

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR -
ANNABA-



جامعة باجي مختار عنابة

Faculté des Sciences

2012

Département de Chimie

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat

THÈME

**Réduction énantiosélective de cétones aromatiques et
aliphatiques par transfert d'hydrure dans l'eau avec des
complexes de ruthénium (II).**

Option : Synthèse des molécules chirales d'intérêt biologique

Par : M^r. Mourad BOUKACHABIA

Directrice de thèse : M^{me} Louisa ZOUIOUCHE-ARIBI Professeur

U. B. M. Annaba

Devant le jury :

Président : M^r. Yacine BOUHADJA

Professeur

U. B. M. Annaba

Examineurs : M^{me}. Fairouz TAZEROUTI

Professeur

U. S.T.H.B. Alger

M^r. Olivier Riant

Professeur

U. C. L. Belgique

M^r. Martial TOFFANO

Chargé de recherche habilité (HDR)

I.C. M.M.O. Paris

Membre Invitée M^{elle}. Saoussen ZEROR

Maître de conférences A

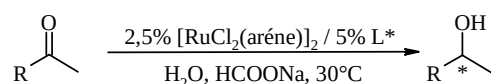
U. B. M. Annaba

ملخص

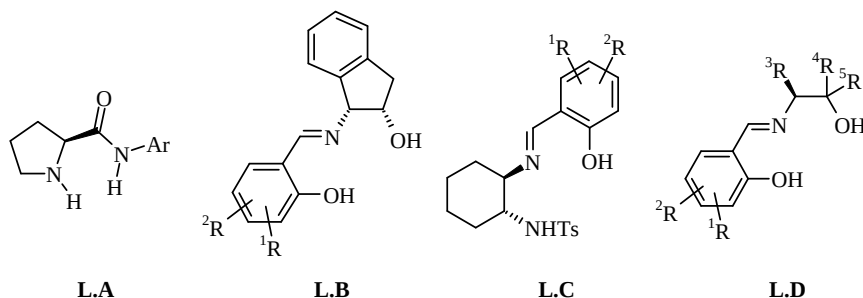
خلال هذا البحث قمنا بدراسة تفاعلات الإرجاع لمركبات السيتون الأليفثيه و العطرية عن طريق الانتقال اللامتناظر لأيون الهيدروجين في الماء وذلك باستخدام معقدات كيرا ليه لروثينيوم (II)، قمنا بتطوير نظامين للتحفيز ينطوي كل واحد منهما على معقد (II) Ru في الماء و عائلتين مختلفتين من المخالب الكيراليه

مع النظام التحفيزي الأول، تفاعل الإرجاع للسيتونات الأليفثيه عن طريق الانتقال اللامتناظر لأيون الهيدروجين في الماء تم تحفيزه بواسطة معقد تساندي من $[RuCl_2(p-cymene)]_2$ و مخالب البرولين أميد القابلة للذوبان في الماء **L.A**، (رسم بياني 1). تحصلنا على الكحوليات الكيراليه بنقاوة إنتنيوميرية متوسطة $ee < 82\%$. قمنا بإرجاع سلسلة مكونة من سبعة سيتونات في وعاء واحد و ذلك في إطار دراسة تقييميه لمجموعة من مخالب البرولين أميد، بينت النتائج أن التأثير اللامتناظر لكل مخلب متعلق ببنية السيتونات المدروسة

استعمال النظام التحفيزي الثاني سمح لنا بإنجاز تفاعلات الإرجاع اللامتناظر لسيتونات عطريه في الماء عن طريق سلائف معدنية لروثينيوم متصلة تسانديا مع مخالب شيف **L.B, L.C, L.D** أظهرت هذه المعقدات فعالية إنتقائيه هامة $ee < 91\%$. أفضل نتيجة سجلت مع معقد $[IRuCl_2(mesitylene)]_2$ عند إرجاع الإبتفنيون، أين وصلت قيمة الفائض الإنتنيوميري إلى 91%



R = Alkyl ou Aryl



رسم بياني 1 : الإرجاع الامتناظر لسيتونات بروكيراليه بواسطة نظامين للتحفيز

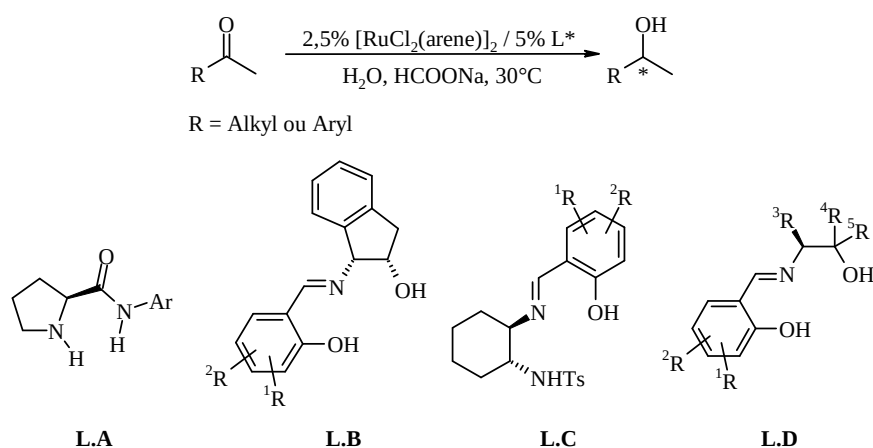
الكلمات الدالة: تحفيز لامتناظر ، روثينيوم ، إنتقال إيون الهيدروجين ، سيتونات أليفثيه ، سيتونات عطريه ، مخالب شيف

Abstract

During this research work, we have studied the asymmetric transfer hydrogenation of various aliphatic and aromatic ketones catalyzed by chiral ruthenium (II) complexes. We have developed two catalytic systems involving [Ru (II)] in water with two very different families of ligands

With the first catalytic system, enantioselective reduction of aliphatic ketones with asymmetric transfer hydrogenation in water is catalyzed by $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ coordinated by prolinamide ligands **L.A**, (scheme 1). The chiral alcohols are obtained with moderate enantiomeric excesses in most cases, $ee < 82\%$. A set of seven aliphatic ketones is proposed for a rapid evaluation of the enantioselectivity of catalysts by one-pot multi-substrates reduction. The screening of a library of prolinamides shows that according to the structure of the ketones different ligands give the best asymmetric inductions.

With the second catalytic system, asymmetric transfer reduction of aromatic ketones in water by simple metallic ruthenium precursor associated to a library of hemisalen ligands **L.B**, **L.C**, **L.D** has been shown significant enantioselectivities $17\% < ee < 91\%$. The highest obtained enantioselectivity was achieved with $[\text{RuCl}_2(\text{mesitylene})]_2$ coordinated to (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-(3-(dimethyl (phenyl) silyl)-2-hydroxy-5-methoxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol (**L.B**₂₆), for reduction of the heptanophenone ($ee = 91\%$).



Scheme 1. Asymmetric reduction of prochiral ketones with two catalytic systems.

Keywords: Asymmetric catalysis, ruthenium, hydride transfer, multi-substrate screening, aliphatic ketones, aromatic ketones, hemisalen ligands.

Résumé

Dans ce travail de recherche, nous nous sommes intéressés à la réaction de réduction asymétrique de diverses cétones aliphatiques et aromatiques par transfert asymétrique d'hydrure dans l'eau catalysée par des complexes chiraux de ruthénium (II). Nous avons mis au point deux systèmes catalytiques impliquant le [Ru (II)] dans l'eau avec deux familles de ligands très différents

Avec le premier système catalytique, la réduction énantiosélective de cétones aliphatiques par transfert asymétrique d'hydrure dans l'eau est catalysée par le $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cymène})]_2$ coordonné par des ligands hydrosolubles de type proline amide **L.A**, (schéma 1). Les alcools chiraux sont obtenus avec des excès énantiomériques, $ee < 82\%$. Une méthode d'évaluation rapide des catalyseurs par criblage multi-substrats est mise au point et une série de sept cétones aliphatiques est réduite en un seul pot. L'appréciation d'une librairie de ligands de type proline amide montre que l'induction asymétrique de chaque ligand dépend de la structure de cétones étudiées.

Avec le deuxième système catalytique, la réduction par transfert asymétrique d'hydrure des cétones aromatiques dans l'eau avec des précurseurs métalliques de ruthénium (II) associés à une bibliothèque de ligands de type hémisalens **L.B**, **L.C**, **L.D** montre des énantiosélectivités variables $17\% < ee < 91\%$. La meilleure est obtenue avec le $[\text{RuCl}_2(\textit{mesitylène})]_2$ coordonné au ligand (1*S*, 2*R*)-1-((*E*) - (3-(diméthyl (phényl) silyl) -2- hydroxy -5- méthoxybenzylidène) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol (**L.B**₂₆) pour la réduction de l'héptanophénone ($ee = 91\%$).

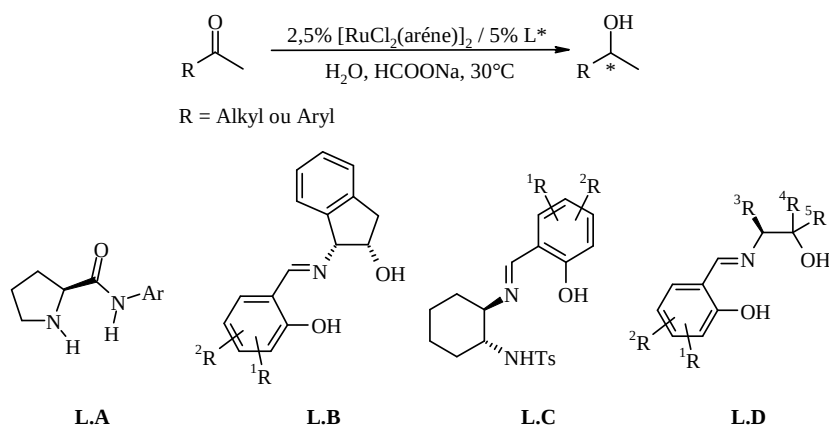


Schéma 1. Réduction asymétrique de cétones prochirales avec deux systèmes catalytiques.

Mots clés : Catalyse asymétrique, ruthénium, transfert asymétrique d'hydrure, criblage multi-substrats, cétones aliphatiques, cétones aromatiques, ligands hémisalens.

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire de Synthèse asymétrique et biocatalyse de l'université d'Annaba, sous la direction du Pr. Louisa ZOUIOUECHE-ARJBI. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire ainsi que pour m'avoir formé à la recherche et pour la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de ma thèse.

Je remercie vivement monsieur Jean-Claude Fiaud, professeur à l'université Paris sud, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire de catalyse moléculaire durant mon stage en France.

Je tiens tout particulièrement à adresser mes plus vifs et sincères remerciements à madame Jacqueline Collin, directrice de recherches au CNRS, pour avoir co-dirigé ce travail de thèse avec un grand intérêt et pour la confiance qu'elle m'a accordée lors de mes séjours au laboratoire de catalyse moléculaire.

J'exprime ma profonde gratitude à monsieur Olivier Riant, professeur à l'université catholique de Louvain, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire de recherche durant mon stage en Belgique, pour sa contribution et son aide lors de mon séjour à Louvain-la-Neuve, je le remercie profondément pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je tiens également à remercier les membres du jury de thèse, pour avoir pris le temps de lire ce manuscrit et de juger mon travail :

-  *Monsieur le Professeur Yacine BOUHADJA pour avoir aimablement accepté d'assurer la présidence de ce jury.*
-  *Madame la Professeure Fairouz TAZEROUTI qui me fait l'honneur de porter un jugement critique à ce travail.*
-  *Monsieur Martial TOFFANO, chargé de recherche A au CNRS, pour avoir accepté de juger ce travail, je le remercie également pour son aide et sa grande disponibilité lors de mon stage en France.*
-  *Mademoiselle Saoussen ZEROR, maître de conférence A, pour ses conseils judicieux ainsi que pour sa grande disponibilité et ses qualités humaines.*

J'adresse mes vifs remerciements à tous les chercheurs du laboratoire de Synthèse asymétrique et biocatalyse, du laboratoire de catalyse moléculaire en France et du laboratoire de chimie organique et médicinale en Belgique pour leur grande disponibilité, leur humour, leur gentillesse et leur amitié.

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

Introduction générale.....	<u>2</u>
----------------------------	----------

Première partie : Accès aux alcools chiraux : Généralités et mécanismes.

Introduction de la première partie.....	<u>9</u>
---	----------

Chapitre I : Réduction asymétrique de cétones prochirales par l'hydrogène moléculaire.

I-1- Introduction.....	<u>13</u>
I-2- Historique.....	<u>13</u>
I-3- Mécanisme réactionnel.....	<u>16</u>
I-4- Exemple de réduction asymétrique par l'hydrogène moléculaire.....	<u>17</u>
I-5- Conclusion.....	<u>22</u>

Chapitre II : Réduction énantiosélective de cétones prochirales par transfert asymétrique d'hydrure.

II-1- Introduction.....	<u>24</u>
II-2- Source d'hydrure.....	<u>25</u>
II-3- Utilisation de l'isopropanol ou l'acide formique comme source d'hydrure.....	<u>26</u>
II-4- Utilisation du formiate de sodium comme source d'hydrure.....	<u>31</u>
II-4-1- Mécanisme réactionnel.....	<u>32</u>
II-4-2- Généralités sur les ligands hydrosolubles.....	<u>33</u>
 Les diamines.....	<u>34</u>
 Les amino-amides.....	<u>38</u>
 Les amino alcools.....	<u>41</u>
II-5- Evaluation de ligands hydrosolubles pour la réduction asymétrique de cétones.....	<u>43</u>

II-5-1- Principe de la méthode de criblage.....	<u>43</u>
II-5-2- Criblage de catalyseurs par des méthodes chromatographiques.....	<u>44</u>
II-5-3- Evaluation de ligands de type proline amide pour la réduction asymétrique de cétones aromatiques dans l'eau par criblage multi-substrats.....	<u>46</u>
II-6- Conclusion.....	<u>48</u>
Conclusion de la première partie.....	<u>50</u>

Deuxième partie : Réduction asymétrique de cétones dans l'eau par le Ru (II) avec deux familles de ligands chiraux

Introduction de la deuxième partie.....	<u>54</u>
---	------------------

Chapitre I: Evaluation d'une série de ligands hydrosolubles par criblage multi-substrats sur une sélection de cétones aliphatiques prochirales.

I- 1- Introduction.....	<u>57</u>
I-2- Choix des cétones aliphatiques prochirales	<u>58</u>
I-3- Synthèse des alcools aliphatiques racémiques	<u>59</u>
I-4- Mise au point de l'analyse simultanée des alcools racémiques par CPG chirale	<u>59</u>
I-5- Choix des ligands chiraux	<u>61</u>
I-6- Synthèse des ligands chiraux	<u>61</u>
I-7- Réduction de cétones dans l'eau avec le système catalytique Ru (II) / L.A₁	<u>62</u>
I-8- Évaluation de ligands pour la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydruure dans l'eau par criblage multi-substrats.....	<u>63</u>
I-9- Validation de la méthode d'évaluation de ligand par criblage multi substrats.....	<u>68</u>
I-10- Conclusion.....	<u>70</u>

Chapitre II: Réduction asymétrique de cétones par des complexes de Ru-ligands de type hémisalènes

II-1- Introduction.....	<u>73</u>
II-2- Réduction asymétrique de l'acétophénone avec un ligand de type hémisalène.....	<u>74</u>
II-3- Synthèse des ligands de type hémisalène.....	<u>75</u>
 Les aminoalcools.....	<u>76</u>
 Les aldéhydes.....	<u>77</u>
 Réaction de couplage aldéhyde-aminoalcools.....	<u>79</u>
II-4- Réduction de l'acétophénone avec divers catalyseurs.....	<u>81</u>
a. Ligands L.B	<u>82</u>
b. Ligands L.C	<u>86</u>
c. Ligands L.D	<u>87</u>
II-5- Optimisation du précurseur métallique.....	<u>89</u>
II-6- Réduction asymétrique de cétones aromatiques avec le système catalytique [RuCl₂ (mesitylene)]₂ / L.B₂₆.....	<u>90</u>
II-7- Conclusion.....	<u>92</u>
Conclusion générale.....	<u>94</u>
Partie expérimentale.....	<u>97</u>
Bibliographie.....	<u>115</u>
Annexe.....	<u>125</u>

ee : Excès énantiomériques.

C : Conversion.

IR : Infrarouge.

RMN¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton.

RMN¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

HPLC : Chromatographie Liquide à haute performance.

t_R : Temps de rétention.

t_a : Température Ambiante

T fusion : Température de fusion

CH₂Cl₂ : Dichlorométhane

CDCl₃ : Chloroforme deutéré

DMSO : Diméthyl sulfoxyde deutéré

Et₂O : Ether diéthylique

THF : Tétrahydrofurane

[α]_D²⁰ : Pouvoir rotatoire spécifique à 20°C mesuré pour la raie D du sodium (586nm)

Ph : Phényle

Ar : Aryle

R : Groupement général

Me : Méthyle

iPr : isopropyle.

Et : Ethyle

Rdt : Rendement

t-BuLi: *n*-*t*-butyllithium

DCC: Dicyclohexyl carbodiimide

CPG: Chromatographie en phase gazeuse

Hz : Hertz

L* : Ligand chiral

Cat : Catalyseur

°C : Degré Celsius

m: masse

m : méta

o : ortho

p : para

P.N : ligand chiral dont les atomes chélatants est un phosphore et azote.

O.N : ligand chiral dont les atomes chélatants est un oxygène et azote.

O.O : ligand chiral dont les atomes chélatants sont deux oxygènes.

P.P : ligand chiral dont les atomes chélatants sont deux phosphores.

Réduction CBS : réduction de Corey, Bakshi et Shibata.

DIOP : *O*-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan.

Ts-DPEN : *N*-(*p*-toluènesulfonyl)-1,2-Diphenyl-1,2-ethylenediamine.

Schéma	Titre	Page
2	Synthèse énantiosélective des produits biologiquement actifs.	9
3	Synthèse énantiosélective de la (<i>R</i>)-denopamine	10
4	Synthèse asymétrique industrielle de la (<i>L</i>)-dopa.	13
5	Hydrogénation de l'acide N- α -acétamidocinnamique avec le <i>DIOP</i> .	14
6	Hydrogénation asymétrique d'une β -cétoesters.	14
7	Hydrogénation de l'acétophénone selon le procédé développé par <i>Noyori</i> .	15
8	Réduction du 1-naphtyle éthanol avec le [<i>BINAP</i> -RuCl ₂ (DMF) _n].	15
9	Mécanisme d'hydrogénation asymétrique des cétoesters proposé par <i>Noyori</i> .	16
10	Mécanisme d'hydrogénation asymétrique des cétones proposé par <i>Noyori</i> .	17
11	Hydrogénation asymétrique des cétones par un catalyseur hétérogénéiser	18
12	Hétérogénéisation du <i>BINAP</i> sous forme d'une polyurie.	19
13	Utilisation des liquides ioniques comme solvant pour la réduction asymétrique des cétones aromatiques α , β insaturé.	20
14	Réduction de l'acétophénone avec le ligand ruthenocenyl phosphinooxazoline.	20
15	Influence des métaux de transitions sur la sélectivité et la réactivité des catalyseurs.	21
16	Influence de la structure du substrat sur la sélectivité du catalyseur.	22
17	Principe général de la réduction asymétrique par transfert d'hydrure	24
18	Réduction de cétones prochirales par des alcoolates de samarium 25.	24
19	Comparaison entre l'isopropanol et l'acide formique comme source d'hydrure	25
20	Influence des groupements tosyle sur la sélectivité du catalyseur.	27
21	Réduction de l'acétophénone par le complexe de [Rh(COD)Cl] ₂ /cinchonine.	28
22	Réduction de l'acétophénone avec des ligands perfluorés.	29
23	Réduction d'arylalkylcétones par un complexe chiral à base de proline amide.	29
24	Réduction de cétones aromatiques par un complexe chiral à base ligands peptidiques.	30
25	Utilisation des β aminoalcools à base de terpènes.	31
26	Mécanisme de réduction asymétrique des cétones dans l'eau proposé par <i>Noyori</i>	33
27	Réduction des cétones férrocéniques par transfert d'hydrure dans l'eau	37
28	Effet des arènes lors de la réduction par transfert d'hydrure dans l'eau.	38
29	Réduction de cétones aromatiques par un complexe chiral à base de ligands de type phényl proline amide	39

30	Réduction d'un α cétoester par le complexe de ruthénium et la <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	41
31	Réduction de l'acétophénone avec des ligands de type amino alcools.	42
32	Réduction des aryles cétones avec des chlorures d'éphédrines	42
33	Exemple de catalyse asymétrique multi-substrat.	45
34	Réduction asymétrique multi-substrat par organocatalyse	45
35	Résultats obtenus avec le ligand sélectionné	48
36	Réduction des cétones aliphatiques en alcools racémiques	59
37	Synthèse des ligands chiraux de types proline amide.	61
38	Réduction asymétrique de cétones avec le catalyseur $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2 / \text{L.A}_1$.	62
39	Cétones aliphatiques sélectionnées pour la réduction asymétrique ligands L^*	68
40	Réduction asymétrique de l'acétophénone avec des ligands hémisalène	73
41	Réduction asymétrique de l'acétophénone avec un ligand hémisalène dans l'eau	74
42	Synthèse de 6-hydroxybenzo[d] [1,3] dioxole-5-carbaldehyde 69	78
43	Synthèse de 3-(dimethyl (phenyl) silyl)-2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde 72	78
44	Synthèse de l'aldéhyde 70 et 71	79
45	Synthèse de ligand des ligands L.B , L.C , et L.D	79
46	Réduction de l'acétophénone avec divers ligands.	81
47	Réduction de l'acétophénone avec différents précurseurs métalliques.	89
48	Réduction des dérivés de l'acétophénone avec le système sélectionné	90

Figure	Titre	page
1	Structure de l' <i>albuterol</i> , la <i>ketamine</i> et la <i>thalidomide</i>	2
2	Modes d'accès aux molécules énantiopures	3
3	Marché mondial des médicaments énantiopures en milliards de dollars	4
4	Quelques exemples de ligands chiraux	18
5	Effet du rapport HCOOH / NEt ₃ sur la réactivité et la sélectivité du catalyseur	26
6	Principe de réactions catalysées par des complexes fluorés.	28
7	Ligands chiraux utilisés pour les réactions de réduction par transfert d'hydrure.	34
8	Modèles d'étude	34
9	Ligands de type diamines fonctionnalisés utilisés en réduction asymétrique de cétones.	35
10	Influence du pH sur la réactivité et l'énantiosélectivité du catalyseur Ru-TsDPEN.	35
11	Des ligands chiraux de type diamine supportés sur polyéthylène glycol	36
12	Ligands de type amino amides utilisés en réduction asymétrique de cétones.	38
13	Ligands de type β aminoalcools utilisés en réduction asymétrique de cétones	41
14	Présentation schématique du principe de criblage multi-substrats	44
15	Mise au point de la mesure simultanée des excès énantiomériques par CPG chirale	46
16	Structure de différents ligands utilisés dans la réduction multi-substrats par transfert d'hydrure dans l'eau.	47
17	Cétones aliphatiques choisis	59
18	Chromatogramme d'un mélange équimolaire de sept d'alcools racémiques	60
19	Structure de ligands de type proline amide	61
20	RMN ¹ H de ligand <i>N</i> -phényl-(<i>L</i>)-prolinamide L.A₁ .	62
21	Réduction énantiosélective d'une série de cétones aliphatiques par différents complexes de ruthénium	67
22	Variation de l'excès énantiomérique en fonction du temps réactionnel	75
23	Structure des ligands étudiés	76
24	Structure de la diamine et aminoalcools choisis.	76
25	Aldéhydes choisis.	77
26	RMN ¹ H du ligand L.B₂₆ et L.C₂ .	80
27	Les meilleurs ligands étudiés	88
28	Liste des alcools aliphatiques.	98
29	Liste des alcools aromatiques.	99
30	Liste des ligands de type proline amide	101
31	Liste des ligands hémisalène L.B	103
32	Liste des ligands hémisalène L.C .	110
33	Liste des ligands hémisalène L.D .	111

Tableau	Titre	Page
1	Réduction de l'acétophénone avec des catalyseurs immobilisés	36
2	Recyclage multi-substrats de cétones prochirales	40
3	Réduction de cétones aliphatiques avec $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2 / \text{L.A}_1$	63
4	Réduction énantiosélective de cétones catalysée par le complexe de Ru coordiné par différents ligands dans l'eau par criblage multi substrats.	64
5	Validation de la méthode de criblage multi-substrats.	69
6	Réduction de l'acétophénone avec les ligands L.B	83
7	Réduction de l'acétophénone avec les ligands L.C	86
8	Réduction de l'acétophénone avec les ligands L.D	87
9	Effet du précurseur métallique du ruthénium avec le ligand L.B₂₆ .	89
10	Réduction des dérivés de l'acétophénone avec le ligand $[\text{RuCl}_2(\text{mésitylène})]_2 / \text{L.B}_{26}$.	91

Introduction générale.

Introduction générale

L'omniprésence de molécules asymétriques dans le monde vivant explique l'intérêt actuellement porté au contrôle de la stéréochimie en synthèse organique. En effet, l'existence de la chiralité dans les molécules naturelles est une condition nécessaire à leur reconnaissance par les récepteurs biologiques¹.

La chiralité des récepteurs (enzymes, membranes ...) implique très souvent des propriétés biologiques différentes pour les deux énantiomères d'un mélange racémique. Parmi les molécules d'intérêt industriel dont les deux énantiomères présentent des activités différentes on peut citer les cas de l'*albuterol* **1** où l'énantiomère (S) a un effet broncho-dilatateur et antiasthmatique tandis que le (R) augmente l'hypersensibilité du tract respiratoire,² de même la (S)-*ketamine* **2** est un anesthésique et un analgésique tandis que le (R) produit des hallucinations et agitation.³

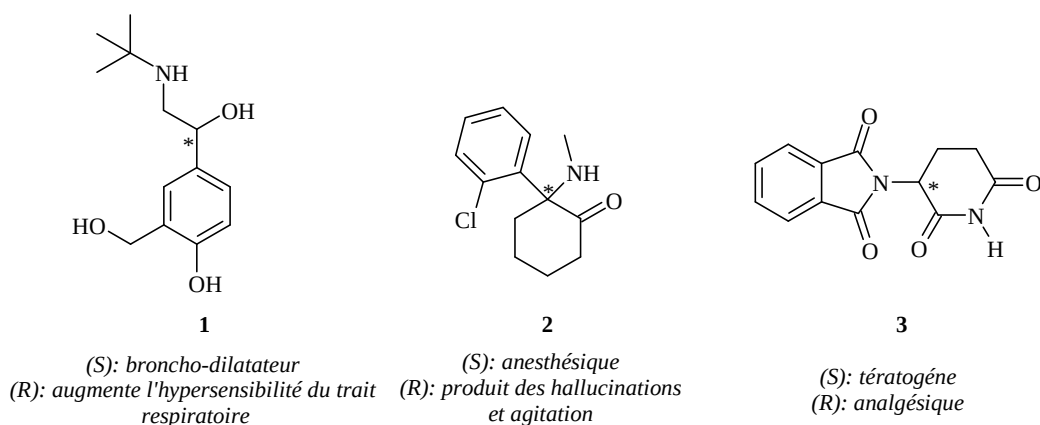


Figure 1 : Structure de l'*albuterol*, la *ketamine* et la *thalidomide*.

L'exemple le plus connu est celui de la *thalidomide* **3** ; à la fin des années 1950 ce sédatif doux était commercialisé en Europe sous la forme d'un mélange racémique (*Contergon*®).⁴ Le médicament était surtout utilisé par les femmes enceintes pour le traitement des nausées matinales. Après quelques années de commercialisation, de nombreuses malformations chez

¹ (a) D.Enders. *Chemtech.*, **1981**, 504 ; (b) D. Voet, J.G. Voet. *Biochimie.*, De Boeck Université, Bruxelles.**1998**.

² H.S. Nelson, G. Bensch, W.W. Pleskow, R. Disantostefano, S. DeGraw, D.S. Reasner, T.E. Rollins, P.D. Rubin, *J. Allergy. Clin. Immun.*, **1998**, 102, 943.

³ P.F. White, J. Ham, W.L. Way, A.J. Trevor, *Anesthesiology.*, **1980**, 52, 231.

⁴ (a) W.G. McBride, *Lancet.*, **1961**, 2, 1358, (b) W. Lenz, *Deutsche Medizinische Wochenschrift.*, **1961**, 86, 2555, (c) M. Rouhi, *Chem. Eng. News.*, **2005**, 83, 3.

les nouveaux nés ont été attribuées à l'usage de la thalidomide. Une étude pharmacologique sur les animaux a montré que l'activité tératogène néfaste était essentiellement due à l'énantiomère (S). Retirée du marché au début des années 1960, elle est revenue sur scène tout récemment comme traitement éventuel contre la lèpre et en tant que médicament antitumoral et anti-inflammatoire en phase clinique.

