

N° d'ordre : 14/2013-D/CH
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
« HOUARI BOUMEDIENNE »
FACULTE DE CHIMIE



THESE

Présentée pour l'obtention du grade de **Docteur**

En : **CHIMIE**

Spécialité : **Chimie et Physique des Matériaux Inorganiques**

Par : M^{me} HANIA HEBBACHE

Thème

**Synthèse et caractérisation de complexes de métaux de transition à base de molécules à atomes électro-donneurs.
Etude des propriétés catalytiques.**

Soutenue publiquement, le 15/12/2013, devant le jury composé de :

Mr	M. MOUZALI	Professeur à l'U.S.T.H.B.	Président
M ^{me}	Z. KERKOUCHE	Professeur à l'U.S.T.H.B.	Directrice de Thèse
Mr	J-L. RENAUD	Professeur à L'ENSI CAEN/FRANCE	Co-directeur de Thèse
Mr	S. HOCINE	Professeur à l'U.M.M.O.	Examineur
Mr	A. ELIAS	Professeur à l'U.M.M.O.	Examineur
M ^{me}	S. BOUTAMINE	Maître de Conférences A à l'U.S.T.H.B.	Examinatrice

Remerciements

Le présent travail a été réalisé sous la direction de Mme Zakia Kerkouche, professeur à l'U.S.T.H.B. et Mr Jean-Luc Renaud, professeur à l'université de Caen. Je ne saurais assez les remercier, pour avoir dirigé cette thèse. Travailler à leur contact fut extrêmement enrichissant et j'ai beaucoup apprécié toute l'aide et les conseils qu'ils m'ont promulgués. Je leur suis également très reconnaissante de m'avoir accordé, non seulement, leur confiance mais également une grande autonomie ainsi que d'avoir été toujours disponibles.

Je remercie sincèrement Monsieur le Professeur M. Mouzali, de la faculté de chimie pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Je suis tout particulièrement sensible à l'honneur que m'ont fait Mme S. Boutamine, maître de conférences A à l'USTHB, Mr le professeur S. Hocine et Mr le Professeur A. Elias de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou en acceptant de juger ce travail.

Je remercie le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique pour m'avoir donné l'opportunité de finaliser ma thèse en m'octroyant une bourse.

Je tiens à remercier Mr le Professeur Christian Bruneau pour m'avoir accueillie dans son laboratoire au cours de mon séjour à Rennes.

Mes remerciements vont également aux membres du laboratoire ECMCM, à tous mes amis et collègues de la Faculté de Chimie.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*J'aimerais dédier cette thèse à mes parents,
à qui je dois tout.*

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	v
LISTE DES FIGURES.....	vii
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1

CHAPITRE1: SYNTHÈSE ET CARACTERISATION DES β -ENAMINOESTERS

Introduction.....	5
1.1. Différentes voies de synthèse des β -enaminoesters.....	5
1.1.1. Addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des nitriles.....	6
1.1.2. Addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des tosylimines.....	7
1.1.3. Addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des imines halogénées.....	7
1.1.4. Addition d'enamines ou d'imines sur des dérivés d'acides carboxyliques.....	7
1.1.5. Addition de Mickael d'amines sur des ynones.....	9
1.2. Synthèse de β -enaminoesters par condensation d'amines sur des β -cétoesters par catalyse acide.....	9
1.2.1. Résultats et discussions.....	11
1.2.2. Comparaison entre le FeCl_3 et d'autres acides de Lewis.....	15
1.2.2.1. Comparaison entre le FeCl_3 et le $\text{Zn}(\text{OAc})_2$	15
1.2.2.2. Comparaison entre le FeCl_3 et le $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$	16
1.2.2.3. Comparaison entre le FeCl_3 et le nitrate de cérium et d'ammonium.....	16
Conclusion.....	17
1.3. Partie expérimentale.....	17
Références bibliographiques.....	44

CHAPITRE 2 : LA PLACE PRIVILÉGIÉE DES LIGANDS PHOSPHORÉS EN HYDROGÉNATION ÉNANTIOSÉLECTIVE

Introduction.....	47
2.1. Généralités sur les ligands phosphorés.....	51
2.2. Les grandes classes de ligands phosphorés utilisés en hydrogénation énantiosélective.....	52
2.2.1. Les ligands monodentates.....	52
2.2.1.1. Les monophosphines.....	52
2.2.1.2. Les monophosphoramidites.....	54
2.2.1.3. Les monophosphites.....	58
2.2.1.4. Les monophosphonites.....	61

2.2.1.5. La combinaison de ligands monodentates.....	62
2.2.2. Les Ligands bidentates.....	64
2.2.2.1. Les ligands <i>P</i> , <i>P</i>	64
2.2.2.1.1. Diphosphines comportant un seul type de chiralité.....	65
2.2.2.1.1.1. Les diphosphines à chiralités centrales portées par les carbones.....	65
2.2.2.1.1.2. Les diphosphines à chiralités centrales portées par les phosphores.....	66
2.2.2.1.1.3. Les diphosphines à chiralité axiale.....	67
2.2.2.1.1.4. Les diphosphines à chiralité plane.....	68
2.2.2.1.2. Diphosphines comportant plusieurs éléments de chiralité.....	69
2.2.2.2. Les ligands <i>P</i> , <i>N</i>	70
Conclusion.....	74
Références bibliographiques.....	75

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES LIGANDS ET DES COMPLEXES

Introduction.....	81
3.1. Généralités sur les appareillages et analyses.....	82
3.2. Préparation et caractérisation des ligands et complexes.....	82
3.2.1. Synthèse et caractérisation des ligands.....	82
3.2.1.1. Ligand L^2	82
3.2.1.2. Ligand L^3	83
3.2.1.3. Ligand L^4	84
3.2.2. Synthèse et caractérisation des complexes.....	86
3.2.2.1. Complexe $[Ir(COD)L^2Cl]$ (C6)	87
3.2.2.2. Complexe $[Ir(COD)L^3Cl]$ (C7)	87
3.2.2.3. Complexe $[Ir(COD)L^4Cl]BAr_F$ (C8)	88
3.2.2.4. Complexe $[Ru(PPh_3)_2CpH]$ (C11)	89
3.2.2.5. Complexe $[Ru(PPh_3)_2Cp(THF)]BF_4$ (C12)	90
3.2.2.6. Complexe $[Ru(PPh_3)_2Cp(ACN)]BF_4$ (C13)	91
3.2.2.7. Complexe $[Ru(dppe)(p\text{-cymène})Cl]Cl$ (C15)	92
3.2.2.8. Complexe $[Ru(dppp)(p\text{-cymène})Cl]Cl$ (C16)	93
3.2.2.9. Complexe $[Ru(dppb)(p\text{-cymène})Cl_2]$ (C17)	94
3.2.2.10. Complexe $[Ru(PMe_3)(p\text{-cymène})Cl_2]$ (C18)	95
3.2.2.11. Complexe $[Ru(P(OMe)_3)(p\text{-cymène})Cl_2]$ (C19)	95
3.2.2.12. Complexe $[Ru(PPh_3)(p\text{-cymène})Cl_2]$ (C20)	96

3.2.2.13. Complexe $[\text{Ru}(\text{L}^4)(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (C21)	97
Conclusion.....	98
Références bibliographiques.....	99

CHAPITRE 4: HYDROGÉNATION DES β -ENAMINOESTERS ET AMINATION RÉDUCTRICE

Introduction.....	100
4.1. Hydrogénation des β -enaminoesters.....	101
4.1.1. Tests préliminaires.....	101
4.1.2. Hydrogénation en présence de catalyseurs d'iridium.....	102
Introduction.....	102
4.1.2.1. Résultats et discussions en version racémique.....	103
4.1.2.1.1. Optimisation des conditions opératoires.....	104
4.1.2.1.1.1. Effet du solvant.....	104
4.1.2.1.1.2. Effet de la pression d'hydrogène et de la température.....	105
4.1.2.1.2. Hydrogénation des β -enaminoesters <i>N</i> -alkyles substitués.....	105
4.1.2.1.3. Hydrogénation des β -enaminoesters <i>N</i> -aryles substitués.....	107
4.1.2.1.4. Hydrogénation des β -enaminoesters <i>N,N</i> -disubstitués.....	108
4.1.2.1.5. Mécanisme proposé pour l'hydrogénation en présence de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	108
4.1.2.2. Tentatives d'hydrogénation en version asymétrique.....	109
4.1.2.2.1. Hydrogénation en présence du catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^1)]\text{BAr}_\text{F}$	109
4.1.2.2.2. Hydrogénation en présence de catalyseurs possédant des ligands phosphoramidites.....	111
4.1.2.2.2.1. Hydrogénation en présence du catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^2)\text{Cl}]$	111
4.1.2.2.2.2. Hydrogénation en présence du catalyseur C7 $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^3)\text{Cl}]$	112
4.1.2.2.3. Hydrogénation en présence d'un catalyseur possédant un ligand phosphine- oxazoline.....	115
4.1.2.2.4. Hydrogénation en présence d'un catalyseur possédant un ligand bipyridine.....	116
Conclusion.....	116
4.1.3. Hydrogénation en présence de catalyseurs de ruthénium.....	116
Introduction.....	116
4.1.3.1. Résultats et discussions en version racémique.....	117
4.1.3.1.1. Test préliminaires.....	117
4.1.3.1.2. Hydrogénation en présence de complexes ruthénium-arène.....	121

4.1.3.1.2.1. Optimisation des conditions opératoires.....	122
4.1.3.1.2.1.1. Effet du solvant sur la réactivité.....	122
4.1.3.1.2.1.2. Effet de la pression et de la température sur la réactivité.....	123
4.1.3.1.2.1.3. Effet du contre-ion du sel d'ammonium sur la réactivité.....	123
4.1.3.1.2.2. Généralisation du système catalytique à d'autres β -enaminoesters.....	124
4.1.3.2. Tentatives d'hydrogénation en version asymétrique.....	125
4.1.3.2.1. Hydrogénation en présence du complexe $[\text{RuL}^4(p\text{-cym})\text{Cl}]\text{PF}_6$	125
4.1.3.2.2. Hydrogénation en présence d'autres complexes chiraux de ruthénium.....	126
Conclusion.....	127
4.2. Amination réductrice.....	127
Introduction.....	127
4.2.1. Amination réductrice en version racémique.....	128
4.2.2. Amination réductrice en version énantiosélective.....	133
Conclusion.....	133
4.3. Partie expérimentale.....	134
4.3.1. Méthodes générales.....	134
4.3.2. Procédure générale pour les hydrogénations.....	134
Références bibliographiques.....	156
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	158

LISTE DES ABREVIATIONS

ACN : acétonitrile
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl
BINOL : 1,1'-Bi-2-naphthol
Bn : Benzyle
Bu : Butyle
CAN : Cérium (IV) ammonium nitrate
CCM : Chromatographie sur couche mince
COD : 1,5- cyclooctadiene
Conv: conversion
Cp : cyclopentadiène
d : doublet
 Δ : chauffage
DCM : Dichlorométhane
DMC : Diméthyl carbonate
DPPB : Diphényl-phosphino butane
DPPE: 1, 2-Bis(Diphénylphosphino) ethane
DPPP : 1, 3-Bis(Diphénylphosphino) propane
ee : excès énantiomérique
Et : éthyle
EtOAc : Acétate d'éthyle
h : heure
HMPT : hexaméthylphosphotriamide
i-Pr : *iso*-propyle
J : Constante de couplage
m : multiplet
MeOH : Méthanol
NMP : *N*-méthylpyrrolidine
p-cymène : 1-méthyl-4-(1- méthyléthyl)benzène
Ph : Phényle
rdt : rendement
RMN : Résonance magnétique nucléaire
s : singulet

t : triplet

t.a.: température ambiante

t-Bu : *tert*-butyle

TFA : acide trifluoroacétique

TFE : Trifluoroethanol

THF : Tétrahydrofurane

Tol : Tolyle

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1

Figure 1.1 : Spectre RMN ^1H du composé 3a	19
Figure 1.2 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3a	19
Figure 1.3 : Spectre RMN ^1H du composé 3b	20
Figure 1.4 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3b	20
Figure 1.5 : Spectre RMN ^1H du composé 3c	21
Figure 1.6 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3c	21
Figure 1.7 : Spectre RMN ^1H du composé 3d	22
Figure 1.8 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3d	22
Figure 1.9 : Spectre RMN ^1H du composé 3e	23
Figure 1.10: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3e	23
Figure 1.11 : Spectre RMN ^1H du composé 3f	24
Figure 1.12: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3f	24
Figure 1.13 : Spectre RMN ^1H du composé 3g	25
Figure 1.14 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3g	25
Figure 1.15 : Spectre RMN ^1H du composé 3h	26
Figure 1.16 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3h	26
Figure 1.17 : Spectre RMN ^1H du composé 3i	27
Figure 1.18: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3i	27
Figure 1.19 : Spectre RMN ^1H du composé 3j	28
Figure 1.20: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3j	28
Figure 1.21 : Spectre RMN ^1H du composé 3k	29
Figure 1.22 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3k	29
Figure 1.23 : Spectre RMN ^1H du composé 3l	30
Figure 1.24 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3l	30

Figure 1.25 : Spectre RMN ^1H du composé 3m	31
Figure 1.26 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3m	31
Figure 1.27 : Spectre RMN ^1H du composé 3n	32
Figure 1.28 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3n	32
Figure 1.29 : Spectre RMN ^1H du composé 3o	33
Figure 1.30 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3o	33
Figure 1.31 : Spectre RMN ^1H du composé 3p	34
Figure 1.32 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3p	34
Figure 1.33 : Spectre RMN ^1H du composé 3q	35
Figure 1.34 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3q	35
Figure 1.35 : Spectre RMN ^1H du composé 3r	36
Figure 1.36 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3r	36
Figure 1.37 : Spectre RMN ^1H du composé 3s	37
Figure 1.38 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3s	37
Figure 1.39 : Spectre RMN ^1H du composé 3t	38
Figure 1.40 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3t	38
Figure 1.41 : Spectre RMN ^1H du composé 3u	39
Figure 1.42 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3u	39
Figure 1.43 : Spectre RMN ^1H du composé 3v	40
Figure 1.44 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3v	40
Figure 1.45 : Spectre RMN ^1H du composé 3w	41
Figure 1.46 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3w	41
Figure 1.47 : Spectre RMN ^1H du composé 3x	42
Figure 1.48 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3x	42
Figure 1.49 : Spectre RMN ^1H du composé 3y	43
Figure 1.50 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 3y	43

CHAPITRE 3

Figure 3.1 : Les modes de coordination des enamines au métal du catalyseur.....	82
Figure 3.2 : Spectre RMN ^{31}P du ligand L^2	83
Figure 3.3 : Spectre RMN ^{31}P du ligand L^3	84
Figure 3.4 : Spectre RMN ^{31}P du ligand L^4	86
Figure 3.5 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^2\text{Cl}]$	87
Figure 3.6 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^3\text{Cl}]$	88
Figure 3.7 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^4\text{Cl}]\text{BAr}_\text{F}$	89
Figure 3.8 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpH}]$	90
Figure 3.9 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cp}(\text{THF})]\text{BF}_4$	91
Figure 3.10 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cp}(\text{ACN})]\text{BF}_4$	92
Figure 3.11 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{dppe})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$	93
Figure 3.12 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{dppp})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$	93
Figure 3.13 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{dppb})(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$	94
Figure 3.14 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{PMe}_3)(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$	95
Figure 3.15 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{P}(\text{OMe})_3)(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$	96
Figure 3.16 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$	97
Figure 3.17 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{L}^4)(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{PF}_6$	98

CHAPITRE 4

Figure 4.1 : Spectre RMN ^1H du composé 4a	135
Figure 4.2 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4a	135
Figure 4.3 : Spectre RMN ^1H du composé 4b	136
Figure 4.4 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4b	136
Figure 4.5 : Spectre RMN ^1H du composé 4c	137

Figure 4.6 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4c	137
Figure 4.7 : Spectre RMN ^1H du composé 4d	138
Figure 4.8 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4d	138
Figure 4.9 : Spectre RMN ^1H du composé 4e	139
Figure 4.10: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4e	139
Figure 4.11 : Spectre RMN ^1H du composé 4f	140
Figure 4.12: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4f	140
Figure 4.13 : Spectre RMN ^1H du composé 4g	141
Figure 4.14 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4g	141
Figure 4.15 : Spectre RMN ^1H du composé 4h	142
Figure 4.16 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4h	142
Figure 4.17 : Spectre RMN ^1H du composé 4i	143
Figure 4.18: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4i	143
Figure 4.19 : Spectre RMN ^1H du composé 4j	144
Figure 4.20: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4j	144
Figure 4.21 : Spectre RMN ^1H du composé 4k	145
Figure 4.22 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4k	145
Figure 4.23 : Spectre RMN ^1H du composé 4l	146
Figure 4.24 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4l	146
Figure 4.25 : Spectre RMN ^1H du composé 4m	147
Figure 4.26 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4m	147
Figure 4.27 : Spectre RMN ^1H du composé 4n	148
Figure 4.28 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4n	148
Figure 4.29 : Spectre RMN ^1H du composé 4o	149
Figure 4.30 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4o	149
Figure 4.31 : Spectre RMN ^1H du composé 4p	150

Figure 4.32 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4p	150
Figure 4.33 : Spectre RMN ^1H du composé 4q	151
Figure 4.34 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4q	151
Figure 4.35 : Spectre RMN ^1H du composé 4r	152
Figure 4.36 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4r	152
Figure 4.37 : Spectre RMN ^1H du composé 4s	153
Figure 4.38 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4s	153
Figure 4.39 : Spectre RMN ^1H du composé 4t	154
Figure 4.40 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4t	154
Figure 4.41 : Spectre RMN ^1H du composé 4u	155
Figure 4.42 : Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester 4u	155

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis la fin des années 80, la synthèse de β -aminoacides et de leurs dérivés est devenue un objectif important. Cet intérêt est lié à leurs propriétés biologiques, à leurs présences dans de nombreux produits naturels, et au fait qu'ils servent de précurseurs pour l'obtention de β -lactames dans l'industrie pharmaceutique ¹. En effet, la cyclisation de β -aminoacides conduit à des β -lactames. Le cycle β -lactame ² intervient dans la structure de différentes familles d'antibiotiques, principalement les pénicillines, les céphalosporines, les carbapenèmes et les monobactames (Schéma 1).

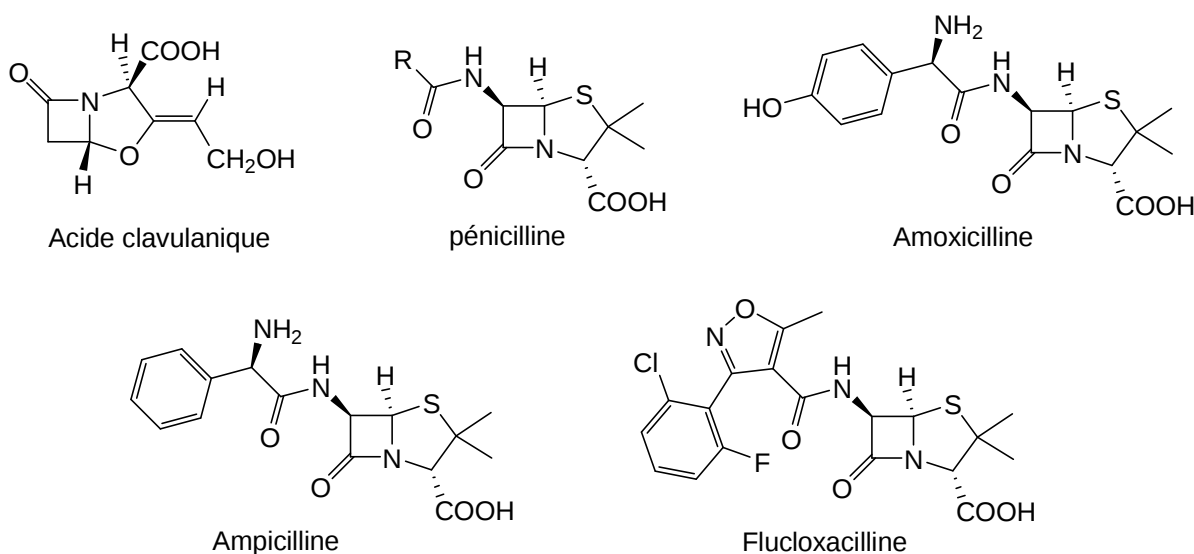


Schéma 1

Les β -aminoacides, sous leur forme libre, montrent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Par exemple, des activités hypoglycémiques et anticétogènes ont été observées sur des rats diabétiques après injection orale d'émériamine ³. La Cispentatine ⁴ est, quant à elle, un antibiotique antifongique (Schéma 2).



Schéma 2

Les β -aminoacides fonctionnalisés sont de très bons précurseurs pour une grande variété de molécules bioactives. Ainsi le Taxol¹, l'un des plus efficaces anticancéreux, possède un β -aminoacide comme chaîne latérale (Schéma 3). Le β -aminoacide insaturé ADDA est présent dans différents antibiotiques tels que la cyanovinine RR, la nodularine et la microcystine LR⁵.

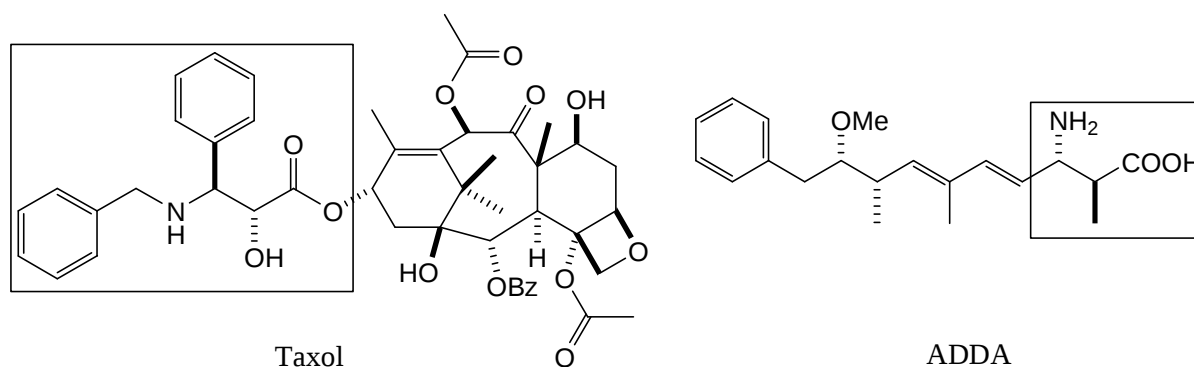


Schéma 3

De plus, les β -aminoacides qui ne sont pas aussi abondants que leurs α -analogues, sont de bons intermédiaires dans la synthèse de peptides naturels, composés dotés de nombreuses activités biologiques. En effet, et à titre d'exemple, il a été prouvé que le champignon *Cortinarius Violaceus* contenait de la (R)- β -dopa (3,4-dihydroxy- β -phénylalanine). Cette dernière est présente sous forme d'un complexe de fer(III) qui confère au champignon sa coloration violette (Schéma 4)⁶.

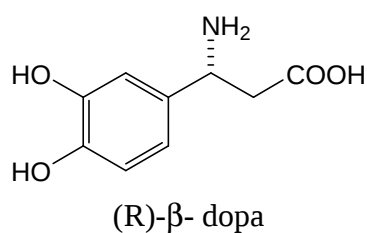
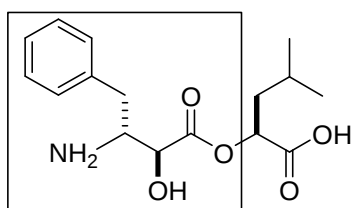
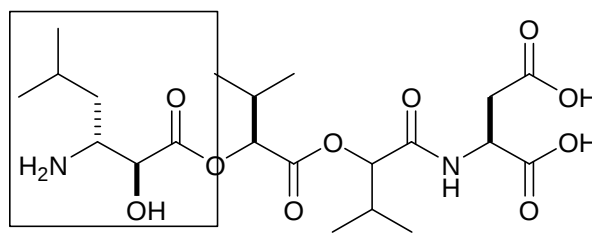


Schéma 4

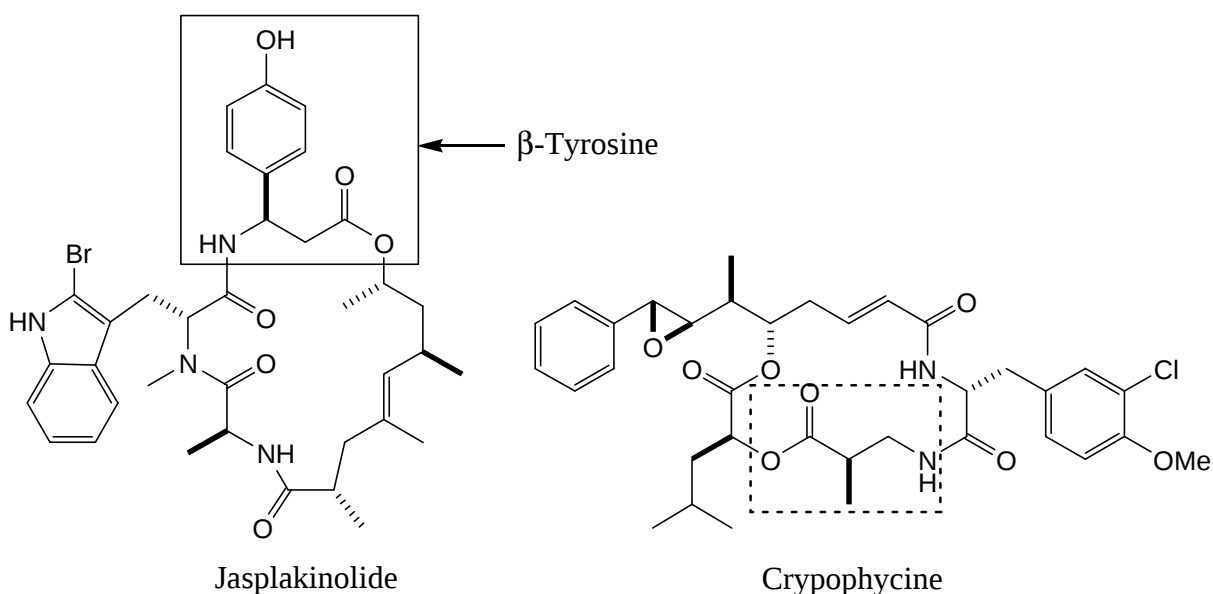
La β -Tyrosine, un β -aryl- β -aminoacide, est présente dans la Jasplakinolide qui possède des propriétés insecticides, antifongiques et antihelminthiques⁷. L'anticancéreux Crypophycine⁸ et les inhibiteurs aminopeptidase Bestatine et Amastatine sont d'autres exemples représentatifs que nous pouvons citer (Schéma 5)⁹.



Bestatine



Amastatine



Jasplakinolide

Crypophycine

Schéma 5

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à l'obtention de dérivés β -aminoesters à partir de β -cétoesters par hydrogénation catalytique. Pour cette approche, nous avons suivi deux voies de synthèse : la voie **A** se faisant en deux étapes, consiste à synthétiser des enaminoesters puis de les hydrogéner en présence de complexes d'iridium et de ruthénium. Quant à la voie **B**, la condensation de l'amine sur le β -cétoester et l'hydrogénation se font en une étape, ou en un seul pot « one pot ». Cette stratégie est plus connue encore sous le nom d'amination réductrice. Le schéma de nos approches est représenté ci-dessous (Schéma 6).

Cette thèse est constituée de quatre parties. Le premier chapitre concerne la synthèse et la caractérisation des β -enaminoesters. Une étude bibliographique est développée dans le chapitre 2 sur la place privilégiée des ligands phosphorés en hydrogénation.

Le troisième chapitre est consacré à la synthèse et caractérisation des ligands et des complexes utilisés dans la réaction d'hydrogénation.

Finalement, nous présenterons dans le dernier chapitre, les résultats obtenus lors des hydrogénations en présence de complexes d'iridium et de ruthénium.

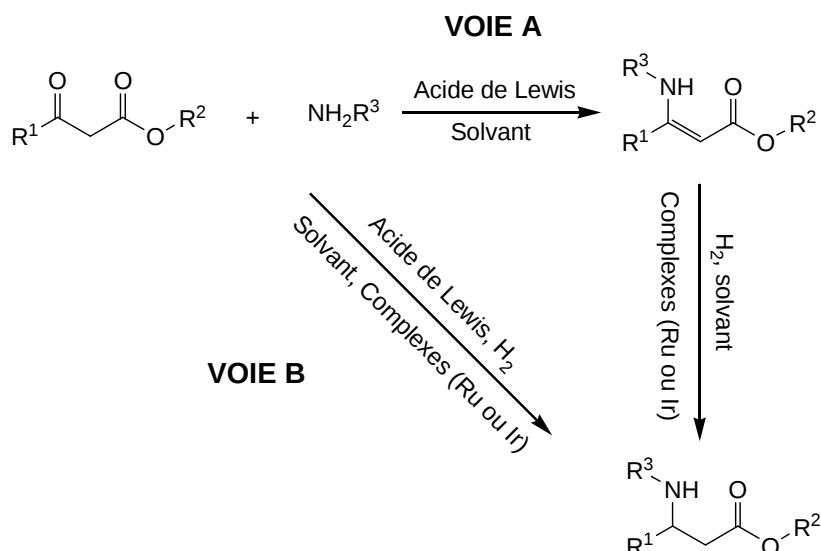


Schéma 6

Références bibliographiques

- ¹ E. Juaristi, V. Soloshonok, *Enantioselective synthesis of β -aminoacids*; Ed.; Wiley Interscience, New Jersey, **2005**.
- ² W. Hoekstra, *J. Curr. Med. Chem.*, **1999**, 6, 905. b) I. Ojima, S. Lin, T. Wang, *Curr. Med. Chem.*, **1999**, 6, 927. c) R. P. Elander, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2003**, 61, 385.
- ³ (a) S. Shinagawa, T. Kanamaru, S. Harada, M. Asai, H. Okazaki, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1458. (b) T. Kanamaru, S. Shinagawa, M. Asai, H. Okazaki, Y. Sugiyama, T. Fujita, H. Iwatsuka, M. Yoneda, *Life Sci.*, **1985**, 37, 217.
- ⁴ (a) M. Konichi, M. Nishio, T. Saitoh, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawagushi, *J. Antibiot.*, **1989**, 42, 1749. (b) T. Oki, M. Hirano, K. Tomatsu, K. Numata, H. Kamei, *J. Antibiot.*, **1989**, 42, 1756.
- ⁵ M. Namikoshi, K. L. Rinehart, A. M. Dahlem, V. R. Beasley, W. W. Carmichael, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4349.
- ⁶ (a) F. Von Nussbaum, P. Spiteller, M. R  th, W. Steglich, G. Wanner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 3292. (b) P. Spiteller, M. R  th, F. Von Nussbaum, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2754.
- ⁷ P. Crews, L. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2797.
- ⁸ C. Shih, L. S. Gossett, J. M. Gruber, C. S. Grossman, S. L. Andis, R. M. Schultz, J. F. Worzalla, T. H. Corbett, J. T. Metz, *Biol. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 69.
- ⁹ R. Roers, G. L. Verdine, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3563.

CHAPITRE 1

**SYNTHÈSE ET
CARACTÉRISATION DES β -
ENAMINOESTERS**

CHAPITRE 1: SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES β -ENAMINOESTERS

Introduction

Les dérivés d'énamines β -fonctionnalisés sont largement utilisés comme précurseurs dans certaines réactions organiques. Ces composés sont des intermédiaires clés dans la synthèse de produits biologiquement actifs tels les α^1 et β -aminoacides ², les peptides ³ et quelques dérivés hétérocycliques comme les 1,4-dihydropyridines ⁴, les pyrazoles ⁵, les pyridinones ⁶, les quinolines ⁷,etc. Ces dérivés sont dotés de plusieurs activités biologiques et trouvent des applications comme anti-inflammatoires ⁸, anti-tumoraux ⁹, anticonvulsivants ¹⁰ ou encore comme antibactériens ¹¹.

En raison des multiples utilisations des β -enaminoesters dans l'industrie pharmaceutique, un nombre considérable de travaux rapportant leur chimie ont été publiés, notamment, ceux portant sur leurs propriétés physico-chimiques et leurs utilisations. Ainsi, plusieurs méthodes de synthèse ont été développées. Nous en citons quelques unes :

1.1. Différentes voies de synthèse des β -enaminoesters

Les β -enaminoesters peuvent être obtenus par :

- L'addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des nitriles (méthode A).
- L'addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des Tosylimines (méthode B).
- L'addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des imines halogénées (méthode C).
- L'addition d'énamines ou d'imines sur des dérivés d'acides carboxyliques (méthode D).
- L'addition de Michael d'amines sur des ynones ¹⁷ (méthode E).

Le schéma 1 ci-dessous, illustre ces différentes voies de synthèse.

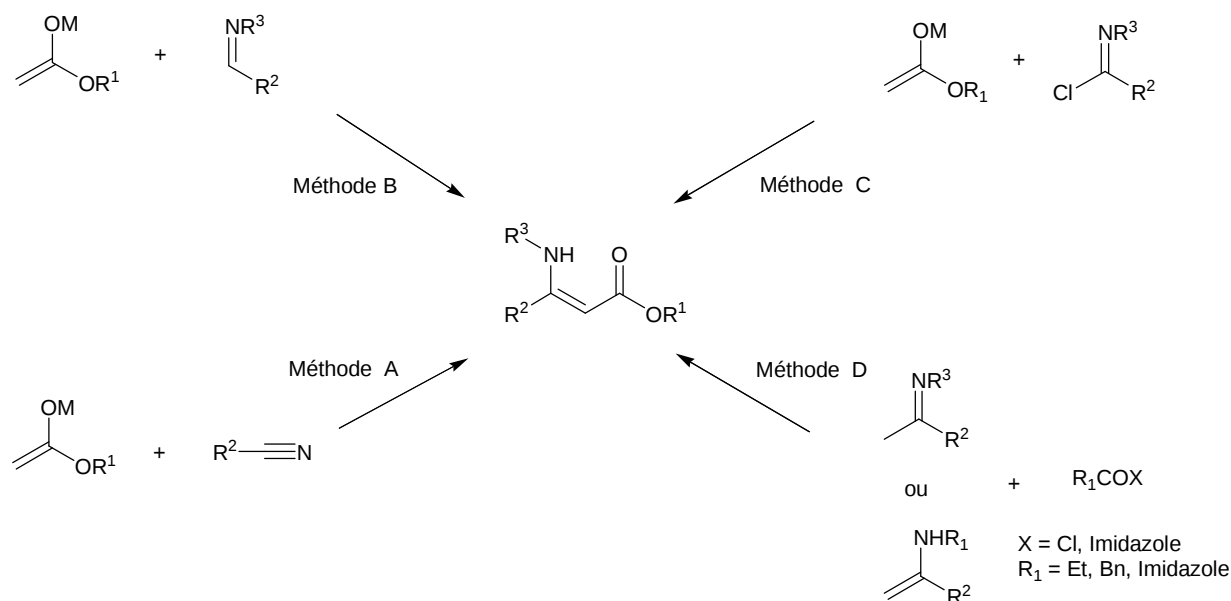


Schéma 1

1.1.1. Addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des nitriles

Nous retrouvons principalement les travaux se rapportant à la réaction de Blaise ¹². Celle-ci a été décrite comme une méthode de synthèse de β -cétoesters à partir de nitriles. La condensation d'un α -bromoester sur un nitrile, par l'intermédiaire du Zinc métallique, conduit à un composé iminozincate qui est ensuite hydrolysé en milieu acide, formant ainsi un β -céto ester.

Une importante modification de la réaction de Blaise a été développée par Kishi *et al.* ¹³. Il s'agit d'une hydrolyse basique du milieu réactionnel avec du carbonate de potassium concentré qui conduit à un β -enaminoester. Ce dernier, soumis à une hydrolyse acide, aboutit au β -céto ester (Schéma 2).

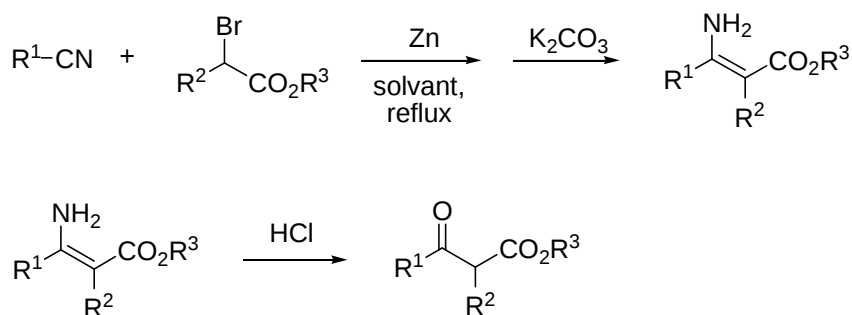


Schéma 2

1.1.2. Addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des tosylimines

Wang ¹⁴ a développé une nouvelle voie de synthèse des α -aryl- β -enaminoesters via la préparation des N-tosyl diazo ketamines par l'addition de l'anion ethyl α -diazoacetate aux N-sulfonylimines (Schéma 3). La décomposition du groupement diazo en présence du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ conduit à la migration de l'aryle et la formation de β -enaminoesters.

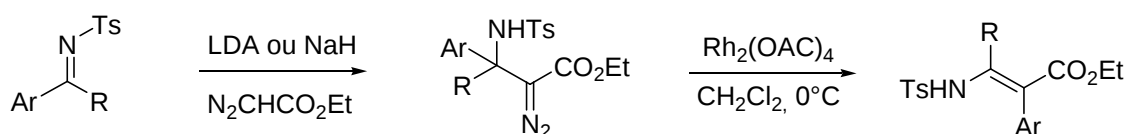


Schéma 3

1.1.3. Addition d'esters ou d'enolates d'amide sur des imines halogénées

Dans le but de synthétiser des β -amino acides, Fustero a décrit une méthode de synthèse des β -enaminoesters à partir d'imines chlorées et d'esters en présence du diisopropylamidure de Lithium (LDA) ¹⁵ (Schéma 4).

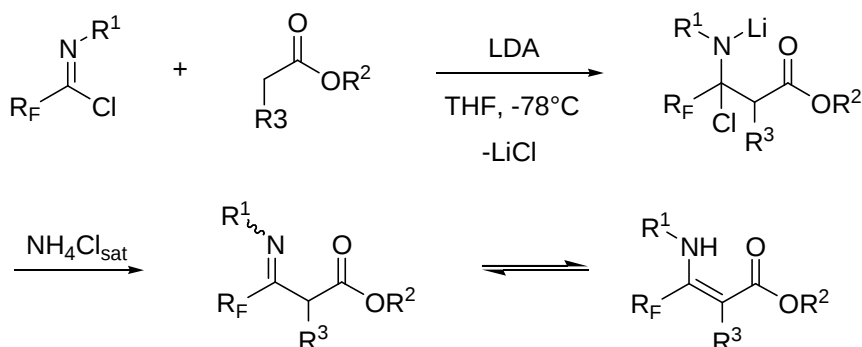


Schéma 4

1.1.4. Addition d'enamines ou d'imines sur des dérivés d'acides carboxyliques

La lithiation d'enamines en présence de carbonates ou de chloroformiates a été relatée par Bartoli ¹⁶. La réaction est effectuée avec deux équivalents de LDA, un équivalent d'imine et deux équivalents de carbonate ou de chloroformiate. Les β -enaminoesters sont obtenus avec des rendements variant de 34 à 72% (Schéma 5).

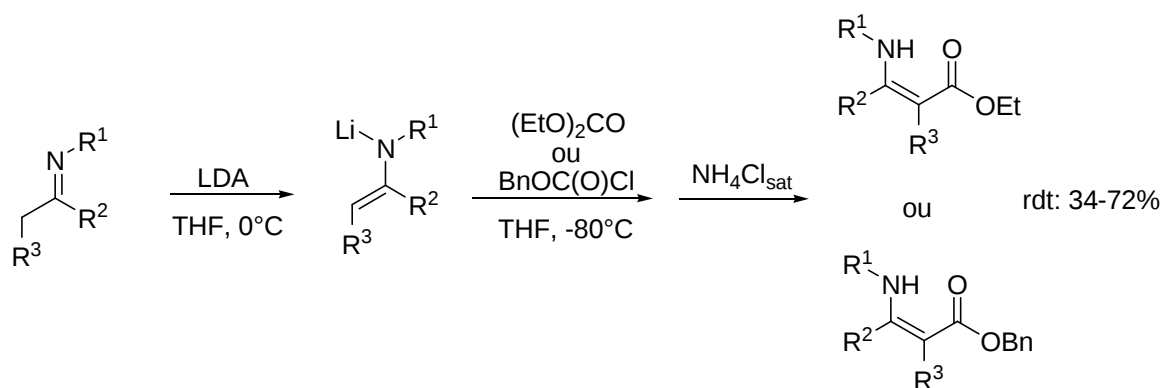


Schéma 5

Katritzky a décrit la synthèse de dérivés d'enaminones par l'addition d'imines sur des acylbenzotriazoles ¹⁷. Les *N*-acylbenzotriazoles sont tout d'abord préparés à partir de benzotriazole et de chlorures d'acyle pour être utilisés, par la suite, dans la réaction d'acylation. Celle-ci est effectuée dans le THF, avec un équivalent d'imine, deux équivalents de base et un équivalent d'acylbenzotriazole (Schéma 6).

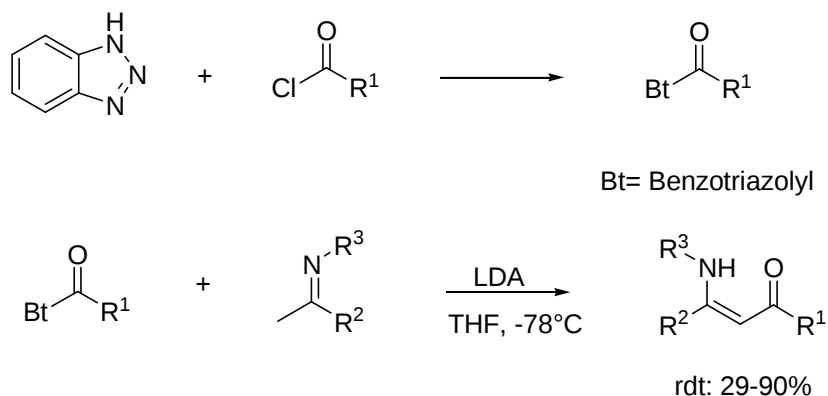


Schéma 6

Fustero a utilisé le *N,N*-carbonyl diimidazole comme agent acylant sur des imines, produisant des β -enamino carbonyle imidazole ¹⁸. Ces dérivés sont transformés en β -enaminoesters soit par réaction avec des alcools (voie A) ou sous l'action du diisopropylamide de Lithium (voie B) (Schéma 7).

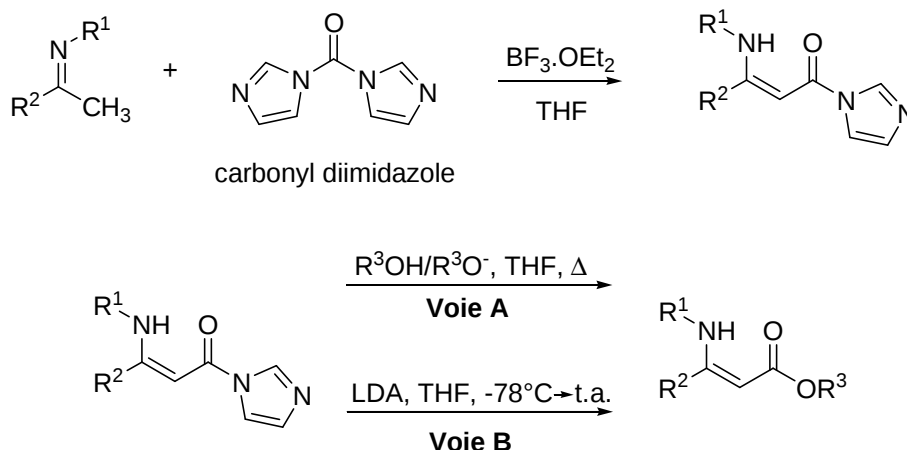


Schéma 7

1.1.5. Addition de Mickael d'amines sur des ynones

Les travaux de Turunen *et al.* rapportent la synthèse des enaminoes cycliques par l'addition intramoléculaire 1,4 de l'amine sur des ynones¹⁹. L'intermédiaire amino-ynone obtenu est tout d'abord traité par une solution de HCl afin de déprotéger le groupement Boc, puis par une solution de K_2CO_3 dans le méthanol, facilitant ainsi la cyclisation. (voir un exemple dans le Schéma 8 ci-dessous).

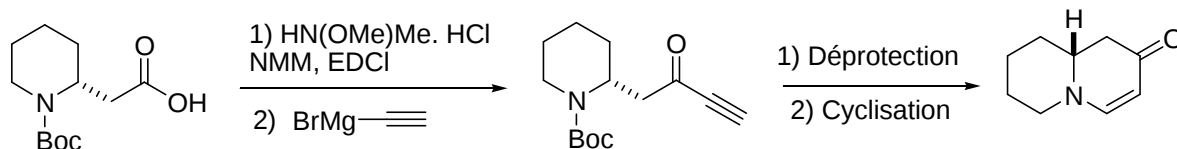


Schéma 8

1.2. Synthèse de β -enaminoesters par condensation d'amines sur des β -cétoesters par catalyse acide

Compte tenu de l'importance des β -enaminoesters dans l'industrie pharmaceutique, le choix d'une méthode de synthèse simple et conduisant à de bons rendements s'avère crucial. Une des méthodes de synthèse de β -enaminoesters les plus directes est la condensation d'un dérivé β -dicarbonylé en présence d'une amine où, généralement, l'élimination d'une molécule d'eau nécessite un piège Dean-Stark sous reflux d'un solvant aromatique²⁰ (Schéma 9).

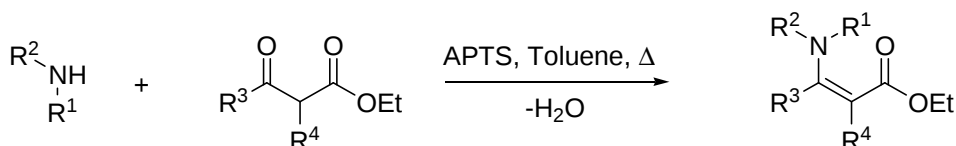


Schéma 9

Quelques procédures utilisant divers catalyseurs tels que : Al_2O_3 ²¹, SiO_2 ²², K10-montmorillonite ²³, NaAuCl_4 ²⁴, I_2 ²⁵, $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$ ²⁶, la zircone sulfonée ²⁷ ou l'ortho silicate dans l'acide acétique ²⁸ ont été rapportées. Alternativement, une amine primaire peut également réagir avec un dérivé β -dicarbonylé dans l'eau ²⁹, aboutissant à des enaminoes. Cependant, plusieurs de ces méthodes présentent quelques inconvénients : une faible sélectivité (plus précisément, transformation du β -cétoester en β -cétoamide), des rendements insuffisants, des temps de réaction longs ou encore des conditions dures. Par conséquent, et en raison de l'importance de ces dérivés en chimie organique, le développement de méthodes de synthèse plus efficaces était nécessaire et primordial. L'exploitation d'une classe particulière de composés semblait être envisageable : celle des acides de Lewis.

Le développement ininterrompu d'acides de Lewis et leur utilisation désormais incontournable en catalyse, est un des phénomènes marquant de ces deux dernières décennies. Ces espèces, définies en 1923 par Gilbert Newton Lewis comme des composés pouvant recevoir une paire d'électrons (les bases étant par opposition des composés capables de donner une paire d'électrons) ³⁰, peuvent activer une grande variété de réactions chimiques, souvent de manière catalytique ³¹.

Les acides de Lewis qui existent en solution sous forme d'oligomères, activent une grande variété de groupes fonctionnels et sont des catalyseurs très actifs, c'est pourquoi les réactions catalysées par ces composés ont suscité beaucoup d'intérêt durant ces dernières années à cause de leur réactivité unique et leur sélectivité dans des conditions douces ³².

Le processus d'activation résulte de la coordination d'une base à un acide de Lewis. Suite à cette activation, les vitesses de réaction peuvent être augmentées jusqu'à des facteurs supérieurs au million. Il en résulte des conditions réactionnelles plus douces, facteur favorisant une meilleure sélectivité (lorsqu'elle est comparée à celle obtenue par des réactions activées thermiquement).

Les sélectivités des réactions acido-catalysées sont généralement améliorées du fait de la stabilisation d'un état de transition due à un meilleur recouvrement des orbitales frontières ainsi qu'à une modification des contraintes stériques.

Durant la dernière décennie, il a été montré que $\text{ZnClO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ³³, $\text{Bi}(\text{TFA})_3$ ³⁴, les sels de cérium^{35, 36}, CoCl_2 ³⁷, les catalyseurs du ruthénium³⁸, ZrCl_4 ³⁹, $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ⁴⁰, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ⁴¹, $\text{Er}(\text{OTf})_3$ ⁴² et $\text{In}(\text{OTf})_3$ ⁴³ s'avèrent très actifs pour la synthèse des β -enaminones ou des β -aminoacrylates.

Compte tenu de ces travaux antérieurs⁴⁴, nous avons voulu étudier l'efficacité d'un acide de Lewis peu coûteux, en l'occurrence le chlorure de fer (III), dans la synthèse d'énaminoesters par condensation d'amines primaires sur des β -dicarboxylés (Schéma 10).

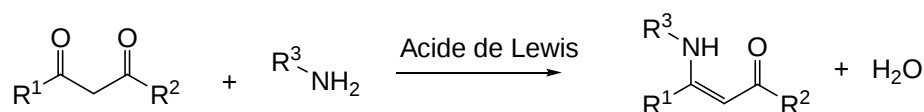


Schéma 10

1.2.1. Résultats et discussions

Nous avons commencé par tester l'action de 5% molaire de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.05 équiv) sur la condensation de la benzylamine (1.5 équiv) avec le méthylacétoacétate (1 équiv). La réaction est menée dans le dichlorométhane, à température ambiante et en présence d'un équivalent de sulfate de magnésium. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice, l'énaminoester correspondant a été isolé avec un rendement de 92% (Schéma 11).

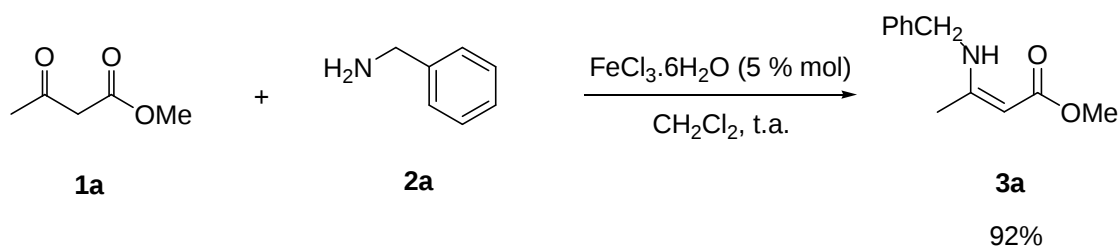


Schéma 11

Partant de cet excellent résultat, nous avons voulu généraliser cette méthode de synthèse, en optimisant les conditions opératoires. Pour cela, une série d'amines primaires aliphatiques et aromatiques ont été condensées avec différents β -cétoesters acycliques, produisant ainsi une large gamme d'énaminoesters (Schéma 12). Des rendements variant de 71% à 98% ont été obtenus.

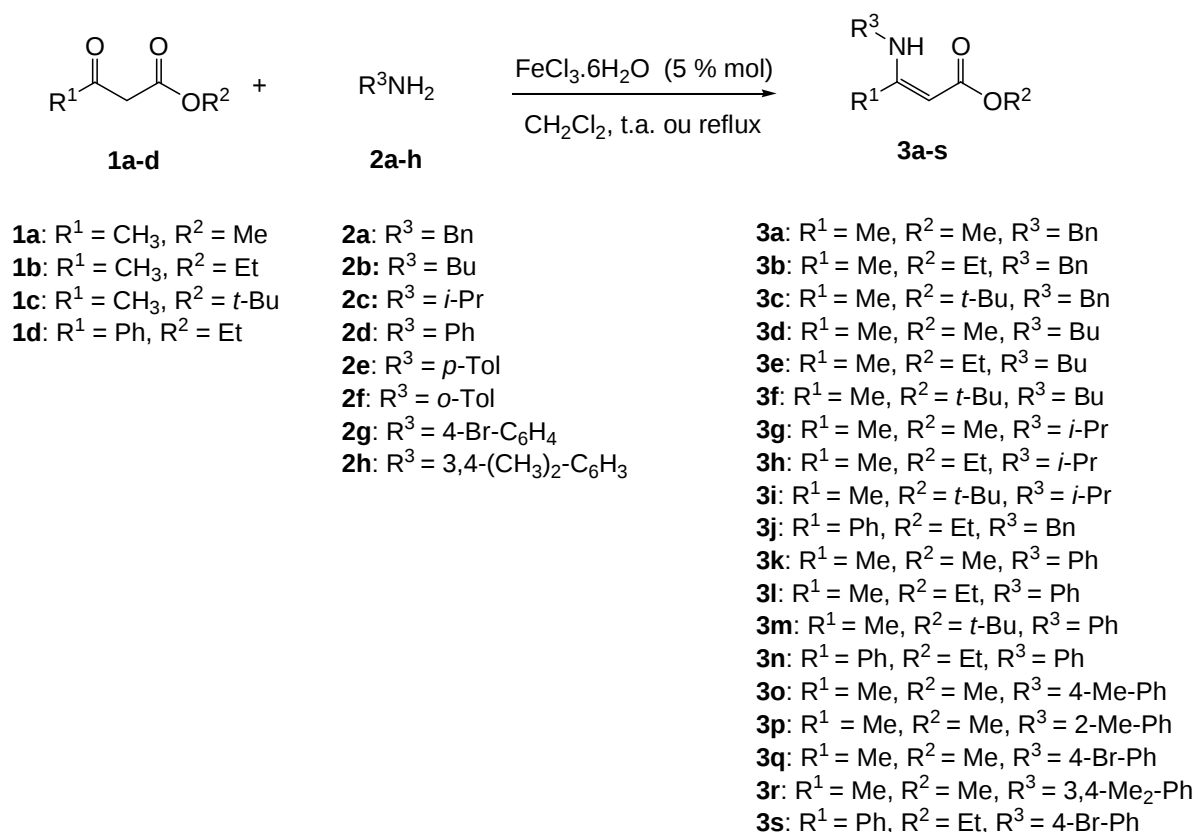


Schéma 12

Nous avons également testé l'efficacité de cette procédure sur une amine secondaire. Notre choix s'est porté sur la pyrrolidine (Schéma 13). Des rendements de l'ordre de 90% ont été enregistrés.

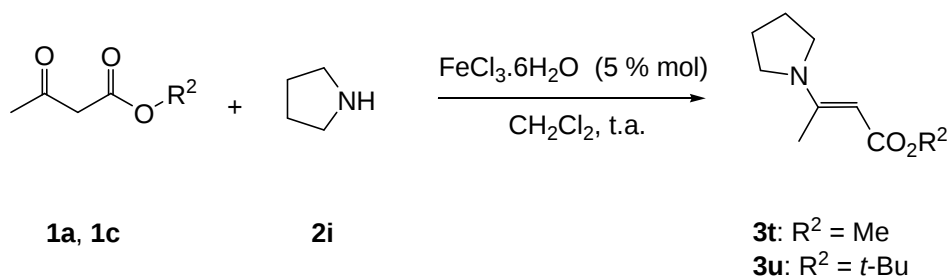


Schéma 13

De la même manière, cette méthodologie a été étendue aux β -cétoesters cycliques. Les résultats obtenus avec l'ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate sont reportés sur le schéma 14.

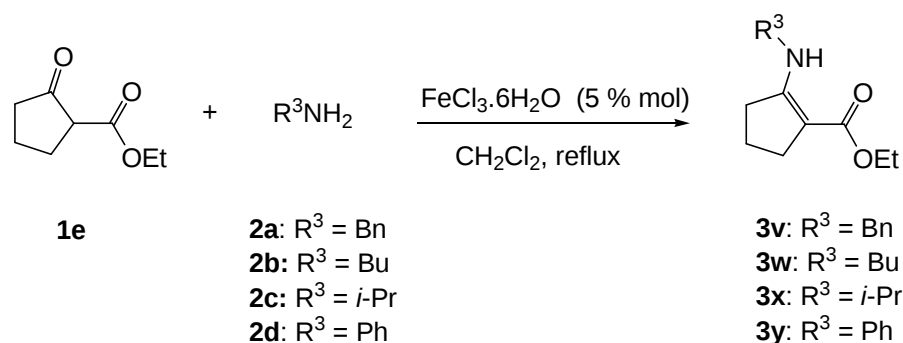


Schéma 14

Le tableau 1.1 résume l'ensemble des résultats obtenus.

Notons que les énaminoesters provenant de la condensation d'amines primaires portant un groupement benzyle, butyle ou phényle, sont généralement obtenus avec des rendements satisfaisants supérieurs à 80%.

Pour l'isopropylamine, et en dépit d'un rendement légèrement plus faible, il reste toutefois acceptable (71-88%). Cet état de fait est probablement dû au faible point d'ébullition de l'isopropylamine qui est de 33°C. De plus, et contrairement aux conditions opératoires initiales qui nécessitaient l'addition d'un équivalent de desséchant, cette dernière réaction est effectuée sans ajout de MgSO_4 .

D'autre part, seuls les *Z* β -énaminoesters *N*-substitués ont été isolés par condensation d'amines primaires. Ces composés sont, en effet, stabilisés par une liaison hydrogène intramoléculaire. Ceci est confirmé par l'analyse RMN du proton des différents énaminoesters obtenus.

Généralement, les protons NH d'amines aliphatiques résonnent entre 0.5 et 3.0 ppm, mais l'examen du spectre RMN du composé **3a**, donné à titre d'exemple (Figure 1.1), montre que ce signal se situe aux alentours de 9 ppm. Ce déblindage est caractéristique d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène porté par l'atome d'azote et le groupement carbonyle de l'ester (-N-H...O=C-). En fait, le pont hydrogène réduit la densité électronique autour du proton et déplace ainsi sa résonnance vers les champs les moins forts.

Cette constatation reste valable pour tous les autres énaminoesters provenant de la condensation d'amines primaires.

Tableau 1.1: Condensation d'amines avec divers β -cétoesters catalysée par $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ^a

β -Cétoester	Amine	Enaminoester	Température	Rendement (%)
1a	2a	3a	t.a.	92
1b	2a	3b	t.a.	81
1c	2a	3c	t.a.	92
1a	2b	3d	t.a.	86
1b	2b	3 ^e	t.a.	80
1c	2b	3f	t.a.	84
1a	2c	3g	t.a.	76
1b	2c	3h	t.a.	71
1c	2c	3i	t.a.	88
1d	2a	3j	Reflux	90
1a	2d	3k	t.a.	84
1b	2d	3l	Reflux	88
1c	2d	3m	Reflux	98
1d	2d	3n	Reflux	98
1a	2e	3o	t.a.	97
1a	2f	3p	t.a.	98
1a	2g	3q	t.a.	84
1a	2h	3r	t.a.	82
1d	2g	3s	Reflux	73
1a	2i	3t	t.a.	88
1c	2i	3u	t.a.	89
1 ^e	2a	3v	Reflux	98
1 ^e	2b	3w	Reflux	95
1 ^e	2c	3x	t.a.	71
1 ^e	2d	3y	Reflux	98

^a Conditions : 7.5 mmol de l'amine, 5.0 mmol du β -cétoester, chlorure de Fer (III) (5 % molaire) dans 5 mL de CH_2Cl_2

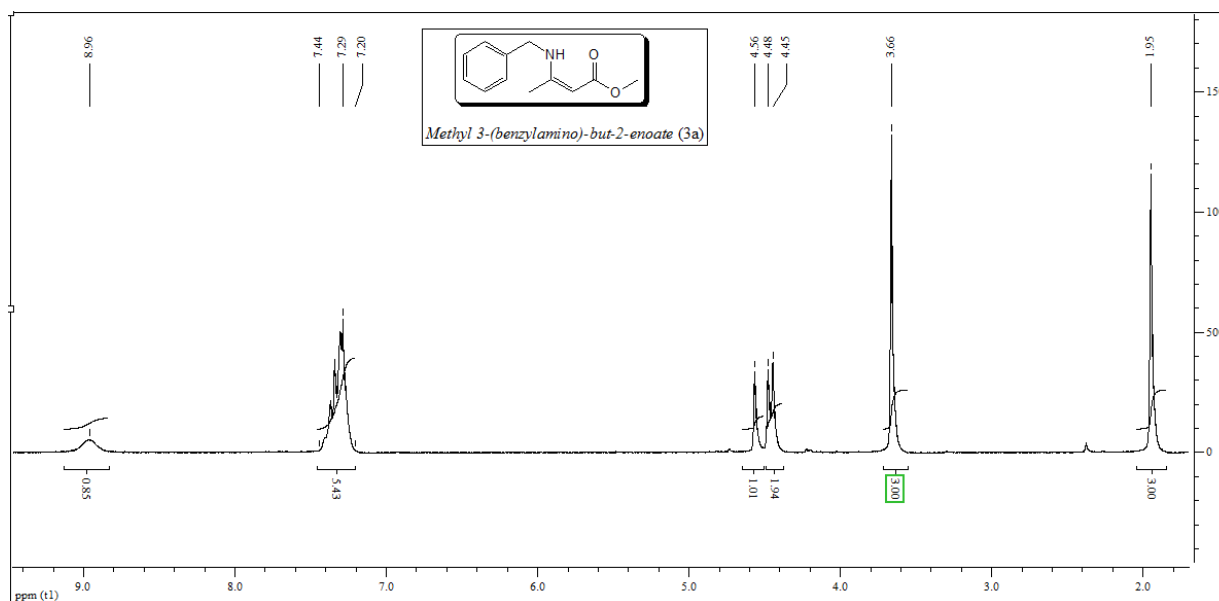


Figure 1.1 : Spectre RMN ^1H du composé **3a**

Déplacements chimiques correspondant au composé **3a** (δ en ppm): 1.95 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H), 8.96 (s, 1H).

1.2.2. Comparaison entre le FeCl_3 et d'autres acides de Lewis

Après avoir généralisé la méthode de synthèse et afin d'établir l'efficacité du $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sur la condensation d'amines avec des β -cétoesters, nous rapportons et comparons les résultats obtenus en utilisant d'autres acides de Lewis tels que l'acétate de zinc ($\text{Zn}(\text{OAc})_2$)⁴⁴ (Schéma 15 et Tableau 1.2), le perchlorate de zinc ($\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$)³³ (Schéma 16 et Tableau 1.3) et le nitrate de cérium et d'ammonium, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN)³⁶ (Schéma 17 et Tableau 1.4). Nous tenons à signaler que les conditions opératoires retenues pour ces réactions sont similaires aux nôtres.

1.2.2.1. Comparaison entre le FeCl_3 et le $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ⁴⁴

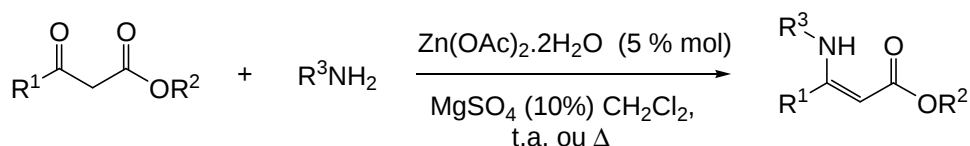


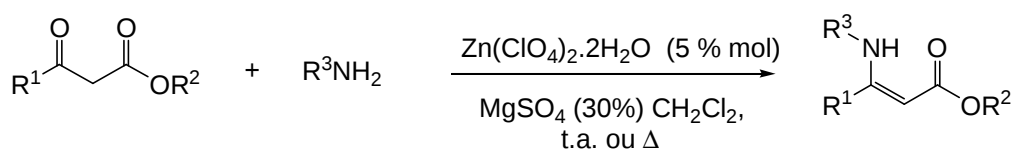
Schéma 15

Tableau 1.2: Comparaison entre la condensation d'amines catalysée par FeCl_3 et $\text{Zn}(\text{OAc})_2$

Enaminoester	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{MgSO}_4$ (10 % mol)
3a	92%	78%
3v	98%	90%
3l	86%	57%
3j	90%	53%

L'examen du tableau 1.2 montre que, non seulement les rendements ont été largement améliorés notamment pour les composés **3l** et **3j**, mais que les conditions opératoires ont été également simplifiées (l'ajout de MgSO_4 n'étant plus nécessaire et l'emploi d'une solution à 5% molaire en $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ était suffisant).

1.2.2.2. Comparaison entre le FeCl_3 et le $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ ³³

**Schéma 16****Tableau 1.3:** Comparaison entre la condensation d'amines catalysée par FeCl_3 et $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$

Enaminoester	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{MgSO}_4$ (30% mol)
3f	84 %	77 %
3j	90 %	85 %

1.2.2.3. Comparaison entre le FeCl_3 et le nitrate de cérium et d'ammonium³⁶

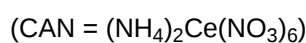
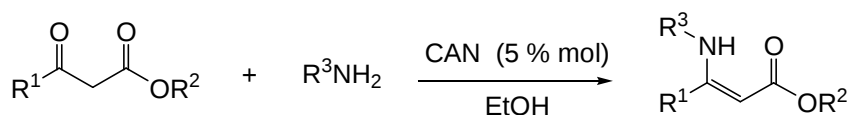
**Schéma 17**

Tableau 1.4: Comparaison entre la condensation d'amines catalysée par FeCl_3 et CAN

Enaminoester	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN)
3m	90 %	74 %
3v	98 %	80 %

L'amélioration des rendements est moins importante si nous comparons nos résultats à ceux obtenus par d'autres auteurs utilisant du $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ ou du $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ mais compte tenu du coût de ces catalyseurs (Tableau 1.5), cette amélioration reste très significative d'un point de vue économique.

Tableau 1.5: Comparaison des prix des catalyseurs

Composé	Prix en euros/kg
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	24,60
$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	39,20
$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	193,2
$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN)	298,4

Conclusion

Dans ce premier volet, nous avons mis au point une méthode de synthèse de β -enaminoesters simple à mettre en œuvre, peu coûteuse, efficace et environnementalement acceptable puisque aucun sous-produit, à l'exception de l'eau, n'est formé. De plus, cette méthode s'est avérée chimiosélective du fait que l'amine cible la fonction cétone portée sur le β -dicarbonylé.

D'autre part, le mélange réactionnel brut peut être séparé directement sur une colonne chromatographique afin d'obtenir le produit pur sans aucun traitement supplémentaire.

En fait, nous avons montré que le $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, un sel de fer non toxique et peu coûteux, pouvait catalyser la condensation d'amines primaires et secondaires avec différents β -cétoesters, produisant ainsi des β -aminoacrylates N-substitués et *N,N*-disubstitués avec des rendements pouvant atteindre les 98%⁴⁵.

1.3. Partie expérimentale

1.3.1. Méthode générale de préparation des enaminoesters

A 40 ml de dichlorométhane sous argon, sont ajoutées, successivement, 2 mmol de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 % molaire du réactif limitant), 40 mmol du β -cétoester et 60 mmol d'amine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante ou sous reflux (40°C) jusqu'à conversion totale du β -cétoester. Celle-ci est détectée par plaque CCM. Les β -enaminoesters obtenus sont alors purifiés sur colonne chromatographique de gel de silice puis analysés par RMN.

Toutes les expériences de synthèse sont effectuées sous atmosphère inerte d'argon. Tous les solvants sont fraîchement distillés avant leur utilisation:

- ✓ Le tétrahydrofurane et l'éther sont distillés sur un mélange sodium-benzophénone.
- ✓ Le dichlorométhane sur hydrure de calcium et le toluène sur sodium.

Les solvants deutériés sont conservés sous atmosphère d'argon en présence de zéolithes activées (4 Å).

Les chromatographies sur colonne sont effectuées en utilisant un gel de silice Merck Geduran SI (40-63 μm). Le solvant d'élution est un mélange Heptane/ Acétate d'éthyle 7/3. Les taches sont révélées sous lumière ultraviolette à 254 nm.

Les spectres RMN ^1H (200.13 MHz) et ^{13}C (50.32 MHz) des différents β -enaminoesters sont effectués sur un spectromètre Bruker 200 AM (Figures 1.2 à 1.51).

