidel Publishing Co., Dordrecht, **1988**, p 19.
- c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, J. Wiley & Sons, Tokyo, **1995**, p 188.
- 3 Samuel COUVE-BONNAIRE, *Synthèse de dérivés pyridiniques fonctionnalisés – cétones, cétoamides et cétoesters – par réaction de carbonylation de précurseurs halogénés*, Thèse n° 3015, Université de Lille1, **2001**.
- 4 F. Diederich, P. J. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reaction, Wiley-VCH, **1998**.
- 5 V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047.
- 6 Exemple de chlorure d'aryle transformé en iodure permettant la réaction de couplage de Suzuki, J. M. Lovell, J. A. Joule, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1209.
- 7 P. Fitton, E. A. Rick *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287.
- 8 R. Stürmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3307.
- 9 a) T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4726.
- b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- 10 Pour les revues voir : a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147. b) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 263.
- 11 G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151.
- 12 revue : V. N. Kalinin, *Synthesis* **1992**, 413.
- 13 a) A. J. Cocuzza, F. W. Hobbs, C. R. Arnold, D. R. Chidester, J. A. Yarem, S. Culp, L. Fitzgerald, P. J. Gilligan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1057.
- b) J. M. Schomaker, T. J. Delia, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7125.
- c) Y. Gong, H. W. Pauls, *Synlett* **2000**, 82.
- 14 a) M. Ishikura, T. Ohta, M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4755.
- b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3325.
- 5 N. M. Ali, A. McKillop, M. B. Mitchell, R. A. Rebelo, P. J. Wallbank, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8117.
- 6 V. G. Chapouland, J. Audoux, N. Ple, A. Turck, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9005.
- 7 G. B. Bates, D. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 267.
- 8 T. Shiota, T. Yamamori, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 453.
- 9 a) M. Havelkova, M. Hocek, M. Cesnek, D. Dvorak, *Synlett* **1999**, 1145.
- b) M. Havelkova, D. Dvorak, M. Hocek, *Synthesis* **2001**, 1704.
- 20 S. Caron, S. S. Massett, D. E. Bogle, M. J. Castaldi, T. F. Braish, *Org. Process Rev. Dev.* **2001**, 5, 254.
- 21 a) M. Uemura, H. Nishimura, K. Kamikawa, K. Nakayama, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1909.
- b) D. Prim, J.-P. Tranchier, F. Rose-Munch, E. Rose, J. Vaissermann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 901.

- 22 Pour une revue des réactions de couplage carbone-carbone utilisant les tricarbonyl( $\eta$ -6)chloroarènes chromes voir J.-F. Carpentier, F. Petit, A. Mortreux, V. Dufand, J.-M. Basset, J. Thivolle-Cazat, *J. Mol. Catal.* **1993**, 81, 1.
- 23 S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19527118, 1997. S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19535528, 1997. S. Haber, H. J. Kleinert (Hoechst AG), DE 19620023, 1997.
- 24 D. Goubet, P. Meric, J.-R. Dormoy, P. Moreau, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4516.
- 25 K. H. Shaughnessy, R. S. Booth, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2757.
- 26 K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8661.
- 27 S. Saito, M. Sakai, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2993.
- 28 M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Synlett* **2001**, 1458.
- 29 a) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23.  
b) J. Dupont, M. Pfeffer, J. Spencer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917.
- 30 M. Beller, H. Fischer, W. A. Hermann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1848.
- 31 S. Gibson, D. F. Foster, G.R. Eastham, R. P. Tooze, D.J. Cole-Hamilton, *Chem. Comm.* **2001**, 779.
- 32 W. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5575.
- 33 M. J. Monteith (Zeneca Ltd), WO 9816486, **1998**.
- 34 A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1830.
- 35 Pour exemple, pKa P(OEt)<sub>3</sub> = 3,31, pKa PEt<sub>3</sub> = 8,69. Pour plus d'exemples d'angles de cones et pKa sur les phosphines et phosphites voir M. M. Rahma, H.-Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1989**, 8, 1.