L'obtention de molécules chirales est donc l'une des préoccupations actuelles et importantes des chimistes organiciens. Il existe plusieurs stratégies pour accéder aux composés énantiomériquement purs. La première peut s'effectuer par l'utilisation d'un synthon chiral qui est le plus souvent une molécule naturelle. Ceci va permettre une transformation hautement stéréosélective pour aboutir à l'énantiomère désiré. Une autre méthode utilise des composés racémiques, qui, par résolution, peuvent conduire à des produits énantiopurs. Cette méthode a un grand intérêt pour l'industrie car elle permet l'obtention de quantités importantes de produit optiquement pur⁵. Par contre l'inconvénient de cette approche est que le rendement théorique pour un énantiomère est de 50%, sauf dans le cas où l'énantiomère non souhaité peut être recyclé. Finalement la dernière méthode, et probablement la plus efficace, pour accéder à des produits chiraux, est la *synthèse asymétrique*⁶, et, surtout la *catalyse asymétrique*⁷.

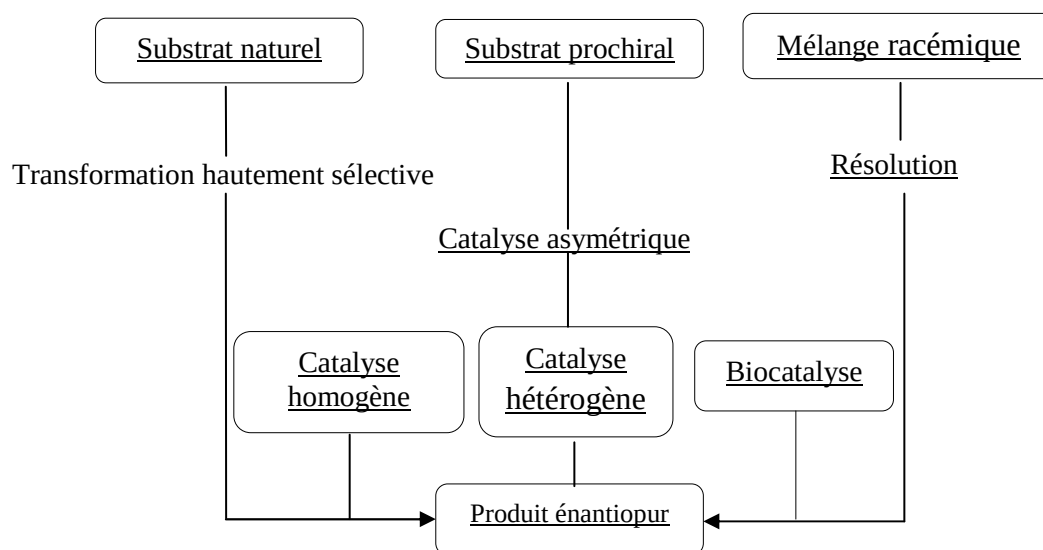


Figure 2 : Modes d'accès aux molécules énantiopures

⁵ A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby Eds. *Chirality in Industry II*, Wiley, Chichester, **1997**.

⁶ (a) H.B. Kagan, J.C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1978**, 10, 175; (b) J.D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, vol. 1-3, 5, Academic, New York, **1983-1985**, (c) J.A. Gladysz, J. Michl, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 739.

⁷ E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto Eds., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**.

Ces méthodes sont très utilisées dans l'industrie pharmaceutique. La vente mondiale des médicaments énantiopurs a été augmentée d'une manière considérable. En 2005, elle a été estimée à 225 milliards d'euros. Sur les 500 premières ventes 269 sont commercialisées sous forme énantiomériquement pure⁸. La figure suivante montre l'évolution du marché des médicaments chiraux :

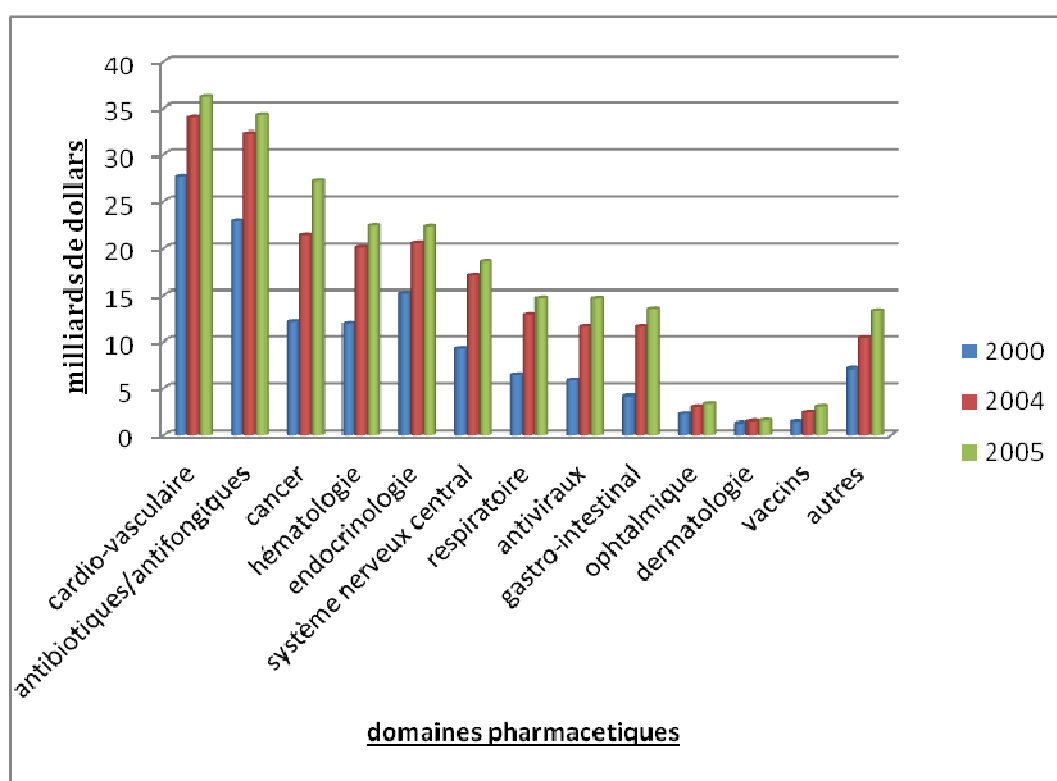


Figure 3 : Marché mondial des médicaments énantiopures en milliards de dollars.⁹

Malgré les progrès de ces méthodes, les impératifs économiques et écologiques actuels incitent les chimistes à revoir leurs procédés de synthèse. Pour ce faire, il leur faut recourir aux méthodes catalytiques de préférence à celles stœchiométriques, mais aussi à limiter le nombre d'étapes de synthèse et de purification, à utiliser le moins possible de groupements protecteurs, à rechercher des alternatives aux solvants organiques nocifs et polluants en ayant recours, aux liquides ioniques, aux fluides supercritiques ou à l'eau. Ces différents critères définissent la « chimie verte », un concept élaboré en 1998 par les chimistes américains

⁸ E. Fogassy, M. Nógrádi, D. Kozma, G. Egri, E. Pálovics, V. Kiss, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 3011.

⁹ S. Erb, *Pharma thchnology.*, **2006** : <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Active+ingredients/Single-Enantiomer-Drugs-Poised-for-Further-Market-/ArticleStandard/Article/detail/385859>

Anastas et Warner¹⁰, une chimie qui s'inscrit dans le cadre du *développement durable* pour la préservation de notre planète.

L'hydrogénation asymétrique est probablement un procédé de choix en raison de son efficacité en termes d'*économie d'atomes*. Elle permet l'élaboration de procédés respectueux de l'environnement, pouvant réaliser une synthèse de molécules optiquement pures à partir de très peu d'étapes réactionnelles et, par conséquent, produisant peu de déchets à la fin de la réaction. L'hydrogénation asymétrique permet la synthèse énantiosélective d'une grande variété de substrats en présence d'une source d'hydrogène ou hydrure. Notamment, la réduction asymétrique de doubles liaisons carbone-oxygène ou carbone-azote, conduisant aux alcools secondaires et amines primaires ou secondaires énantiomériquement enrichis. Ces derniers peuvent être des intermédiaires clés dans la synthèse de molécules biologiquement actives.

Le thème de recherche développé par notre groupe est orienté essentiellement vers la synthèse et la catalyse asymétrique de substrats chiraux à haute valeur ajoutée, constituant un intérêt majeur pour la recherche fondamentale, l'industrie du médicament, celle des arômes ou de l'agro-alimentaire. Le travail rapporté dans cette thèse concerne la réduction énantiosélective de cétones prochirales par catalyse avec des complexes de ruthénium (II) coordonné par différents ligands hydrosolubles de type hémisalènes, amino amide et amino alcools, en présence de formiate de sodium comme source d'hydrure. Notre travail de recherche sera présenté en deux parties :

 La première partie de cette thèse sera répartie en deux chapitres:

- ✓ Un premier chapitre permet une mise au point bibliographique sur les différents modes d'accès aux alcools chiraux par réactions de réductions énantiosélectives de cétones par l'hydrogène moléculaire.
- ✓ Le deuxième chapitre sera consacré à une étude bibliographique sur les réactions de réduction de cétones prochirales par transfert asymétrique d'hydrure notamment celles qui sont réalisées dans l'eau. Les méthodes d'évaluation de ligands par criblage multi-substrats seront également présentées dans ce chapitre.

¹⁰ (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1998**; (b) T. J. Collins, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 782-790; (c) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science.*, **2002**, 297, 807-810; (d) R. A. Sheldon, I. Arends, & Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis* (Wiley-VCH, **2007**).

-  La deuxième partie de cette thèse sera entièrement consacré à nos résultats de recherche et sera subdivisé en deux chapitres:
- ✓ Le premier consiste à mettre au point un système catalytique efficace pour la réduction énantiosélective de cétones aliphatiques dans l'eau. Dans un premier temps, nous décrirons une méthode de mesure simultanée des excès énantiomériques des alcools aliphatiques par CPG chirale. Par la suite, nous présenterons la synthèse d'une bibliothèque de ligands hydrosolubles de type proline amide aptes à réduire sélectivement les cétones aliphatiques par transfert d'hydrure dans l'eau. L'optimisation des catalyseurs à base de Ru (II) par criblage multi-substrat est effectuée et les meilleurs ligands sont sélectionnés.
 - ✓ Dans un deuxième chapitre nous présenterons la synthèse d'une nouvelle série de ligands de type hémisalène. Ces ligands sont synthétisés à partir de diamines et amino alcools chiraux. Pour la première fois, cette série de ligands sera coordonné au Ru (II) pour la réduction de cétones aromatiques dans l'eau par transfert asymétrique d'hydrure (TAH).
-  Pour terminer, les protocoles expérimentaux et les résultats d'analyse seront réunis dans la partie expérimentale et enfin une conclusion générale finalise les résultats de cette thèse.

Première partie.

*Accès aux alcools chiraux: Généralités et
mécanismes.*

Introduction de la première partie.

Introduction de la première partie :

Les alcools chiraux sont des intermédiaires clés pour la synthèse de nombreuses molécules cibles, notamment pour la préparation des produits biologiquement actifs. Les alcools optiquement purs permettent l'introduction d'un centre stéréogène sur la molécule grâce au groupement hydroxyle qui peut être transformé aisément en plusieurs fonctions chimiques. L'exemple suivant montre la synthèse d'un antiallergique (Zyrtec[®]) **4** et antidépresseur (Prozac[®]) **5** par l'intermédiaire d'un alcool énantiomériquement pur.¹¹ (Schéma 2).

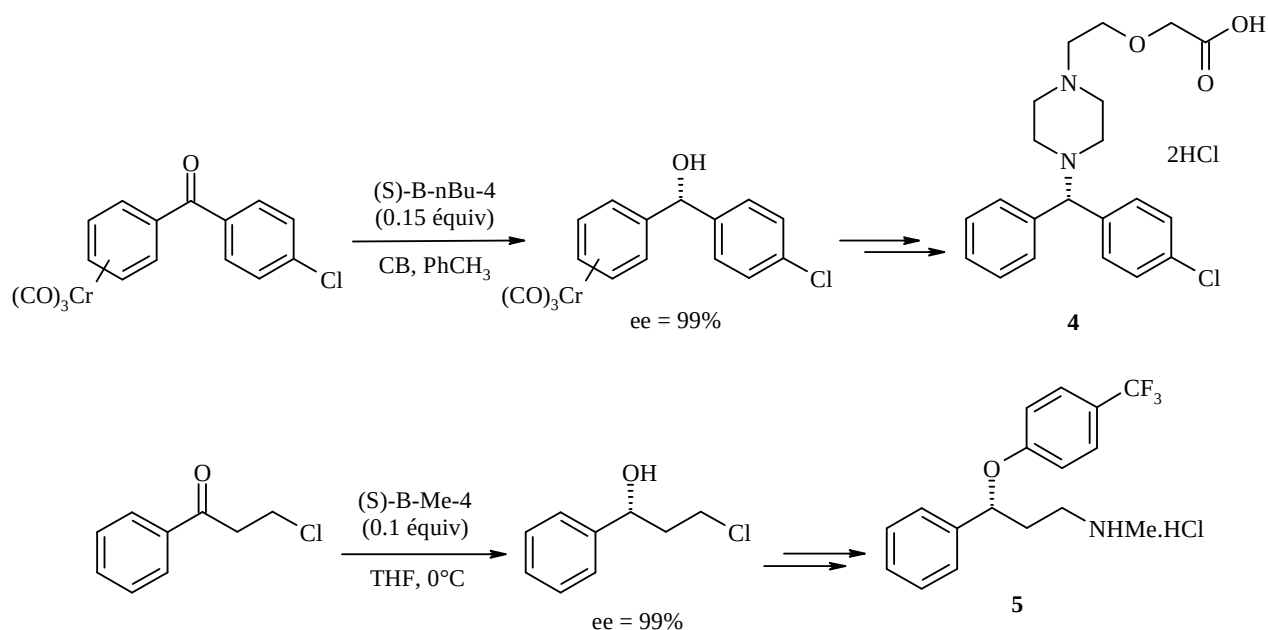


Schéma 2 : Synthèse énantiosélective de produits biologiquement actifs.

L'importance de cette famille à l'échelle industrielle a contribué au développement de plusieurs protocoles de synthèse, l'obtention des alcools chiraux peut être réalisée par différents mode d'accès nous pouvons citer par exemple : les réactions d'aldolisations,¹² les réactions d'hydrosilylation,¹³ l'addition d'un nucléophile sur un carbonyle¹⁴ ou encore

¹¹ E. J. Corey, C-J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1986-2012.

¹² M. A-T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 4412-4416.

¹³ (a) Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9887-9888; (b) Y. Uozumi, S-Y. Lee, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7185-7188.

¹⁴ (a) U.S.Racherla, H.C.Brown, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 401-404; (b) M. Hatano, T. Mizuno, K. Ishihara, *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 4417-4424.

l'ouverture énantiosélective des époxydes.¹⁵ L'utilisation des oxazaborolidines pour la réduction asymétrique de cétones constitue un mode d'accès très intéressant aux alcools optiquement purs. La réaction s'effectue grâce à l'addition conjointe de diborane en tant que réducteur et de l'oxazaborolidine chirale en tant que organocatalyseur¹⁶ ou un auxiliaire chiral.¹⁷ Cette méthode est très sollicitée, l'une des premières applications industrielles est la synthèse de la (*R*)-denopamine **6** utilisée en médecine cardiovasculaire contre les infarctus congestifs.¹⁸ (Schéma 3).

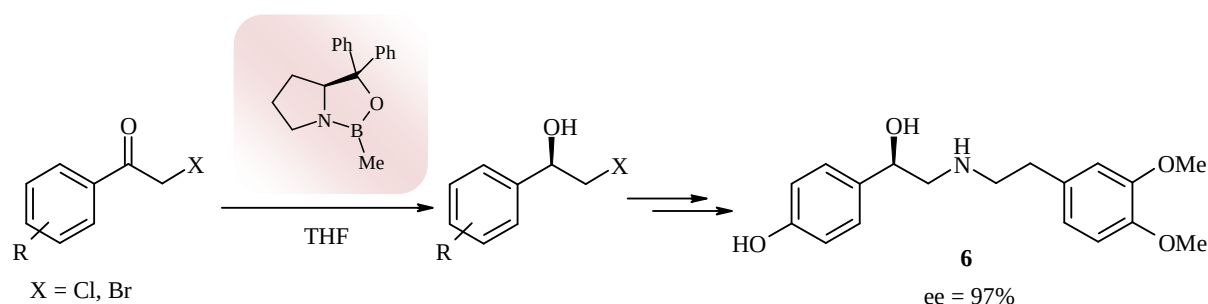


Schéma 3 : Synthèse énantiosélective de la (*R*)-denopamine.

Bien que les énantiosélectivités soient élevées, les réactions précédentes nécessitent l'emploi des inducteurs chiraux en quantité au moins stœchiométrique. Ainsi la réduction asymétrique par le biais des oxazaborolidines repose sur la grande dissymétrie stérique des cétones pour avoir des excès énantiomériques élevés, ce qui limite fortement l'utilisation de ce procédé. De même, si le substrat présente un hétéroatome susceptible de coordonner l'atome de bore de l'oxazoline, comme les noyaux pyridiniques par exemple, le processus n'est plus catalytique, mais stœchiométrique.¹⁸ Face aux inconvénients de ces diverses méthodes, l'hydrogénation asymétrique par voie catalytique se présente comme une technique de choix. Deux cas sont possibles selon la source d'hydrogène mise en œuvre : l'hydrogène moléculaire pour les réactions d'hydrogénation et l'isopropanol, l'acide formique ou le formiate de sodium pour les réactions de transfert d'hydrure

¹⁵ J. K. Whitesell, S. W. Felman, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 755-756.

¹⁶ (a) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 469-470; (b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7925-7926; (c) T. Korenaga, F. Kobayashi, K. Nomura, S. Nagao, T. Sakai, *J. Fluor. Chem.*, **2007**, 128, 1153-1157; (d) V. Santhi, J. R. Madhusudana, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 3553-3560; (e) T. F. Yang, C. H. Shen, C. T. Hsu, L. H. Chen, C. H. Chuang, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8734-8738

¹⁷ (a) V. Gnanadesikan, E. Corey, *Org. Lett.*, **2006**, 4943-4945; (b) Z. Gang, Q. Hu, E. Corey, *Org. Lett.*, **2003**, 3979-3982.

¹⁸ G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 785.

Dans ce travail de recherche, nous nous sommes intéressés à la réduction énantiosélective d'une série de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau. La première partie bibliographique de cette thèse sera répartie en deux chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la réduction asymétrique par hydrogène moléculaire.
- Le deuxième chapitre permet une mise au point bibliographique sur la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure.

Chapitre I.

*Réduction asymétrique de cétones prochirales
par l'hydrogène moléculaire*

I-1- Introduction :

Depuis sa découverte par Knowles¹⁹ et Horner²⁰, la réduction asymétrique de doubles liaisons prochirales par l'hydrogène moléculaire a fait l'objet de nombreuses revues.²¹ C'est une méthode de choix pour la création de centres chiraux avec d'excellentes stéréosélectivités. L'hydrogénation asymétrique d'oléfines, de cétones, et d'imines a connus un essor considérable en chimie pharmaceutique, en cosmétique ou en agrochimie.²² La réduction par catalyse asymétrique d'un carbonyle implique l'utilisation de complexes organométalliques avec des ligands chiraux coordonnés à des métaux de transition (groupe VIII), tel que : le rhodium, le ruthénium ou l'iridium.

I-2- Historique :

L'utilisation de complexes de métaux de transition associant à des ligands chiraux a permis de développer de nouvelles méthodes de synthèse asymétrique très efficaces, que ce soit à l'échelle académique ou industrielle. La première synthèse asymétrique industrielle a été la préparation de la (*L*)-dopa **7** chez Monsanto en 1975 par W.S. Knowles en utilisant un complexe de rhodium avec une diphosphine chirale « (*R,R*)-DIPAMP » **8** comme ligand chélatant²³, (Schéma 4). Ce médicament a été commercialisé par la société Hoffmann-La-Roche comme médicament anti-Parkinson.²⁴

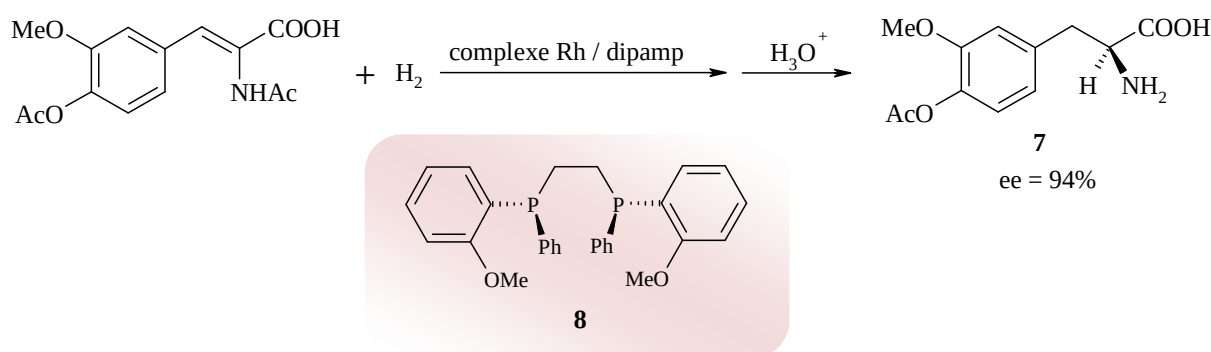


Schéma 4: Synthèse asymétrique industrielle de la (*L*)-dopa.

¹⁹ W.S. Knowles, M.J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1968**, 1445-1446.

²⁰ L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 942.

²¹ (a) O. Tissot, M. Gouygou, F. Dallemer, J-C. Daran, G.G.A. Balavoine, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 2385 ; (b) T.P. Dang, J-C. Poulin, H.B. Kagan, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 91, 105; (c) J.J. Brunet, H. Hajouji, J.C. Ndjanga, D. Neibecker, *J. Mol. Catal.*, **1992**, 72, 121.

²² R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**, pp. 1-93.

²³ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2567-2568.

²⁴ H.B. Kagan, *L'actualité chimique.*, **2003**, 10-14, p13.

A la même période où Knowles a mis au point son complexe « rhodium / dipamp », un nouveau ligand chiral a été synthétisé par H. B. Kagan, la (R,R)-DIOP **9** ; ce ligand a été utilisé pour l'hydrogénation asymétrique de l'acide N- α -acétamidocinnamique;²⁵ le produit de la réaction, le (R)-N-acétylphénylanine **10** a été récupéré avec une pureté optique de 72%, (Schéma 5).

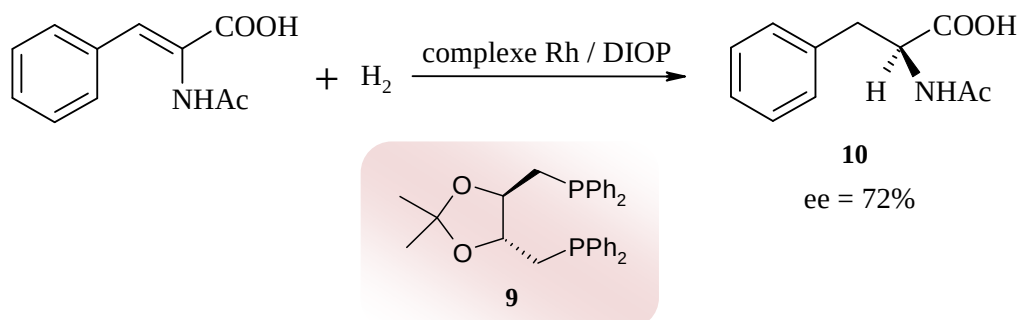


Schéma 5 : Hydrogénation de l'acide N- α -acétamidocinnamique avec la DIOP.

Suite à la découverte des catalyseurs d'hydrogénation d'oléfines, R. Noyori a introduit en catalyse un ligand bidenté portant une chiralité axiale « le BINAP » **11**. Ce ligand, coordonné au ruthénium (II), a été utilisé pour l'hydrogénation asymétrique des cétones prochirales.²⁶ Cependant, le complexe « Ruthénium / BINAP » n'est pas actif que pour la réduction des cétones fonctionnalisées tel que : les α -cétoesters, les 1,3-cétoalcools ou les γ -aminocétones²⁷, ceci s'explique par la présence d'hétéroatome chélatant proches du carbonyle, susceptible de coordonner le précurseur métallique, (Schéma 6).

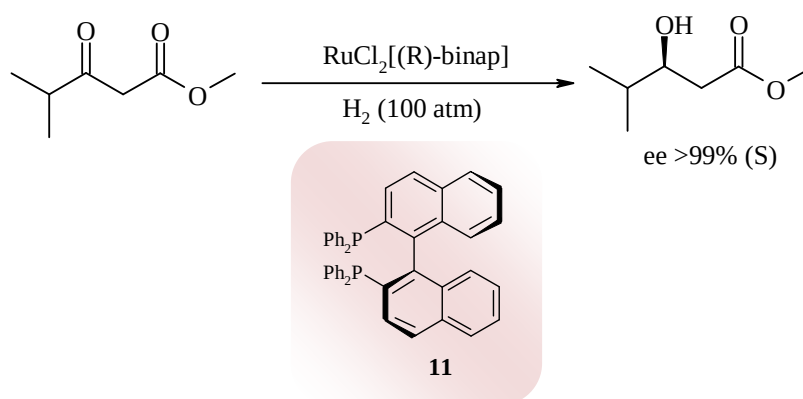


Schéma 6 : Hydrogénation asymétrique d'un α -cétoesters.

²⁵ H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6429-6433.

²⁶ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7932-7934.

²⁷ R. Noyori, T. Okhuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5856-5858.

En 1995, l'équipe de *Noyori* a montré l'effet bénéfique d'une diamine sur la réactivité du catalyseur $[\text{BINAP-RuCl}_2(\text{DMF})_n]$ **12** pour la réduction des cétones simples telles que l'acétophénone²⁸. En présence de 1,2- diphényléthylenediamine (*S,S*)-DPEN et une base inorganique, le phényl éthanol a été obtenu avec 100% de conversion et un excès énantiomérique de 87%, (Schéma 7).

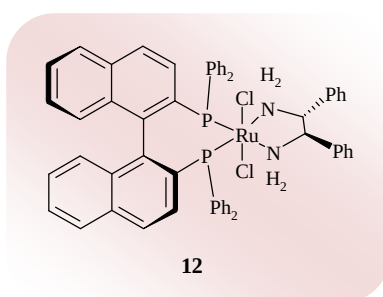
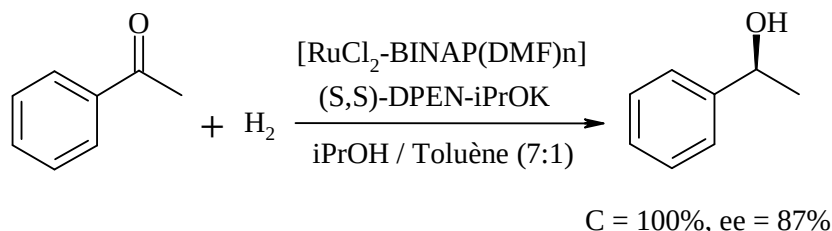


Schéma 7 : Hydrogénation de l'acétophénone selon le procédé développé par *Noyori*.

La configuration absolue de la diamine utilisée joue un rôle très important sur la sélectivité de la réaction, le complexe « $[(S)\text{-BINAP-RuCl}_2(\text{DMF})_n] / (S,S)\text{-DPEN}$ » **13** donne l'énantiomère (*R*)-1-naphtyle éthanol récupéré avec $\text{ee} = 97\%$. Par contre, le complexe « $[(S)\text{-BINAP-RuCl}_2(\text{DMF})_n] / (R,R)\text{-DPEN}$ » **14** a donné le même énantiomère mais avec un excès énantiomérique de $\text{ee} = 14\%$, (Schéma 8).

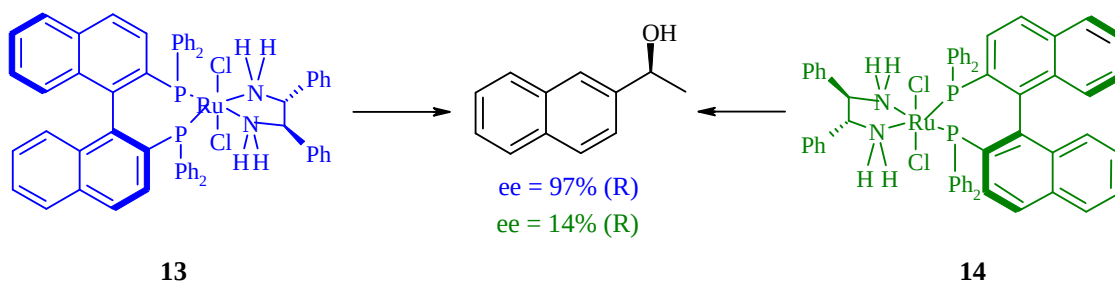


Schéma 8 : Réduction du 1-naphtyle éthanol avec le $[\text{BINAP-RuCl}_2(\text{DMF})_n]$.

²⁸ T. Ohkuma, H. Oaka, S. Hashiguchi, T. Ikaraya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2675-2676.

I-3- Mécanisme réactionnel :

Noyori a proposé un cycle catalytique pour l'hydrogénation de cétoesters²⁹. Ce cycle fait intervenir un intermédiaire mono hydrure **A** obtenu à partir d'une coupure hétérolytique d'une molécule de l'hydrogène moléculaire. La coordination du substrat au métal donne l'intermédiaire **B**, un transfert d'hydrure aura lieu entre le métal et le carbonyle via un état de transition cyclique à quatre chaînons pour donner l'intermédiaire **C**. Cette étape de transfert d'hydrure est stéréodéterminante. L'hydroxyester obtenu est ensuite libéré, soit par hydrogénolyse du complexe **C** « voie a », soit par protonolyse de **C** en présence d'un alcool « voie b » et le complexe **A** est régénéré, (Schéma 9).