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne ou externe pour la RMN du proton et du carbone 13 et sont exprimés en ppm (partie par million).

Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz).

La multiplicité des signaux est désignée par les abréviations suivantes: s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet, dd : doublet dédoublé.

Les spectres de masse par impact électronique sont obtenus sur un Spectromètre de Masse Haute Résolution à double focalisation VARIAN MAT 311(géométrie **BE** de NIER-JOHNSON inversée) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO de Rennes, France). L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission est de 300 μA et la tension d'accélération des ions est de 3000 V.

Les figures 1.1 à 1.50 illustrent cette étude.

➤ **Methyl 3-(benzylamino)-but-2-enoate (3a).**

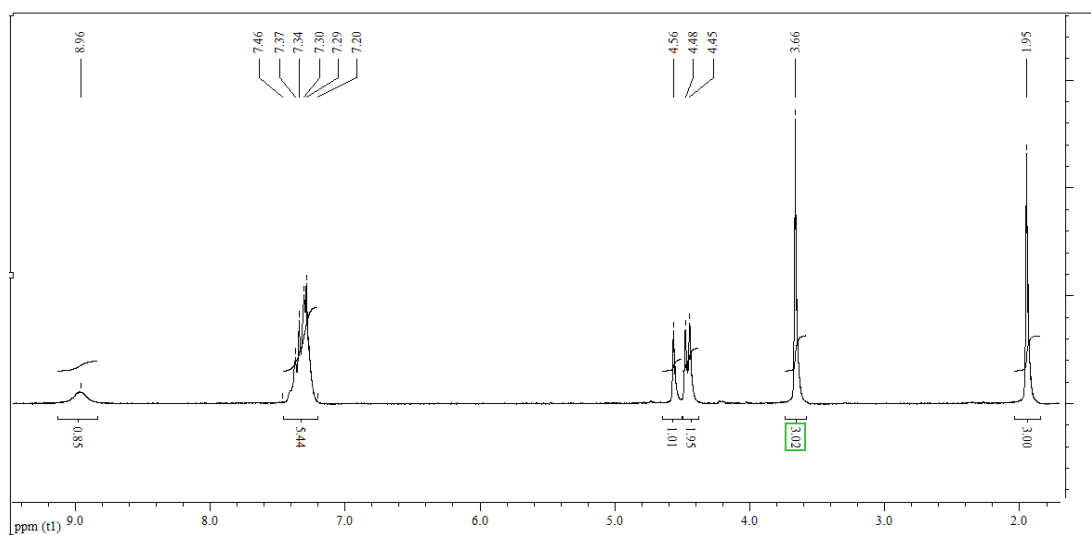
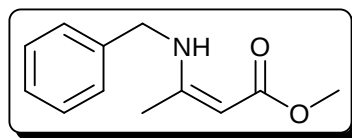


Figure 1.1: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3a**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.95 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 7.2-7.46 (m, 5H), 8.96 (s, 1H).

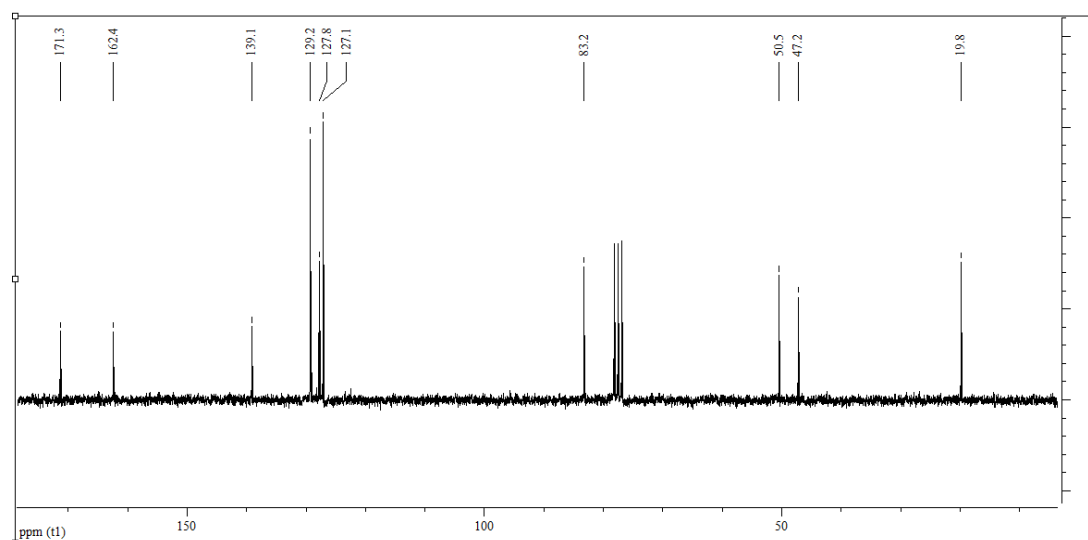


Figure 1.2: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3a**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 19.8, 47.2, 50.5, 83.2, 127.1 (2C), 127.8, 129.2 (2C), 139.1, 162.4, 171.3.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+) : 205.1103, Trouvée: 205.1099.

➤ **Ethyl 3-(benzylamino)-but-2-enoate (3b)**

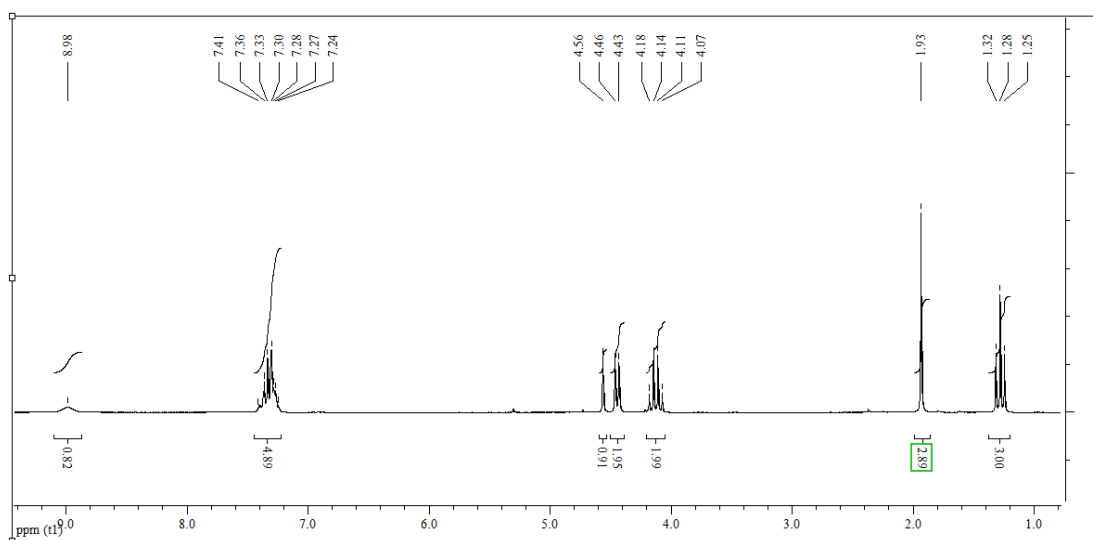
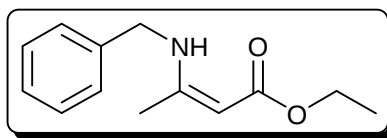


Figure 1.3: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3b**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 5H), 8.98 (s, 1H).

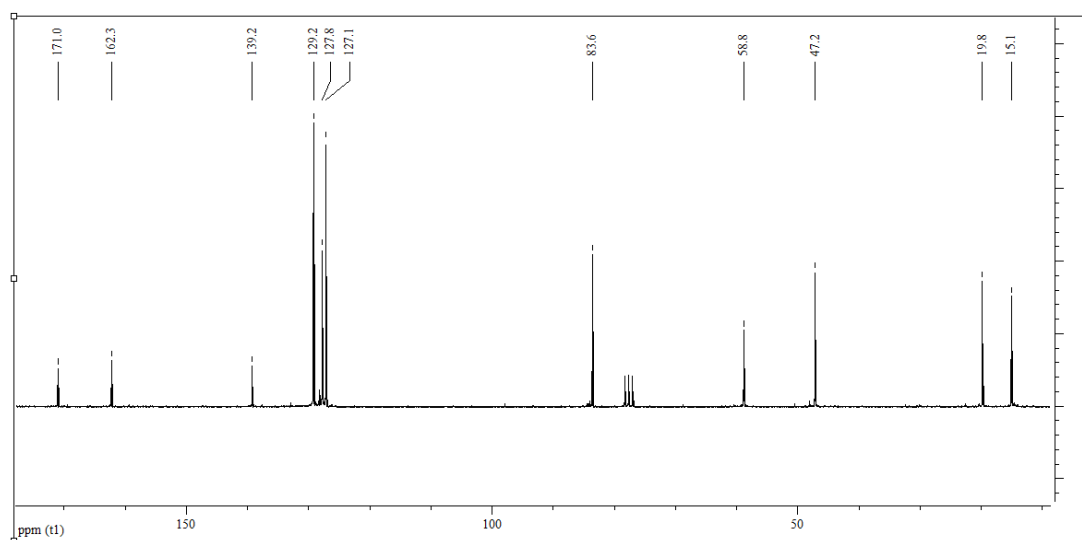


Figure 1.4: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3b**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 15.1, 19.8, 47.2, 58.8, 83.6, 127.1, 127.8, 129.2, 139.2, 162.3, 171.0.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+): 219.1259, Trouvée: 219.1244.

➤ **Tert-butyl 3-(benzylamino)-but-2-enoate (3c)**

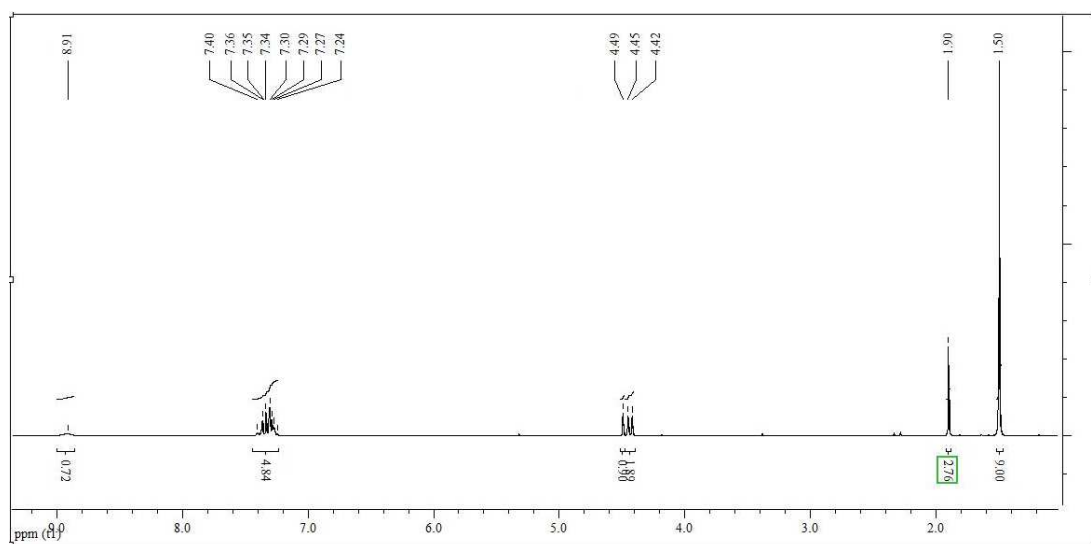
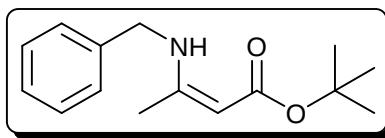


Figure 1.5: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3c**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.50 (s, 9H), 1.90 (s, 3H), 4.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 8.91 (m, 1H).

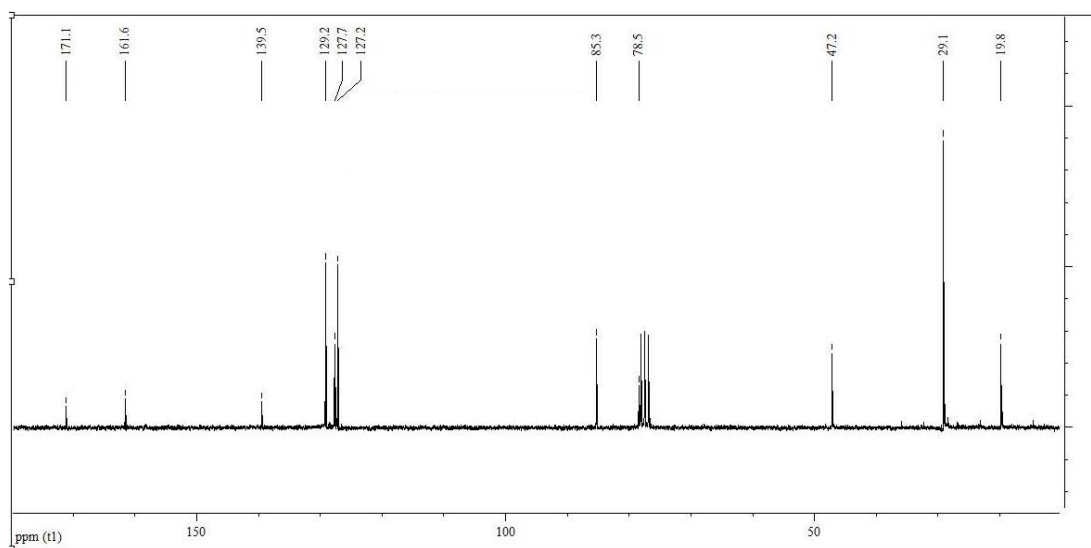


Figure 1.6: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3c**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 19.8, 29.1, 47.2, 78.5, 85.3, 127.2, 127.7, 129.2, 139.5, 161.6, 171.1.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M^+): 247.1572, Trouvée: 247.1577.

➤ **Methyl 3-(butylamino)-but-2-enoate (3d)**

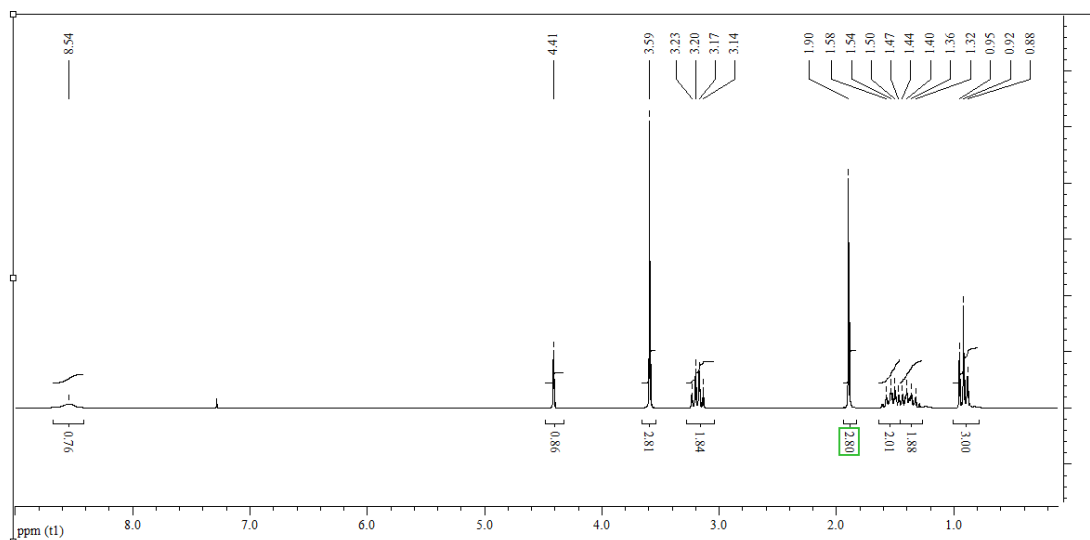
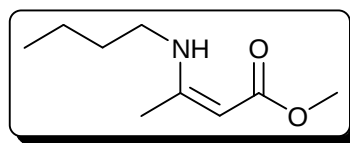


Figure 1.7: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3d**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 3.18 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

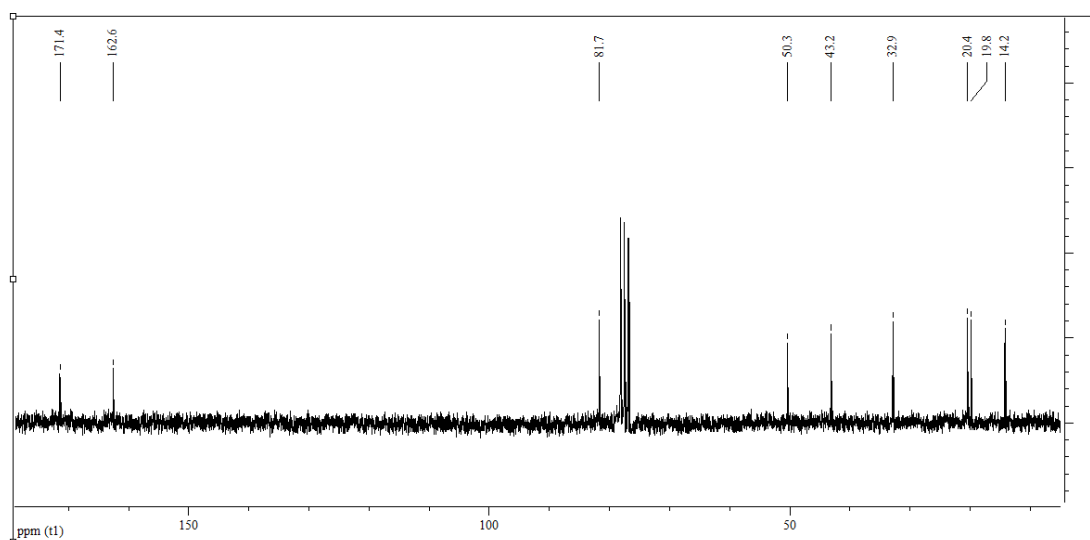


Figure 1.8: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3d**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.2, 19.8, 20.4, 32.9, 43.2, 50.3, 81.7, 162.6, 171.4.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+): 171.1259, Trouvée: 171.1272.

➤ **Ethyl 3-(butylamino)-but-2-enoate (3e)**

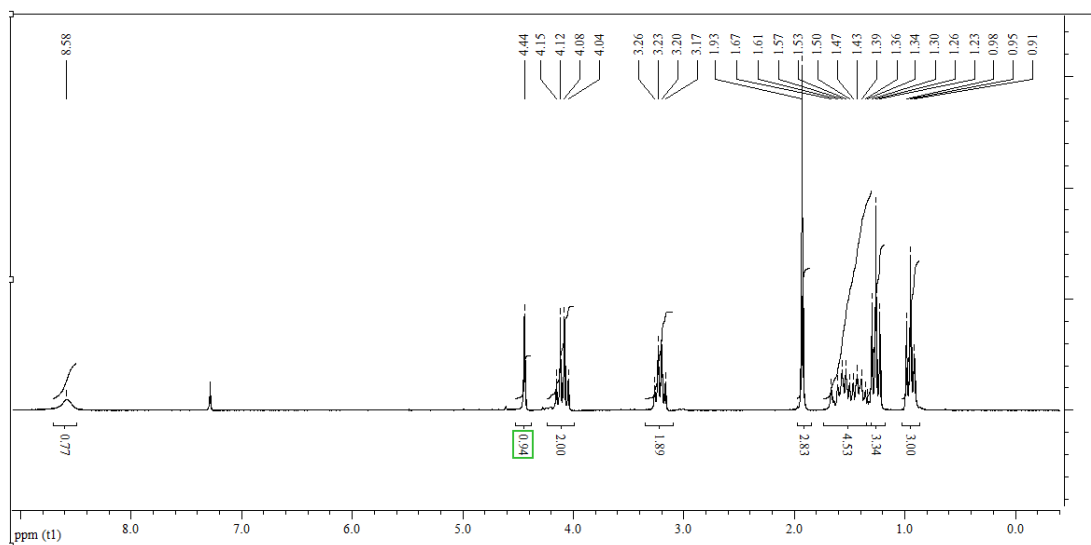
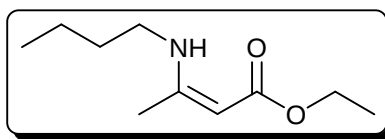


Figure 1.9: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3e**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.95 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.93 (s, 1H), 3.22 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 8.58 (s, 1H).

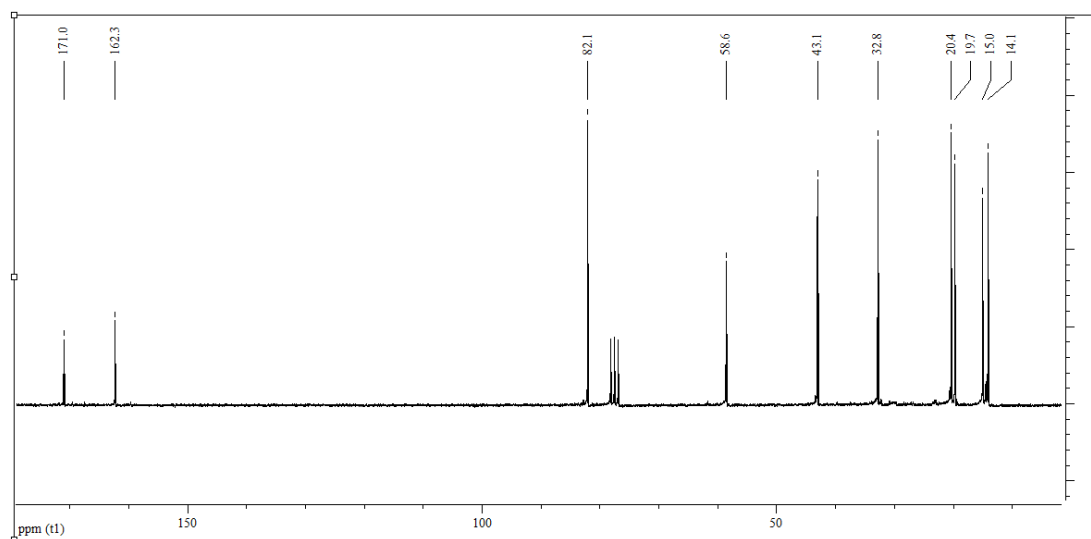


Figure 1.10: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3e**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.1, 15.0, 19.7, 20.4, 32.8, 43.1, 58.6, 82.1, 162.3, 171.0.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 185.1416, Trouvée: 185.1426.

➤ **Tert-butyl 3-(butylamino)-but-2-enoate (3f)**

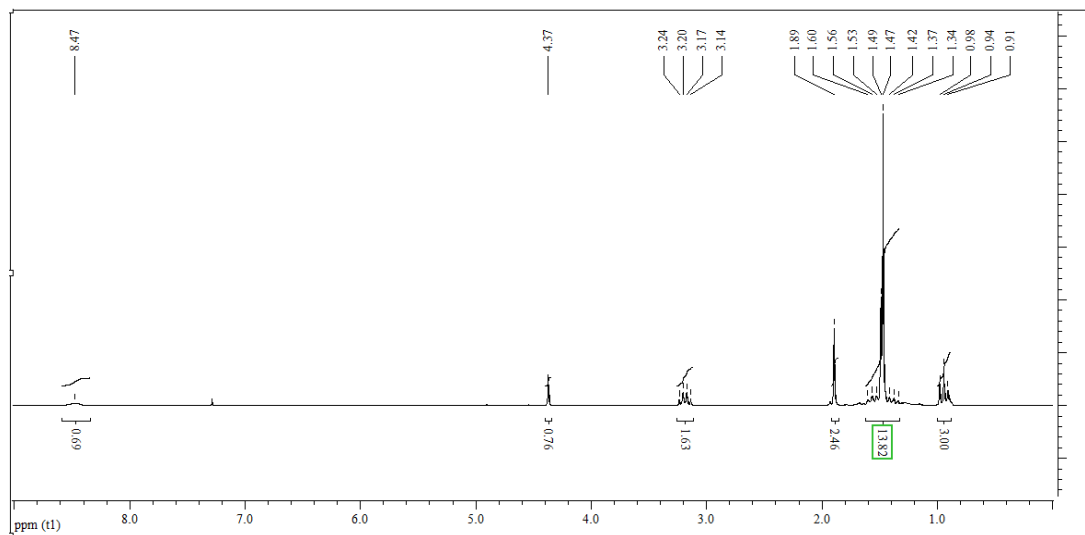
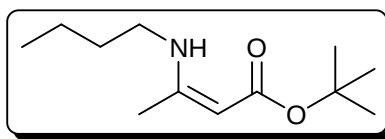


Figure 1.11: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3f**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.49 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 3.18 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

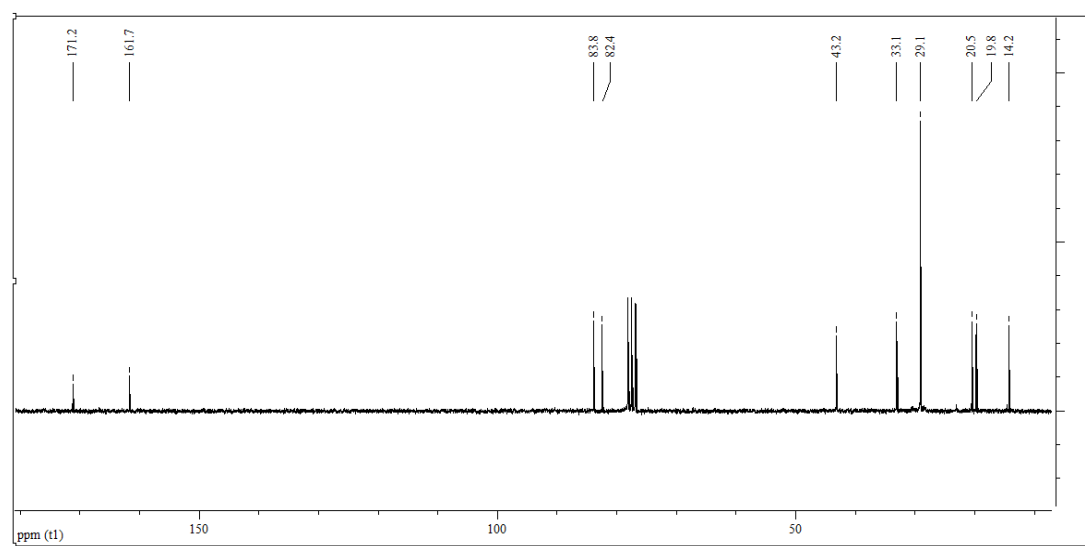


Figure 1.12: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3f**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.2, 19.8, 20.5, 29.1, 33.1, 43.2, 82.4, 83.8, 161.7, 171.2.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$: 185.1416, Trouvée: 185.1426.

➤ **Methyl 3-(isopropylamino)-but-2-enoate (3g)**

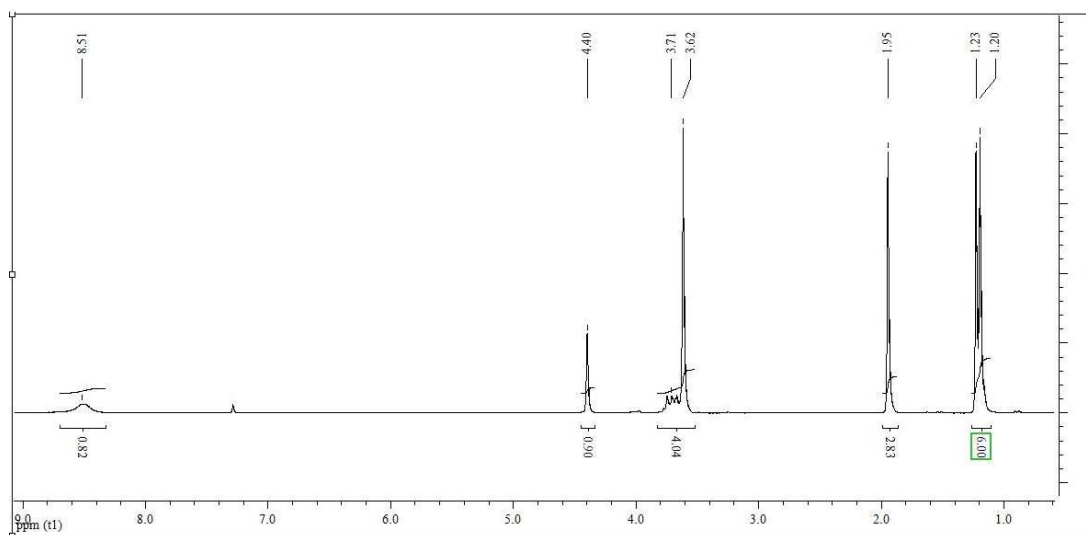
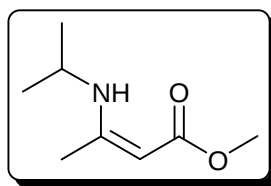


Figure 1.13: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3g**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.95 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

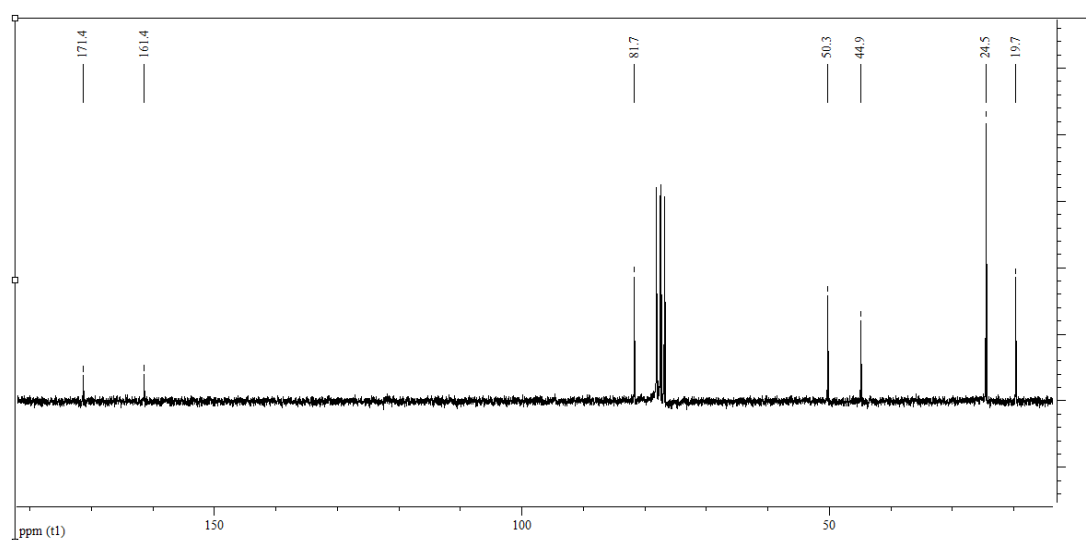


Figure 1.14: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3g**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 19.7, 24.5, 44.9, 50.3, 81.7, 161.4, 171.4.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+): 158.1181, Trouvée: 158.1197.

➤ **Ethyl 3-(iso-propylamino)-but-2-enoate (3h)**

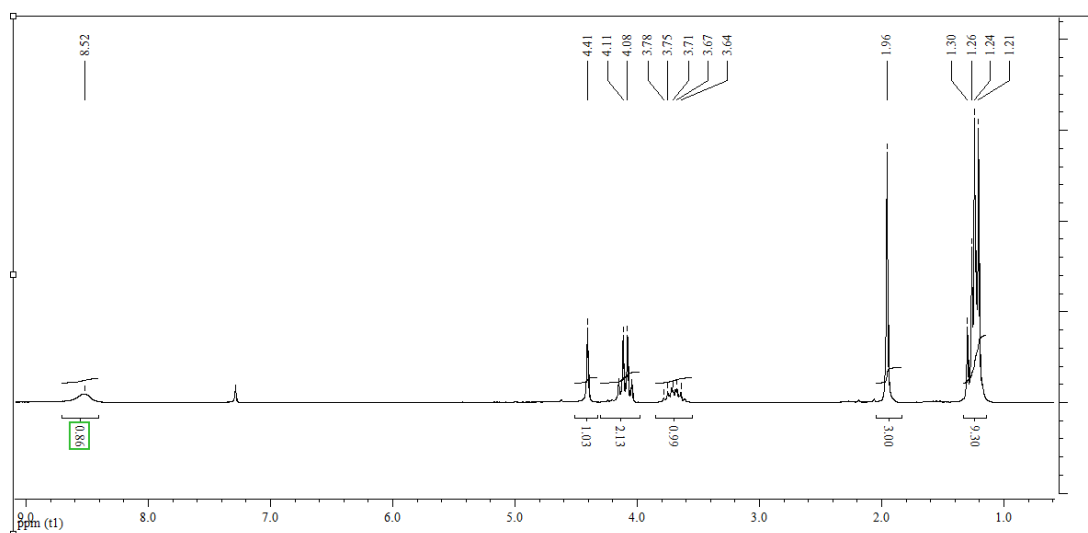
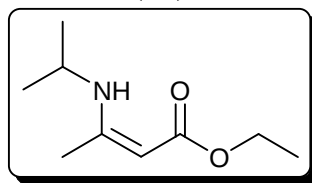


Figure 1.15: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3h**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.22 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.28(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

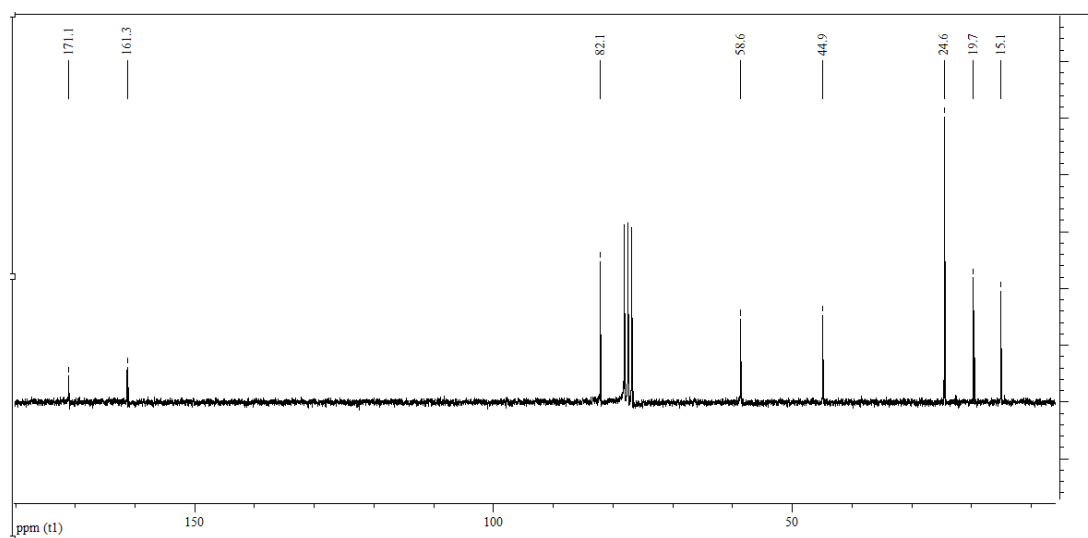


Figure 1.16: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3h**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 15.1, 19.7, 24.6, 44.9, 58.6, 82.1, 161.3, 171.1.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+): 171.1259, Trouvée: 171.1277.

➤ **Tert-butyl 3-(iso-propylamino)-but-2-enoate (3i)**

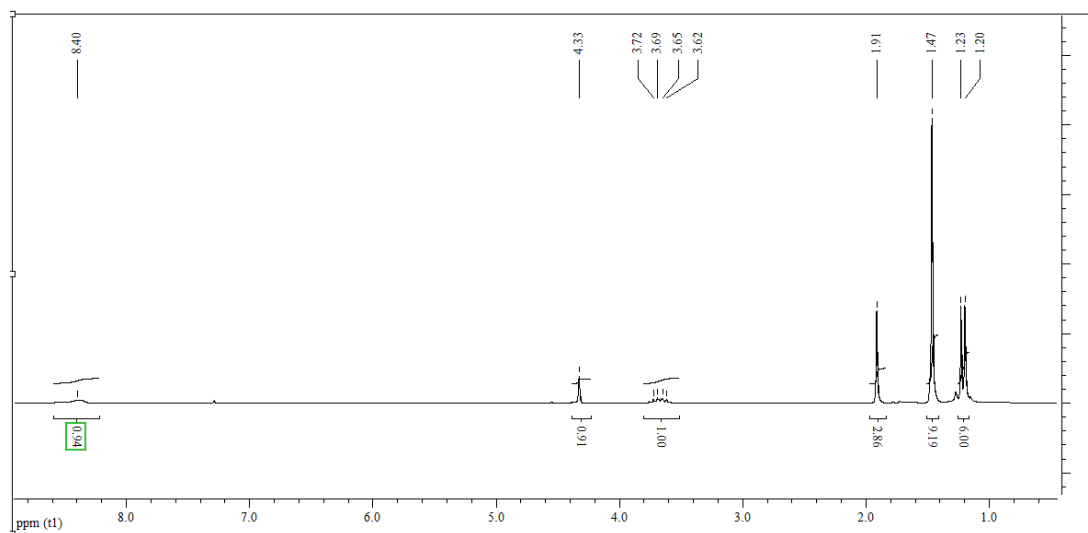
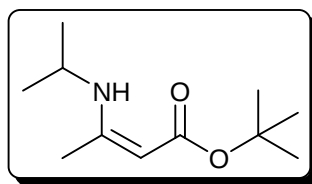


Figure 1.17: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3i**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.91 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

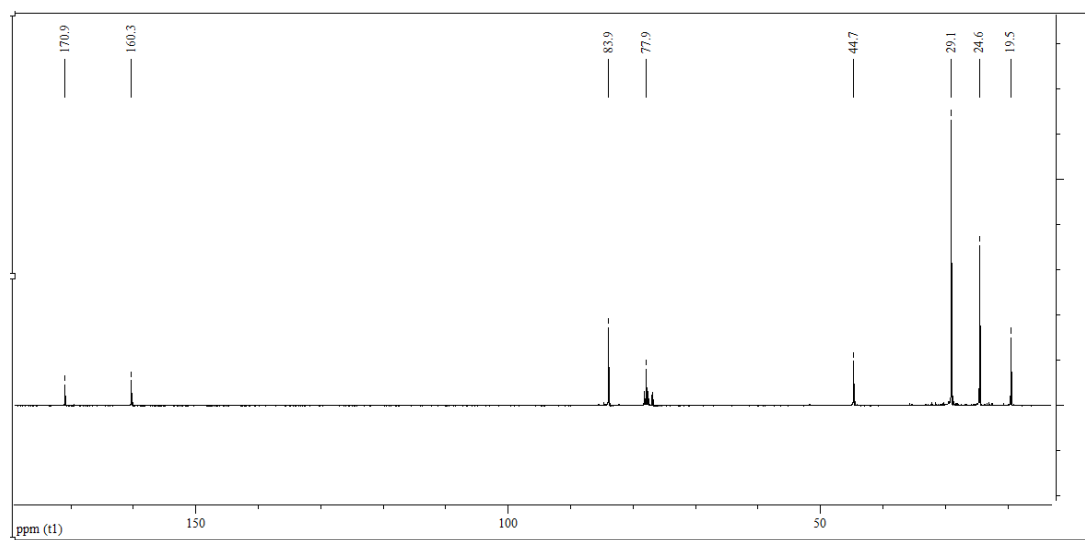


Figure 1.18: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3i**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 19.5, 24.6, 29.1, 44.7, 77.9, 83.9, 160.3, 170.9.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M^+): 199.1572, Trouvée: 199.1587.

➤ **Ethyl 3-(benzylamino)-3-phenyl-acrylate (3j).**

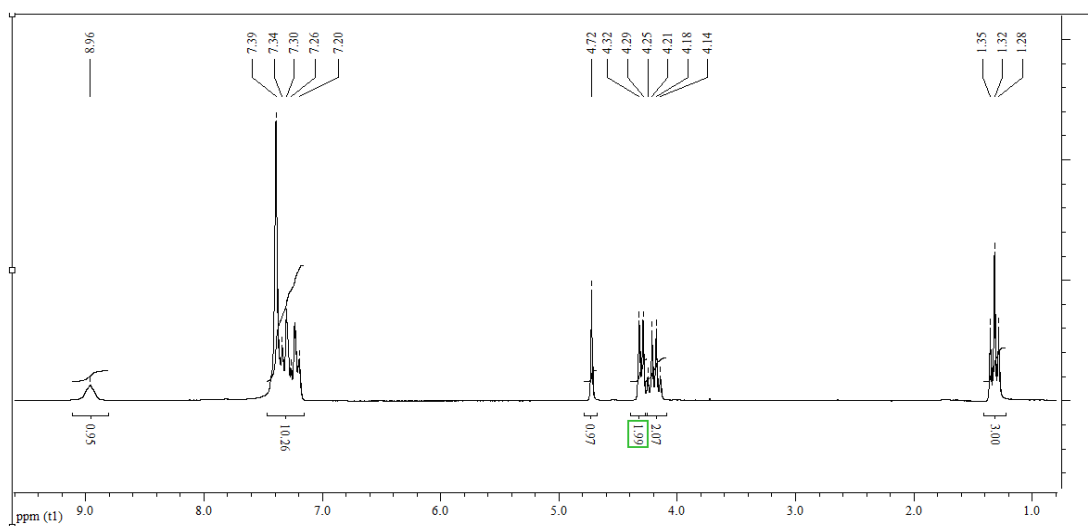
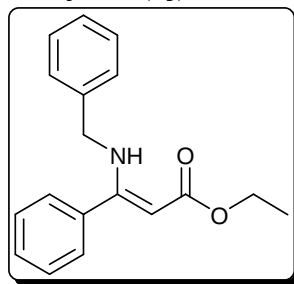


Figure 1.19: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3j**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$); 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz); 4.30 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz); 4.72 (s, 1H); 7.20-7.39 (m, 10H); 8.96 (s, 1H, NH).

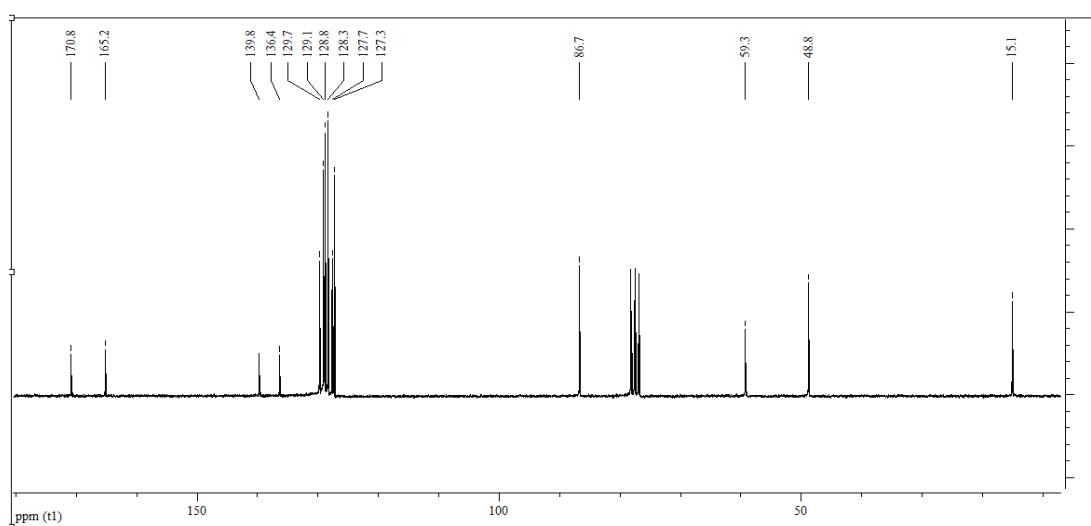


Figure 1.20: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3j**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.5, 48.3, 58.8, 86.2, 126.8 (2C), 127.1, 127.8 (2C), 128.3 (2C), 129.0 (2C), 129.2, 136.0, 139.2, 164.7, 170.3.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 281.1416, Trouvée: 281.1408.

➤ **Methyl 3-anilino-but-2-enoate (3k)**

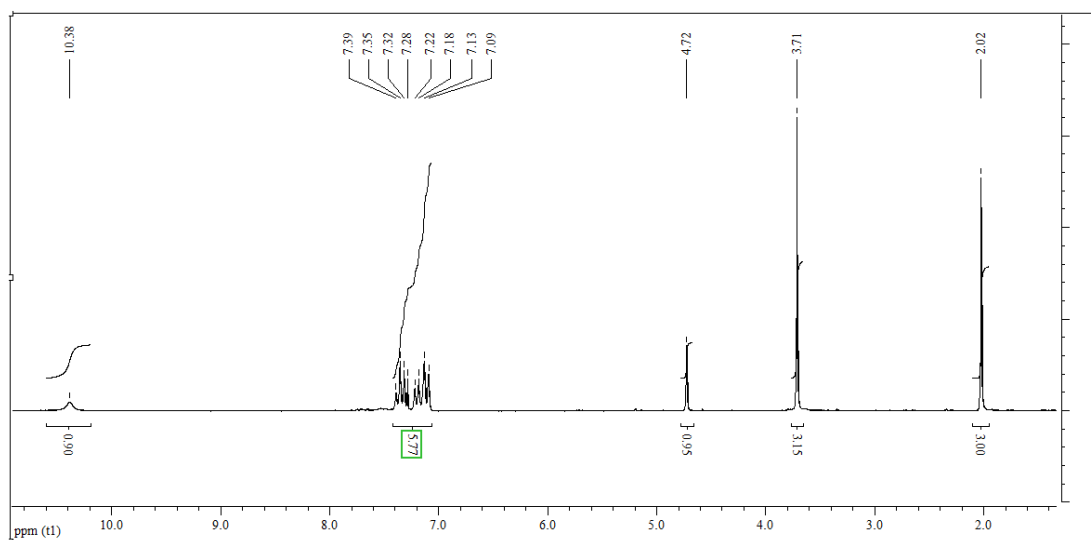
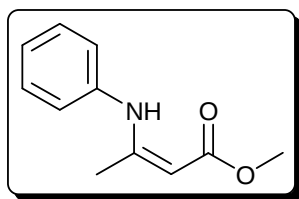


Figure 1.21: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3k**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 2.02 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 7.09-7.40 (m, 5H), 10.38 (s, 1H, NH).

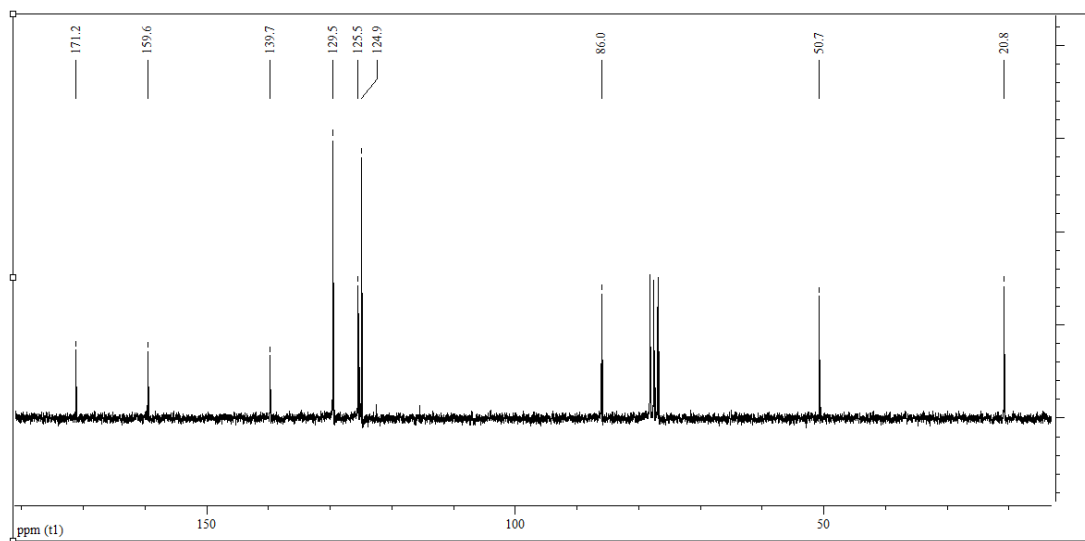


Figure 1.22: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3k**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 20.8, 50.7, 86.0, 125.0, 125.4, 129.5, 139.7, 159.3, 171.2.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (M^+): 191.0946, Trouvée: 191.0951.

➤ **Ethyl 3-anilino-but-2-enoate (3l)**

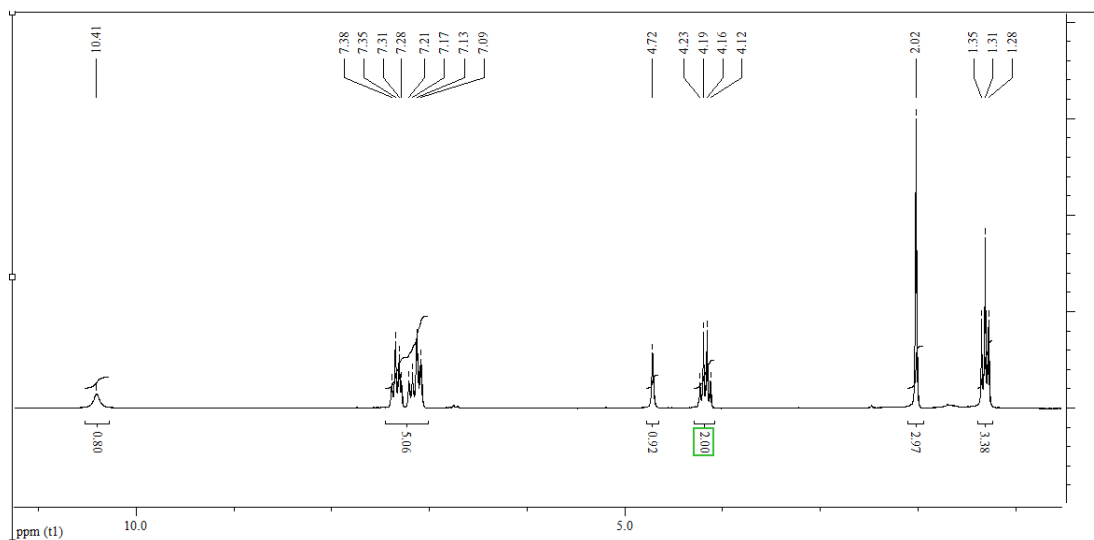
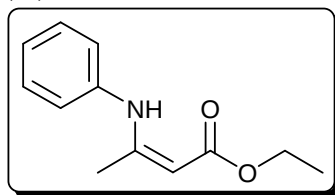


Figure 1.23: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3l**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.31 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz), 2.02 (s, 3H), 4.17 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.72 (s, 1H), 7.09-7.38 (m, 5H), 10.41 (s, 1H, NH)).

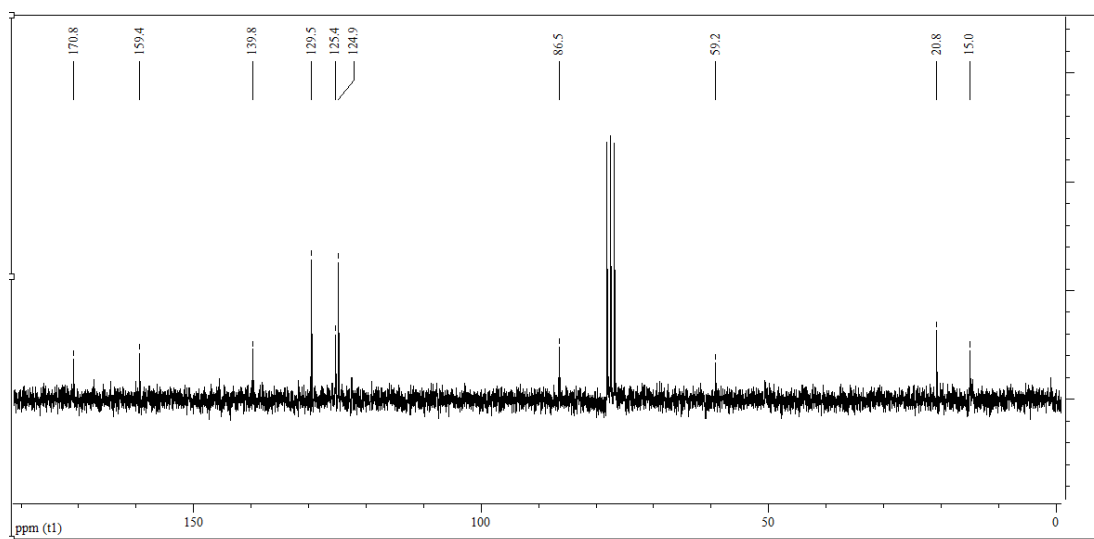


Figure 1.24: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3l**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 15.0, 20.8, 59.2, 86.5, 124.9 (2C), 125.4, 129.5 (2C), 139.8, 159.4, 170.8.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+): 205.1103, Trouvée: 205.1118.

➤ **Tert-butyl 3-anilino-but-2-enoate (3m)**

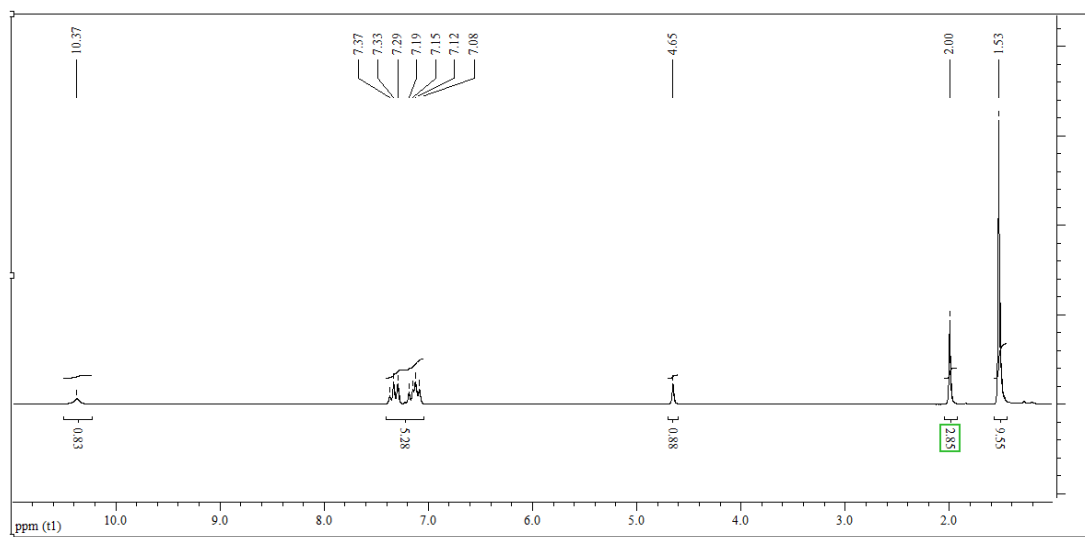
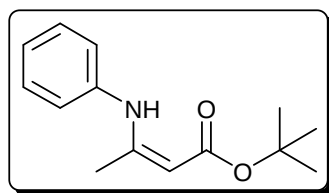


Figure 1.25: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3m**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.53 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 7.08-7.37 (m, 5H), 10.37 (s, 1H).

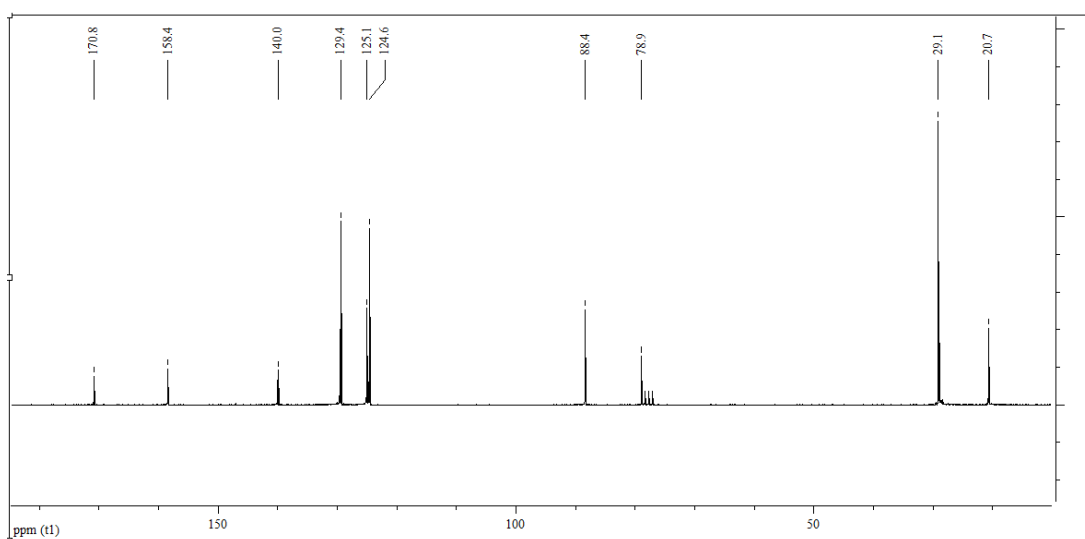


Figure 1.26: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3m**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 20.7, 29.1, 78.9, 88.4, 124.6, 125.1, 129.4, 140.0, 158.4, 170.8.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 233.1416, Trouvée: 233.1407.

➤ **Ethyl 3-(anilino)-3-phenyl-acrylate (3n)**

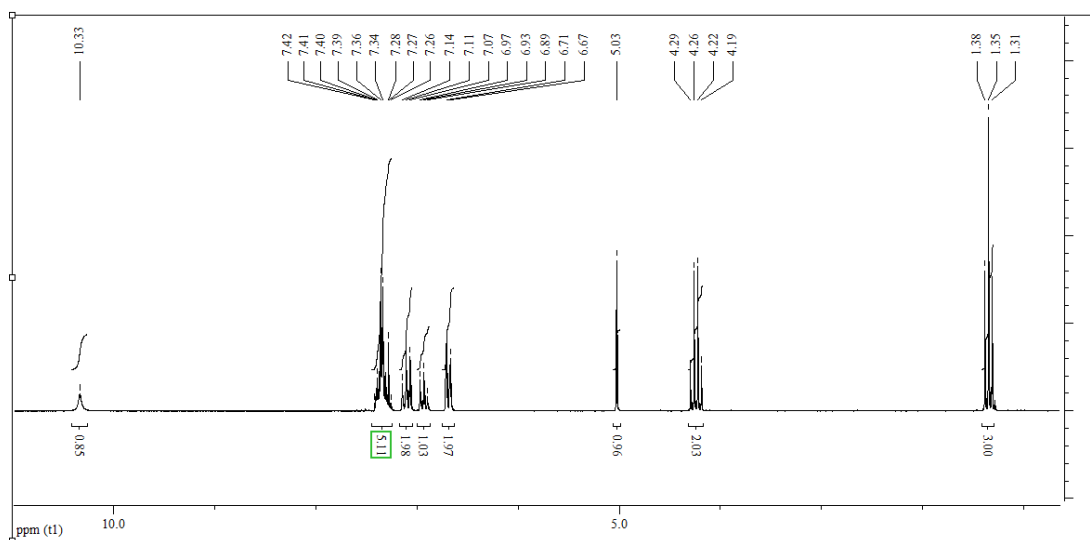
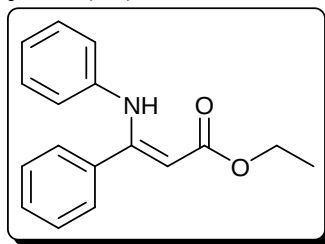


Figure 1.27: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3n**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.89-6.97 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26-7.42 (m, 5H), 10.33 (s, 1H).

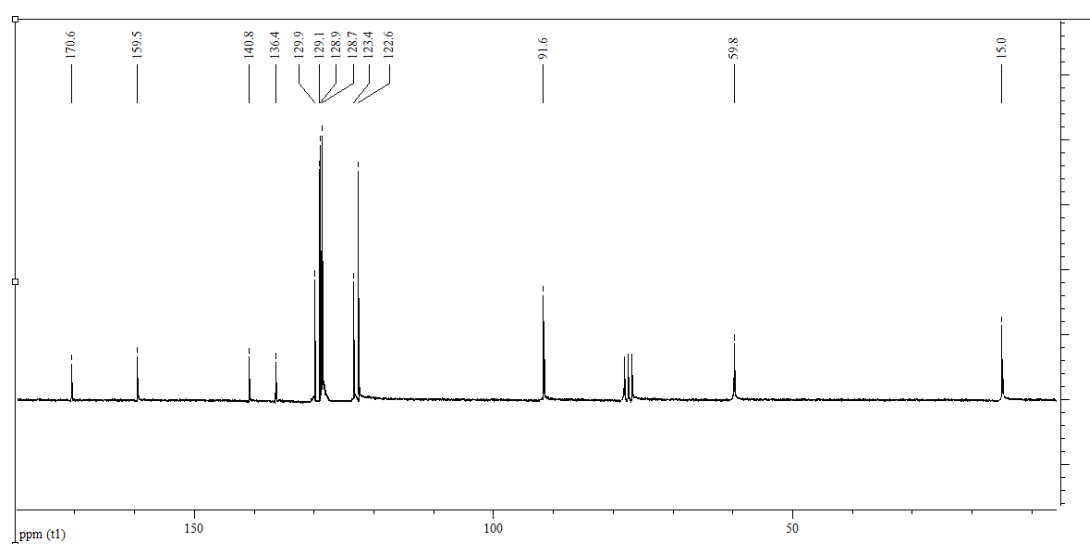


Figure 1.28: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3n**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 15.0, 59.8, 91.6, 122.6, 123.4, 128.7, 128.9, 129.1, 129.9, 136.4, 140.8, 159.5, 170.6.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+): 267.1259, Trouvée: 267.1259.

➤ **Methyl 3-(p-tolylamino)but-2-enoate (3o).**

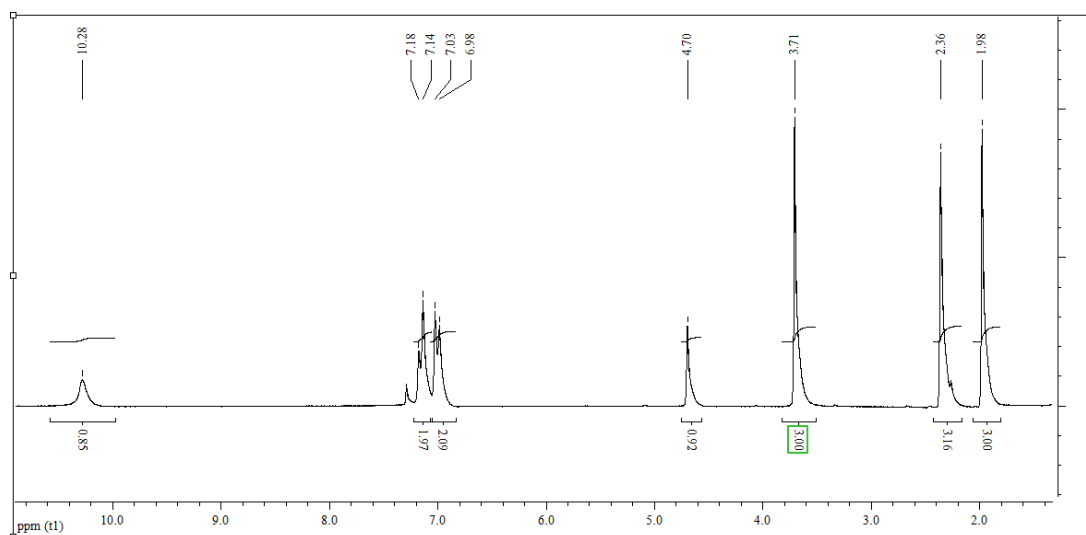
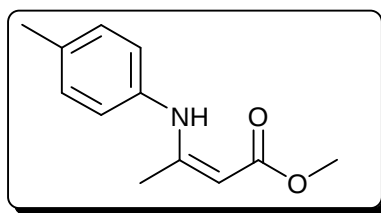


Figure 1.29: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3o**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.98(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.71(s, 3H), 4.70(s, 1H), 7.00 (d, $J=10$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8$ Hz, 2H), 10.28 (s, 1H).

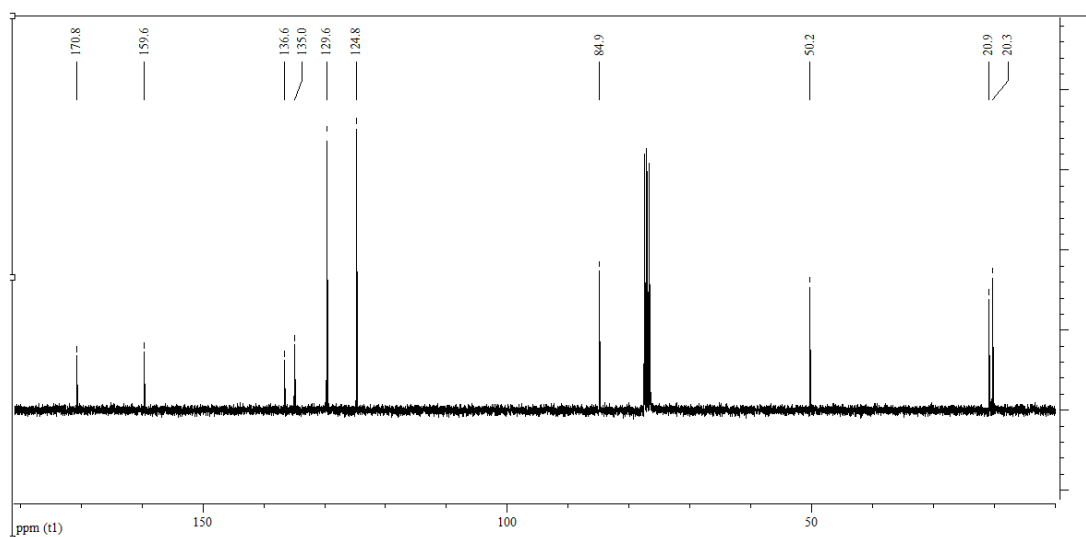


Figure 1.30: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3o**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 20.3, 20.9, 50.2, 84.9, 124.8, 129.6, 135.0, 136.6, 159.6, 170.8

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+): 205.1103, Trouvée: 205.1119.

➤ **Methyl 3-(o-tolylamino)but-2-enoate (3p)**

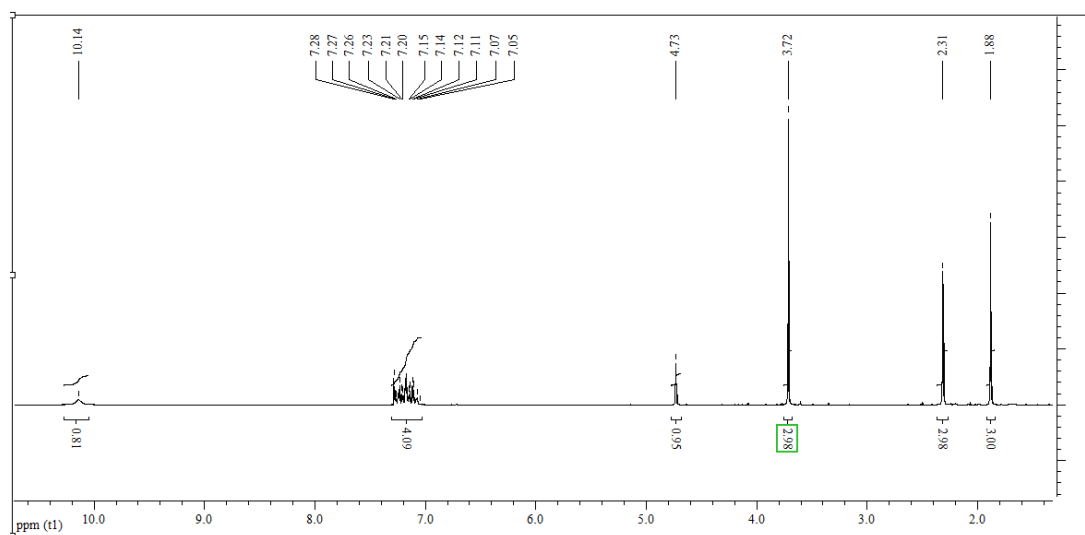
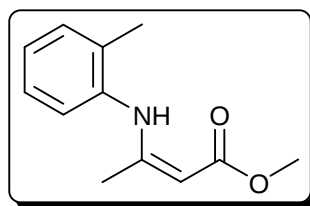


Figure 1.31: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3p**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.88(s, 3H), 2.31(s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.73(s, 1H), 7.05-7.28 (m, 4H), 10.14 (s, 1H).