- 36 G. A. Grasa, A. C. Hillier, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1077.
- 37 D.W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722.
- 38 a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413.  
b) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.
- 39 Pour des applications récentes de ces ligands pour le couplage de chlorures d'aryles et d'hétéroaryles voir :
- a) M. A. Kothare, J. Ohkanda, J. W. Lockman, Y. Qian, M. A. Blaskovich, S. M. Sebt, A. D. Hamilton, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9833.
- b) M. K. Lakshman, J. H. Hilmer, J. Q. Martin, J. C. Keeler, Y. Q. V. Dinh, F. N. Ngassa, L. M. Russon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7779.
- c) J.-F. Marcoux, F.-A. Marcotte, J. Wu, P. G. Dormer, I. W. Davies, D. Hughes, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4194.
- 40 C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3820.
- 41 J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051.
- 42 Pour des exemples de complexes au Pd( $\eta$ -2) voir :
- a) L. R. Falvello, J. Fornies, R. Navarro, V. Sicilia, M. Tomas, *Angew. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 891.
- b) C.-S. Li, S.-H. Cheng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Chem. Soc. Commun.* **1991**, 710.
- 43 J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1162.
- 44 P. Kocovsky, S. Vyskocil, I. Cisarova, J. Sejbál, I. Tislerova, M. Smrcina, G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, C. P. Butts, M. Murray, V. Langer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7714.
- 45 A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.
- 46 A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.
- 47 a) A. E. Sutton, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 547.

- b) M. Allegretti, A. Arcadi, F. Marinelli, L. Nicolini, *Synlett* **2001**, 609.  
 c) W. K.-D. Brill, C. Riva-Toniola, S. Müller, *Synlett* **2001**, 1097.  
 d) G. Zou, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5817.  
 e) J. V. Mello, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4263.
- 48 a) S. Otsuka, T. Yoshida, M. Matsumoto, K. Nakatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5850.  
 b) T. Yoshida, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 99, 2134.
- 49 Pour des études préliminaires antérieures sur les complexes au palladium portant une seule phosphine, de type P(otol)<sub>3</sub>, voir  
 a) J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5373.  
 b) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329.
- 50 En opposition aux publications traditionnelles des systèmes Pd/PPh<sub>3</sub>, dans lesquelles un complexe portant deux phosphines est généralement évoqué comme intermédiaire réactionnel. Voir réf. 4.
- 51 P(*t*Bu)<sub>3</sub> : pKa = 11,4, angle de cône = 182°, PPh<sub>3</sub> : pKa = 2,73, angle de cône 145°.
- 52 Les complexes monophosphine-palladium permettraient également de réaliser les réactions de transmetallation et d'élimination réductrice plus rapidement que les complexes de type L<sub>n</sub>Pd (n > 1) : J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1417.
- 53 a) X. Bei, T. Crevier, A. S. Guram, B. Jandeleit, T. S. Powers, H. W. Turner, T. Uno, W. H. Weinberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3855.  
 b) X. Bei, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6797.
- 54 A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153.
- 55 M. G. Andreu, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2000**, 2475.
- 56 Les complexes [PdL<sub>1</sub>(diène)] sont synthétisés par la méthode de Porscke et al. (réaction de [PdMe<sub>2</sub>(tmeda)] avec une phosphine en présence de diènes : J. Krause, G. Cestarcic, K.-J. Haack, K. Seevogel, W. Storm, K.-R. Porschke, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9807.
- 57 R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2001**, 1540.
- 58 T. E. Pickett, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3767.
- 59 S.-Y. Liu, M. J. Choi, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2001**, 2408.
- 60 S. Allenmark, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 371.
- 61 N. Kataoka, Q. Shelby, J.-P. Stambuli, J. -F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553.
- 62 M. L. Clarke, D. J. Cole-Hamilton, J. D. Woollins, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2721.
- 63 G. Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1513.