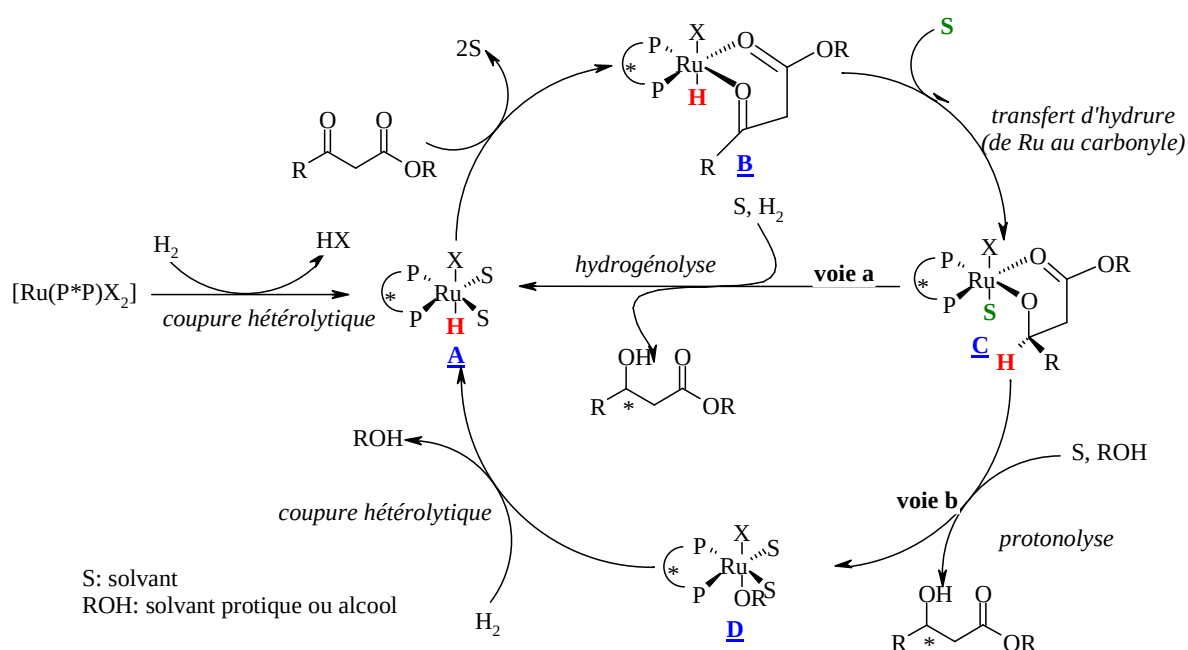


Schéma 9 : Mécanisme d'hydrogénation asymétrique des cétoesters proposé par Noyori.

Pour l'hydrogénation asymétrique des cétones simples, le mécanisme est un peu différent. Dans un premier temps, le complexe **E** se transforme en **F** sous l'action d'une base et une source d'hydrure, généralement, l'hydrogène moléculaire avec des traces de l'isopropanol. Le complexe **F** à 16 électrons se comporte comme une base de *Bronsted* pour former l'intermédiaire **H**, (Schéma 10).

²⁹ R. Noyori, T. Ohkuma. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 40-73.

la présence d'une base dans le milieu conduit au complexe **J** à 18 électrons qui peut ensuite réduire la cétone par un double transfert d'hydrogène porté par l'azote et le métal ; la coordination du carbonyle permet la formation d'un cycle à 6 chaînons favorisant ainsi la sélectivité de la réaction

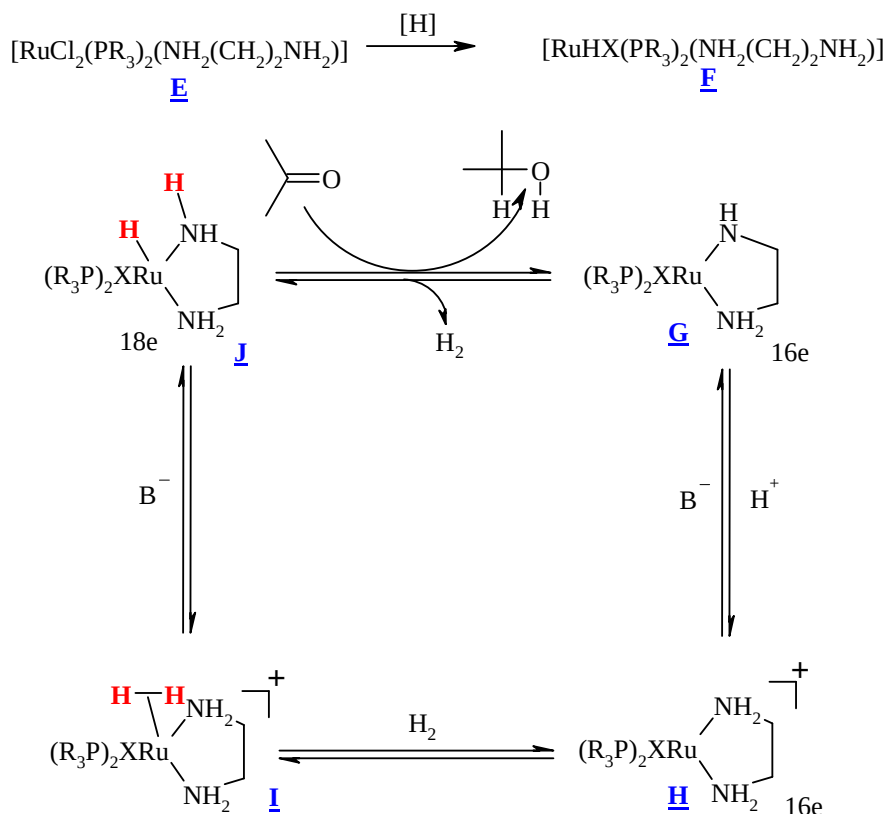


Schéma 10: Mécanisme d'hydrogénation asymétrique des cétones proposé par Noyori.

I-4- Exemples de réduction asymétrique de cétones par l'hydrogène moléculaire:

Le BINAP et ses dérivés permettent d'obtenir des complexes chiraux très efficaces en catalyse asymétrique, notamment pour l'hydrogénation énantiosélective de cétones, cette découverte a induit une énorme évolution dans les processus de synthèse des ligands de structure originale ayant différent type de chiralité,³⁰ (Figure 4).

³⁰ (a) J-H. Xie, S. Liu, X-H. Huo, X. Cheng, H-F. Duan, B-M. Fan, L-X. Wang, Q-L. Zhou, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2967; (b) J. Le, B. Pagenkopf, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4177-4180; (c) D. Cuervo, M. Gamasa, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 425- 432.

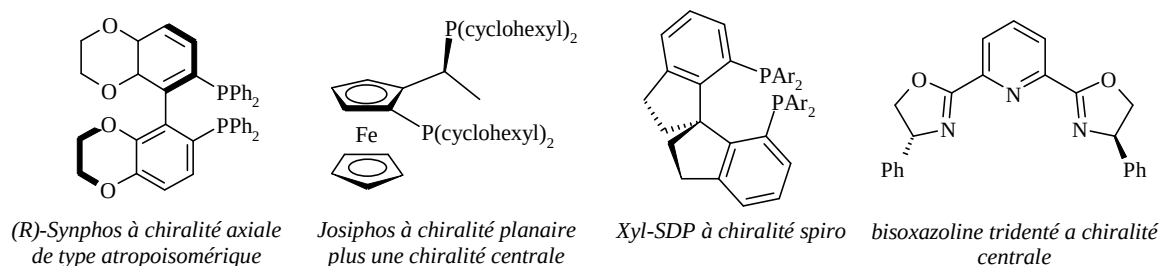


Figure 4 : Quelques exemples de ligands chiraux.

L'hydrogénation asymétrique des cétones en phase homogène conduit souvent à la destruction du catalyseur qui coûte souvent très chère, cela, constitue une contrainte majeure pour la chimie verte. Afin de résoudre ce problème, des méthodes d'hétérogénéisations des systèmes catalytiques ont été développées tel que : l'introduction des ligands greffés sur des polymères.³¹ *Itsuno et coll*³² ont décrit l'utilisation des complexes de ruthénium (II) coordonnés à un BINAP et une diamine polymérisée pour la réduction des cétones aromatiques. Les alcools correspondants ont été récupérés avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 96%, et le catalyseur est recyclé quatre fois sans perte d'activité ni d'énantiosélectivité, (Schéma 11).

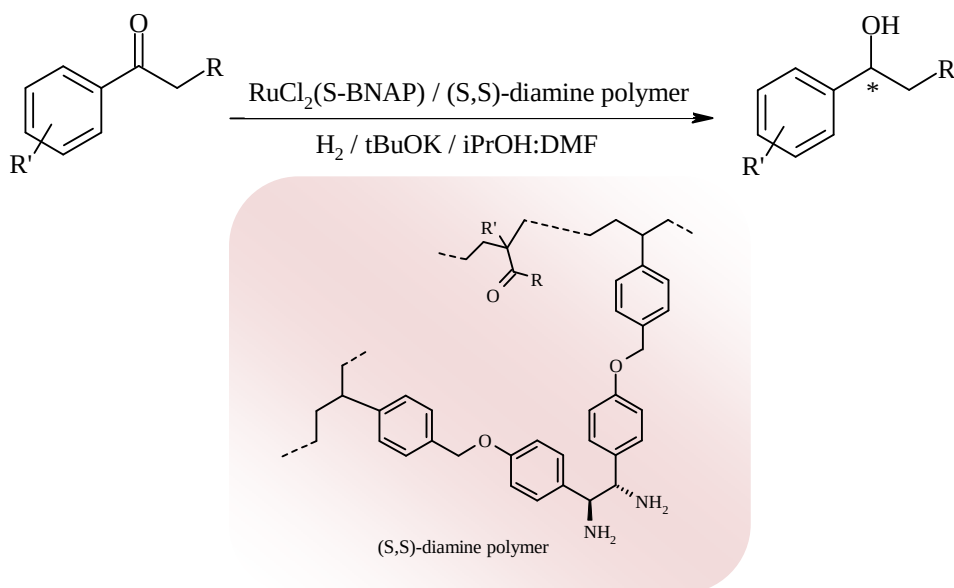


Schéma 11: Hydrogénation asymétrique des cétones par catalyse hétérogène.

³¹ (a) G-J. Deng, Q-H. Fan, X-M. Chen, G-H. Liu, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2003**, 193, 21–25; (b) A. Deshmukh, A. Kinage, R. Kumar, R. Meijboom, *Polyhedron.*, **2010**, 29, 3262–3268; (c) L-T. Chai, W-W. Wang, Q-R. Wang, F-G. Tao, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2007**, 270, 83–88; (d) M. Takahashi, A. Tsuji, M. Chiba, S. Itsuno, *Reactive & Functional Polymers.*, **2005**, 65, 1–8; (e) F. Hoxha, B. Schimmoeller, Z. Cakl, A. Urakawa, T. Mallat, S. E. Pratsinis, A. Baiker, *J. Cat.*, **2010**, 271, 115–124.

³² S. Itsuno, M. Chiba, M. Takahashi, Y. Arakawa, N. Haraguchi, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 487–494.

Un autre protocole de polymérisation du système BINAP-diamine consiste à l'incorporation du BINAP chiral dans la chaîne polymérique, cette approche est réalisée par des réactions de polyaddition ou de polycondensation. *Lemaire et coll*³³ ont synthétisé un dérivé du BINAP fonctionnalisé par deux groupements méthylamine en position 6,6', ce monomère a été polymérisé par polyaddition avec le 2,6-diisocyanato-toluène pour conduire au poly NAP **15** illustré dans le schéma 12, ce catalyseur s'est avéré efficace pour l'hydrogénation des cétones et des oléfines.

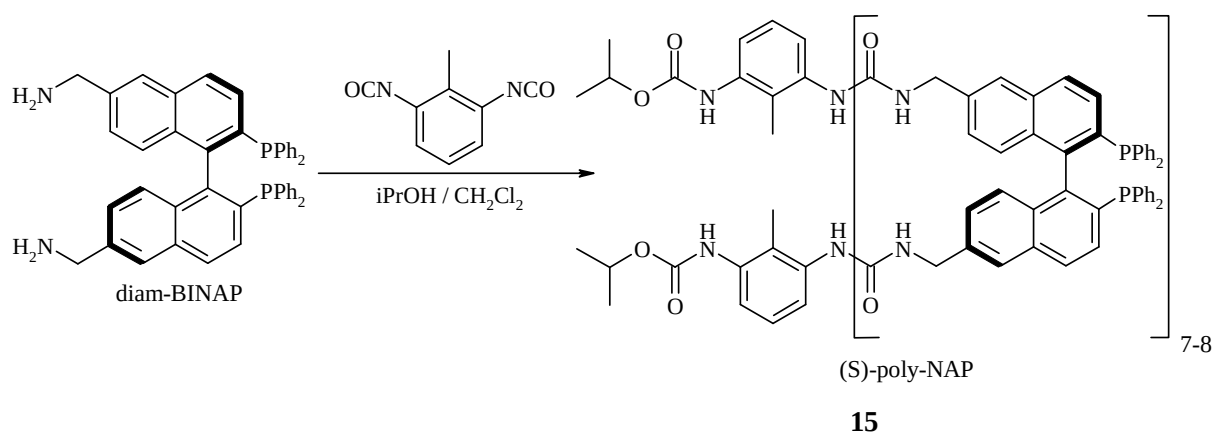


Schéma 12: Hétérogénéisation du BINAP sous forme d'une polyurie.

Depuis deux décennies, les liquides ioniques sont devenus des solvants incontournables dans des domaines variés. Initialement développés pour leurs propriétés électrochimiques, ces milieux ont été utilisés comme solvants de réaction à partir des années 80 et depuis, l'intérêt pour ce type de composés ne cesse de croître. Cet essor s'explique notamment par la nécessité de mettre au point des procédés respectueux de l'environnement. Plusieurs chercheurs ont montrés que les liquides ioniques peuvent être utilisés comme solvants pour les réactions de réduction asymétrique par hydrogène moléculaire. Récemment, *Wang et coll*³⁴ ont effectués la réduction de cétones aromatiques α , β insaturé avec une pression de 8 MPa de dihydrogène dans des alkyls d'imidazolium comme milieu réactionnel. Le catalyseur a été réutilisé huit fois avec la conservation de l'activité et l'énantiosélectivité initiale, (Schéma 13).

³³ C. Salluzo, R. Ter Halle, F. Touchard, F. Fache, E. Schulz, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 603, 30-39.

³⁴ J. Wang, R. Qin, H. Fu, J. Chen, J. Feng, H. Chen, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2007**, 18, 847-851.

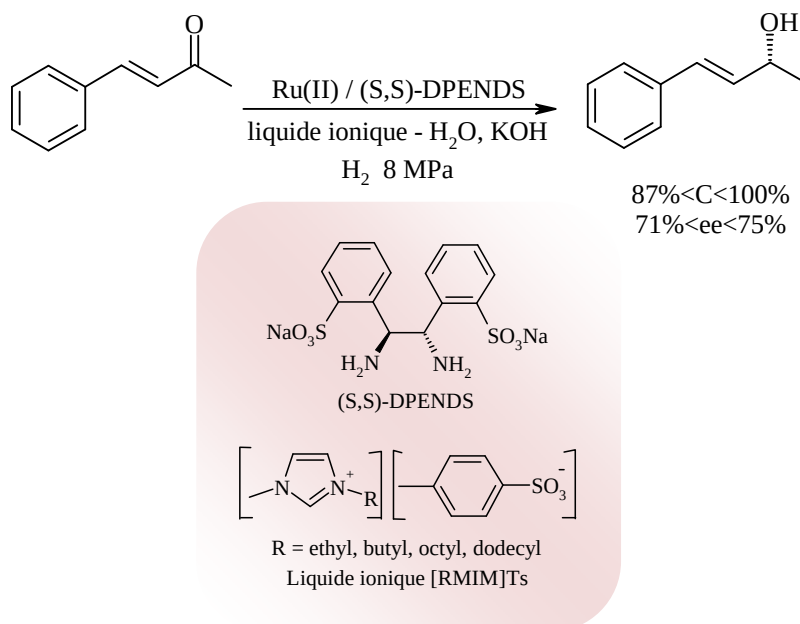


Schéma 13 : Utilisation des liquides ioniques comme solvant pour la réduction asymétrique des cétones aromatiques α , β insaturé.

Plusieurs ligands ont été testés dans la réaction de réduction énantiosélective de cétones réalisée sous pression d'hydrogène moléculaire, en 2012, l'équipe de Zhang³⁵ ont décrit la réduction asymétrique de cétones aromatique avec un complexe de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ coordonné au ligand de type ruthénocényl phosphinooxazoline **16** à chiralité planaire, les alcools correspondants ont été isolés avec des rendements et des excès énantiomériques élevés, (Schéma 14).

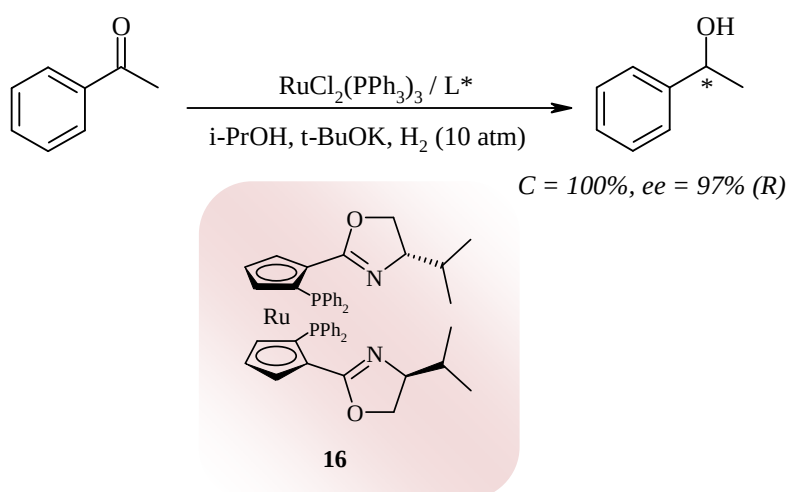


Schéma 14 : Réduction de l'acétophénone avec le ligand ruthénocényl phosphinooxazoline.

³⁵ H. Guo, D. Liu, N-A. Butt, Y. Liu, W. Zhang, *Tetrahedron.*, **2012**, 68, 3295-3299.

La combinaison « métal - ligand » est le facteur clef pour obtenir un catalyseur énantiosélectif performant. De nombreux groupes de recherche investissent leurs efforts dans l'optimisation de la réactivité et la sélectivité des catalyseurs synthétisés. *Wills et coll.*³⁶ ont montré l'effet intrinsèque de différents métaux de transition lors de la réduction asymétrique de l'acétophénone par l'hydrogène moléculaire. Avec le Ru (II), le phényle éthanol est isolé avec un rendement de 81% et un excès énantiomériques de 32 %, par contre l'utilisation de Ru (III) conduit majoritairement au cyclohexyl-1-éthanol **18**, (Rdt = 98%), (Schéma 15).

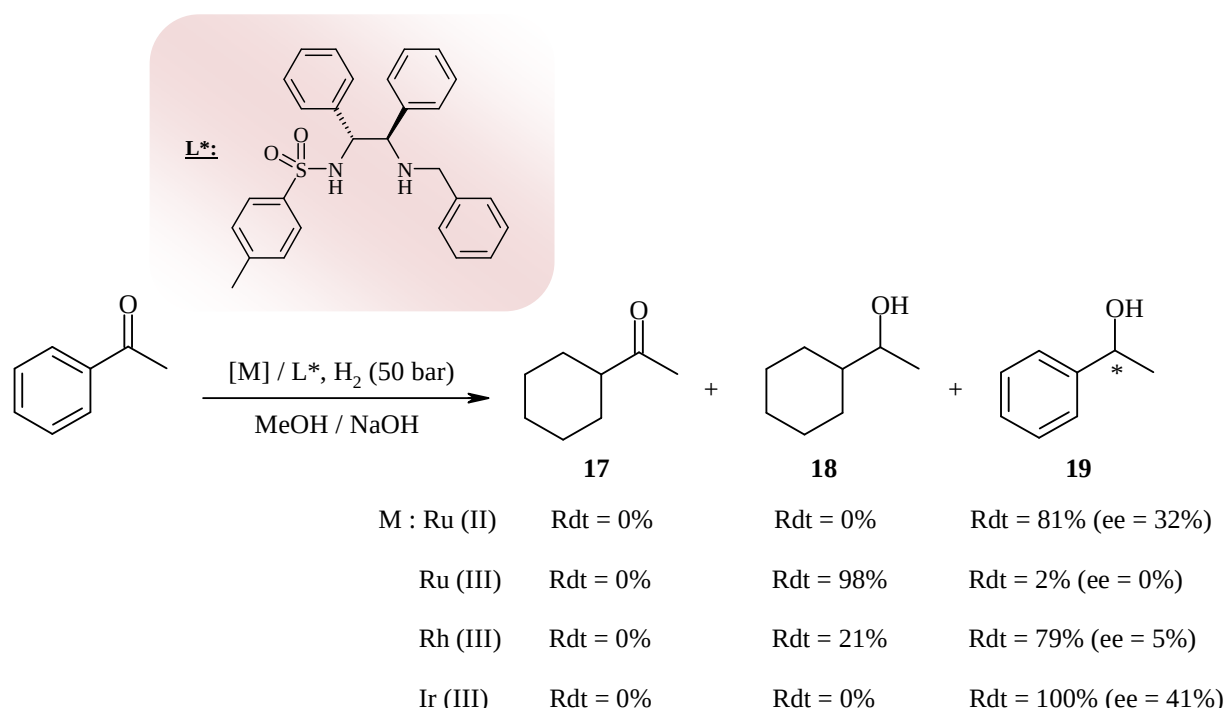


Schéma 15: Influence des métaux de transitions sur la sélectivité et la réactivité des catalyseurs.

La structure du substrat est un facteur important qui influe considérablement sur l'énantiosélectivité du catalyseur. L'exemple suivant illustre l'hydrogénation asymétrique des aryles pyridyles cétones avec un complexe de ruthénium (II) coordonné au ligand de type *SunPhos* **20**. La sélectivité du catalyseur dépend essentiellement de la nature et la position du groupement *R* de la cétone, le pyridin-3-yl (o-tolyl) méthanol **21** est récupéré avec un excès

³⁶ J. E. D. Martins, D. J. Morris, M. Wills, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 688–692.

énantiomérique supérieur à 98%, tandis que ses analogues **22** et **23** sont obtenus avec des excès modérés (ee = 30,4% et 61,5% respectivement).³⁷ (Schéma 16).

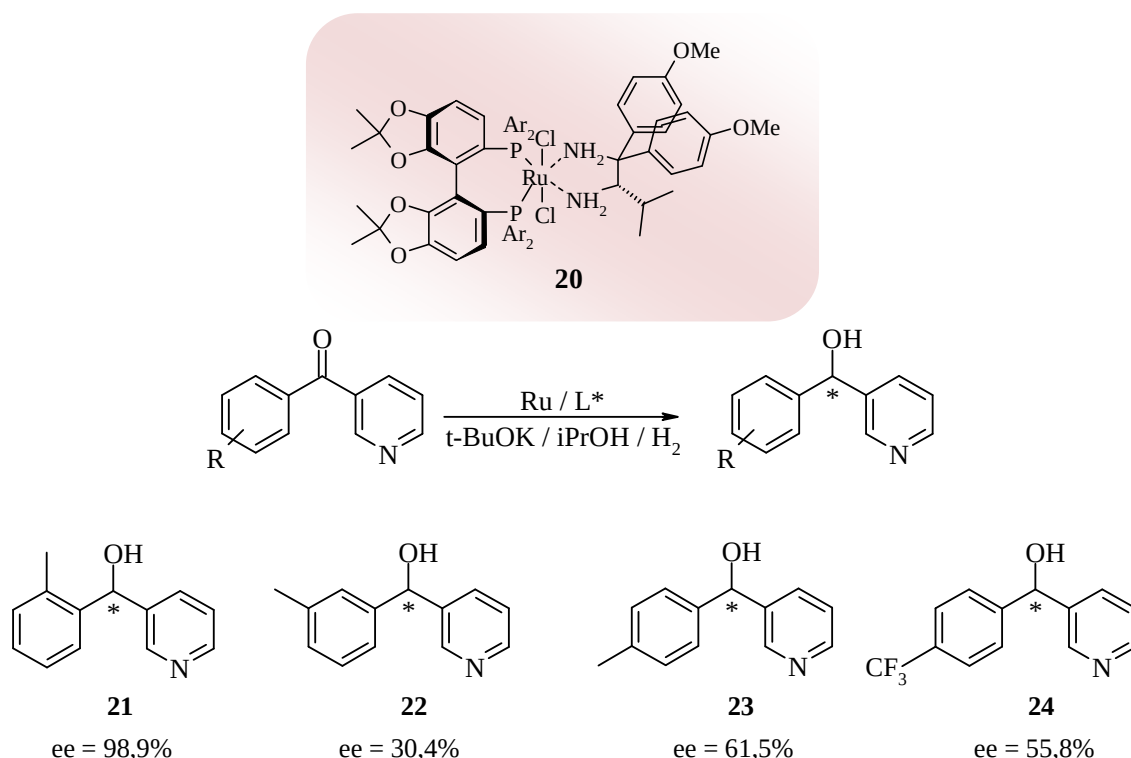


Schéma 16 : Influence de la structure du substrat sur la sélectivité du catalyseur.

I-5- Conclusion :

La catalyse organométallique connaît des applications multiples, elle se développe avec l'hétérogénéisation des catalyseurs et connaît un important impact sur l'industrie chimique. Les réactions de réduction asymétrique de cétones prochirales par l'hydrogène moléculaire constituent un mode très efficace pour accéder aux alcools optiquement purs, elles sont basées sur l'utilisation des complexes chiraux de métaux de transition stables et capables de mettre en jeu des réactions sélectives, dans des conditions douces par des procédés non polluants. Ces dernières années, l'utilisation de l'hydrogène moléculaire est progressivement substituée par de nouvelles sources d'hydrures plus douces et d'utilisation plus aisée qui seront présentées dans le deuxième chapitre.

³⁷ X. Tao, W. Li, X. Ma, X. Li, W. Fan, X. Xie, T. Ayad, V-R. Vidal, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 612–616.

Chapitre II.

*Réduction asymétrique de cétones prochirales
par transfert d'hydrure.*

II-1- Introduction :

La réduction asymétrique des cétones prochirales peut être effectuée par une voie alternative à l'hydrogène moléculaire. Il s'agit du transfert d'hydrure, dont le principe est de substituer le dihydrogène par une molécule organique stable capable de transférer deux atomes d'hydrogène sur un substrat insaturé en présence du catalyseur.³⁹ C'est une technique de réduction douce, facile à mettre en œuvre et peu onéreuse,⁷ (Schéma 17).

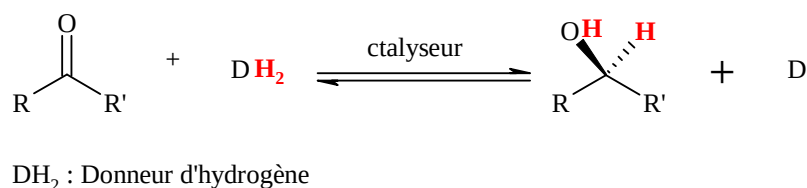


Schéma 17: Principe général de la réduction asymétrique par transfert d'hydrure⁴⁰.

L'origine de cette méthode est la réaction de Meerwein-Pondorf-Verley (MPV),⁴¹ qui utilise principalement des alcoolates d'aluminium comme catalyseurs avec l'isopropanol comme donneur d'hydrure. Suite à ces travaux, de nombreux composés métalliques ont été employés tel que : les alcoolates de métaux alcalins ou de lanthanides,⁴² (Schéma 18).

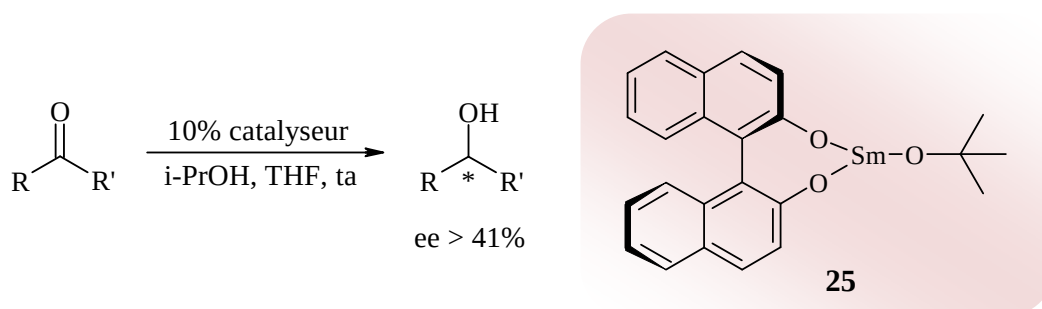


Schéma 18 : Réduction de cétones prochirales par des alcoolates de samarium **25**.