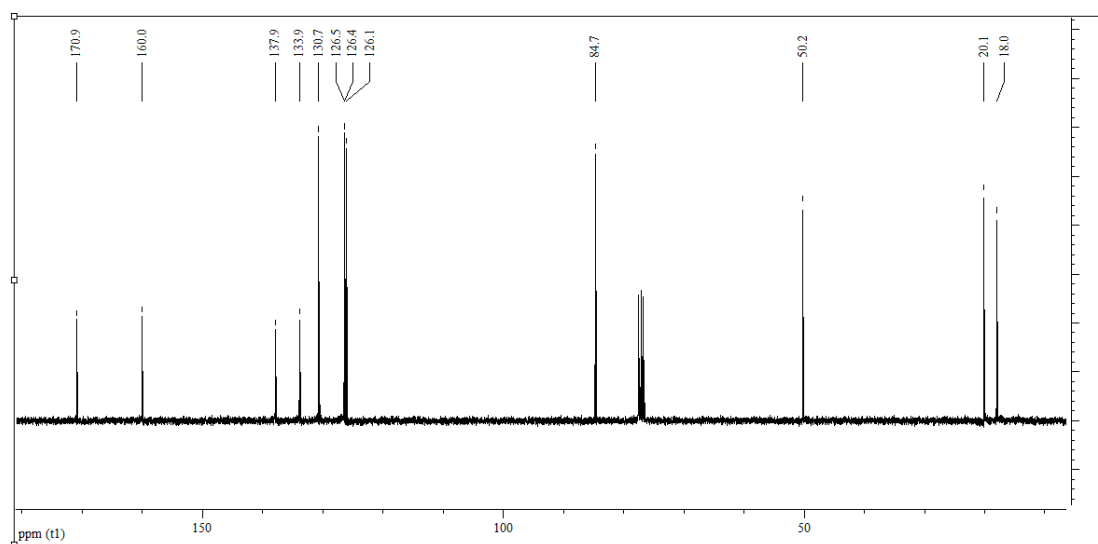


Figure 1.32: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3p**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 18.0, 20.1, 50.2, 84.7, 126.1, 126.4, 126.5, 130.7, 133.9, 137.9, 160.0, 170.9.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+): 205.1103, Trouvée: 205.1115.

➤ **Methyl 3-(4-bromophenylamino)but-2-enoate (3q).**

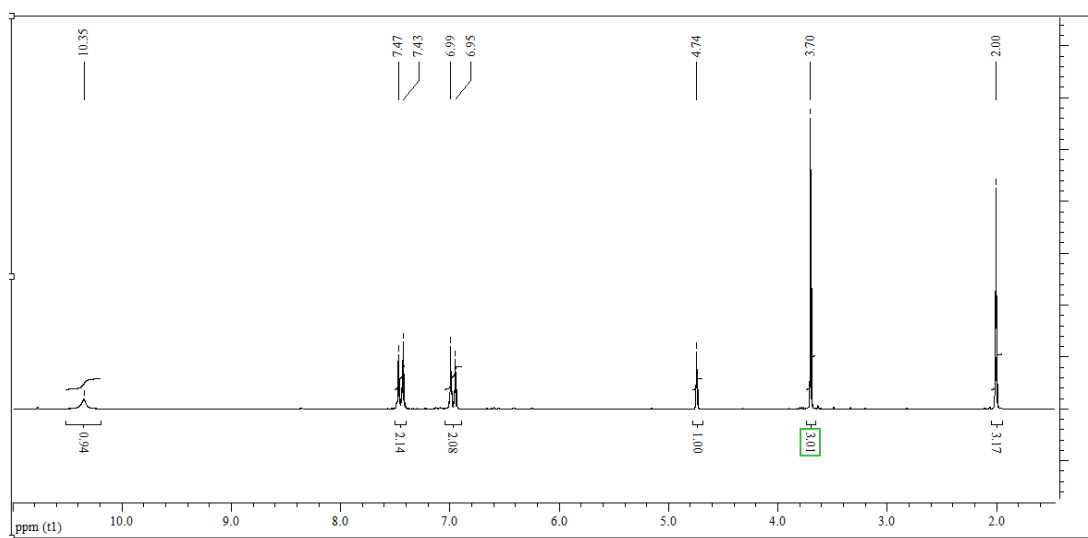
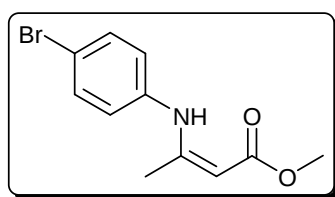


Figure 1.33: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3q**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 2.00(s, 3H), 3.70(s, 3H), 4.74(s, 1H), 6.97 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8$ Hz, 2H), 10.35 (s, 1H).

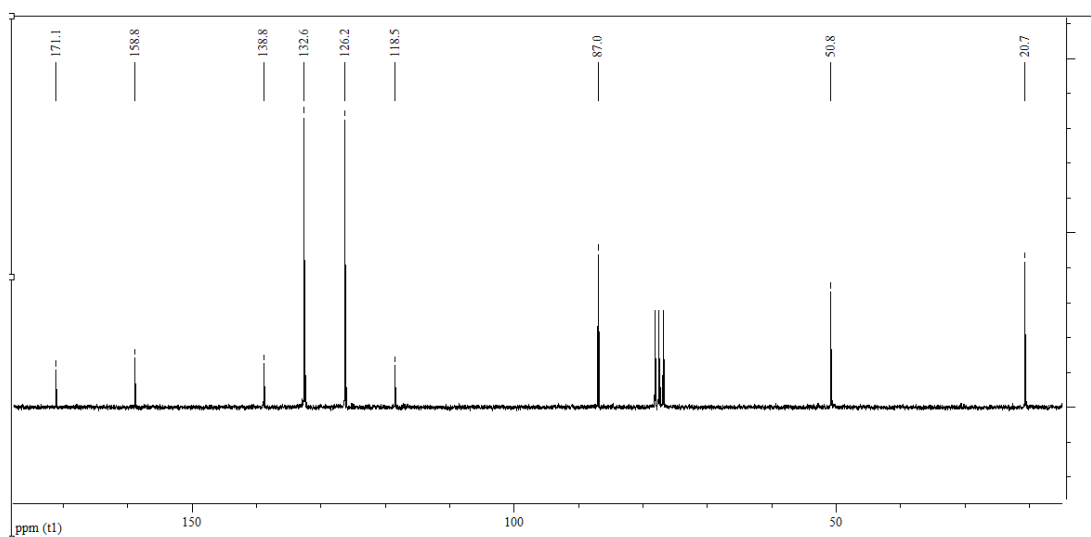


Figure 1.34: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3q**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 20.7, 50.8, 87.0, 118.5, 126.2, 132.6, 138.8, 158.8, 171.1.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ (M^+): 269.0051, Trouvée: 269.0067.

➤ **Methyl 3-(3,4-dimethylphenylamino)but-2-enoate (3r).**

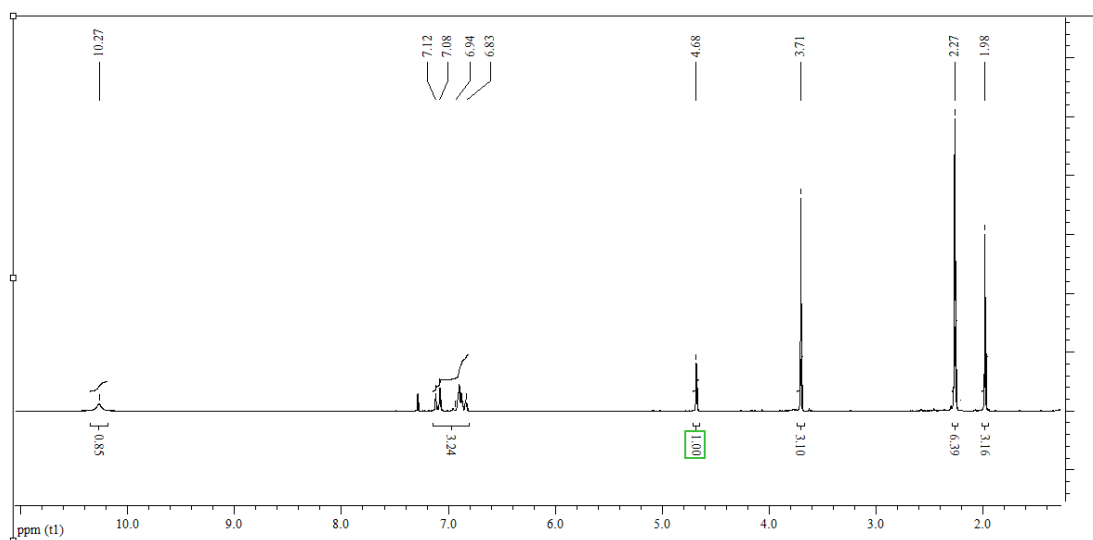
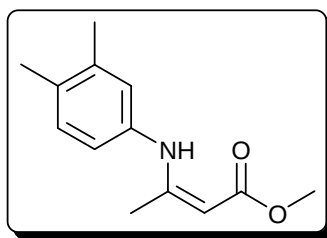


Figure 1.35: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3r**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.98(s, 3H), 2.27(s, 6H), 3.71(s, 3H), 4.68(s, 1H), 6.83-7.12 (m, 3H), 10.27 (s, 1H).

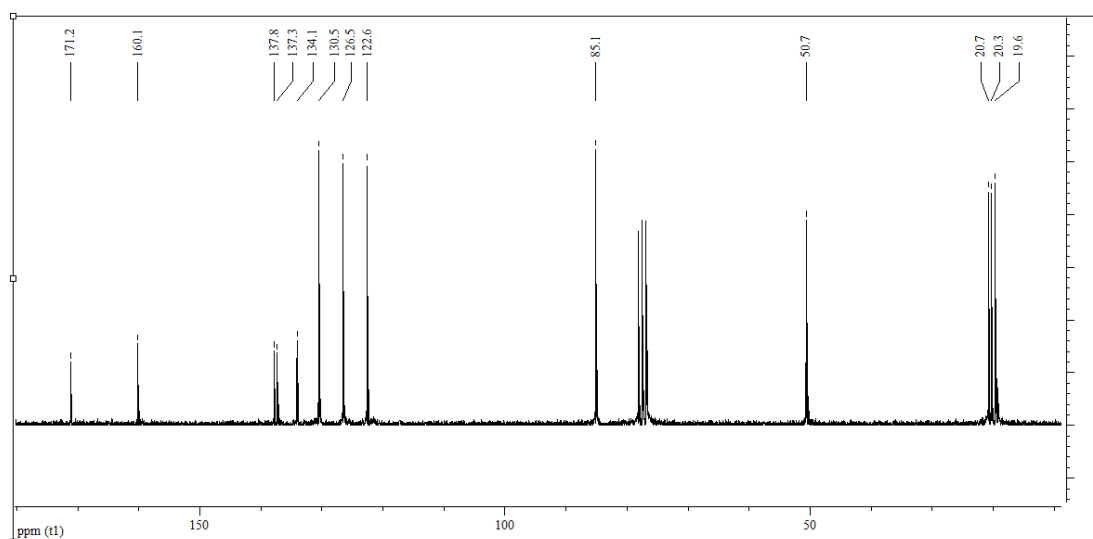


Figure 1.36: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3r**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 19.6, 20.3, 20.7, 50.7, 85.1, 122.6, 126.5, 130.5, 134.1, 137.3, 137.8, 160.1, 171.2.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+): 219.1259, Trouvée: 219.1271.

➤ **Ethyl 3-(4-bromophenylamino)-3-phenylacrylate (3s).**

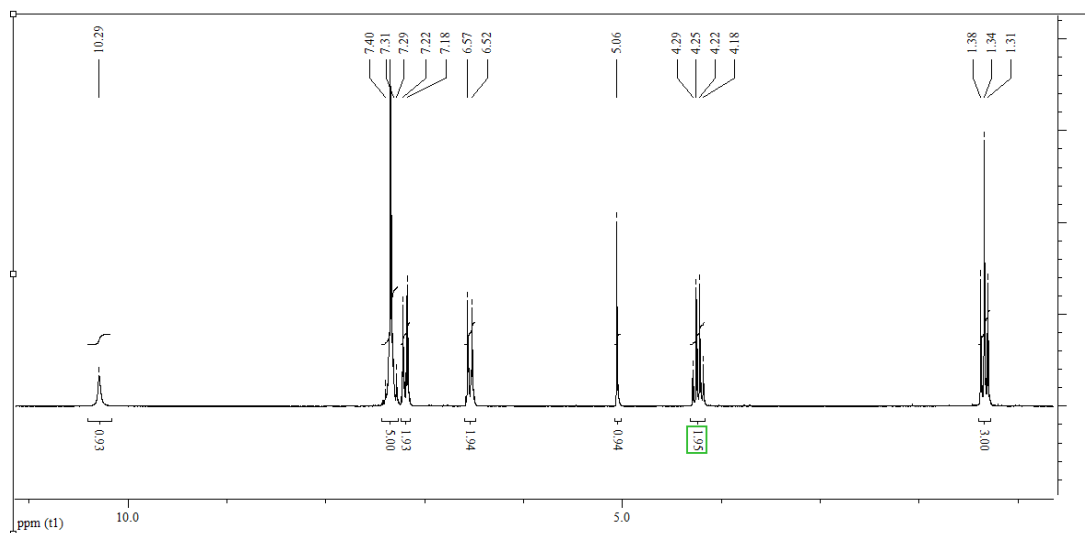
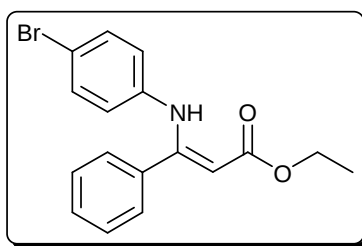


Figure 1.37: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3s**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.34 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4.23 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 10.29 (s, 1H).

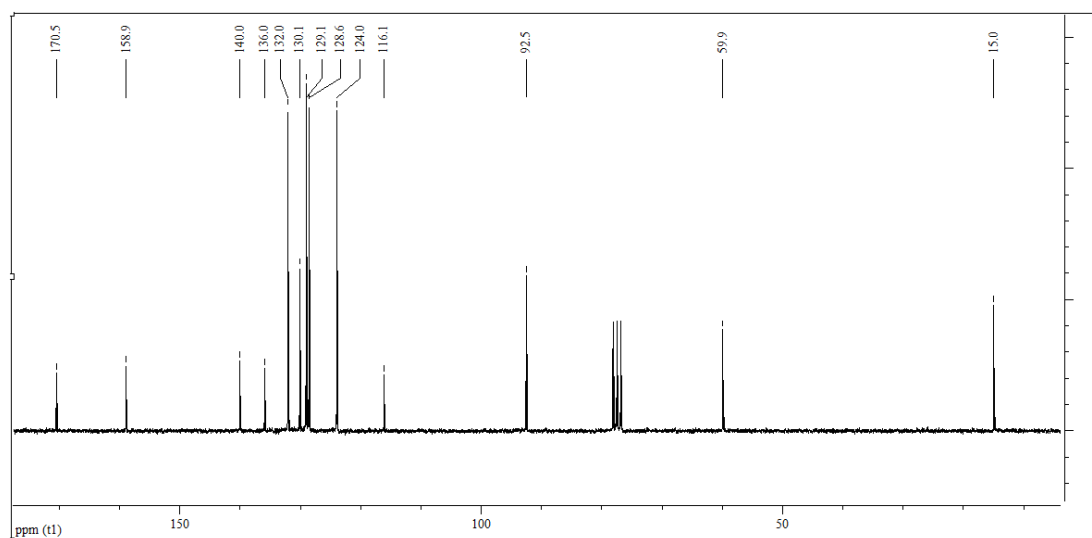


Figure 1.38: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3s**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 15.0, 59.9, 92.5, 116.1, 124.0, 128.6, 129.1, 130.1, 132.0, 136.0, 140.0, 158.9, 170.5.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ (M^+): 345.0364, Trouvée: 345.0368.

➤ **Methyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoate (3t)**

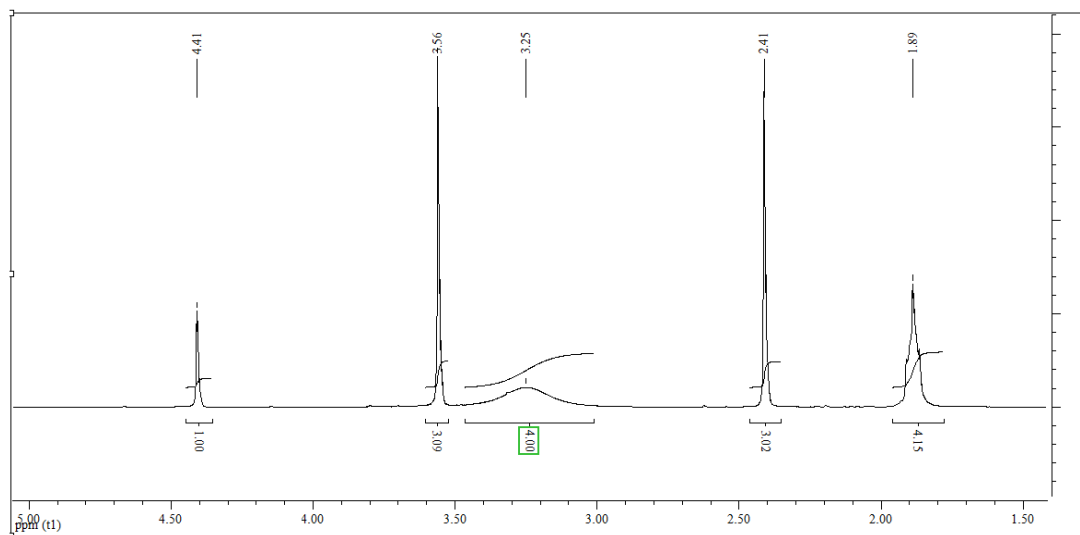
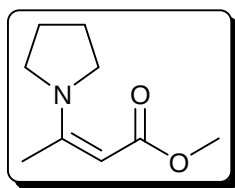


Figure 1.39: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3t**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.89 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 4.41 (s, 1H).

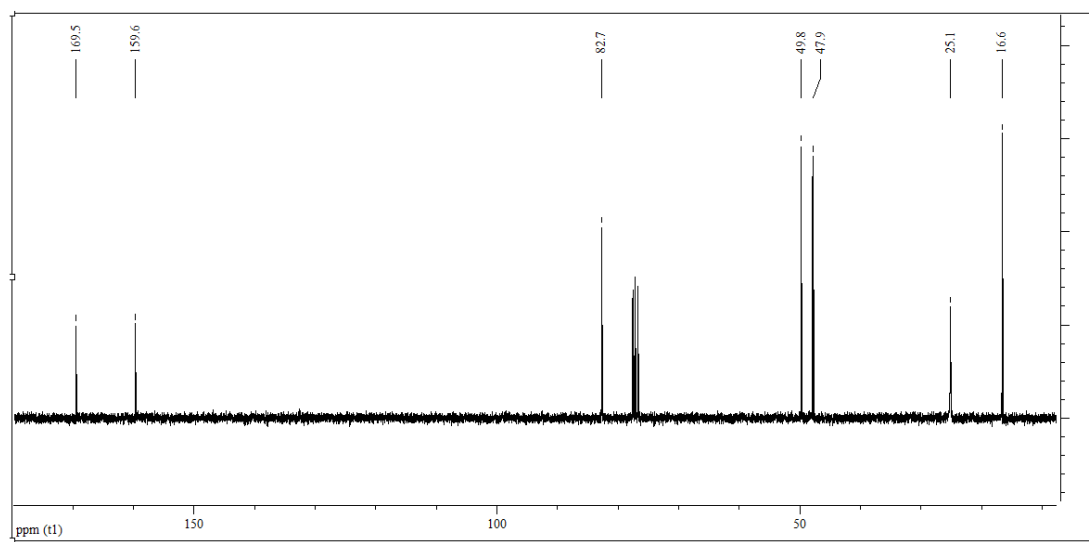


Figure 1.40: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3t**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 16.6, 25.1, 47.9, 49.8, 82.7, 159.6, 169.5.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+): 169.1103, Trouvée: 169.1112.

➤ **Tert-butyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoate (**3u**)**

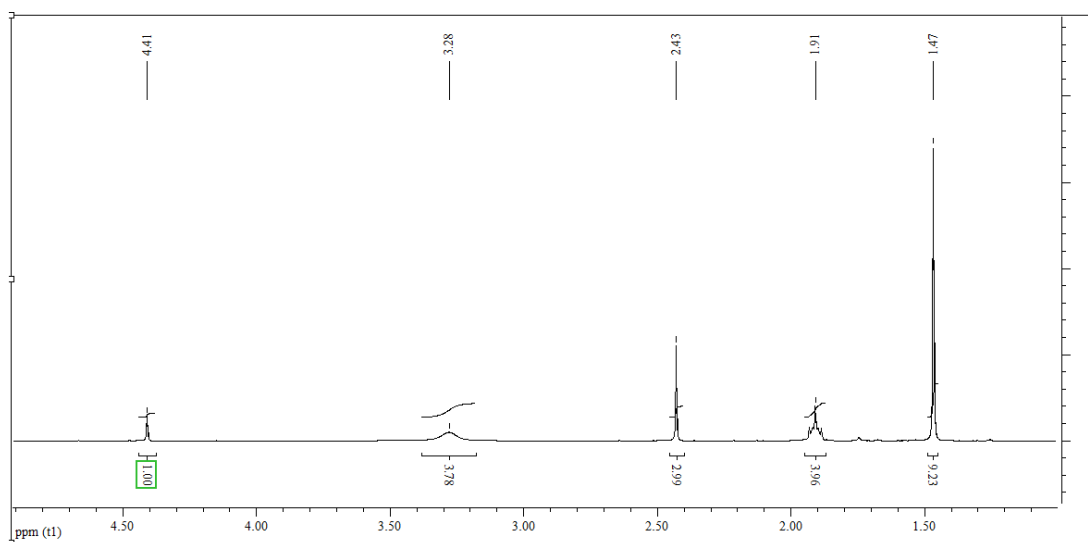
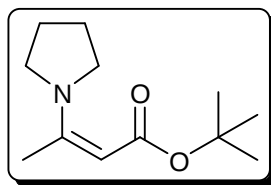


Figure 1.41: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3u**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.47 (s, 9H), 1.91 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 4.41 (s, 1H).

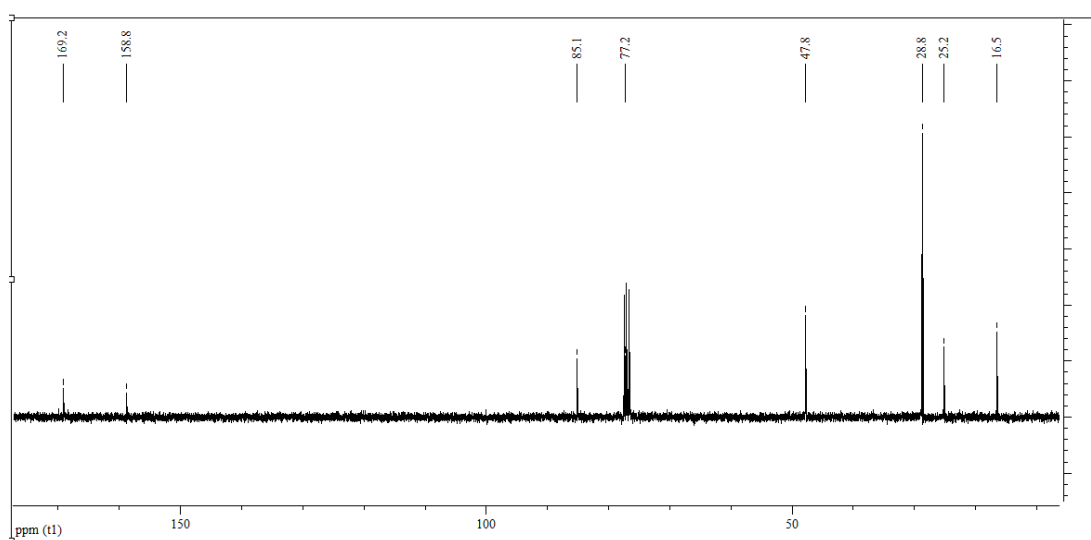


Figure 1.42: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3u**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 16.5, 25.2, 28.8, 47.8, 77.2, 85.1, 158.8, 169.2.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M^+): 211.1572, Trouvée: 211.1567.

➤ **Ethyl 2-benzylamino-cyclopent-1-ene-1-carboxylate (3v)**

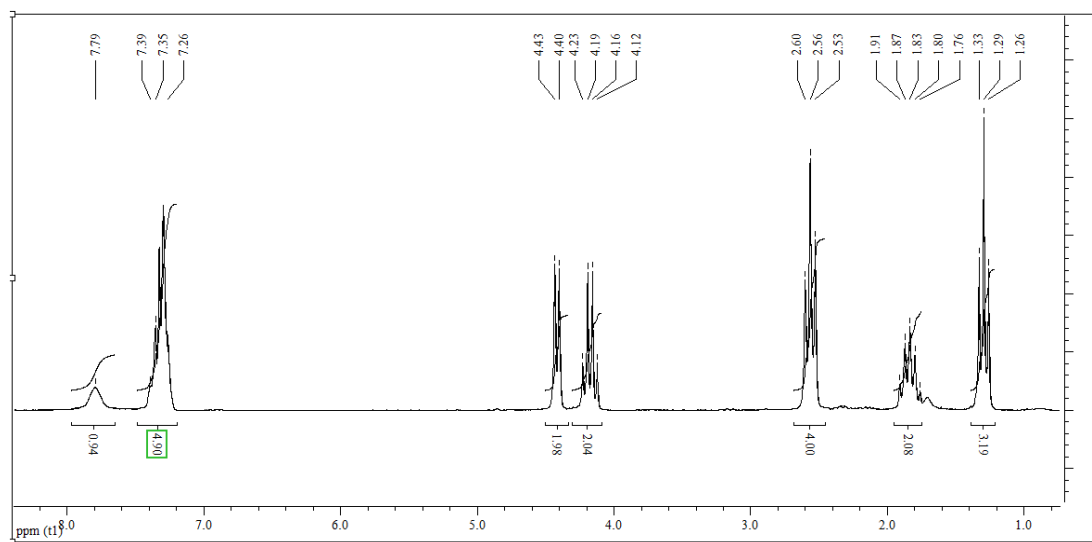
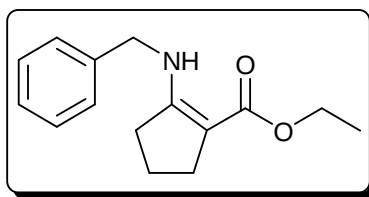


Figure 1.43: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3v**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); 1.83 (quint, 2H, $J = 7.7$ Hz); 2.56 (m, 4H); 4.17 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 4.41 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz); 7.20-7.40 (m, 5H); 7.79 (br s, 1H (NH)).

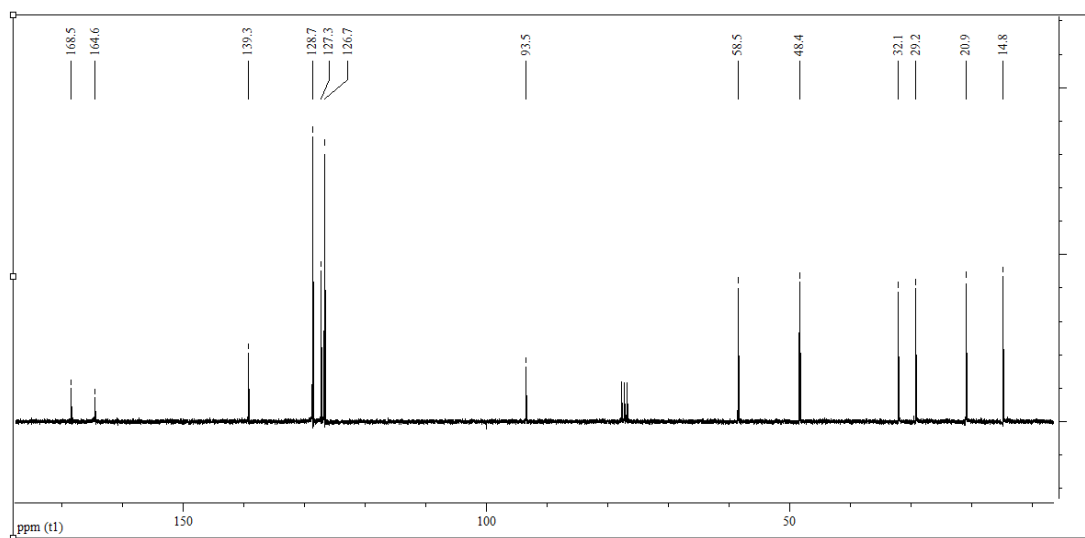


Figure 1.44: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3v**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.8, 20.9, 29.2, 32.1, 48.4, 58.5, 93.5, 126.7 (2C), 127.3, 128.7 (2C), 139.3, 164.6, 168.5.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 245.1416, Trouvée: 245.1409.

➤ **Ethyl 2-(butylamino)- cyclopent-1-ene-1-carboxylate (3w)**

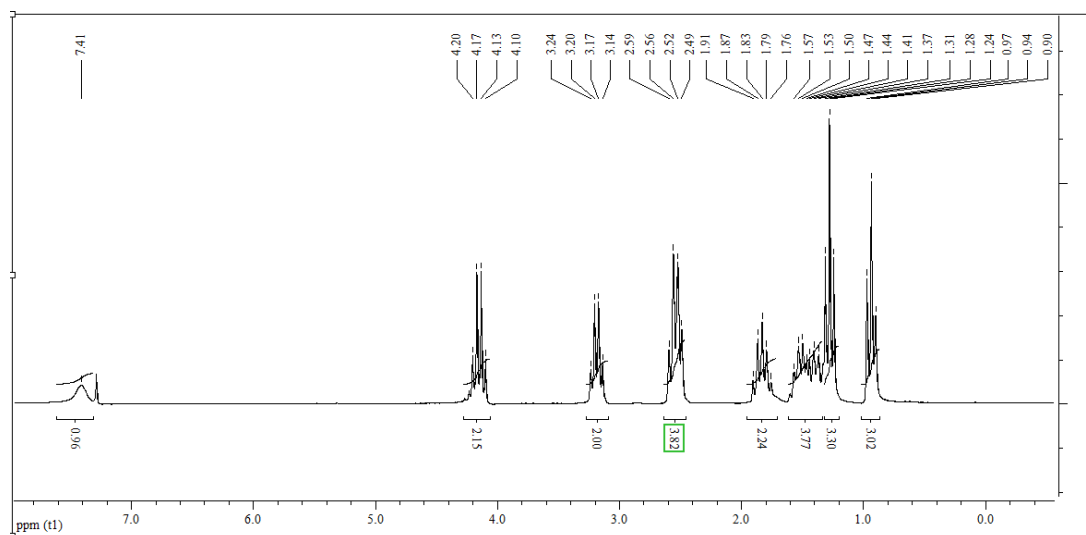
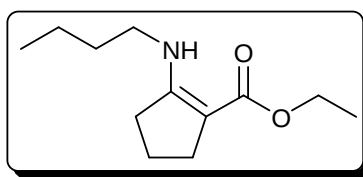


Figure 1.45: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3w**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.94 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37-1.57 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 3.18 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H).

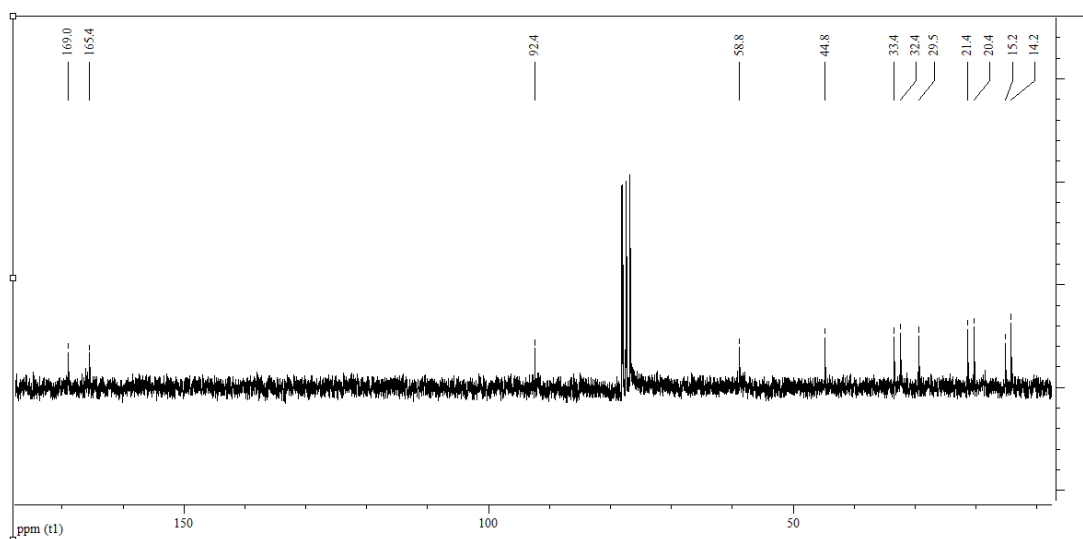


Figure 1.46: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3w**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.2, 15.2, 20.4, 21.4, 29.5, 32.4, 33.4, 44.8, 58.8, 92.4, 165.4, 169.0.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M^+): 211.1572, Trouvée: 211.1584.

➤ **Ethyl 3-(iso-propylamino)- cyclopent-1-ene-1-carboxylate (3x)**

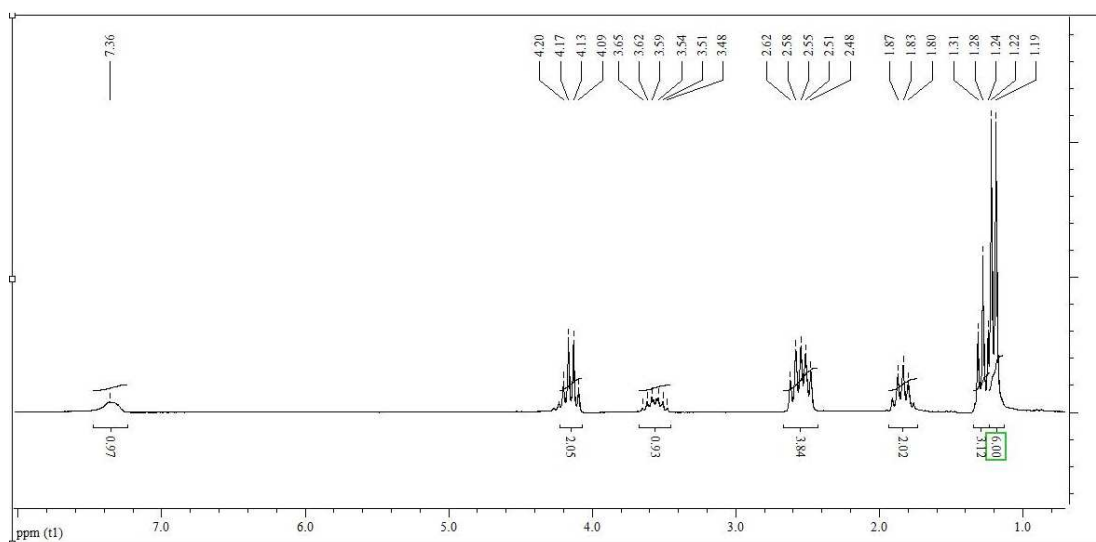
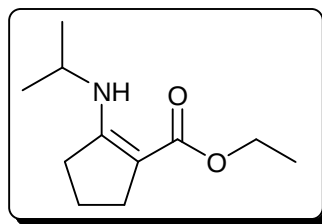


Figure 1.47: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3x**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H).

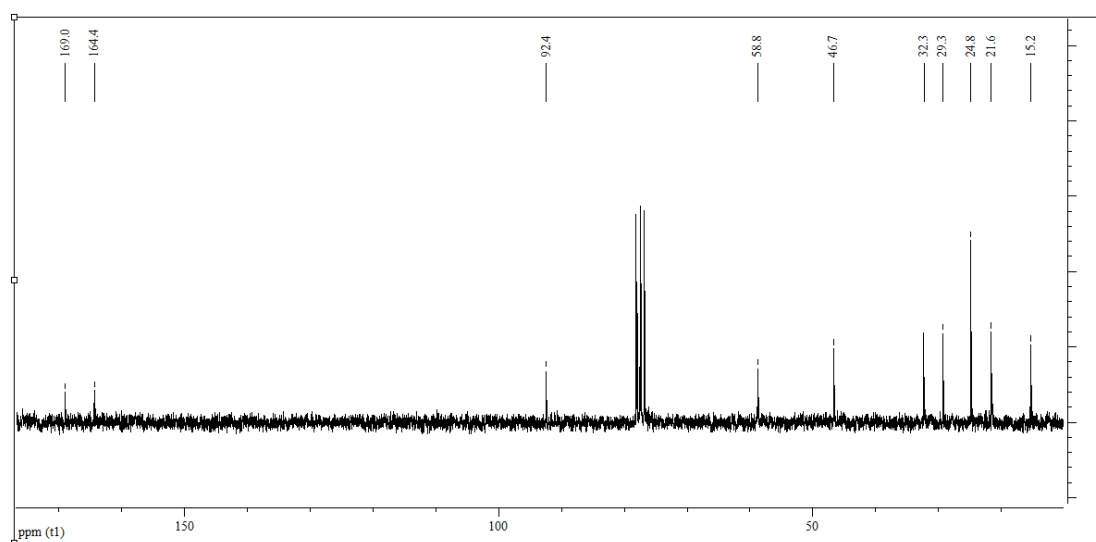


Figure 1.48: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3x**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 15.2, 21.6, 24.8, 29.3, 32.3, 46.7, 58.8, 92.4, 164.4, 169.0.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 197.1416, Trouvée: 197.1411.

➤ **Ethyl 2- anilino-cyclopent-1-ene-1-carboxylate (3y)**

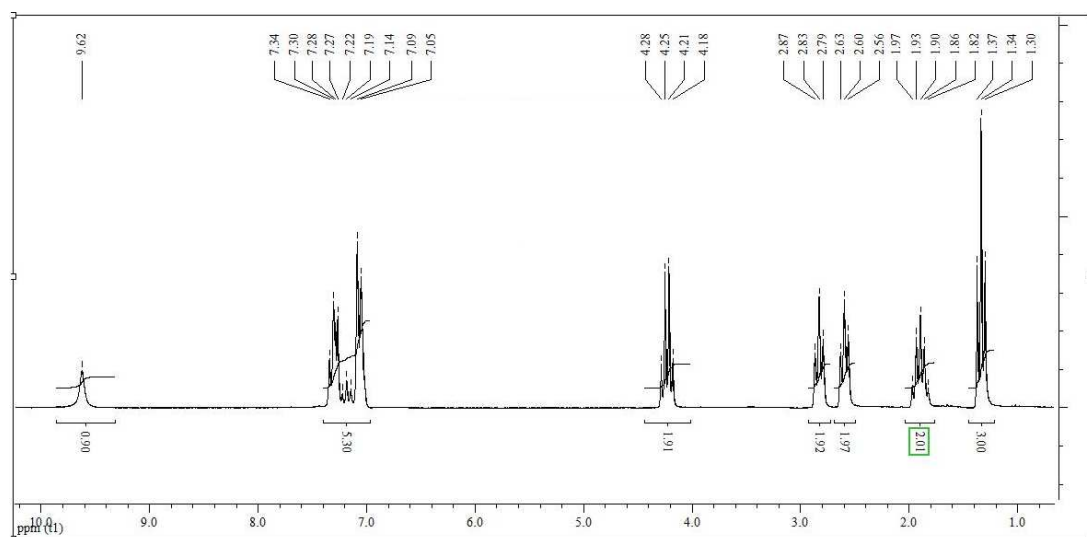
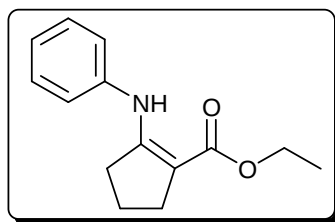


Figure 1.49: Spectre RMN ^1H du β -enaminoester **3y**

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.02-7.34 (m, 5H), 9.62 (s, 1H).

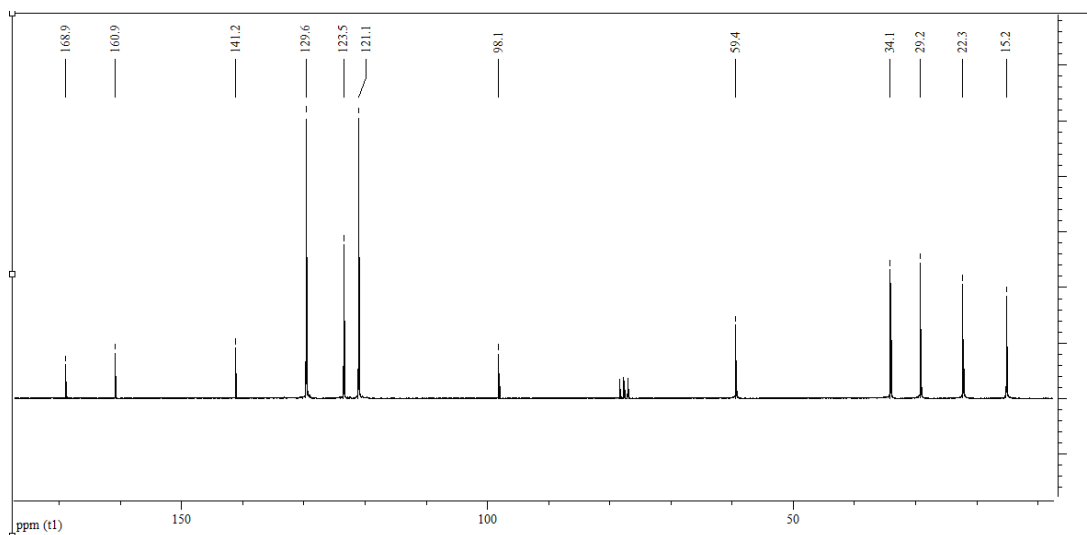


Figure 1.50: Spectre RMN ^{13}C du β -enaminoester **3y**

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 15.2, 22.3, 29.2, 34.1, 59.4, 98.1, 121.1, 123.5, 129.6, 141.2, 160.9, 168.9.

HRMS (EI) Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+): 231.1259, Trouvée: 231.1274.

Références bibliographiques

- ¹ E. Felice, S. Fioraventi, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4413.
- ² (a) C. Bruneau, J.-L. Renaud, T. Jerphagnon, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 532. (b) T. Jerphagnon, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2004**, 15, 2101. (c) M. Lui, M. P. Sibi, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7991.
- ³ L. G. Beholz, P. Benovsky, D. L. Ward, N. S. Barta, J. R. Stille, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1033.
- ⁴ (a) R. Kaur Vohra, C. Bruneau, J.-L. Renaud, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 2571. (b) J. Moreau, A. Duboc, C. Hubert, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8647. (c) V. Sridharan, P.T. Perumal, C. Avendaño, J.C. Menéndez, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4407. (d) J. Moreau, C. Hubert, J. Batany, L. Toupet, T. Roisnel, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8963.
- ⁵ (a) A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8463. (b) C. Agami, L. Dechoux, V. Hebbe, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2521. (c) H. M. Hassneen, T. A. Abdallah, *Molecules*, **2003**, 8, 333.
- ⁶ (a) W. Klose, K. Schwarz, *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 1165. (b) H. M. Sklenicka, R. P. Hsung, M. J. McLaughlin, L. Wie, A. I. Gerasyuto, W. B. Brennessel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10435. (c) C. F. Gurtler, E. Steckhan, S. Blechert, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4136. (d) A. Tanaka, Y. Motoyama, H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1828.
- ⁷ (a) A. C. Spivey, R. Srikanan, C. M. Diaper, D. J. Turner, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 1638. (b) L. Mosti, G. Menozzi, P. Schenone, *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 649. (c) R. Paul, W. A. Hallett, J. W. Hanifin, M. F. Reich, B. D. Johnson, R. H. Lenhard, J. P. Dusza, S. S. Kerwar, Y. Lin, W. C. Pickett, C. M. Seifert, L. W. Torley, M. E. Tarrant, S. Wrenn, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 2716. (d) N. R. Irlapati, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, G. J. Pritchard, A. Cowley, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2351. (e) A. Navarro-Vazquez, A. Garcia, D. Dominguez, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3217.
- ⁸ (a) J. P. Michael, C. B. De Koning, G. D. Hosken, T. V. Stanbury, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9635. (b) G. Dannhardt, A. Bauer, U. Nowe, *J. Prakt. Chem.*, **1998**, 340, 256.
- ⁹ D. L. Boger, T. Ishizaki, J. R. J. Wysocki, S. A. Munk, P. A. Kitos, O. Suntornwat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6461.
- ¹⁰ M. Azzaro, S. Geribaldi, B. Videau, *Synthesis*, **1981**, 11, 880.
- ¹¹ Y. F. Wang, T. Izawa, S. Kobayashi, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6465.
- ¹² E. E. Blaise, *C. R. Hebd. Seances. Acad. Sci.* **1901**, 132, 478.

- ¹³ S. M. Hannick, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3833.
- ¹⁴ N. Jiang, Z. Qu, J. Wang, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2989.
- ¹⁵ (a) S. Fustero, B. Pina, E. Salavert, A. Navarro, M. C. Ramirez de Arellano, A. Simon-Fuentes, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4667. (b) S. Fustero, B. Pina, M. Garcia de La Torre, A. Navarro, M. C. Ramirez de Arellano, A. Simon-Fuentes, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 977.
- ¹⁶ G. Bartoli, C. Cimarrelli, R. Dalpozzo, G. Palmieri, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8613.
- ¹⁷ A. R. Katritzky, Y. Fang, A. Donkor, J. Xu, *Synthesis*, **2000**, 2029. (b)
- ¹⁸ S. Fustero, M. Garcia de la Torre, V. Jofrè, R. Pérez Carlon, A. Navarro, M. A. Simon-Fuentes, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8825.
- ¹⁹ B. J. Turunen, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8702.
- ²⁰ (a) P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis*, **1983**, 11, 902. (b) H. M. C. Ferraz, E. O. Oliveira, M. E. Payret-Arrua, C. A. Brandt, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7357. (c) A. Amougay, O. Letsch, J. P. Pete, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2405. (d) C. L. Valduga, A. Squizani, H. S. Braibante, M. E. F. Braibante, *Synthesis*, **1997**, 9, 1019. (e) N. Leflemme, P. Dallemagne, S. Rault, *Synthesis*, **2002**, 12, 1740. (f) S. Calvet, O. David, C. Vanucci-Bacqué, M. C. Fargeau Bellasoued, G. Lhommet, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6333. (g) P. Dupau, A.-E. Hay, C. Alameda Angulo, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2002**, 67, 235.
- ²¹ C. L. Valduga, H. S. Braibante, M. E. F. Braibante, *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 189.
- ²² B. Rechsteimer, F. Texier-Boullet, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5071.
- ²³ M. E. F. Braibante, H. S. Braibante, L. Missio, A. Andricopulo, *Synthesis*, **1994**, 9, 898.
- ²⁴ A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli, *Green Chem.*, **2003**, 5, 64.
- ²⁵ S. Gogoi, R. Bhuyan, N. C. Barua, *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 2811.
- ²⁶ R. S. Bhosale, P. A. Suryawanshi, S. A. Ingle, M. N. Lokhande, S. P. More, S. B. Mane, S. V. Bhosale, R. P. Pawar, *Synlett.*, **2006**, 6, 933.
- ²⁷ Z.-H. Zhang, L.-M. Song, *J. Chem. Res.*, **2005**, 4, 817.
- ²⁸ Y. Zhao, J. Zhao, Y. Zhou, Z. Lei, L. Li, H. Zhang, *New J. Chem.*, **2005**, 29, 769.
- ²⁹ A. Stefani, I. M. Costa, D. de O Silva, *Synthesis*, **2000**, 11, 1526.
- ³⁰ G. N. Lewis, *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*; Chemical Catalog Company, Inc. : New York, **1923**.
- ³¹ (a) H. Yamamoto, *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Ed. ; Wiley VCH : Weinheim, **2000**. (b) M. Santelli, J.-M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*; CRC Press : Boca Raton, **1996**.
- ³² H. Yamamoto, *Lewis Acid Reagents*; Ed. ; Oxford University Press, **1999**.

- ³³ G. Bartoli, M. Bosco, M. Locatelli, E. Marcantoni, P. Melchiorre, L. Sambri, *Synlett.*, **2004**, 2, 239.
- ³⁴ (a) A. R. Khosropour, M. M. Khodaei, M. Kookhazadeh, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1725. (b) M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, M. Kookhazadeh, *Can. J. Chem.*, **2005**, 83, 209.
- ³⁵ M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, M. Kookhazadeh, *Synlett.*, **2004**, 11, 1980.
- ³⁶ (a) L. P. Moa, S. F. Liu, W. Z. Li, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2007**, 54, 879; (b) V. Sridharan, C. Avendano, J. C. Menéndez, *Synlett.*, **2007**, 6, 881.
- ³⁷ Z. H. Zhang, J. Y. Hu, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17, 1447.
- ³⁸ E. Haak, *Synlett.*, **2006**, 12, 1847.
- ³⁹ J. Lin, L. F. Zhang, *Monatsh. Chem.*, **2007**, 138, 77.
- ⁴⁰ R. Lenin, R. M. Raju, *Arkivoc.*, **2007**, 13, 204.
- ⁴¹ F. Epifano, S. Genovese, M. Curini, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2717.
- ⁴² R. Dal Pozzo, A. De Nino, M. Nardi, B. Russo, A. Procopio, *Synthesis*, **2006**, 7, 1127.
- ⁴³ Z. H. Zhang, L. Yin, Y. M. Wang, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 184.
- ⁴⁴ (a) R. K. Vohra, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Synthesis*, **2007**, 5, 731. (b) R. Kaur Vohra, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2005**, 70, 1943.
- ⁴⁵ H. Hebbache, Z. Hank, M. Meklati, C. Bruneau, J.-L. Renaud, *C. R. Chimie*, **2008**, 11, 612.

CHAPITRE 2

LA PLACE PRIVILÉGIÉE DES LIGANDS PHOSPHORÉS EN HYDROGÉNATION ÉNANTIOSÉLECTIVE

CHAPITRE 2 : LA PLACE PRIVILÉGIÉE DES LIGANDS PHOSPHORÉS EN HYDROGÉNATION ÉNANTIOSÉLECTIVE

Introduction

Pasteur, en 1848, parlait de molécules "dissymétriques" pour désigner ce qui est appelé aujourd'hui molécule chirale. C'est à partir du mot $\kappa\eta\epsilon\iota\rho$ (cheir, main) que lord Kelvin a forgé, à la fin du 19^{ème} siècle, le terme de chiralité pour désigner la propriété d'une figure géométrique de n'être pas superposable à son image. Si une molécule est chirale, elle possède deux formes énantiomères, une lévogyre et une dextrogyre. Le mélange équimolaire des deux énantiomères constitue un mélange racémique (Figure 2.1).

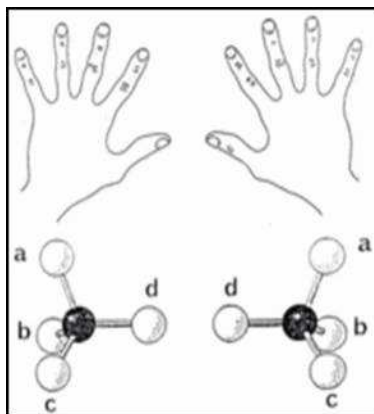


Figure 2.1

La chiralité est inhérente au monde du vivant; la vie elle-même en dépend puisqu'un grand nombre de fonctions biologiques et physiologiques reposent sur la reconnaissance moléculaire générée par l'existence de centres stéréogènes ¹. Les interactions des systèmes vivants peuvent différer de façon notoire, voire radicale avec l'un ou l'autre des énantiomères.

Actuellement, l'obtention de molécules chirales énantipures est un enjeu crucial pour la synthèse de composés biologiquement actifs, particulièrement dans les domaines de la pharmacie, de l'agrochimie, des cosmétiques et de la parfumerie ². En effet, il existe de multiples exemples pour lesquels l'activité biologique d'un composé est principalement due à l'un des énantiomères alors que l'autre énantiomère est toxique ou tout simplement inactif.

De plus, aujourd'hui, la commercialisation d'une molécule à visée thérapeutique, sous sa forme racémique, s'avère de plus en plus difficile du fait d'une réglementation stricte mise en place par la F.D.A. (US Food and Drugs Administration) et la Communauté Européenne.

Depuis 1992, toute entreprise qui souhaite mettre sur le marché un nouveau composé racémique, se doit de caractériser individuellement les propriétés physiologiques de chacun des énantiomères et de prouver que l'énantiomère indésirable n'a pas d'effet secondaire ou ne présente pas de toxicité³.

Parmi les exemples de l'utilisation de mélanges racémiques, on peut citer la thalidomide, la kétamine et l'éthambutol (Schéma 1).

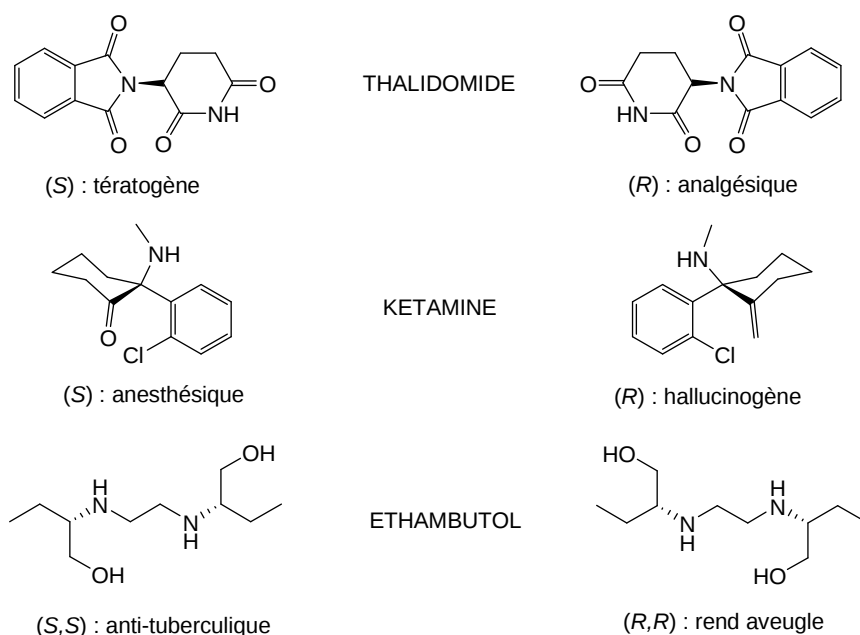


Schéma 1

La **thalidomide** est distribuée, pour la première fois en Allemagne en 1957, sous le nom de Contergan® et devient rapidement le sédatif et le calmant le plus apprécié des allemands de l'ouest. Alors que l'énantiomère (R) est effectivement un analgésique, son isomère (S) se révèle être tératogène⁴ (produisant des malformations chez l'embryon). En 1961, après de nombreuses naissances de nouveau-nés avec une malformation, tous les médicaments à base de thalidomide sont retirés du marché. Aujourd'hui, la Thalidomide reste prescrite mais sous contrôle strict, dans des cas de lèpres sévères ou pour traiter des personnes atteintes du sida.

Ce drame a eu pour effet l'adoption d'une loi qui introduisit une procédure d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments et un cadre de responsabilité légale en cas de lésions provoquées par les substances médicamenteuses.

La **kétamine** était originellement destinée à être utilisée chez l'homme et chez l'animal en tant qu'anesthésique. En fait, la *S*-Kétamine possède un effet anesthésique et analgésique, alors que la *R*-kétamine est classée dans la catégorie des stupéfiants du fait de son fort pouvoir hallucinogène ⁵. De ce fait, elle est devenue rapidement un produit recherché pour usage illicite ce qui lui a valu d'être classée sur la liste des stupéfiants.

L'**éthambutol** est un dérivé synthétique de l'éthylène diamine dont l'action antibiotique a été découverte en 1961. Lorsqu'il a été synthétisé, différents isomères ont été utilisés mais seul le dérivé dextrogyre a finalement été retenu car, les autres isomères nécessitent une posologie plus élevée pour obtenir une efficacité comparable.

Un autre domaine où la chiralité a toute son importance est l'olfaction. En effet, nos récepteurs olfactifs sont composés de protéines, c'est-à-dire de chaînes d'acides aminés. La structure tridimensionnelle du récepteur olfactif fait en sorte que suivant l'énantiomère senti, son interaction avec le récepteur ne sera pas la même et le signal envoyé au cerveau sera différent; si bien que pour deux énantiomères, on peut percevoir deux odeurs différentes. C'est le cas pour le limonène, la carvone, le linalool, etc. (Schéma 2).

Comme nous sommes tous différents avec nos propres perceptions des odeurs, il se peut qu'on ne remarque pas de différences pour une paire d'énantiomères, mais généralement pour le limonène, il est bien perçu une odeur de citron pour l'énantiomère *S*, alors qu'une odeur d'agrumes/orange est sentie pour l'énantiomère *R*.

Il est aussi intéressant de remarquer qu'avec "juste un atome d'oxygène en plus" par rapport au limonène, nous avons deux odeurs de menthe différentes pour la carvone *R* et *S*; ce qui nous semble pourtant bien loin d'une odeur de citron ou d'agrumes.

Les linalool *R* et *S* quant à eux, offrent des odeurs fraîches et fleuries.

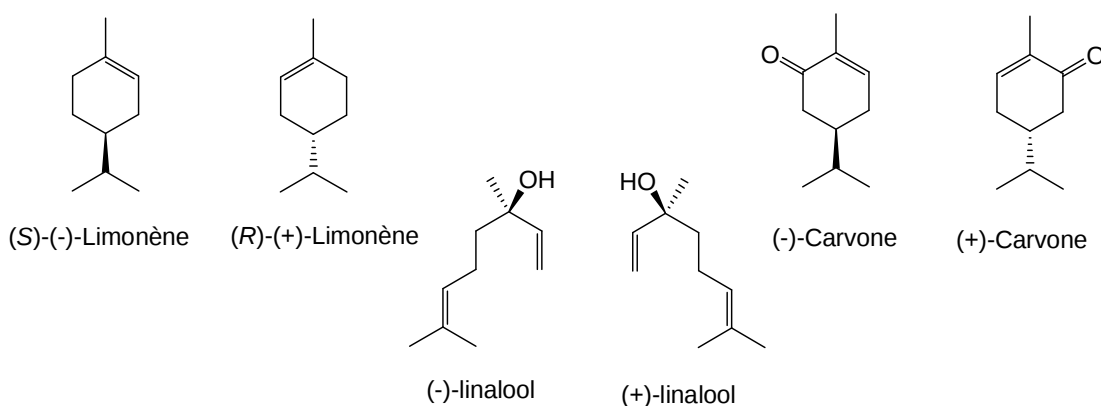
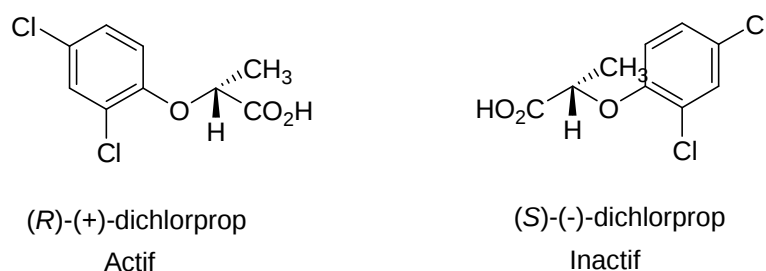


Schéma 2

Dans le domaine de l'agrochimie, l'emploi de composés chiraux trouve des applications fondamentales dans la fabrication et l'utilisation des pesticides. En effet, de nombreux pesticides sont des molécules chirales dont le mode d'action et les effets (toxicité, effets mutagènes, etc...) dépendent de leur énantiomérie. Par exemple, le (*R*)-(+)-énantiomère de l'herbicide dichlorprop est l'énantiomère actif, alors que le (*S*)-(-)-énantiomère est inactif (Schéma 3).



Avec ces quelques exemples, nous avons voulu mettre en exergue l'importance de la chiralité dans la nature même si cette étude reste non exhaustive. En effet, que ce soit dans le domaine pharmaceutique ou de la fragrance, le corps humain interagit souvent de manières différentes avec les molécules où la chiralité est mise en jeu.

Si dans les exemples d'énantiomères pour l'olfaction (Schéma 2), les six composés ont tous des odeurs agréables, il se peut que dans d'autres cas, un des énantiomères ne présente aucune odeur ou s'il en présente, cette dernière est très désagréable.

Dans le cas de la thalidomide, nous ne pouvons que constater les conséquences dramatiques de l'emploi d'un des énantiomères. Il est donc primordial pour le chimiste actuel d'avoir des outils lui permettant de contrôler la chiralité lors de ses synthèses et donc de posséder des procédés hautement énantiosélectifs.

La mise au point de méthodes de synthèse énantiosélective efficaces est donc rapidement devenue une nécessité scientifique et économique. Il existe quatre méthodes générales d'obtention de composés énantion purs ⁶:

- ✓ La séparation d'énantiomères par dédoublement chimique, en particulier, la cristallisation d'adduits diastéréomères. L'inconvénient majeur de cette méthode est la limitation du rendement théorique à 50% si l'énantiomère indésirable ne peut être recyclé ⁷.

- ✓ L'utilisation de fragments chiraux d'origine naturelle disponibles en grande quantité et à bas prix (réservoir de chiralité).
- ✓ La synthèse énantiosélective par voie biotechnologique reposant sur l'utilisation de transformations enzymatiques ou microbiennes.
- ✓ La synthèse énantiosélective reposant sur l'action d'un agent chimique chiral sur un substrat prochiral. Cet agent chiral n'est pas incorporé dans le produit formé et il est éliminé ou recyclé en fin de réaction; il peut être utilisé en quantité stoechiométrique ou catalytique.

La version catalytique de la synthèse énantiosélective est évidemment celle qui présente souvent le plus d'intérêt en terme d'économie d'atomes puisque l'auxiliaire chiral, souvent très coûteux, est utilisé en petites quantités pour produire des quantités importantes de composés optiquement actifs à haute valeur ajoutée ⁸.

Lors de réactions de catalyse asymétrique à l'aide de métaux de transition, la chiralité est induite par la présence de ligands organiques chiraux liés au métal. Quoi qu'il en soit, les ligands sont donc, au cœur des réactions asymétriques et leur développement est primordial. Un bon ligand se doit d'être efficace en terme d'induction asymétrique et de vitesse de réaction mais également qu'il soit exploitable dans des types de réactions très variées et sur une large gamme de substrats de départ. De plus, d'autres points peuvent être pris en considération comme la facilité de synthèse du ligand, ainsi que son prix de revient.

La famille des ligands phosphorés est une classe de composés particulière qui a prouvé son efficacité dans l'activation de la synthèse énantiosélective.

2.1. Généralités sur les ligands phosphorés

Le phosphore est un élément vital présent dans tous les organismes vivants. Il n'existe pas d'espèce qui n'utilise sa chimie (biopolymère, enzyme, transport d'énergie, processus biologiques). Le corps humain en contient environ 1% en masse ⁹. Cet élément est présent à plus de 85% dans les os et les dents sous forme de phosphate de calcium.

De plus, des réactions variées sont catalysées par des complexes de métaux de transition incorporant des ligands phosphorés. Leur efficacité a rendu possible l'utilisation commerciale, en catalyse homogène, de certains systèmes catalytiques. Ces complexes ne sont pas

seulement remarquables pour la grande variété de réactions qu'ils peuvent catalyser (hydrogénation, hydroformylation, carbonylation, hydrosilylation, isomérisation, couplage, etc...) mais également pour leur haute sélectivité.

2.2. Les grandes classes de ligands phosphorés utilisés en hydrogénation énantiosélective

Nous nous limitons à citer les ligands les plus utilisés en hydrogénation, en mettant bien évidemment l'accent sur ceux qui ont conduit à de meilleures énantiosélectivités. Dans ce contexte, nous allons les classer en deux grandes familles selon leur mode de coordination au centre métallique : les ligands monodentates, se liant à l'atome central par une seule liaison et les ligands bidentates pouvant former deux liaisons avec le centre métallique.

2.2.1. Les ligands monodentates

Nous nous intéresserons à trois types de ligands monodentates à savoir : les monophosphines, les monophosphoramidites et les monophosphites. Le schéma 4 ci-dessous, illustre la structure de chacun d'entre eux.

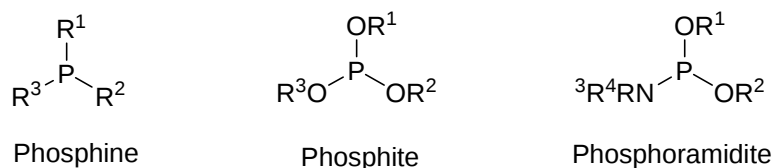


Schéma 4

2.2.1.1. Les monophosphines

En 1968 Knowles *et al.*¹⁰ ont décrit les premiers résultats en hydrogénation de déhydroamino-acides et de l'acide itaconique à l'aide de catalyseurs de rhodium possédant deux équivalents de la monophosphine MPPP (Schéma 5). Les résultats restaient modestes puisque les excès énantiomériques ne dépassaient pas les 15%. La même année, l'hydrogénation d'oléfines non fonctionnalisées a été étudiée par Horner avec le même système catalytique mais les excès énantiomériques variaient seulement de 4 à 8%¹¹. L'utilisation de la monophosphine NMDPP par Morrison *et al.* a permis d'améliorer ces sélectivités puisque les excès énantiomériques obtenus ont atteint les 52% lors de l'hydrogénation de dérivés de l'acide cinnamique¹².

Une avancée importante fut celle de Knowles en 1972, lors de l'hydrogénation asymétrique de déhydroamino-acides en présence de complexes de ruthénium à ligands monodentates chiraux du type CAMP et PAMP (Schéma 5). Les excès énantiomériques atteignirent alors les 90%¹³.

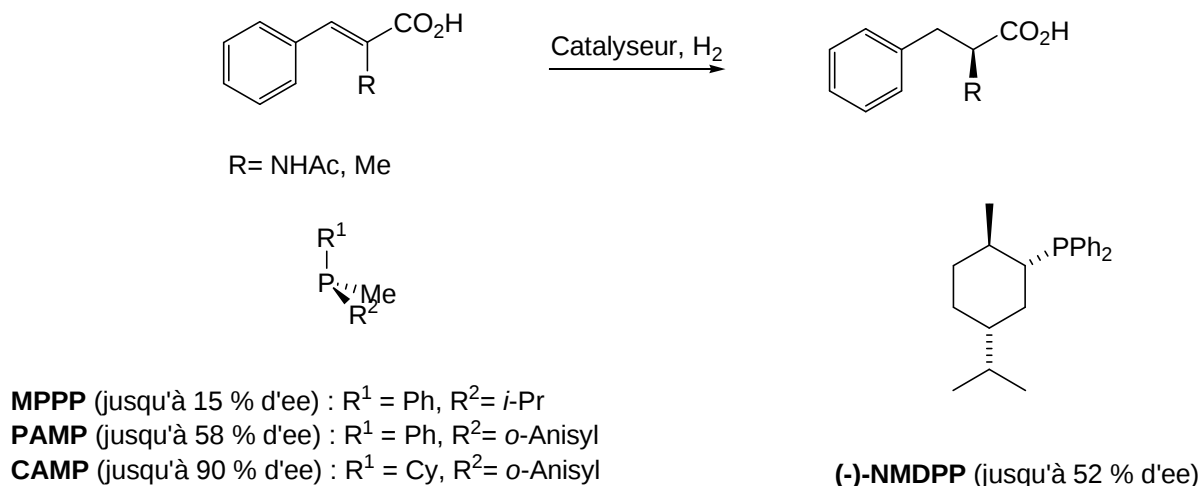


Schéma 5

Aussitôt, Kagan établit l'efficacité de la diphosphine DIOP (Schéma 25) en hydrogénation¹⁴. L'avantage de ce ligand réside dans sa synthèse bien plus aisée que celle des monophosphines de Knowles. Les travaux de Kagan ont motivé alors le développement d'un grand nombre de ligands phosphorés bidentes au détriment des monophosphines.