- 64 Pour une revue à propos des carbènes et de leur application en catalyse voir  
 a) W. A. Herrmann, *Angew. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 1290.  
 b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.  
 c) L. Jafarpour, S. P. Nolan, *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, 46, 181.
- 65 W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93.
- 66 a) T. Weskamp, V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 348.  
 b) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. W. K. Gstottmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.
- 67 a) A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5530.  
 b) A. J. Arguengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523.
- 68 C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804.
- 69 V. P. W. Bohm, C. W. K. Gstottmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186.

- 70 Pour l'utilisation de IMes et son analogue saturé en couplage de la 2-chloropurine voir S. Ding, N. S. Gray, Q. Dig, P. G. Schultz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8751.
- 71 Pour l'utilisation des complexes biscarbène-palladium en couplage de chlorures désactivés voir C. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 595.
- 72 A. Furstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290.
- 73 S. Ding, N. S. Gray, X. Wu, Q. Ding, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1594.
- 74 C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1363.
- 75 G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3690.
- 76 W.-M. Dai, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1377.
- 77 L. Botella, C. Nájera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 179.
- 78 a) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6923.  
b) T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7595.
- 79 a) Samuel Couve-Bonnaire, Jean-François Carpentier, André Mortreux and Yves Castanet, *Tetrahedron Letters* **2001**, 3689.  
b) Samuel Couve-Bonnaire, Jean-François Carpentier, André Mortreux and Yves Castanet, *Tetrahedron* **2003**, 2793.  
c) M. B. Andrus, Y. Ma, Y. Zang, C. Song, *Tetrahedron Letters* **2002**, 9137.
- 80 Pour une revue sur la carbonylation voir M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A.* **1995**, 104, 17.
- 81 M. Beller, W. Magerlein, A. F. Indolese, C. Fisher, *Synthesis* **2001**, 1098.
- 82 a) M. Scalone, P. Vogt (F. Hoffmann-La Roche AG), *EP 385210*, 1990.  
b) R. Schmid, *Chimia* **1996**, 50, 110.
- 83 Pour d'autres exemples de carbonylation voir  
a) R. A. Head, A. Ibbotson, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5939.  
b) R. Takeuchi, K. Suzuki, N. Sato, *J. Mol. Catal.* **1991**, 66, 277.  
c) D. Najiba, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, C. Biot, J. Brocard, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3719.  
d) A. Schnyder, M. Beller, G. Mehlretter, T. Nsenda, M. Studer, A. F. Indolese, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4311.
- 84 Y. Bessard, R. Crettaz, *Tetrahedron* **1999**, 55, 405.
- 85 M. A. Ciufolini, J. W. Mitchell, F. Roschangar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8281.
- 86 A. El-ghayoury, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7757.
- 87 Précédemment, les exemples de couplage carbonylant des chlorures d'aryles activés par le chrome tricarbonyl a) R. Mutin, C. Lucas, J. Thivolle-Cazat, V. Dufaud, F. Dany, J. M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 896.  
b) F. Dany, R. Mutin, C. Lucas, V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J. M. Basset, *J. Mol. Catal.* **1989**, 51, L15-L20. Pour des exemples plus récents voir  
c) J.-F. Carpentier, Y. Castanet, J. Brocard, A. Mortreux, F. Petit, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2001.  
d) B. Crousse, L.-H. Xu, G. Bernardinelli, E. P. Kundig, *Synlett* 1998, 658.  
e) E. P. Kundig, H. Ratni, B. Crousse, G. Bernardinelli, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1852.
- 88 M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1386.
- 89 Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8742.
- 90 Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1816.
- 91 a) V. Grushin, H. Alper, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 611.  
b) G. Jenner, A. B. Taleb, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 470, 257.  
c) T. Miyawaki, K. Nomura, M. Hazama, G. Suzukamo, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 120, L9-L11.

- 92 V. Dufaud, J. Thivolle-Cazat, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 426.