³⁹ M. J. Palmer, M. Wills. *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1999**, 10, 2045-2061.

⁴⁰ R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 2, 97-102.

⁴¹ (a) H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1925**, 444, 221; (b) A. Verley, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1925**, 37, 537; (c) W. Pondorf, *Angew. Chem.*, **1926**, 39, 138.

⁴² S. Zeror, J. Collin, L- A. Zouiouche, *Inorg. Chim. Acta.*, **2009**, 362, 2402-2406.

II-2- Source d'hydrure :

Les alcools secondaires sont, généralement, les plus utilisés comme donneurs d'hydrures. Selon leurs potentiels d'oxydation relatifs, l'isopropanol est le plus sollicité ; pour son accessibilité à moindre coût, son point d'ébullition adapté et ses capacités à solubiliser plusieurs composés organiques. De plus, son produit d'oxydation, qui est l'acétone, est facilement extractible du milieu réactionnel. La présence d'une base, telle que : KOH ou l'*i*PrOK comme co-catalyseur est indispensable pour initier la réaction⁴³.

La réduction asymétrique des cétones avec l'isopropanol comme donneur d'hydrure est une réaction réversible, par conséquent un phénomène de racémisation peut se produire. De ce fait, le donneur d'hydrure doit être utilisé en large excès, ou même comme solvant, afin de déplacer l'équilibre cétoalcoolique en faveur du processus de réduction.

L'utilisation de l'isopropanol en quantité stœchiométrique constitue, néanmoins, une contrainte économique pour la réduction énantiosélective par transfert d'hydrure. Pour éviter cet inconvénient, l'emploi du mélange azéotropique : acide formique / triéthylamine⁴⁴ se révèle intéressant. Ce procédé conduit à des réactions exothermiques irréversibles « du fait du dégagement de CO₂ libéré par déshydrogénation de l'acide formique » il permet ainsi d'éliminer toute racémisation possible. Toutefois, l'utilisation d'acide formique reste incompatible avec certains types de ligands comme les aminoalcools.

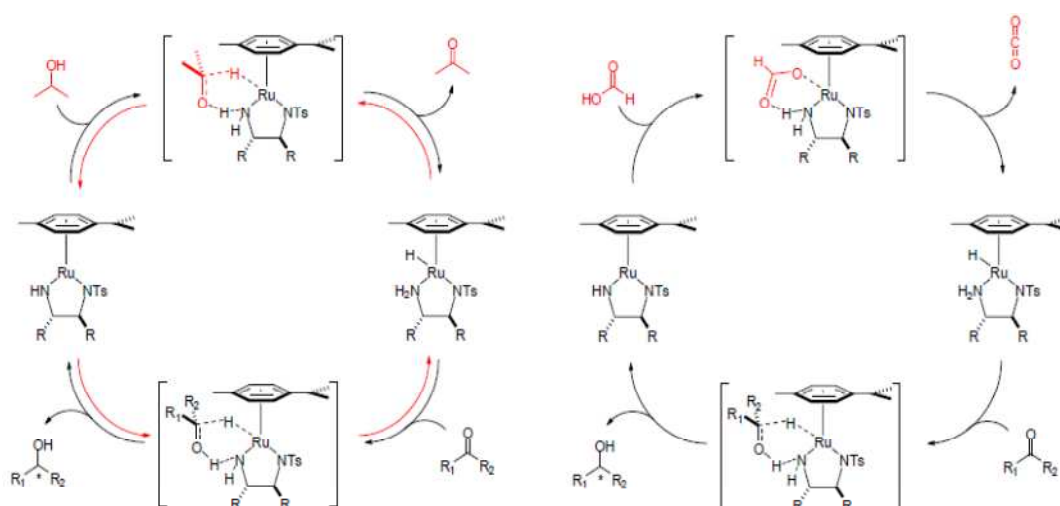


Schéma 19: Comparaison entre l'isopropanol et l'acide formique comme source d'hydrure⁴⁵

⁴³ J. Bäckvall, R. Chowdhury, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1991**, 1063-1064.

⁴⁴ A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2521-2522.

⁴⁵ (a) J. S. M. Samec, J-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 237-248; (b) T. Koike, T. Ikariya, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 37-41.

La proportion acide formique/triéthylamine a une influence sur le processus catalytique. Récemment *Xiao et coll.* ont montré l'impact de cette proportion sur la réactivité et l'énantiosélectivité du catalyseur de ruthénium (II) coordonné au ligand diamine monotosylée. Les résultats montrent qu'avec un rapport $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$: 0,2/1 la réduction de l'acétophénone est plus rapide et plus sélective.⁴⁶

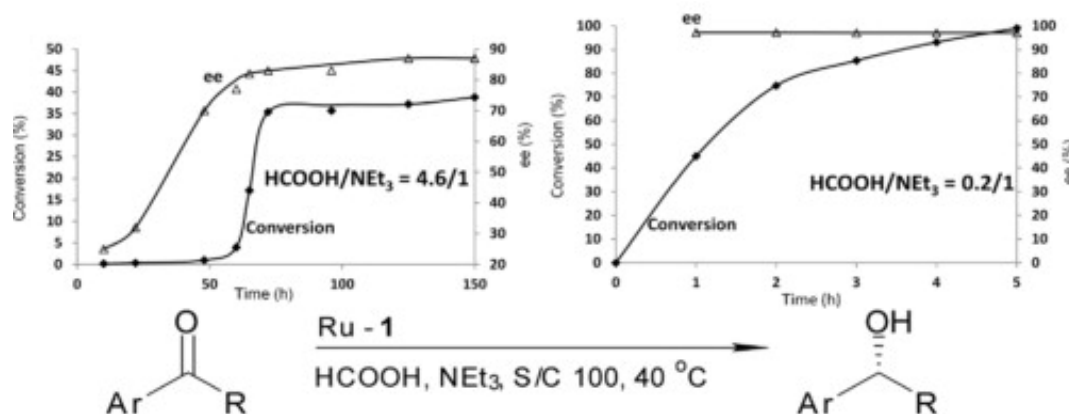


Figure 5 : Effet du rapport $\text{HCOOH} / \text{NEt}_3$ sur la réactivité et la sélectivité du catalyseur.

De nombreux systèmes catalytiques font appel au formiate de sodium comme donneur d'hydrure, il a l'avantage d'être opérationnel dans des conditions expérimentales douces, il est compatible avec plusieurs type de ligands et conduit à des réactions irréversibles ce qui permet d'éviter le phénomène de racémisation lors de la réduction énantiosélective de cétones prochirales.

II-3- Utilisation de l'isopropanol ou l'acide formique comme source d'hydrure :

Des réductions asymétriques faisant intervenir l'isopropanol ou l'acide formique comme source d'hydrure ont été décrites et les systèmes catalytiques présentent une forte activité et une bonne énantiosélectivité. Un des premiers exemples a été décrit par *Zassinivichi et coll.*⁴⁷ il s'agit d'un complexe $\text{Rh} / 3\text{-alkylphénanthroline}$, et le donneur d'hydrure est l'isopropanol en présence de potasse. L'acétophénone est réduite avec un rendement de 89% et un excès énantiomérique de 63%. Un progrès considérable a été apporté par *Noyori et coll* en utilisant le ruthénium (II) comme précurseur métallique et une diamine sulfonée comme ligand

⁴⁶ X. Zhou, X. Wu, B. Yang, J. Xiao, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2012**, 357,133– 140.

⁴⁷ S. Galdiani, L. Pinna, G. Delou, S. Martin, G. Zassinivichi, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1990**, 1, 621—634.

chiral.⁴⁸ L'acétophénone a été réduite dans l'isopropanol avec un excès énantiomérique de 97%.

La majorité des ligands de type diamine porte un groupement tosyle sur l'une des fonctions NH₂; facteur qui a été découvert comme étant crucial en termes de réduction. Ce groupement tosyle affecte la nucléophilicité de l'azote ainsi que celle du NH₂ voisin⁴⁹. Mohar *et coll*⁵⁰ ont montrés que l'énantiosélectivité du catalyseur, lors de la réduction asymétrique des cétoesters en présence de l'acide formique comme source d'hydrure, dépend essentiellement au groupement aryle lié à l'atome d'azote, (Schéma 20).

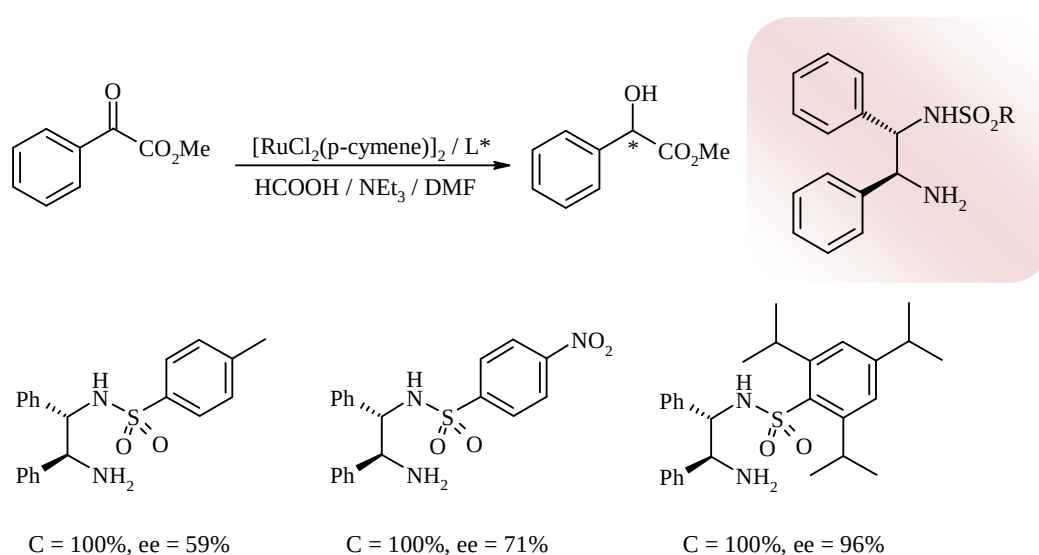


Schéma 20 : Influence des groupements tosyle sur la sélectivité du catalyseur.

Des ligands optiquement purs de type diamine ont été synthétisés à partir des produits naturels, tel que les alcaloïdes,⁵¹ puis utilisés dans la réduction de transfert d'hydrure de l'acétophénone catalysées par des complexes à base de rhodium et iridium. Le phényl éthanol correspondant a été récupéré avec de bons rendements et des excès énantiomériques de l'ordre de 97%. Le catalyseur « $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{cinchonine}$ **26** » est réutilisé six fois avec une conservation de la même énantiosélectivité pour chaque cycle catalytique. (Schéma 21).

⁴⁸ S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7562-7563.

⁴⁹ J. Cossy, F. Eustache, P. Dalko, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5005-5007.

⁵⁰ D. Sterk, M. Stephan, B. Mohar, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 535-537.

⁵¹ W. He, B-L, Zhang, R. Jiang, P. Liu, X-L. Sun, S-Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5367-5370.

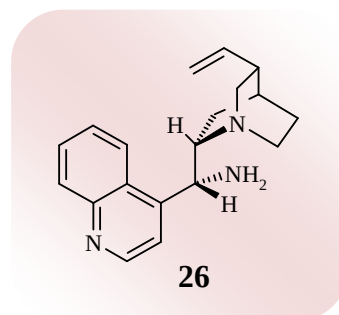
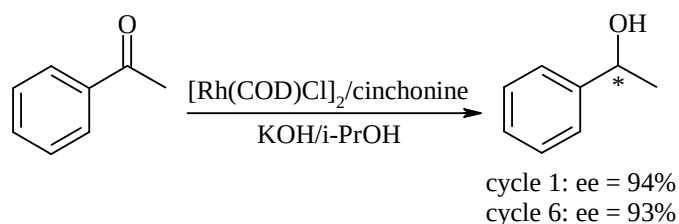


Schéma 21: Réduction de l'acétophénone par le complexe de $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{cinchonine}$.

Dans le but de recycler les catalyseurs en phase homogène, plusieurs ligands perfluorés ont été décrits dans la littérature.⁵² Ces derniers sont solubles dans les solvants organiques à des températures élevées, mais non solubles à température ambiante ; cela permet de réaliser la réaction en phase homogène puis d'effectuer la séparation du catalyseur par filtration afin de le réutiliser dans un autre cycle catalytique⁵³. La figure 6 résume le principe de cette méthode.

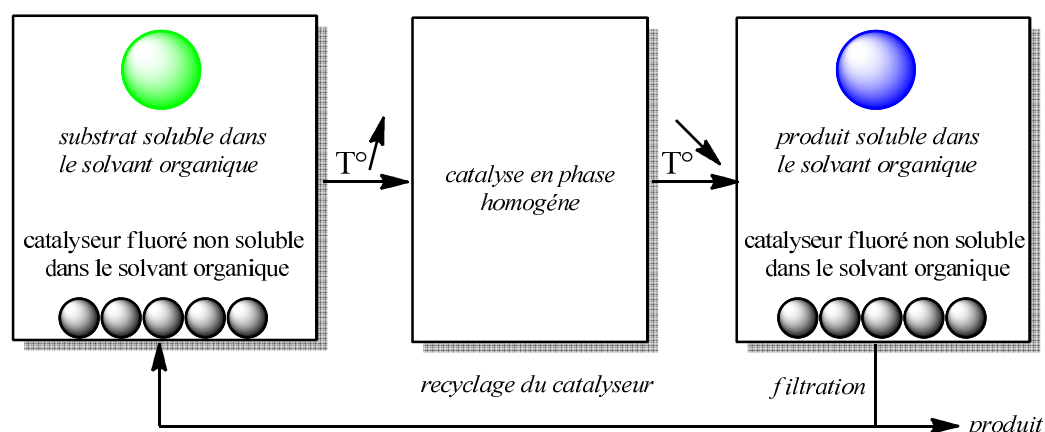


Figure 6 : Principe de réactions catalysées par des complexes fluorés.

Les travaux rapportés par l'équipe de Sinou⁵⁴ ont montrés que les catalyseurs de ruthénium ou d'iridium coordonnés par des ligands de type aminoalcool fluoré **27** peuvent être réutilisés plusieurs fois, cependant, ces complexes organométalliques ne conserve pas les même valeurs

⁵² (a) Z. Dalicsek, F. Pollreisz, Gomory, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3243; (b) J. K. Park, H. G. Lee, C. Bolm, B. M. Kim, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 945; (c) L. Zu, H. Li, J. Wang, X. Yu, W. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5131; (d) J. Bayardon, D. Sinou, O. Holczknecht, L. Mercks, G. Pozzi, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2005**, 16, 2319–2327.

⁵³ I. T. Hovrath, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 641-650.

⁵⁴ D. Maillard, G. Pozzi, S. Quici, D. Sinou, *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 3971-3976.

des conversions et des excès énantiomériques lors de la réduction asymétrique de cétones aromatiques, (Schéma 22).

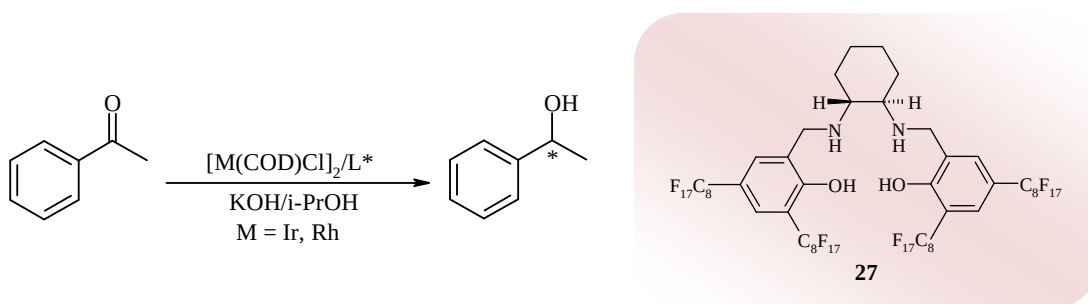


Schéma 22: Réduction de l'acétophénone avec des ligands perfluorés.

Les complexes de L-proline amide **28** en combinaison avec le rhodium (I) $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ ou le ruthénium (II) $[p\text{-CymeneRuCl}_2]_2$, développés par *Faller et Lavoie*, ont permis d'obtenir des énantiosélectivités allant jusqu'à 90 % pour la réduction asymétrique d'arylalkylcétones par transfert d'hydrure dans l'isopropanol.⁵⁵

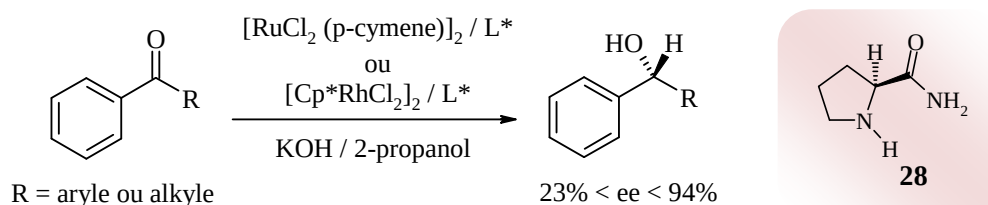


Schéma 23: Réduction d'arylalkylcétones par un complexe chiral à base de proline amide.

Des ligands peptidiques ont été également testés,⁵⁶ *Adolfsson et Zaitsev* ont décrits la réduction asymétrique de cétones aromatiques en présence de quantité catalytique de ruthénium (II) coordonné aux ligands peptidiques dérivés d'alanine, valine, phénylalanine, et isoleucine. Les résultats montrent que l'induction asymétrique des amino-amides est très

⁵⁵ J. W. Faller, A. R. Lavoie, *Organometallics.*, **2001**, 20, 5245-5247.

⁵⁶ P. Pelagatti, M. Carcelli, F. Calbani, C. Cassi, L. Elviri, C. Pelizzi, U. Rizzotti, D. Rogolino, *Organometallics.*, **2005**, 24, 5836-5844.

modeste ($0\% < ee < 20\%$). Cependant, la substitution de l'atome d'oxygène par un atome de soufre induit une augmentation des excès énantiomériques, de 0% jusqu'à 97%, (Schéma 24).

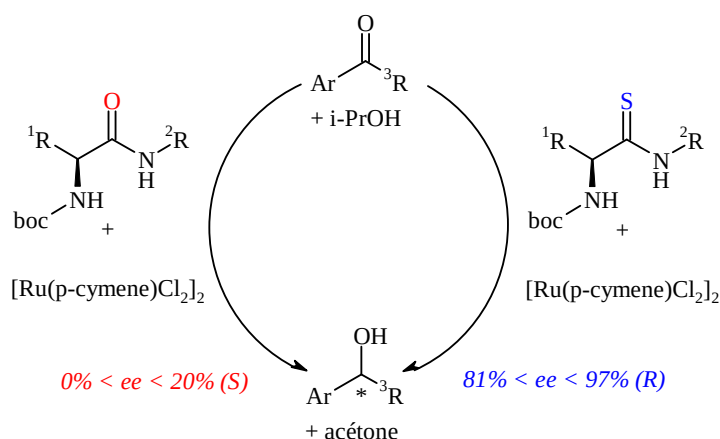


Schéma 24: Réduction de cétones aromatiques par un complexe chiral à base ligands peptidiques.

Plusieurs β aminoalcools ont été rapportés en hydrogénation asymétrique de cétones prochirales. Le ligand (*R*)-1-N-benzylamino-2-hydroxy-3-ferrocenylpropane **29** mis en présence de complexes de ruthénium (II) a permis d'obtenir une conversion de 94% et un excès énantiomérique de 70% en phényléthanol après réduction de l'acétophénone correspondante par transfert d'hydrure dans l'isopropanol.⁵⁷ D'autres aminoalcools ont été synthétisés à partir de produits naturels tel que l' α -pinène,⁵⁸ l'oxyde de carène et ainsi que le *trans*-limonène,⁵⁹ (Schéma 25).

⁵⁷ A. Patti, S. Pedotti, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2003**, 14, 597–602.

⁵⁸ M. S. Ibn Elalami, A. A. Dahdouh, A. Ibn Mansour, M. A. ElAmrani, I. Suisse, A. Mortreux, F. Agbossou-Niedercorn, *C. R. Chim.*, **2009**, 12, 1253–1258.

⁵⁹ C. Christopher, P. Thoniyot, F. Cappuccio, J. Verhagen, B. Gallagher, B. Singaram, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2006**, 17, 1301-1307.

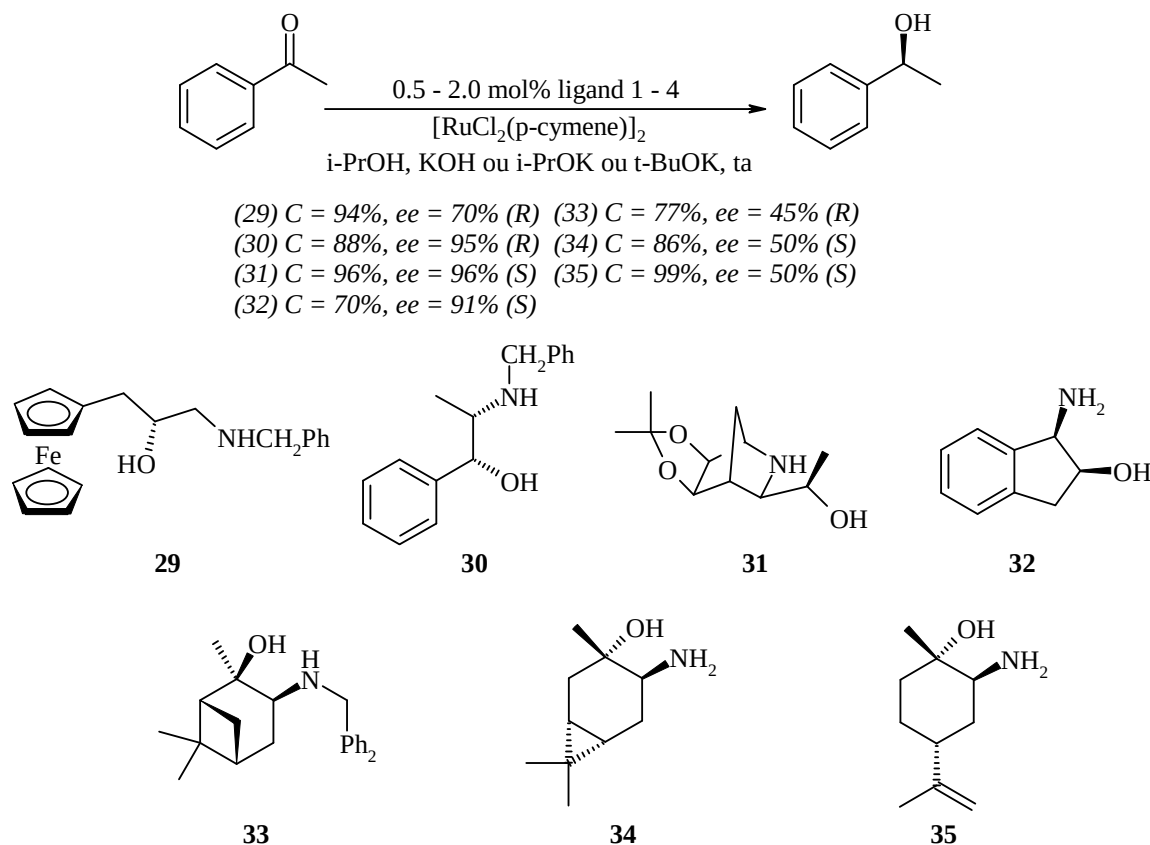


Schéma 25: Utilisation des β aminoalcools à base de terpènes.

II-4- Utilisation du formiate de sodium comme source d'hydrure :

Pour répondre aux contraintes économiques et les précautions environnementales, plusieurs pistes ont été étudiées afin d'éviter la perte et le rejet de complexes de métaux de transition coûteux et de ligands chiraux élaborés et d'un coût élevé. Parmi les axes de recherches développés actuellement, l'attention est portée sur la mise en place de systèmes qui permettent une séparation facile des produits de réaction du système catalytique et le recyclage du catalyseur avec la mise en œuvre de solvant respectueux de l'environnement. Parmi les voies étudiées, le recyclage du catalyseur a été abordé par la mise en œuvre de milieux biphasiques,⁶⁰ en particulier avec les milieux aqueux.

La réduction énantiosélective de cétones prochirales par transferts d'hydrure dans l'eau est récemment décrite dans la littérature⁶¹, et le recyclage du catalyseur est aisément réalisable.

⁶⁰ (a) P. Gamez, F. Fache, P. Mageny, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6897-6900; (b) C. Maillet, T. Praveen, P. Janvier, S. Minguet, M. Evain, C. Saluzzo, M-L. Tommasino, B. Bujoli, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8191-8196

⁶¹ H.Y. Rhyoo, H-J. Park, Y.Y. Cheng, *Chem. Commun.*, **2001**, 2064-2065.

Cette technique douce et peu onéreuse, présente l'avantage d'utiliser une source d'hydrogène moins dangereuse que l'hydrogène moléculaire, telle que le formiate de sodium, qui permet de travailler dans le cadre des principes de chimie verte.

II-4-1- Mécanisme réactionnel :

Au point de vue mécanistique, la réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrure en présence du formiate de sodium est similaire à celle réalisée avec l'acide formique comme source d'hydrure. Les intermédiaires réactionnels ont été isolés et caractérisés par l'équipe de *Noyori*, ces études ont permis de décrire le mécanisme de la réduction asymétrique de cétones dans l'eau avec un catalyseur à base de ruthénium (II) et un ligand de type diamine hydrosoluble.⁶²

Le cycle catalytique proposé est décrit dans le schéma 26 : le précurseur catalytique **A** réagit avec le donneur d'hydrure (formiate de sodium) pour donner l'intermédiaire **B** qui se transforme rapidement, par décarboxylation, en complexe actif **C** (complexe jaune de Ru (II) à 18 électrons). Cette espèce **C** oriente et active le substrat dans un état de transition **D**, qui évolue rapidement pour libérer le produit et l'intermédiaire réactionnel **E** (complexe orange de Ru (II) à 16 électrons). L'espèce **E** peut à son tour réagir avec la source d'hydrure pour régénérer le complexe hydrure **C** via l'intermédiaire **B**. le mécanisme envisagé consiste en un double transfert de l'hydrure sur la cétone, l'un des hydrogènes est porté par l'azote, l'autre par le ruthénium.

⁶² M. Yamakawa, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2818-2821.

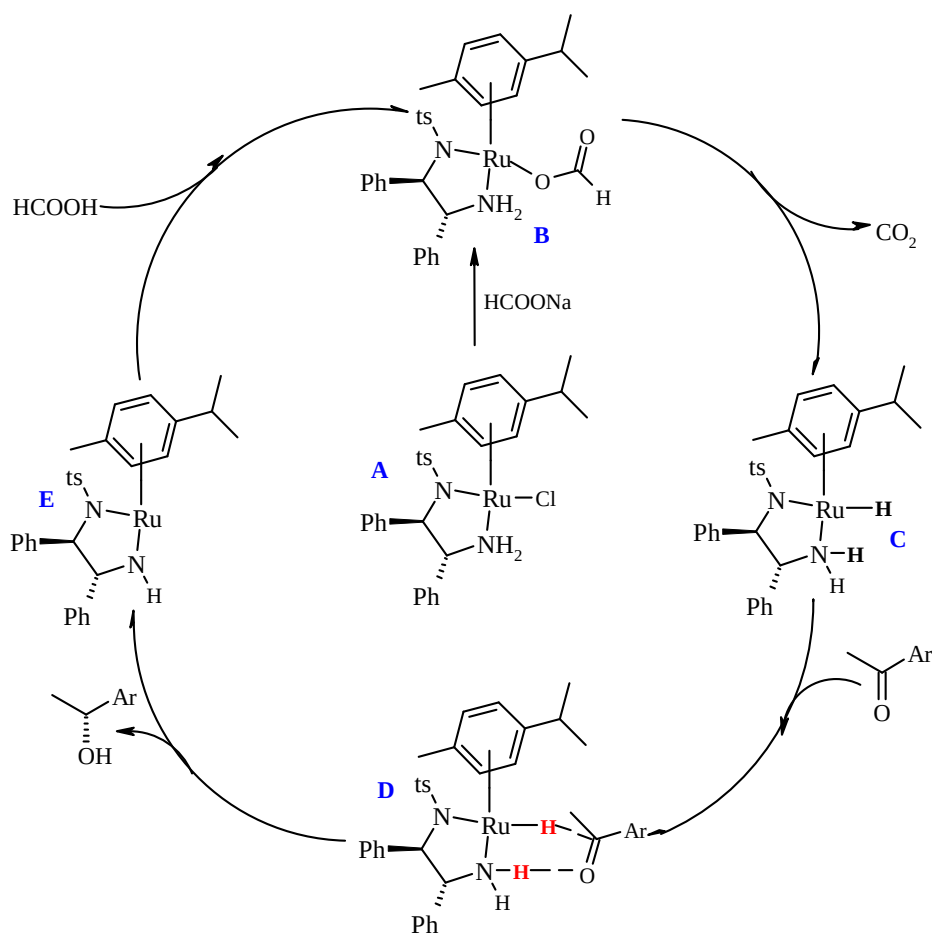


Schéma 26: Mécanisme de réduction asymétrique des cétones dans l'eau proposé par Noyori.