Une trentaine d'année après, de nouveaux ligands phosphorés monodentes voient le jour. Séparément, les équipes de Pringle¹⁵, Reetz¹⁶ et Feringa¹⁷ développèrent des ligands de type phosphonite, phosphite et phosphoramidite à squelette issu du BINOL¹⁸ (Schéma 6).

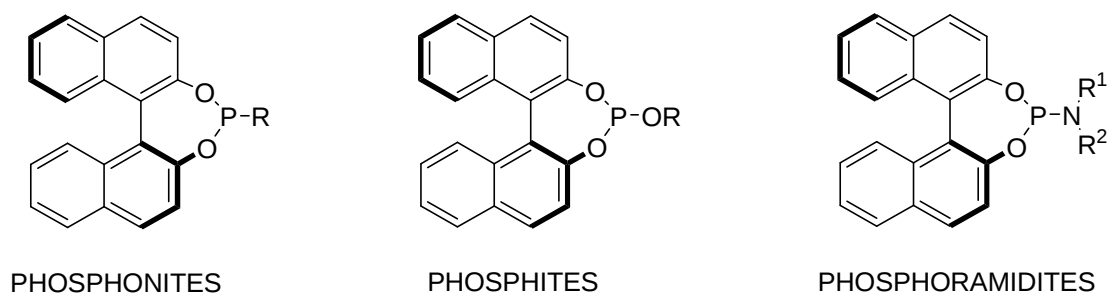


Schéma 6

Cette nouvelle génération de ligands phosphorés est généralement facilement accessible, d'une grande modularité et relativement stable vis à vis de l'oxydation. Ces ligands ont été appliqués à de nombreuses réactions de catalyse asymétrique dont la principale est l'hydrogénation asymétrique.

2.2.1.2. Les monophosphoramidites

Alors que la recherche de ligands semblait s'orienter uniquement vers la synthèse de différents systèmes diphosphines, plusieurs ligands chiraux, dérivés du 2,2'-binaphtyl-1,1'-diol ont montré leur compétitivité dans l'hydrogénation asymétrique d'oléfines. Dans le cas présent, la chiralité n'est pas portée par l'atome de phosphore. En fait, ces ligands possèdent un squelette carboné qui:

- ✓ présente une chiralité atropoisomérique proche de l'atome de phosphore.
- ✓ est très rigide avec ses deux groupements binaphthyles.

Généralement, les ligands monophosphoramidites peuvent être synthétisés selon trois méthodes (Schéma 7)¹⁹.

✓ Dans la première, le binol réagit avec PCl_3 pour donner un phosphorochloridite. Ce dernier réagit avec une amine primaire ou secondaire formant le phosphoramidite correspondant.

✓ Dans la seconde, l'addition du HMPT au binol le transforme en Monophos qui, par échange d'amine peut aboutir à plusieurs phosphoramidites.

✓ Dans la troisième, l'amine réagit avec PCl_3 formant un dichlorophosphino amine qui réagit à son tour avec le diol.

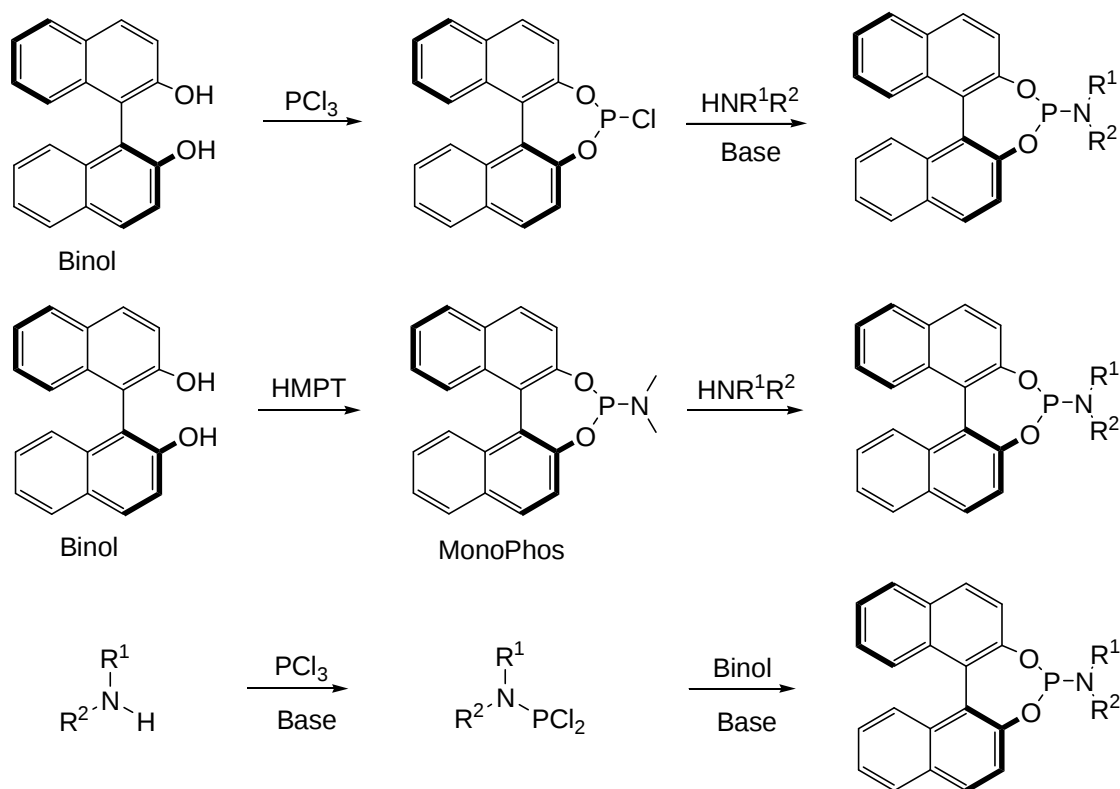


Schéma 7

En 2000, Feringa décrit l'hydrogénation de déhydroamino-acides et de l'acide itaconique en présence d'un complexe de rhodium(I) à ligands monophosphoramide en l'occurrence, la MonoPhos. Il compare ses résultats avec ceux obtenus en présence de son analogue bidentate ²⁰. Une meilleure sélectivité avec le ligand monodentate est observée (Schéma 8). Les conversions sont totales sous une atmosphère d'hydrogène en 20 heures et les excès énantiomériques atteignent les 99%.

De plus, des tests dans différents solvants ont permis de mettre en évidence que les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus dans des solvants aprotiques tels que le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle (95% et 93%, respectivement). Par contre, les solvants protiques comme le méthanol, donnent un produit hydrogéné avec une pureté optique maximale de 75%.

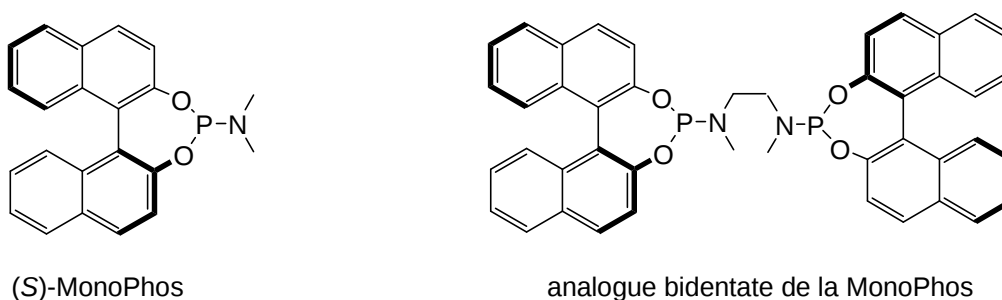


Schéma 8

L'extension à l'hydrogénation d'énamides conjuguées cycliques non fonctionnalisées par Chan *et al.* a permis d'obtenir des conversions rapides et totales dans le dichlorométhane avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 96% à basse température (Schéma 9) ²¹. Une simple augmentation de l'encombrement stérique (des groupements méthyliques échangés par des éthyliques) sur l'atome d'azote du ligand MonoPhos permet d'avoir une meilleure sélectivité puisque les excès énantiomériques dépassent 99% lors de, l'hydrogénation des mêmes substrats dans le tétrahydrofurane à 5°C ²².

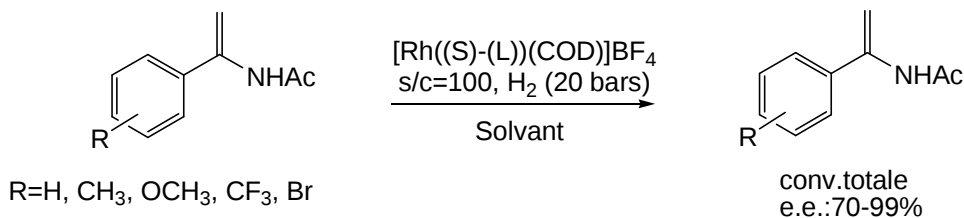


Schéma 9

L'hydrogénation de β-aminoacrylates, catalysée par des complexes de rhodium cationique généré *in-situ* à partir de [Rh(COD)₂]BF₄ et de deux équivalents de ligands monodentates MonoPhos ou de ses dérivés (Schéma 10) est décrite par Feringa en 2002 ²³. Une étude

systématique de l'effet du substituant de l'atome d'azote a établi que les meilleures sélectivités sont obtenues lorsque ce substituant est peu encombrant.

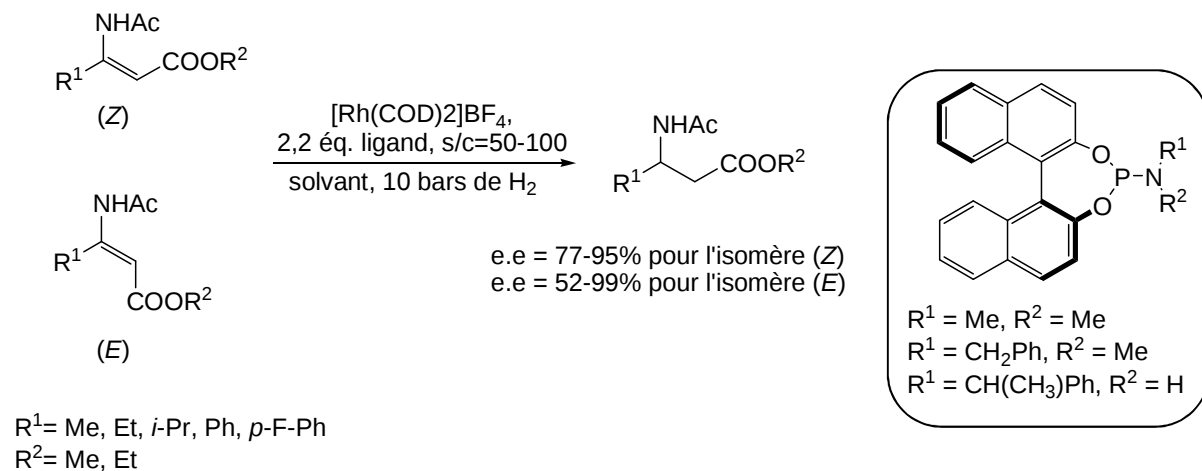


Schéma 10

Afin d'améliorer la réactivité de ces ligands en catalyse asymétrique, Chan ²⁴ a partiellement hydrogéné le squelette binaphthyle. Ainsi, la H₈-MonoPhos est obtenue dans le toluène sous reflux, à partir de binol optiquement pur, après réduction d'un noyau aromatique des groupements naphtyles et réaction avec le HMPT. Le ligand est alors obtenu avec des rendements quantitatifs (Schéma 11). Ce nouveau ligand, associé à un précurseur de rhodium, a été testé en hydrogénation asymétrique d' α -déhydroamino acides. Il a donné de très bonnes conversions et d'excellents excès énantiomériques (92-99%) quelle que soit la nature du solvant réactionnel (Schéma 11) ²⁵.

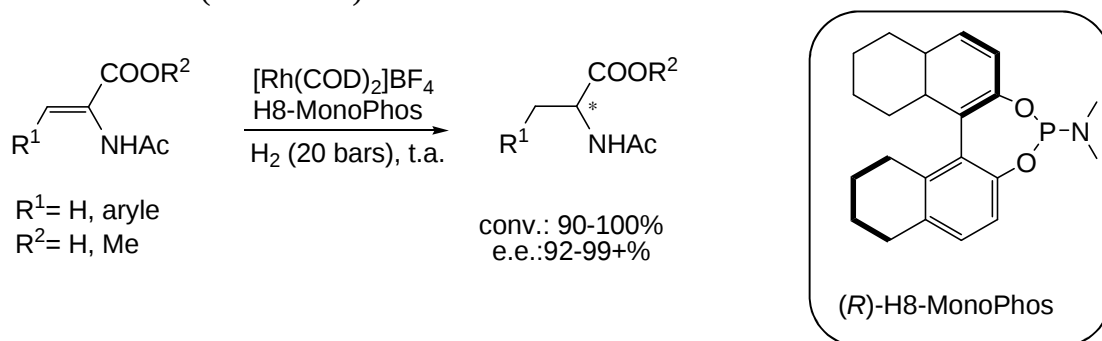


Schéma 11

Par ailleurs, de nouveaux phosphoramides ont été développés par Doherty et son groupe (Schéma 12) ²⁶. Leurs utilisations, associées au précurseur de rhodium $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ dans des proportions 2:1 lors de l'hydrogénation asymétrique de l'itaconate de méthyle et d' α -déhydroamino acides, ont conduit à des conversions totales sous une faible pression d'hydrogène (1 bar). Ainsi, de bons excès énantiomériques atteignant 91% lors de

l'hydrogénation de l'itaconate de méthyle et 84% lors de l'hydrogénation de déhydroamino acides, sont relevés.

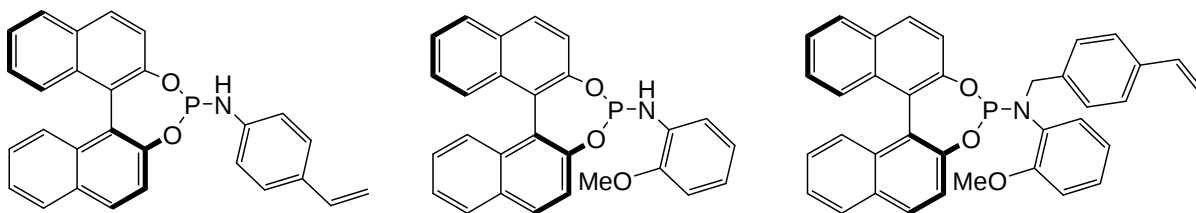


Schéma 12

Début 2002, de nouveaux ligands phosphoramidés monodentates de type SiPhos (des spirophosphines) sont testés en hydrogénation. Ce ligand possède une symétrie C_2 . Sa chiralité est centrée sur le carbone commun aux deux groupements indanyles.

De même que la MonoPhos, le ligand SiPhos est synthétisé en une étape unique à partir de 1-1'-spirobiindane-7-7'-diol optiquement pur et d'un équivalent de HMPT. De plus, ces ligands sont stables à l'air et donnent d'excellents excès énantiomériques lors de l'hydrogénation asymétrique d'énamides non fonctionnalisées (jusqu'à 99% en excès énantiomériques) (Schéma 13)²⁷. Cependant, les meilleures énantiosélectivités sont obtenues dans des solvants aprotiques tels que le toluène, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, le THF ou l'acétone.

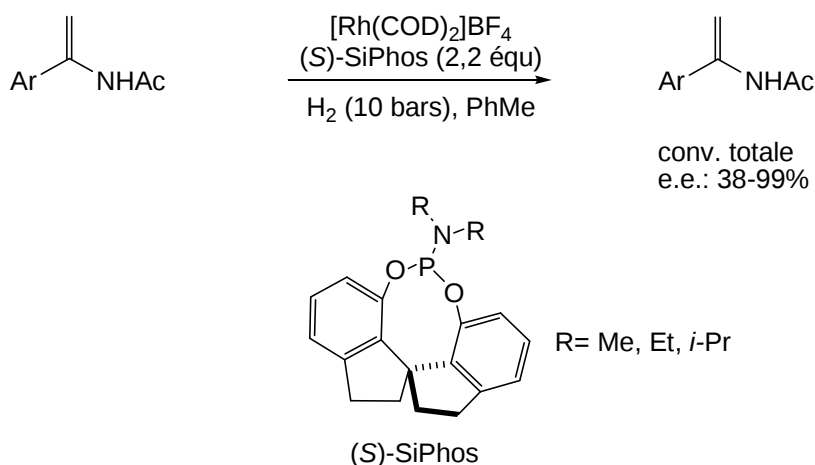


Schéma 13

Ce même système catalytique conduit à de très bonnes sélectivités lors de l'hydrogénation de déhydroaminoesters et d'acide itaconique. Les conversions sont totales en 20 heures avec 1% de catalyseur dans le dichlorométhane sous 1 bar d'hydrogène. Les excès énantiomériques atteignent 98% et 95%, respectivement.

Par analogie avec le binol, l'utilisation du ligand (R)-SiPhos conduit à l'énantiomère inverse de celui obtenu avec (S)- SiPhos ²⁸.

D'autre part, cette même équipe a développé le processus de synthèse d'un autre ligand de la famille de la SiPhos. Ligand qui s'est avéré très efficace en hydrogénation d'énamines cycliques (Schéma 14) ²⁹.

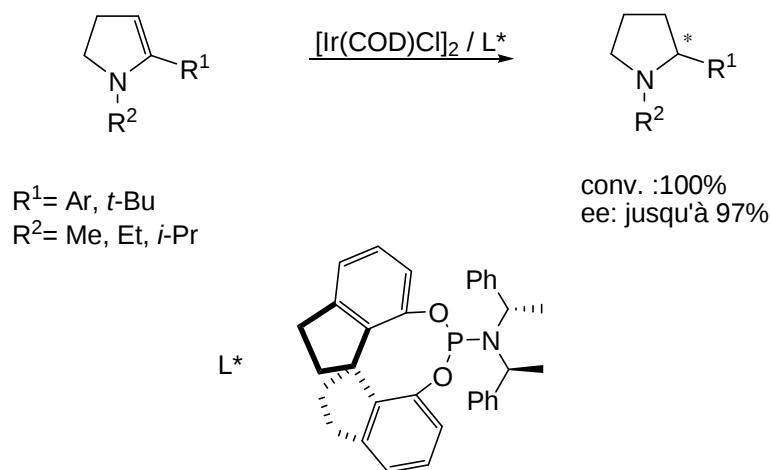


Schéma 14

Par la suite, en collaboration avec le groupe DSM, Feringa *et al.* étendirent l'utilisation de ligands monodentates phosphoramidite à l'hydrogénation asymétrique de dérivés α et β -déhydroamino acides acylés avec d'excellentes énantiosélectivités ³⁰. Ils rapportèrent l'utilisation de complexes d'iridium et de ligands phosphoramidite aboutissant à de très bons résultats en hydrogénation d' α -acylamino acrylates ³¹ et de composés à liaisons C=N (N-aryle imines, quinolines et quinoxalines) ³².

2.2.1.3. Les monophosphites

Pour sa part, Reetz développa des complexes cationiques de rhodium à ligands monodentates de type phosphite pour l'hydrogénation catalytique de l'acide itaconique et de déhydroamino-acides ³³. Les meilleures énantiosélectivités sont obtenues avec le ligand (L_b^*) dans le dichlorométhane sous une faible pression d'hydrogène (Schéma 15).

L'étude de l'influence du groupement alkoxy du ligand (L_a^*) a permis d'optimiser les conditions opératoires de façon à atteindre des conversions totales et des excès énantiomériques allant jusqu'à 96% lors de l'hydrogénation de cinnamate d'aryle avec 0,2% de catalyseur, sous 60 bars d'hydrogène, dans le dichlorométhane ³⁴.

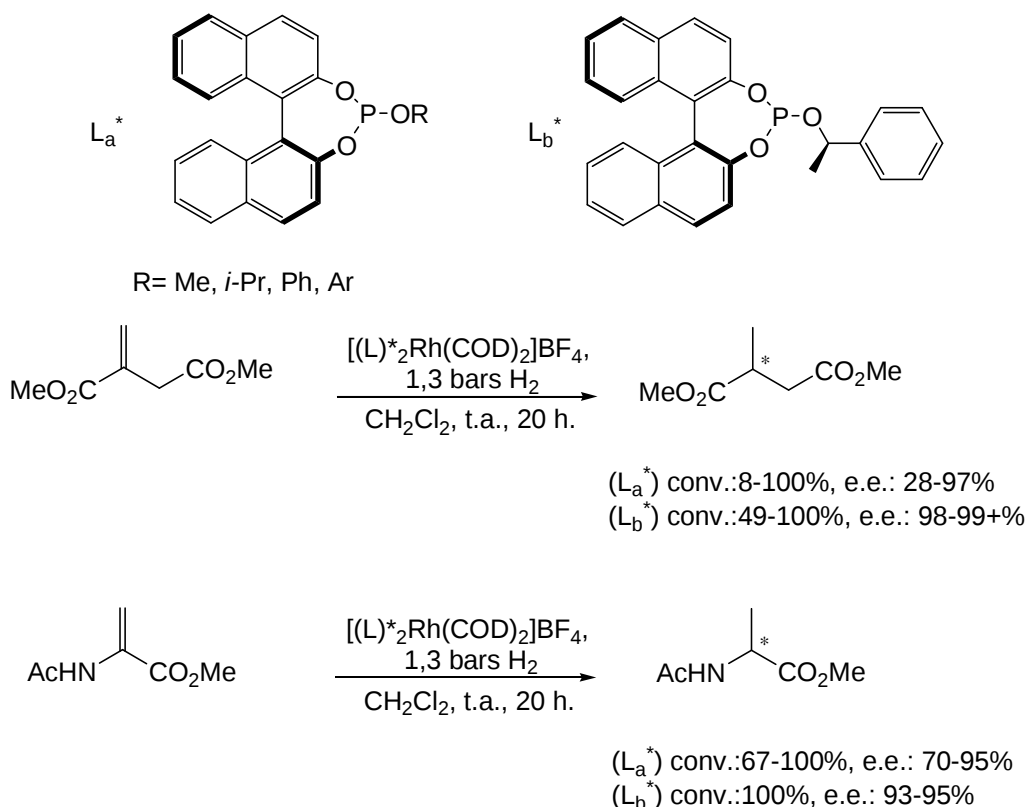


Schéma 15

En 2001, Xiao décrit l'hydrogénation énantiosélective de l'acide itaconique et de déhydroaminoacides avec 0,05% de catalyseur généré *in-situ* à partir de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ et de deux équivalents de ligand phosphite monodentate (Schéma 16)³⁵. Les excès énantiomériques atteignent alors les 95%. L'avantage de ce ligand est qu'il peut être préparé à partir de binol racémique car les deux diastéréoisomères obtenus peuvent être séparés par recristallisation dans l'éther.

Il est à noter qu'en changeant la chiralité du binaphtol, c'est à dire en passant du ligand (S) au (R), les auteurs obtiennent l'autre énantiomère de l'acide itaconique réduit. Ceci montre que le groupement binaphtyle oriente le sens de l'induction et que la combinaison du binol et du (L)-menthol représente une structure idéale pour l'hydrogénation énantiosélective de ces composés.

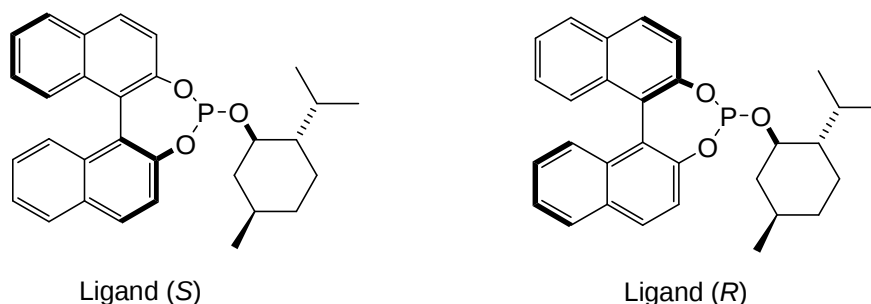


Schéma 16

Une variété de phosphites de type (Binol)P-OR (où R est un groupement chiral) a été rapportée par Zheng³⁶ et Bruneau³⁷.

Des énantiosélectivités atteignant les 94% sont obtenues lors de l'hydrogénation de dérivés (*E*)- β -déhydroamido esters à 25°C et sous 15 bars d'hydrogène³⁷.

Les ligands monophosphites dérivant du H₈-binol, montrent aussi de très bonnes sélectivités lors de l'hydrogénation d'itaconate de méthyle catalysée par un complexe cationique de rhodium(I) (Schéma 17)³⁸. Les conversions sont totales à température ambiante et les excès énantiomériques varient entre 96 et 98%.

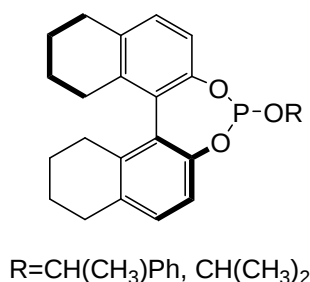


Schéma 17

D'autres ligands phosphites chiraux possédant un squelette diphenyle (Schéma 18) ont été développés et utilisés en hydrogénation asymétrique de l'acide itaconique et d' α -déhydroamino acides³⁹. Des excès énantiomériques de 96% et 93% sont obtenus, respectivement. La conversion est totale en 24 heures en présence de 2% de catalyseur de rhodium(I), dans le dichlorométhane, sous une pression d'hydrogène de 3 bars. Par contre, l'énantiosélectivité chute fortement lors de l'utilisation de l'isomère (*Z*) de l'acide 3-acétamidobutén-2-oïque puisque un excès énantiomérique de seulement 11% est obtenu.

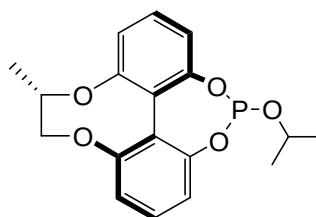


Schéma 18

De même, Zheng rapporta la synthèse d'une nouvelle classe de ligands monophosphites à partir de D-Mannitol³⁶. Ces derniers se sont avérés très performants en hydrogénation asymétrique d'énamides, d' α -déhydroamino esters, de diméthyle itaconate et de dérivés β -(acylamino) acrylates puisque les excès énantiomériques obtenus atteignent les 99%.

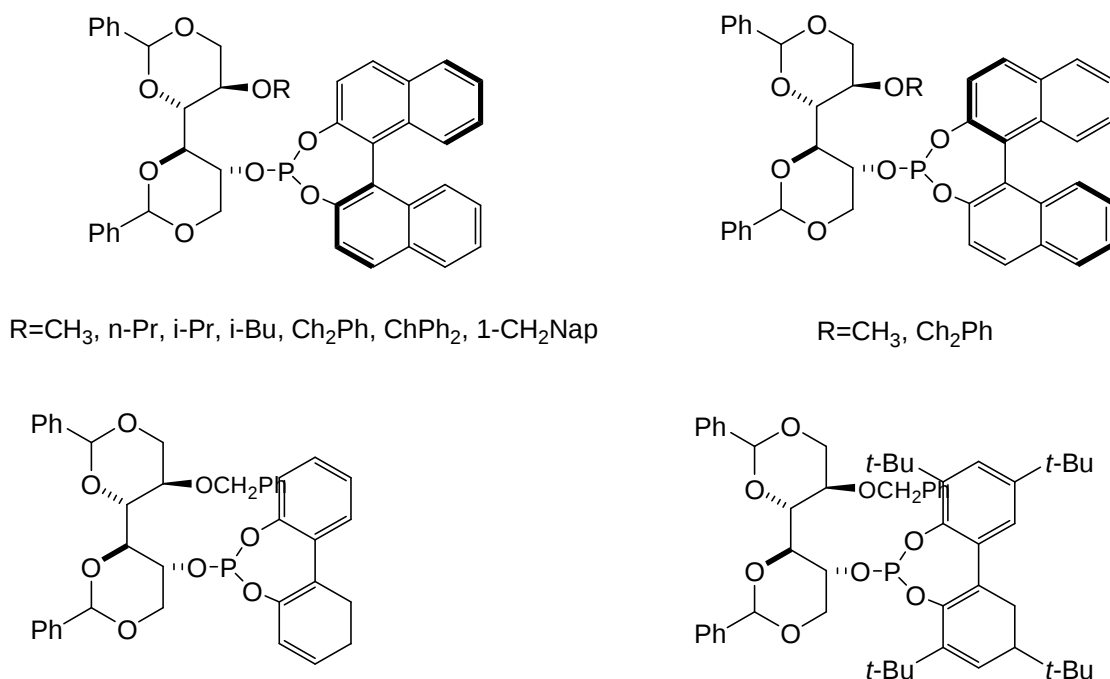


Schéma 19

2.2.1.4. Les monophosphonites

Une autre famille de ligands monodentates utilisée en hydrogénation énantiosélective est celle des phosphonites. L'hydrogénation de déhydroamino acides catalysée par un précurseur de rhodium(I) à ligands de type phosphonite monodentates et bidentates, synthétisés à partir de binol optiquement pur, a été décrite par Pringle en 2000 (Schéma 20)⁴⁰. Les conversions sont totales avec 0,2% de catalyseur en 3 heures pour l'acétamido acrylate de méthyle et en 20 heures pour l'acétamidocinnamate de méthyle. Les excès énantiomériques dans le dichlorométhane atteignent 92% et 80%, respectivement.

Les auteurs ont également constaté que les systèmes catalytiques à base de ligands monodentates sont plus sélectifs que leurs analogues bidentates lors de l'hydrogénation de l'acétamidocinnamate de méthyle (80% et 19%, respectivement).

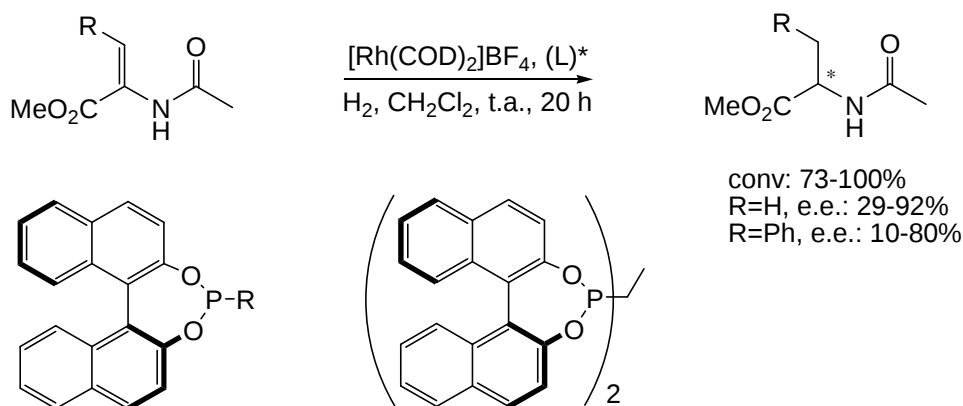


Schéma 20

Dans le but d'étudier les effets électroniques des groupements directement liés à l'atome de phosphore, Zhou *et al.* rapportèrent la synthèse de ligands spirophosphonites ainsi que leur évaluation en hydrogénation énantiosélective de β -déhydroamino acides ⁴¹. Ils montrèrent que la nature du groupement X influence fortement l'énantiosélectivité.

En effet, alors que des excès énantiomériques atteignant les 93% sont obtenus avec des ligands à groupement électro-donneurs, ceux à groupement électro-attracteurs ont abouti à une énantiosélectivité moins importante (Schéma 21).

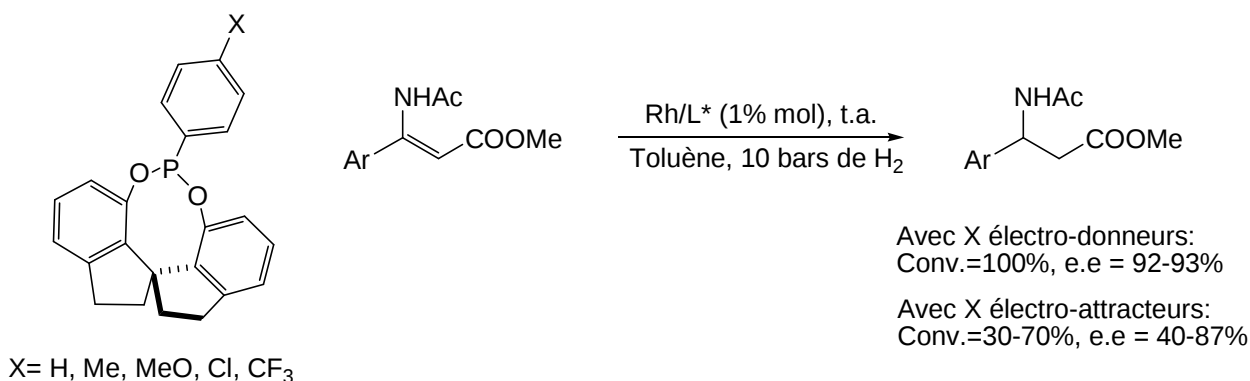


Schéma 21

D'après l'ensemble de ces résultats, le squelette binaphtyle semble être un très bon inducteur de chiralité pour les ligands monodentates. En effet, quel que soit le substituent porté par le phosphore (R, OR, NR₂), d'excellents excès énantiomériques sont enregistrés lors des hydrogénations d' α - et β -aminoacrylates, d'acide itaconique et d'énamides.

2.2.1.5. La combinaison de ligands monodentates

En utilisant un mélange de ligands phosphorés chiraux, une importante percée dans le domaine de l'emploi des ligands monodentates ⁴² a été réalisée par les groupes de Reetz ⁴³ et de Feringa ⁴⁴. L'idée de base était qu'un mélange de deux ligands L^a et L^b pourrait être plus sélectif qu'un ligand pris séparément.

Les deux groupes de chercheurs ont montré que pendant l'utilisation des deux ligands monodentates, les deux sont présents dans l'état de transition. Dans le cas d'un métal M en présence de deux ligands L^a et L^b, chiraux ou non, trois catalyseurs potentiels peuvent exister simultanément au sein du mélange réactionnel : C'est-à-dire les homo-combinaisons ML^aL^a et ML^bL^b ainsi que l'hétéro-combinaison ML^aL^b (Schéma 22).

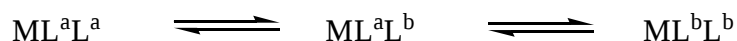


Schéma 22

Les premières tentatives utilisant cette approche furent réalisées par Chen et Xiao ⁴⁵. Des excès énantiomériques atteignant les 75% ont été obtenus lors de l'hydrogénation du diméthyl itaconate. Malheureusement, la formation de l'hétéro complexe n'a pas été observée par RMN ³¹P.

Des études de RMN effectuées pour des ligands de type phosphonite ⁴³ et phosphoramidite ⁴⁴ ont montré que la proportion d'hétéro-complexe était de trois à neuf fois plus importante que celle des homo-complexes.

L'exemple du Schéma 23 illustre parfaitement ce nouveau concept pour l'hydrogénation asymétrique de β -déhydroaminoesters, catalysée par des complexes du rhodium. L'hétéro-combinaison de ligands fournit un excellent excès énantiomérique de 91%, alors que les sélectivités obtenues avec les homo-combinaisons RhL^aL^a et RhL^bL^b sont seulement de 54% et 80%, respectivement.

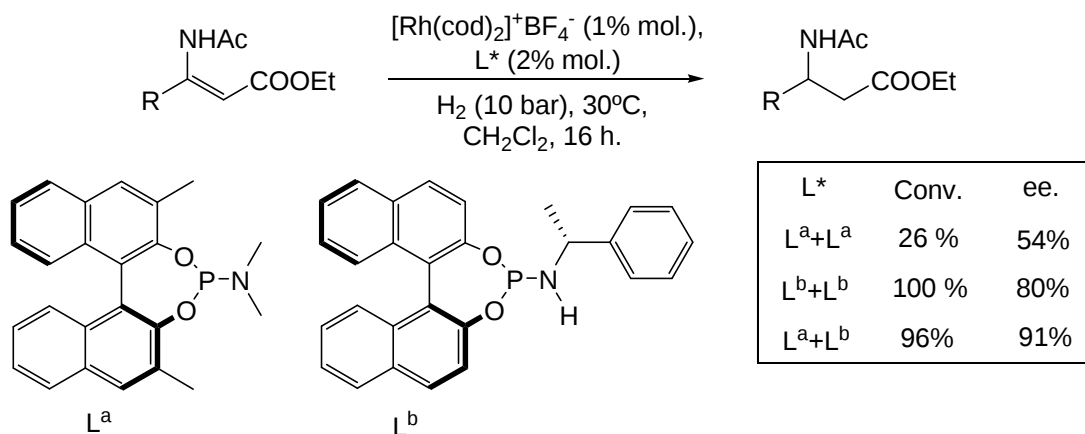


Schéma 23

En 2003, Reetz remarqua que la combinaison entre un ligand monodente chiral (phosphite, phosphonite ou phosphoramidite) et une monophosphine achirale permettait, en hydrogénation asymétrique ^{43d}, d'inverser les sélectivités obtenues avec les ligands chiraux monodentes seuls.

Récemment, De Vries, Feringa et Minnaard étudièrent l'hydrogénation de *N*-aryl β -amino esters en utilisant des combinaisons de ligands chiraux et achiraux ⁴⁶. Après avoir examiné plusieurs catalyseurs d'iridium générés *in situ*, à partir de $[Ir(COD)_2]BAr_F$ (BAr_F : tetrakis[(3,5-trifluorométhyl)phényl]borate)) et de ligands phosphoramidite, ils trouvèrent que le complexe d'iridium associé au ligand PipPhos et la triphénylphosphine achirale, conduisait à une conversion complète et une énantiosélectivité modérée (une conversion de 100% et des excès énantiomériques atteignant les 70%) (Schéma 24).

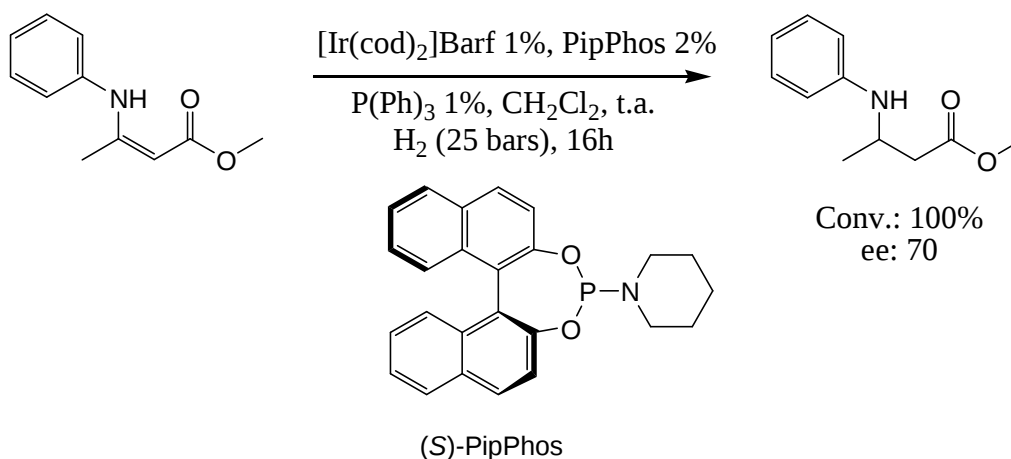


Schéma 24

2.2.2. Les Ligands bidentates

2.2.2.1. Les ligands *P, P*

La **DIOP**, développée par Kagan *et al.* à partir des années 70, a été la première diphosphine à symétrie C_2 présentant des chiralités centrales portées par le squelette carboné, à être active en catalyse asymétrique. Son utilisation en présence de complexe de rhodium, a permis d'hydrogéner des α -déhydroamino acides avec des excès énantiomériques de 72%⁴⁷.

Dans les mêmes années, Knowles *et al.* développèrent une autre diphosphine à symétrie C_2 : la **DIPAMP**⁴⁸. Ce ligand porte deux phosphores chiraux, conférant ainsi au complexe un environnement chiral très proche du centre métallique (Schéma 25).

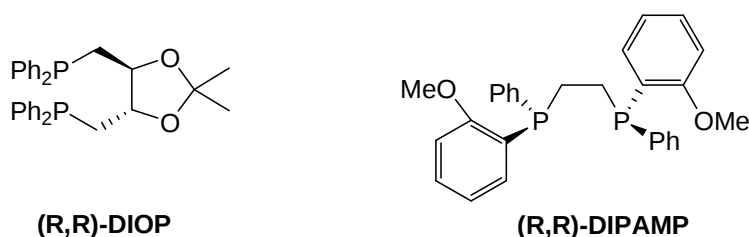


Schéma 25

La **DIPAMP** s'est révélée très efficace dans l'hydrogénation d' α -déhydroamino acides catalysée par des complexes de rhodium⁴⁹. En effet, des excès énantiomériques atteignant les 94% sont obtenus.

Cette réaction a été adaptée à l'échelle industrielle par la société Monsanto pour la préparation de la L-DOPA®⁵⁰ (Schéma 26), un acide aminé utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson.

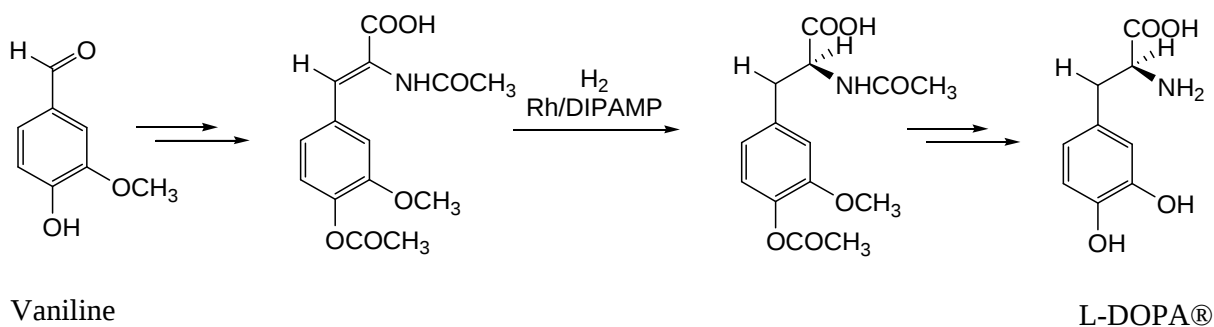


Schéma 26

Cette première application industrielle a constitué une avancée remarquable pour la catalyse asymétrique.

Sur la même lancée, différentes sources de chiralité ont été exploitées pour concevoir de nouvelles générations de diphosphines chirales :

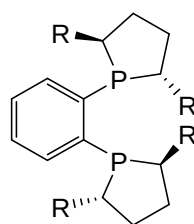
- ✓ Chiralité centrale portée par les carbones ou les phosphores, chiralité axiale ou planaire.
- ✓ Une combinaison de plusieurs éléments de chiralité.

Nous nous proposons d'illustrer chaque type de diphosphines par un exemple représentatif.

2.2.2.1.1. Diphosphines comportant un seul type de chiralité

2.2.2.1.1.1. Les diphosphines à chiralités centrales portées par les carbones

De nombreuses diphosphines présentant des chiralités centrales ont été synthétisées depuis la DIOP et la DIPAMP. Pour illustrer la famille des diphosphines à chiralité centrale portée par les carbones, nous avons choisi la DUPHOS⁵¹ de Burk *et al.*, dans laquelle les phosphores sont inclus dans un cycle chiral saturé (Schéma 27).



(S,S)-Me-DUPHOS: R=Me
 (S,S)-Et-DUPHOS: R=Et
 (S,S)-iPr-DUPHOS: R=iPr

Schéma 27

La **(R,R)-Me-DUPHOS** a été utilisée par Firmenich pour la synthèse d'une fragrance : la Paradisone®, exploitée en parfumerie⁵² (Schéma 28).

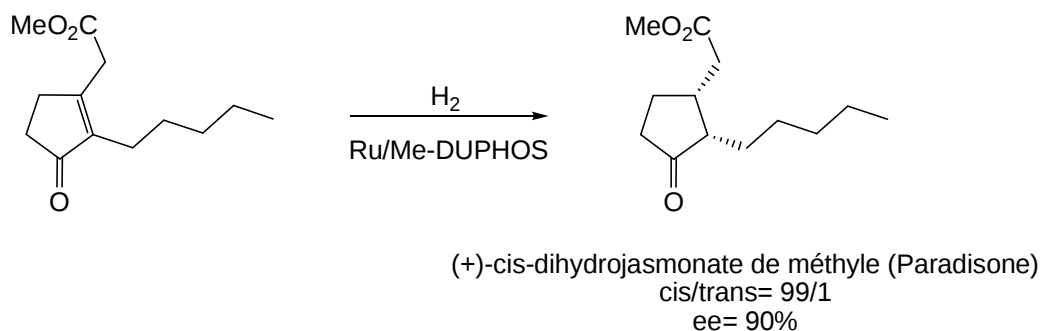


Schéma 28

De même, le ligand DUPHOS a été testé par Börner en présence d'un catalyseur de rhodium(I) dans l'hydrogénation des isomères (*Z*) et (*E*) de l'acétamidobuténoate de méthyle, dans des solvants polaires⁵³. Ce système catalytique s'est avéré plus énantiosélectif avec l'isomère (*E*) puisque ce dernier est hydrogéné avec une pureté optique de 98% sous faible pression d'hydrogène.

Notons également que le ligand **Et-DUPHOS**, associé au rhodium, permet l'hydrogénation de liaisons C=N avec une énantiosélectivité supérieure à 90%⁵⁴.

2.2.2.1.1.2. Les diphosphines à chiralités centrales portées par les phosphores

En dépit du succès de la **DIPAMP** synthétisée par Knowles dans les années 70, la famille des diphosphines chirales au phosphore est restée relativement pauvre jusqu'à la fin du XXème siècle, probablement à cause des difficultés liées à leurs synthèses. Cependant, depuis 1998, un regain d'intérêt pour ce type de diphosphines chirales a été observé.

Entre 1998 et 1999, Imamoto *et al.*⁵⁵ découvrirent deux nouvelles diphosphines chirales au phosphore : le BisP* et la MiniPhos (Schéma 29). Ces ligands induisent une très bonne énantiosélectivité en hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides, d'énamides ainsi que celle de l'acide itaconique et de ses dérivés. Des excès énantiomériques obtenus dépassent les 90%.

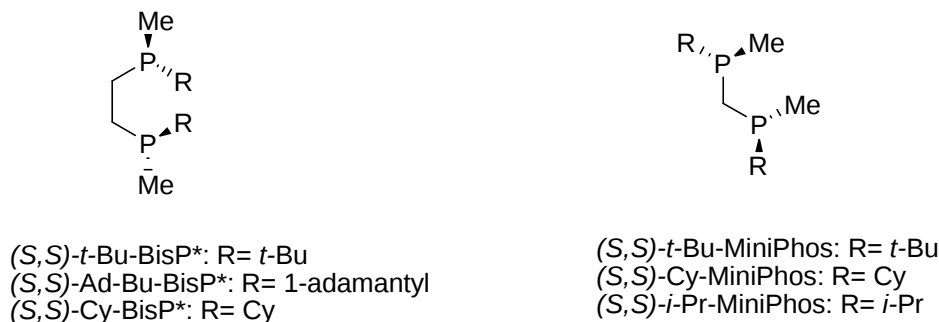


Schéma 29

Imamoto a exploité la *t*-Bu-MiniPHOS et le *t*-Bu-BisP* dans l'hydrogénation de β -acylamino acrylates ⁵⁶. Après chélation du ligand sur un précurseur de rhodium(I), les conversions sont totales en 2 heures dans le THF lors de l'hydrogénation de l'isomère (*E*) de β -acylamino acrylates. Les excès énantiomériques sont excellents puisqu'ils varient de 95 à 99%. A contrario, ces systèmes catalytiques sont inefficaces pour l'hydrogénation de l'isomère (*Z*).

2.2.2.1.1.3. Les diphosphines à chiralité axiale

Le (*S*)-NAPHOS est la première diphosphine à chiralité axiale. Elle est synthétisée à la fin des années 70 ⁵⁷. Les propriétés catalytiques de ce ligand chiral ont été évaluées dans des réactions de catalyse asymétrique telle que l'hydrogénation d'oléfines. Les résultats obtenus en terme d'énantiosélectivité étant modestes, l'étude a été interrompue. Par la suite, d'autres groupes se sont intéressés au développement de nouveaux systèmes biaryles en s'inspirant de cette structure (Schéma 30).

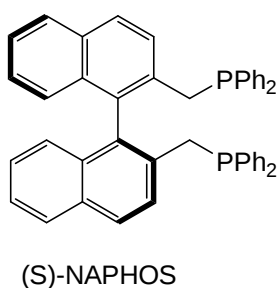


Schéma 30

L'événement clé dans le domaine des diphosphines à chiralité axiale a été la synthèse de dérivés où les groupes phosphorés sont liés directement au motif binaphtyle. Ces motifs possèdent une plus grande rigidité conformationnelle comparée au NAPHOS, ce qui explique leur efficacité.

L'exemple le plus célèbre est sans doute le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, plus connue sous le nom de BINAP. La synthèse de cette triarylphosphine de symétrie C_2 , a été publiée par Noyori et Takaya en 1980 ⁵⁸. Les auteurs sont les véritables pionniers dans la synthèse et les applications catalytiques des diphosphines à chiralité axiale. Depuis, un nombre considérable de ligands portant des groupements phosphorés sur le squelette biaryle a été développé.

Après chélation de la **BINAP** sur le précurseur de ruthénium $[Ru(COD)(diacétate)_2]$, Noyori obtint de très bonnes sélectivités lors de l'hydrogénation d' α -déhydroamino acides. Il étudia alors pour la première fois, l'hydrogénation de β -acétamidoesters ⁵⁹. Il montra que l'énantiosélectivité est nettement favorisée lors de l'hydrogénation de l'isomère (*E*) de

l'acétamidobuténoate d'alkyle (87-96% e.e.) que lors de celle de son analogue (Z) (5-9% e.e.) (Schéma 31).

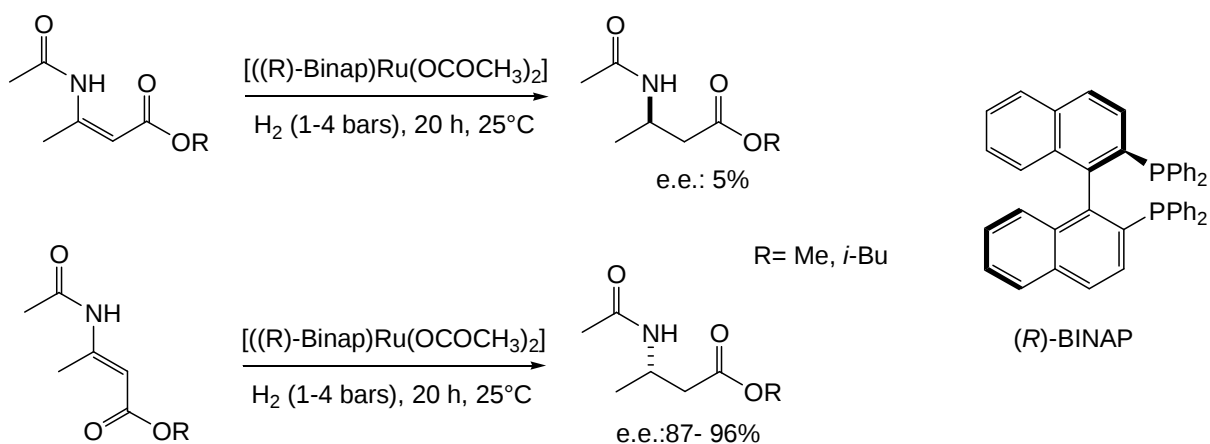


Schéma 31

La société Takassago a par la suite, mis au point un procédé industriel de synthèse d'une acétoxyazétididinone chirale; un intermédiaire dans la synthèse d'antibiotiques de la famille des carbapénèmes dont l'étape clé consiste en l'hydrogénation asymétrique d'une cétone à l'aide d'un complexe Ru/BINAP⁶⁰ (Schéma 32).

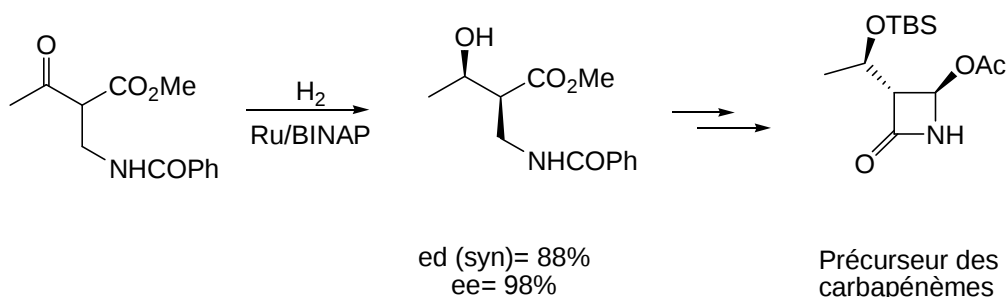


Schéma 32

2.2.2.1.1.4. Les diphosphines à chiralité plane

Les diphosphines ferrocéniques représentent une classe importante de diphosphines à chiralité plane. La première synthèse d'une diphosphine ne comportant que la chiralité plane, a été décrite par Kagan *et al.*⁶¹. Ce dernier a montré le rôle tout particulier que peut jouer la chiralité plane quant au pouvoir d'induction asymétrique des ligands au cours de l'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons. Pour cela, il a utilisé un précurseur métallique rhodié où le rhodium est complexé par un ligand ferrocénique ne présentant que la chiralité plane. Des excès énantiomériques de 98% ont ainsi pu être atteints (Schéma 33).

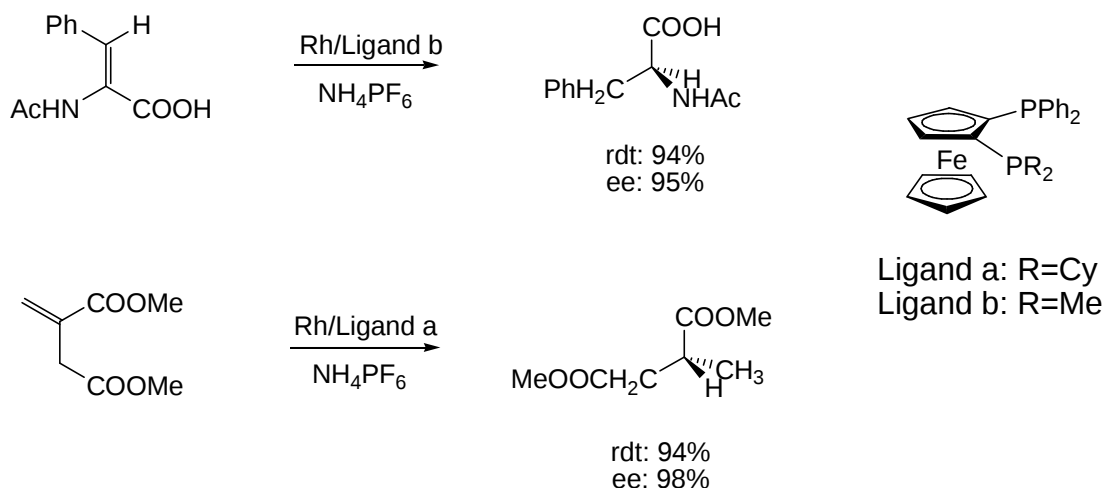


Schéma 33

D'autres diphosphines ferrocéniques combinées au rhodium et testées en hydrogénation de β-alkyl(acylamino) acrylates ⁶², se sont avérées peu efficaces en terme d'énantiosélectivité.

2.2.2.1.2. Diphosphines comportant plusieurs éléments de chiralité

Afin d'obtenir des inducteurs asymétriques plus performants par effet d'amplification (augmentation du caractère chiral du complexe actif en catalyse), de nombreuses équipes de recherche ont élaboré des diphosphines combinant différents types de chiralité au sein de la même molécule. A titre d'exemple, citons les diphosphines de type **JOSIPHOS** ⁶³, développées par Togni *et al.* et qui combinent chiralité centrale et axiale. Ces diphosphines ne présentent pas de symétrie C_2 . Les substituants peuvent être facilement modifiés pour donner accès à une large gamme de ligands ⁶⁴. Lorsqu'ils portent des substituants différents, les effets électroniques et stériques induits par chacun des deux atomes de phosphore sont différents. Ces diphosphines ferrocéniques sont performantes dans de nombreuses réactions catalytiques telle que l'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$ et $\text{C}=\text{N}$, où elles se sont avérées très actives et sélectives ⁶⁵.

A titre indicatif, le ligand **XYLIPHOS** (dérivé de la JOSIPHOS) associé à l'iridium, a été exploité à l'échelle industrielle pour la réduction d'une imine dans la synthèse d'un herbicide: le (S)-Métolachlore ⁶⁶. Avec une production annuelle dépassant les 10.000 tonnes/année, ce procédé est à ce jour, la plus grande application industrielle de la catalyse asymétrique ⁶⁷ (Schéma 34).

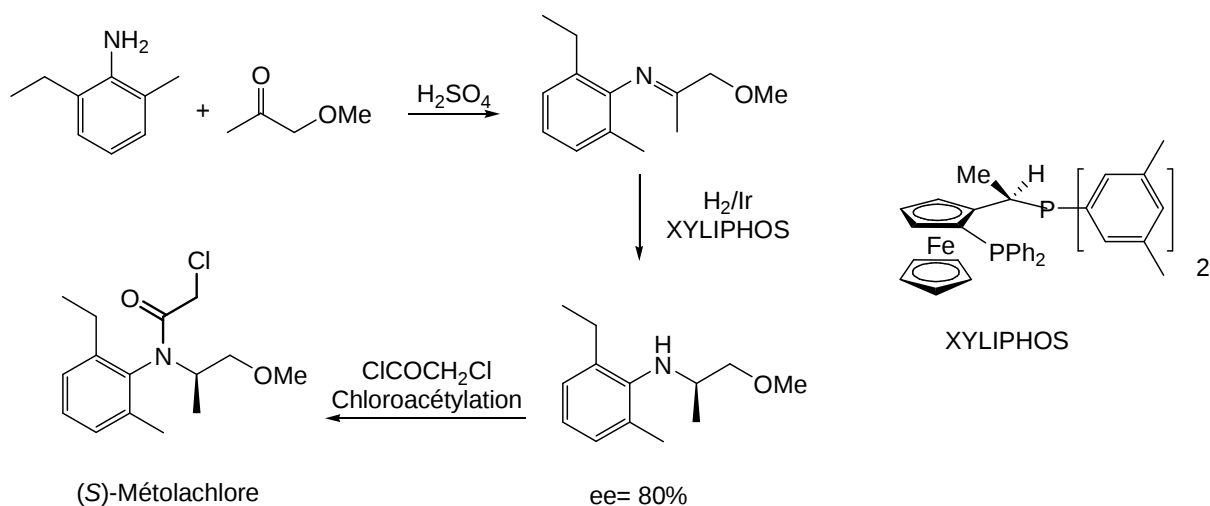


Schéma 34

Notons également que la **JOSIPHOS**⁶³ est utilisée dans un procédé catalytique industriel pour la synthèse d'un médicament : la (+)-Biotine dans lequel une double liaison C=C est hydrogénée (Schéma 35).

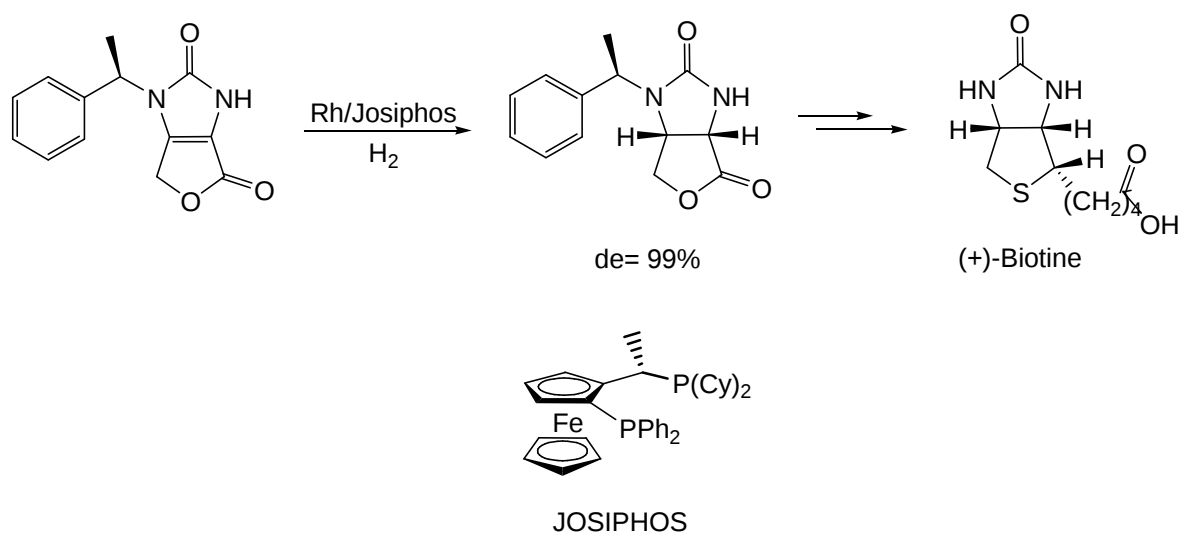


Schéma 35

2.2.2.2. Les ligands P, N

Les ligands mixtes phosphore-hétéroatome ont pris une importance considérable en catalyse énantiosélective. L'incorporation d'un hétéroatome à proximité de l'atome de phosphore apporte une dissymétrie électronique largement exploitée en catalyse asymétrique. Ainsi, les ligands P, N comptent parmi les plus représentatifs de la littérature⁶⁸. Ces ligands ont été appliqués avec succès dans plusieurs réactions de catalyse énantiosélective. Parmi

celles-ci, on trouve l'hydrogénation asymétrique catalysée principalement par des complexes d'iridium.

Quelques exemples de structures *P*, *N* qui ont prouvé leurs efficacités en hydrogénation asymétrique, sont rassemblées ci-dessous ⁶⁹ (Schéma 36):

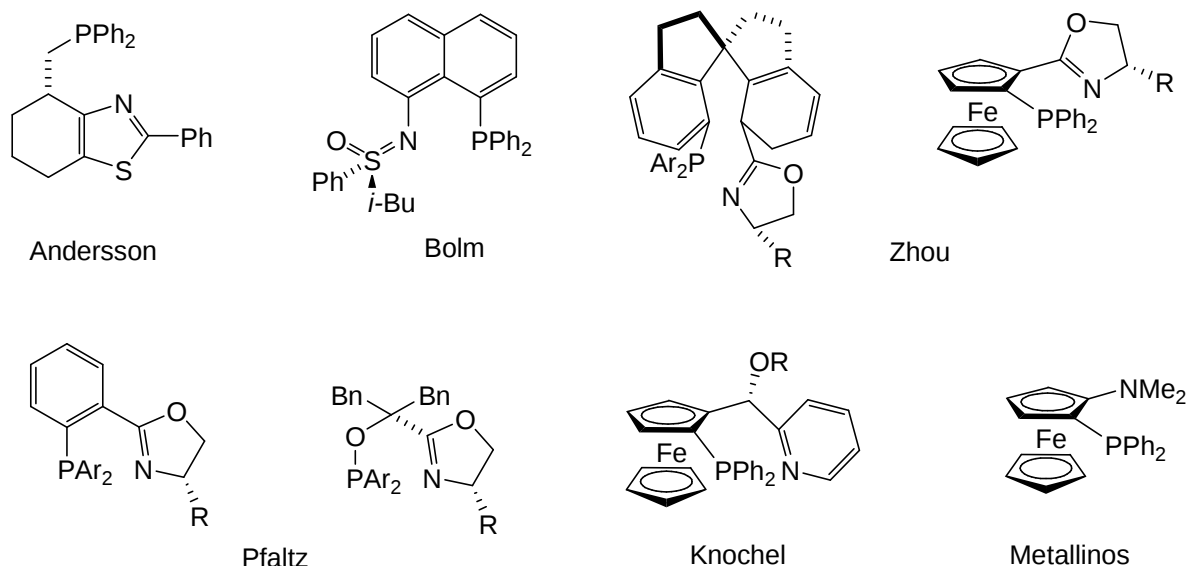


Schéma 36

Les premiers ligands *P*, *N* sont décrits dès 1974 par Hayashi et Kumada qui ont développé le PPFA et le MPFA (Schéma 37) ⁷⁰. Ces nouveaux ligands combinent à la fois la chiralité centrale et la chiralité planaire induite par le ferrocène. Ce dernier présente l'avantage d'être relativement rigide et facilement fonctionnalisable. Ainsi, une grande variété de ligands ferrocéniques (*P*, *N*) ont vu le jour.



Schéma 37

Le premier procédé industriel utilisant un ligand ferrocénique (*P*, *N*) fut l'hydrogénation asymétrique de la 3,5-bis(trifluorométhyl) acétophénone en présence du catalyseur ferrocenyl-oxazoline. Le produit hydrogéné est obtenu avec une pureté optique de 96% et une conversion totale au bout de 15 heures de réaction (Schéma 38) ⁷¹.

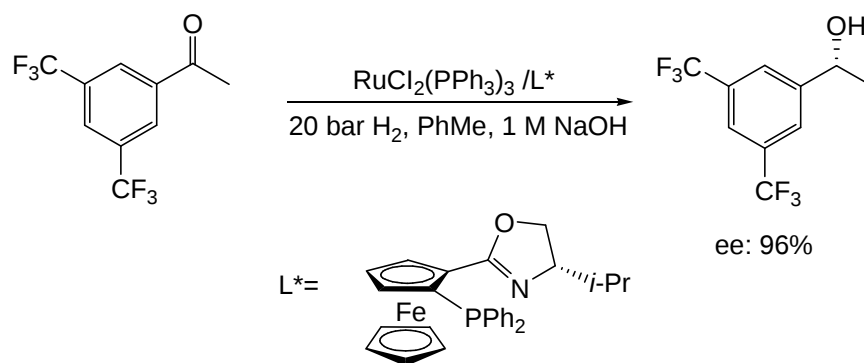


Schéma 38

La famille des ligands P , N la plus célèbre est celle des phosphine-oxazolines (PHOX). Elle est rapportée dans la littérature en 1993, et de façon simultanée, par Pfaltz⁷², Helmchen⁷³ et Williams⁷⁴. En 1998, Pfaltz *et al.* rapportent la première hydrogénation énantiosélective d'alcènes non-fonctionnalisés, utilisant des ligands phosphine-oxazolines⁷⁵. Le catalyseur utilisé fut très actif en hydrogénation de plusieurs alcènes trisubstitués, sous 50 bars d'hydrogène et en présence du solvant non-coordinant CH_2Cl_2 . Les alcanes correspondants ont été obtenus avec une pureté optique atteignant les 90% (Schéma 39).

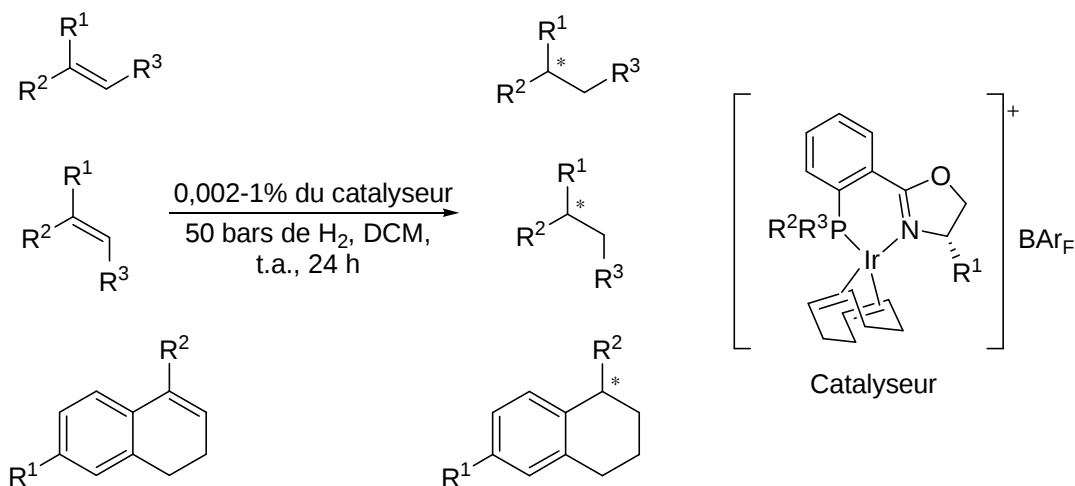


Schéma 39

Par la suite, d'autres variétés de ligands P , N ont été décrits. Le site porteur du phosphore est une phosphine et le groupement portant l'azote est une oxazoline⁷⁶, une aminophosphine⁷⁷, une imidazoline⁷⁸, une pyridine⁷⁹, une quinoline⁷⁹ ou une sulfoximine⁸⁰.