- 93 a) R. J. Perry, S. R. Turner, R. W. Blevins, *Macromolecules* **1995**, 28, 2607.  
b) R. J. Perry, B. D. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7482.
- 94 J. S. Kim, A. Sen, *J. Mol. Catal. A* **1999**, 143, 197.
- 95 a) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2856.  
b) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 641, 30.
- 96 A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 213.
- 97 A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, 22, 4322.
- 98 E. Marzi, A. Bigi, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 1371.
- 99 F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1995**, 14, 3030.
- 100 K.-T. Wong, Y.-Y. Chien, Y.-L. Liao, C.-C. Lin, M.-Yen Chou, M.-K. Leung, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1041.
- 101 W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5394.
- 102 H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249.
- 103 a) H. Matondo, S. Souirti, M. Baboulène, *Synthetic Communication* **2003**, 5, 795.  
b) H. Matondo, M. Baboulène, I. Rico-Lattes, *Appl. Organometal. Chem.* **2003**, 17, 239.
- 104 F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguigner, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1349.
- 105 Y. H. Lai, *Synthesis* **1981**, 585.
- 106 T. Watanabe, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Synlett* 1992, 207.
- 107 D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.
- 108 Pour une revue sur Stille voir J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508.
- 109 K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4419.
- 110 M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9509.
- 111 D'autres applications plus récentes :
- a) D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 765.  
b) J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, M. Wartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5407.  
c) S. Liras, C. L. Lynch, A. M. Fryer, B. T. Vu, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5918.  
d) S. Hannessian, J. Ma, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10200.
- 112 a) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2937.  
b) G. V. Long, S. E. Boyd, M. M. Harding, I. E. Buys, T. W. Hambley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 3175.  
c) B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1676.  
d) J. Li, S.-H. Chen, X. Li, C. Niu, T. W. Doyle, *Tetrahedron* **1998**, 54, 393.  
e) P. N. W. Baxter, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1257.  
f) P. N. W. Baxter, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4170.
- 113 T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1992**, 34, 2379.
- 114 U. S. Schubert, C. Eschbaumer, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1027.
- 115 a) A. Ohta, M. Ohta, T. Watanabe, *Heterocycles* **1986**, 24, 785.  
b) T. Watanabe, K. Takeuchi, K. Yuasa, A. Ohta, *Heterocycles* **1989**, 29, 123.  
c) J. A. Zoltewicz, M. P. Cruskie, Jr, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3487.
- 116 Y. Hanasaki, *Heterocycles* **1996**, 43, 2435.
- 117 R. Faust, B. Gobelt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8017.
- 118 T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron* **1990**, 44, 927.

- 119 a) Y. Kondo, R. Watanabe, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 2814.  
b) A. J. Majeed, O. Antonsen, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron* **1989**, 45, 993.
- 120 a) A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogognolo, A. Medici, P. Pedrini, *Synthesis* **1987**, 693.  
b) A. Godard, J. M. Fourquez, R. Tamion, F. Marsais, G. Queguiner, *Synlett* **1994**, 235.  
c) W. E. Hume, R. Nagata, *Synlett* **1997**, 473.  
d) J.-Y. Legros, G. Primault, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2507.
- 121 E. Laborde, L. E. Lesheski, J. S. Kiely, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1837.
- 122 G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 119.
- 123 A. F. Little, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411.
- 124 D. Milstein, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1979**, 41, 1613.
- 125 M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2601.
- 126 W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033.
- 127 A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 5, 1557.
- 128 V. Farina, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73.
- 129 J. Behling, K. Babiak, J. Ng, A. Campbell, R. Moretti, M. Koerner, B. Lipshtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2641.
- 130 a) E. Piers, M. A. Romero, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1215.  
b) G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748.
- 131 S.-K. Kang, T. Yamaguchi, T.-H. Kim, P.-S. Ho, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9082.
- 132 a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585.  
b) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebskind, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905.
- 133 S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. Gennari, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6254.