II-4-2- Généralités sur les ligands hydrosolubles :

De nombreux ligands ont été développés pour les réactions de réduction par transfert d'hydruure dans l'eau. Ces ligands peuvent être classés en différentes familles selon les atomes chélatants mis en jeu ; on distingue des ligands de type « P, N » comme les β -aminophosphine ou les phosphinoferrocenyl oxazoline⁶³. Ceux-ci figurent parmi les ligands les plus efficaces pour la réduction des cétones aromatiques que se soit en terme de conversion ou de sélectivité. Les ligands de types « O, O » ou « P, P »³⁹ sont également très utilisés en réduction des cétones par transfert d'hydruure, (Figure 7).

⁶³ T. Sammakia, E. L. Stangeland, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6104.

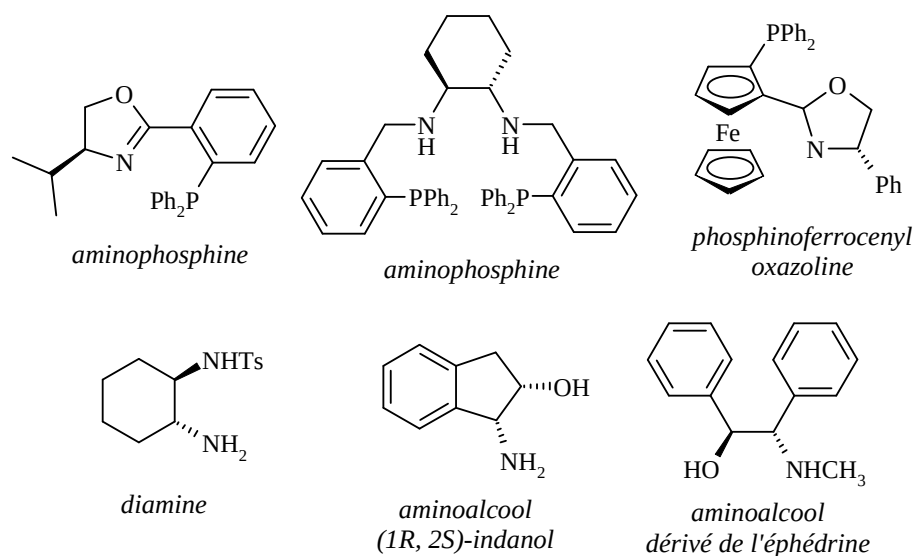


Figure 7 : Ligands chiraux utilisés pour les réactions de réduction par transfert d'hydruire.

Dans le cadre de notre travail de recherche, nous nous sommes intéressés aux ligands de type « N, N » notamment les diamines et les amino-amides ; de type « N, O » tel que les aminoalcools et les ligands hémisalènes (Figure 8). Notre étude bibliographique sur les systèmes catalytiques utilisés en réduction de cétones par transfert d'hydruire dans l'eau sera consacrée à ces deux familles de ligands.

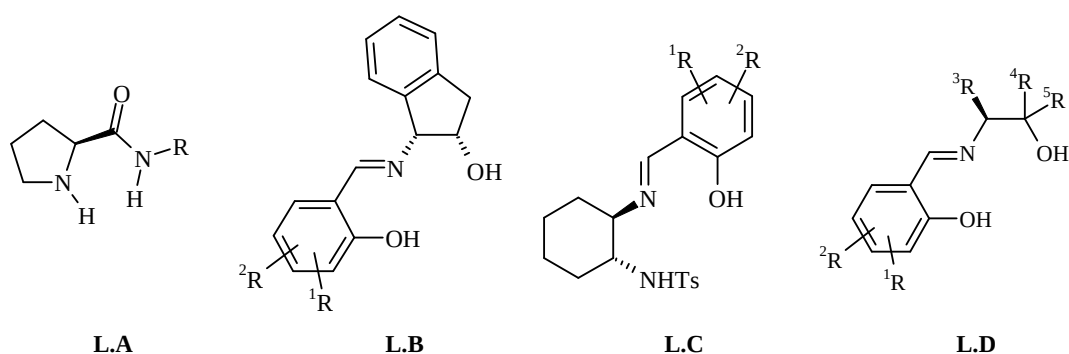


Figure 8: Modèles d'étude.

a. Les diamines

Les complexes chiraux de métaux de transition ont été adaptés au milieu aqueux en introduisant des fonctions hydrophiles, la fonctionnalisation des ligands de type diamine par

des groupements sulfonates ou phosphonates a conduit à l'obtention de catalyseurs hydrosolubles.⁶⁴

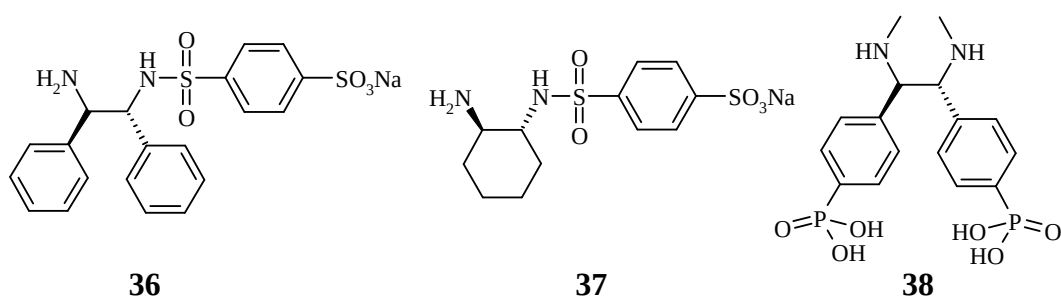


Figure 9 : Ligands de type diamines fonctionnalisés.

Xiao et coll ont montré que l'utilisation de l'eau comme milieu réactionnel pour la réduction des cétones aromatiques, avec les complexes de ruthénium (II) coordonnés au ligand TsDPEN **36**, induit une accélération de la catalyse, et ce, en présence de formiate de sodium comme source d'hydrure.⁶⁵ Par la suite, ils ont étudiés l'influence du pH sur la réactivité et l'énantiosélectivité du catalyseur. L'augmentation du pH lors de la réduction asymétrique par transfert d'hydrure de l'acétophénone génère une augmentation de la vitesse de la réaction ainsi que les excès énantiomériques.⁶⁶

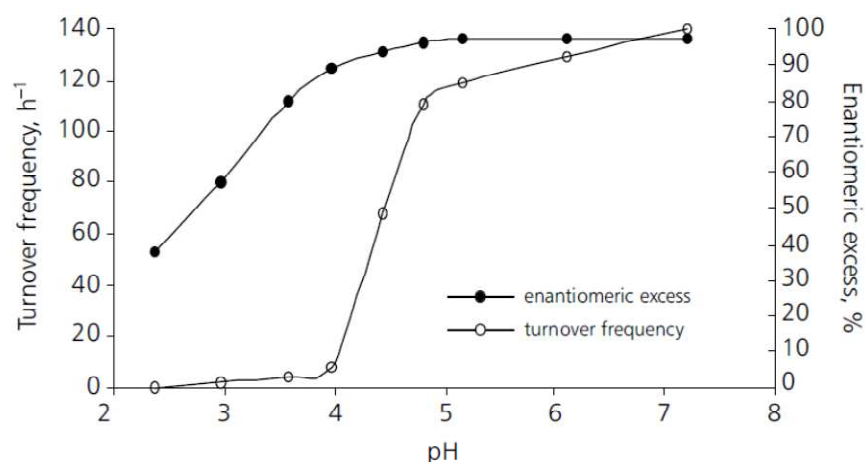


Figure 10: Influence du pH sur la réactivité et l'énantiosélectivité du catalyseur Ru-TsDPEN.

⁶⁴ (a) Y. Ma, H. Liu, L. Chen, X. Cui, J. Zhu, J. Deng, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2103; (b) T. Thorpe, J. Blacker, S-M. Brown, C. Bubert, J. Crosby, S. Fitzjohn, J-P. Muxworthy, J-M-J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4041–4043.

⁶⁵ X. Wu, X. Li, W. Hems, F. King, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1818.

⁶⁶ (a) X. Wu, X. Li, F. King, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3407; (b) X. Wu, C. Wang, J. Xiao, *Platinum Metals Rev.*, **2010**, 54, 3–19.

Le greffage du catalyseur sur phase solide peut offrir les avantages de la catalyse hétérogène. Des catalyseurs homogènes à base de diamine chirale ont été immobilisés sur des matrices inorganiques comme les zéolites⁶⁷ ou les silices.⁶⁸ (Figure 11).

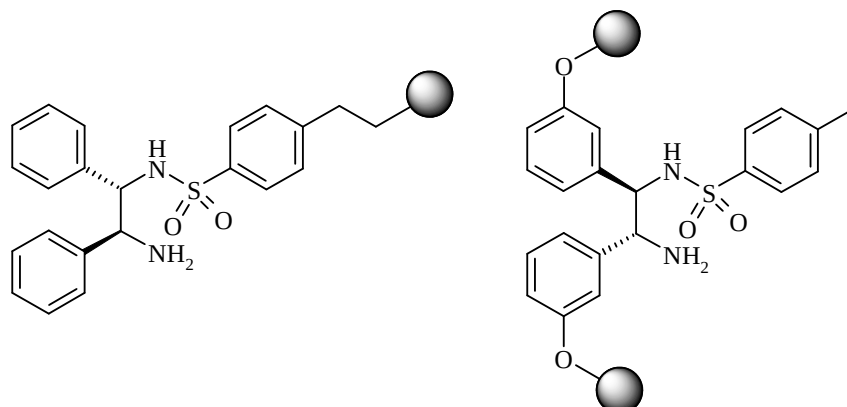
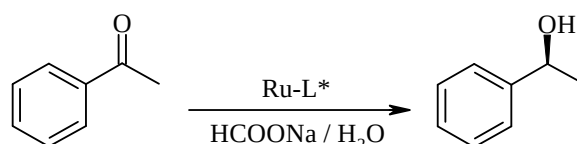


Figure 11 : Des ligands chiraux de type diamine supportés sur polyéthylène glycol.

Récemment, *Shan et coll* ont décrits l'hydrogénation sélective des cétones prochirales par transfert d'hydruire avec un complexe de ruthénium greffé sur un polymère à base de polyéthylène glycol.⁶⁹ Le ligand chiral est une diamine dérivée du TsDPEN décrit par *Noyori*. L'immobilisation a permis de recyclé le système catalytique huit fois en gardant les mêmes activités et énantiosélectivités ($C > 99\%$, $ee = 94\%$), (Tableau 1).



Entrée	Réutilisation	Ligands	t (h)	C (%)	ee (%)
1	1-3	N-PEG200-TsDPEN	6	99	94
2	1-5	N-PEG750-TsDPEN	6	85	94
3	1-8	N-PEG2000-TsDPEN	6	>99	94

Tableau 1 : Réduction de l'acétophénone avec des catalyseurs immobilisés.

⁶⁷ A. Corma, M. Iglesias, C. Del Pino, F. Sanchez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 1253-1255.

⁶⁸ (a) P. N. Liu, M. Gu, Y. Feiw, Q. Tu, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 169-172; (b) X. Li, X. Wu, W. Chen, F. E. Hancock, F. King, J. Xiao, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3321-3324; (c) A. C. Norma, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2228-2231; (d) J. Liu, Y. Zhou, Y. Wu, X. Li, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 832-837.

⁶⁹ W. Shan, F. Meng, Y. Wu, F. Mao, X. Li, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 1687-1690.

Une méthode utilisant un complexe de ligand supporté sur un polyéthylène glycol (PEG) et un précurseur métallique à base de ruthénium (II) a été aussi utilisées par *Shan et coll*⁷⁰ pour l'hydrogénation asymétrique de cétones férrocéniques dans des conditions optimisées de température et en présence d'additifs, les fonctions carbonylées de diverses cétones férrocéniques ont été totalement réduites avec des énantiosélectivités allant jusqu'à 98 %. Le recyclage de ce catalyseur immobilisé sur le polyéthylène glycol est efficace jusqu'à cinq réutilisations.

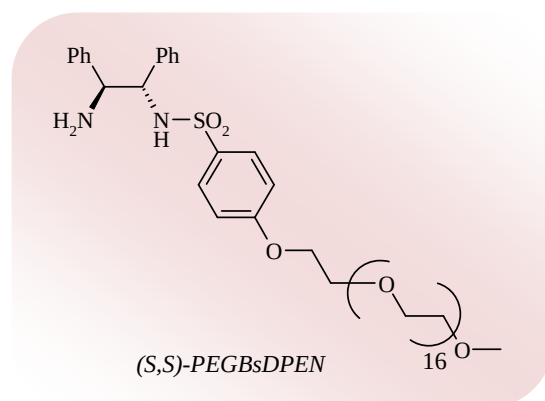
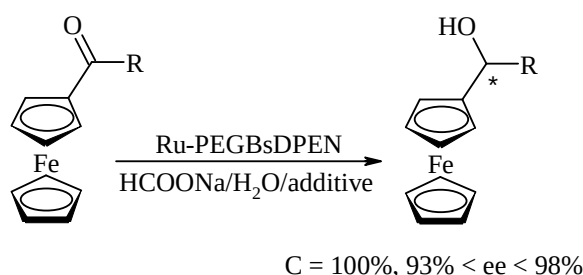


Schéma 27: Réduction des cétones férrocéniques par transfert d'hydrure dans l'eau.

De nombreux facteurs peuvent influencer le processus catalytique, la modulation des arènes liés aux métaux de transition est considérée comme un des facteurs les plus importants pour contrôler l'activité ainsi que l'énantiosélectivité du catalyseur. *Hoff et coll*⁷¹ ont montrés les effets intrinsèques des groupements mésitylène et *para*-cymène sur la réactivité et la sélectivité des catalyseurs à base de diamine lors de la réduction asymétrique du 2-fluoro-1-(4-methoxyphenyl) éthanone, (Schéma 28).

⁷⁰ Y. Wu, C. Lu, W. Shan, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 584–587.

⁷¹ (a) E. Fuglseth, E. Sundby, B-H. Hoff, *J. Fluorine Chem.*, **2009**, 130, 600–603; (b) S-V. Slung, T-A. Krakeli, T-H-K. Thvedt, E. Fuglseth, E. Sundby, B-H. Hoff, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 5642–5650.

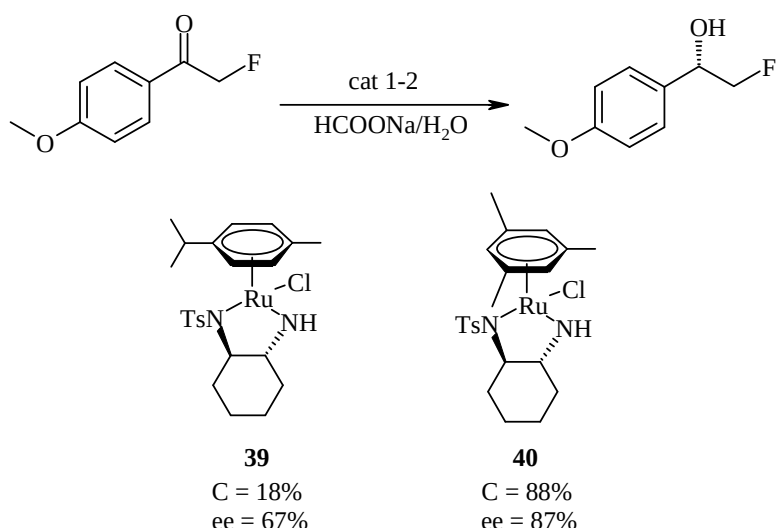


Schéma 28: Effet des arènes lors de la réduction par transfert d'hydrure dans l'eau.

Le système « arène-ruthénium » montre une influence importante sur la réactivité et la sélectivité du catalyseur, l'implication d'un mésitylène avec le ruthénium (II) augmente la conversion de 18% à 88% et les excès énantiomériques a été amélioré de 67% à 87%. (Comparer les catalyseurs **39** et **40**).

b. Les amino-amides :

Les ligands de type amino-amides sont facilement accessibles à partir de l'acide-amino correspondant, et leur modification reste relativement aisée comparée aux autres ligands chiraux. D'où l'intérêt porté à ces ligands pour la conception de nouveaux catalyseurs chiraux à base de rhodium, ruthénium ou iridium.⁷²

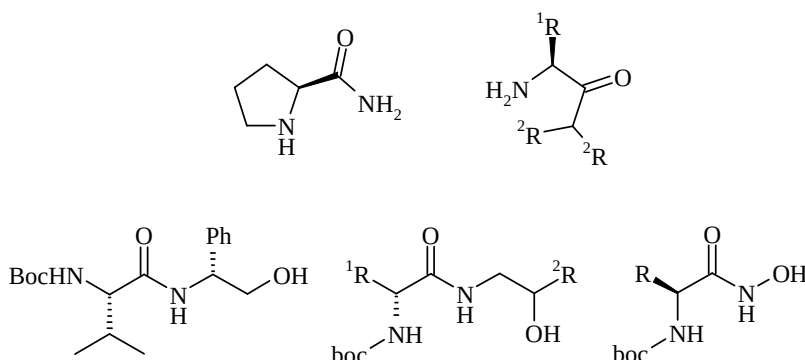


Figure 12 : Ligands de type amino amides utilisés en réduction asymétrique de cétones.

⁷² (a) P. Pelagatti, M. Carcelli, F. Calgiani, C. Cassi, L. Elviri, C. Pelizzi, U. Rizotti, D. Rogolino, *Organometallics.*, **2005**, 24, 5836-5844 ; (b) K. Ahlford, H. Adolfsson, *Catal. Commun.*, **2011**, 12, 1118-1121.

À l'inverse des ligands diamines, les amino-amides ne nécessitent pas la fonctionnalisation par des groupements hydrophiles pour les employer en réduction énantiosélective de cétones en milieu aqueux. *Chung et coll* ont décrits le premier système catalytique utilisant un catalyseur de ruthénium (II) hydrosoluble avec le dimère de $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$ en combinaison avec la (S)-proline amide et ses dérivés, capable de réduire des cétones aromatiques dans l'eau avec une réactivité entre 30% et 100%, et une sélectivité allant jusqu'à 95 % d'excès énantiomérique.⁷³

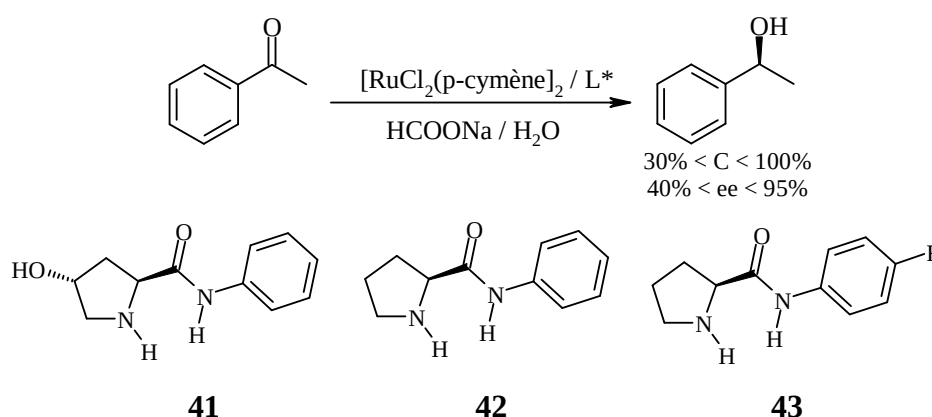


Schéma 29 : Réduction de cétones aromatiques par un complexe chiral à base de ligands de type phényl proline amide.

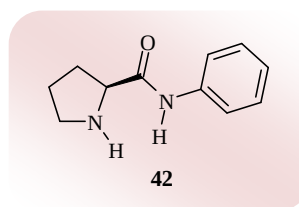
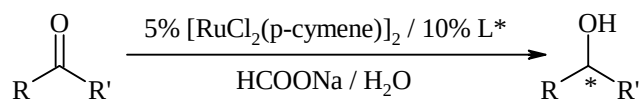
Des essais de recyclage du catalyseur ont été réalisés avec le ligand fluoré **43** et ont montré que ce système garde son activité ainsi que son énantiosélectivité jusqu'au cinquième recyclage. Une année plus tard, il a été montré par la même équipe, que la vitesse de la réaction de transfert d'hydrure pouvait être augmentée par l'utilisation de surfactants.⁷⁴ Parmi différents surfactants testés, le SDS (sodium dodecyl sulfate) s'est avéré le meilleur pour ces réactions de réduction de cétones dans l'eau.

Le complexe ruthénium-proline amide est soluble dans l'eau (solvant vert), facile à mettre en œuvre et réutilisable. Notre équipe de recherche a étudié ce système et son recyclage pour des réductions successives de différentes cétones prochirales. (Recyclage multi-substrats).⁷⁵

⁷³ H.Y. Rhyoo, H-J. Park, Y.Y. Cheng, *Chem. Commun.*, **2001**, 2064-2065.

⁷⁴ H.Y. Rhyoo, H-J. Park, W. H. Suh, Y.Y. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 269-272.

⁷⁵ S. Zeror, J. Collin, J-C Fiaud, L. A- Zouiouche, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, 256, 85-89.



Réutilisation	Substrats	t (h)	Rdt (%)	ee (%)
0		2	50	95
1		14	65	>99
2		4	57	>99
3		6	55	92,5
4		20	48	71
5		20	51	63
6		24	49	68

Tableau 2: Recyclage multi-substrats de cétones prochirales.

Des réductions successives sont effectuées sur sept substrats avec le même système catalytique à un taux de 10% ont permis d'isoler sept alcools purs, sans trace des produits obtenus au cours des précédentes réactions, et ce, avec une énantiosélectivité similaire à celle obtenue dans une réduction simple. Ce recyclage multi-substrats est décrit pour la première fois.

La Saccharomyces cerevisiae, est un microorganisme efficace et spécifique pour la réduction énantiosélective des α et β cétoesters,⁷⁶ une étude comparative de ce microorganisme et du

⁷⁶ (a) D. E. Ash, P. J. Goodhart, G. H. Reed, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1984**, 228, 31; (b) K. Nakamura, S-I. Kondo, N. Nakajima, A. Ohno, *Tetrahedron.*, **1995**, 51, 687-694; (c) N. W. Fadnavis, S. K. Vadivel, U. T. Bhalarao, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1997**, 8, 2355-2359.

système de Ru-proline amide a été réalisée par notre équipe de recherche.⁷⁷ Des excellentes puretés optiques ont été obtenues avec des bons rendements chimiques. Les résultats montrent une énantiocomplémentarité des deux systèmes catalytiques dans certains cas. Selon la nature du substrat à réduire, cétone ou cétoester, il est préférable d'utiliser le complexe de ruthénium-proline amide dans l'eau ou un biocatalyseur, (Schéma 30).

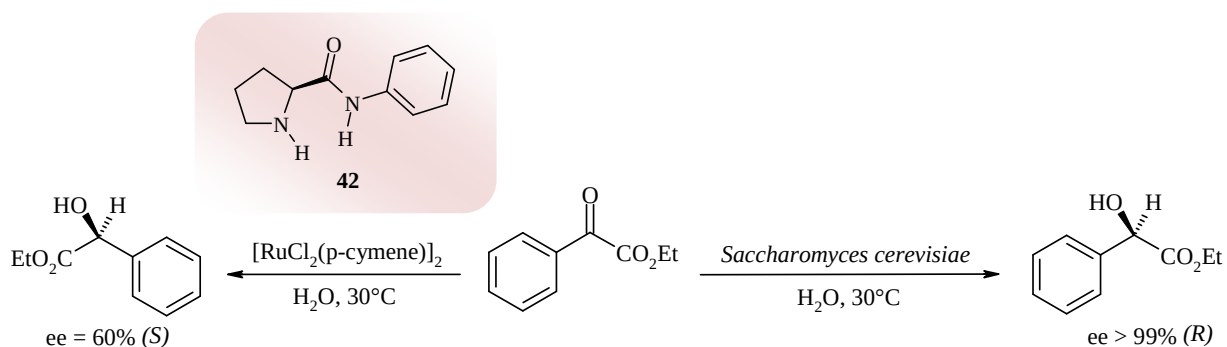


Schéma 30: Réduction d'un α cétoester par le complexe de ruthénium et la *Saccharomyces cerevisiae*

c. Les aminoalcools.

Les ligands mixtes contenant à la fois les hétéroatomes N et O ont connu leur essor avec le développement des β aminoalcools comme ligands chiraux. Ces derniers ont fournis des excellentes énantiosélectivités dans des réactions de réduction asymétrique par transfert d'hydruure dans l'eau de cétones prochirales catalysées par des complexes de ruthénium.⁷⁸ (Figure 13).

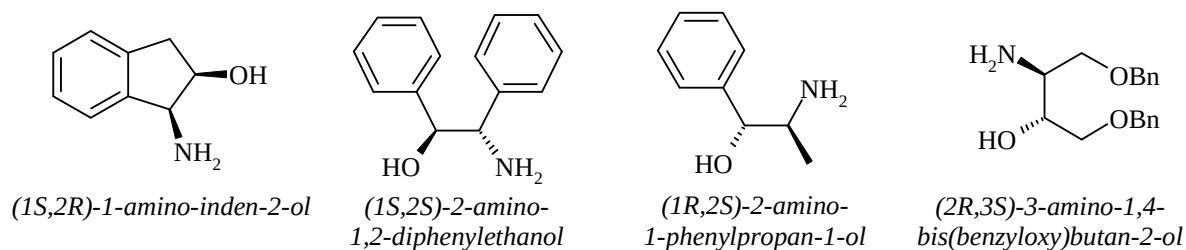


Figure 13: Ligands de type β aminoalcools utilisés en réduction asymétrique de cétones.

⁷⁷ S. Zeror, J. Collin, J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouiouche, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2010**, 21, 1211–1215.

⁷⁸ (a) X. Wu, X. Li, M. McConville, O. Saidi, J. Xiao, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 247, 153–158; (b) C. Christopher, P. Thoniyot, F. Cappuccio, J. Verhagen, B. Gallagher, B. Singaram, *Tetrahedron : Asymmetry.*, **2006**, 17, 1301-1307.

L'un des modes d'accès aux β aminoalcools est l'ouverture énantiosélective d'époxydes, ce cycle à trois chaînons possède un grand intérêt car, après ouverture par différents nucléophiles, ils permettent d'obtenir une large gamme de molécules bioactifs.⁷⁹ Pericàs et coll.⁸⁰ ont reportés la réduction asymétrique de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'eau en utilisant des complexe chiraux de ruthénium et de rhodium coordonnés aux ligands de type amino alcool, (Schéma 31). Ces derniers sont préparés par une simple ouverture des époxydes optiquement purs en présence du perchlorate de lithium et une amine aromatique primaire.

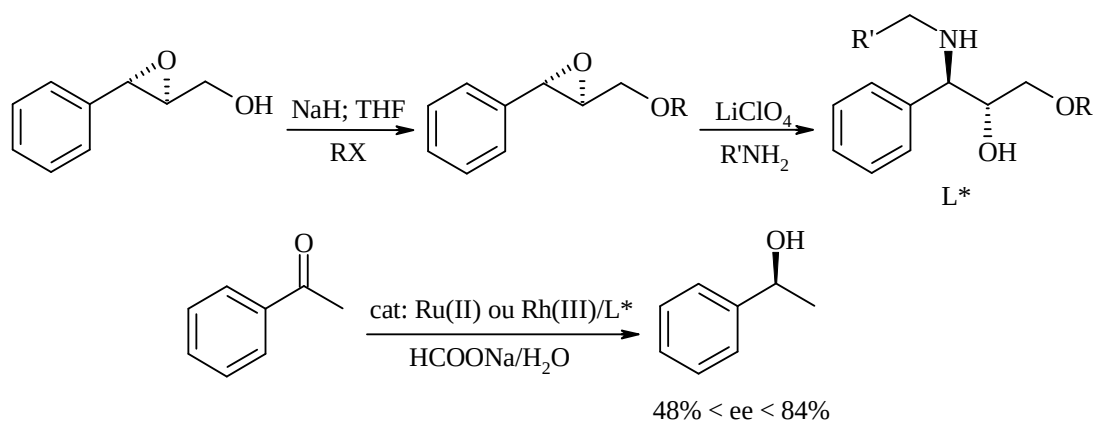


Schéma 31: Réduction de l'acétophénone avec des ligands de type amino alcools.

Des dérivés optiquement purs du chlorure d'éphédrines ont été employés pour la réduction énantiosélective des aryles cétones par transfert d'hydrure dans l'eau.⁸¹ Ces catalyseurs ont donnés des alcools aromatiques chiraux avec de bon rendement et des excès énantiomériques allant jusqu'à 83%, (Schéma 32).

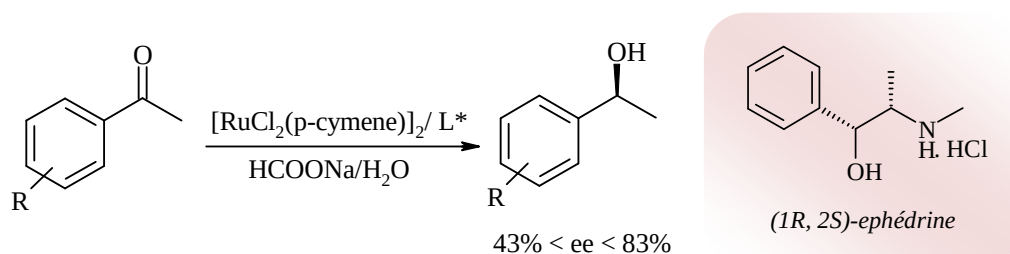


Schéma 32 : Réduction des aryles cétones avec des chlorures d'éphédrines.