D'autre part, des auxiliaires chiraux aminophosphine-oxazolines ont été appliqués à l'hydrogénation asymétrique de quelques imines⁸¹. Les amines correspondantes sont obtenues avec une pureté optique atteignant les 90% (Schéma 40). Les mêmes auteurs ont

également employé un ligand phosphine-imidazoline avec un précurseur d'iridium. Malheureusement, les excès énantiomériques obtenus étaient modérés, puisqu'ils ne dépassaient pas les 50%.

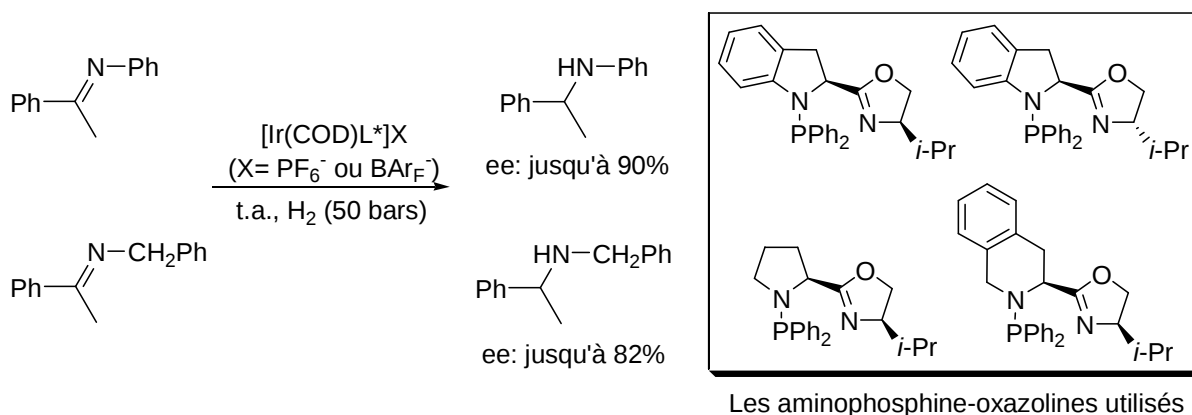


Schéma 40

D'autres ligands de type *P, N* sont les ligands phosphine-pyridine. La pyridine est un ligand très souvent utilisé en catalyse : le catalyseur de Crabtree $[(\text{COD})\text{IrPCy}_3(\text{pyridine})]^+$ en est un symbole.

La chiralité des ligands pyridine-phosphine peut être portée soit par le squelette carboné, soit par le phosphore lui-même. Un exemple fructueux d'hydrogénation d'énamides catalysée par un complexe d'iridium à base d'un ligand *P, N*, de type phosphine-pyridine dérivé du camphre, a été rapporté par Knochel⁷⁹. Le dérivé d'acide aminé N-acétylphénylalanine a été obtenu avec un excès énantiomérique de 96,5% (Schéma 41).

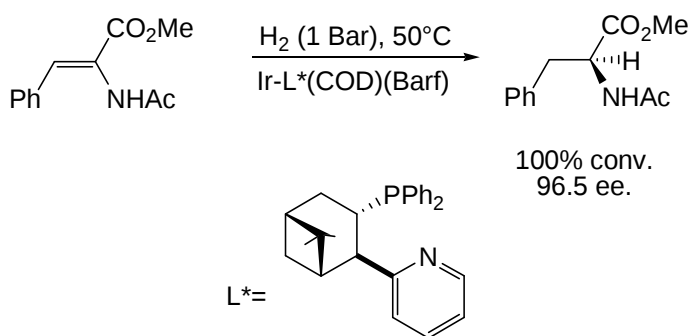


Schéma 41

La synthèse d'autres ligands de type phosphine-pyridines est relatée par l'équipe de Pfaltz⁸². Ces ligands ont servi et avec succès dans la réaction d'hydrogénation d'alcènes non fonctionnalisés, catalysée par des complexes d'iridium (Schéma 42). Néanmoins, leurs analogues phosphinites ont abouti à de meilleurs résultats (jusqu'à 97% en e.e.).

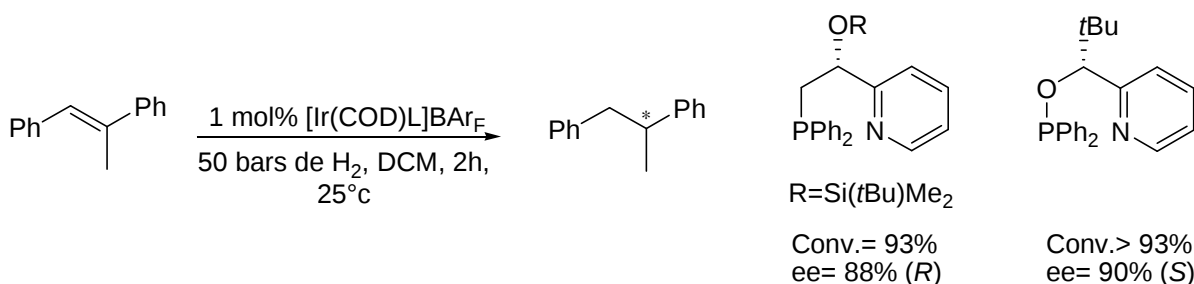


Schéma 42

L'activité relativement limitée des complexes Ir(PHOX) utilisés par Pfaltz *et al.* a mené ce dernier à développer d'autres ligands au sein desquels l'unité phosphine a été remplacée par une phosphinite⁸³. Ces nouveaux ligands se sont révélés très performants dans l'hydrogénation de substrats jusqu'à là difficiles à hydrogéner.

Une autre catégorie performante de composés *P*, *N* est celle des phosphinite-oxazolines qui ont montré leur performance dans l'hydrogénation des alcènes trisubstitués et de substrats cycliques⁸⁴.

La dernière classe de ligands *P*, *N* tout aussi importante que les précédentes est celle des phosphite-oxazolines. Ces derniers ont été appliqués avec succès dans l'hydrogénation d'oléfines non-fonctionnalisées par Diéguez et Andersson⁸⁵.

Conclusion

L'ensemble des données de la littérature rapportées dans ce chapitre, montre que l'utilisation des ligands phosphorés s'est largement répandue en chimie de coordination.

En catalyse homogène, et plus particulièrement en catalyse asymétrique, la direction d'approche du substrat (ex. alcènes prochiraux) sur le site actif et donc, la sélectivité de la réaction, dépendent de l'angle de pince, de la flexibilité et des propriétés électroniques des ligands du centre métallique.

L'efficacité démontrée par les ligands phosphorés dans diverses fonctionnalisations catalytiques d'oléfines (ligands phospholes, ferrocéniques, P-hétéroatome, etc.), a motivé la conception de nouveaux ligands phosphorés et a véritablement suscité un grand intérêt au sein de la communauté scientifique.

Qu'il s'agisse de ligands phosphorés monodentates ou bidentates, ils ont incontestablement prouvé, en catalyse homogène, par les modulations qu'ils apportent à la sphère de coordination du métal, leurs effets favorables sur les sélectivités et les vitesses des réactions.

Références bibliographiques

- ¹ (a) M. Gardner, *The New Ambidextrous Universe*, 3rd ed., W. H. Freeman & Co., New York, **1990**. (b) E. Heilbronner, J. D. Dunitz, *Reflections on Symmetry*, VHCA, Basel, **1993**.
- ² H. B. Kagan, *L'actualité chimique*, **2003**, 11-12, 10.
- ³ S. C. Stinson, *Chem. Eng. News*, **1992**, 70(39), 46.
- ⁴ a) F. Shealy, C. Opliger, J. Montgomery, *J. Pharma. Sci.*, **1968**, 57, 757. (b) G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.*, **1979**, 29, 1640.
- ⁵ R. Kohrs, M. E. Durieux, *Anesth. Analg.*, **1998**, 87, 1186.
- ⁶ H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A: General*, **2001**, 221, 119.
- ⁷ B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 259
- ⁸ (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York, **1994**. (b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis III*, Ed. Springer: New-York, **1999**. (c) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed, Ed. Wiley: New-York, **2000**. (d) B. M. Trost, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, 101, 5348.
- ⁹ D. E. C. Corbridge, *Phosphorus, an outline of its chemistry, biochemistry and technology*, Elsevier Science publishers, Amsterdam, **1990**.
- ¹⁰ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1445.
- ¹¹ L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 942.
- ¹² J. D. Morrison, R. E. Burnett, C. J. Aguiar, C. Morrow, C. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1301.
- ¹³ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 10.
- ¹⁴ (a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 481. (b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6429.
- ¹⁵ C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.*, **2000**, 961.
- ¹⁶ (a) M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4047. (b) M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3889.
- ¹⁷ (a) M. Van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. Van Esch, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11539. (b) A. J. Minnaard, M. Van Den Berg, E. P. Schudde, J. Van Esch, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *Chim. Oggi.*, **2001**, 19, 12.
- ¹⁸ Komarov, I. V.; Börner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1197.

- ¹⁹ (a) H. Bernsmann, M. Van den Berg, R. Hoen, G. Mehler, M. T. Reetz, A. J. Minnaard, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 943. (b) R. Hoen, J. A. F. Boogers, H. Bernsmann, A. J. Minnaard, A. Meetsma, T. D. Tiemersma-Wegman, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4209. (c) K. Tissot-Croset, D. Polet, S. Gille, C. Hawner, A. Alexakis, *Synthesis*, **2004**, 2586.
- ²⁰ M. Van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. Van Esch, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11539.
- ²¹ X. Jia, R. Guo, X. Li, X. Yao, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5541.
- ²² X. Jia, X. Li, L. Xu, Q. Shi, X. Yao, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4539.
- ²³ D. Peña, A. J. Minnaard, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14552.
- ²⁴ T. T. L. Au-Yeung, S. S. Chan, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 537.
- ²⁵ (a) Q. Zeng, H. Liu, X. Cui, A. Mi, Y. Jiang, X. Li, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 115. (b) Q. Zeng, H. Liu, A. Mi, Y. Jiang, X. Li, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8799.
- ²⁶ S. Doherty, E. G. Robins, I. Pal, C. R. Newman, C. Hardacre, D. Rooney, D. A. Mooney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1517.
- ²⁷ A. G. Hu, Y. Fu, J. H. Xie, H. Zhou, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2348.
- ²⁸ Y. Fu, J. H. Xie, A. G. Hu, H. Zhou, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Chem. Commun.*, **2002**, 480.
- ²⁹ G. H. Hou, J. H. Xie, P. C. Yan, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1366.
- ³⁰ (a) M. Van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. Van Esch, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11539. (b) M. Van den Berg, A. J. Minnaard, R. M. Haak, M. Leeman, E. P. Schudde, A. Meetsma, B. L. Feringa, A. H. M. De Vries, C. E. P. Maljaars, C. E. Willans, D. Hyett, J. A. F. Boogers, H. J. W. Henderickx, J. G. De Vries, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 308. (c) H. Bernsmann, M. Van den Berg, R. Hoen, A. J. Minnaard, G. Mehler, M. T. Reetz, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 943. (d) A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. De Vries, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1267. (e) D. Peña, A. J. Minnaard, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14552.
- ³¹ F. Giacomina, A. Meetsma, L. Panella, L. Lefort, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1497.
- ³² (a) N. Mršić, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8358. (b) N. Mršić, T. Jerphagnon, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries, *Adv. Synth.*

- Catal.*, **2009**, 351, 2549. (c) N. Mršić, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1081.
- ³³ M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3889.
- ³⁴ M. T. Reetz, G. Mehler, A. Meiswinkel, T. Sell, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7941.
- ³⁵ W. Chen, J. Xiao, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2897.
- ³⁶ H. Huang, Z. Zheng, H. Luo, C. Bai, X. Hu, H. Chen, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2355.
- ³⁷ T. Jerphagnon, J.-L. Renaud, P. Demonchaux, A. Ferreira, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 33.
- ³⁸ I. Gergely, C. Hegedüs, H. Gulyás, Á. Szöllösy, A. Monsees, T. Riermeier, J. Bakos, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 1087.
- ³⁹ P. Hannen, H. C. Militzer, E. M. Vogl, F. A. Rampf, *Chem. Commun.*, **2003**, 2210.
- ⁴⁰ C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.*, **2000**, 961.
- ⁴¹ Y. Fu, G.-H. Hou, J.-H. Xie, L. Xing, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8157.
- ⁴² a) C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3071. b) J. G. De Vries, A. H. M. De Vries, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 799. c) T. Satyanarayana, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 737. d) C. Jäkel, R. Paciello, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2912.
- ⁴³ a) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 790. b) M. T. Reetz, G. Mehler, A. Meiswinkel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 2165. c) M. T. Reetz, Y. Fu, A. Meiswinkel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1412. d) M. T. Reetz, G. Mehler, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 4593.
- ⁴⁴ a) A. Duursma, R. Hoen, J. Schuppan, R. Hulst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3111. b) A. Duursma, D. Peça, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1901.
- ⁴⁵ W. Chen, J. Xiao, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8737.
- ⁴⁶ N. Mršić, L. Panella, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 36.
- ⁴⁷ (a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 481. (b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6429. (c) H. B. Kagan, N. Langlois, T. P. Dang, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 90, 353.
- ⁴⁸ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Wienkuaff, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 97, 2567.

- ⁴⁹ (a) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Wienkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 5946. (b) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 106.
- ⁵⁰ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Wienkauff, *United States Patent*, 4005127.
- ⁵¹ M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10125.
- ⁵² D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, E. Brazi, V. Rautenstrauch, J-Y. Lenoir, J-P. Genêt, J. Wiles, S. H. Bergens, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1992.
- ⁵³ (a) D. Heller, J. Holz, H. J. Drexler, J. Lang, K. Drauz, H. P. Krimmer, A. Börner, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6816. (b) D. Heller, H. J. Drexler, J. You, W. Baumann, K. Drauz, H. P. Krimmer, A. Börner, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 5196.
- ⁵⁴ M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 6266.
- ⁵⁵ (a) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1635. (b) Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2988. (c) I. D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5268.
- ⁵⁶ M. Yasutake, I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1701.
- ⁵⁷ K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 1389.
- ⁵⁸ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7932.
- ⁵⁹ W. D. Lubell, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 543.
- ⁶⁰ (a) R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 9134. (b) K. Mashima, Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1991**, 609. (c) H. Kumobayashi, *Recl. Trav. Chim., Pays-Bas*, **1996**, 115, 201.
- ⁶¹ G. Argouarch, O. Samuel, H. B. Kagan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 16, 2885.
- ⁶² Y. Wang, W. Weissensteiner, K. Mereiter, F. Spindler, *Helv. Chim. Acta.*, **2006**, 89, 1772.
- ⁶³ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4062.
- ⁶⁴ H. U. Blaser, H. P. Buer, R. Häusel, H. P. Jalett, F. Spindler, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 621, 34.
- ⁶⁵ T. J. Colacot, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3101.

- ⁶⁶ (a) F. Spindler, H. U. Blaser, *Enantiomer*, **1999**, 4, 557. (b) R. Dorta, D. Broggini, R. Stoop, H. Rüegger, F. Spindler, A. Togni, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 267. (c) F. Spindler, B. Pugin, H. U. Blaser, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, 29, 558.
- ⁶⁷ (a) H. U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 334, 17. (b) H. U. Blaser, B. Pugin, F. Splinder, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 1240.
- ⁶⁸ K. N. Gavrilov, A. I. Polosukhin, *Russ. Chem. Rev.*, **2000**, 69, 661.
- ⁶⁹ (a) C. Hedberg, K. Kallstrom, P. Brandt, L. K. Hansen, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 2295. (b) S. M. Lu, C. Bolm, S. Li, S. F. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 8920. (c) J. H. Xie, S. Song, C. M. Zhang, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1172. (d) S. M. Lu, X. W. Han, Y. G. Zhou, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 909. (e) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1999. (f) J. Blankenstein, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4445. (g) M. N. Cheemala, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3089.
- ⁷⁰ (a) T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4405. (b) T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3718.
- ⁷¹ F. Naud, C. Malan, F. Spindler, C. Rüggeberg, A.T. Schmidt, H.U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 47.
- ⁷² P. Von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 566.
- ⁷³ J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1769.
- ⁷⁴ G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3149.
- ⁷⁵ A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2897.
- ⁷⁶ (a) D. Liu, W. Tang, X. Zhang, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 513. (b) P. G. Cozzi, F. Menges, S. Kaiser, *Synlett*, **2003**, 833. (c) G. Xu, S. Gilbertson, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 953. (d) W. Tang, W. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 943. (e) D.-R. How, J. H. Reibenspies, T. J. Colacot, K. Burgess, *Chem.-Eur. J.*, **2000**, 7, 5391. (f) P. G. Cozzi, N. Zimmermann, R. Hilgraf, S. Schaffner, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 450. (g) G. H. Bernardinelli, E. P. Kundig, A. Pfaltz, K. Radkowski, N. Zimmermann, M. Neuburger-Zehnder, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 3233. (h) K. Källstrom, C. Hedberg, P. Brandt, A. Bayer, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 14308. (i) C. Hedberg, K. Källstrom, P. Brandt, L. Hansen, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 2995. (j) A. Trifonova, J. S. Diesen, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 2318.
- ⁷⁷ C. Blanc, F. Agbossou-Niedercorna, G. Nowogrocki, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 2159.
- ⁷⁸ F. Menges, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 513.
- ⁷⁹ T. Bunlaksananusorn, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3941.

- ⁸⁰ L. B. Schenkel, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1800.
- ⁸¹ E. Guiu, C. Claver, J. Benet-Buchholz, S. Castellón, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3365.
- ⁸² W. J. Drury, N. Zimmermann, M. Keenan, M. Hayashi, S. Kaiser, R. Goddard, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 70.
- ⁸³ (a) J. Blankenstein, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4445. (b) F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 334, 4044.
- ⁸⁴ (a) S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2023. (b) S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3653. (c) F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 40. (d) W. J. Drury, N. Zimmermann, M. Keenan, M. Hayashi, S. Kaiser, R. Goddard, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 70.
- ⁸⁵ M. Diéguez, J. Mazuela, O. Pàmies, J. J. Verendel, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 7208.

CHAPITRE 3

**SYNTHÈSE ET
CARACTÉRISATION DES LIGANDS
ET DES COMPLEXES**

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES LIGANDS ET DES COMPLEXES

Introduction

La catalyse par complexes de coordination possède deux concepts de base. Le premier pose que, pour qu'un tel complexe puisse catalyser la réaction entre composés organiques, il faut que ceux-ci puissent être intermédiairement liés à l'atome de métal par une ou plusieurs liaisons: la sphère de coordination doit donc présenter des lacunes. Le deuxième principe est que l'action de l'atome central est conditionné par tous les atomes, ions ou molécules qui y sont directement liés, en l'occurrence les ligands ou coordinats.

En catalyse homogène, et plus particulièrement en catalyse asymétrique, la direction d'approche du substrat sur le site actif et donc, la sélectivité de la réaction, dépendent de la flexibilité et des propriétés électroniques des ligands et du centre métallique.

Des réactions variées sont catalysées par des complexes de métaux de transition incorporant des ligands phosphorés (hydrogénation, hydroformylation, carbonylation, hydrosylation, isomérisation, couplage, ...). Malgré l'efficacité démontrée des ligands phosphorés dans l'hydrogénation catalytique des oléfines (ligands phosphines, ferrocéniques, p-hétéroatome, etc.), l'hydrogénation asymétrique des enamines non-protégées était longtemps considérée comme un challenge et très peu d'articles ont été consacrés à ce sujet avant le début du 21^{ème} siècle.¹ En effet, l'hydrogénation énantiosélective des *N*-acyl enamines catalysée par les métaux de transition qui était devenue une méthode fiable et pratique pour la synthèse d'amines protégées par le groupement acyle (généralement l'acétyle)², présente l'inconvénient majeur de ne pouvoir atteindre une bonne énantiosélectivité que si le substrat contenait ce groupement protecteur. La suppression de ce dernier réduit les excès énantiomériques d'une manière très significative³.

Formant un chélate avec le métal du catalyseur dans un état de transition, la présence du groupement acyle sur l'azote de l'enamine était considérée comme primordiale pour l'obtention d'une bonne énantiosélectivité⁴ (Figure 3.1).

Les enamines β -fonctionnalisées ainsi obtenues sont largement utilisées comme précurseurs dans certaines réactions organiques. Ces composés sont des intermédiaires clés dans la synthèse de produits biologiquement actifs.

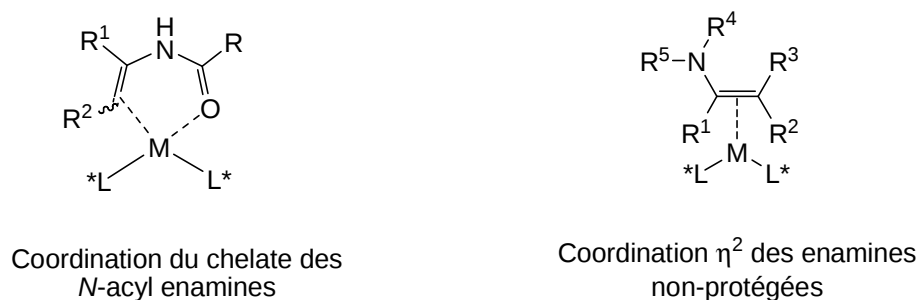


Figure 3.1 : Les modes de coordination des enamines au métal du catalyseur

Dans cette étude, l'objectif était de tester l'influence de la présence de ligands phosphorés dans la sphère de coordination de complexes de ruthénium et d'iridium, à la fois sur l'activité catalytique et sur l'énantiosélectivité de la réaction cible.

Dans ce chapitre, nous rapportons la synthèse et la caractérisation des ligands et des complexes utilisés comme catalyseurs.

3.1. Généralités sur les appareillages et analyses

Toutes les expériences de synthèse ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon. Tous les solvants sont fraîchement distillés avant leur utilisation. Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été effectués sur un spectromètre Bruker 300 WB AM ou un spectromètre Bruker 200 AM. Les déplacements chimiques (δ), exprimés en partie par million (ppm), sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence pour la RMN du proton et du carbone 13 ou par rapport à l'acide phosphorique à 85 % utilisé comme référence externe, pour la RMN du phosphore 31.

3.2. Préparation et caractérisation des ligands et des complexes

3.2.1. Synthèse et caractérisation des ligands

3.2.1.1. Ligand L^2 (Schéma 1)

A une solution de 3.5 mmol (1 g) du (S)-Binol dans 10 ml de toluène, sont ajoutées 3.5 mmol de $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ (0.64 ml). Le mélange est laissé sous reflux de toluène (110°C) pendant 1.5 h. Le produit précipite lors du retour à la température ambiante. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est lavé au CH_2Cl_2 puis séché et 1.21 g de solide blanc sont obtenus (rdt.= 96%) (Schéma 1). Ce ligand a été synthétisé selon la procédure décrite par De Vries et Feringa ⁵.

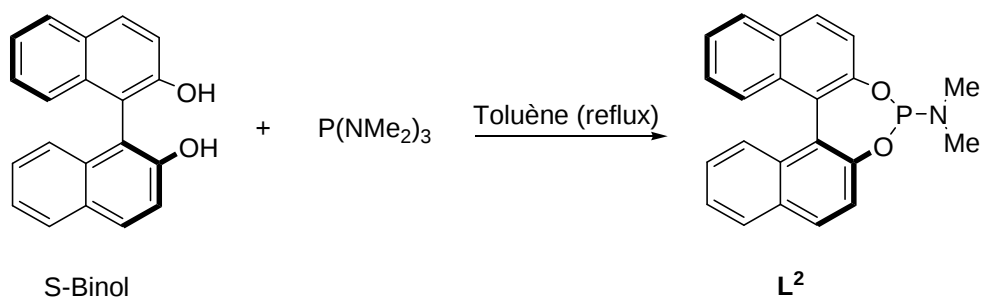


Schéma 1

La figure 3.2 représente le spectre RMN ³¹P du ligand L².

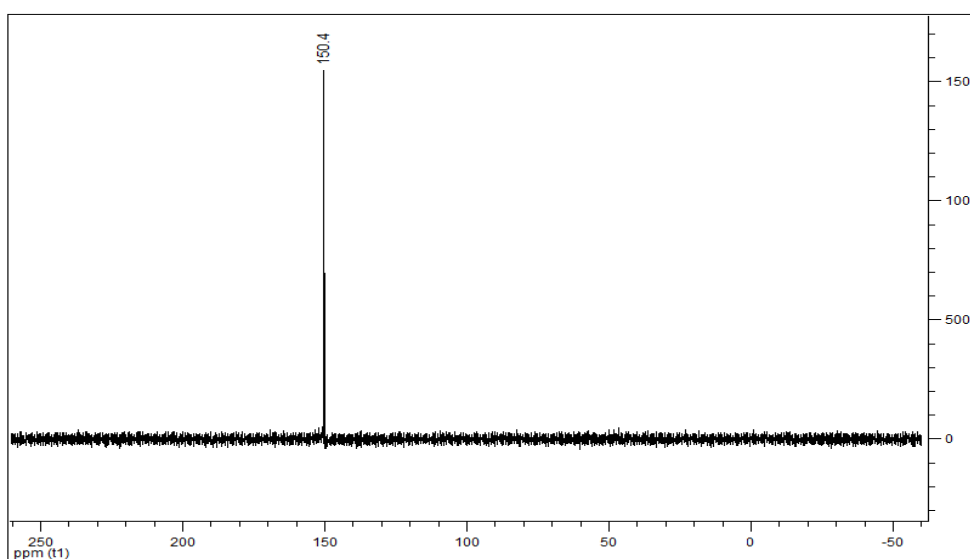


Figure 3.2 : Spectre RMN ³¹P du ligand L²

RMN ¹H (300.13 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.47 (s, 6H, CH₃), 7.37-7.92 (m, 12H).

RMN ³¹P (121.49 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 150.4.

3.2.1.2. Ligand L³

A une solution de 3.5 mmol (0.5 ml) de triéthylamine dans 10 ml de toluène, sont ajoutées 3.5 mmol de PCl₃ (0.3 ml) et 3.5 mmol (0.8 ml) de Bis-(α-méthylbenzyl amine). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, 20 ml de toluène sont ajoutés à 0 °C, suivis de 3.5 mmol (1 g) de Binol et 7 mmol de triéthylamine. La réaction est laissée sous agitation pendant 2 heures. Le mélange est filtré sur alumine neutre, sous atmosphère inerte puis purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (Heptane/ CH₂Cl₂ dans un rapport 8/2 puis 6/4) (Schéma 2). Ce ligand a été synthétisé selon la procédure décrite par Feringa ⁶.

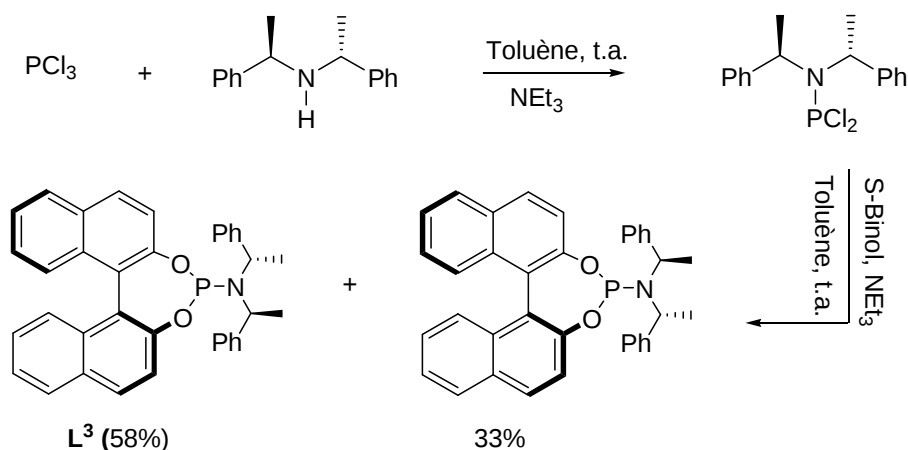


Schéma 2

Nous donnons, dans la figure 3.3 le spectre RMN ^{31}P

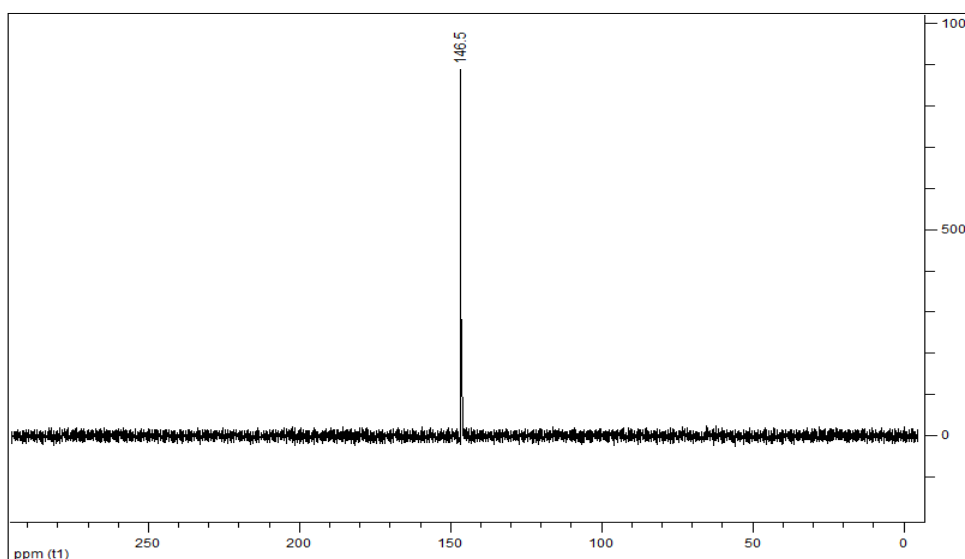


Figure 3.3 : Spectre RMN ^{31}P du ligand L^3

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 4.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.03-7.67 (m, 18H), 7.86-8.04 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 22.7, 23.2, 52.6, 52.8, 122.9, 124.4, 124.8, 125.9, 126.0, 126.7, 127.4, 127.8, 128.0, 128.1, 128.3, 129.2, 129.6, 130.5, 131.4, 132.8, 143.3, 150.0, 150.4, 150.6.

RMN ^{31}P (121.49 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.5.

Cette investigation spectroscopique confirme la structure de L^3 .

3.2.1.3. Ligand L^4

Le ligand phosphine-oxazoline L^4 a été synthétisé d'après la procédure décrite par Helmchen ⁷. Nous la rapportons ci-dessous; celle-ci se fait en 3 étapes.

1^{ère} étape : synthèse de l'amino alcool (Schéma 3)

Dans un ballon muni d'une ampoule de coulée contenant 65 ml de THF, sont additionnés 3 g de valine et 2.33 g de NaBH₄. Le mélange est refroidi à 0 °C avant d'ajouter goutte à goutte 6.5 g de I₂ dans 15 ml de THF. Le mélange est alors chauffé progressivement et la réaction est laissée sous reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, 10 ml de méthanol sont ajoutés. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est dissous dans 60 ml de KOH aqueuse à 20% en masse. La solution est agitée pendant 6 heures puis extraite 3 fois au CH₂Cl₂.

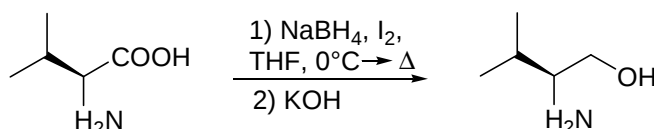


Schéma 3

2^{ème} étape : synthèse du fluoro-oxazole (Schéma 4)

A une solution de 25 mmol (3.41 g) de 2-fluorobenzonitrile et 25 mmol de ZnCl₂ dans 10 ml de chlorobenzène, sont ajoutées goutte à goutte 25 mmol d'aminoalcool dissout dans 25 ml de chlorobenzène. Le mélange est laissé sous reflux pendant 8 heures. Par la suite, celui-ci est dilué dans 20 ml d'acétate d'éthyle puis filtré sur silice. Après évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle dans un rapport 8/2).

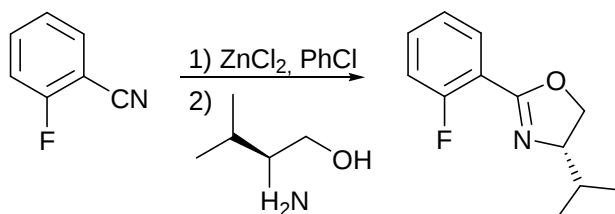


Schéma 4

3^{ème} étape : obtention du phosphine-oxazoline (Schéma 5)

Dans un Schlenck sous argon contenant 9.17 mmol (1.9 g) de fluorooxazole dans 20 ml de THF, sont ajoutées à -77°C, 13.75 mmol de KPh₂ dans 27.5 ml de THF (l'ajout se fait goutte à goutte). Le mélange est chauffé progressivement jusqu'à -20 °C (laissé à -20 °C pendant 2 heures). La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 18 heures. Après filtration sur gel de silice, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 4/1). Après évaporation des solvants, le produit est séché sous vide et 5.87 g du composé L⁴ sont obtenus (rdt= 63%).

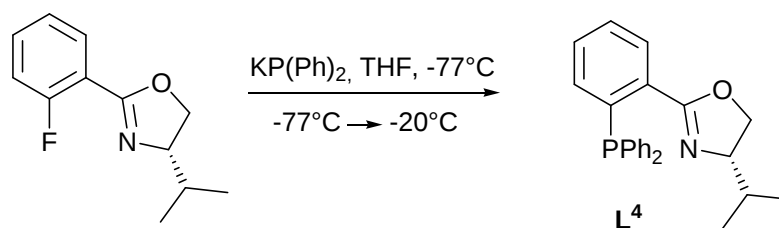


Schéma 5

Les résultats récoltés par RMN et décrivant parfaitement la structure de L^4 sont regroupés ci-dessous. Nous donnons, dans la figure 3.4 à titre d'exemple, le spectre RMN de ^{31}P

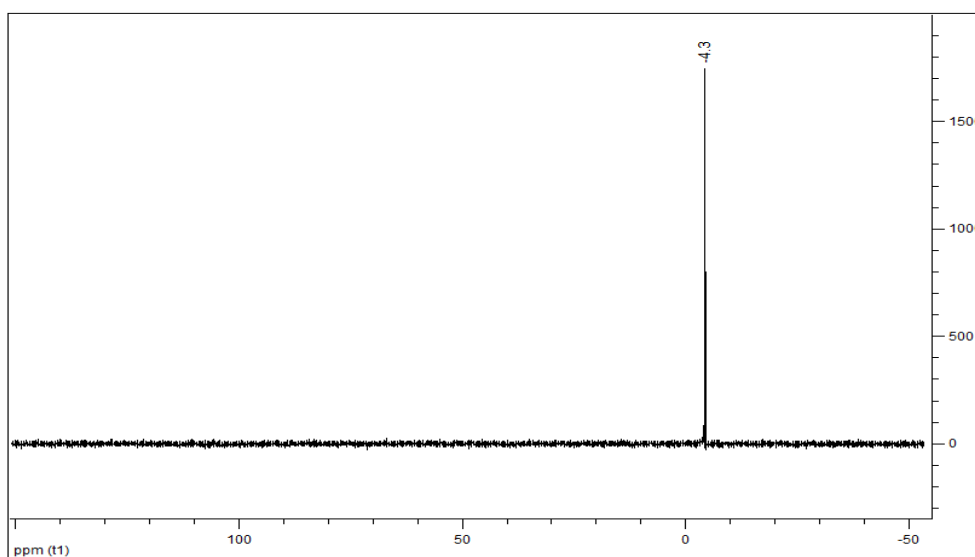


Figure 3.4 : Spectre RMN ^{31}P du ligand L^4

RMN 1H (300.13 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.73, 0.84 (2d, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.51 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 6.86-7.96 (m, 14H)

RMN ^{13}C (75.03 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 18.8, 19.4, 33.2, 70.5, 73.5, 128.4, 130.8, 132.2, 132.8, 134.0-135.0, 138.4-139.5, 163.4.

RMN ^{31}P (121.49 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): - 4.3.

3.2.2. Synthèse et caractérisation des complexes

Tous les complexes ont été rigoureusement caractérisés par RMN 1H , de ^{13}C et/ou de ^{31}P .

Pour des raisons d'allègement du document, nous nous limitons à donner dans ce chapitre les spectres RMN de ^{31}P (Figures 3.5 à 3.17).

3.2.2.1. Complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^2\text{Cl}]$ (C6)

359.5 mg (1 mmol) du ligand L^2 (S-Monophos) sont ajoutés à 336 mg (0.5 mmol) du dimère $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ dans 8 ml de THF. Le mélange est agité à température ambiante. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est lavé au pentane puis séché sous vide (rdt.=95%) (Schéma 6). Ce complexe a été synthétisé selon la procédure décrite par De Vries et Feringa⁸.

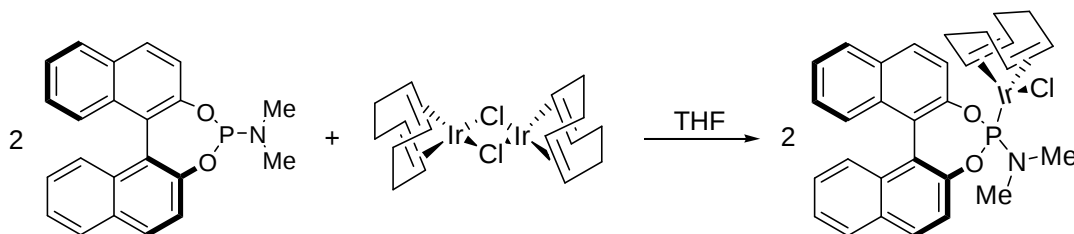


Schéma 6

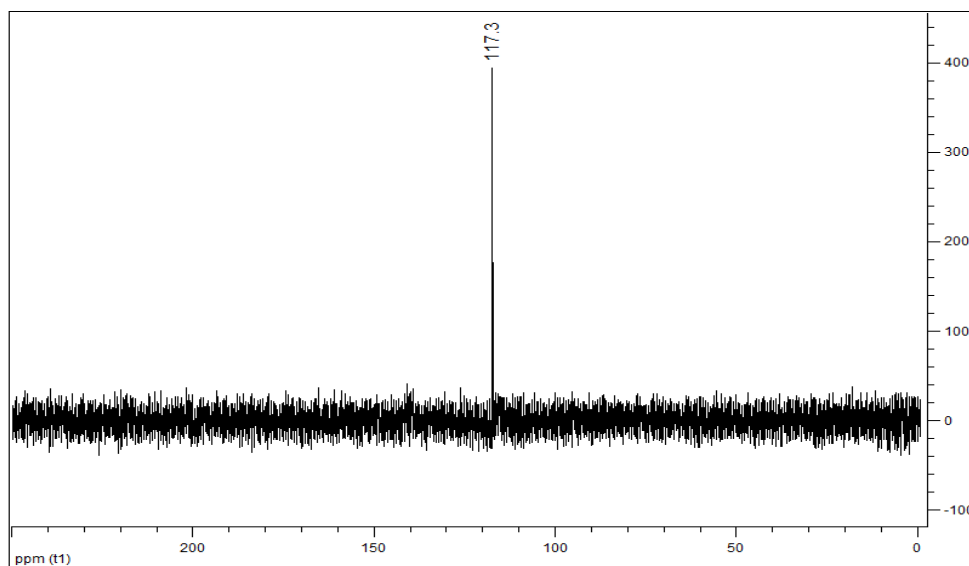


Figure 3.5 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^2\text{Cl}]$

RMN ^1H (300.13 MHz CDCl_3), δ (ppm): 1.39 (m, 3H), 1.91 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.84 (d, $J = 10.8$ Hz, 6H), 3.44 (m, 1H), 5.42 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.50–7.29 (m, 7H), 8.07–7.92 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 29.1 (1C), 29.4 (1C), 33.0 (1C), 34.6 (1C), 38.6 (2C), 52.7 (1C), 55.7 (1C), 103.1 (1C), 103.7 (1C), 121.5, 124.3, 125.6–132.9 (20C).

RMN ^{31}P (121.49 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 117.3.

3.2.2.2. Complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^3\text{Cl}]$ (C7)

A une solution de 336 mg (0.5 mmol) de dimère $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ dans 20 ml de THF, sont ajoutés 540 mg (1 mmol) du ligand L^3 . Après 30 minutes d'agitation à température

ambiante, le solvant est évaporé. Le produit obtenu est lavé 3 fois au pentane puis séché (rdt.=91%) (Schéma 7). Ce complexe a été synthétisé selon la procédure décrite par Hartwig⁹.

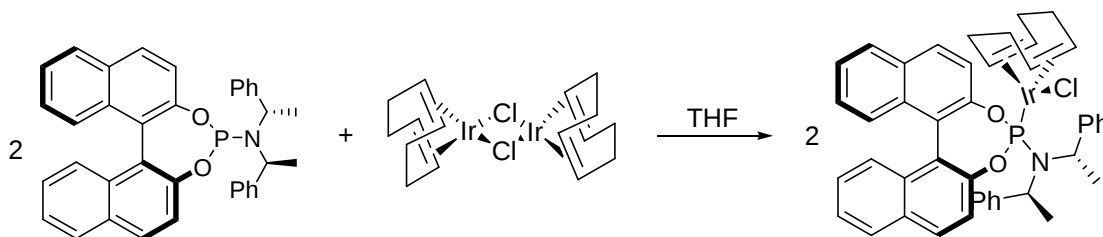


Schéma 7

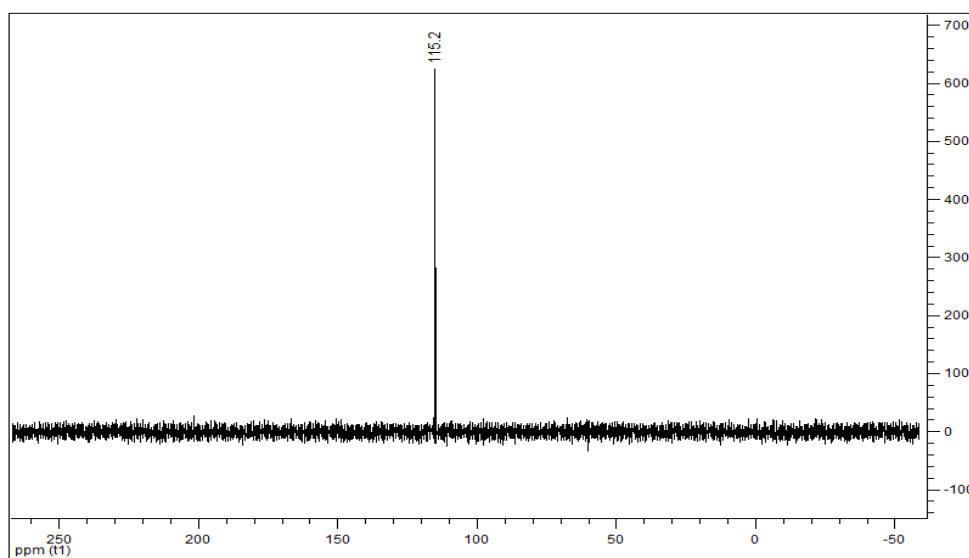


Figure 3.6 : Spectre RMN ³¹P du complexe [Ir(COD)L³Cl]

RMN ¹H (300.13 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.88 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 9 Hz, 6H), 1.70 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 5.42 (m, 4H), 7.08 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.24 (m, 11H), 7.40 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H).

RMN ¹³C (75.03 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.3, 29.0, 30.2, 32.6, 34.6, 53.0, 55.6, 57.0, 101.9, 102.3, 102.9, 121.0, 123.7, 125.4, 125.7, 126.5, 126.6, 127.2, 127.6, 127.2, 127.6, 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 130.0, 130.5, 131.2, 132.1, 132.7, 132.9, 144.5, 149.0, 150.1.

RMN ³¹P (121.49 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 115.2.

3.2.2.3. Complexe [Ir(COD)L⁴Cl]BAr_F (C8)

A une solution de 746 mg (2 mmol) du ligand L⁴ dans 40 ml de CH₂Cl₂, sont ajoutés 672 mg (1 mmol) de dimère [Ir(COD)Cl]₂. Après 30 minutes d'agitation à température

ambiante, 10 ml d'eau sont ajoutés, suivis de 1.77 g (2 mmol) du NaBAR_F. Après élimination des solvants, le produit obtenu est lavé au CH₂Cl₂, puis séché sous vide (Schéma 8). Ce complexe a été synthétisé selon la procédure décrite par Pfaltz ¹⁰.

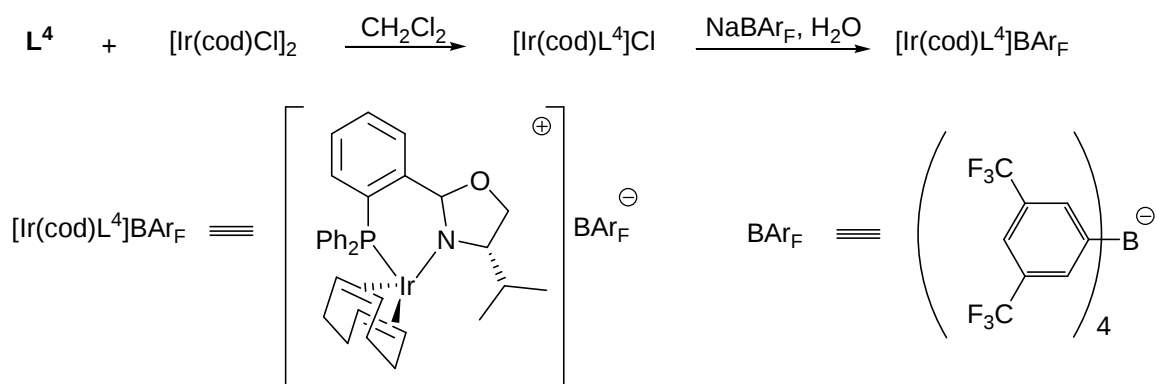


Schéma 8

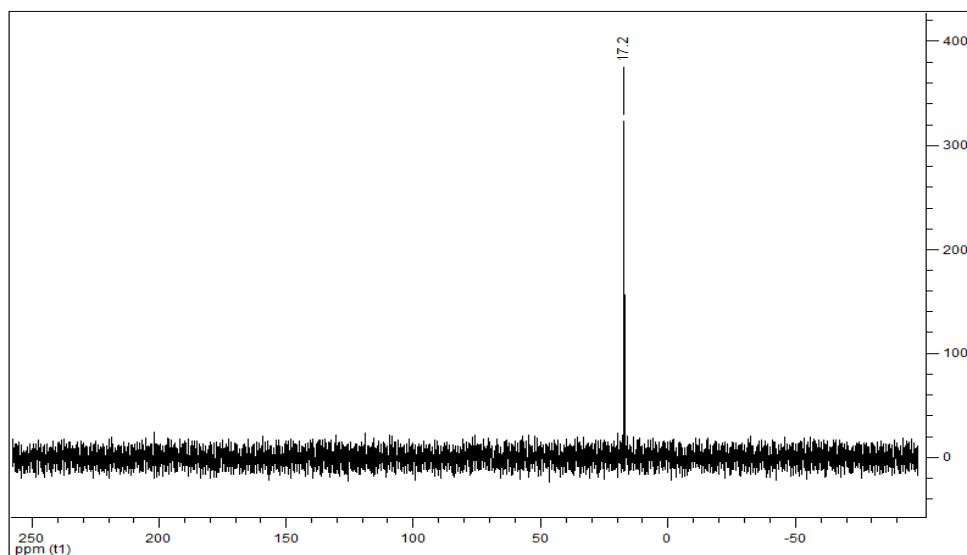


Figure 3.7 : Spectre RMN ³¹P du complexe [Ir(COD)L⁴Cl]BAR_F

RMN ³¹P (121.49 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17.2

3.2.2.4. Complexe [Ru(PPh₃)₂CpH] (C11)

100 mg (0.137 mmol) de Ru(PPh₃)₂CpCl et 24 mg (0.174 mmol, 1.3 éq.) de K₂CO₃ sont dissous dans 5 mL de méthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 30 minutes. Après retour à la température ambiante, le mélange est refroidi à 0°C. Le précipité jaune résultant est alors filtré, lavé au méthanol glacé puis séché sous vide pour obtenir 91 mg

d'une poudre jaune (rdt: 96%) (Schéma 9). Ce complexe a été synthétisé selon la procédure décrite par Demerseman ¹¹.

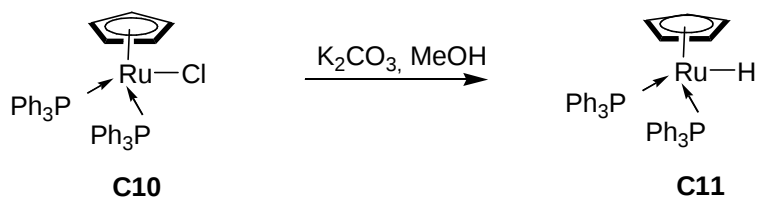


Schéma 9

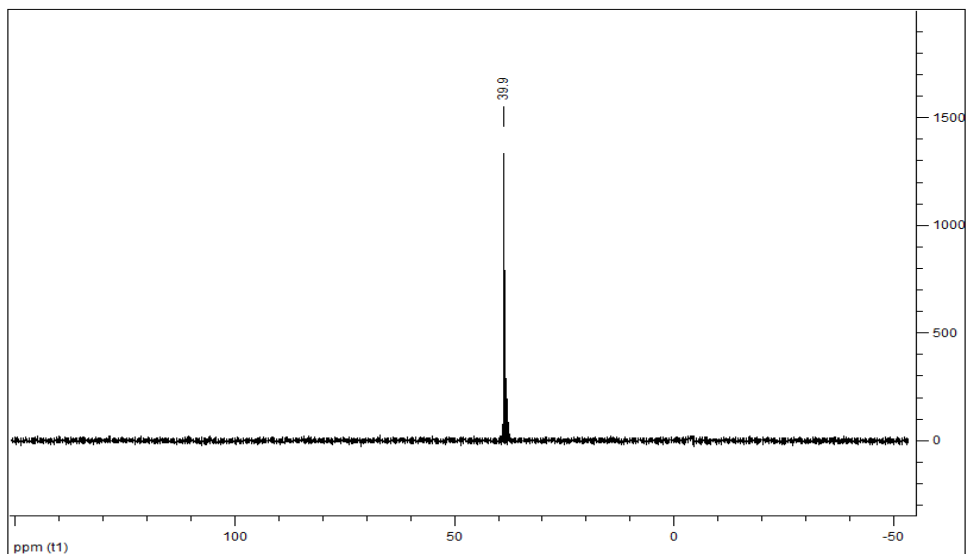


Figure 3.8 : Spectre RMN ³¹P du complexe [Ru(PPh₃)₂CpH]

RMN ³¹P (81.02 MHz, C₆D₆), δ (ppm) : 39.9.

3.2.2.5. Complexe [Ru(PPh₃)₂Cp(THF)]BF₄ (C12)

29 mg (0.151 mmol, 1.1 éq.) de AgBF₄ sont ajoutés à 100 mg (0.137 mmol) de Ru(PPh₃)₂CpCl dans 2 mL de THF. Le mélange est agité pendant 20 minutes à température ambiante. Après évaporation des solvants, le complexe est lavé deux fois à l'éther pour obtenir 108 mg du produit (rdt: 93%) (Schéma 10).

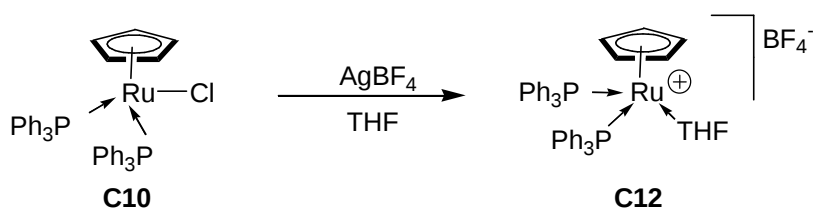


Schéma 10

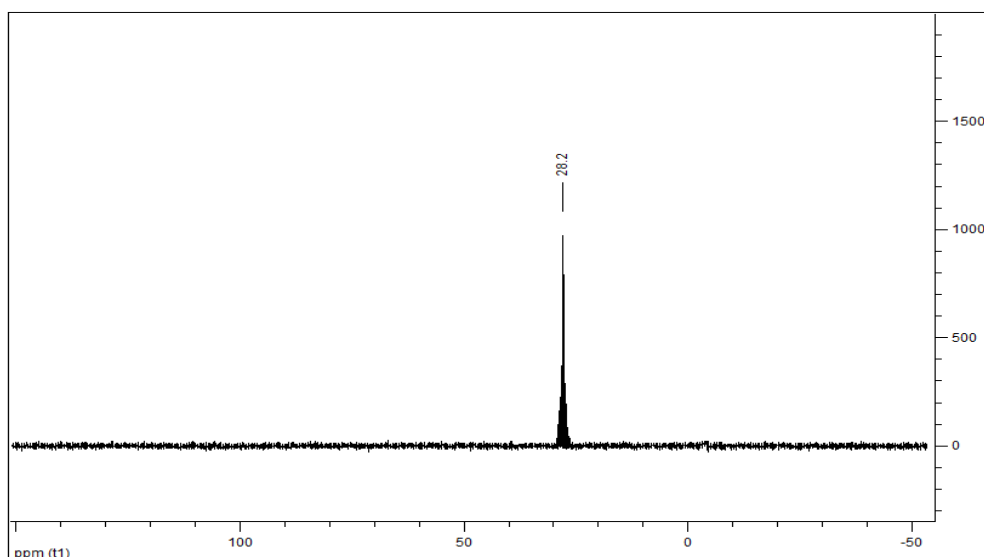


Figure 3.9 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cp}(\text{THF})]\text{BF}_4$

RMN ^{31}P (81.02 MHz, C_6D_6), δ (ppm) : 28.2.

3.2.2.6. Complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cp}(\text{ACN})]\text{BF}_4$ (C13)

29 mg (0.151 mmol, 1.1 éq.) de AgBF_4 sont ajoutés à 100 mg (0.137 mmol) de $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$ dans 1 mL de MeCN et 2 mL de CH_2Cl_2 . Le mélange est agité pendant 20 minutes à température ambiante. Après évaporation des solvants, le complexe est lavé deux fois à l'éther pour obtenir 109 mg du produit (rdt: 97%) (Schéma 11).

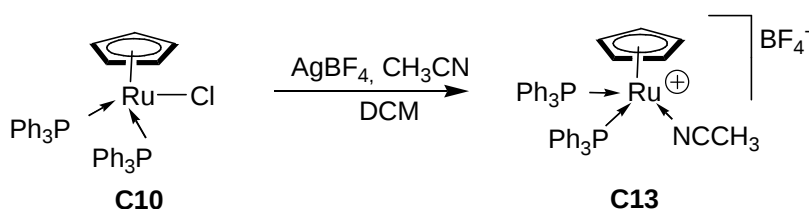


Schéma 11

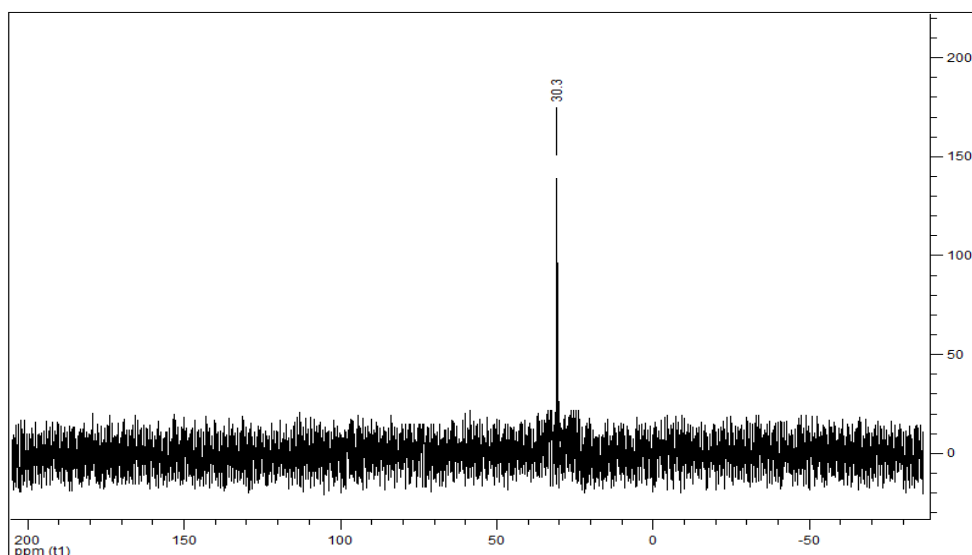


Figure 3.10 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cp}(\text{ACN})]\text{BF}_4$

RMN ^{31}P (81.02 MHz, C_6D_6), δ (ppm): 30.3.

Les complexes **C11**, **C12** et **C13** sont instables et ont été engagés directement dans la réaction d'hydrogénation.

Les complexes **C15**, **C16** et **C17** ont été synthétisés selon la procédure décrite par Dyson ¹².

3.2.2.7. Complexe $[\text{Ru}(\text{dppe})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$ (**C15**)

Une solution de $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ (200 mg, 0.327 mmol) dans le méthanol (40 ml) est ajoutée à une solution de dppe (1, 2-Bis(diphénylphosphino) ethane) (522 mg, 1.31 mmol) dans 100 ml de méthanol. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 20 heures. La solution est refroidie à température ambiante, filtrée et concentrée à 2 ml. Après addition du diéthyléther (15 ml), un précipité se forme. Ce dernier est lavé à l'éther, filtré et séché, conduisant à 346 mg d'un solide orange (rdt.= 75%) (Schéma 12).

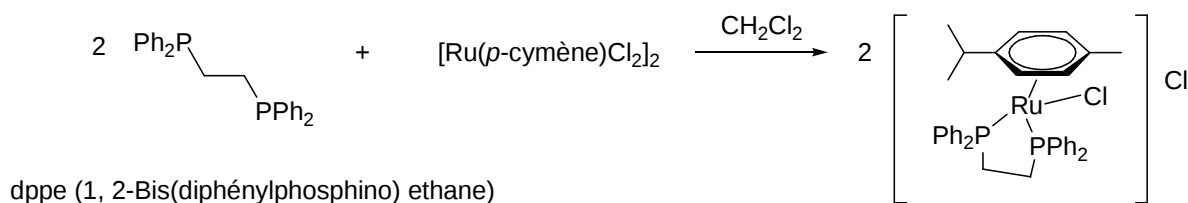


Schéma 12

RMN ^{31}P (81.02 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 69.2.

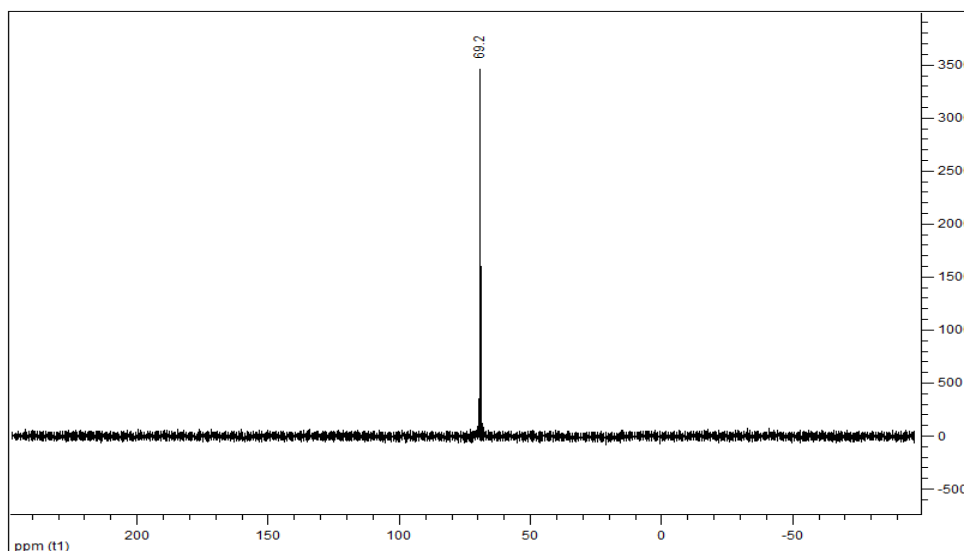


Figure 3.11 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{dppe})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$

3.2.2.8. Complexe $[\text{Ru}(\text{dppp})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$ (C16)

Une solution de $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ (200 mg, 0.327 mmol) dans 40 ml de méthanol est ajoutée à une solution de dppp (1, 2-Bis(diphénylphosphino) propane) (540 mg, 1.31 mmol) dans 100 ml de méthanol. Le mélange est agité sous reflux à 65°C pendant 4 heures. Le résidu est lavé à l'éther puis filtré et séché (296 mg, rdt.= 63%) (Schéma 13).

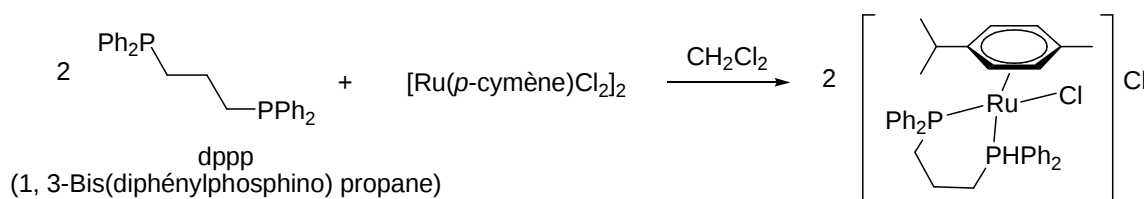


Schéma 13

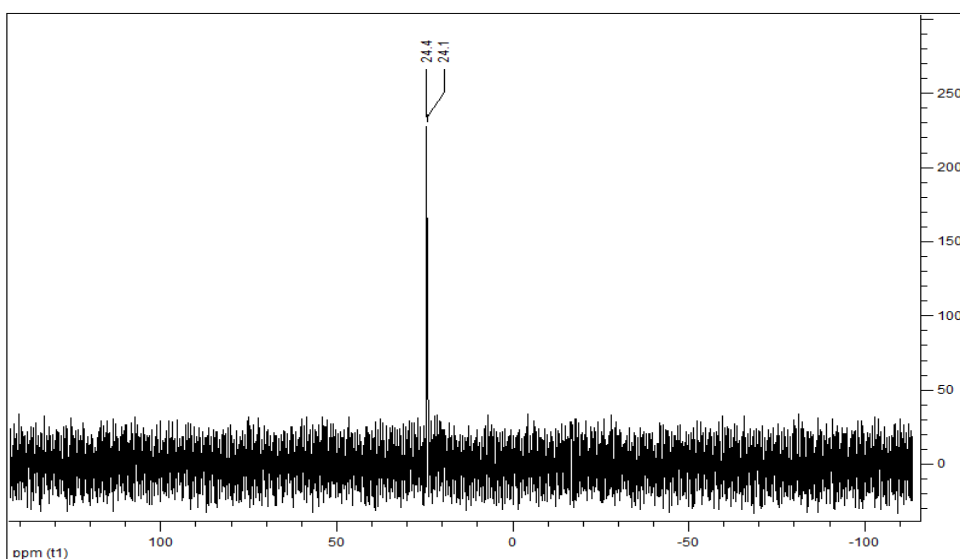


Figure 3.12 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{dppp})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$

RMN ^{31}P (81.02 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24.1, 24.4.

3.2.2.9. Complexe $[\text{Ru}(\text{dppb})(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$ (C17)

Une solution de $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ (200 mg, 0.327 mmol) dans le méthanol (40 ml) est ajoutée à une solution de dppp (1, 2-Bis(diphénylphosphino) propane) (558 mg, 1.31 mmol) dans 100 ml de méthanol. Le mélange est agité sous reflux pendant 4 heures à 65°C . Après évaporation du solvant, le résidu est lavé à l'éther puis filtré et séché (292 mg, rdt.= 61%) (Schéma 14).

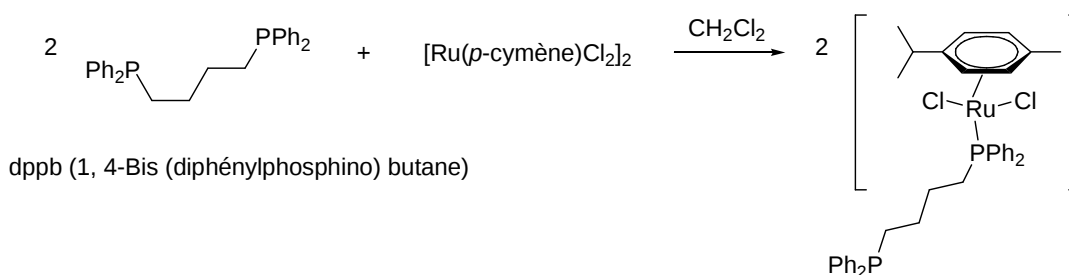


Schéma 14

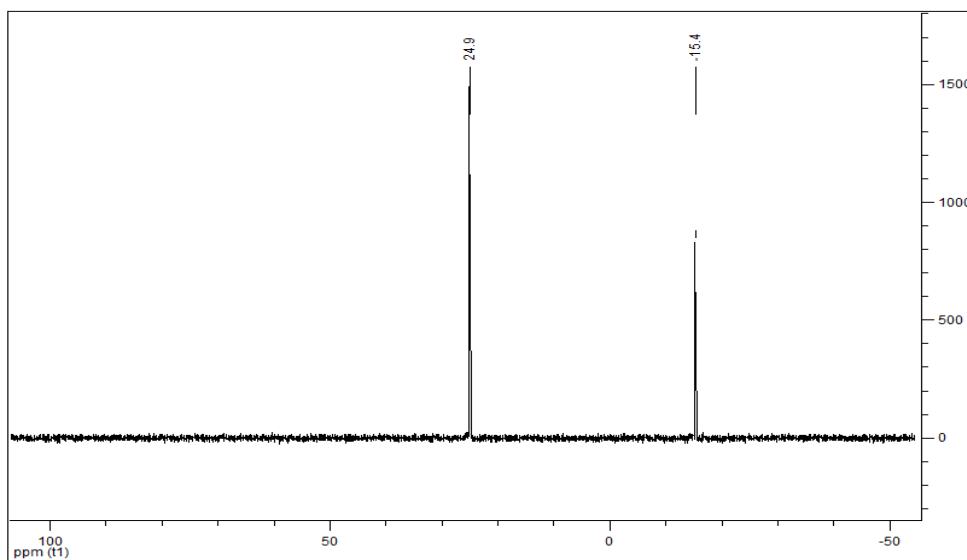


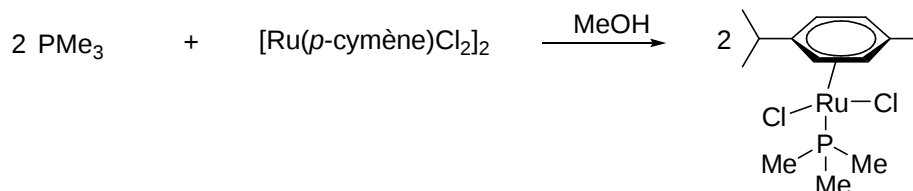
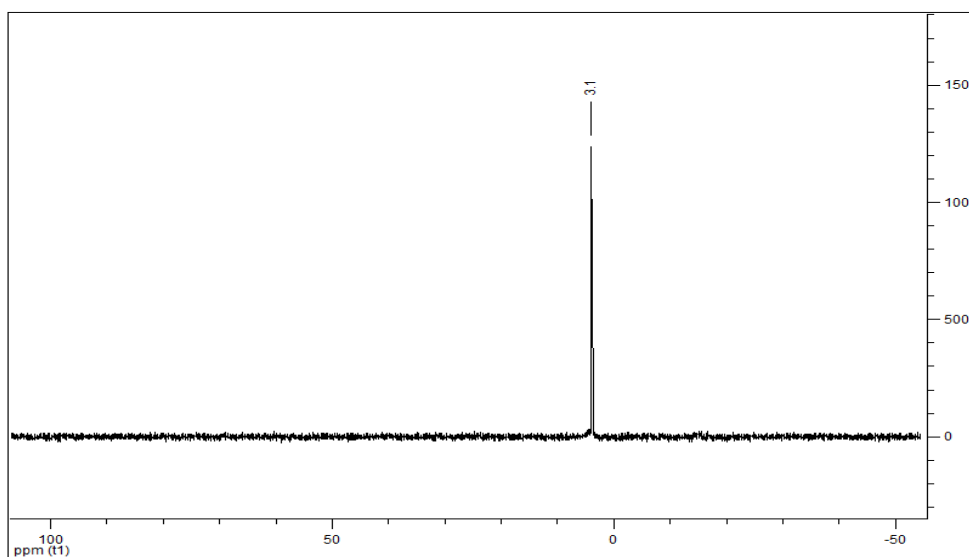
Figure 3.13 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{dppb})(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$

RMN ^{31}P (81.02 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -15.4, 24.9.