- 134 T. Hanamoto, K. Handa, T. Mido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2497.
- 135 R. C. Corcoran, S. H. Bang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6757.
- 136 M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, *Chem. Commun.* **2004**, 1520.
- 137 K. Faber, H. Griengl, Chirality – From Weak Bosons to the  $\alpha$ -Helix, R. Janoschej, Ed., Srpinge-Verlag, Berlin Heidelberg, **1991**, chapitre 6.
- 138 R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36.
- 139 S. Kotha, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3639.
- 140 a) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401.  
b) H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, U. S. Racherla, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2389.
- 141 K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833.
- 142 P. Hodge, D. W. L. Sung, P. W. Stratford, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1999**, 2335.
- 143 M. Wills, H. Tye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1109.
- 144 K. Mikami, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 639.
- 145 a) Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9887.  
b) Y. Uozumi, S.-Y. Lee, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7185.
- 146 a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3426.  
b) M. Sato, N. Miyama, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 231.  
c) J. Zhang, B. Lou, G. Guo, L. Dai, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1670.
- 147 I. Ojima, Catalytic Asymmetric Synthesis ; VCH: New York **2000**, p159.
- 148 a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.  
b) R. M. Hason, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1922.
- 149 a) S. Isumo, 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; Flemings, I., Eds; Pergamon Oxford, U. K. **1991**, 8, 139.



- 150 a) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717.  
b) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3129.
- 151 a) S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1870.  
b) J. Deeter, J. Frazier, G. Staten, M. Staszak, L. Weigel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7101.
- 152 a) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 867.  
b) P. V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, B. Gong, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1075.
- 153 J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2742.
- 154 E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986.
- 155 J. C. Caille, M. Bulliard, B. Laboue, *Informations Chimie*, juin **1995**, 369, 133.
- 156 E. J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5207.
- 157 a) G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 785.  
b) M. Masui, T. Shiori, *Synlett* **1997**, 273.
- 158 H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, 10, 500.
- 159 a) M. B. Carter, B. Schiott, A. Gutierrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11667.  
b) H. Mimoun, J. Y. de St Laumer, L. Giannini, R. Scorpelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6158.  
c) V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 289.
- 160 a) W. W. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 22, 1445.  
b) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 941.
- 161 J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1711.
- 162 M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2045.
- 163 Revue: C. F. De Graauw, J. A. Peters, H. van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis* **1994**, 1007.
- 164 S. Gladiali, G. Mestroni, *Transition Metals for Organics Synthesis*, M. Beller, C. Bolm, Eds., Wiley-VCH: Weinheim **1998**, 97.
- 165 S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562.
- 166 J.-X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1996**, 15, 1087.
- 167 a) K. Püntener, L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8165.  
b) D. A. Alonso, D. Guijarro, P. Pinho, O. Temme, P. G. Andersson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2749.  
c) T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1381.  
d) T. Sammakia, E. L. Strangeland, *J. Org. Lett.* **1997**, 62, 6104.
- 168 a) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521.  
b) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285. c) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738.
- 169 R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40.
- 170 T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- 171 R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York **1994**, 56.
- 172 Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1100.
- 173 a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675.  
b) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417.
- 174 T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1086.

- 175 H. Takaya, K. Mashima, K. Koyana, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629.
- 176 M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125.
- 177 H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1703.
- 178 S.-J. Wey, K. J. O'Connor, C. J. Burrows, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1905.
- 179 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.
- 180 T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, 2, 659.
- 181 a) M. R. Uskokovic, R. L. Lewis, J. J. Partridge, C. W. Despreaux, D. L. Pruess, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6742.  
b) D. G. Drueckhammer, C.F. Barbas III, K. Nozaki, C.-H. Wong, C. Y. Wood, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1607.  
c) M. Kusakabe, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2085.  
d) E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12425.  
e) J. Uenishi, T. Takagi, T. Ueno, T. Hiraoka, O. Yonemitsu, H. Tsukube, *Synlett* **1999**, 41.