⁷⁹ (a) S-H. Krake, S-C. Bergmeier, *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 7337-7360; (b) Stephen C. Bergmeier, *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 2561-2576; (c) S-S. Chimni, N. Bala, V-A. Dixit, P-V. Bharatam, *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 3042-3049.

⁸⁰ E. Alza, A. Bastero, S. Jansata, M-A. Pericàs, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2008**, 19, 374-378.

⁸¹ J. Mao, B. Wan, F. Wu, S. Lu, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7341-7344.

II-5- Evaluation de ligands hydrosolubles pour la réduction asymétrique de cétones :

À ce jour, il n'existe pas de ligand universel qui permette d'obtenir les meilleures sélectivités pour l'ensemble des réactions catalytiques connues en chimie organique, et pour l'ensemble des substrats qu'elles regroupent. C'est pourquoi, la conception de nouveaux ligands de structure originale est toujours un domaine de recherche d'actualité. Dans ce contexte, des méthodes de criblage multi-substrats ont été développées,⁸² elles consistent à préparer des bibliothèques de ligands nouveaux, puis à les engager dans des essais catalytiques où sont impliqués plusieurs substrats différents.

Les méthodes de criblage appliquées à la recherche de nouveaux catalyseurs performant impliquent :⁸³

- ✓ La préparation d'une bibliothèque de catalyseurs souvent obtenus par combinaison de ligands chiraux avec divers métaux.
- ✓ L'usage de ces systèmes organométalliques pour une ou plusieurs réactions multi-substrats doit donner les mêmes résultats des réactions effectués avec chaque substrat séparément.
- ✓ Il est nécessaire de mettre au point une méthode d'analyse de divers systèmes catalytiques étudiés.

II-5-1- Principe de la méthode de criblage :

Pour une réaction catalytique donnée de transformation d'un composé **A** en un composé d'intérêt **B** il faut, dans un premier temps disposer d'une technique d'analyse capable de détecter spécifiquement le produit de la réaction **B** dans le mélange réactionnel. Une fois la méthode d'analyse mis au point, la première étape du criblage est représentée sur la figure suivante, pour un métal donné **M**, d'une série de ligands, ici **L1–L8**, figure 14.

Le ligand le plus actif/sélectif est ensuite sélectionné (ici **L3**) et sa structure est variée afin d'obtenir une famille de ligands ayant des structures proches (**L3a – L3n**). Parmi ces ligands, les meilleurs systèmes (ex. **L3e**, **L3m**) sont ensuite utilisés pour prouver la généralité du

⁸² (a) T. Satyanarayanan, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 737–748; (b) C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. A. G. N. Montalbetti, R. F. W. Jackson, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5312–5313; (c) I. Chataigner, C. Gennari, S. Onger, U. Piarulli, S. Ceccarelli, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 73, 2628–2634; (d) A. Duursma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 5773–5778; (e) A. T. Axtell, J. Klosin, K. A. Abboud, *Organometallics.*, **2006**, 25, 5003 – 5009; (f) K. Ding, H. Du, Y. Yuan, J. Long, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 2872.

⁸³ R. H. Crabtree, *Chem. Comm.*, **1999**, 1611.

catalyseur : des composés de la même famille que le produit de départ **A** sont utilisés (**A1** – **A7**) et parmi ceux-ci les meilleurs sont sélectionnés (**A5** pour **L3e** et **A2**, **A4** et **A6** pour **L3m**). A ce point, le processus d'évaluation des catalyseurs par criblage multi-substrats est terminé, et les meilleurs résultats représentent des systèmes de type **M/Lx/Ay**.

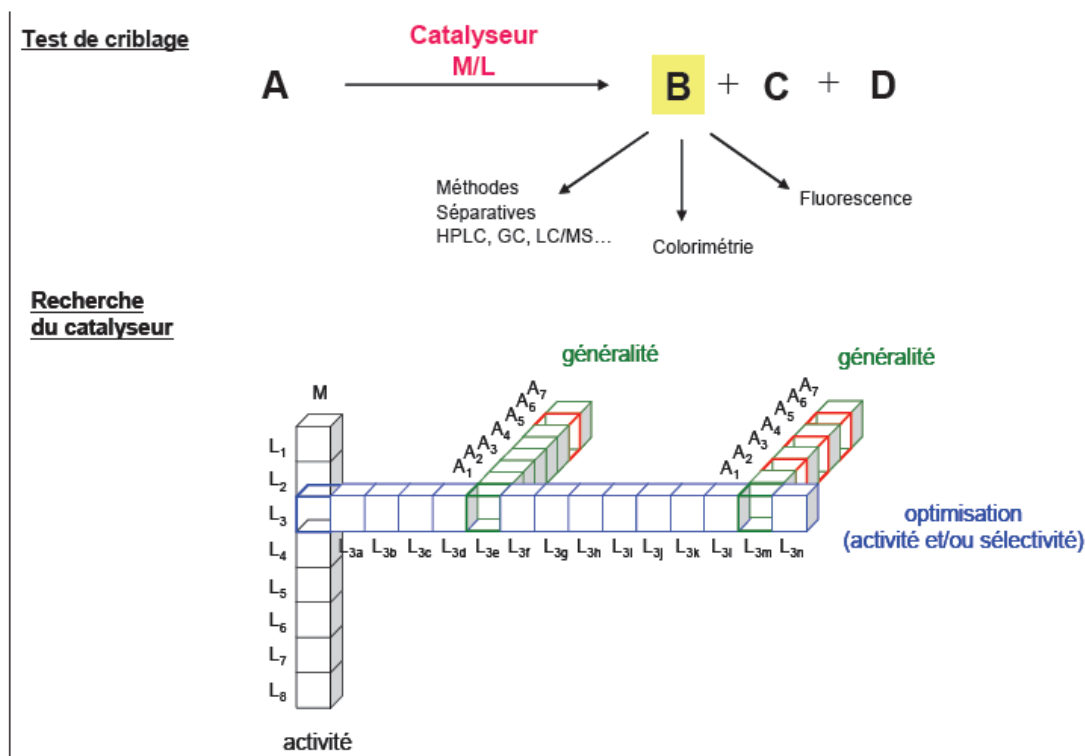


Figure 14 : Présentation schématique du principe de criblage multi-substrats.

II-5-2- Criblage multi-substrats par des méthodes chromatographiques :

Les techniques de criblages multi-substrats à l'aide de chromatographie chirale comme moyen d'analyse sont les premières méthodes de criblage ayant été utilisées. Dans un travail publié en 2002, le criblage à haut débit utilisant la CPG chirale est employé pour réaliser des mesures simultanées des excès énantiomériques d'une série d'alcools optiquement purs résultants par addition énantiosélective du diéthyl zinc sur des aldéhydes.⁸⁴ Deux catalyseurs sont évalués sur trois aldéhydes différents. Les analyses chromatographiques ont permis d'identifier le système (1*R*,2*S*)-*N,N'*-dibutylnorephedrine / cyclohexanecarboxaldéhyde comme étant le plus performant avec un excès énantiomérique de 97%, (Schéma 33).

⁸⁴ C. Wolf, P.A. Hawes, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2727.

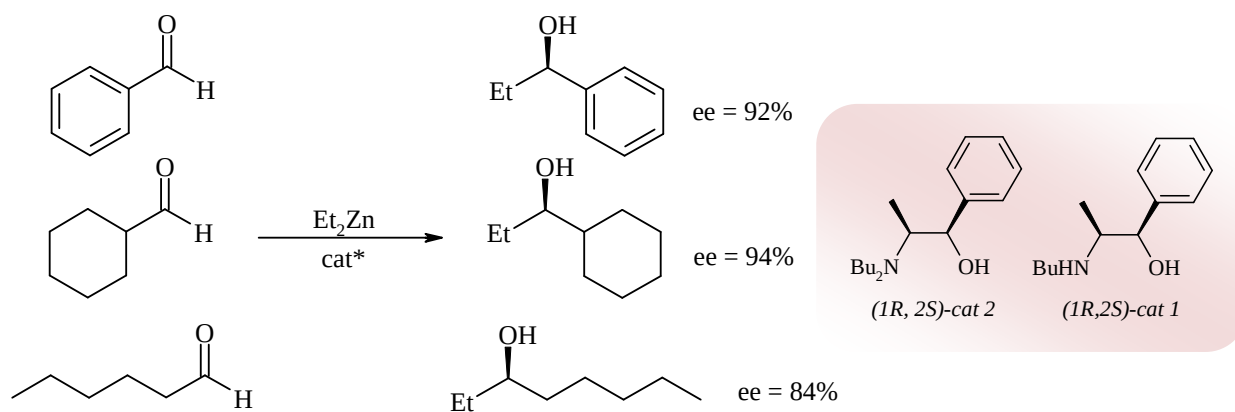


Schéma 33 : Exemple de catalyse asymétrique multi-substrat.

Un autre exemple très intéressant de criblage multi-substrat a été publié récemment par *Laschat et coll.*⁸⁵ appliqué à la réaction de réduction énantiosélective des cétones par le borane en présence d'organocatalyseurs chiraux.

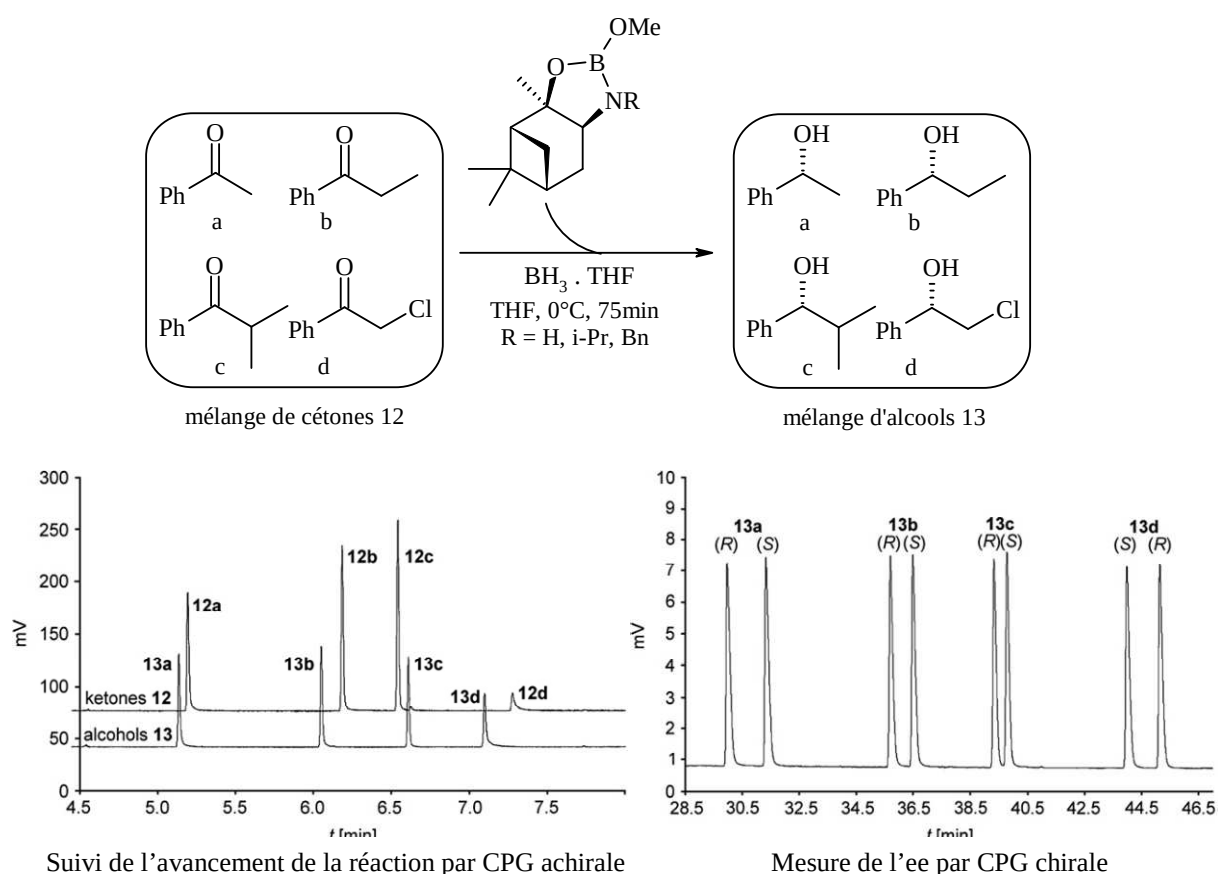


Schéma 34: Réduction asymétrique multi-substrat par organocatalyse.

⁸⁵ D. Hobuß, A. Baro, S. Laschat, W. Frey, *Tetrahedron.*, **2008**, 64, 1635-1640.

A la fin de la catalyse une simple injection en CPG chirale permet de séparer les 8 énantiomères des alcools obtenus. Cette méthode est intéressante car elle permet en une seule analyse d'obtenir plusieurs mesures des excès énantiomériques.

II-5-3- Evaluation de ligands de type proline amide pour la réduction asymétrique de cétones aromatiques dans l'eau par criblage multi-substrats :

Les premiers travaux sur la réduction énantiosélective de cétones aromatiques catalysées par les complexes chiraux de ruthénium dans l'eau ont été initiés par Saoussen Zeror.⁸⁶ Une méthode de criblage multi-substrats a été mise au point pour la séparation de 12 énantiomères issue de la réduction asymétrique de six cétones.⁸⁷ (Figure 15).

Dans un premier temps, une méthode d'analyse pour la mesure simultanée des excès énantiomériques d'une série de 12 énantiomères alcools par CPG chirale a été mise au point. La sélection des cétones étudiées est conditionnée à leur séparation par CPG, ce qui implique des temps de rétention compatibles. Cette mise au point a permis d'étudier la réduction de six cétones en une seule expérience, ce qui a permis l'étude d'une bibliothèque de ligands.

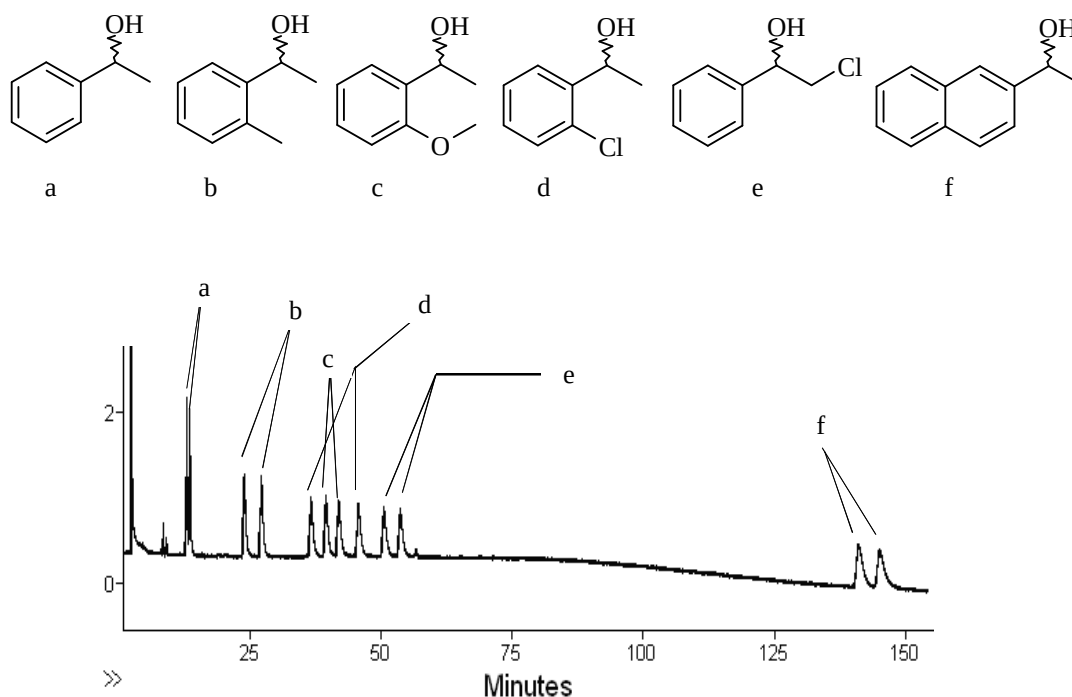


Figure 15: Mise au point de la mesure simultanée des excès énantiomériques par CPG chirale

⁸⁶ S. Zeror, « Réduction énantiosélectives de cétones par catalyse avec des complexes de lanthanides, de ruthénium et *Saccharomyces cerevisiae* », thèse **2007**, université d'Annaba.

⁸⁷ S. Zeror, J. Collin, J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouiouche, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 197-204.

Par la suite, une série de ligands de type prolinamides et aminoalcools ont été synthétisés et coordonnés avec le précurseur de Ru (II) pour les réductions, dans un seul pot, d'une série de six cétones aromatiques (Figure 16), on note que ces ligands présentent une variation de groupements et de positions afin d'examiner l'influence de l'encombrement stérique, des effets électroniques et d'une chélation supplémentaire du ligand sur la sélectivité du catalyseur.

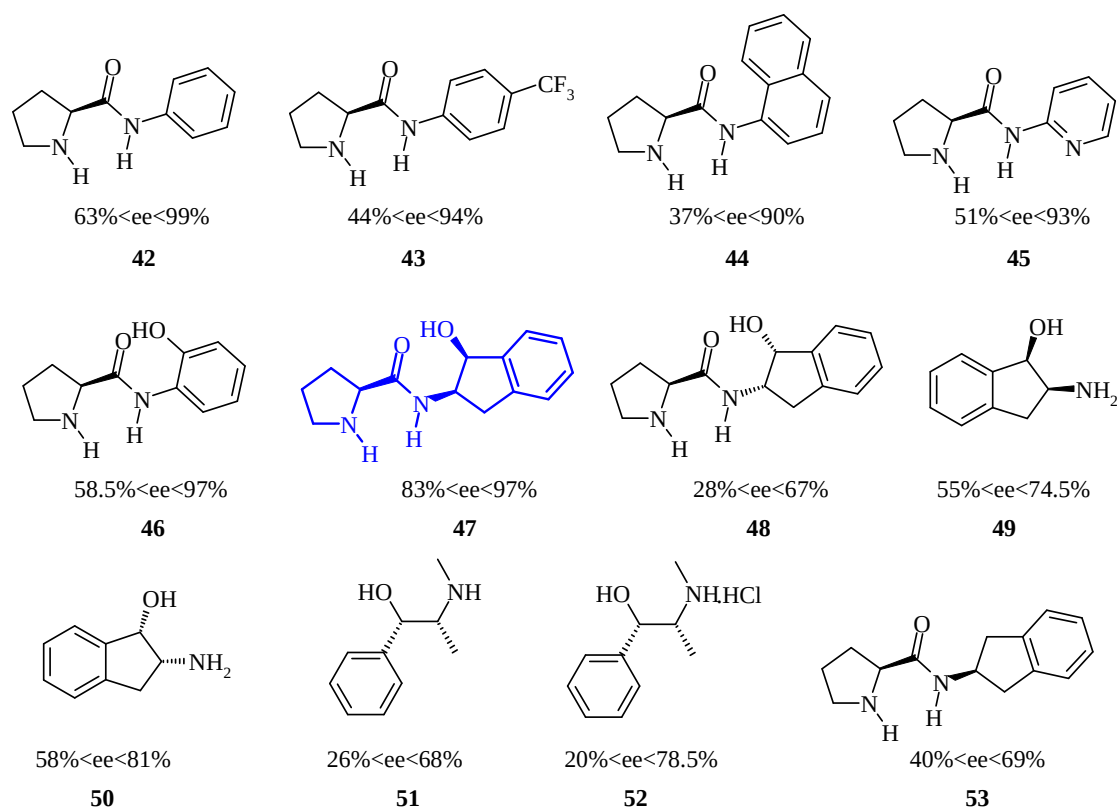


Figure 16 : Structure de différents ligands utilisés dans la réduction multi-substrats par transfert d'hydruure dans l'eau.

Les résultats obtenus montrent que la substitution du groupe phénylamine du prolinamide par un groupe électro-attracteur ou un groupe encombrant ont des effets négligeables sur l'induction asymétrique tandis que la substitution par un groupe hydroxyle augmente les excès énantiomériques. Les meilleures inductions asymétriques ont été obtenues pour l'ensemble des cétones étudiées avec le ligand préparé à partir de la L-proline et du *cis*-(1*R*, 2*S*) aminoindanol **47**, alors qu'avec son diastéroisomère **48**, les excès énantiomériques sont moins bons. Cette méthodologie de criblage multi-substrats a permis d'accéder facilement et de façon très économique à la sélection d'un ligand actif et énantiosélectif.

Pour valider cette étude, différentes cétones aromatiques ont été réduites avec le ligand sélectionné **47**, (Schéma 35). Les alcools correspondants ont été récupérés avec de bons excès énantiomériques. Des excellentes inductions asymétriques ont été obtenues avec la thiochromanone, tétralone et la flavanone qui sont des substrats d'intérêt biologique.⁸⁸

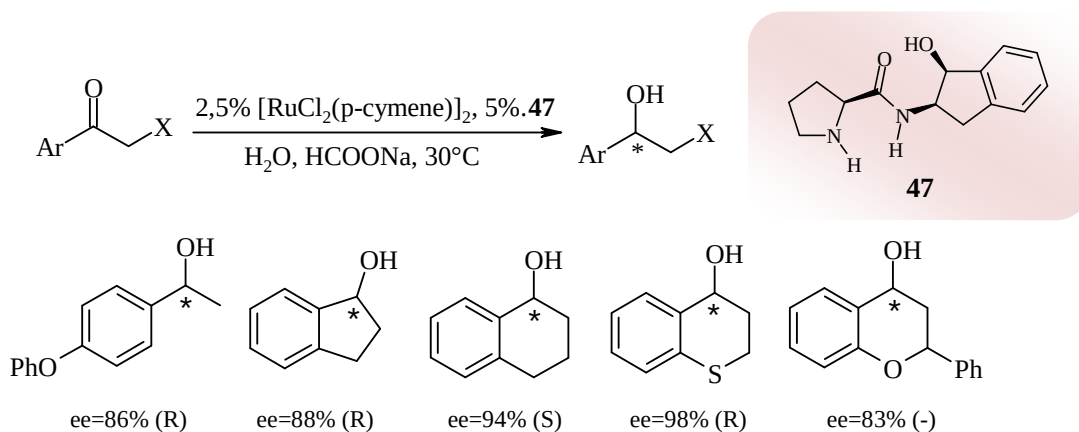


Schéma 35: Résultats obtenus avec le ligand sélectionné

II-6- Conclusion :

Les réactions de réduction asymétrique par transfert d'hydrure constituent une nouvelle approche, décrite actuellement, pour accéder aux molécules optiquement pures. De nombreuses applications sollicitent la catalyse organométallique dans l'eau comme procédé vert, respectueux de l'environnement pour obtenir des alcools chiraux d'intérêt potentiel. Ces dix dernières années, avec la découverte des catalyseurs hydrosolubles, la réduction énantiosélective de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau a connu un essor considérable. Cependant, la combinaison idéale « métal / ligand / substrat » reste un challenge pour les chimistes organiciens pour avoir un système catalytique efficace afin d'obtenir de bonnes inductions asymétriques.

Dans ce cadre, des méthodes de criblage à haut débit sont sollicitées; ce sont des techniques efficaces permettant l'identification de systèmes catalytiques performants et innovants. Dans la continuité de ce thème de recherche, nous nous sommes intéressés à de nouvelles familles de ligands hydrosolubles (prolinamides et hémisalène) qui puissent être utilisés avec le ruthénium (II) pour la réduction asymétrique de cétones.

⁸⁸ X. Fernandez., S. Kerverdo., E. Dunach., L.L. Cuvelier, *L'actualité chimique.*, **2002**, 4-13.

Conclusion de la première partie.

Conclusion de la première partie :

Dans cette partie bibliographique, nous avons passé en revue les différents modes d'accès aux alcools optiquement purs par réduction asymétrique de cétones prochirales avec des complexes organométalliques, cette méthode connaît un essor considérable depuis la découverte de nouveaux systèmes catalytiques actifs et énantiosélectifs, dans un cadre de chimie verte (économie d'atome, d'étapes). Nous avons présenté les différentes conditions d'utilisation de cette voie d'accès et comparé les milieux réactionnels et les sources d'hydrure utilisées pour réduire la fonction carbonyle.

La réduction par l'hydrogène moléculaire permet la synthèse de nombreux alcools chiraux avec des conversions et des excès énantiomériques extrêmement élevés. C'est une réaction propre qui génère peu de sous-produits, elle est très sélective, bien adaptée aux contraintes environnementales.

La réduction par transfert d'hydrure présente d'autres avantages ; cette technique est plus simple à mettre en œuvre, elle ne nécessite pas de matériel spécifique (autoclave) relatif à l'emploi de dihydrogène (gaz explosif). Ainsi, le transfert d'hydrure est donc moins dangereux, plus économique et écologique (eau ou liquide ionique comme solvants). Cette réaction est également très propre et très sélective, elle s'effectue dans des conditions de réaction très douces.

L'utilisation de l'isopropanol comme source d'hydrure génère souvent une réaction réversible, cette limitation peut être contournée en employant un mélange azéotropique HCOOH / NEt₃ qui donnent lieu à une réaction irréversible. Toutefois, l'usage de ce dernier reste incompatible avec certains types de ligands comme les aminoalcools. Le formiate de sodium constitue une solution, son utilisation comme source d'hydrure donne lieu à une réaction irréversible, il est compatible avec plusieurs types de ligands.

Pour ces raisons et également par souci de disponibilité et de faisabilité des conditions opératoires dans notre laboratoire, nous avons décidé de choisir la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau, en présence de formiate de sodium comme réaction de base pour l'ensemble de notre travail de recherche. Ce travail se subdivise en deux parties :

- ✓ Le premier consiste à l'évaluation de ligands chiraux de type proline amides et amino indanol pour la réduction asymétrique de cétones aliphatiques dans l'eau par criblage multi-substrats.
- ✓ La deuxième partie s'attache à développer des ligands hémisalens originaux à base de diamines et aminoalcools pour les utiliser en réduction énantiosélective de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau.

Conclusion de la première partie.

Introduction de la deuxième partie.

Introduction de la deuxième partie :

Le développement de nouveaux catalyseurs énantiosélectifs est une priorité pour la synthèse de molécules optiquement pures. La méthode la plus efficace pour la découverte de nouveaux catalyseurs repose sur le criblage à haut débit. Le but est de fournir, pour un substrat donné, le catalyseur le plus sélectif dans les délais les plus courts.

Ce travail s'inscrit dans la continuité des résultats antérieurs avec le souci de s'intéresser aux cétones aliphatiques plus difficiles à réduire avec de bonnes sélectivités.⁸⁹

Dans le premier chapitre de cette partie nous nous proposons de présenter la mise en œuvre d'une technique de criblage multi-substrats appliquée à la découverte de nouveaux systèmes catalytiques pour la réduction énantiosélective de cétones aliphatiques prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau. Les catalyseurs étudiés sont des complexes chiraux de ruthénium (II) coordonnés aux ligands hydrosolubles de type proline amide **L.A.**

Ces catalyseurs, étudiés auparavant par notre équipe de recherche,⁷⁵ se sont montrés très efficaces pour les réactions de réduction asymétrique de cétones aromatique par criblage multi-substrats.

Nous avons examiné dans quelle mesure il était possible de sélectionner des ligands efficaces pour la réduction des cétones aliphatiques par :

1. Mise au point d'une méthode de séparation chirale d'une série d'alcools aliphatiques racémique.
2. Criblage multi-substrats d'une série de ligand et l'identification des caractéristiques des plus sélectifs.
3. Validation de la méthode sur une série de cétones aliphatiques.

Dans le deuxième chapitre, nous avons utilisé des ligands de type hémisalène (**L.B, L.C, L.D**) pour la réduction asymétrique de cétones dans l'eau. Cette famille de ligands sont des bases de *Schiff* issues de la condensation des dérivés de l'aldéhyde salicylique avec les diamines 1,2. Les travaux qui traitent l'utilisation de ce type de ligands dans les réactions de réduction

⁸⁹ (a) C. Zheng, V-T. Pham, R-S. Phillips., *Catal Today*, **1994**, 22, 607-620; (b) J. Kim, B. Singaram., *Tetrahedron Lett*, **2006**, 47, 3901-3903; (c) H. Korbekandi, P. Mather, J. Gardiner, G. Stephens., *Enzyme and Microbial Technology*, **2008**, 42, 308-314.

énantiosélective de cétones prochirales sont rares. Suite aux résultats obtenus lors de la racémisation d'alcools secondaires,⁹⁰ nous avons montré que ce type de ligand est utilisé avec les précurseurs de ruthénium (II) pour la réduction asymétrique de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'isopropanol. Nous nous sommes intéressés au potentiel de ce type de ligands coordonné avec le Ru(II) à réduire sélectivement diverses cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau.

⁹⁰ (a) N. Vriamont, B. Govaerts, P. Grenouillet, C. De Bellefon, O. Riant, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6267– 6278; (b) M. Merabet-Khelassi, N. Vriamont, L. Aribi-Zouiouche, O. Riant, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2011**, *22*, 1790-1796.

Chapitre I.