Les complexes **C18**, **C19** et **C20** ont été synthétisés selon la procédure décrite par Nolan ¹³.

3.2.2.10. Complexe [Ru(PMe₃)(*p*-cymène)Cl₂] (C18)

136 μ l (1.31 mmol) de PMe₃ sont ajoutés à 200 mg (0.327 mmol) de [Ru(*p*-cymène)Cl₂]₂ dans 50 ml de CH₂Cl₂. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est lavé à l'hexane, filtré et séché sous vide (177 mg, rdt.= 71%) (Schéma 15).

**Schéma 15****Figure 3.14 :** Spectre RMN ³¹P du complexe [Ru(PMe₃)(*p*-cymène)Cl₂]

RMN ¹H (200.13 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.17 (d, J = 8 Hz, 6H), 1.56 (d, J = 10 Hz, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 5.38 (d, J = 6 Hz, 4H).

RMN ¹³C (50.03 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 16.2, 18.4, 21.8, 30.3, 84.8, 89.4, 93.3, 106.7.

RMN ³¹P (81.02 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.1.

3.2.2.11. Complexe [Ru(P(OMe)₃)(*p*-cymène)Cl₂] (C19)

155 μ l (1.31 mmol) de P(OMe)₃ sont ajoutés à 200 mg (0.327 mmol) de [Ru(*p*-cymène)Cl₂]₂ dans 50 ml de CH₂Cl₂. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est lavé à l'hexane puis filtré et séché sous vide (194 mg, rdt.= 69%) (Schéma 16).

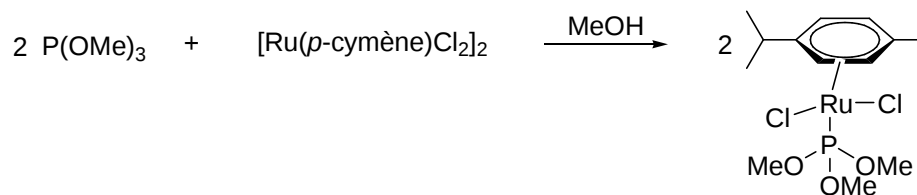


Schéma 16

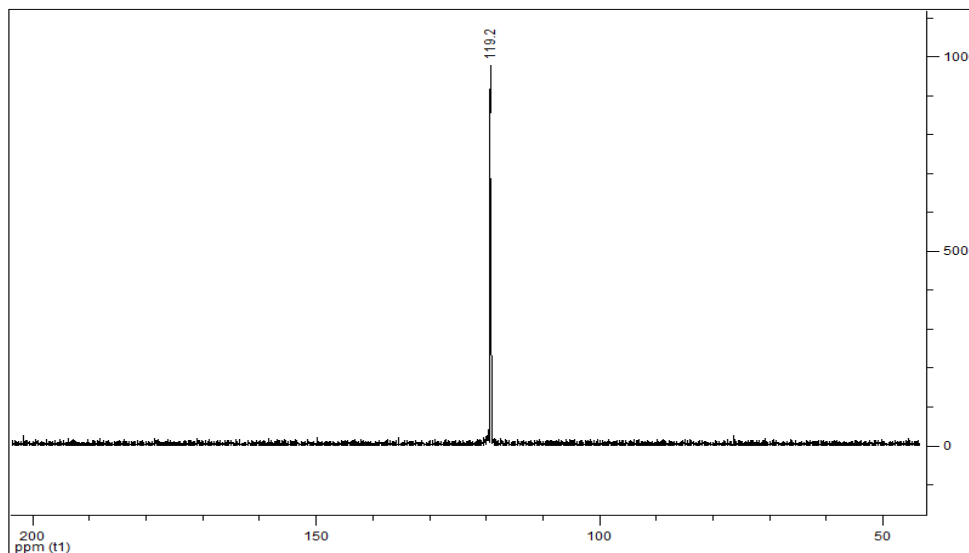


Figure 3.15 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{P}(\text{OMe})_3)(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.26 (d, $J = 8$ Hz, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 10$ Hz, 9H), 5.45 (dd, $J = 6$ Hz, 4H)

RMN ^{13}C (50.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 18.3, 22.0, 30.4, 54.3, 88.8, 89.1, 101.9, 109.9.

RMN ^{31}P (81.02 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 119.2.

3.2.2.12. Complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$ (C20)

344 mg (1.31 mmol) de PPh_3 sont ajoutés à 200 mg (0.327 mmol) de $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ dans 50 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est lavé à l'hexane, filtré et séché sous vide (242 mg, rdt.= 65%) (Schéma 17).

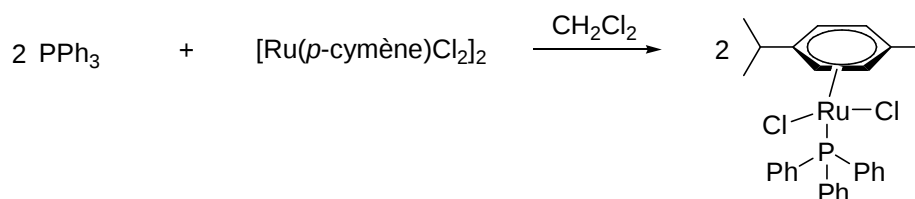


Schéma 17

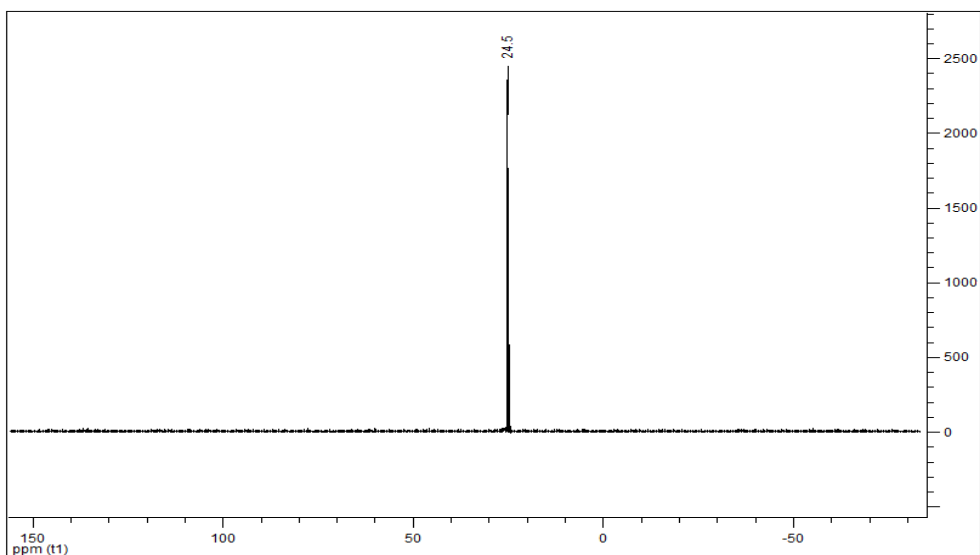


Figure 3.16 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$

RMN ^1H (200.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.09 (d, $J=6$ Hz, 6H), 1.86 (s, 3 H), 2.85 (m, 1H), 4.98 (AB, $J=6$ Hz, 2H), 5.19 (AB, $J=6$ Hz, 2H), 7.38 (s, 9H), 7.83 (m, 6H).

RMN ^{13}C (50.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17.8, 21.9, 30.3, 87.2, 89.1, 95.9, 111.3, 128.0, 130.3, 133.4, 134.4.

RMN ^{31}P (81.02 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24.5.

3.2.2.13. Complexe $[\text{Ru}(\text{L}^4)(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (C21) ¹⁴

766 mg (2.05 mmol) du ligand L^4 sont ajoutés à 628 mg (1.02 mmol) de $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ dans 40 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est récupéré. A ce dernier, sont ajoutés 344 mg de NaPF_6 (2.05 mmol) et 40 ml de méthanol et le mélange est agité pendant 1 heure. Le précipité est lavé au MeOH, puis filtré et séché sous vide (rdt.= 73%) (Schéma 18).

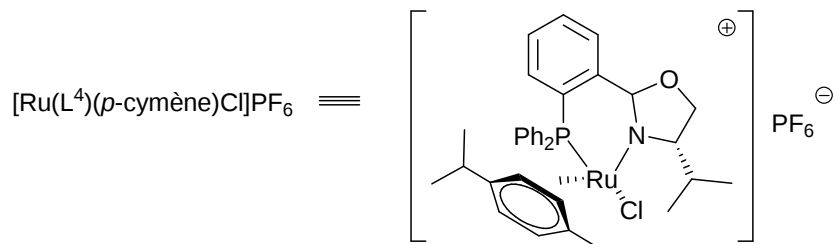
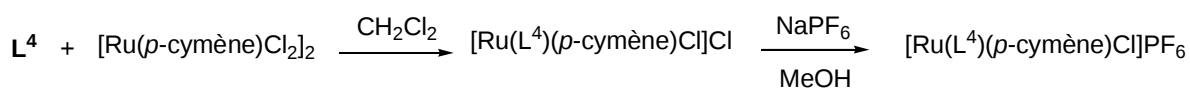


Schéma 18

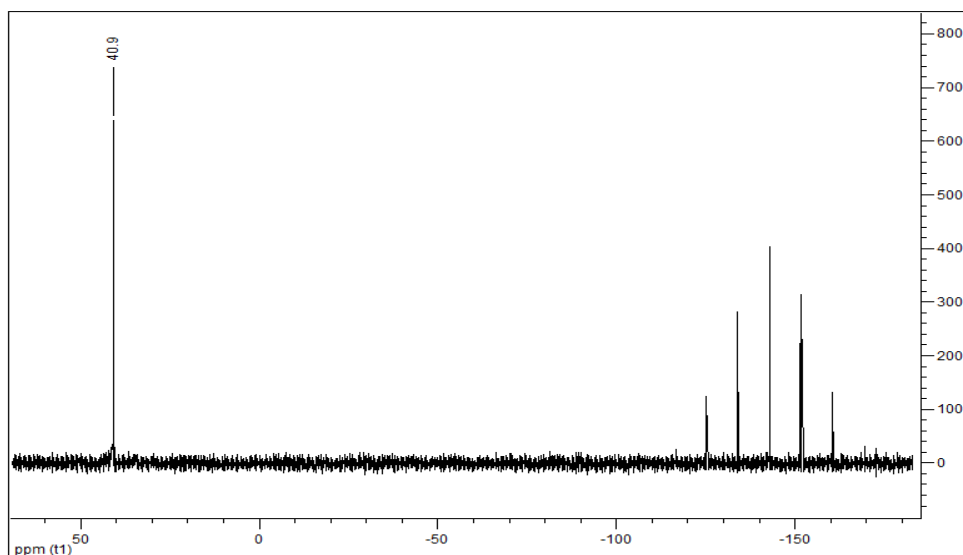


Figure 3.17 : Spectre RMN ^{31}P du complexe $[\text{Ru}(\text{L}^4)(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{PF}_6$

RMN ^{31}P (81.02 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 40.9

Conclusion

Les produits isolés que ce soient les ligands ou les complexes, soumis aux différentes résonnances magnétiques ont été identifiés comme produits purs.

Les RMN du proton et du carbone 13 ont validé aussi bien les structures des ligands que celles des complexes isolés.

En revanche, la RMN du phosphore 31 a confirmé la présence des ligands dans la sphère de coordination du centre métallique.

Références bibliographiques

- ¹ N. E. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 5985.
- ² J. G. de Vries, C. J. Elsevier, *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley- VCH, Weinheim, **2006**.
- ³ M. J. Burk, G. Casy, N. B. Johnson, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6084.
- ⁴ (a) J. Halpern, *Science*, **1982**, 217, 401. (b) T. Ohta, H. Ikegami, T. Miyake, H. Takaya, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 502, 169.
- ⁵ R. Hulst, N. K. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 699
- ⁶ R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 927
- ⁷ M. Peer, J. C. De Jong, M. Kiefer, T. Langer, H. Rieck, H. Schell, P. Sennhenn, J. Sprinz, H. Steinhagen, B. Wiese, G. Helmchen, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7547.
- ⁸ (a) M. Van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. Van Esch, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11539. (b) B. Bartels, C. Garcia-Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 2569.
- ⁹ T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 15164.
- ¹⁰ S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2023.
- ¹¹ P. Crochet, B. Demerseman, C. Rocaboy, D. Schleyer, *Organometallics*, **1996**, 15, 3048
- ¹² C. Daguenet, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *Organometallics*, **2004**, 23, 4849.
- ¹³ A. S. Serron, S. P. Nolan, *Organometallics*, **1995**, 14, 4611.
- ¹⁴ D. Carmona, C. Vega, N. García, F. J. Lahoz, S. Elipe, L. A. Oro, *Organometallics*, **2006**, 25, 1592.

CHAPITRE 4

***HYDROGÉNATION DES β -
ENAMINOESTERS ET AMINATION
RÉDUCTRICE***

CHAPITRE 4: HYDROGÉNATION DES β -ENAMINOESTERS ET AMINATION RÉDUCTRICE

Introduction

Bien que Berzelius utilisa dès 1835 le mot « catalyse », il faut attendre le début du vingtième siècle pour que Paul Sabatier lui donne son sens actuel¹. Il perçoit la catalyse comme un mécanisme dans lequel des composés sont intimement impliqués dans un processus d'accélération de la réaction chimique sans être eux-mêmes consommés au cours de cette réaction. En fait, un catalyseur augmente la vitesse de réaction en introduisant de nouveaux chemins de réaction (mécanismes) et en abaissant l'énergie d'activation de l'étape cinétiquement déterminante (ou énergie libre de Gibbs d'activation). Ce faisant, il permet d'augmenter la vitesse ou d'abaisser la température de réaction. Il est important de noter que le catalyseur ne modifie pas l'énergie libre de Gibbs totale de la réaction qui est une fonction d'état du système et n'a donc aucun effet sur la constante d'équilibre. Le catalyseur a par conséquent un rôle unique d'accélération, il ne peut accélérer qu'une réaction qui peut avoir lieu sans lui. Il ne modifie ni le sens de l'évolution d'une transformation, ni la composition du système à l'état final.

La catalyse homogène possède des avantages indéniables sur d'autres modes de catalyse (hétérogène, enzymatique ou organique). En effet, la découverte de mécanismes impliquant des espèces organométalliques pouvant parfois aboutir à certaines réactions inaccessibles à la synthèse organique classique. De plus, les mécanismes de réactions sont beaucoup plus facilement étudiés avec des catalyseurs solubles.

L'hydrogénation des composés insaturés contenant des liaisons C=C, C=O et C=N constitue une importante méthode de synthèse et sans doute l'une des réactions les plus étudiées en catalyse homogène.

Une performance notable dans ces réactions est enregistrée grâce à l'introduction d'espèces organométalliques comme catalyseurs. En effet, le développement impressionnant de la chimie organométallique et de coordination a permis la synthèse d'une large variété de complexes métalliques solubles et actifs en hydrogénation catalytique sous des conditions très douces. Ces espèces organométalliques, généralement des complexes de métaux de transition

et particulièrement ceux de la dernière période, sont susceptibles de stabiliser une grande variété de ligands avec divers nombres de coordinance et degrés d'oxydation. Cette flexibilité permet de moduler l'activité des espèces organométalliques et démontre la richesse de cette chimie.

L'attribution conjointe du Prix Nobel de Chimie 2001 au Docteur William S. Knowles² et au Professeur Ryoji Noyori³ pour leurs travaux sur les réactions d'hydrogénation catalytiques asymétriques, vient récompenser ce domaine de la chimie après des années d'intenses efforts.

L'objectif principal du travail entrepris était de trouver une méthode générale et efficace permettant l'hydrogénation des β -enaminoesters préalablement synthétisés et d'obtenir les β -aminoesters correspondant avec de bons rendements, d'autant plus qu'à notre connaissance, aucune méthode générale décrivant l'hydrogénation des β -enaminoesters *N*-substitués et des β -enaminoesters *N,N*-disubstitués n'avait été reportée dans la littérature.

La première étape du travail entrepris consistait dans l'étude de l'hydrogénation des substrats en version racémique. L'adaptation de la procédure en version asymétrique devait clore le travail.

4.1. Hydrogénation des β -enaminoesters

4.1.1. Tests préliminaires

Afin de déterminer les conditions optimales d'hydrogénation à savoir : métal, catalyseur, solvant, température, temps de réaction et pression d'hydrogène, il fallait choisir un substrat test et notre choix s'est tourné vers le méthyl 3-(benzylamino)but-2-énoate (**3a**).

Pour nos premiers tests, le $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (**C1**) a été utilisé comme précatalyseur mais aucune réactivité n'a été détectée dans le méthanol à 50 °C et sous 10 bars d'hydrogène. Une augmentation de la quantité de catalyseur (de 1 à 5 % molaire) n'a produit aucune amélioration. Le méthanol a été remplacé par le trifluoroéthanol (TFE) mais aucune réaction n'a été observée bien que ce dernier soit connu pour être le meilleur solvant pour l'hydrogénation des enaminoesters et β -*N*-aryl-enaminoesters en présence de catalyseurs de rhodium⁴.

Dans les mêmes conditions de réaction citées précédemment, des tentatives d'hydrogénation réalisées avec des complexes de ruthénium tels que le $[\text{Ru}(\text{dppe})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$ et le

$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$ n'ont abouti à aucun produit hydrogéné au bout de 16 heures de réaction (Tableau 4.1).

Tableau 4.1: Tests préliminaires ^a

Entrée	Catalyseur	Solvant
1	$[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (1% mol)	MeOH
2	$[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (5% mol)	MeOH
3	$[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (1% mol)	CH_2Cl_2
4	$[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (1% mol)	TFE
5	$[\text{Ru}(\text{dppe})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$ (1%)	MeOH
6	$[\text{Ru}(\text{dppe})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$ (1%)	CH_2Cl_2
7	$[\text{Ru}(\text{dppe})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$ (1%)	TFE
8	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$ (1% mol)	MeOH
9	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$ (1% mol)	CH_2Cl_2
10	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$ (1% mol)	TFE

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, dans 5 ml de solvant, sous une pression d'hydrogène de 10 bars et une température de 50 °C. Le temps de réaction est de 16h.

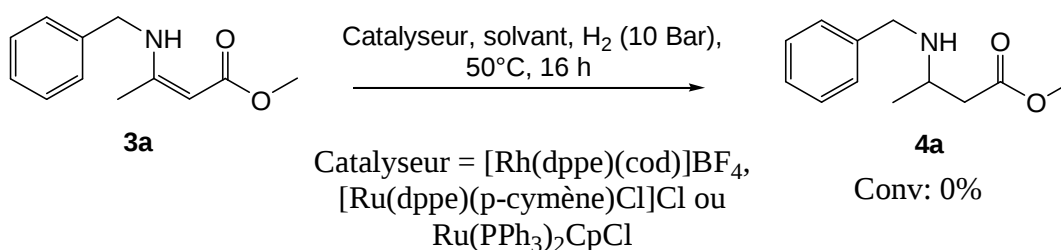


Schéma 1

4.1.2. Hydrogénation en présence de catalyseurs d'iridium

Introduction

En 1977, Crabtree et Morris ⁵ ont été les premiers à utiliser les complexes d'iridium pour l'hydrogénation catalytique des oléfines (Schéma 1). Plusieurs paramètres se sont avérés cruciaux pour l'activité catalytique de ce complexe et de ses dérivés. Les auteurs ont montré que l'utilisation d'un solvant ou d'un contre-ion coordonnant inhibe la réactivité, c'est pourquoi ces hydrogénations ont été menées dans des solvants non-coordinants comme le dichlorométhane. Après optimisation des paramètres régissant la réactivité, le catalyseur de Crabtree s'est révélé très performant. Ce dernier hydrogénait le 1-hexène 100 fois plus vite que le catalyseur de Wilkinson et pouvait même hydrogéner des oléfines tri et tétra substituées, alors que celui de Wilkinson était inactif.

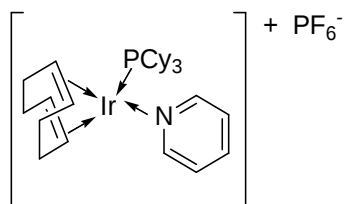


Schéma 2

Depuis le catalyseur de Cabtree, plusieurs catalyseurs à base d'iridium ont montré leur efficacité vis-à-vis de l'hydrogénation d'oléfines et d'imines. De plus, ces derniers sont généralement plus stables dans des conditions oxydantes que leurs analogues de rhodium ou de ruthénium. De ce fait, les composés d'iridium trouvent de nos jours, des applications diverses dans la catalyse homogène contemporaine.

4.1.2.1. Résultats et discussions en version racémique

Nous avons exploré l'activité catalytique de quelques complexes d'iridium en commençant par le complexe **C2** $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{P}(\text{OPh})_3)_2]\text{PF}_6$. L'enaminoester **3a** a été hydrogéné avec un rendement modéré de 50 % dans le trifluoroéthanol ou dans le méthanol (Schéma 3). Ce premier résultat était encourageant et représentait alors le premier exemple d'hydrogénation de β -enaminoester *N*-substitué.

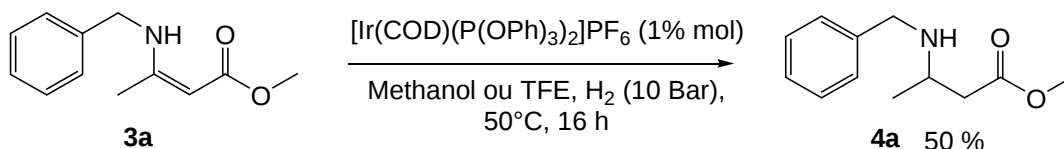


Schéma 3

De même, une conversion de 65% a été enregistrée en présence du complexe **C3** $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Bipy})]\text{BAr}_\text{F}$ dans le méthanol (Schéma 4).

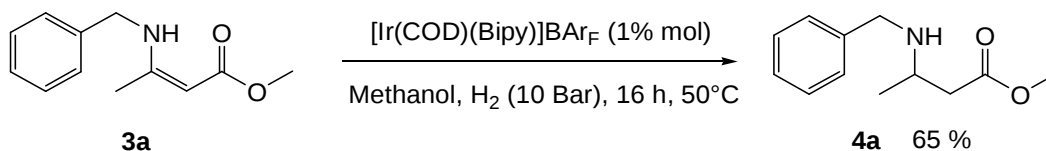


Schéma 4

Un examen minutieux de l'activité de quelques catalyseurs d'iridium a mis en évidence qu'à 50°C et sous 10 bars d'hydrogène, le précurseur d'iridium **C4** $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ donnait les

meilleurs rendements (Schéma 5). En effet, l'énaminoester **3a** a été hydrogéné totalement dans le THF au bout de 16 heures.

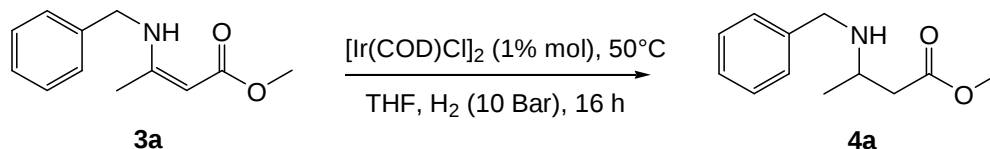


Schéma 5

4.1.2.1.1. Optimisation des conditions opératoires

Afin d'optimiser tous les paramètres de réaction, nous avons entrepris en premier lieu de réduire le temps de l'hydrogénation petit à petit jusqu'à atteindre 3 heures. Ce temps de réaction s'est révélé suffisant pour une conversion complète du substrat **3a**.

D'autres paramètres tels le solvant de travail, la température ou la pression sont également passés en revue.

4.1.2.1.1.1. Effet du solvant

Pour examiner l'influence du solvant sur la réactivité catalytique, plusieurs solvants ont été testés et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 4.2 ci-dessous.

Tableau 4.2: Effet du solvant sur les hydrogénations en présence de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ^a

Entrée	Solvant	Conversion ^b (%)
1	MeOH	80
2	THF	88
3	CH ₂ Cl ₂	99
4	TFE	76
5	Toluène	0

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol de l'énaminoester **3a**, 1% mol de catalyseur dans 5 ml de solvant, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 2 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Cette étude a mis en exergue que la nature du solvant réactionnel est un facteur déterminant dans le processus catalytique.

L'examen des résultats obtenus montre que seul le dichlorométhane favorise une conversion totale. De ce fait, ce dernier a été retenu comme le solvant optimal offrant la meilleure réactivité.

4.1.2.1.1.2. Effet de la pression d'hydrogène et de la température

De même, nous avons examiné l'influence de la température et de la pression d'hydrogène sur la réactivité du système catalytique examiné (Tableau 4.3).

Tableau 4.3: Effet de la pression et de la température sur les hydrogénations en présence de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ^a

Entrée	Température (°C)	P(H ₂) (bar)	Conversion (%) ^b
1	50	10	99
2	50	5	56
3	25	10	28

^a Hydrogénations effectuées en 2 heures, avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, dans 5 ml de CH_2Cl_2 .

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

A la lecture de ce tableau, il est clair que la pression d'hydrogène joue un rôle crucial dans le processus catalytique. Une réduction de pression en dessous de 10 bars modère considérablement la conversion (Tableau 4.3, entrée 2). Quant à la température, son influence est tout aussi notable puisque la réactivité chute sensiblement à température ambiante (Tableau 4.3, entrée 3).

A l'issue de cette étude, les conditions opératoires suivantes ont été retenues :

- ✓ Une température de 50 °C.
- ✓ Une pression d'hydrogène de 10 bars.
- ✓ 1 % molaire en précurseur d'iridium $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ dans le dichlorométhane.
- ✓ Un temps de réaction variable d'un substrat à un autre.

Les temps d'hydrogénation reportés dans les tableaux 4 et 5 ont été optimisés au maximum. Ces derniers ont été réduits progressivement jusqu'à atteindre les durées minimales nécessaires pour hydrogéner chaque enaminoester.

4.1.2.1.2. Hydrogénation des β -enaminoesters *N*-alkyles substitués

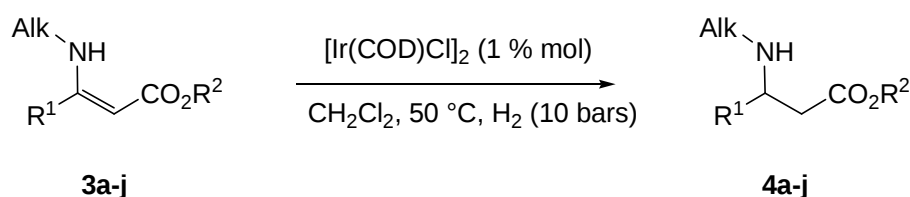
Les conditions optimales d'hydrogénation de l'enaminoester **3a** trouvées, nous avons étendu l'étude aux autres β -enaminoesters *N*-alkyles substitués (Schéma 6). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 4.4.

Tableau 4.4: Hydrogénation des 3-*N*-alkyl-enaminoesters **3a-j** en présence du catalyseur **C4**^a

Entrée	Aminoester	Temps (h)	Rendement (%)
1	4a	2	98
2	4b	2	97
3	4c	2	97
4	4d	3	95
5	4e	3	96
6	4f	3	97
7	4g	3	92
8	4h	3	95
9	4i	2	94
10 ^b	4j	20	95

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol des enaminoesters **3a-j** et 1% molaire du pré-catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ dans 5 ml de CH_2Cl_2 .

^b 2 % molaire du pré-catalyseur.



4a: Alkyl = Bn, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
4b: Alkyl = Bn, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$
4c: Alkyl = Bn, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$
4d: Alkyl = Bu, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
4e: Alkyl = Bu, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$
4f: Alkyl = Bu, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$
4g: Alkyl = *i*-Pr, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
4h: Alkyl = *i*-Pr, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$
4i: Alkyl = *i*-Pr, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$
4j: Alkyl = Bn, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$

Schéma 6

A l'issue de cette étude, il est clair que les conversions sont complètes et les rendements quantitatifs pour tous les β -enaminoesters *N*-alkyles substitués.

Il est également évident que les hydrogénations procèdent rapidement car les temps de réaction enregistrés n'excèdent pas les 3 heures, à l'exception de celui de l'enaminoester **3j**.

La faible réactivité de ce dernier est probablement due à la conjugaison entre la double liaison de l'énamine et le phényle en C-3.

4.1.2.1.3. Hydrogénation des β -enaminoesters *N*-aryles substitués

Nous avons poursuivi notre prospection en procédant à l'hydrogénation des β -enaminoesters *N*-aryles substitués. Le tableau 4.5 et le schéma 7 illustrent cette étude.

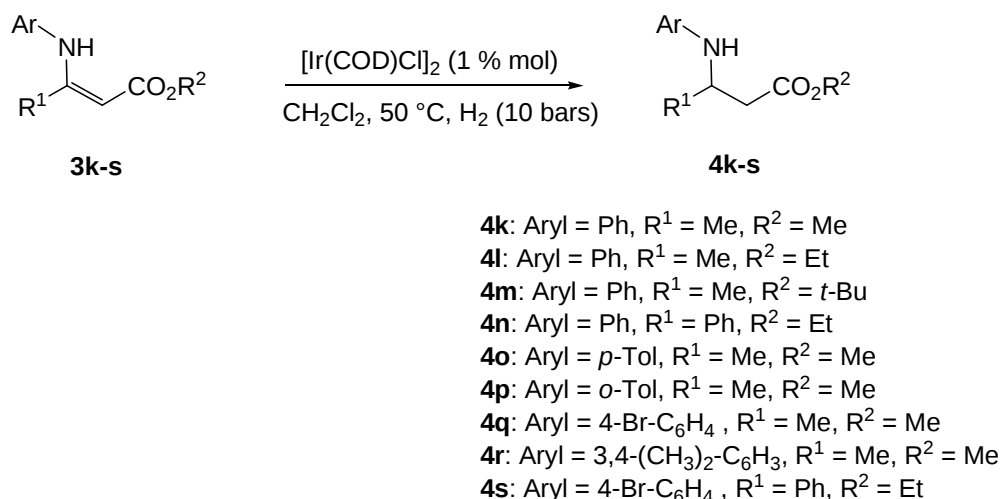


Schéma 7

Tableau 4.5: Hydrogénation des 3-*N*-aryl-enaminoesters **3k-3s** en présence du catalyseur **C4**^a

Entrée	Aminoester	Temps (h)	Rendement(%)
1	4k	18	96
2	4l	16	97
3	4m	16	98
4 ^b	4n	48	93
5	4o	4	98
6	4p	4	98
7	4q	2	97
8	4r	2	97
9	4s	2	98

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol des enaminoesters **3k-s** et 1% molaire du pré-catalyseur [Ir(COD)Cl]₂ dans 5 ml de CH₂Cl₂.

^b 2 % molaire du pré-catalyseur.

L'examen approfondi des tableaux 4.4 (entrée 10) et 4.5 (entrée 1-4) montre que les enaminoesters possédant un groupement phényle sur le carbone C3 ou sur l'atome d'azote sont moins réactifs : les processus d'hydrogénation inhérents sont beaucoup plus lents.

Visiblement, la nature du groupement sur le cycle aromatique et indépendamment de sa position, a une influence notable sur la réactivité. En effet, nous avons constaté que la présence d'un groupement inductif donneur (CH_3 en position ortho ou en para) ou d'un groupement mésomère donneur (Br) sur le phényle augmente nettement la réactivité de ces enaminoesters (Tableau 5, entrée 5-9). De même, la présence de 2 méthyles sur le phényle renforce encore plus cette réactivité (Tableau 5, entrée 8).

4.1.2.1.4. Hydrogénation des β -enaminoesters *N,N*-disubstitués

L'hydrogénation des enaminoesters *N,N*-disubstitués, menée dans les mêmes conditions que celle des enaminoesters *N*-substitués, semble conduire aux mêmes constats, à savoir une réaction plus lente dans le méthanol ou dans le THF. En effet, la conversion reste incomplète même après 16 heures de réaction. Néanmoins, nous notons que dans le dichlorométhane et après 4 heures de réaction, les aminoesters **4t** et **4u** sont isolés avec des rendements appréciables de 95 et 94%, respectivement (Schéma 8).

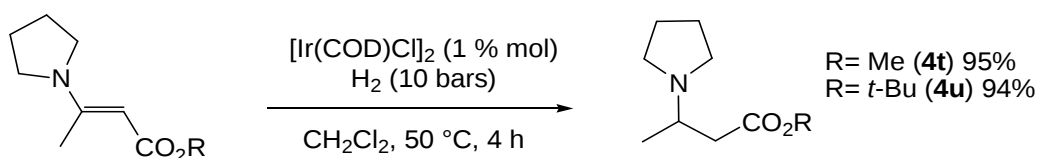


Schéma 8

A l'issue de cette étude, nous pouvons dire que la méthode d'hydrogénation que nous avons adoptée est aussi efficace sur les enaminoesters provenant de la condensation d'amine secondaire (**3t**, **3u**) que sur les enaminoesters *N*-substitués (**3a-s**).

De plus, les rendements sont quantitatifs et conséquents pour tous les substrats puisqu'ils dépassent les 90% après purification sur colonne chromatographique de gel de silice.

4.1.2.1.5. Mécanisme proposé pour l'hydrogénation en présence de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$

Le mécanisme d'hydrogénation des alcènes et des énamides a été largement étudié. Cependant, dans le cas de substrats plus particuliers, tels que les dérivés d'énamines, peu de travaux sont référencés sur l'étude du mécanisme de leur hydrogénation. Nous proposons ci-dessous un mécanisme pour l'hydrogénation catalytique des enaminoesters par le précurseur $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$.

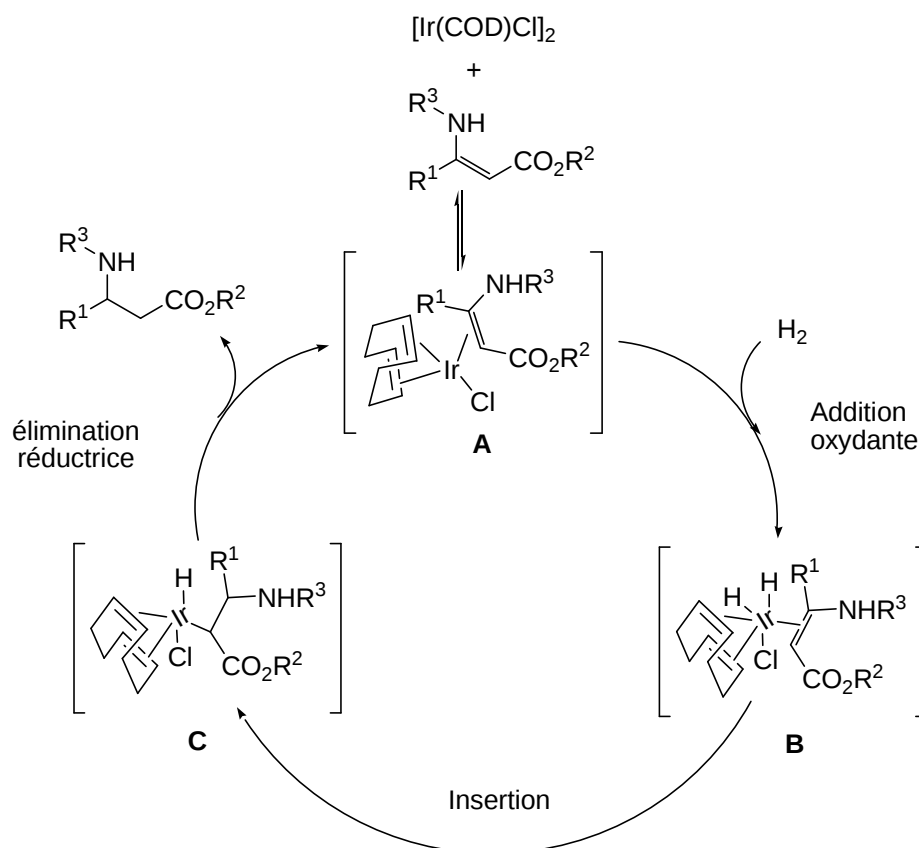


Schéma 9

La première étape représente la coordination du substrat sur le centre métallique, formant le complexe **A**. Celle-ci est suivie d'une addition oxydante de l'hydrogène sur l'intermédiaire **A**. Par la suite, une insertion de l'alcène dans la liaison Ir-Hydrogène va conduire à l'intermédiaire **C**. Enfin, l'élimination réductrice libèrera le β -aminoester et régénérera le catalyseur qui peut participer à un autre cycle catalytique.

4.1.2.2. Tentatives d'hydrogénation en version asymétrique

Après la validation de l'approche en version racémique, une approche énantiosélective en présence de complexes d'iridium chiraux a été engagée. Toutefois, peu d'exemples d'hydrogénation d'énamines sont décrits car ce type de molécules ne présentent pas les caractéristiques favorables à l'obtention d'une bonne énantiosélectivité ⁶.

4.1.2.2.1. Hydrogénation en présence du catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^1)]\text{BAr}_\text{F}$

Le premier test en hydrogénation asymétrique a été mené sur l'enaminoester **3a** en présence du complexe d'iridium **C5** ($[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^1]\text{BAr}_\text{F}$) possédant un ligand *P, N* chiral. La

découverte du contre-ion BAr_F {tetrakis [3,5-bis (trifluorométhyl) phenyl]borale} (Schéma 10) par Pflatz, a rendu les complexes d'iridium moins sujets à la désactivation qui peut avoir lieu avant l'hydrogénation complète des oléfines ⁷. Ces derniers sont plus actifs et stables à l'air et à l'humidité

La réaction est effectuée dans le méthanol. Bien que la conversion soit totale au bout de 16 heures, à 50°C et 10 bars, l'excès énantiomérique n'excède pas le 4%.

D'autres tests conduits dans le dichlorométhane ou dans le THF n'ont également pas permis l'amélioration de cette enantiosélectivité (Tableau 4.6).

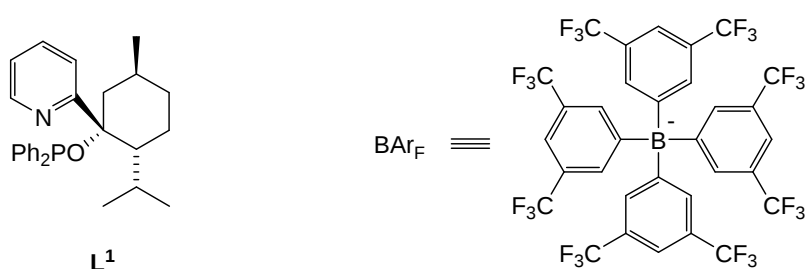


Schéma 10

Tableau 4.6: Hydrogénation du substrat **3a** en présence de $[(\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^1)\text{Cl})\text{BAr}_\text{F}]^a$

Entrée	Solvant	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	MeOH	99	4
2	CH_2Cl_2	99	3
3	THF	99	4

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, 1% mol de catalyseur dans 5 ml de solvant, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 16 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

^c Excès énantiomériques déterminés par HPLC munie d'une colonne chirale Chiracel OD-H

L'emploi du complexe **C5** dans l'hydrogénation d'un second enaminoester, en l'occurrence **3k**, a conduit à une conversion de 93% dans le dichlorométhane après 18 heures de réaction. Cependant, les excès énantiomériques enregistrés restent toujours aussi faibles et sont semblables à ceux obtenus précédemment avec l'enaminoester **3a** (Schéma 11).

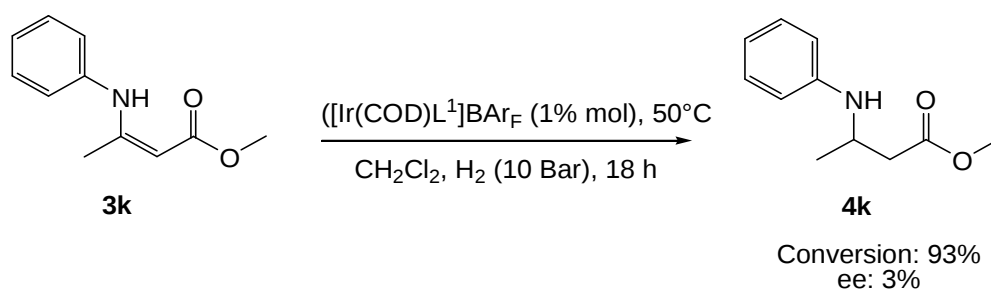


Schéma 11

Bien que le complexe **C5** ($[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^1]\text{BARF}$) ait conduit à de bonnes conversions des enaminoesters **3a** et **3k**, l'énantiosélectivité obtenue était toujours trop faible.

4.1.2.2.2. Hydrogénation en présence de catalyseurs possédant des ligands phosphoramidites

Dans une seconde étape, nous avons testé l'action de deux phosphoramidites (L^2 et L^3) sur l'hydrogénation de l'énaminoester **3a** (Schéma 12). Ces derniers ont été récemment introduits comme des ligands chiraux efficaces dans plusieurs réactions de catalyse asymétrique⁸. En effet, ces ligands monodentates présentent un bon comportement lors des hydrogénations de déhydroamino acides ou de β -acétamido- β -acrylates.

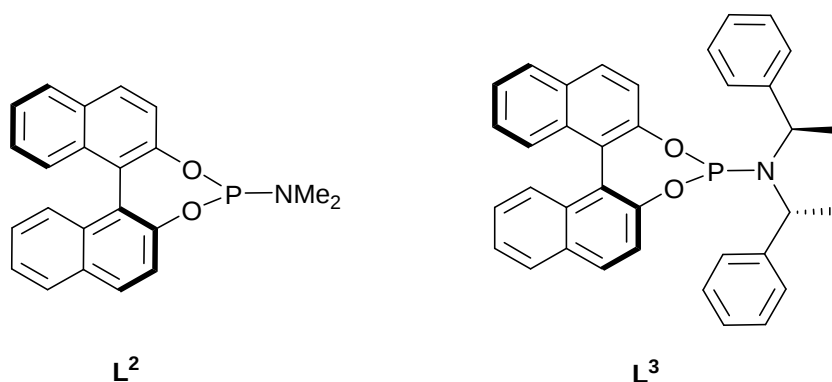


Schéma 12

4.1.2.2.2.1. Hydrogénation en présence du catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^2)\text{Cl}]$

La MonoPhos (L^2) est un ligand très performant en hydrogénation énantiosélective des liaisons $\text{C}=\text{C}$ et $\text{C}=\text{X}$ ⁸. De plus, sa synthèse est extrêmement aisée puisque la MonoPhos est obtenue quantitativement en une unique étape à partir de Binol chiral et de HMPT. Le

complexe **C6** renfermant cette entité a été testé en premier pour l'hydrogénation des enaminoesters **3a** et **3k** (Tableau 4.7).

Tableau 4.7: Hydrogénations en présence du catalyseur **C6** ($[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^2)\text{Cl}]$)^a

Entrée	Enaminoester	P _(H₂) (Bars)	Temps (h)	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	3a	10	16	35	5
2 ^d	3a	10	16	12	4
3	3a	20	16	95	4
4	3k	10	18	98	5

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol d'enaminoester, 1% mol de catalyseur dans 5 ml de THF, sous une température de 50 °C.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

^c Excès énantiomériques déterminés par HPLC munie d'une colonne chirale Chiracel OD-H.

^d Hydrogénation effectuée dans le dichlorométhane.

D'une manière inattendue, le complexe $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^2)\text{Cl}]$ s'est avéré plus réactif sur l'enaminoester **3k** que sur le composé **3a** même si les excès énantiomériques obtenus avec les deux substrats restent extrêmement faibles.

4.1.2.2.2. Hydrogénation en présence du catalyseur **C7** $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^3)\text{Cl}]$

Avant d'entreprendre l'emploi du complexe **C7** dans l'hydrogénation, il était nécessaire d'optimiser les conditions réactionnelles. Pour cela, nous avons réalisé une série de tests avec différents solvants (MeOH, THF, CH₂Cl₂, i-PrOH, toluène et EtOAc). Ces essais ont été effectués sous diverses pressions (10, 20, 30 bars) et à différentes températures (40, 50, 60 et 70 °C). Les tableaux 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 et 4.12 rapportent l'essentiel de cette étude.

Tableau 4.8 : Effet du temps de réaction^a

Entrée	Temps (h)	Conversion ^b (%)
1	6	10
2	14	29
3	16	30
4	24	30

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol de substrat **3a**, 1% mol de catalyseur dans 5 mL de THF, sous une pression d'hydrogène de 10 bars et une température de 50 °C.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Tableau 4.9: Effet du solvant ^a

Entrée	Solvant	Conversion ^b (%)
1	MeOH	18
2	THF	30
3	CH ₂ Cl ₂	10
4	iprOH	27
5	Toluène	0
6	EtOAc	0

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol de substrat **3a**, 1% mol de catalyseur dans 5 ml de solvant, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 16 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Tableau 4.10: Effet de la quantité du catalyseur ^a

Entrée	Quantité du catalyseur (%mol)	Conversion ^b (%)
1	1	30
2	2	64
3	3	64

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol de substrat **3a**, 5 mL de THF, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 16h.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Tableau 4.11: Effet de la pression ^a

Entrée	P _(H₂) (Bars)	Conversion ^b (%)
1	10	30
2	20	35
3	30	50

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol de substrat **3a**, 1% mol de catalyseur dans 5 mL de THF, sous une température de 50 °C et un temps de réaction de 16h.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Tableau 4.12: Effet de la température ^a

Entrée	T (°C)	Conversion ^b (%)
1	40	24
2	50	50
3	60	82
4	70	100

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol de substrat **3a**, 1% mol de catalyseur dans 5 mL de THF, sous une pression d'hydrogène de 30 bars et un temps de réaction de 16h.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

L'examen minutieux des tableaux ci-dessus, permet d'avancer qu'en présence de 1 % molaire de catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^3\text{Cl}]$, l'aminoester **4a** est quantitativement obtenu à 70 °C, dans le THF et sous une pression d'hydrogène de 30 bars. Cependant, les excès énantiomériques sont faibles puisqu'ils ne dépassent pas les 5%. Une augmentation de la conversion est néanmoins observée lors de l'ajout de 5% molaire de I_2 (60% avec I_2 contre 32% sans, à 50°C et 10 bars). De même, l'énantiosélectivité s'est légèrement améliorée (12% ee) (Tableau 4.13).

L'adjonction d'une quantité catalytique d'iode (I_2) a été introduite comme une méthode permettant d'augmenter la conversion et l'énantiosélectivité lors des hydrogénations en présence de catalyseurs d'iridium(I) ⁹. Le rôle de I_2 consiste à oxyder l'ion Ir(I) en Ir(III), espèce qui s'est avérée efficace pour l'hydrogénation des dérivés d'imines ¹⁰.

Tableau 4.13^a : Hydrogénation en présence du catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}^3)\text{Cl}]$

Entrée	Ajout (%mol)	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	Sans ajout	32	4
2	I_2 (5% mol)	60	12
3	NH_4OAc (5% mol)	15	2

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, 1% mol de catalyseur dans 5 ml de THF, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 16 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

^c Excès énantiomériques déterminés par HPLC munie d'une colonne chirale Chiracel OD-H

Pour compléter l'exploration de l'activité catalytique du complexe **C7**, l'étude a été étendue à l'enaminoester **3k** (Schéma 13). Ce dernier s'est révélé plus efficace pour l'hydrogénation de l'enaminoester **3k** que pour celle du substrat **3a**. Alors qu'une conversion de 32% est obtenue avec l'enaminoester **3a** après 16 heures de réaction, la même quantité de catalyseur est suffisante pour hydrogéner 95% de l'enaminoester **3k** au bout de 18 heures. Quant à l'excès énantiomérique, il reste malencontreusement trop faible quel que soit le système étudié.

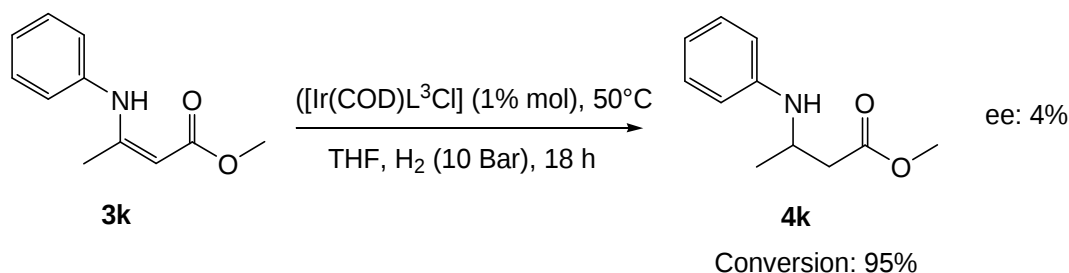


Schéma 13

A l'issue de cette étude, il devient clair que même si les résultats obtenus avec le précurseur $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^3\text{Cl}]$ sont encourageants, ils restent cependant modestes puisque tous les excès énantiomériques enregistrés sont faibles.

4.1.2.2.3. Hydrogénation en présence d'un catalyseur possédant un ligand phosphine-oxazoline

Les ligands de type phosphine-oxazoline (PHOX), décrits initialement par Pfaltz et Helmchen, ont montré leur efficacité en catalyse énantiosélective ¹¹. Nous avons alors souhaité apporter notre contribution en explorant l'action d'un complexe d'iridium à base d'un ligand chiral phosphine-oxazoline ($[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^4]\text{BAr}_\text{F}$) sur l'hydrogénation d'enaminoesters. Ces essais ont été effectués dans différents solvants, à 50 °C et sous une pression d'hydrogène de 10 bars (Tableau 4.14).

Tableau 4.14 : Hydrogénations en présence du catalyseur **C8** $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^4]\text{BAr}_\text{F}$ ^a

Entrée	Enaminoester	Solvant	Temps (h)	Conversion (%) ^b	ee (%) ^c
1	3a	THF	18	95	5
2	3a	CH_2Cl_2	18	99	6
3	3a	MeOH	18	71	3
4	3a	EtOH	18	66	2
5	3a	DMC	18	85	4
6	3k	THF	24	94	4
7	3k	CH_2Cl_2	24	99	7
8	3k	EtOH	24	10	3
9	3k	DMC	24	80	3

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol d'enaminoester, 1% mol de catalyseur dans 5 ml de solvant, sous une pression de 10 bars et une température de 50 °C.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

^c Excès énantiomériques déterminés par HPLC munie d'une colonne chirale Chiracel OD-H

Nous constatons que les solvants peu polluants, en l'occurrence l'éthanol et le diméthyle carbonate (DMC) ont conduit à une conversion partielle. Toutefois, ce résultat reste très encourageant puisqu'il ouvre de nouvelles perspectives pour une chimie verte.

D'autre part, si les hydrogénations sont quasi totales dans le dichlorométhane et dans le tétrahydrofurane (Tableau 4.14, entrées 1, 2, 6 et 7), les excès énantiomériques eux, sont faibles.

4.1.2.2.4. Hydrogénation en présence d'un catalyseur possédant un ligand bipyridine

Le complexe $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BiMepyr})]\text{BAR}_\text{F}$ (**C9**) représente la famille des précurseurs possédant un ligand *N, N* telle la pyridine. Sa performance catalytique dans le processus d'hydrogénation a été explorée en présence des enaminoesters **3a** et **3k** (Tableau 4.15).

Tableau 4.15: Hydrogénations en présence du catalyseur **C9** $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BiMepyr})]\text{BAR}_\text{F}$ ^a

Entrée	Enaminoester	Temps (h)	Conversion (%) ^b	ee (%)
1	3a	16	41	n.d
2	3k	18	51	n.d

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol d'enaminoester, 1% mol de catalyseur dans 5 ml de CH_2Cl_2 , sous une pression de 10 bars et une température de 50 °C.

^b Conversions déterminées par analyse RMN^1H du brut réactionnel.

A l'inverse des complexes **C6**, **C7** et **C8**, le complexe **C9** semble moins performant puisqu'il a conduit à des conversions n'excédant pas les 51%.

Conclusion

Dans cette première partie de notre recherche, nous avons mis au point une méthode générale permettant la synthèse d'un grand nombre de β -aminoesters *N*-substitués et *N,N*-disubstitués par hydrogénation catalytique de β -enaminoesters *N*-substitués et *N,N*-disubstitués¹². Les précurseurs d'iridium testés ont prouvé, pour certains, leur efficacité.

Toutes les réactions ont été réalisées dans des conditions douces et bien que les rendements soient satisfaisants en version asymétrique, les excès énantiomériques sont très modestes.

Une perspective consiste à continuer à développer cette procédure.

4.1.3. Hydrogénation en présence de catalyseurs de ruthénium

Introduction

Les imines et les dérivés portant le groupement fonctionnel $\text{C}=\text{N}$ ont quelques particularités chimiques qui font que leur réduction soit plus complexe que celle des composés carbonylés et des oléfines. Les composés $\text{C}=\text{N}$ sont souvent sensibles à l'hydrolyse

et existent sous la forme d'isomères syn/anti. De la même manière, leurs tautomères enamines peuvent créer des problèmes similaires comme il a été démontré pour l'hydrogénation des imines et des oximes ¹³.

Les groupements *N*-substitués sur les dérivés d'imines ont plus d'influence sur les propriétés (basicité, potentiel de réduction,...etc.) que ceux portés par l'atome de carbone. A titre d'exemple, nous pouvons citer le catalyseur Ti-ebthi (ebthi= éthylènebis(tetrahydroindenyle)) qui s'est révélé performant dans l'hydrogénation des *N*-alkylimines mais inerte dans celle des *N*-arylimines ¹⁴. D'autre part, les catalyseurs d'iridium montrent une grande énantiosélectivité dans l'hydrogénation des quinoxalines et des *N*-arylimine, mais les excès énantiomériques obtenus sur les *N*-alkylimines sont faibles ¹⁵. Les oximes et autres dérivés C=N-X montrent des variations encore plus accentuées dans leurs réactivités ¹⁶.

Ces mêmes caractéristiques des imines ont été également observées sur les β -enaminoesters *N*-substitués. En effet, avec un dérivé contenant un groupement acétyle porté par l'atome d'azote et en présence de catalyseurs de rhodium, la réaction d'hydrogénation se produit au bout d'une heure sous une pression réduite d'hydrogène, mais aucune réaction n'est décelée avec les dérivés *N*-alkyl substitués.

Sur cette base et après avoir développé une méthode générale d'hydrogénation des enaminoesters en présence de catalyseurs d'iridium, nous avons entrepris dans cette deuxième partie, d'appliquer la même stratégie en présence de complexes de ruthénium.

4.1.3.1. Résultats et discussions en version racémique

4.1.3.1.1. Test préliminaires

Dans les premières tentatives d'hydrogénation, nous avons sélectionné le composé 3-(benzylamino)but-2-énoate (**3a**) comme substrat test.

Aucune réactivité n'a été observée (Tableau 4.16) quelques soient les conditions opératoires adoptées (complexes de rhodium tel que le [Rh(dppe)(cod)]BF₄ ou les complexes de ruthénium comme le [Ru(dppe)(*p*-cymène)Cl]Cl ou le Ru(PPh₃)₂CpCl, pression d'hydrogène, solvant...). L'ajout de 10% molaire de K₂CO₃ au mélange réactionnel n'a aucunement amélioré cette dernière.

Tableau 4.16: Hydrogénations en présence de catalyseur de ruthénium ^a

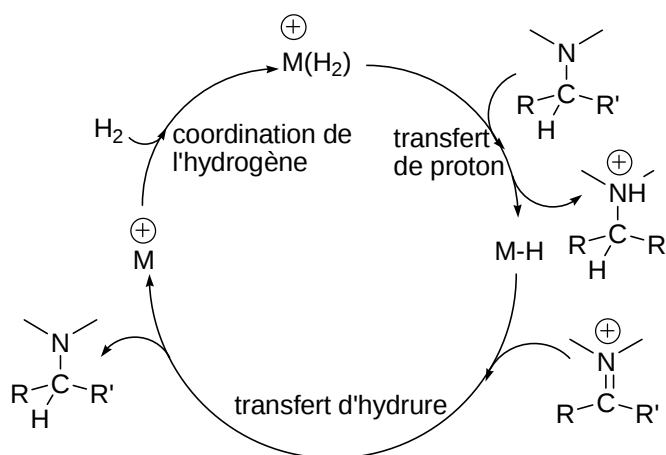
Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps (h)	Conversion
1	Ru(PPh ₃) ₂ CpCl (C10)	MeOH	16	Aucune
2	Ru(PPh ₃) ₂ CpCl (C10)	CH ₂ Cl ₂	16	Aucune
3	Ru(PPh ₃) ₂ CpCl (C10)	TFE	16	Aucune
4 ^b	Ru(PPh ₃) ₂ CpCl (C10)	TFE	16	Aucune
5	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl(C15)	MeOH	16	Aucune
6	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl(C15)	CH ₂ Cl ₂	16	Aucune
7	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl(C15)	TFE	16	Aucune
8 ^b	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl(C15)	TFE	16	Aucune

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, 1% molaire de catalyseur, 10% de K₂CO₃, sous 10 bars de H₂ et 50°C.

^b 20 Bars de H₂.

Norton avait précédemment reporté l'hydrogénation des iminiums en présence des complexes Ru(diphosphine)CpH sous de faibles pressions d'hydrogène ¹⁷.

Dans le mécanisme proposé (Schéma 14), l'hydruire de ruthénium réduit l'iminium en transférant l'hydruire et en libérant l'amine. Le dihydrogène peut donc se coordonner au Ru⁺ et donner l'intermédiaire [Ru(H₂)]⁺. La déprotonation peut régénérer le catalyseur et libérer le sel d'ammonium.

**Schéma 14**

Nous nous sommes inspirés de ce résultat pour supposer qu'en milieu acide, les β -enaminoesters *N*-substitués pouvaient être, dans une première étape, protonés et isomérisés en sels d'iminiums (Schéma 15). Ils sont ensuite réduits en présence d'hydruire de ruthénium.

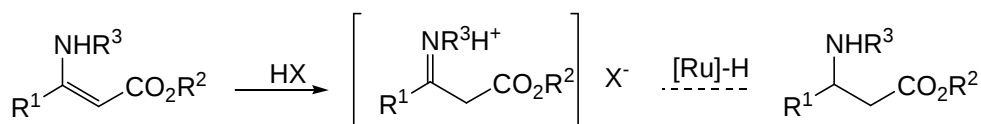


Schéma 15

Un mécanisme similaire a été proposé par le groupe Merck dans leur étude sur l'hydrogénation de β -enaminoesters non protégés en présence de complexes de rhodium ¹⁸.

Pour valider cette approche, nous avons isolé un complexe d'hydruure de ruthénium et un sel d'ammonium. En suivant la procédure décrite par Demersemanet *et al.* ¹⁹, le complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpH}]$ (**C11**) est obtenu sous reflux de méthanol avec un rendement de 96% à partir du $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}]$ (**C10**) et en présence de 1.1 équivalent de K_2CO_3 . Quant au sel d'ammonium, il est généré, *in situ*, en ajoutant 1 équiv de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ à une solution d'éther contenant l'énaminoester **3a**.

La réduction du composé **3a** en aminoester **4a** est obtenue en présence de 2% molaire du complexe **C11** dans le THF à 50 °C et sous une pression d'hydrogène de 10 bars. Bien que la conversion soit modeste au bout de 50 heures (61%, Schéma 16), ce résultat reste très prometteur.

Il est important de souligner que l'adjonction d'un acide au milieu réactionnel était nécessaire pour activer l'hydrogénation.

D'autre part, nous avons relevé que dans un solvant protique tel que le méthanol, le sel d'ammonium subissait également l'hydrogénation et conduisait à l'aminoester correspondant, mais le produit déprotégé résultant de l'hydrogénolyse du groupement benzyle est également obtenu (methyl 3-aminobutanoate).

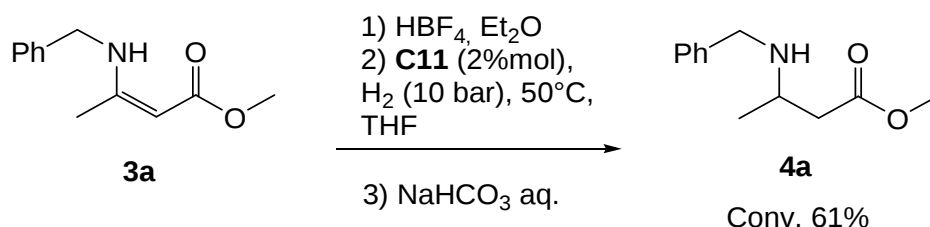


Schéma 16

Dans le mécanisme proposé par Norton (Schéma 14), un intermédiaire cationique peut être inclus dans le cycle catalytique. L'utilisation de complexes cationiques de ruthénium s'imposa

par conséquent, d'autant plus que ces derniers sont plus stables et plus faciles à manipuler que les hydrures correspondants.

Dans ce contexte, nous avons synthétisé deux complexes cationiques de ruthénium possédant soit un ligand tétrahydrofurane (**C12**) soit un acétonitrile (**C13**) en présence d'un équivalent de tétrafluoroborate d'argent à température ambiante. Ces complexes ont été isolés avec des rendements quantitatifs puis testés en hydrogénation (Tableau 4.17).

Tableau 4.17: Hydrogénation du méthyl β -benzylaminoacrylate protoné ^a

Entrée	Catalyseur	Temps (h)	Conversion (%) ^b
1	C11	50	61
2	C12	16	42
3	C13	50	2
4 ^c	C10	2	50 ^f
5 ^d	C10	2	50
6 ^d	C10	4	65
7 ^e	C10	2	80
8	C10	2	76

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, 0,5 mmol de HBF_4 et 2% molaire du catalyseur de ruthénium dans 5 ml de THF à 50 °C sous 10 bars de H_2 .

^b Conversions déterminées par analyse RMN^1H du brut réactionnel.

^c 1% molaire du catalyseur dans le méthanol.

^d 2% molaire du catalyseur dans le méthanol.

^e 1% molaire du catalyseur dans le méthanol sous 20 bars de H_2 .

^f La débenzylation est observée

L'examen de ce tableau permet de noter les observations suivantes:

- ✓ Une conversion de 42 % est obtenue après seulement 16 heures avec le complexe cationique **C12** contre 61 % en 50 heures avec le complexe **C11**.
- ✓ Aucune conversion notable n'est observée même après 50 heures de réaction en utilisant le complexe **C13**. L'absence de réactivité peut être expliquée par la forte coordination du ligand acétonitrile au centre métallique, empêchant ainsi la coordination de l'hydrogène et la formation de l'hydrure.

Ces résultats ont permis de valider notre hypothèse de départ basée sur la réduction des sels d'ammonium. Cependant, il est à noter que malgré la forte réactivité observée avec le complexe **C12**, ce dernier se dégradait rapidement c'est pourquoi nous avons opté pour son remplacement par le catalyseur **C10**, un complexe stable à l'air et insensible à l'humidité et qui donne des résultats très satisfaisants. En effet, en présence du complexe **C10**, la

formation du β -aminoester **4a** est enregistrée dans différents solvants (méthanol, THF, ...) et est accompagnée parfois par la formation du dérivé débenzylé lorsque la réaction est conduite dans le méthanol (Tableau 4.17). De même, l'hydrogénation du substrat **3a** est également meilleure et plus rapide.

4.1.3.1.2. Hydrogénation en présence de complexes ruthénium-arène

Les complexes ruthénium-arène forment une famille de composés organométalliques très intéressante. Depuis quelques années, l'étude de leurs structures, de leurs propriétés et surtout leur potentiel catalytique connaissent un essor considérable. La stabilité du fragment arène-ruthénium est une caractéristique remarquable de ces complexes. Ainsi, les précurseurs Ru-arène sont des catalyseurs bien connus pour leur action sur la réduction des dérivés carbonylés²⁰. Ils pourraient donc être aussi actifs dans l'hydrogénation des dérivés d'ammonium¹⁷. Partant de cette hypothèse, nous avons examiné l'activité catalytique de plusieurs complexes de type ruthénium-arène sur l'hydrogénation du substrat **3a** (Schéma 17 et Tableau 4.18).

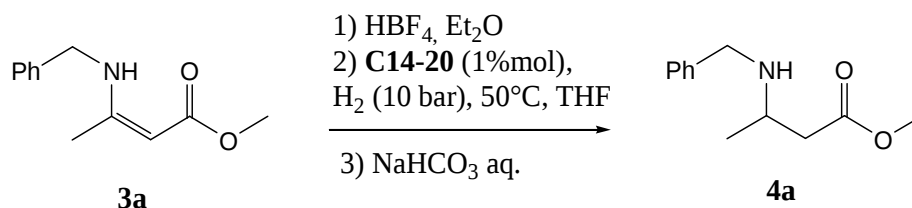


Schéma 17

Tableau 4.18: Hydrogénation du méthyl β -benzylaminoacrylate protoné avec différents catalyseurs ruthénium-arène^a

Entrée	Catalyseur	temps (h)	conversion (%) ^b
1	[Ru(bipy)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl C14	16	0
2	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl C15	2	22
3	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl C15	4	33
4 ^c	[Ru(dppp)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl C16	4	39
5 ^c	[Ru(dppb)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl C17	4	46
6	Ru(PMe ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C18	4	58
7	Ru(P(OMe) ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C19	4	48
8	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	2	78
9	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	4	85
10	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	6	96

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, 0,5 mmol de HBF₄ et 1% molaire du catalyseur de ruthénium **C14-20** dans 5 ml de THF sous 10 bars de H₂ et 50 °C.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel. ^c une seule phosphine est coordonnée au ruthénium.

Le premier essai réalisé avec le complexe bidentate [Ru(bipy)(*p*-cymène)Cl]Cl (**C14**), dans du THF à 50 °C et sous 10 bars d'hydrogène, a été infructueux puisqu'aucune réaction n'est observée. En revanche, l'utilisation de complexes à base de ligands phosphines a conduit à de meilleures conversions (Tableau 4.18, entrées 2-10).

Dans les mêmes conditions opératoires, des conversions modestes (jusqu'à 46%) sont obtenues avec des complexes à base des ligands bidentates de type dppe, dppp et dppb.

De ces tests, il ressort encore que l'utilisation des ligands monodentates PMe₃ et P(OMe)₃ améliore la réactivité puisque des conversions respectives de 58% et 48%, ont été observées (Tableau 4.18, entrée 6-7).

Finalement, le complexe neutre **C20** contenant la monophosphine PPh₃ produit les meilleurs résultats, puisque l'hydrogénation de l'énaminoester **3a** en présence de ce précurseur produit l'aminoester **4a** avec une conversion de 78 % en 2 heures (Tableau 4.18, entrée 8) et une conversion presque totale au bout de 6 heures (Tableau 4.18, entrée 10).

4.1.3.1.2.1. Optimisation des conditions opératoires

Afin de valider l'emploi des complexes de ruthénium dans l'hydrogénation des enaminoesters, nous nous devons d'optimiser les facteurs influents sur la réactivité de ces composés. Pour cela, plusieurs paramètres sont examinés, à savoir le solvant, la pression et la température, ainsi que l'effet du contre-ion du sel d'ammonium.

4.1.3.1.2.1.1. Effet du solvant sur la réactivité

Pour tester l'effet du solvant sur la réactivité, l'hydrogénation de l'énaminoester **3a** est menée dans quelques solvants usuels tout en maintenant les autres paramètres réactionnels constants (Tableau 4.19).

Tableau 4.19: Effet du solvant sur l'hydrogénation du méthyl β -benzylaminoacrylate protoné avec le complexe **C20**^a

Entrée	Catalyseur	Solvant	Conversion (%) ^b
1	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	MeOH	56% du produit débenzylé
2	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	CH ₂ Cl ₂	68
3	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	THF	96
4	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	iprOH	29% avec débenzylation
5	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	Toluène	0

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol de l'énaminoester **3a**, 0,5 mmol de HBF₄, 1% molaire du catalyseur **C20** dans 5 ml de solvant, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 6 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Ces tests ont permis de mettre en évidence que:

- ✓ La meilleure réactivité est enregistrée lors de l'emploi de THF (Tableau 4.19, entrée 3).
- ✓ L'utilisation du dichlorométhane active raisonnablement la réaction, mais ne permet pas d'atteindre une conversion quasi totale.
- ✓ Les alcools comme le méthanol ou l'*isopropanol* conduisent préférentiellement à la formation du produit débenzylé.
- ✓ Aucune conversion n'est observée lorsque la réaction est conduite dans le toluène.