- 182 M. M. Midland, J. I. McLoughlin, J. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 159.
- 183 T. Ohkuma, M. Koizumi, M. Yoshida, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, 12, 1749.
- 184 C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muñiz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490.
- 185 P. L. Polavarapu, *Chirality* **2002**, 14, 768.
- 186 F. Wang, P. L. Polavarapu, T. Li, J. Drabowicz, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6539.
- 187 J. Constante, L. Hecht, P. L. Polavarapu, A. Collet, L. D. Barron, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 885.
- 188 a) D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441.  
b) M. G. Finn, *Chirality* **2002**, 14, 534.
- 189 Revues a) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2915.  
b) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17.
- 190 a) N. Raban, K. Mislow, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4249.  
b) J. Jacobus, N. Raban, K. Mislow, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1142.
- 191 a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3732.  
b) J. A. Dale, D. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543.  
c) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.  
d) G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143.
- 192 T. Pehk, E. Lippmaa, M. Loop, A. Paju, B. C. Borer, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1983**, 4, 1527.
- 193 a) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092.  
b) M. J. Rieser, Y. Hui, J. K. Rupprecht, J. F. Kozlowski, K. V. Wood, J. L. McLaughlin, P. R. Hanson, Z. Zhuang, T. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10203.
- 194 a) I. Ohtani, K. Hotta, Y. Ichikawa, M. Isobe, *Chem. Lett.* **1995**, 513.  
b) I. Kubo, V. Jamlamadaka, T. Kamikawa, K. Takahashi, T. Kusumi, *Chem. Lett.* **1996**, 441.
- 195 a) B. M. Trost, J. L. Belletire, P. G. Goldleski, P. G. McDougal, J. J. Baldwin, M. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2370.  
b) B. M. Trost, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4929.  
c) B. M. Trost, D. O. O'Krongly, J. L. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7595.
- 196 Sh. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 504.
- 197 Sh. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8569.

- 198 J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8541.
- 199 Composé a : S. Gupta, S. B. Krasnoff, J. A. A. Renwick, D. W. Roberts, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1062.  
Composé b : M. Adamczeski, E. Quiñoá, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 240.  
Composé c : G. Y. S. Wang, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 45, 8145.  
Composé d : S. Gupta, G. Pieser, T. Nakajima, Y. S. Hwang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6009. Composé e : K. A. Alvi, J. Rodriguez, M. C. Diaz, R. Moretti, R. S. Wilhelm, R. H. Lee, D. L. Slate, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4871.
- 200 J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2781.
- 201 J. M. Seco, Sh. K. Latypov, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2921.
- 202 a) I. Chatainer, J. Lebreton, D. Durand, A. Guingant, J. Villéras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1759.  
b) O. Parve, M. Aidnik, U. Lille, I. Martin, I. Vallikivi, L. Vares, T. Pekh, *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 885.
- 203 J. M. Seco, Sh. K. Latypov, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 107.
- 204 C.-Y. Chen, R. A. Reamer, J. R. Chilenski, C. J. McWilliams, *Organic Letters* **2003**, 5, 5039.
- 205 a) M. Takeshita, S. Yoshida, T. Sato, N. Akutsu, *Heterocycles* **1993**, 35, 879.  
b) M. Takemoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 577.  
c) A. Miyashita, Y. Matsuoka, Y. Suzuki, K.-i. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1235.
- 206 *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3166.
- 207 *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4181.
- 208 Y. Tatsuno, T. Yoshida, S. Otsuka, *Inorganic Synthesis* vol. 28, *Reagents for Transition Metal Complex and Organometallic Syntheses* p 343.
- 209 M. S. Viciu, R. F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens, S. P. Nolan *Organometallics* **2002**, 21, 5470.
- 210 a) *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 887.  
b) *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1808.
- 211 L. A. Walter, W. K. Chang, J. McGlotten, R. J. Foester, *Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 47. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7897.