*Evaluation d'une série de ligands
hydrosolubles par criblage multi-substrats sur
une sélection de cétones aliphatiques
prochirales.*

I- 1. Introduction:

L'hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes chiraux de ruthénium, rhodium et iridium a connu de nombreuses applications académiques et industrielles⁹¹. Ces complexes, incorporant des ligands hydrosolubles, sont capables de réduire sélectivement de cétones prochirales en alcools correspondants dans un milieu aqueux, et ce, avec de hautes puretés énantiomériques. Les systèmes catalytiques pour la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau ont été développés récemment ; le premier exemple décrit par Cheng et coll^{73,74} fait intervenir un complexe préparé *in situ* à partir du précurseur de ruthénium [RuCl₂ (*p*-cymène)]₂ et de ligands hydrosolubles dérivés de la (S)-proline. Depuis, plusieurs ligands ont été testés en réduction par transfert d'hydrure dans l'eau, en particulier des ligands bidentés de type diamine⁹², amino amide⁹³ et amino alcool⁹⁴.

La recherche de nouveaux ligands de structure originale est un domaine de recherche d'actualité pour accéder une grande variété de substrats énantio purs. Les méthodes de criblage sont maintenant d'usage courant, elles consistent à préparer des bibliothèques de ligands nouveaux, puis les engager dans des essais catalytiques.

En 1998 H.B. Kagan a proposé une nouvelle méthode de criblage rapide des catalyseurs énantiosélectifs, qui consiste en l'évaluation des catalyseurs sur plusieurs substrats en un seul pot⁹⁵. L'évaluation de ligands pour la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau par criblage multi-substrats a été précédemment décrite par notre équipe,⁸⁷ cette méthode a permis la réduction de six cétones aromatiques en une seule expérience avec des excès énantiomériques supérieur à 98%. Les meilleurs ligands ont été utilisés pour la réduction énantiosélective de cétoesters dans l'eau et comparés à un biocatalyseur.⁷⁷

⁹¹ (a) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, Asymmetric Hydrogenation. *Catalytic Asymmetric Synthesis* 2nd edition; Ojima, I. Ed.; Wiley; New York, **2000**, 1-110; (b) H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Applied Catalysis A: General.*, **2001**, 221, 119-143; (c) P. T. Anastas, *Water as a Green Solvent*, Li C.-J. Eds; John Wiley & Sons, **2010**; (d) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3029; (e) J. Matsuo, Y. Hattori, M. Hashizume, H. Ishibashi, *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 6062-6069; (f) K. Yasuhiro, M. Yudai, H. Katsuhiko, S. Mikiko, K. Izumi, *Chem. Lett.*, **2009**, 38, 722.

⁹² (a) X. Wu, X. Li, W. Hems, F. King, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1818-1821; (b) Norma A. Cortez et coll, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8515-8518 ; (c) Norma A. Cortez et coll, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4335-4338; (d) Y. Wu, C. Lu, W. Shan, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2009**, 20, 584-587 ; (e) Norma A. Cortez et coll, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2228-2231; (f) Andersson, P. G.; Munslow, I. J. *Modern Reduction Methods*; Ed Wiley, 2007.

⁹³ A. S. Y. Yim, M. Wills, *Tetrahedron.*, **2005**, 61, 7994-8004.

⁹⁴ (a) X. Wu, X. Li, M. McConville, O. Saidi, J. Xiao, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, 247, 135-158; (b) E. Alza, A. Bastero, S. Jansata, M-A. Pericasa, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2008**, 19, 374-378.

⁹⁵ X. Gao, H. B. Kagan, *Chirality.*, **1998**, 10, 120 - 124.

Les systèmes catalytiques pour la réduction de cétones aliphatiques sont peu nombreux. La mise au point d'un catalyseur énantiosélectif pour la réduction de cétones aliphatiques est un enjeu scientifique et économique de ces dernières années. Il est intéressant de chercher un nouveau catalyseur capable de réduire ces substrats avec des bonnes inductions asymétriques.⁹⁶

Au cours du présent travail, nous avons effectué la réduction énantiosélective d'une série de cétones aliphatiques prochirales, par transfert d'hydrure en utilisant le $[\text{RuCl}_2 (p\text{-cymène})]_2$ coordonné par différents ligands hydrosolubles de type proline amide et amino alcools, en présence de formiate de sodium comme source d'hydrure. Dans un premier temps, nous avons préparé de nouveaux ligands stables, faciles à mettre en œuvre pour les évaluer en réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau par criblage multi-substrats.

A cet effet, nous avons sélectionné une série d'alcools aliphatiques et mis en œuvre la mesure simultanée des excès énantiomériques de sept alcools par CPG chirale, pour nous permettre la réduction de sept cétones aliphatiques en un seul pot, afin d'évaluer rapidement la réactivité et la sélectivité des ligands mise en œuvre.

I-2- Choix des cétones aliphatiques prochirales :

Le choix de cétones aliphatiques est orienté par deux conditions nécessaires :

-  Les alcools racémiques des cétones choisies doivent être séparables sur CPG.
-  Les signaux des énantiomères des alcools racémiques correspondants doivent être séparés dans la même analyse sans recouvrement des pics.

Nous avons choisi, initialement, les 11 cétones suivantes :

⁹⁶ (a) J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S-I. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Commun.*, **1996**, 233; (b) M. Palmer, T. Walsgrove, M. Wills, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5226.

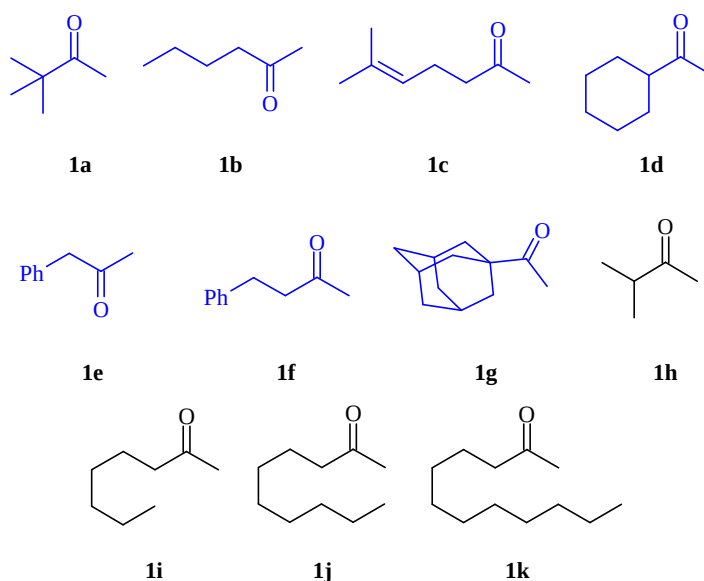


Figure 17 : Cétones aliphatiques choisis.

I-3- Synthèse des alcools aliphatiques racémiques :

Afin de pouvoir déterminer la pureté optique obtenue dans notre test catalytique par chromatographie gazeuse, nous avons dans un premier temps entrepris la synthèse des alcools **2a-k** racémiques qui servent de référence afin de mettre au point les conditions optimales de séparation des énantiomères. Pour cela, chaque cétone a été réduite avec du LiAlH_4 dans l'éther diéthylique (Et_2O). Cet agent réducteur génère in situ un anion hydrure qui réagit sur le carbonyle de la cétone pour la convertir en l'alcool correspondant. (Schéma 36).

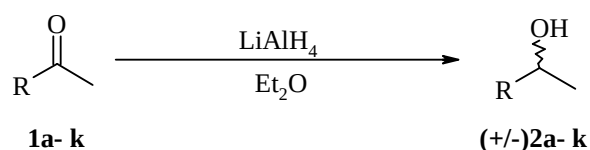


Schéma 36 : Réduction des cétones aliphatiques en alcools racémiques.

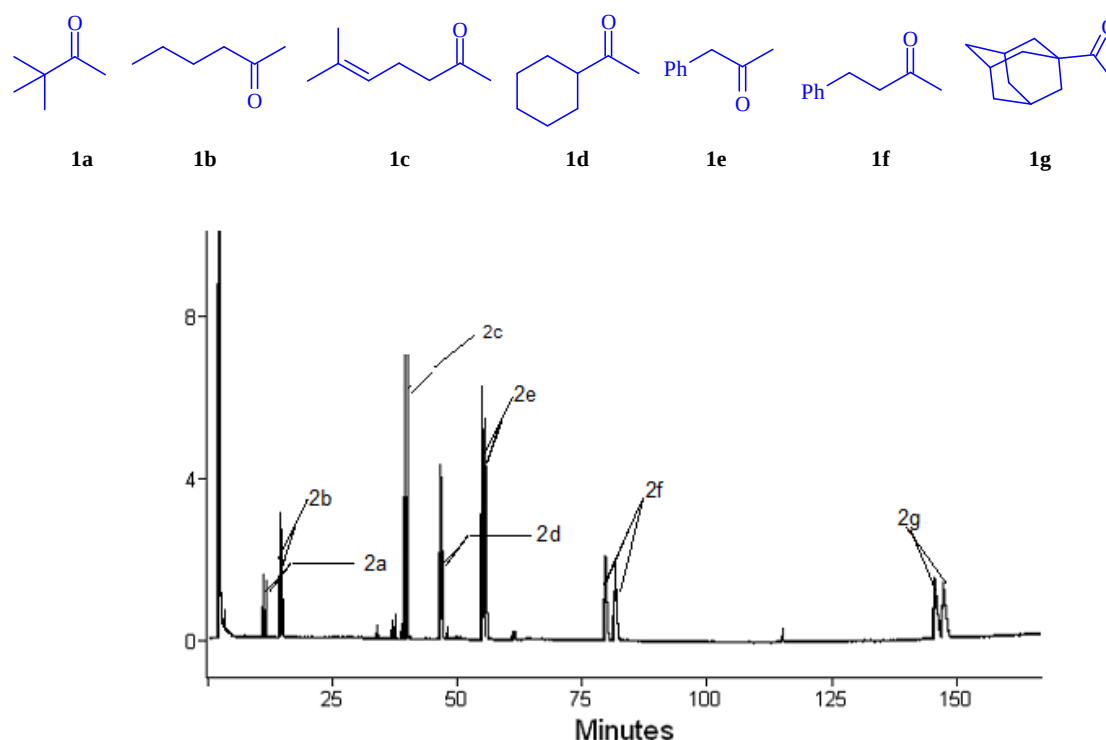
I-4- Mise au point de l'analyse simultanée des alcools racémiques par CPG chirale :

La réduction asymétrique en un seul pot de 11 cétones **1a-k** impose de trouver le programme qui permet d'obtenir les 22 signaux des énantiomères des alcools racémiques bien séparés en une seule analyse sans aucun recouvrement de pics. Nous avons tenté de séparer les

énantiomères d'un mélange d'alcools racémiques sur colonne chirale en utilisant un programme de température.

Après plusieurs essais de séparation sur différents programmes, les chromatogrammes obtenus montrent que les pics de l'alcool **2h** sont recouvert par le pic du solvant (Et_2O) ; les deux énantiomères de l'alcool **2i** et **2j** présentent des pics chevauchés, la séparation de l'alcool **2k** nécessite l'augmentation de la température de la colonne chirale jusqu'à 160° , ce qui provoque la dégradation de la phase stationnaire avec le temps. Tandis que Les alcools **2a-g** donnent une bonne séparation dans les conditions suivantes : 50°C (30min, $5^\circ/\text{min}$) ; 100°C (65min, $5^\circ/\text{min}$) ; 120°C (100min).

Le chromatogramme de la CPG chirale d'un mélange équimoléculaire des sept alcools racémiques est représenté sur la figure 18. Cette mise au point nous a permis de réaliser la réduction asymétrique de sept cétones en une seule expérience avec le complexe de ruthénium (II) coordonné par différents ligands. Cette méthode permet donc d'étudier divers catalyseurs pour la réduction énantiosélective de ces cétones par criblage multi-substrats.



Analyse du mélange des énantiomères des alcools **2a-g** par colonne chirale GC [Chiraldex β -PM colonne (50 m 0.25 mm), hydrogène comme gaz vecteur (1.0 ml min^{-1})] ; température de four : 50°C pendant 30 minutes, chauffée à 100°C (5°C min^{-1}) et maintenue à 100°C pendant 65 minutes, chauffée à 120°C (5°C min^{-1}) et maintenue à 120°C pendant 100 minutes.

Figure 18 : Chromatogramme d'un mélange équimolaire de sept d'alcools racémiques.

I-5- Choix des ligands chiraux :

Nous avons sélectionnés une série de 11 ligands hydrosolubles de type proline amide (Figure 19) et examinés les facteurs intervenant sur l'induction asymétrique tels que l'influence de l'encombrement stérique, des effets électroniques et de l'introduction d'un second centre asymétrique du ligand sur la sélectivité du système catalytique lors de la réduction par transfert d'hydruure des cétones aliphatiques étudiées.

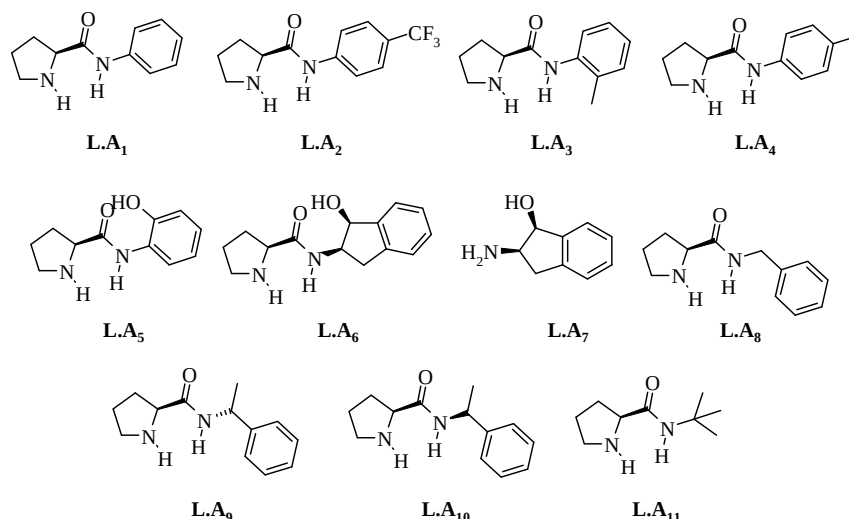


Figure 19 : Structure de ligands de type proline amide L.A₁₋₁₁.

I-6- Synthèse des ligands chiraux :

Les ligands chiraux de type proline amide sont préparés selon la méthode décrite par *Fu et coll*⁹⁷ : La réaction d'amidation de l'acide 1-(tertbutoxycarbonyl) pyrrolidine-2-carboxylique (boc-proline) a été réalisée par l'addition de dicyclohexylcarbodiimine (DCC) dans le dichlorométhane suivie d'addition de l'amine. La deuxième étape de déprotection a été effectuée en utilisant 30% de l'acide trifluoroacétique (TAF) dans le dichlorométhane à température ambiante, (Schéma 37). L'aminoindanol L.A₇ est commercialement disponible.

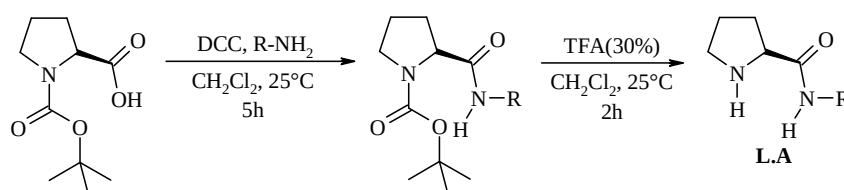


Schéma 37 : Synthèse des ligands chiraux de types proline amide.

⁹⁷ Y-Q.Fu, Z-C.Li, L-N.Dang, J-C.Tao, S-H.Zhang, M-S.Tang, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2006**, 17, 3351-3357.

Les caractéristiques structurales des ligands synthétisés sont établies par les méthodes spectroscopiques (**IR**, **RMN ^1H** et **RMN ^{13}C**). La figure suivante présente le spectre **RMN ^1H** de ligand *N*-phényl-(*L*)-proline amide **L.A₁**.

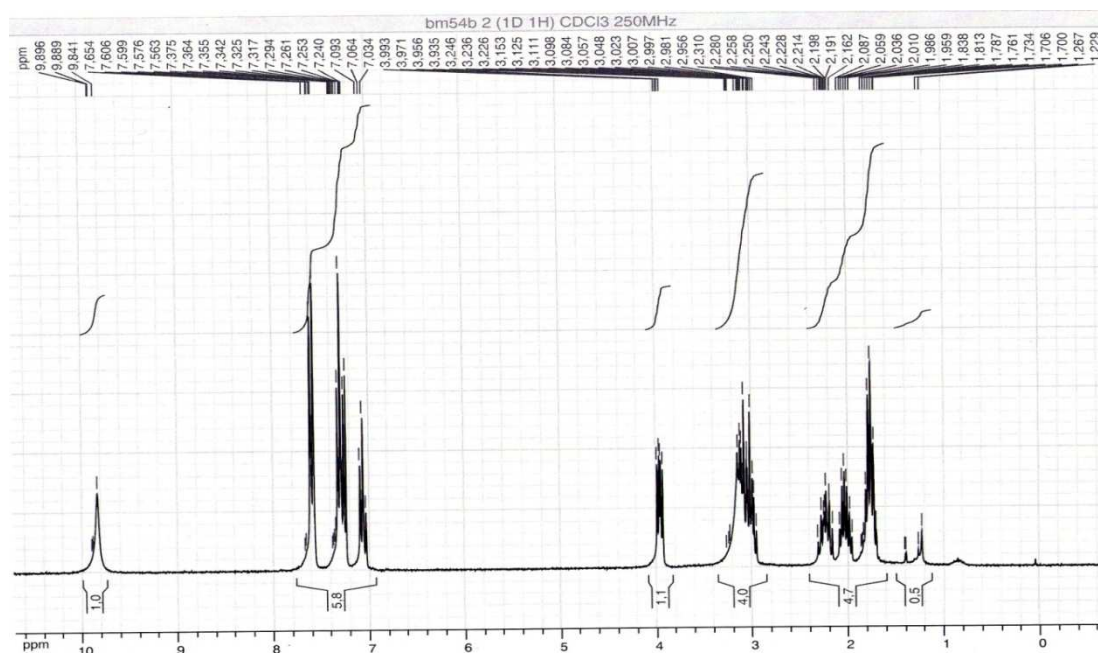


Figure 20 : RMN ^1H de ligand *N*-phényl-(*L*)-proline amide **L.A₁**.

I-7- Réduction de cétones dans l'eau avec le système catalytique Ru (II) / L.A₁ :

Au cour du travail actuel, nous avons utilisé le $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ coordonné par le *N*-phényl-(*L*)-proline amide **L.A₁** pour la réduction des cétones aliphatiques par transfert d'hydruire dans l'eau, la réduction de chaque cétone a été effectuée séparément avec ce système catalytique, avant de tenter la réduction multi-substrats avec différents complexes de ruthénium, (Schéma 38).

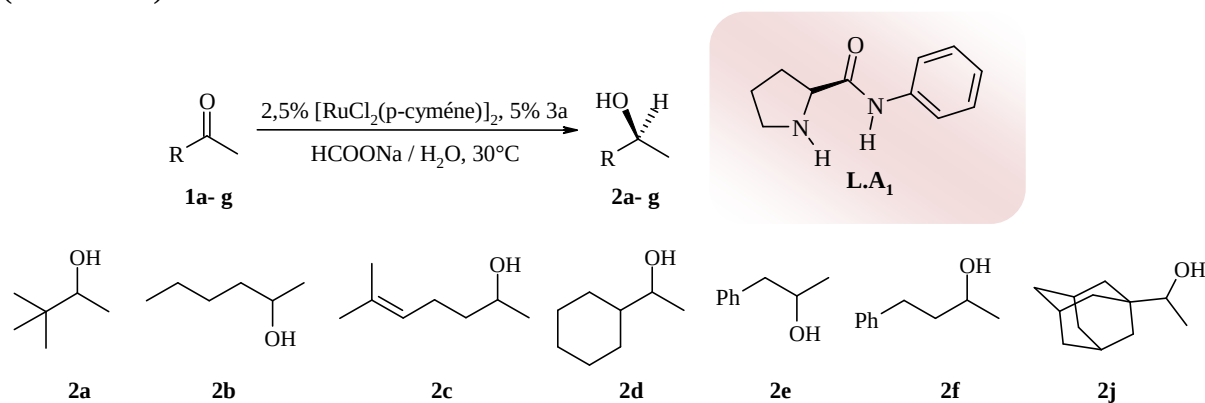


Schéma 38 : Réduction asymétrique de cétones avec le catalyseur $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ / **L.A₁**.

Le ligand **L.A₁** et le précurseur métallique $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ sont dissous dans l'eau sous atmosphère inerte. Après une heure d'agitation, le formiate de sodium et la cétone sont ajoutés à la solution aqueuse. L'avancement de la réaction est contrôlé par CPG achirale et les excès énantiomériques sont ensuite mesurés sur colonne Chiraldex β -DM. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Réduction de cétones aliphatiques avec $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ / **L.A₁**

Entrée	Produit ^(a)	Temps (h) ^(b)	Rdt (%)	ee (%) ^(c)	configuration
1	2a	35	40	70	R
2	2b	20	54	20	R
3	2c	18	60	29	R
4	2d	24	49	42	R
5	2e	17	80	13	R
6	2f	17	85	35	R
7	2g	48	93	68	R

(a) : 1 mmole de cétone ; 2,5% $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ et 5% de ligands dans l'eau à 30°C.

(b) : le temps réactionnel pour 100% de conversion.

(c) : les excès énantiomériques des alcools mesurés par GC.

Les résultats montrent que le système catalytique est très actif, puisque dans tous les cas, les conversions sont totales. Les excès énantiomériques varient selon la nature du substrat: les meilleurs excès ont été obtenus avec les alcools : **2a**, **2d** et **2g**, 42% < ee < 70% (entrées 1,4, et 7) ; montrant que l'encombrement stérique des substrats influe positivement sur la sélectivité de la réaction. La réduction des cétones linéaires **1b** et **1c** donne des excès énantiomériques très faibles : l'hexan-2-ol **2b** a été isolé avec un ee de 20% et le 5-méthyl-6-hepten-2-ol **2c** avec un ee de 29% (entrées 2 et 3). L'allongement de la chaîne carbonée induit une augmentation de l'excès énantiomériques de la réduction de cétones **1e** et **1f** : l'excès énantiomériques passe de 13% pour le 3-phenylpropan-2-ol **2e** à 35% pour le 4-phenylbutan-2-ol **2f** (entrées 5 et 6).

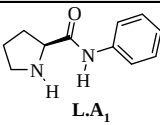
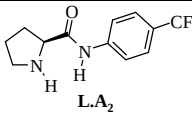
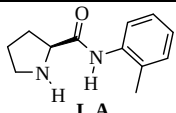
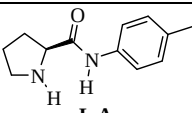
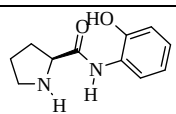
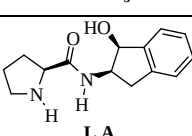
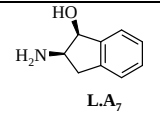
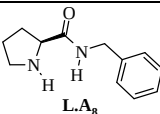
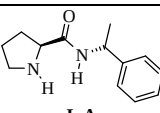
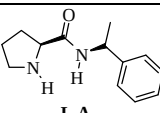
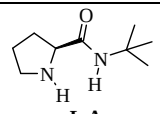
I-8- Évaluation de ligands pour la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau par criblage multi-substrats :

La première réduction des sept cétones en un seul pot a été effectuée avec le ligand **L.A₁**, les résultats du tableau 4 montrent que les alcools correspondants sont obtenus avec des excès

énantiomériques identiques à ceux fournis par les réductions individuelles de chaque substrat (entrée 1).

Nous avons ensuite évalué les ligands synthétisés pour la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau par criblage multi substrats (figure 19). Tous les tests ont été effectués dans les mêmes conditions pour chaque cétone (2.5% $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$, 5% ligand, 10 mmol de HCOONa dans l'eau à 30°C). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Réduction énantiosélective de cétones catalysée par le complexe de Ru coordonné par différents ligands dans l'eau par criblage multi substrats.

			Produit ^(a)						
			2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g
Entrée	Ligand ^(b, c)	t(h) ^(d)	ee (%) ^(e)						
1	 L.A ₁	65	66 (R)	22 (-)	30 (-)	46 (R)	13 (R)	33 (R)	64 (R)
2	 L.A ₂	40	55 (R)	22 (-)	33 (-)	46 (R)	11 (R)	37 (R)	69 (R)
3	 L.A ₃	54	69 (R)	14 (-)	22 (-)	21 (R)	9	22 (S)	75 (R)
4	 L.A ₄	48	63 (R)	24 (-)	33 (-)	49 (R)	0	32 (R)	74 (R)
5	 L.A ₅	36	40 (R)	26 (-)	32 (-)	48 (R)	13 (S)	36 (S)	47 (R)
6	 L.A ₆	46	27 (R)	13 (-)	25 (-)	0	11 (S)	27 (S)	25 (R)
7	 L.A ₇	72	0	0	0	16 (S)	40 (R)	0	0
8	 L.A ₈	80	68 (R)	4	8	37 (S)	3	9	82 (R)
9	 L.A ₉	96	60 (R)	6	15 (-)	7	9	19 (S)	61 (R)
10	 L.A ₁₀	96	56 (R)	0	11 (-)	20 (S)	8	6	55 (R)
11	 L.A ₁₁	50	38 (R)	0	10 (-)	40 (S)	50 (S)	17 (S)	50 (R)

(a): 0,5mmole de cétone ; (b, c) : 2,5% [RuCl₂ (p-cymène)]₂ et 5% de ligands dans 4ml eau à 30°C ; (d) : le temps réactionnel pour 100% de conversion ; (e) : les excès énantiomériques des alcools mesurés par GC.

Les ligands, **L.A₂**, **L.A₃**, et **L.A₄** conduisent à des excès énantiomériques semblables à ceux obtenus en utilisant la *N*-phényl prolinamide **L.A₁** (entrée 2, 3 et 4). L'utilisation du ligand **L.A₆** a fourni les meilleures inductions asymétriques avec les cétones aromatiques⁷⁶ et certains cetoesters⁸⁶, nous l'avons évalué dans la réduction de cétones aliphatiques. Ce ligand donne les alcools correspondants avec des excès énantiomériques plus faibles que ceux obtenus avec le ligand **L.A₁** (entrée 6). L'utilisation du ligand **L.A₅** possédant un groupe hydroxyle a conduit à une diminution des excès énantiomériques des deux alcools **2a** et **2g** (les substrats encombrés) alors que pour les autres alcools les excès énantiomériques sont similaires à ceux obtenus avec le ligand **L.A₁**, 13% < ee < 48% (Entrée 5). Si on compare les ligands **L.A₁** et **L.A₅**, les excès énantiomériques de tous les alcools diminuent, on peut dire que la présence d'un groupe hydroxyle influe négativement sur l'induction asymétrique. Avec l'aminoinanol **L.A₇**, la réaction est plus lente qu'avec le ligand **L.A₁**, tous les alcools ont été obtenus sous forme racémique excepté le 1-cyclohexylethanol **2d** (ee=16%) et le 1-phenylpropanol-2-ol **2e** (ee = 40%) (Entrée 7). Ces résultats indiquent que l'encombrement stérique et les facteurs électroniques n'ont pas d'influence sur les inductions asymétriques dans la réduction des cétones aliphatiques.

Le remplacement du groupe phényl du ligand par un groupe benzyl **L.A₈** entraîne une durée de réaction plus longue qu'avec le ligand **L.A₁**, les excès énantiomériques des alcools **2b**, **2c**, **2d**, **2e** et **2f** sont très faibles, celui de l'alcool **2a** est similaire à celui obtenu avec la *N*-phényl prolinamide **L.A₁**, tandis qu'avec l'alcool **2g** l'excès énantiomériques augmente à 82% (entrée 8), le meilleur obtenu. Ces résultats précédents montrent que les cétones encombrées **2a**, **2d** et **2g** qui présentent des encombrements analogues, sont réduites avec des inductions asymétriques semblables en présence des ligands de type phényl proline amide.

Afin d'améliorer l'induction asymétrique nous avons introduit un second centre asymétrique sur la partie amide des ligands **L.A₉** et **L.A₁₀** ; leur utilisation conduit à une diminution des excès énantiomériques des alcools comparés a ceux fournis avec le ligand **L.A₈** (entrées 9 et 10) à l'exception de **L.A₉** pour les alcools **2f** (ee = 19%) et **2c** (ee = 15%) dont les excès énantiomériques sont améliorés.

En présence de la *N*- tBu proline amide **L.A₁₁** comme ligand, la réduction énantiosélective a permis d'obtenir le 1-phényl éthanol **2e** avec le meilleur excès énantiomériques observé (ee=50%), tandis qu'avec les autres alcools, une diminution d'énantiosélectivité a été observée (entrée 11).

L'analyse des résultats de ce criblage multi substrat ne fait apparaître aucun ligand qui fourni les meilleurs résultats pour l'ensemble des substrats comme ce qui a été obtenu avec les cétones aromatiques⁸⁷ où le complexe de Ru, coordiné par le ligand **L.A₆** a fournis les meilleurs excès énantiomériques.