4.1.3.1.2.1.2. Effet de la pression et de la température sur la réactivité

L'influence de la température et de la pression sur le processus catalytique a également été examinée. Les résultats de cette étude sont rapportés dans le tableau 4.20.

A la lecture de ce tableau, il ressort qu'une augmentation de la pression et/ou de la température améliore sensiblement le processus catalytique. En effet, en réduisant la pression de moitié, la conversion chute de moitié (Tableau 4.20, entrée 2). Quant à la température, elle a un effet crucial sur la réactivité, puisqu'à 25°C, la conversion n'est que de 18% contre 78% à 50°C. (Tableau 4.20, entrée 1-3).

Tableau 4.20: Effet de la pression et de la température sur l'hydrogénation du méthyl β -benzylaminoacrylate protoné avec le complexe **C20**^a

Entrée	Catalyseur	Température (°C)	P(H ₂) (bar)	Conversion (%) ^b
1	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	50	10	78
2	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	50	5	39
3	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂ C20	25	10	18

^a Hydrogénations effectuées en 2 heures, avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, 0,5 mmol de HBF₄ et 1% molaire du catalyseur **C20** dans 5 ml de THF.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

4.1.3.1.2.1.3. Effet du contre-ion du sel d'ammonium sur la réactivité

Un autre paramètre qui nous a semblé tout aussi important est l'effet de la nature du contre ion du sel d'ammonium sur l'hydrogénation du méthyl β -benzylaminoacrylate protoné. A cet effet, plusieurs acides ont été testés (Tableau 4.21).

Tableau 4.21: Influence du contre-ion du sel d'ammonium sur l'hydrogénation du méthyl β -benzylaminoacrylate avec le complexe **C20** ^a

Entrée	Catalyseur	Acide	Conversion (%) ^b
1	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂	Acide tétrafluoroborique (HBF ₄)	78
2	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂	Acide triflique (CF ₃ SO ₃ H)	11
3	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂	Acide méthanesulfonique (CH ₃ SO ₃ H)	8
4	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂	Acide benzoïque (C ₆ H ₅ CO ₂ H)	2
5	Ru(PPh ₃)(<i>p</i> -cymène)Cl ₂	Acide phénylphosphonique (C ₆ H ₅ PO(OH) ₂)	14

^a Hydrogénations effectuées en 2 heures, avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, 0,5 mmol d'acide et 1% molaire du catalyseur **C20** dans 5 ml de THF, à 50°C et 10 bars de H₂.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Cette étude met en exergue l'influence cruciale du contre-ion du sel d'ammonium sur l'efficacité du système catalytique. En effet, alors que 78% sont obtenus avec le contre-ion tétrafluoroborate (BF₄⁻), des conversions beaucoup plus faibles ou quasi inexistantes sont observées avec d'autres contre-ions (Tableau 4.21, entrées 2-5).

Ces constats nous laissent penser que la différence de réactivité est apparemment liée à la présence d'un contre-ion non-coordinant. Des études antérieures ont montré que l'ion triflate (CF₃SO₃⁻) peut se lier par son atome d'oxygène ²¹. En outre le BF₄⁻ est connu pour être hydrolysable en donnant des oxydes de bore ²². L'influence du contre-ion a également été étudiée par Pregosin *et al.* ²³ en 2004 dans le cas des complexes cationiques du rhodium(I) du type [Rh(1,5-COD){Biphemp}][X]. L'auteur a conclu que les contre-ions non coordinants conduisent à de meilleures réactivités.

4.1.3.1.2.2. Généralisation du système catalytique à d'autres β -enaminoesters

Après optimisation du système catalytique, son efficacité et la possibilité de généralisation de son emploi dans l'hydrogénation d'autres β -enaminoesters ont été examinées (Schéma 18 et Tableau 4.22).

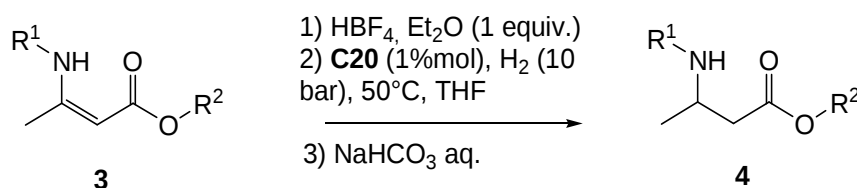
**Schéma 18**

Tableau 4.22: Hydrogénation des β -aminocrylates *N*-substitués ^a

Entrée	R ¹	R ²	Aminoester	temps (h)	rendement (%) ^b
1	Bn	Me	4a	6	95
2	Bn	Et	4b	6	95
3	Ph	Me	4k	12	98
4	Ph	Et	4l	12	97
5	Ph	<i>t</i> -Bu	4m	12	97
6	Bu	Me	4d	16	95
7	<i>i</i> -Pr	Me	4g	12	95

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol de l'enaminoester, 0,5 mmol de HBF₄ et 1% molaire du catalyseur **C20** dans 5 ml de THF sous 10 bars de H₂ et 50 °C.

^b Rendements isolés après purification.

Dans toutes les réactions et indépendamment des groupements portés par l'atome d'azote (alkyle ou aryle), les temps d'hydrogénation sont généralement inférieurs à 16 heures. Les conversions sont complètes et les β -aminoesters correspondants sont isolés avec des rendements satisfaisants.

La comparaison de ces résultats à nos résultats antérieurs obtenus dans l'hydrogénation catalysée par le dimère d'iridium [Ir(COD)Cl]₂, montre clairement qu'avec le système catalytique sélectionné, aucune différence notable entre la réactivité des β -enaminoesters *N*-alkyle substitués et des *N*-aryle substitués, en terme de rendement et de vitesse de réaction, n'est décelée.

4.1.3.2. Tentatives d'hydrogénation en version asymétrique

Une fois l'efficacité du système catalytique Ru(PPh₃)(*p*-cymène)Cl₂ sur l'hydrogénation de différents β -enaminoesters mise à jour, nous avons essayé de développer une version asymétrique avec d'autres complexes chiraux de ruthénium.

4.1.3.2.1. Hydrogénation en présence du complexe [RuL⁴(*p*-cym)Cl]PF₆

Des hydrogénations ont été menées en présence du complexe **C21** [RuL⁴(*p*-cymène)Cl]PF₆, à base du ligand phosphineoxazoline (**L**⁴). Les résultats récoltés sont regroupés dans le tableau 4.23, ci-dessous.

Tableau 4.23 : Hydrogénation en présence du $[\text{RuL}^4(p\text{-cym})\text{Cl}]\text{PF}_6$ ^a

Entrée	Enaminoester	Solvant	Temps (h)	Conversion ^b (%)	ee (%)
1	3a	THF	18	89	n.d ^c
2	3a	CH_2Cl_2	18	99	n.d ^c
3	3a	EtOH	18	63	n.d ^c
4	3a	MeOH	18	16	n.d ^c
5	3a	DMC	18	78	n.d ^c
6	3k	THF	24	88	n.d ^c
7	3k	CH_2Cl_2	24	98	n.d ^c
8	3k	EtOH	24	72	n.d ^c
9	3k	MeOH	24	10	n.d ^c
10	3k	DMC	24	80	n.d ^c

^a Hydrogénations réalisées avec 0,5 mmol d'enaminoester, 1% mol de catalyseur dans 5 ml de solvant, sous une pression de 10 bars et une température de 50 °C.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel. ^c Non défini.

Bien que des conversions satisfaisantes aient été obtenues dans le tétrahydrofurane (Tableau 4.23, entrée 1 et 6), l'efficacité incomparable du solvant aprotique CH_2Cl_2 ne laisse aucun doute. Ce dernier a permis d'atteindre une conversion totale des enaminoesters **3a** et **3k** (Tableau 4.23, entrée 2 et 7).

D'autre part, il est important de signaler que l'emploi des solvants écologiques comme l'éthanol ou le diméthylcarbonate est également intéressant dans l'hydrogénation des β -enaminoesters lorsque cette réaction est catalysée par des complexes à base du ligand phosphine-oxazoline. D'autre part, nous notons que l'ajout de HBF_4 n'était pas nécessaire pour activer la cinétique de la réaction en présence du catalyseur $[\text{RuL}^4(p\text{-cym})\text{Cl}]\text{PF}_6$.

4.1.3.2.2. Hydrogénation en présence d'autres complexes chiraux de ruthénium

Pour une étude plus exhaustive, d'autres catalyseurs chiraux de ruthénium ont été testés en vue d'une hydrogénation asymétrique du β -enaminoester **3a** (Tableau 4.24).

Tableau 4.24 : Hydrogénation en présence de complexes chiraux de ruthénium ^a

Entrée	Catalyseur	Conversion (%) ^b	ee (%)
1	$[\text{Ru}(\text{L}^2)\text{Cp}^*(\text{ACN})_2]\text{PF}_6$	0	0
2	$[\text{Ru}(\text{S})-(\text{OMe-Biphep})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{SbF}_6$	38	7
3	$\text{Ru}((\text{S})\text{-Binap})\text{CpCl}$	0	0
4	$\text{Ru}((\text{S})-(\text{OMe-Biphep}))\text{CpCl}$	6	0

^a Hydrogénations effectuées avec 0,5 mmol de l'enaminoester **3a**, 1% molaire de catalyseur dans 5 ml de THF, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 18 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Les complexes utilisés ont montré leur limite dans l'activation du processus d'hydrogénation puisque les conversions sont modestes et les excès énantiomériques insignifiants (ne dépassent pas les 7%).

Conclusion

L'exploitation des complexes phosphorés de ruthénium comme catalyseurs potentiels nous a permis de mettre au point une méthode originale pour la synthèse, en milieu acide, de β -aminoesters *N*-substitués par hydrogénation catalytique de β -enaminoesters *N*-substitués. Le complexe $\text{Ru}(\text{PPh}_3)(p\text{-cymène})\text{Cl}_2$ a montré son efficacité dans l'hydrogénation du β -enaminoester **3a**. Après optimisation des conditions de réaction, le système catalytique a été généralisé à d'autres β -enaminoesters ²⁴.

4.2. Amination réductrice

Introduction

L'amination réductrice est une méthode de synthèse de dérivés d'amine, particulièrement intéressante du point de vue économique ²⁵. Se faisant en une étape, elle permet d'éviter la formation d'intermédiaires qui sont généralement instables et de réduire le temps de réaction, ainsi que le coût des produits. Plus précisément, cette méthode met en jeu une amine et un dérivé carbonyle en présence d'un réducteur. Dans le cas des amines primaires ou de l'ammoniac, l'amine s'additionne sur le dérivé carbonyle pour former une imine, qui est ensuite réduite en amine par le réducteur présent dans le milieu réactionnel (Schéma 19).

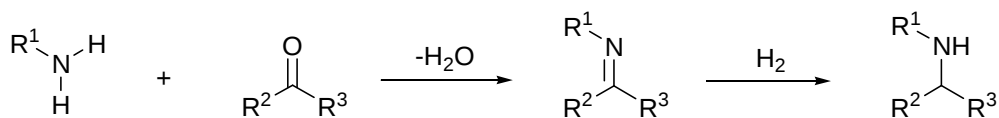


Schéma 19

Dans le cas des amines secondaires, l'intermédiaire formé est un iminium (Schéma 20).

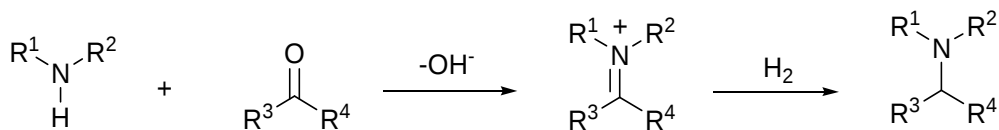


Schéma 20

Le réducteur a pour rôle de réduire sélectivement l'intermédiaire réactionnel en amine substituée sans réduire le réactif carbonyle en alcool correspondant.

En synthèse racémique, les réducteurs classiquement employés sont le dihydrogène associé à un métal de transition (Pd, Rh, Ir...) sous haute pression ou des hydrures (NaBH_3CN , $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, NaBH_4 ...) ²⁶. Cependant, peu d'exemples d'amination réductrice catalysée par des complexes de métaux de transition, ont été reportés dans la littérature ²⁷. De ce fait, elle demeure à nos jours une méthode très avantageuse de la chimie verte ²⁸.

En 1999, Blaser rapporta le premier exemple d'amination réductrice énantiosélective pour la synthèse du (S)-metolachlore, un herbicide très actif ²⁹. La réaction a été catalysée par le complexe Ir-Xyliphos, permettant d'obtenir le produit avec des excès énantiomériques atteignant les 78%.

Par la suite, Zhang *et al.* ont décrit l'amination réductrice de cétones aromatiques utilisant un complexe Ir-f-binaphane en présence de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ et I_2 . Cependant, ce catalyseur s'est avéré inefficace sur l'amination réductrice des cétones aliphatiques ³⁰.

Börner *et al.* rapportèrent l'amination réductrice des α -céto-acides en présence du complexe cationique Rh-Deguphos. De bons rendements ont été atteints, ainsi que d'excellents excès énantiomériques atteignant les 98% ³¹.

Deux années plus tard, Bunlaksananusorn et Rampf synthétisèrent des β -amino esters par amination réductrice de β -céto esters en présence de catalyseur Ru-(OMe-Biphep)Cl. De bons rendements ont été obtenus (entre 70% et 88%), ainsi que d'excellentes énantiosélectivités (jusqu'à 99% en ee) ³².

Ces travaux nous ont intimement convaincus de la possibilité de synthétiser les β -aminoesters par amination réductrice de β -cétoesters (voie B). C'est-à-dire mener la condensation de l'amine sur le β -cétoester et l'hydrogénation en une étape.

4.2.1. Amination réductrice en version racémique

Nous avons commencé par tester l'activité catalytique de deux complexes racémiques de ruthénium sur l'amination réductrice du méthyl acéto-acétate (**1a**) par la benzylamine (**2a**).

Pour ce faire, des conditions standards à savoir, une température de 50°C, une pression en hydrogène de 10 bars et un temps de réaction de 24 heures, ont été retenues.

Les aminations réductrices sont effectuées dans 3 solvants différents.

Les tableaux 4.25 et 4.26 résument cette étude.

Tableau 4.25: Amination réductrice du méthyl acéto-acétate en présence du $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$ ^a

Entrée	Catalyseur	solvant	Autre ajout	Résultat ^b
1	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	TFE	_____	Produits de départ
2	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	MeOH	_____	Produits de départ
3	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	CH_2Cl_2	_____	Produits de départ
4	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	MeOH	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5%), MgSO_4 (1éq)	Formation de l'enaminoester
5	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	TFE	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5%), MgSO_4 (1éq)	Formation de l'enaminoester
	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	CH_2Cl_2	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5%), MgSO_4 (1éq)	Formation de l'enaminoester
6	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	MeOH	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5%), tamis moléculaire	Formation de l'enaminoester
7	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	MeOH	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5%), MgSO_4 (1éq)	Formation de l'enaminoester
8	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	TFE	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5%), MgSO_4 (1éq)	Formation de l'enaminoester
8	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	CH_2Cl_2	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5%), MgSO_4 (1éq)	Formation de l'enaminoester
9	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	MeOH	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5%), tamis moléculaire	Formation de l'enaminoester

^a Réactions effectuées avec 0,5 mmol de chaque substrat, 1% de catalyseur, dans 5 ml de solvant, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 24 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN^1H du brut réactionnel.

Tableau 4.26: Amination réductrice du méthyl acéto-acétate en présence du [Ru(dppe)(*p*-cymène)Cl]Cl ^a

Entrée	Catalyseur	solvant	Autre ajout	Résultat ^b
10	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	TFE	_____	Produits de départ
11	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	MeOH	_____	Produits de départ
12	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	CH ₂ Cl ₂	_____	Produits de départ
13	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	MeOH	FeCl ₃ ·6H ₂ O (5%), MgSO ₄ (1éq)	Formation de l'enaminoester
14	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	TFE	FeCl ₃ ·6H ₂ O (5%), MgSO ₄ (1éq)	Formation de l'enaminoester
14	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	CH ₂ Cl ₂	FeCl ₃ ·6H ₂ O (5%), MgSO ₄ (1éq)	Formation de l'enaminoester
15	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	MeOH	FeCl ₃ ·6H ₂ O (5%), tamis moléculaire	Formation de l'enaminoester
16	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	MeOH	CeCl ₃ ·7H ₂ O (5%), MgSO ₄ (1éq)	Formation de l'enaminoester
17	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	TFE	CeCl ₃ ·7H ₂ O (5%), MgSO ₄ (1éq)	Formation de l'enaminoester
17	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	CH ₂ Cl ₂	CeCl ₃ ·7H ₂ O (5%), MgSO ₄ (1éq)	Formation de l'enaminoester
18	[Ru(dppe)(<i>p</i> -cymène)Cl]Cl	MeOH	CeCl ₃ ·7H ₂ O (5%), tamis moléculaire	Formation de l'enaminoester

^a Réactions effectuées avec 0,5 mmol de chaque substrat, 1% de catalyseur, dans 5 ml de solvant, sous une pression d'hydrogène de 10 bars, une température de 50 °C et un temps de réaction de 24 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Au vu des résultats reportés dans les tableaux précédents, nous constatons qu'aucune réactivité n'a été observée en présence de Ru(PPh₃)₂CpCl ou de [Ru(dppe)(*p*-cymène)Cl]Cl, indépendamment de la nature du solvant.

L'ajout de 5% molaire d'un acide de Lewis comme le FeCl₃·6H₂O ou le CeCl₃·7H₂O, n'a eu pour effet que la formation de l'intermédiaire réactionnel enaminoester.

Dans un second temps et pour remédier aux résultats négatifs précédents, nous avons décidé de préparer plusieurs sels d'ammonium, *in situ*, à partir de la benzylamine (Schéma 21). Pour cela, nous nous sommes basés sur les résultats obtenus en hydrogénation catalysée par les complexes de ruthénium en milieu acide ²⁴ et sur les travaux réalisés par le groupe Merck ¹⁸.

Les sels d'ammonium sont alors testés en amination réductrice du méthyl acéto-acétate (**1a**) (Tableau 4.27 et Schéma 22).

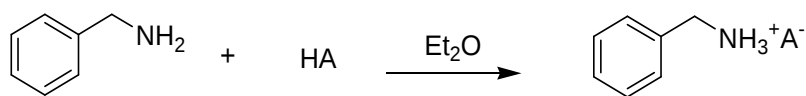
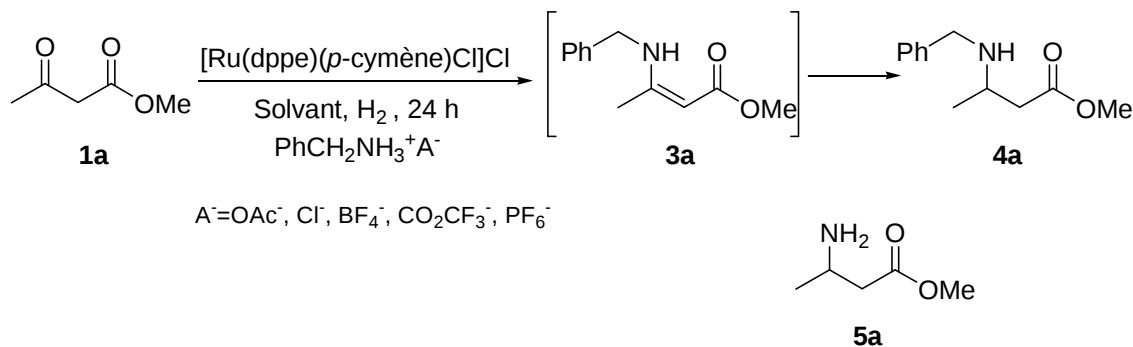


Schéma 21



produit de la débénylation de **4a**

Schéma 22

Tableau 4.27: Amination réductrice du méthyl acéto-acétate par les $BnNH_3^+ A^-$ ^a

Entrée	Sel d'ammonium	Solvan t	T (°C)	P_{H_2} (Bar)	Résultat ^b
1	$BnNH_3^+ OAc^-$	TFE	50	10	Formation de l'énaminoester
2	$BnNH_3^+ OAc^-$	MeOH	50	10	Formation de l'énaminoester
3	$BnNH_3^+ OAc^-$	CH_2Cl_2	50	10	Formation de l'énaminoester
4	$BnNH_3^+ OAc^-$	TFE	70	20	Formation de l'énaminoester
5	$BnNH_3^+ OAc^-$	MeOH	70	20	Formation de l'énaminoester
6	$BnNH_3^+ OAc^-$	CH_2Cl_2	70	20	Formation de l'énaminoester
7	$BnNH_3^+ Cl^-$	MeOH	50	10	50% aminoester débenzylé, 50% énaminester
8	$BnNH_3^+ BF_4^-$	MeOH	50	10	100% aminoester débenzylé
9	$BnNH_3^+ CO_2CF_3^-$	MeOH	50	10	34% aminoester débenzylé, 66% énaminester
10	$BnNH_3^+ PF_6^-$	MeOH	50	10	42% aminoester débenzylé, 58% énaminester

^a Réactions effectuées avec 0,5 mmol de chaque substrat, 0,5 mmol de $MgSO_4$, 1% de $[Ru(dppe)(p-cymène)Cl]Cl$, dans 5 ml de solvant. Le temps de réaction est de 24 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Cette étude met en avance l'efficacité du sel de tétrafluoroborate d'ammonium et ce, dans des conditions relativement douces. Le dérivé à base d'acétate d'ammonium, quant à lui, il a affiché une réactivité limitée lors de l'amination réductrice. En effet, au cours du processus, seul l'intermédiaire enaminoester est isolé; l'augmentation de la pression ou de la température n'a aucun effet notable sur la réaction.

Suite à cette étude et afin d'optimiser le choix du catalyseur pour l'amination réductrice, nous avons testé l'action de quelques complexes de ruthénium sur le méthyl acéto-acétate en présence de $\text{BnNH}_3^+\text{OAc}^-$ (Tableau 4.28).

Nous rappelons que ce dernier n'a pas pu être hydrogéné en présence de $[\text{Ru}(\text{dppe})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$ et que seul l'intermédiaire enaminoester est isolé (Tableau 4.26).

Tableau 4.28: Amination réductrice du méthyl acéto-acétate par le $\text{BnNH}_3^+\text{OAc}^-$ en présence d'autres catalyseurs de ruthénium ^a

Entrée	Catalyseur	Résultat ^b
1	$[\text{Ru}(\text{Binap})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$	Enaminoester
2	$[\text{Ru}(\text{Bipy})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$	Enaminoester
3	$[\text{Ru}(\text{Biphen})(p\text{-cymène})\text{Cl}]\text{Cl}$	10% en aminoester débenzylé, 90% en enaminoester
4	$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}$	Enaminoester
5	$\text{Ru}(\text{Binap})\text{CpCl}$	16% en aminoester débenzylé, 84% en enaminoester

^a Réactions effectuées avec 0,5 mmol de $\text{BnNH}_3^+\text{OAc}^-$, du céto ester et du MgSO_4 , 1% de catalyseur, dans 5 ml de MeOH . La température est fixée à 50°C et la pression à 10 bars. Le temps de réaction est de 24 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN^1H du brut réactionnel.

Le catalyseur $\text{Ru}(\text{Binap})\text{CpCl}$ semble être le plus performant (Tableau 4.28, entrée 5). Son utilisation dans l'amination réductrice du méthyl acéto-acétate par $\text{BnNH}_3^+\text{BF}_4^-$ dans le méthanol, a permis de réduire le temps de réaction. Celui-ci est passé de 24 heures à 16 heures (Schéma 23).

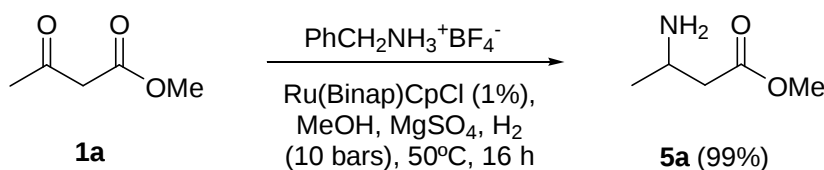


Schéma 23

4.2.2. Amination réductrice en version énantiosélective

Dans une ultime étape, nous avons testé l'amination réductrice du méthyl acéto-acétate par le $\text{BnNH}_3^+\text{BF}_4^-$ en présence de quelques catalyseurs chiraux de ruthénium. Malheureusement, les résultats obtenus sont peu concluants (Tableau 4.29).

Tableau 4.29: Amination réductrice du méthyl acéto-acétate par le $\text{BnNH}_3^+\text{BF}_4^-$ en présence de catalyseurs chiraux de ruthénium ^a

Entrée	Catalyseur	Conversion ^b (%)	ee (%)
1	$\text{Ru}((S)\text{-}(\text{Binap}))\text{CpCl}$	88	7
2	$\text{Ru}((S)\text{-}(\text{OMe-Biphep}))\text{CpCl}$	10	0
3	$[\text{Ru}((S)\text{-}(\text{OMe-Biphep}))(\textit{p}\text{-cymène})\text{Cl}]\text{SbF}_6$	21	5

^a Réactions effectuées avec 0,5 mmol de $\text{BnNH}_3^+\text{BF}_4^-$, du céto ester et du MgSO_4 , 1% de catalyseur, dans 5 ml de MeOH. La température est fixée à 50°C et la pression à 10 bars. Le temps de réaction est de 16 heures.

^b Conversions déterminées par analyse RMN¹H du brut réactionnel.

Conclusion

Nous avons montré la possibilité d'effectuer une réaction d'amination réductrice de β -cétoesters en version racémique qui a été étendue en version énantiosélective. Dans cette dernière, tous les essais ont été infructueux puisque les excès énantiomériques obtenus ne dépassaient pas les 7%. Néanmoins, nous restons optimistes quant à l'aboutissement du procédé en explorant plus profondément la question.

4.3. Partie expérimentale

4.3.1. Méthodes générales

Toutes les expériences de synthèse ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon. Tous les solvants sont fraîchement distillés avant leur utilisation. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées en utilisant un gel de silice EM Merck 60. Les spectres RMN ^1H (300,13 MHz), ^{13}C (75,03 MHz) ont été effectués sur un spectromètre Bruker 300 WB AM. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence pour la RMN du proton et du carbone 13 et sont exprimés en ppm (partie par million).

Les spectres de masse par impact électronique sont obtenus sur un Spectromètre de Masse Haute Résolution à double focalisation VARIAN MAT 311 (géométrie **BE** de NIER-JOHNSON inversée) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO de Rennes, France). L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission est de 300 μA et la tension d'accélération des ions est de 3000 V.

Les excès énantiomériques sont déterminés par chromatographie liquide haute pression (HPLC) sur un appareil Waters BreezeTM, muni d'une colonne Chiralcel[®] OD-H (0,46 cm $\times$ 25 cm)). La phase mobile est constituée d'un mélange hexane/isopropanol (99 : 1) et est éluée avec un débit de 1 ml.min⁻¹. La longueur d'onde du détecteur est fixée à 254 nm.

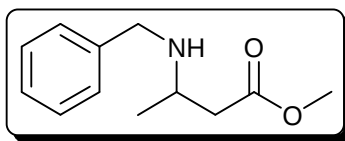
4.3.2. Procédure générale pour les hydrogénations

Les hydrogénations sont effectuées dans des autoclaves en acier inoxydable de 25 ml, équipés d'un manomètre à aiguille, d'un thermocouple et d'une purge pour gaz.

A 0,5 mmol de substrat, sont ajoutés sous atmosphère d'argon, 0,005 mmol de catalyseur et 5 ml de solvant distillé et préalablement dégazé. Après trois cycles vide/Argon, une pression d'hydrogène est alors introduite et l'autoclave est agité magnétiquement. Après dégazage et évaporation du solvant, la conversion est déterminée par analyse RMN du proton sur le mélange réactionnel brut. Le résidu est dilué dans l'éther, puis élué sur une colonne chromatographique de gel de silice pour la purification.

Les figures de 4.1 à 4.42 représentent les spectres RMN des différents β -enaminoesters et confirment la qualité pure des composés isolés.

➤ **Methyl 3-(benzylamino)butanoate (4a)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-(benzylamino)-but-2-énoate.

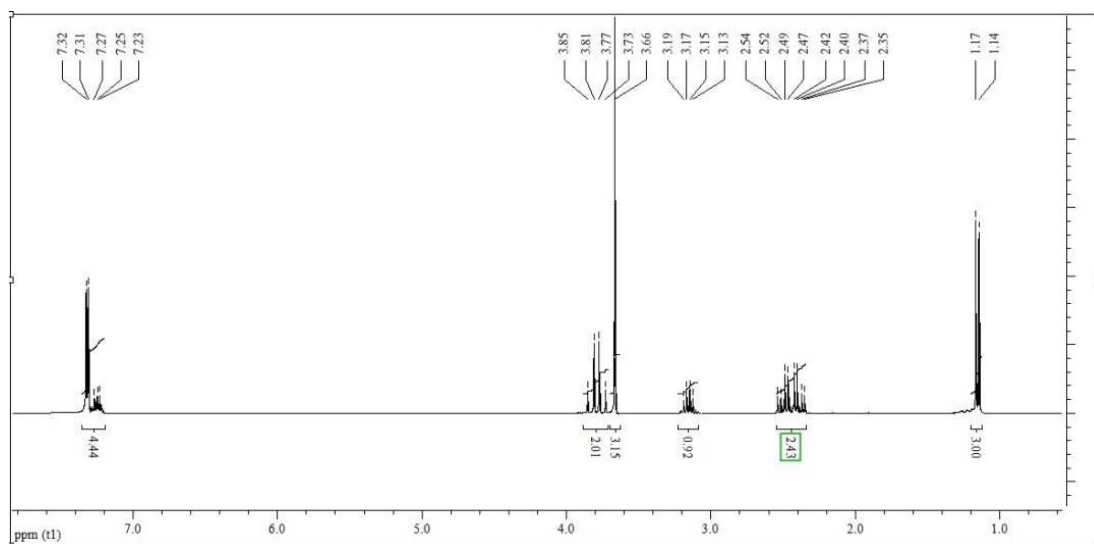


Figure 4.1: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4a**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.15 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.44 (ABX, $J_{\text{AB}}=15$ Hz, $J_{\text{AX}}=6$ Hz, $J_{\text{BX}}=6$ Hz, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.79 (AB, $J_{\text{AB}}=12$ Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H).

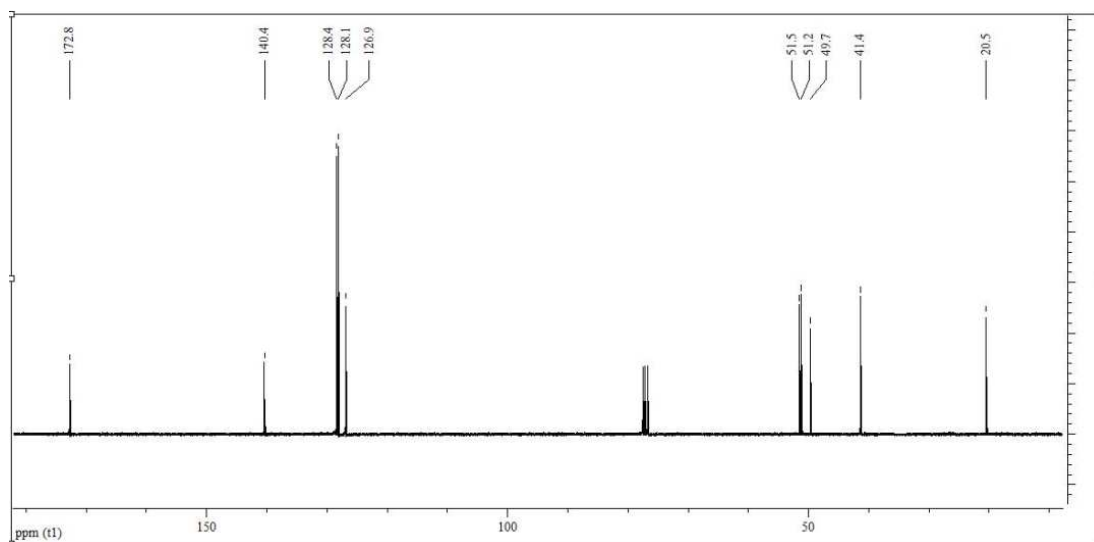
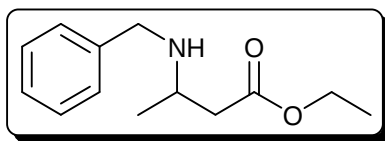


Figure 4.2: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4a**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 20.5, 41.4, 49.7, 51.2, 51.5, 126.9, 128.1, 128.4, 140.4, 172.8.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$: 192.1024, Trouvée : 192.1013.

➤ **Ethyl 3-(benzylamino)-butanoate (4b)**



Obtenu par hydrogénation de l'Ethyl 3-(benzylamino)-but-2-énoate.

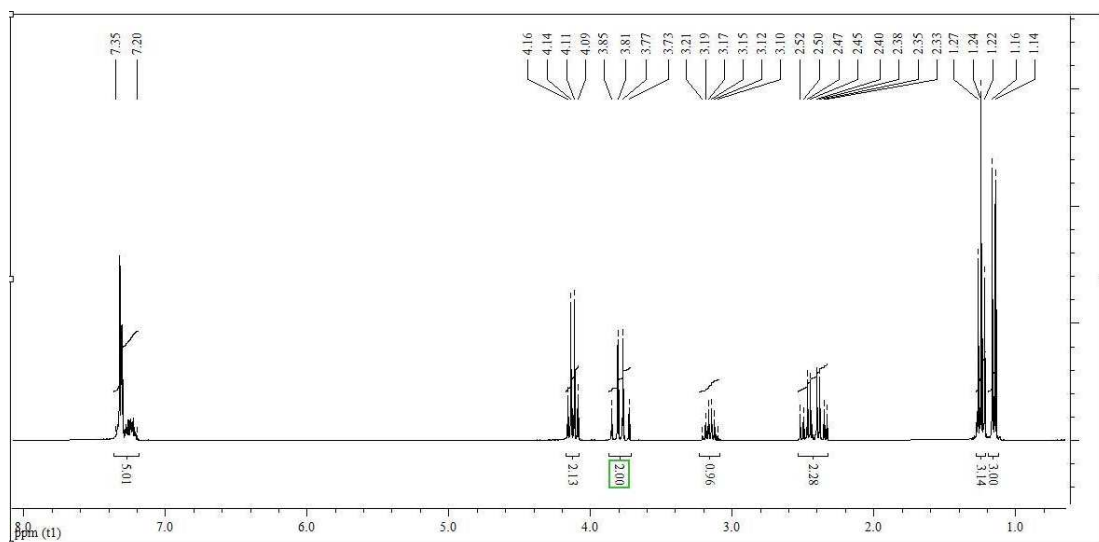


Figure 4.3: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4b**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.15 (d, $J=6$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J=7.5$, 3H), 2.42 (ABX, $J_{\text{AB}}=15$ Hz, $J_{\text{AX}}=6$ Hz, $J_{\text{BX}}=6$ Hz, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.79 (AB, $J_{\text{AB}}=12$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J=7$ Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H).

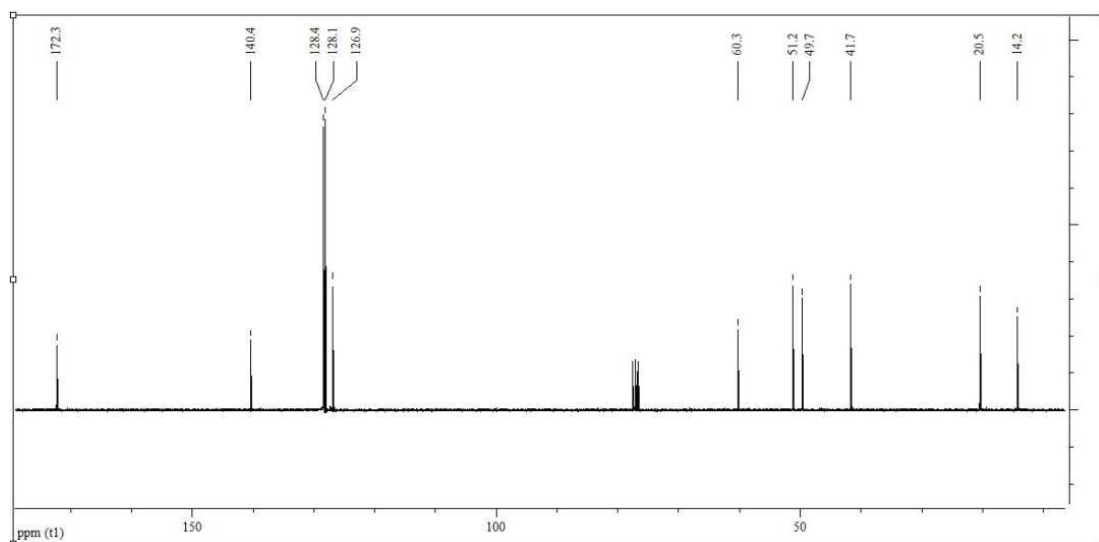
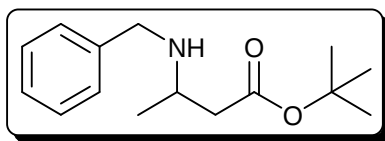


Figure 4.4: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4b**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.2, 20.5, 41.7, 49.7, 51.2, 60.3, 126.9, 128.1, 128.4, 140.4, 172.3.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$: 206.1181, Trouvée : 206.1196.

➤ **Tert-butyl 3-(benzylamino)-butanoate (4c)**



Obtenu par hydrogénation du Tert-butyl 3-(benzylamino)-but-2-énoate.

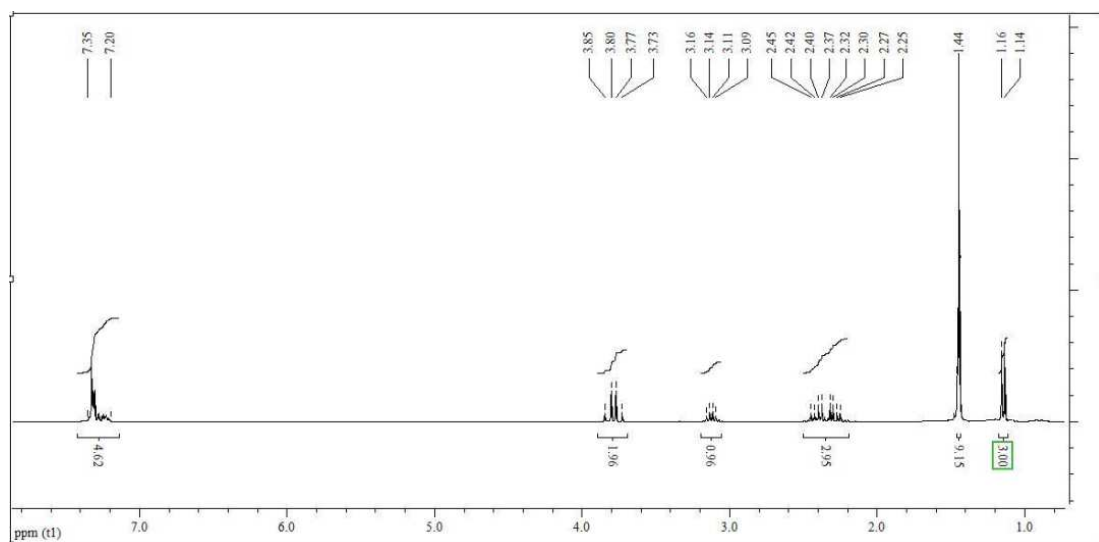


Figure 4.5: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4c**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.15 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.34 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 9$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.78 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.5$ Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H).

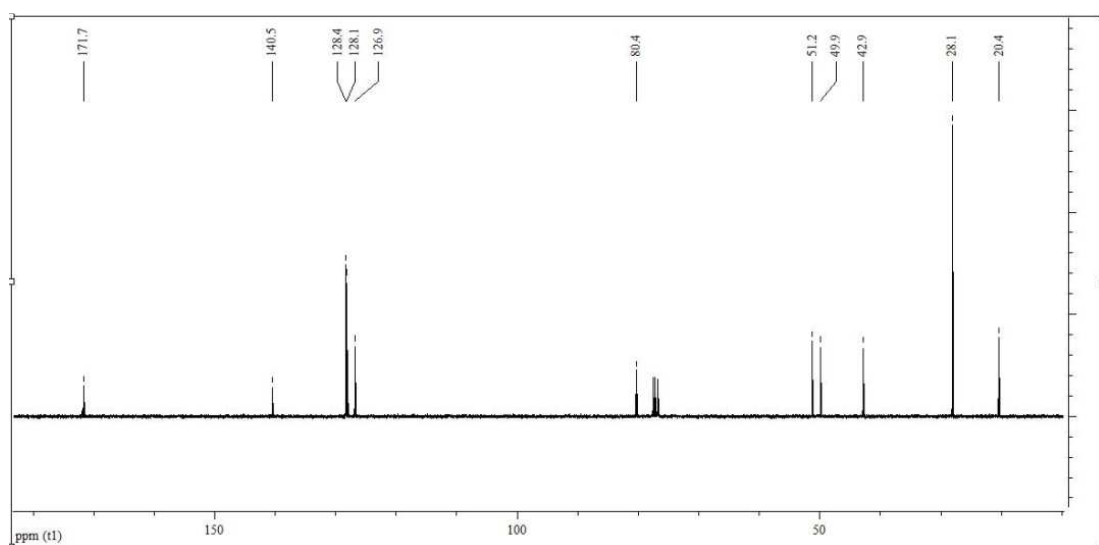
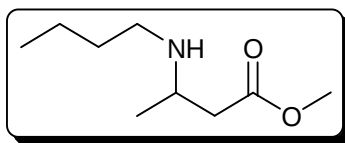


Figure 4.6: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4c**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 20.4, 28.1, 42.9, 49.9, 51.2, 80.4, 126.9, 128.1, 128.4, 140.5, 171.7.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2 [\text{M} \cdot \text{tBu}]^+$: 192.1024, Trouvée : 192.1015.

➤ **Methyl 3-(butylamino)-butanoate (4d)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-(butylamino)-but-2-énoate.

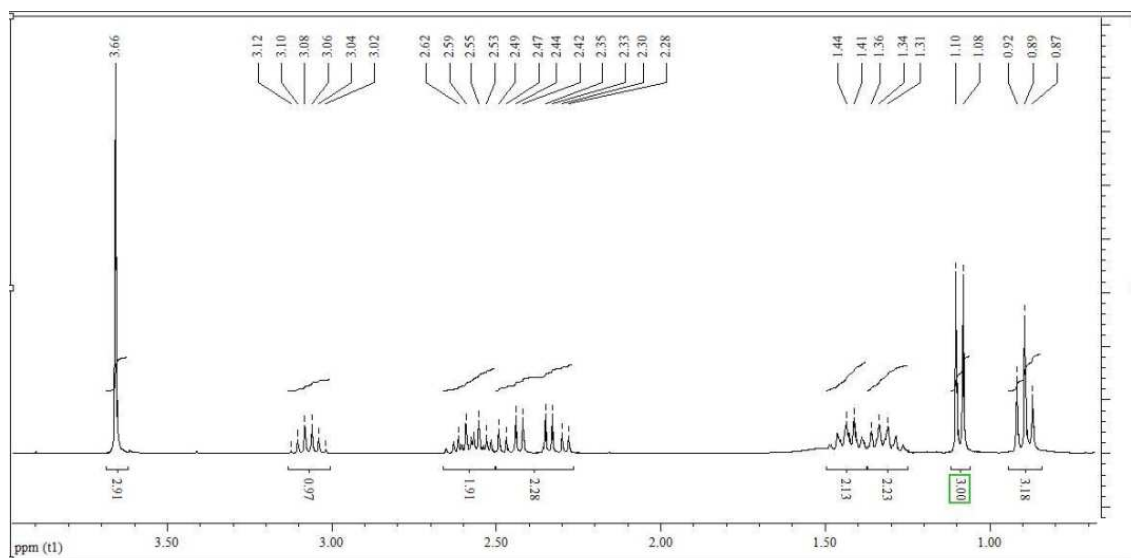


Figure 4.7: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4d**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 2.38 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hz, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.66 (s, 3H).

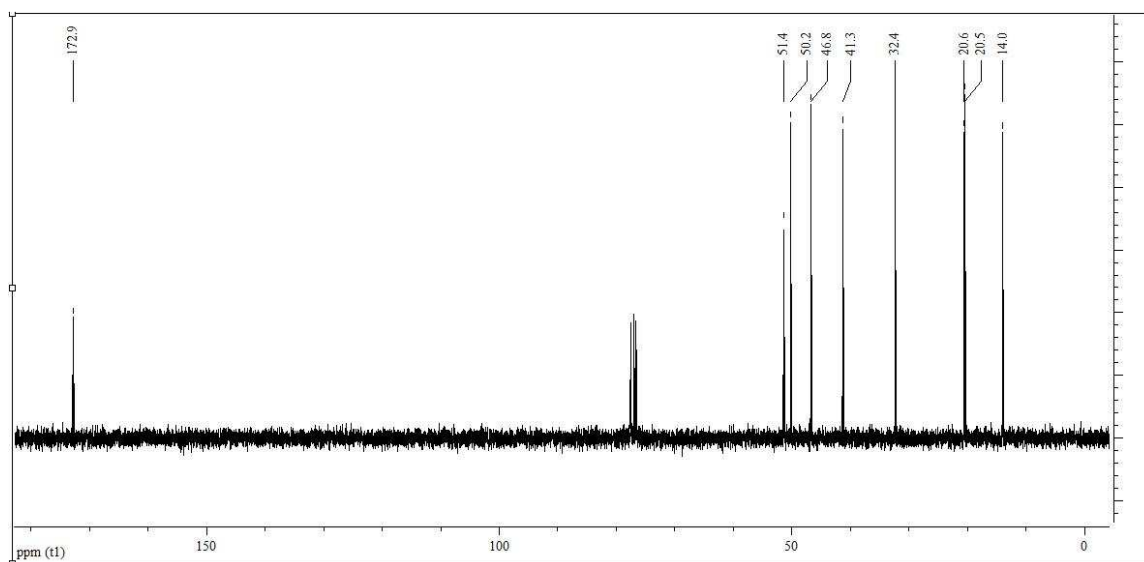
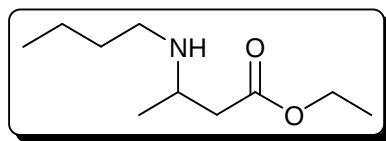


Figure 4.8: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4d**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.0, 20.5, 20.6, 32.4, 41.3, 46.8, 50.2, 51.4, 172.9.

HRMS Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 173.1416, Trouvée : 173.1423.

➤ **Ethyl 3-(butylamino)-butanoate (4e)**



Obtenu par hydrogénation de l'Ethyl 3-(butylamino)-but-2-enoate.

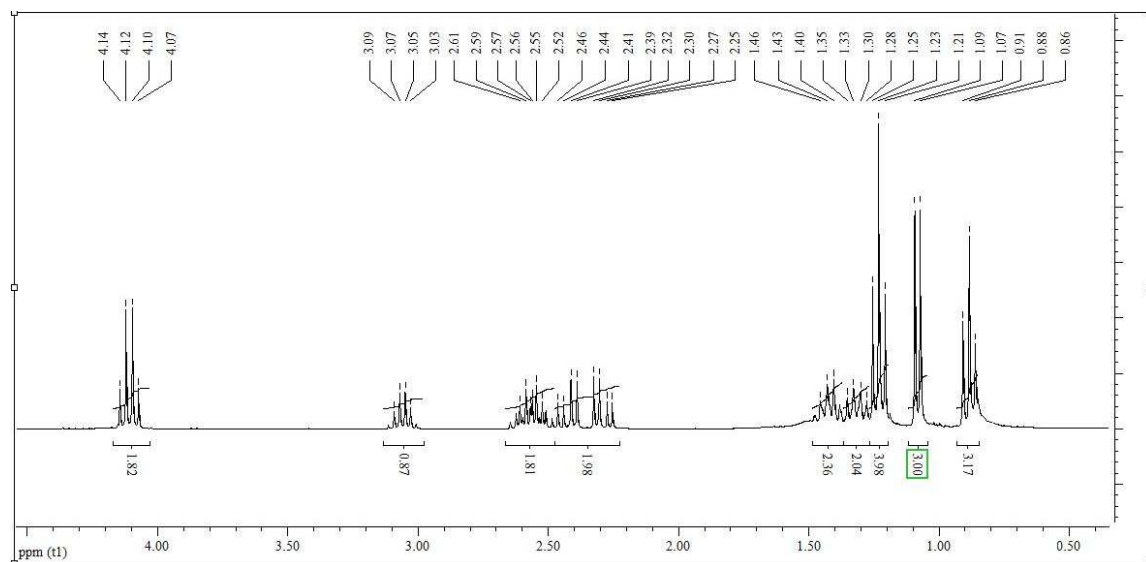


Figure 4.9: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4e**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 6$ Hz, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 2.35 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hz, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7$ Hz, 2H).

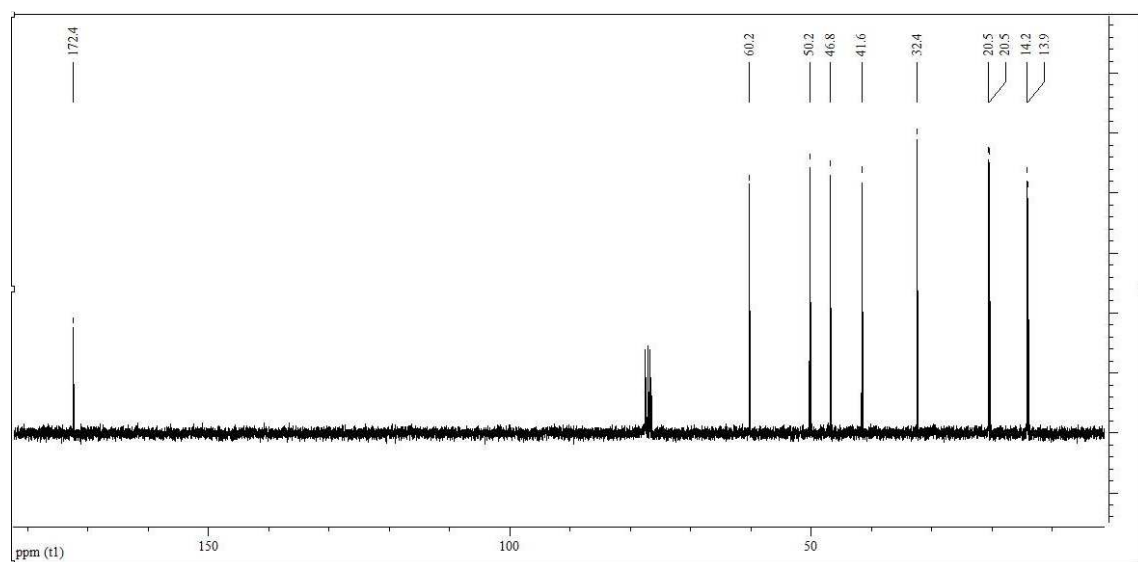
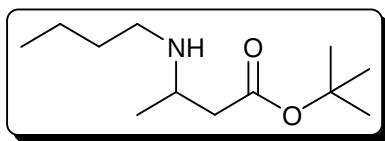


Figure 4.10: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4e**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 13.9, 14.2, 20.5 (2C), 32.4, 41.6, 46.8, 50.2, 60.2, 172.4.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 187.1572, Trouvée : 187.1581.

➤ **Tert-butyl 3-(butylamino)-butanoate (4f)**



Obtenu par hydrogénation du Tert-butyl 3-(butylamino)-but-2-énoate.

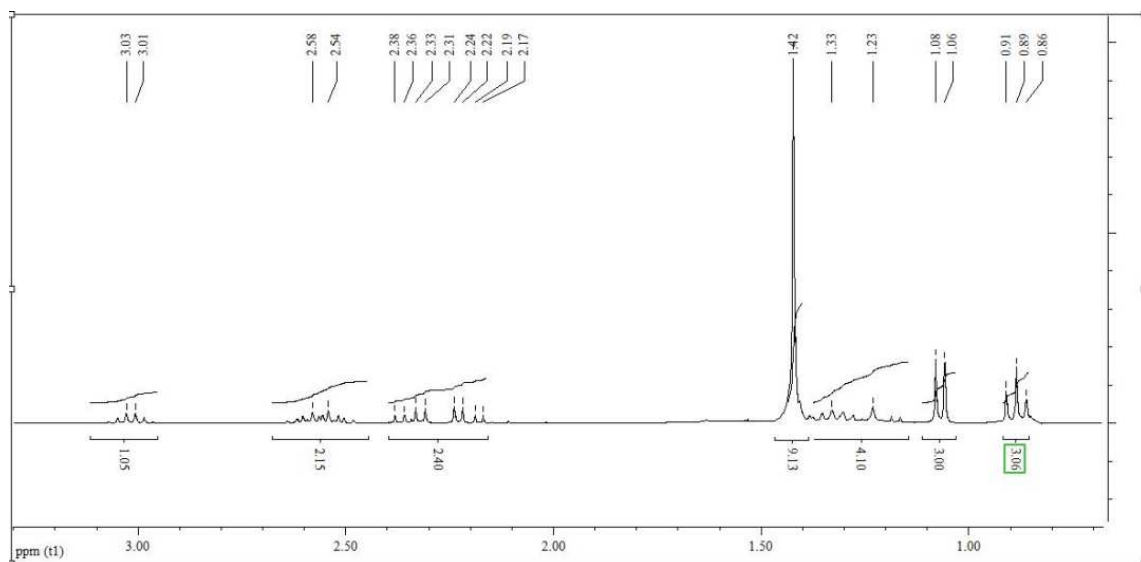


Figure 4.11: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4f**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 2.27 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hz, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.02 (m, 1H).

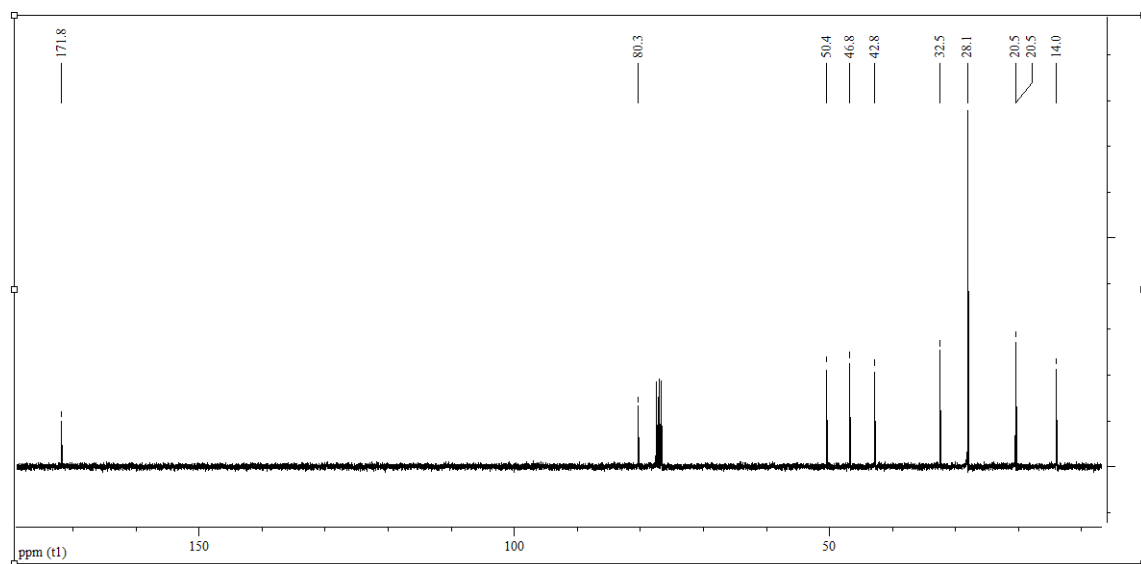
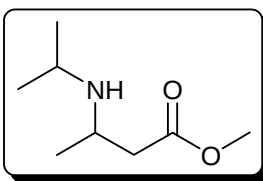


Figure 4.12: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4f**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.0, 20.5 (2C), 28.1 (3C), 32.5, 42.8, 46.8, 50.4, 80.3, 171.8.

HRMS Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M} - \text{tBu}]^+$: 158.1181, Trouvée : 158.1197.

➤ **Methyl 3-(iso-propylamino)-butanoate (4g)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-(isopropylamino)-but-2-énoate.

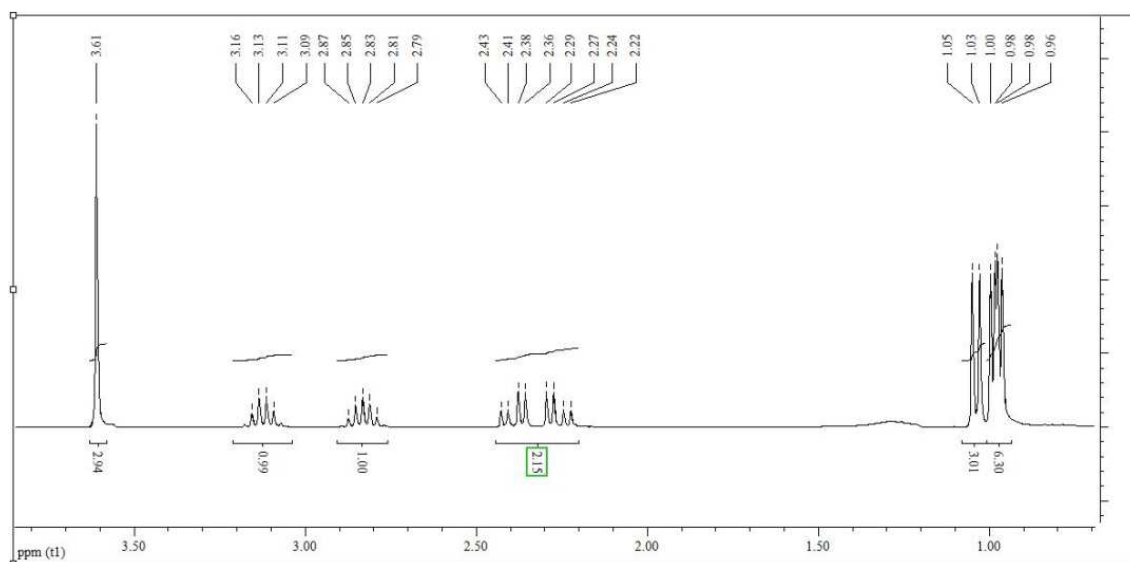


Figure 4.13: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4g**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.98 (dd, $J=6$ Hz, 12 Hz, 6H), 1.04 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.32 (ABX, $J_{\text{AB}}=15$ Hz, $J_{\text{AX}}=7.5$ Hz, $J_{\text{BX}}=9$ Hz, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.61 (s, 3H).

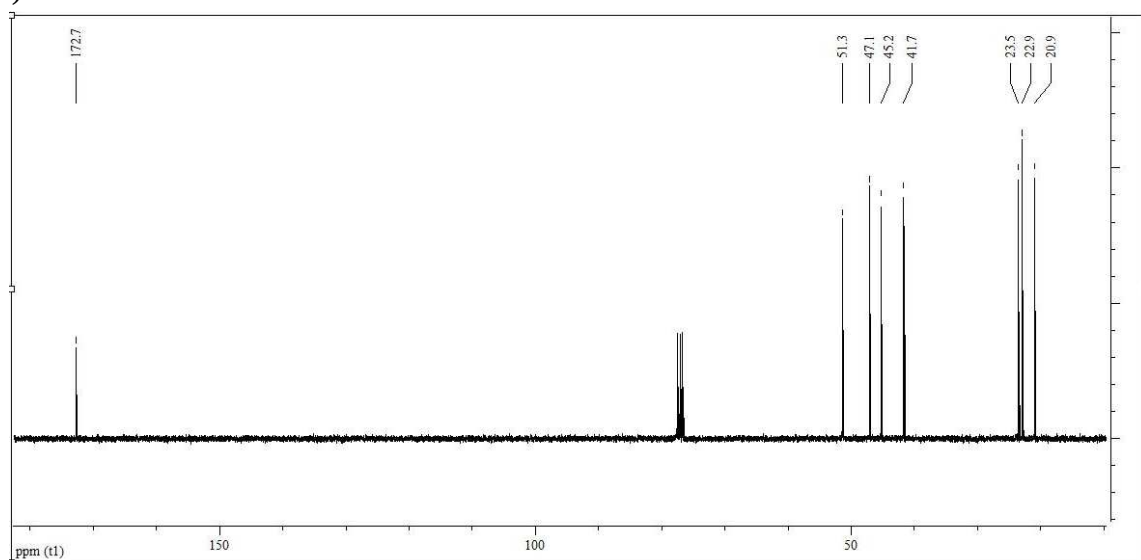
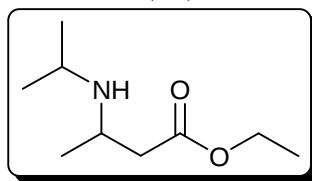


Figure 4.14: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4g**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 20.9, 22.9, 23.5, 41.7, 45.2, 47.1, 51.3, 172.7.

HRMS Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 159.1259, Trouvée : 159.1271.

➤ **Ethyl 3-(iso-propylamino)-butanoate (4h)**



Obtenu par hydrogénation de l'Ethyl 3-(iso-propylamino)-but-2-énoate.

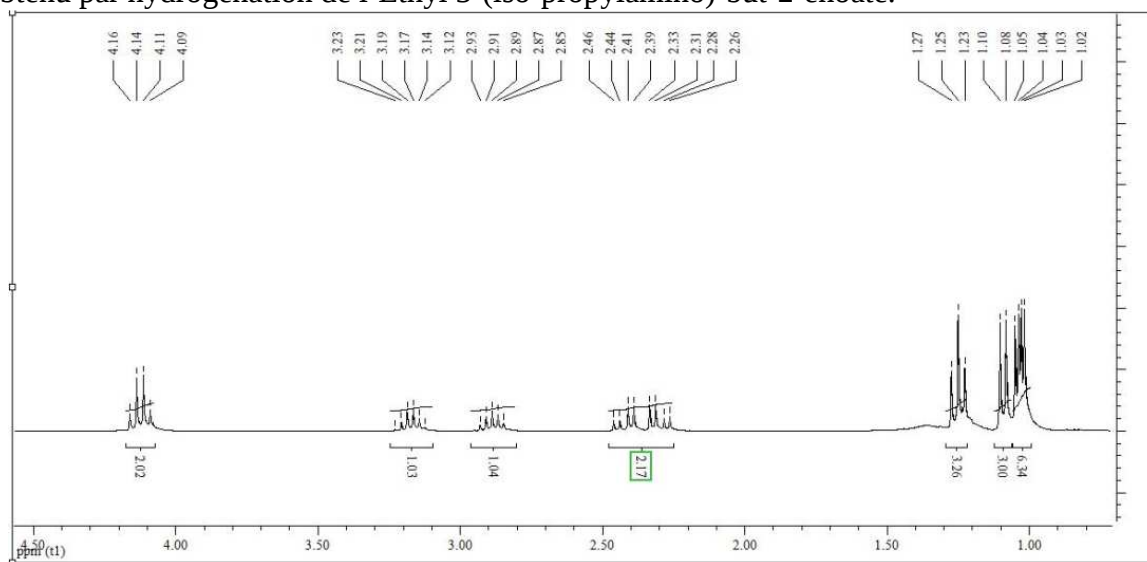


Figure 4.15: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4h**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.03 (dd, $J = 3 \text{ Hz}, 9 \text{ Hz}, 6 \text{ Hz}$), 1.09 (d, $J = 6 \text{ Hz}, 3 \text{ Hz}$), 1.25 (t, $J = 6 \text{ Hz}, 3 \text{ Hz}$), 2.36 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15 \text{ Hz}, J_{\text{AX}} = 6 \text{ Hz}, J_{\text{BX}} = 6 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 2.89 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 7 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$).

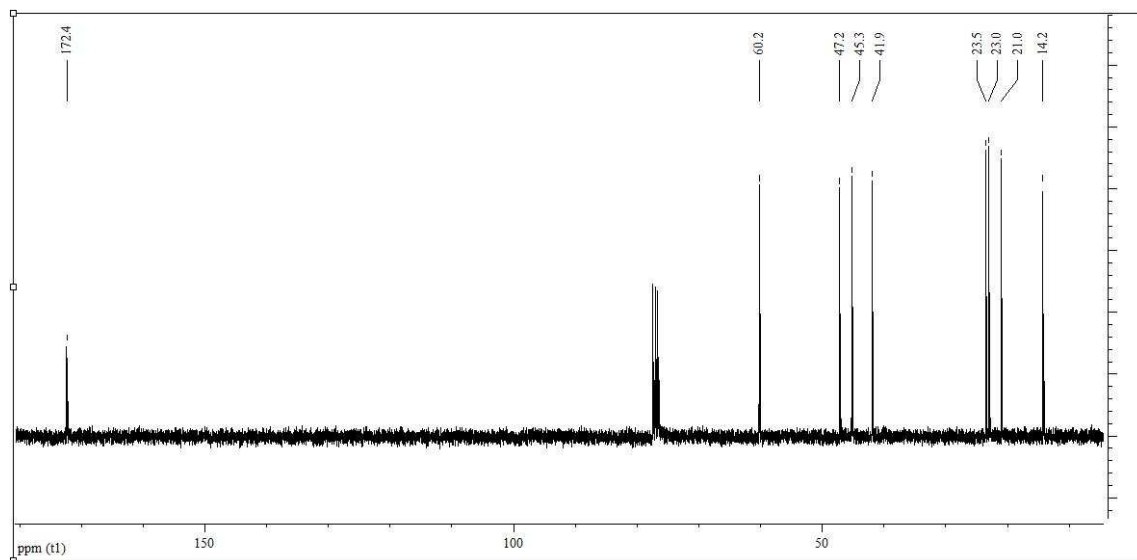
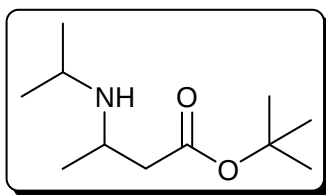


Figure 4.16: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4h**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.2, 21.0, 23.0, 23.5, 41.9, 45.3, 47.2, 60.2, 172.4.

HRMS Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2 [\text{M} \cdot \text{CH}_3]^+$: 158.1181, Trouvée : 158.1197.

➤ **Tert-butyl 3-(iso-propylamino)-butanoate (4i)**



Obtenu par hydrogénation du Tert-butyl 3-(iso-propylamino)-but-2-énoate.

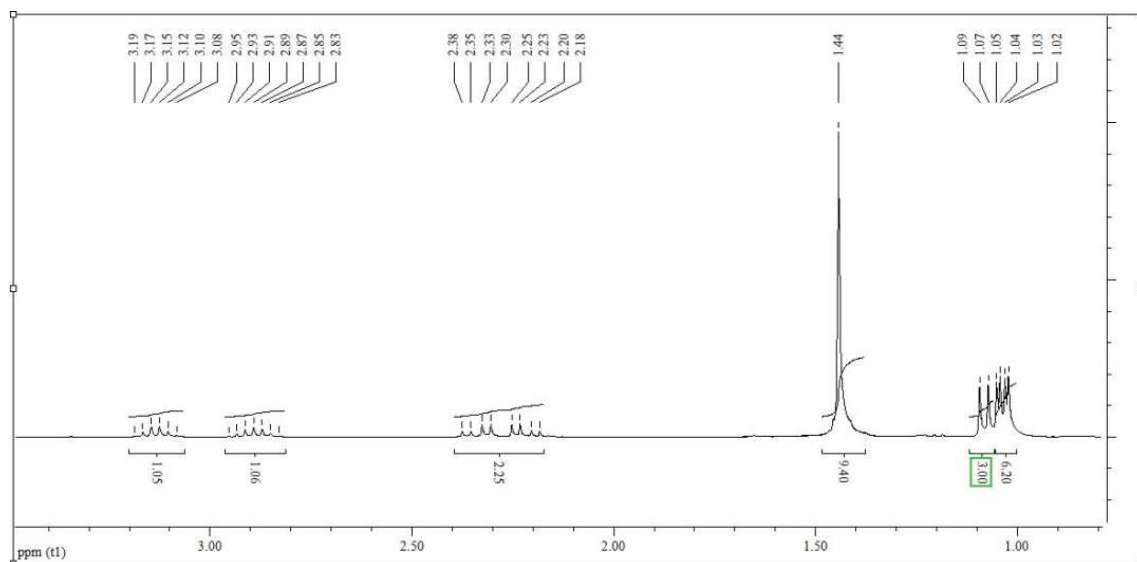


Figure 4.17: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4i**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.03 (dd, $J = 3 \text{ Hz}$, 9 Hz , 6H), 1.08 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.27 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}} = 9 \text{ Hz}$, $J_{\text{BX}} = 6 \text{ Hz}$, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.13 (m, 1H).

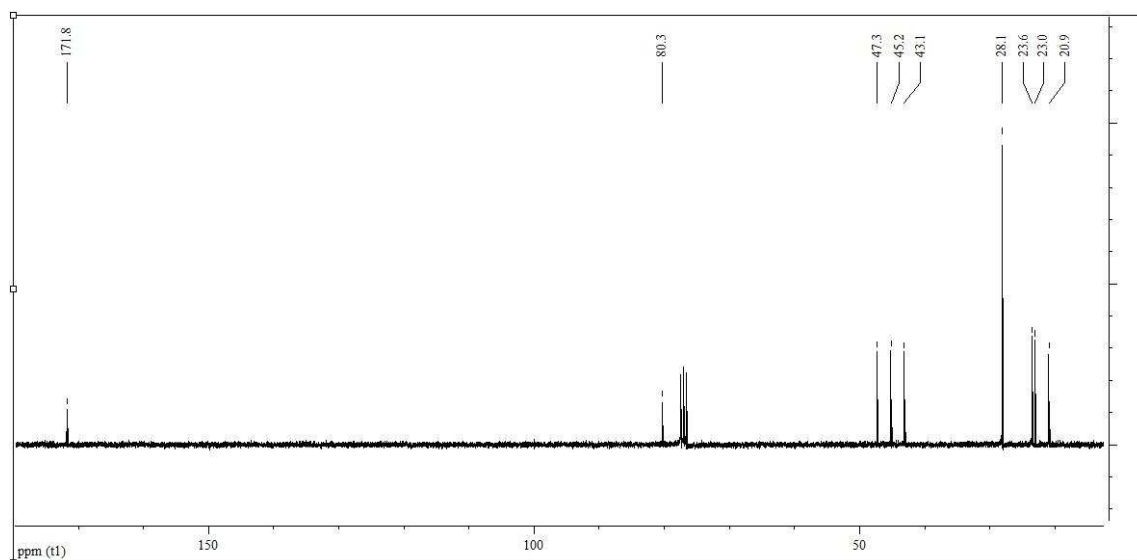
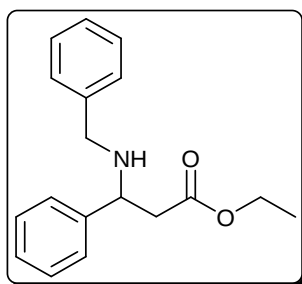


Figure 4.18: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4i**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 20.9, 23.0, 23.6, 28.1, 43.1, 45.2, 47.3, 80.3, 171.8.

HRMS Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2 [\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$: 158.1181, Trouvée : 158.1197.

➤ **Ethyl 3-(benzylamino)-3-phenylpropanoate (4j)**



Obtenu par hydrogénation de l'Ethyl 3-(benzylamino)-3-phenyl-acrylate.

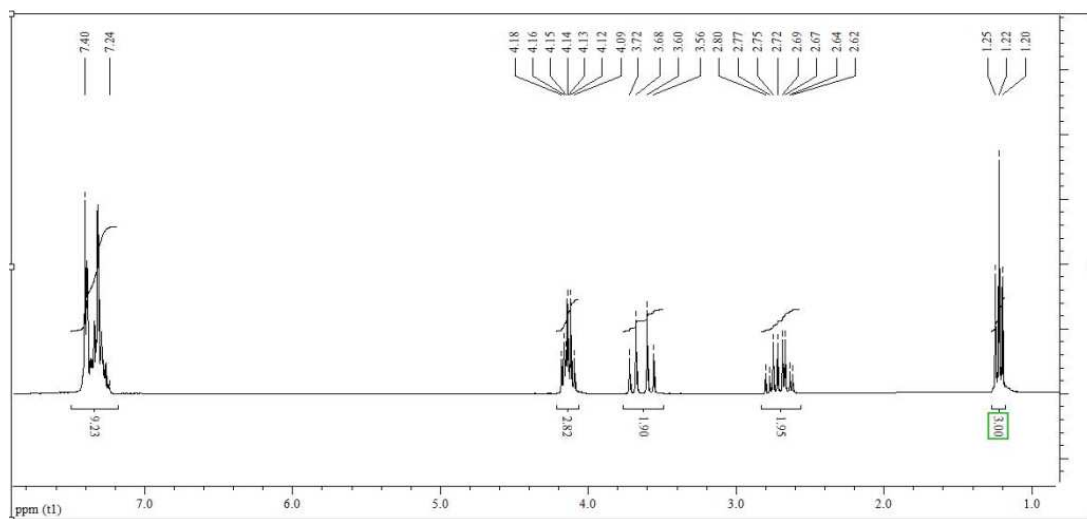


Figure 4.19: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4j**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.70 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 9$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hz, 2H), 3.64 (AB, $J_{\text{AB}} = 12$ Hz, 2H), 4.09-4.18 (m, 3H), 7.24-7.40 (m, 10H).

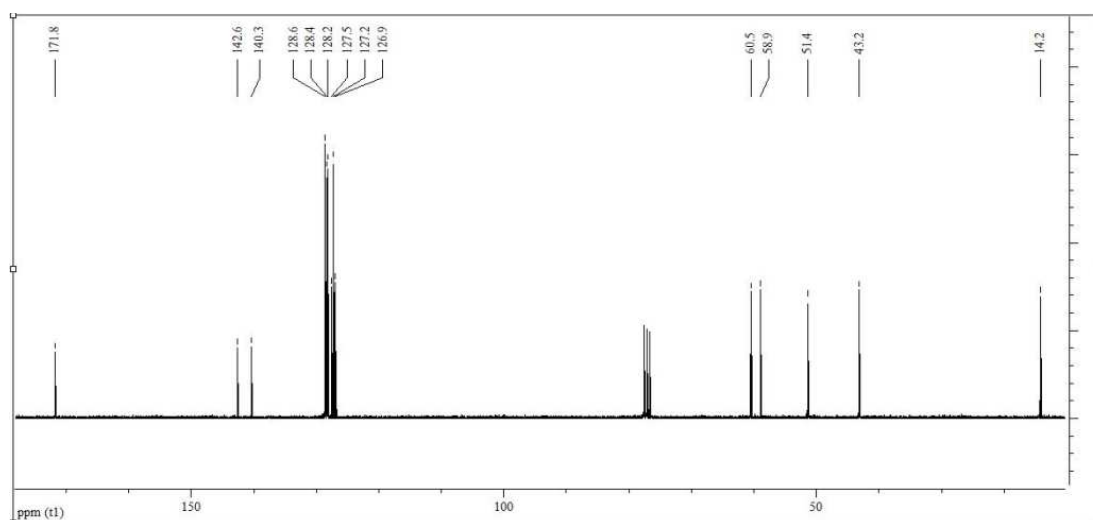
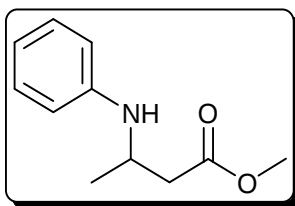


Figure 4.20: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4j**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.2, 43.2, 51.4, 58.9, 60.5, 126.9, 127.2, 127.5, 128.2, 128.4, 128.6, 140.3, 142.6, 171.8.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 284.1650, Trouvée : 284.1649.

➤ **Methyl 3-(phenylamino)-butanoate (4k)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-anilino-but-2-enoate.

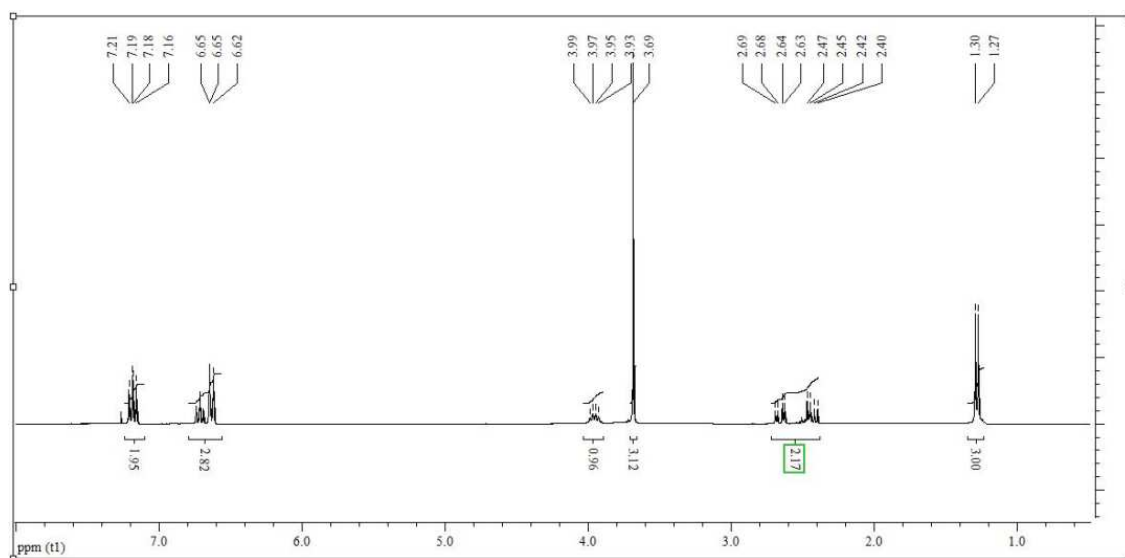


Figure 4.21: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4k**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2.56 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 6.64-6.76 (m, 3H), 7.09-7.37 (m, 2H).

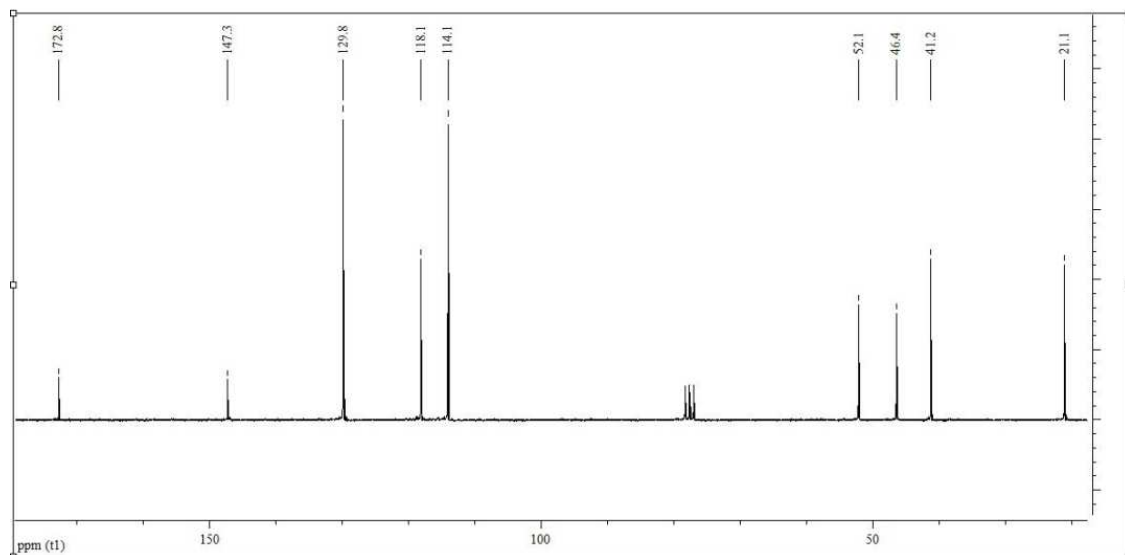
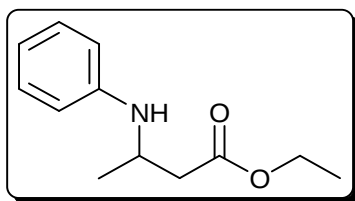


Figure 4.22: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4k**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 21.1, 41.2, 46.4, 52.1, 114.1, 118.1, 129.8, 147.3, 172.8.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 193.1103, Trouvée : 193.1096.

➤ **Ethyl 3-(phenylamino)butanoate (4I)**



Obtenu par hydrogénation de l'Ethyl 3-anilino-but-2-énoate.

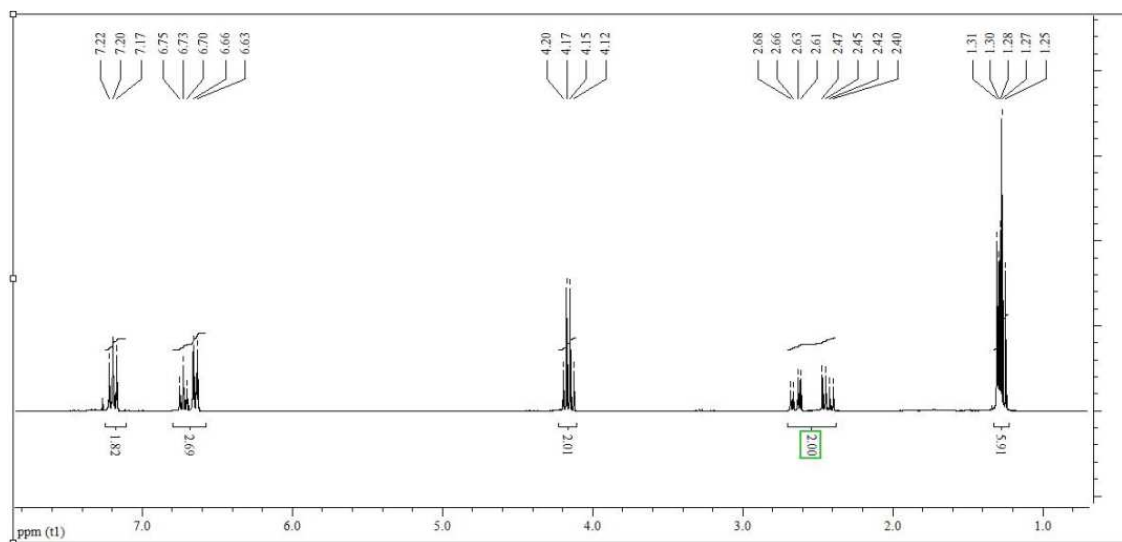


Figure 4.23: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4I**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.54 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6.62-6.75 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 2H).

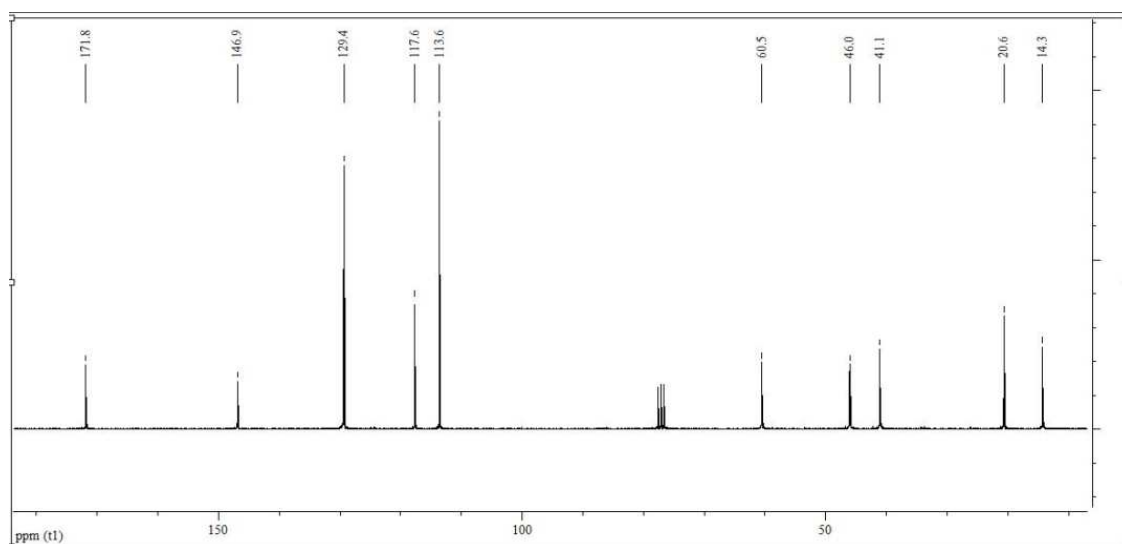
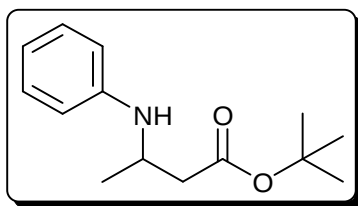


Figure 4.24: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4I**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14.3, 20.6, 41.1, 46.0, 60.5, 113.6, 117.6, 129.4, 146.9, 171.8.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 207.1259, Trouvée : 207.1276.

➤ **Tert-butyl 3-(phenylamino)butanoate (4m)**



Obtenu par hydrogénation du Tert-butyl 3-anilino-but-2-enoate.

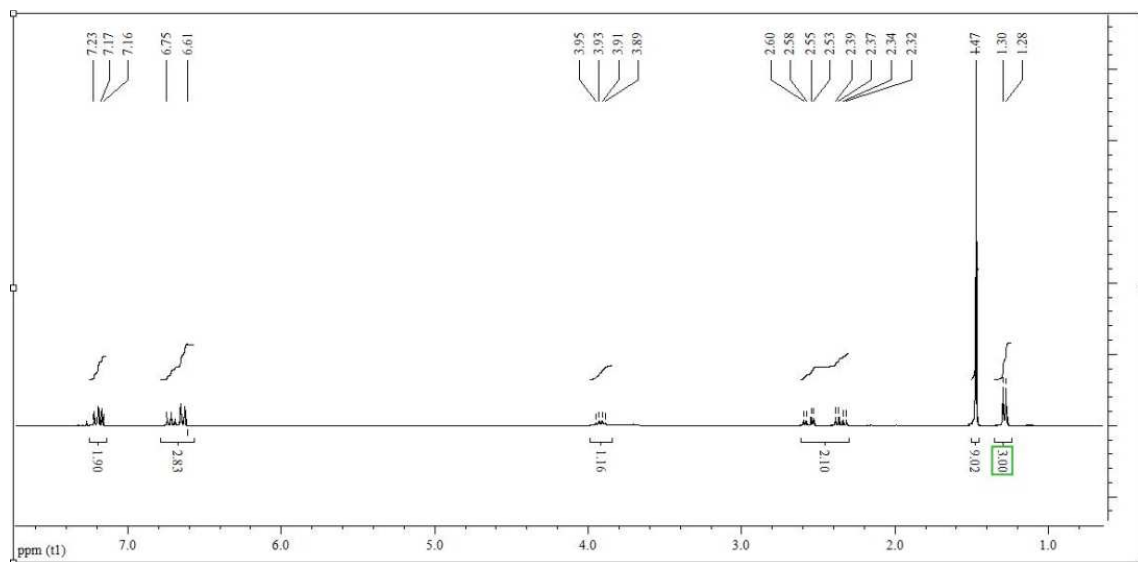


Figure 4.25: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4m**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.46 (ABX, $J_{AB} = 15$ Hz, $J_{AX} = 6$ Hz, $J_{BX} = 6$ Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 6.61-6.75 (m, 3H), 7.16-7.23 (m, 2H).

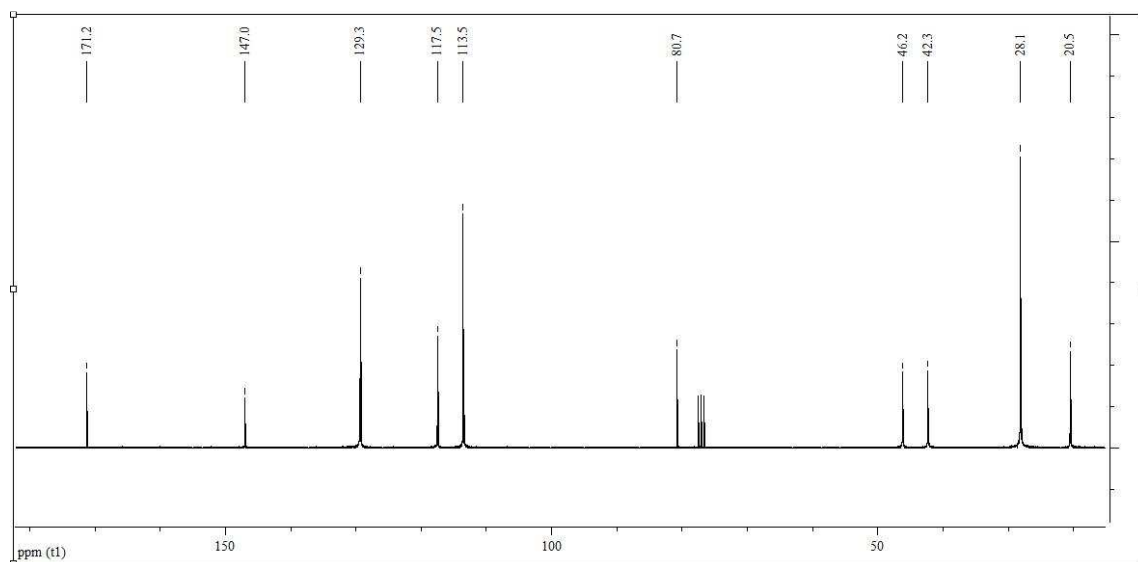
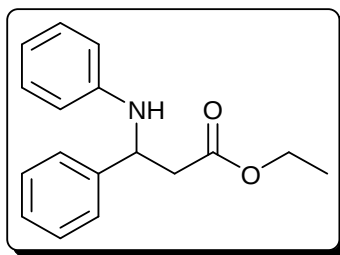


Figure 4.26: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4m**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 20.5, 28.1, 42.3, 46.2, 80.7, 113.5, 117.5, 129.3, 147.0, 171.2.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2 [\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$: 179.0946, Trouvée : 179.0958.

➤ **Ethyl 3-phenyl-3-(phenylamino)propanoate (4n)**



Obtenu par hydrogénation de l'Ethyl 3-(anilino)-3-phenyl-acrylate.

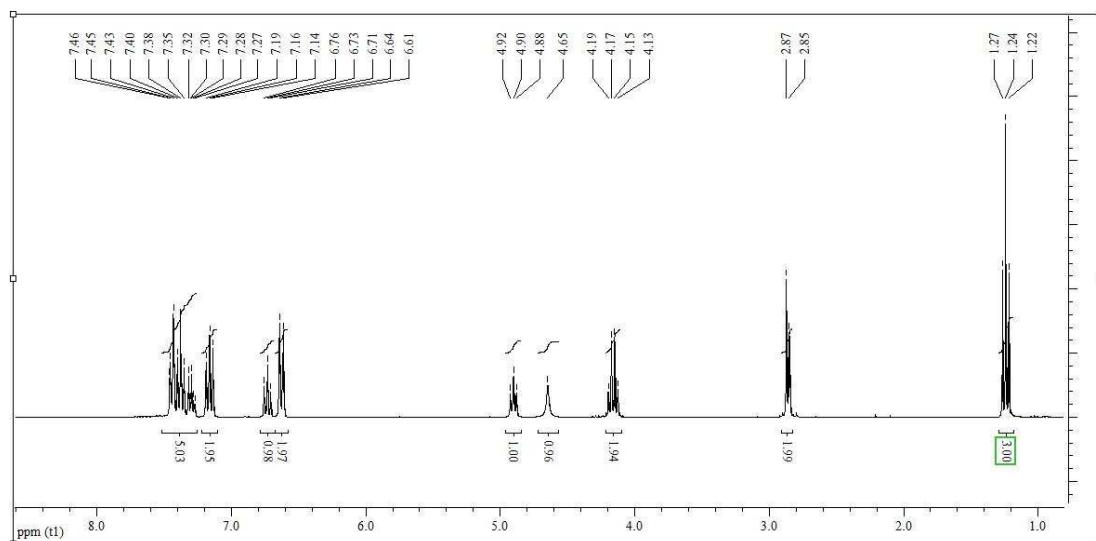


Figure 4.27: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4n**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.86 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.27-7.46 (m, 5H).

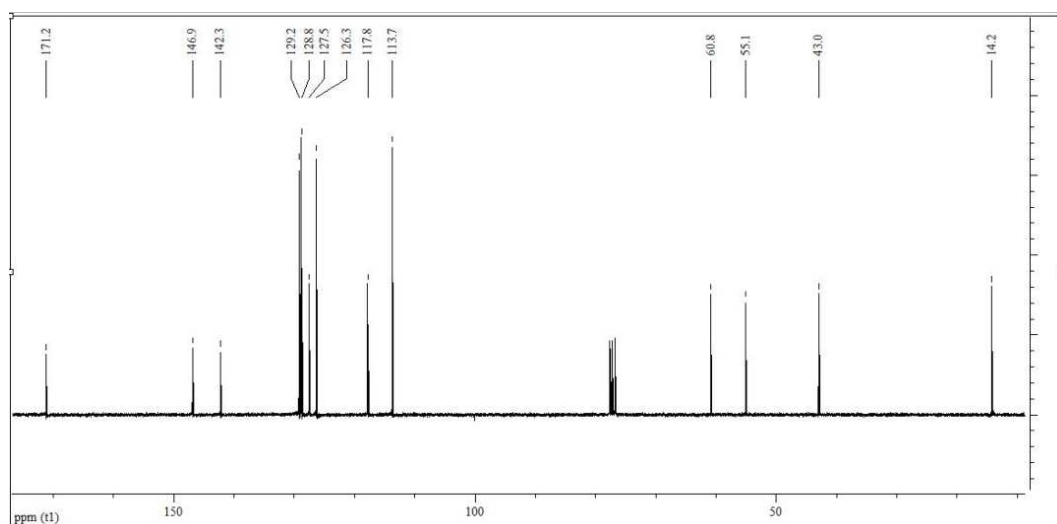
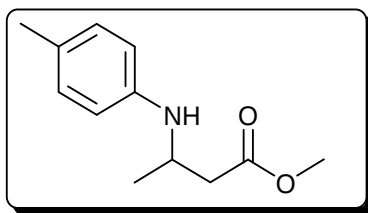


Figure 4.28: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4n**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14.2, 43.0, 55.1, 60.8, 113.7, 117.8, 126.3, 127.5, 128.8, 129.2, 142.3, 146.9, 171.2.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 269.1416, Trouvée : 269.1428.

➤ **Methyl 3-(p-tolylamino)-butanoate (4o)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-(p-tolylamino)but-2-énoate.

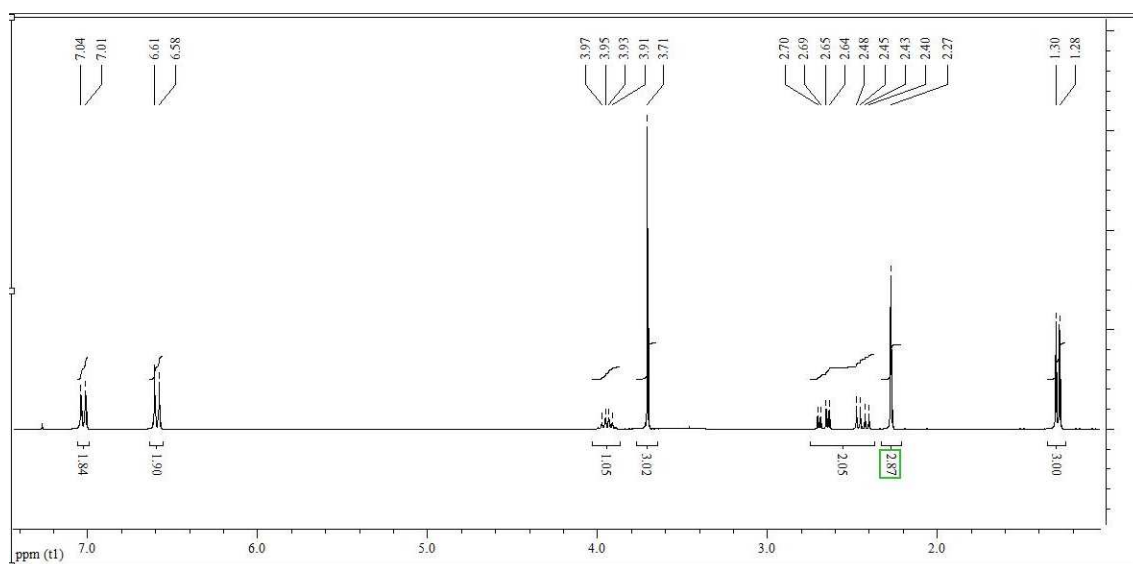


Figure 4.29: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4o**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.29 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.56 (ABX, $J_{\text{AB}}=15$ Hz, $J_{\text{AX}}=6$ Hz, $J_{\text{BX}}=9$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 6.59 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=9$ Hz, 2H).

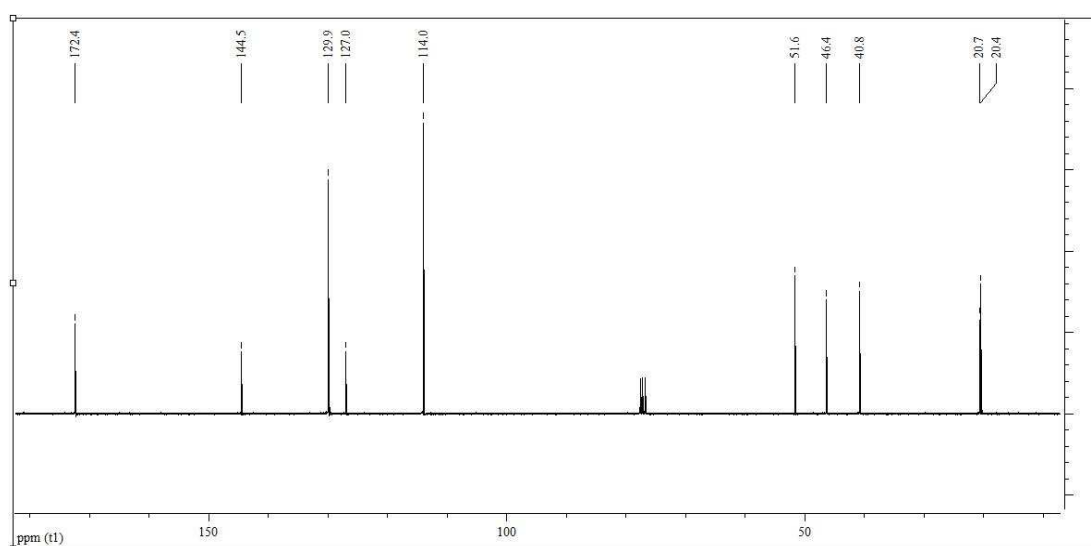
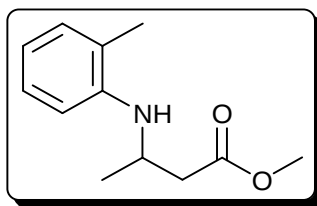


Figure 4.30: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4o**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 20.4, 20.7, 40.8, 46.4, 51.6, 114.0, 127.0, 129.9, 114.5, 172.4.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 207.1259, Trouvée : 207.1256.

➤ **Methyl 3-(o-tolylamino)-butanoate (4p)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-(o-tolylamino)but-2-enoate.

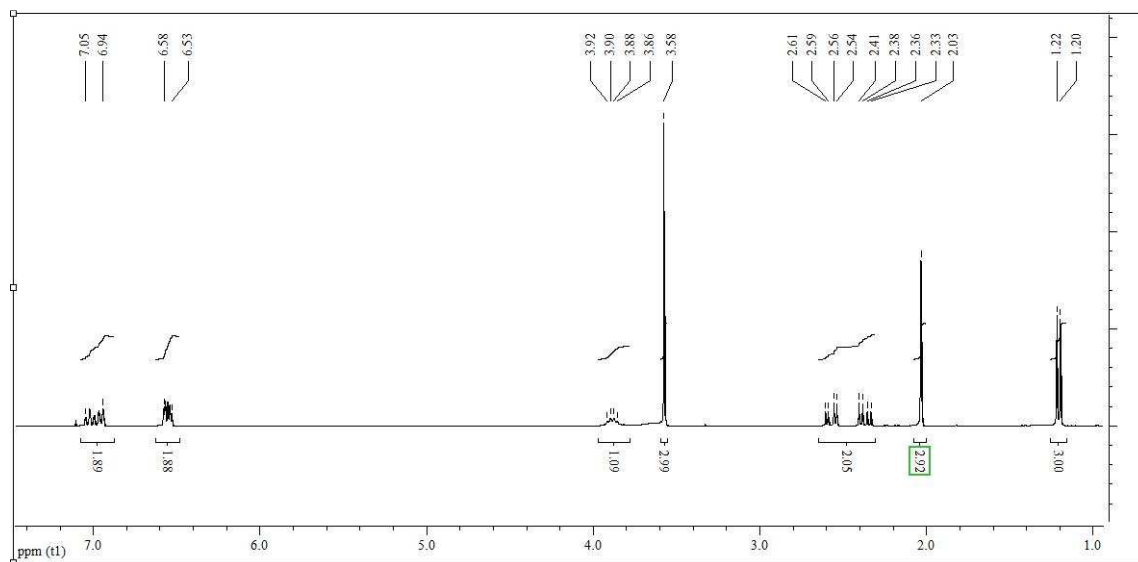


Figure 4.31: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4p**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.21 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.47 (ABX, $J_{AB} = 15$ Hz, $J_{AX} = 6$ Hz, $J_{BX} = 9$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 2H).

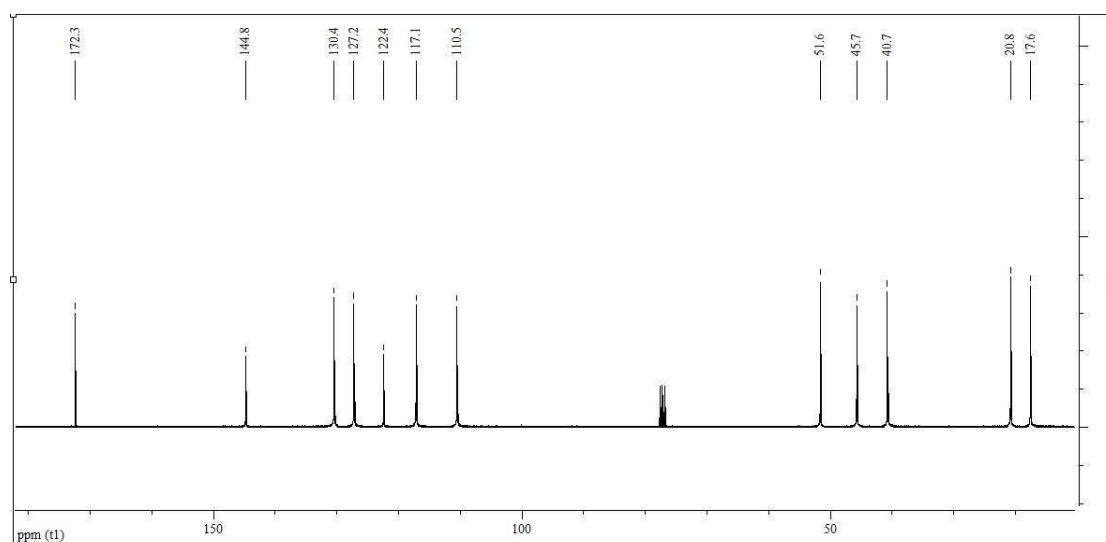
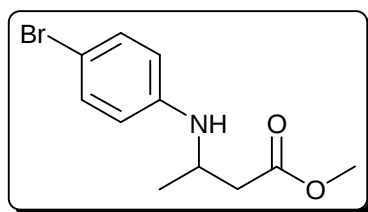


Figure 4.32: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4p**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17.6, 20.8, 40.7, 45.7, 51.6, 110.5, 117.1, 122.4, 127.2, 130.4, 144.8, 172.3.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 207.1259, Trouvée : 207.1276.

➤ **Methyl 3-(4-bromophenylamino)-butanoate (4q)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-(4-bromophenylamino)but-2-énoate.

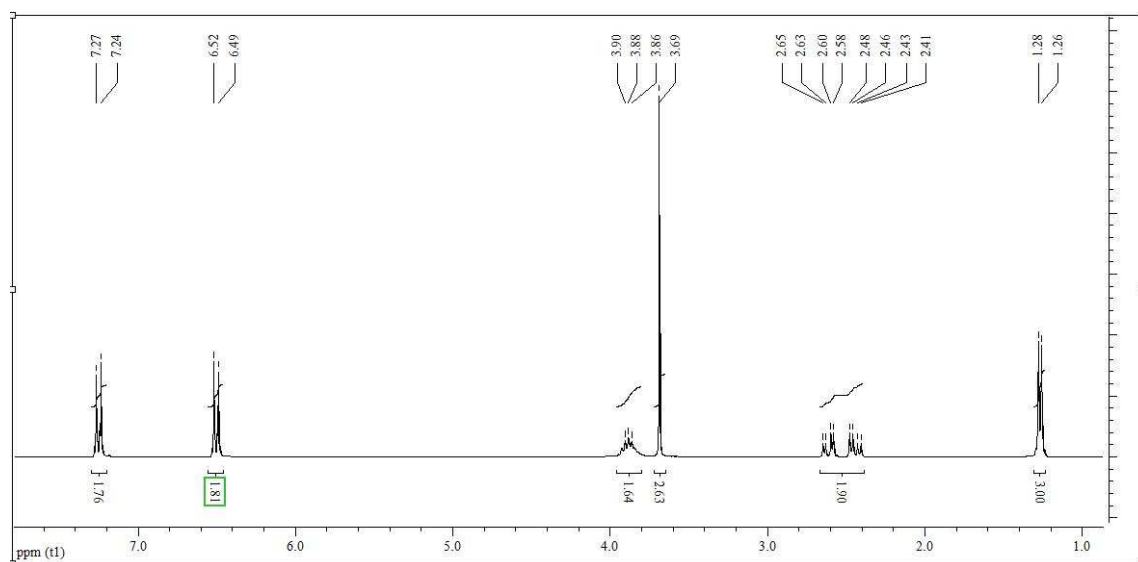


Figure 4.33: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4q**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.27 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.53 (ABX, $J_{\text{AB}}=15$ Hz, $J_{\text{AX}}=6$ Hz, $J_{\text{BX}}=6$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 6.50 (d, 2H), 7.25 (d, 2H).

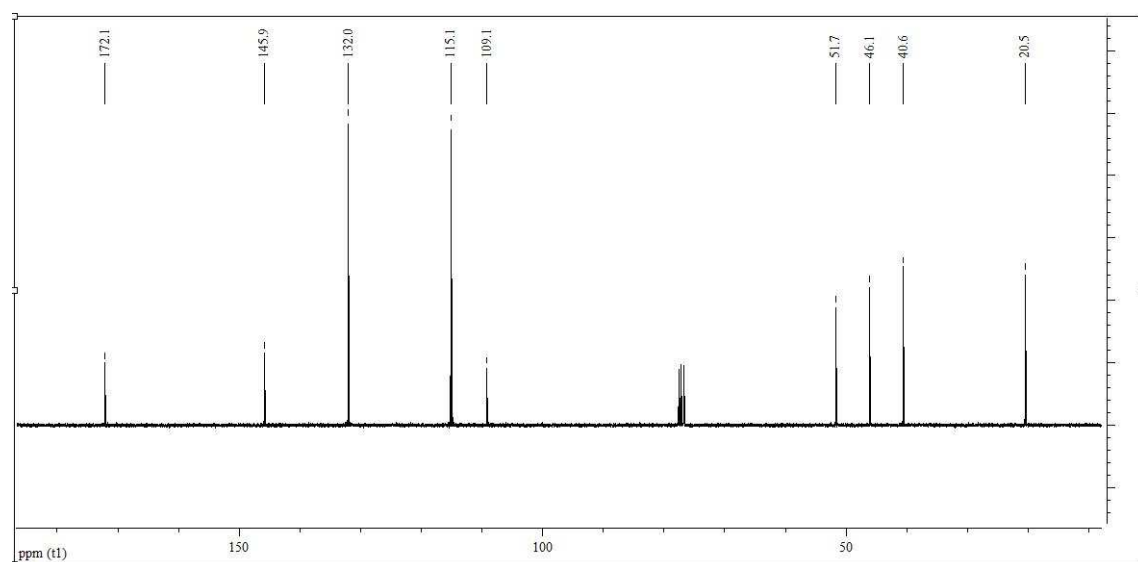
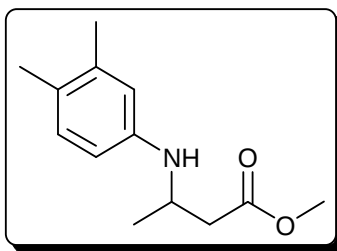


Figure 4.34: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4q**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 20.5, 40.6, 46.1, 51.7, 109.1, 115.1, 132.0, 145.9, 172.1.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$: 271.0208, Trouvée : 271.0223.

➤ **Methyl 3-(3,4-dimethylphenylamino)-butanoate (4r)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-(3,4-dimethylphenylamino)but-2-énoate.

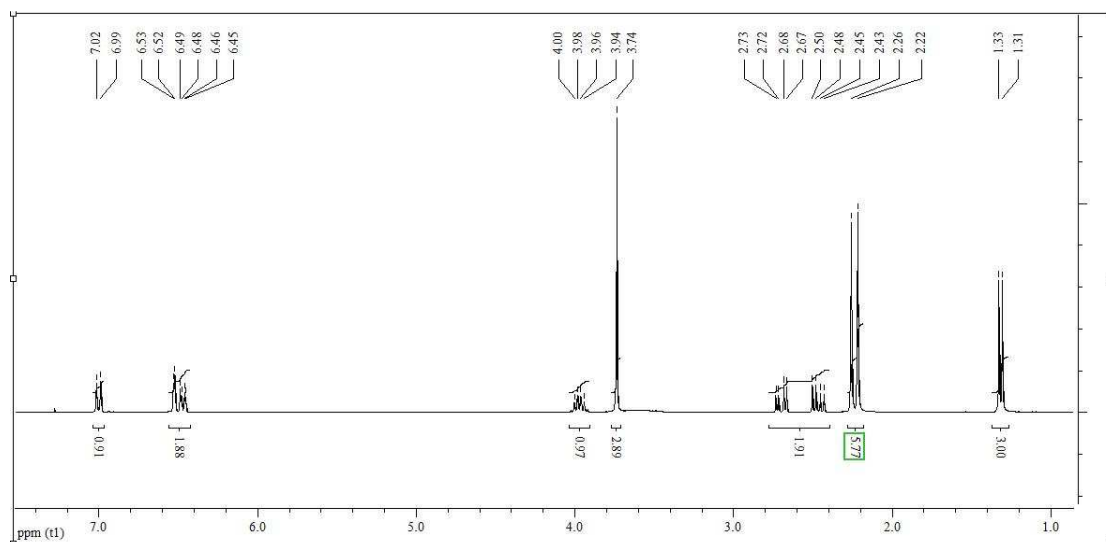


Figure 4.35: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4r**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.32 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.58 (ABX, $J_{\text{AB}}=15$ Hz, $J_{\text{AX}}=3$ Hz, $J_{\text{BX}}=6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 6.45-6.53 (m, 2H), 6.71 (d, 1H).

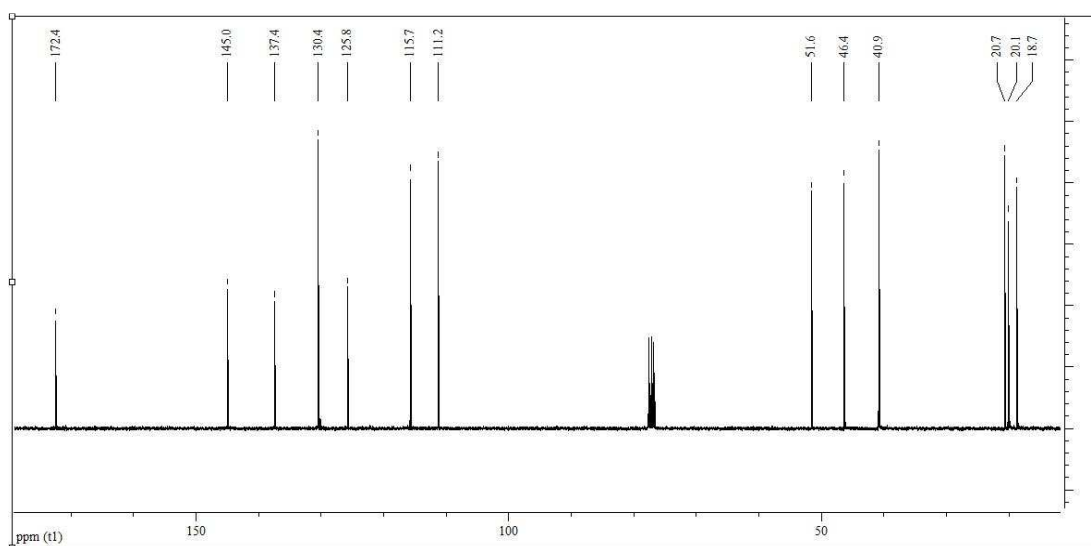
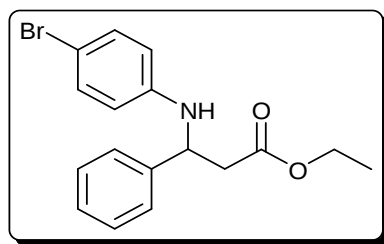


Figure 4.36: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4r**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 18.7, 20.1, 20.7, 40.9, 46.4, 51.6, 111.2, 115.7, 125.8, 130.4, 137.4, 145.0, 172.4.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 221.1416, Trouvée : 221.1426.

➤ **Ethyl 3-(4-bromophenylamino)-3-phenylpropanoate (4s)**



Obtenu par hydrogénation de l'Ethyl 3-(4-bromophenylamino)-3-phenylacrylate.

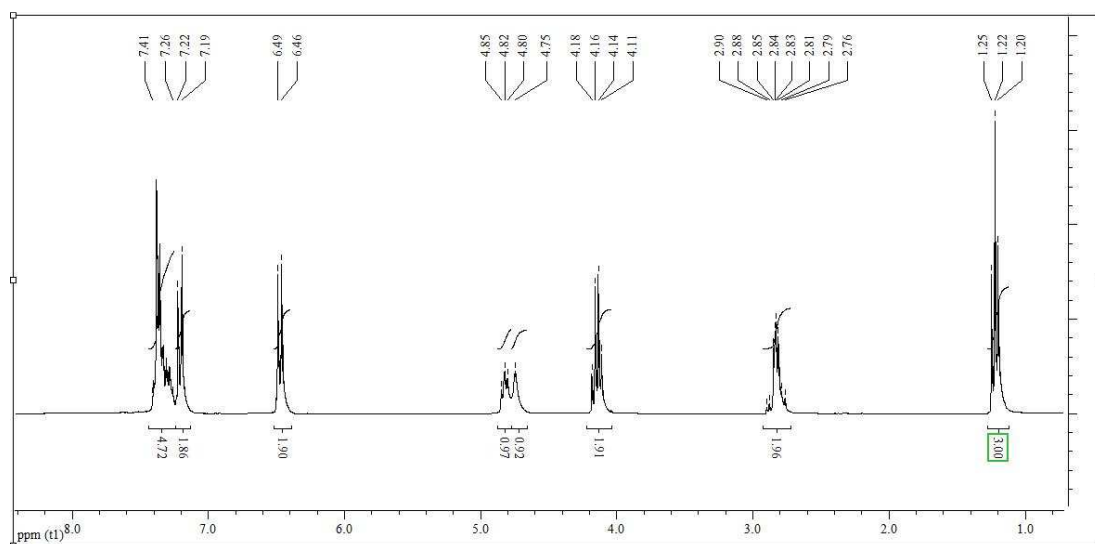


Figure 4.37: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4s**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.83 (ABX, J_{AB} = 15Hz, J_{AX} = 4.5Hz, J_{BX} = 7.5Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9Hz, 2H), 7.26-7.41 (m, 5H).

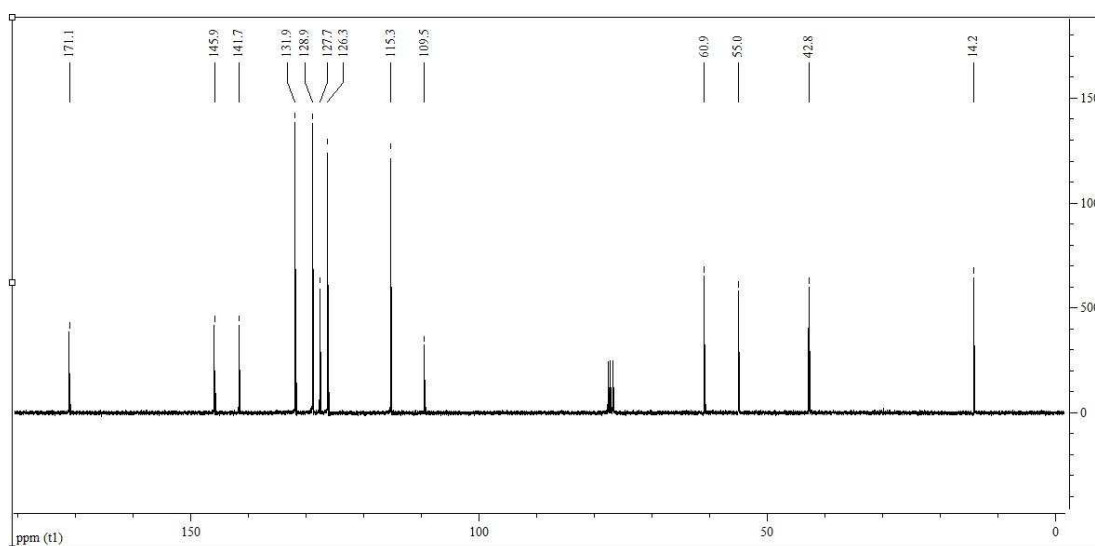
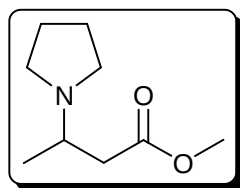


Figure 4.38: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4s**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14.2, 42.8, 55.0, 60.9, 109.5, 115.3, 126.3, 127.7, 128.9, 131.9, 141.7, 145.9, 171.1.

HRMS Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$: 347.0521, Trouvée : 347.0525.

➤ **Methyl 3-(pyrrolidin-1-yl)butanoate (4t)**



Obtenu par hydrogénation du Methyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-énoate.

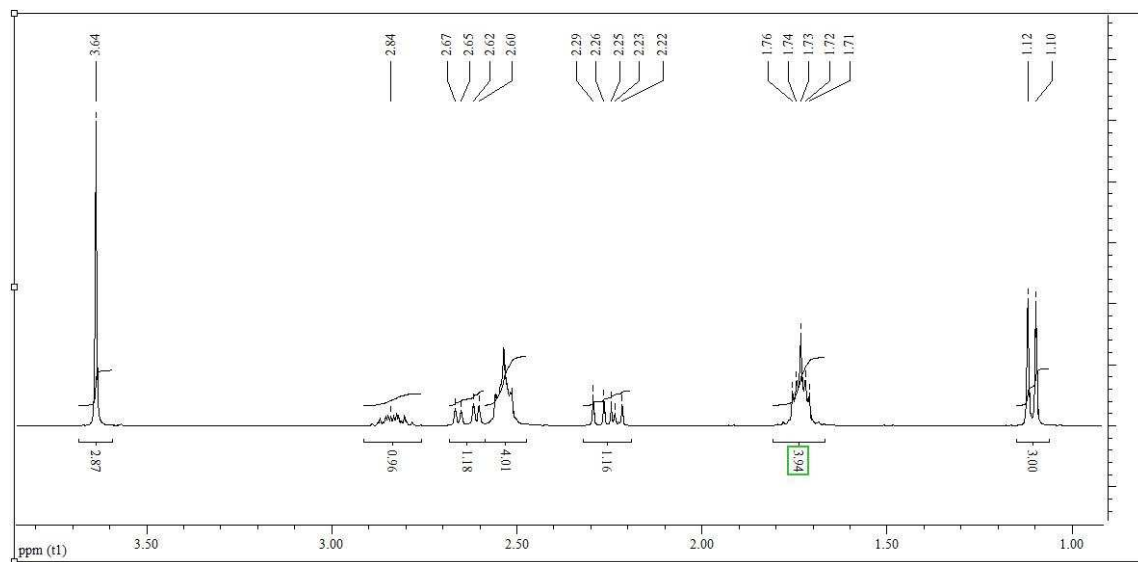


Figure 4.39: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4t**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.11 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.73 (m, 4H), 2.22-2.67 (m, 1H+4H+1H), 2.84 (m, 1H), 3.64 (s, 3H).

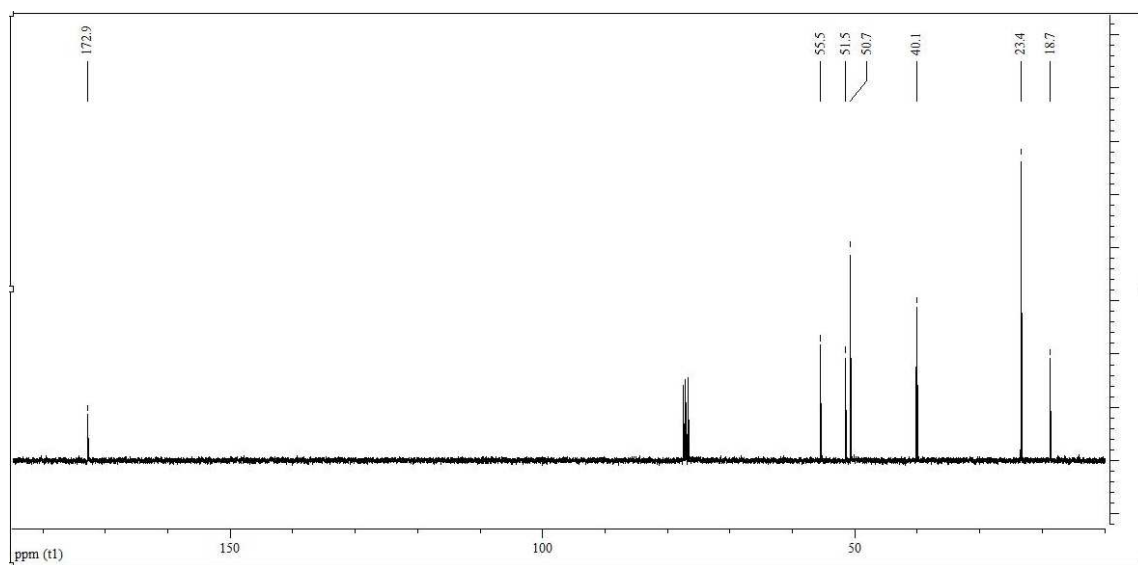
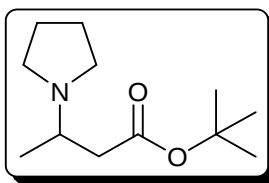


Figure 4.40: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4t**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 18.7, 23.4, 40.1, 50.7, 51.5, 55.5, 172.9.

HRMS Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 171.1259, Trouvée : 171.1268.

➤ **Tert-butyl 3-(pyrrolidin-1-yl)butanoate (4u)**



Obtenu par hydrogénation du Tert-butyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-énoate.

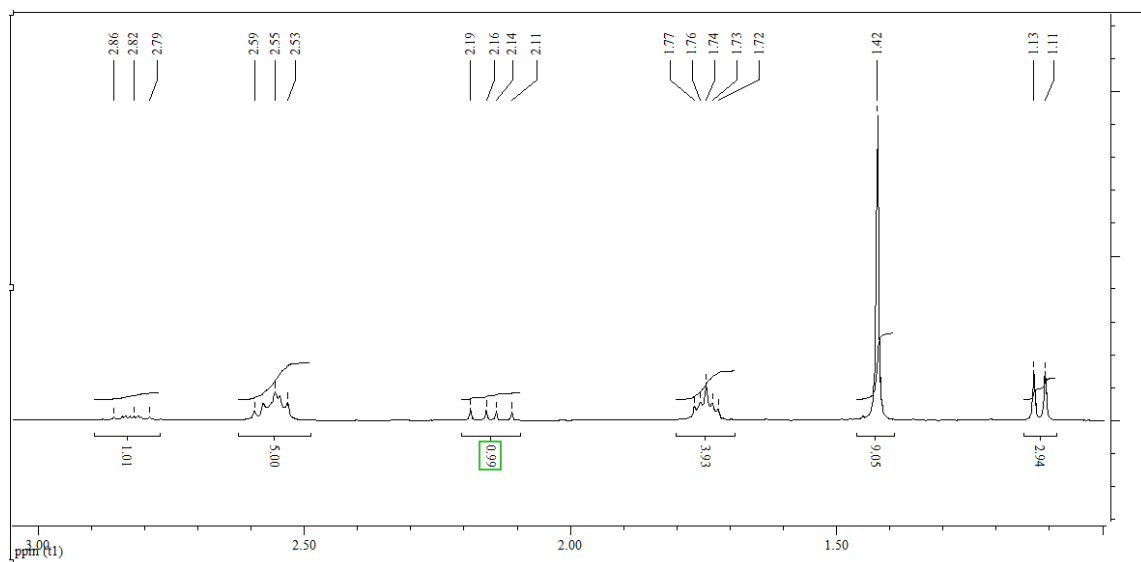


Figure 4.41: Spectre RMN ^1H du β -aminoester **4u**

RMN ^1H (300.13 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.12 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.74 (m, 4H), 2.11-2.59 (m, 1H+5H), 2.82 (m, 1H).

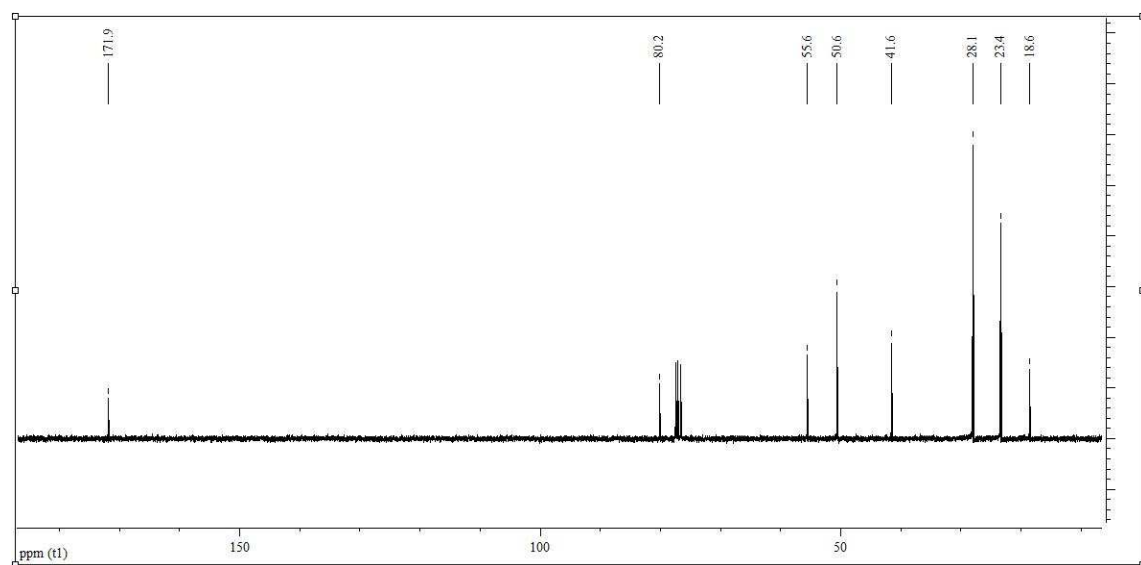


Figure 4.42: Spectre RMN ^{13}C du β -aminoester **4u**

RMN ^{13}C (75.03 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 18.6, 23.4, 28.1, 41.6, 50.6, 55.6, 80.2, 171.9.

HRMS Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2 [\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{N}]^+$: 142.0994, Trouvée : 142.0982.

Références bibliographiques

- ¹ (a) A. Lattes, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série II*, **2000**, 3, 705. (b) P. Sabatier, *Ind. Eng. Chem.* **1926**, 18, 1005.
- ² W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1999.
- ³ R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2008.
- ⁴ (a) F. Spindler, H. U. Blaser, dans *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*; J. G. De Vries, C. J. Elsevier, Ed.; Wiley VCH : Weinheim, **2007**, 34, 1193. (b) V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, J. Holz, A. Börner, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2351. (c) V. I. Tavarov, A. Börner, *Synlett*, **2005**, 203.
- ⁵ R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, 141, 205
- ⁶ A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5954.
- ⁷ A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2897.
- ⁸ A. J. Minnard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. De Vries, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 1267.
- ⁹ (a) G. H. Hou, J. H. Xie, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 11774. (b) C. Y. Legault, A. B. Charrette, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8966.
- ¹⁰ (a) R. Dorta, D. Broggini, R. Stoop, H. Ruegger, F. Spindler, A. Togni, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 267. (b) H. U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 17.
- ¹¹ G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 336.
- ¹² H. Hebbache, Z. Hank, C. Bruneau, J.-L. Renaud, *Synthesis*, **2009**, 15, 2627.
- ¹³ A. S. C. Chan, C. C. Chen, C. W. Lin, Y. C. Lin, M. C. Cheng, *Chem. Commun.*, **1995**, 1767.
- ¹⁴ (a) A. C. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11703. (b) J. Campora, S. L. Buchwald, E. Gutiérrez-Puebla, A. Monge, *Organometallics*, **1995**, 14, 2039.
- ¹⁵ (a) N. Mršić, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8358. (b) N. Mršić, T. Jerphagnon, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2549. (c) W. Tang, L. Xu, Q. H. Fan, J. Wang, B. Fan, Z. Zhou, K. H. Lam, A. S. C. Chan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 9135.
- ¹⁶ P. Krasik, H. Alper, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 1283
- ¹⁷ (a) H. Guan, M. Limura, M. P. Magee, J. R. Norton, G. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7805. (b) M. P. Magee, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1778.
- ¹⁸ (a) Y. Hsiao, N. R. Rivera, T. Rosner, S. W. Krska, E. Njolito, F. Wang, Y. Sun, J. D. Armstrong III, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, F. Spindler, C. Malan, *J. Am. Chem. Soc.*,

- 2004**, 126, 9918. (b) A. M. Clausen, B. Dziabul, K. L. Capuccio, M. Kaba, C. Starbuck, Y. Hsiao, T. M. Dowling, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2006**, 10, 723.
- ¹⁹ P. Crochet, B. Demerseman, C. Rocaboy, D. Schleyer, *Organometallics*, **1996**, 15, 3048.
- ²⁰ (a) D. J. Ager, S. A. Laneman, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3327. (b) Y. Y. Huang, Y. M. He, H. F. Zhou, L. Wu, B. L. Li, Q. H. Fan, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2874.
- ²¹ C. J. den Reijer, M. Wörle, P. S. Pregosin, *Organometallics*, **2000**, 19, 309.
- ²² C. J. den Reijer, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Organometallics*, **1998**, 17, 5213.
- ²³ P. G. A. Kumar, P. S. Pregosin, T. Schmid, G. Consiglio, *Magn. Reson. Chem.*, **2004**, 42, 795.
- ²⁴ H. Hebbache, T. Jerphagnon, Z. Hank, C. Bruneau, J.-L. Renaud, *J. Organomet. Chem.*, **2010**, 695, 870.
- ²⁵ (a) R. P. Tripathi, S.S. Verma, J. Pandey, V. K. Tiwari, *Curr.Org. Chem.*, **2008**, 12, 1093. (b) T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**. (c) B. Villa-Marcos, C. Li, K. R. Mulholland, P. J. Hogan, J. Xiao, *Molecules*, **2010**, 15, 2453.
- ²⁶ (a) D. Imao, S. Fujihara, T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Iton, Y. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6988. (b) A. Heydari, A. Arefi, M. Esfandyari, M. *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2007**, 274, 169. (c) H. Alinezhad, M. Tajbakhsh, F. Salehian, K. Fazli, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 659.
- ²⁷ (a) R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew.Chem.-Int. Ed.*, **2003**, 42, 5472. (b) G. D. Williams, R. A. Pike, C. E. Wade, M. Wills, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4227. (c) L. Rubio-Pérez, F. J. Pérez-Flores, P. Sharma, L. Velasco, A. Cabrera, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 265.
- ²⁸ D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, 9, 411.
- ²⁹ H. U. Blaser, H. P. Buser, H. P. Jalett, B. Pugin, F. Spindler, *Synlett*, **1999**, 867.
- ³⁰ Y. X. Chi, Y. G. Zhou, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4120.
- ³¹ R. Kadyrov, T. H. Riermeier, U. Dingerdissen, V. Tararov, A. Börner, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4067.
- ³² T. Bunlaksananusorn, F. Rampf, *Synlett*, **2005**, 2682.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette thèse a traité de la synthèse d'une série de complexes à base de ruthénium et d'iridium. Ces complexes ont été isolés, caractérisés, puis testés en catalyse homogène dans l'hydrogénation de β -enaminoesters pour l'obtention de β -aminoesters.

Divers enaminoesters ont été préparés par condensation d'amines primaires ou secondaires sur des composés β -dicarbonylés par catalyse acide. Le sel $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, un acide de Lewis non toxique et peu coûteux a montré son efficacité pour catalyser cette condensation. Ainsi, des β -aminoacrylates *N*-substitués et *N,N*-disubstitués ont été isolés avec des rendements pouvant atteindre les 98%.

Une étude menée sur l'emploi d'une série de catalyseurs d'iridium a démontré que le précurseur d'iridium $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ était celui qui donnait les meilleurs rendements. Après optimisation des conditions réactionnelles (solvant, pression d'hydrogène, température, ...etc.), des conversions quasi complètes ont été obtenues avec l'ensemble des β -enaminoesters. Notons que la nature du groupement porté par l'azote en a un effet notoire sur la réactivité. En effet, les dérivés *N*-aryle substitués sont moins réactifs que les *N*-alkyle substitués puisque les temps d'hydrogénation de ces derniers n'excèdent pas les 3 heures, contrairement à ceux de la série en aryles qui sont généralement plus longs.

Malgré les difficultés rencontrées pour les hydrogénations en présence de catalyseurs de ruthénium, le problème fut résolu. Nous nous sommes inspirés des travaux réalisés par Norton et le groupe Merck pour supposer que la réactivité était meilleure en milieu acide. Cette hypothèse basée sur la réduction des sels d'iminium fut validée par les résultats obtenus. En effet, les conversions ont été largement améliorées en générant des sels d'ammoniums.

Bien que l'hydrure de ruthénium $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpH}]$ (**C9**) et le complexe cationique $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cp}(\text{THF})]\text{BF}_4$ (**C10**) donnèrent des résultats encourageants, ils ont été remplacés par le complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{CpCl}]$ (**C8**). Ce dernier, stable en contact de l'air et l'humidité, a permis de conclure à des conversions très satisfaisantes.

Dans le même contexte, nous avons exploré l'activité catalytique de plusieurs complexes de type ruthénium-arène. Parmi la série de catalyseurs synthétisés, ceux à base de ligands monophosphine affichèrent une meilleure réactivité.

Finalement, le complexe neutre $\text{Ru}(\text{PPh}_3)(p\text{-cymène})\text{Cl}_2$ a été retenu et la méthode fût généralisée à d'autres énaminoesters.

Les essais en version asymétrique ont abouti à de faibles excès énantiomériques, ce qui était prévisible, puisque les molécules de type enamine ne présentent pas les caractéristiques favorables à l'obtention d'une bonne énantiosélectivité.

Dans l'amination réductrice, bien que le processus semblait prometteur, tous les essais en version asymétrique ont été infructueux, puisque les excès énantiomériques obtenus ne dépassaient pas les 7%. Cependant, ces résultats restent les premiers exemples d'une réaction d'amination réductrice de β -ceto esters en présence d'une amine primaire et de ce fait, ils sont très encourageants.