Cette étude montre qu'il y a une grande affinité ligand / substrat lors des réactions de réduction asymétrique de cétones aliphatiques par transfert d'hydrure dans l'eau. Des énantiosélectivités élevées sont obtenues avec le 3,3- dimethylbutan-2-ol **2a** et le 1-(1-adamantyl) éthanol **2g** en présence de ligands de types phényl proline amide **L.A₁** et **L.A₃₋₁₀** (55% < ee < 82%).

Pour les alcools : 1-cyclohexylethanol **2d**, 1-phenylpropanol-2-ol **2e** et le 4-phenylbutan-2-ol **2f**, les excès énantiomériques sont modérés avec les ligands **L.A₁** et **L.A₃₋₅** (32% < ee < 50%). Avec le **2e**, les excès énantiomériques sont faibles 3% < ee < 13% avec l'ensemble des ligands à l'exception de **L.A₇** et **L.A₁₁**. Les complexes de ruthénium coordonnés par les ligands **L.A₁**, **L.A₂**, **L.A₄**, et **L.A₅** ont fournis les meilleurs sélectivités pour les alcools linéaires, l'hexan-2-ol **2b** (ee = 22%) et le 5-methyl-6-hepten-2-ol **2c** (ee=33%), ces ligands sont les meilleurs pour la réduction énantiosélective de cette famille de substrats. Ces résultats peuvent être illustrés par l'histogramme suivant, (Figure 21).

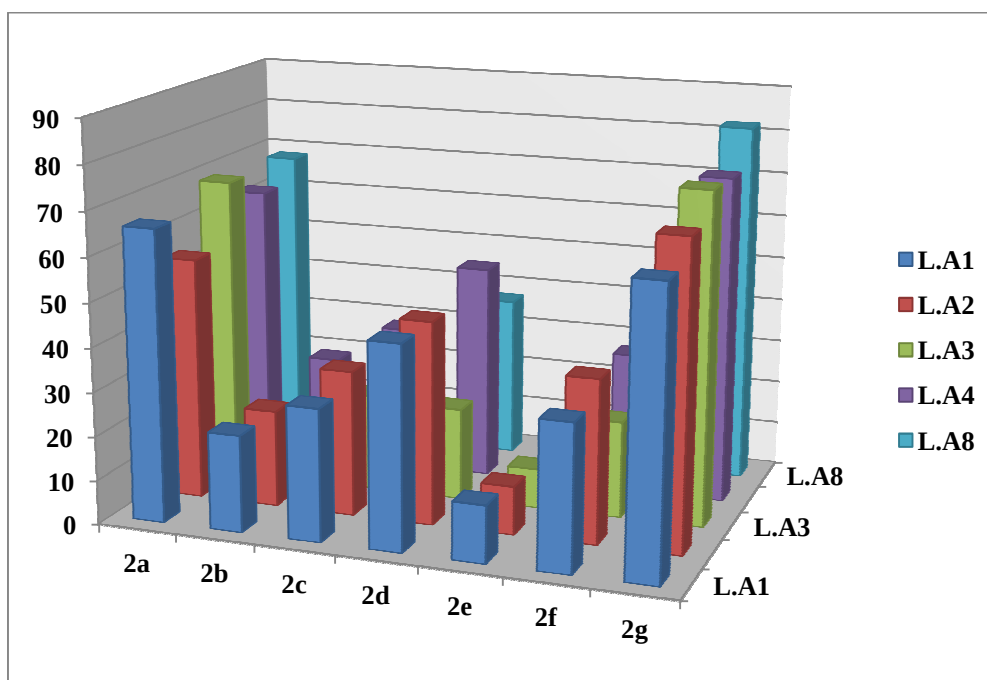


Figure 21 : Réduction énantiosélective d'une série de cétones aliphatiques par différents complexes de ruthénium

I-9- Validation de la méthode d'évaluation de ligand par criblage multi substrats :

Nos résultats montrent que la sélectivité du système catalytique dépend de la nature du ligand et la structure de substrat. Pour vérifier si cette affinité ligand / substrat est reproductible lors de la réduction de cétones de la même famille, nous avons effectué la réduction de quelques cétones de structure analogue en présence du meilleur ligand, sélectionné pour un type de substrat lors du criblage multi substrat, et avons comparé les excès énantiomériques avec ceux obtenus par la réduction du substrat de référence utilisé dans la réduction en un seul pot.

Les cétones aliphatiques choisis pour la validation de la méthode de criblage multi-substrats sont mentionnées dans le schéma 39. Les excès énantiomériques des alcools correspondants sont mesurés par CPG sur colonne chirale en isotherme. Les résultats obtenus avec les ligands sélectionnés : **L.A₁**, **L.A₂**, **L.A₃**, **L.A₄**, et **L.A₈**, sont regroupés dans le tableau 5.

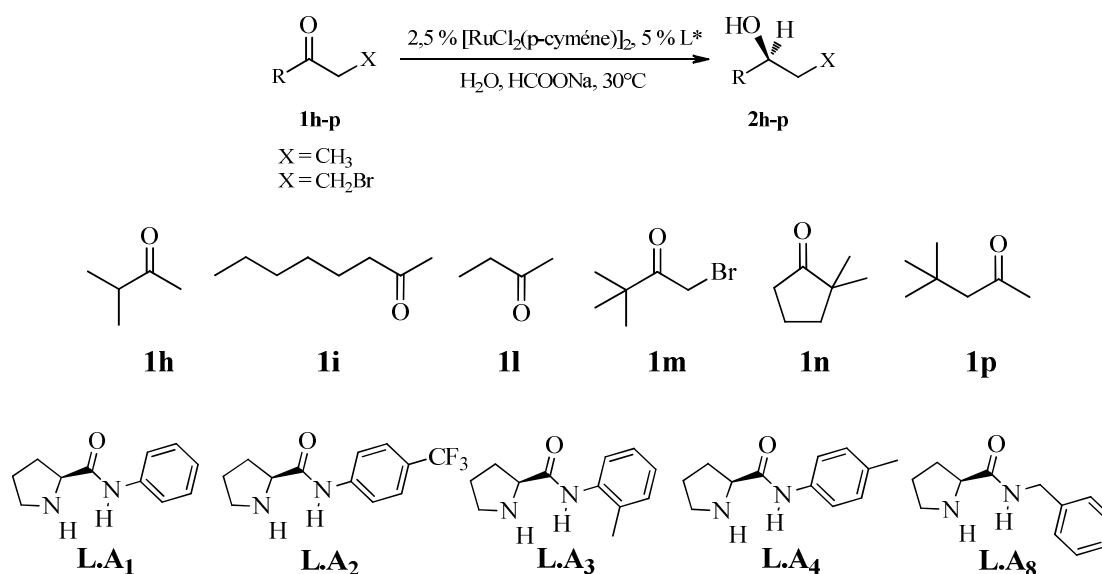
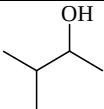
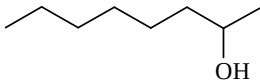
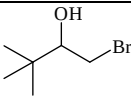
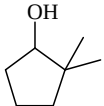
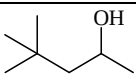


Schéma 39 : Cétones aliphatiques sélectionnées pour la réduction asymétrique ligands.

Tableau 5 : Validation de la méthode de criblage multi-substrats.

Entrée	Produit ^(a)	Ligands	t (h) ^(b)	Rdt (%)	ee (%) ^(c)
1		L.A ₁	3	50	57 (R)
2		L.A ₂	2	60	57 (R)
3		L.A ₄	4	58	60 (R)
4		L.A ₁	3	70	26 (R)
5		L.A ₂	3	87	28 (R)
6		L.A ₁	2	39	28 (R)
7		L.A ₂	2	41	28 (R)
8		L.A ₈	24	70	68 (R)
9		L.A ₈	72	80	41 (R)
10		L.A ₃	72	78	22 (R)
11		L.A ₁	48	78	14 (R)
12		L.A ₂	72	75	30 (R)

(a) : 1 mmole de cétone ; 2,5% [RuCl₂ (p-cymène)]₂ et 5% de ligands dans l'eau à 30°C.

(b) : le temps réactionnel pour 100% de conversion.

(c) : les excès énantiomériques des alcools mesurés par CPG.

Les ligands **L.A₁** et **L.A₂** ont fourni les meilleurs excès énantiomériques pour la réduction de cétones linéaires (22% < ee < 33%), nous avons choisi ces deux ligands pour effectuer une réduction énantiosélective de l'octan-2-one **1i** et de la butan-2-one **1l**. Les alcools ont été obtenus avec des excès énantiomériques (26% < ee < 28%) identiques à ceux obtenus par la réaction en un seul pot pour les alcools **2b** ou **2c** (**Tableau 4, entrée 1 et 2**). Dans ce cas, la longueur de la chaîne carbonée n'a pas d'influence sur l'énantiosélectivité de la réaction.

Nous avons ensuite effectué la réduction de cétones aliphatiques, plus au moins encombrées, en présence du complexe de ruthénium coordonné par les ligands **L.A₁**, **L.A₂**, **L.A₃**, et **L.A₈**, qui ont donnés les meilleurs excès énantiomériques pour les substrats encombrés dans les réductions en un seul pot. Avec le 1-Bromo-3,3-diméthyl butan-2-one **1m** et le ligand **L.A₈** on a obtenu l'alcool correspondant avec un ee = 68% ; la même valeur a été obtenue pour l'alcool **2a** en multi substrat (**Tableau 4, entrée 1**).

En présence des ligands **L.A₁** et **L.A₂**, l'alcool **2p** est obtenu respectivement avec ee = 14% et ee = 30%, ces même ligands ont donné **2a** avec des ee = 55% et ee = 66%. Il semble que l'éloignement de l'encombrement stérique induit une diminution de l'énantiosélectivité. Par

contre, la présence du brome ne modifie pas l'induction asymétrique, en effet, avec le ligand **L.A₈**, l'alcool **2m** est obtenu avec ee = 68% identique à celui de **2a** en multi substrat.

L'alcool **2h** a été isolé avec des excès énantiomériques qui varient entre 57% < ee < 60% pour les ligands **L.A₁**, **L.A₂**, et **L.A₄**, ces inductions sont similaires à celles obtenus pour l'alcool **2a** et légèrement supérieures à celles de **2d** en réaction multi-substrats (**Tableau 4, entrée 1, 2 et 4**). Une diminution de l'énantiosélectivité a été observée lors de la réduction de 2,2-diméthylcyclopentan-2-one **1n** avec les ligands **L.A₈** et **L.A₃** en comparant avec le substrat **1a**. Les systèmes catalytiques efficaces pour la réduction de cétones aliphatiques sont peu nombreux, ces résultats valident une méthode d'évaluation de ligands par criblage multi substrats pour la réduction énantiosélective de cétones aliphatiques prochirales dans l'eau. Nous avons pu sélectionner le meilleur ligand pour un type de structure de cétones donnée et avons ensuite vérifié son efficacité sur une série de cétones analogues. Les ligands sélectionnés et testés ont donné des résultats identiques pour les structures analogues.

I-10- Conclusion :

Dans cette étude, nous avons utilisé le Ru(II) coordonné par différents ligands hydrosolubles pour la réduction de cétones aliphatiques par transfert d'hydrure dans l'eau. Différents ligands ont été évalués par une méthode de criblage multi-substrats qui a permis d'évaluer les meilleurs. Nous avons mis au point la mesure simultanée des excès énantiomériques d'une série de sept alcools aliphatiques par CPG sur colonne chirale. Cette mise au point nous a permis la réduction de sept cétones en une seule expérience.

Les résultats obtenus avec les cétones aliphatiques sont très différents des cétones aromatiques ou nous avons pu synthétiser un ligand qui a permis d'obtenir les meilleures inductions asymétriques pour l'ensemble des cétones étudiées ; avec les cétones aliphatiques la sélectivité du système catalytique est variable, elle dépend de la nature du ligand et de la structure du substrat. Nous avons pu ainsi sélectionner pour chaque substrat, un ligand fournissant le meilleur excès énantiomérique. Les substrats de la même famille ont été ensuite réduits avec des excès énantiomériques identiques, en présence du ligand sélectionné, montrant des interactions analogues ligand/substrat.

Nous avons développé une méthode de criblage qui permet de sélectionner les meilleurs catalyseurs au sein d'une librairie. Cette méthodologie nous a permis de sélectionner pour

chaque famille de substrats, un ligand fournissant les meilleurs excès énantiomériques de façon très rapide avec économie de temps, de solvant et de réaction. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication⁹⁸.

⁹⁸ M. Boukachabia, S. Zeror, J. Collin, J-C. Fiaud, L-A. Zouioueche, *Tetrahedron Letters.*, **2011**, 52, 1485–1489.

Chapitre II.

*Réduction asymétrique de cétones par des
complexes de Ru (II) coordonnés aux ligands
hémisalènes*

II-1- Introduction:

Au cours du présent travail, nous avons étudié la réduction énantiosélective de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau avec une série de ligands hydrosolubles tridentés de type hémisalén coordonné au $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$. Une mise au point bibliographique sur les travaux de recherche antérieurs nous a permis de constater que la réduction asymétrique de cétones dans l'eau avec ce type de ligands n'a pas été décrite auparavant. L'influence des précurseurs métalliques à base de ruthénium (II) a été également examinée ; le meilleur système catalytique « *ligand/précurseur* » sera ensuite sélectionné pour réduire des dérivés de l'acétophénone.

Les ligands hémisaléens sont des bases de *Schiff* issues de la condensation des dérivés de l'aldéhyde salicylique avec les diamines 1,2. Les travaux qui traitent l'utilisation de ce type de ligands dans les réactions de réduction énantiosélective de cétones prochirales sont peu nombreux. *Vriamont et coll.*^{92a} ont montrés que les catalyseurs de ruthénium (II) coordonnés par des ligands hémisaléens peuvent être utilisés en réduction asymétrique de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'isopropanol (Schéma 40). Un suivi de la réaction a montré un phénomène de racémisation important du 1-phényléthanol. Cet effet de racémisation est attribué à une réversibilité de la réduction de l'acétophénone avec le prolongement du temps de réaction, et ce, lorsqu'une grande partie de la cétone prochirale est consommée, le phényléthanol produit entre en compétition dans le cycle catalytique d'oxydation. Cet effet de racémisation a été exploité ultérieurement en DKR par *Merabet-Khelassi et coll.*^{90b}, et ce, en utilisant des ligands hémisalène achiraux.

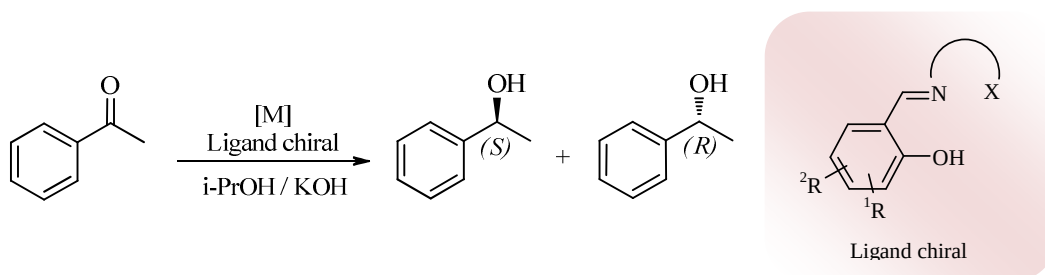


Schéma 40 : Réduction asymétrique de l'acétophénone avec des ligands hémisaléens.

II-2- Réduction asymétrique de l'acétophénone avec de nouveaux ligands :

Dans un premier temps, nous avons utilisés le (1*R*, 2*S*)-amino-indanol comme ligand chiral pour la réduction énantiosélective de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'eau, l'alcool correspondant est récupéré avec un excès énantiomérique de 71%.

Par la suite, nous avons synthétisé un ligand hémisalène par condensation du 3,5-di-*tert*-butyl salicylaldéhyde sur le (1*R*, 2*S*)-amino-indanol. Ce ligand coordonné au $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$ est employé pour la réduction asymétrique de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'eau. Les résultats obtenus montrent une amélioration remarquable de l'induction asymétrique du catalyseur, L'alcool correspondant est récupéré avec un excès énantiomérique de 81%, (Schéma 41).

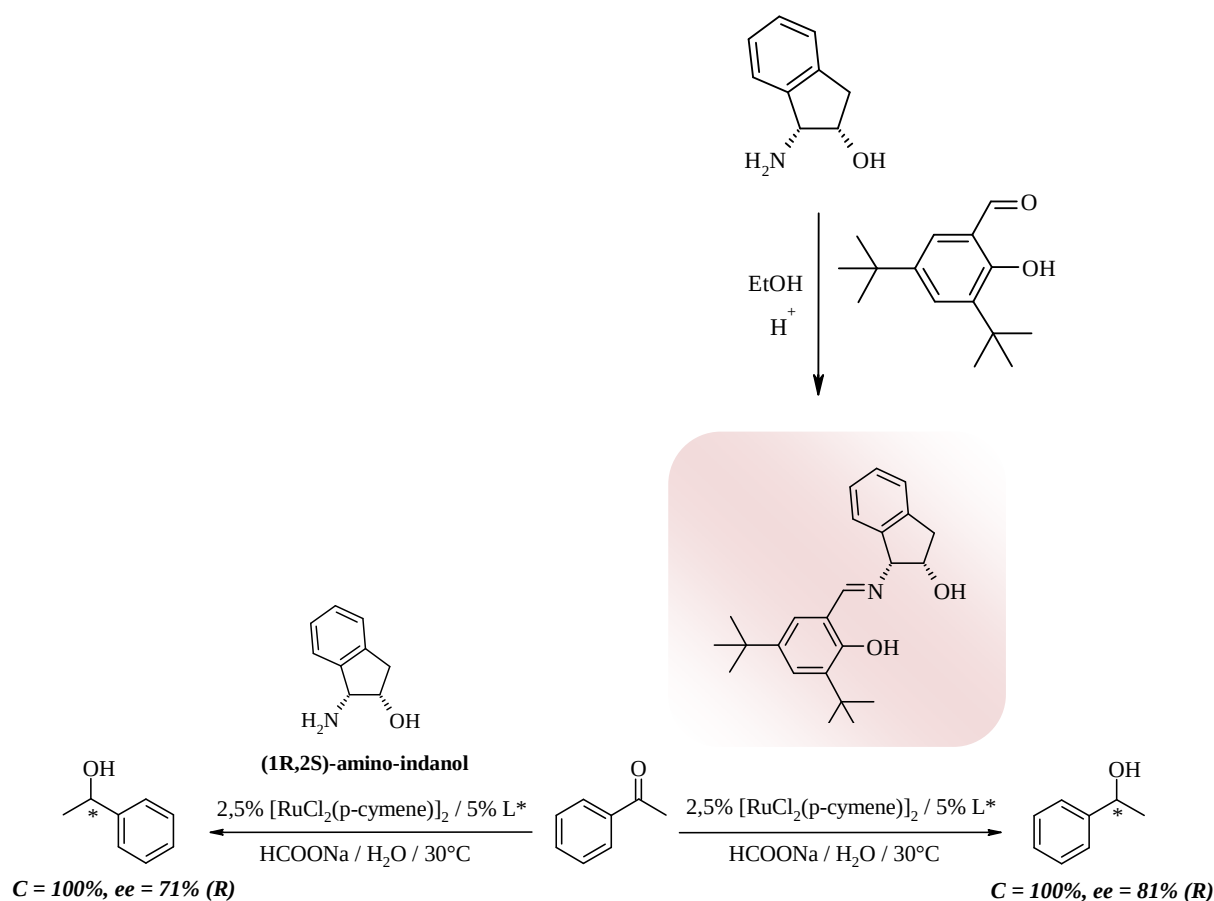


Schéma 41 : Réduction asymétrique de l'acétophénone avec un ligand hémisalène dans l'eau.

Un suivi de la réaction de réduction de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'eau avec le ligand hémisalène, permet de contrôler un éventuel phénomène de racémisation, (Figure 22).

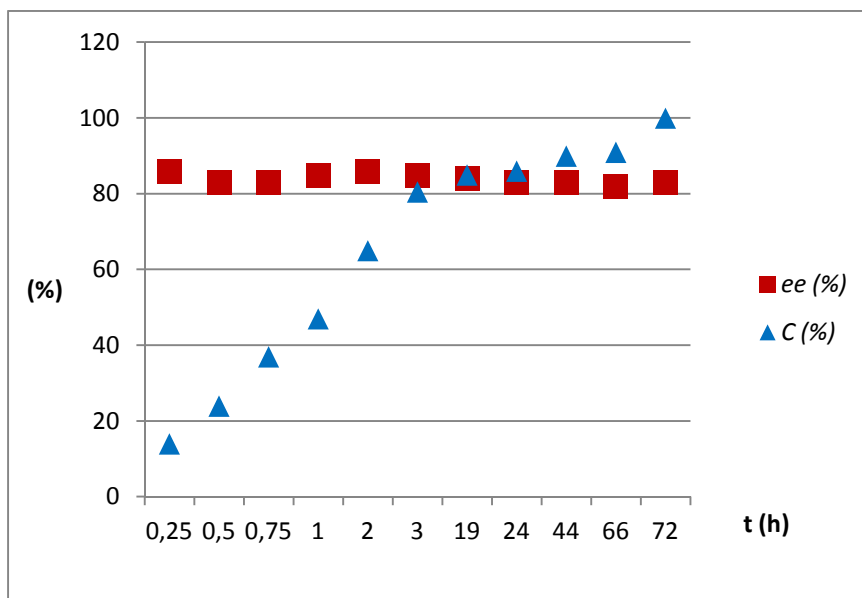


Figure 22: Variation de l'excès énantiomérique en fonction du temps réactionnel.

L'analyse des prélèvements effectués au cours de la réaction, montrent que l'excès énantiomérique est constant en fonction du temps réactionnel. En peut déduire que la racémisation du 1-phényléthanol n'a pas lieu lors de la réduction de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'eau avec le ligand hémisalène. Nous avons entrepris l'étude d'une série de ligand de ce type qui soit intéressants.

II-3- Synthèse des ligands hémisalènes :

Nous avons étudié une bibliothèque de 31 ligands de type hémisalène pour la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau. Ces ligands diversement substitués ont été coordonnés aux précurseurs métalliques de Ru (II) pour vérifier l'influence de facteurs stéréoelectroniques sur la réactivité et l'énantiosélectivité du système catalytique. Nous avons classés ces ligands chiraux en trois familles :

- ✓ Ligands **L.B** : synthétisé à partir de l' amino indanol.
- ✓ Ligands **L.C** : synthétisé à partir d'une diamine 1,2.
- ✓ Ligands **L.D** : obtenus à partir des amino éthanol substitué.

La figure suivante illustre la structure des ligands étudiés :

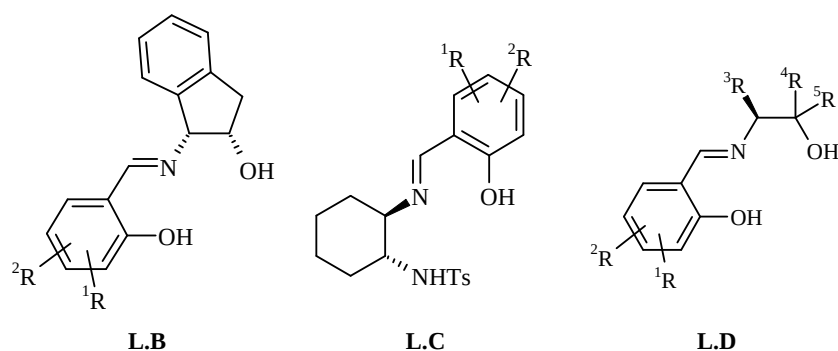


Figure 23 : Structure des ligands étudiés.

Ces ligands possèdent un lien imine, lequel résulte évidemment du couplage entre un dérivé d'aldéhyde salicylique et un aminoalcool commercialement disponible. Les ligands chiraux, **L.B**, **L.C**, **L.D**, sont préparés selon la méthode décrite par *Vriamont et coll.*⁹⁹

Diamine et aminoalcools :

La diamine 1,2 mono-protégé et les aminoalcools optiquement purs constituent la partie chirale des ligands hémisalènes, afin d'examiner l'influence de l'encombrement stérique et les effets électroniques sur la sélectivité du catalyseur, nous avons choisis les aminoalcools suivants pour la synthèse des ligands **B**, **C** et **D**, (Figure 24).

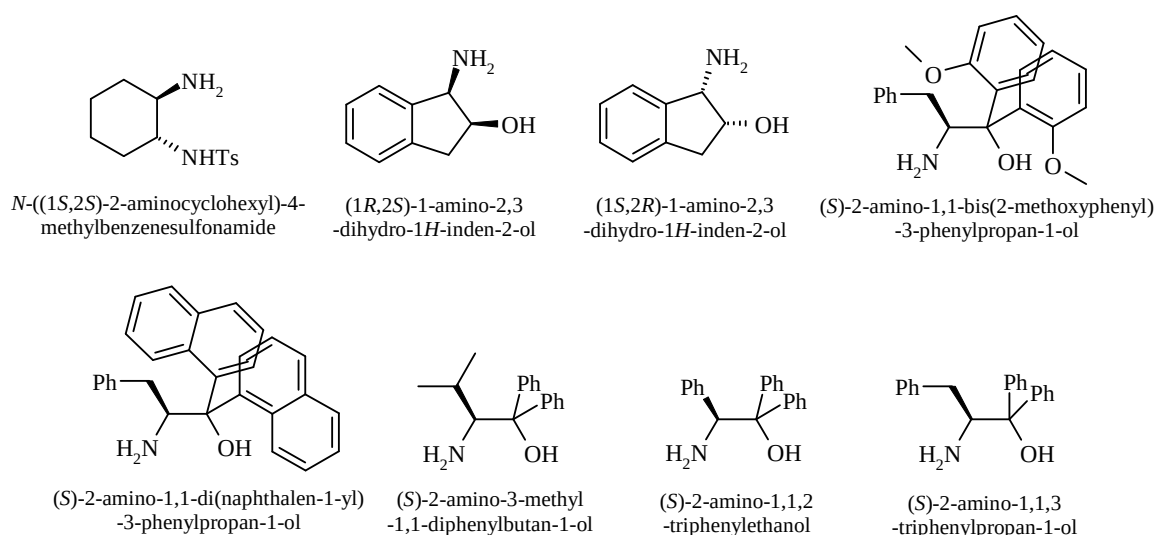


Figure 24 : Structure de la diamine et aminoalcools choisis.

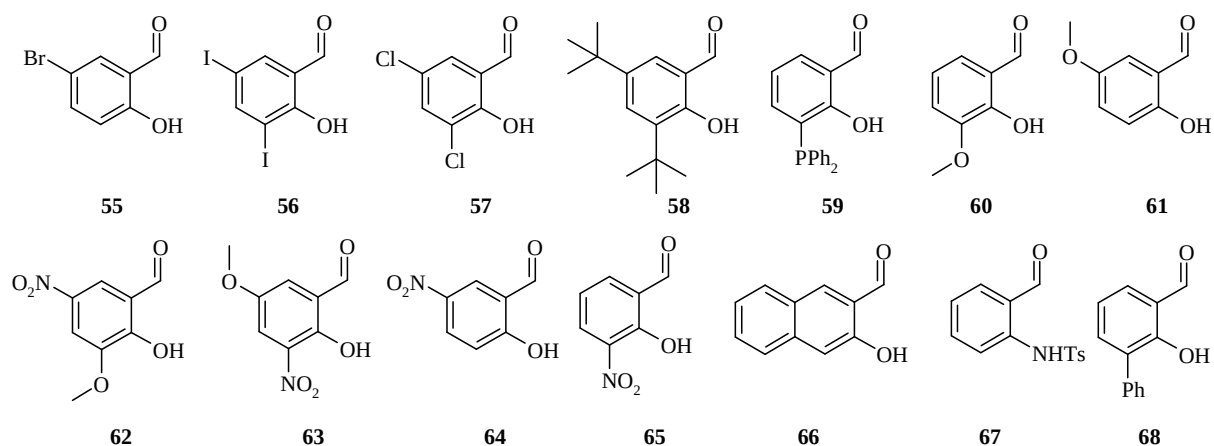
⁹⁹ R. Abdallah, P. Grenouillet, N. Vriamont, O. Riant, C. De Bellefon, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **2010**, *13*.

Les aldéhydes :

L'étape clef dans la préparation des ligands hémisalènes est la synthèse des salicylaldéhydes modifiés. Plusieurs aldéhydes ont été employés dans les réactions de couplage, certains d'entre eux sont commerciaux et les autres ont été synthétisés.

La structure des aldéhydes choisis présentent une variation de groupements et de positions. Les substituants nitro et méthoxy ont été placés en positions *para* et *ortho*, ainsi que rassemblés sur un seul aldéhyde. On note la présence de substituants ditertiobutyl, diiodé, dichloré, et dioxolone qui peut être considéré comme un aldéhyde portant deux méthoxy électrodonneurs. Le 3-hydroxy-2-naphtaldéhyde introduit un groupement plutôt neutre électroniquement. Des variations plus particulières sont observées sur les aldéhydes **67**, **74**, et **75**, où l'hydroxyle phénolique est remplacé par une amine secondaire encombrée, ce qui pourrait avoir une influence marquée lors de catalyse asymétrique. Des groupements silylés ont été introduits en *ortho* de l'hydroxyle phénolique pour contrôler l'effet d'un hétéroatome encombré sur la sélectivité et la réactivité du catalyseur, (Figure 25).

les aldéhydes commerciaux



les aldéhydes non commerciaux

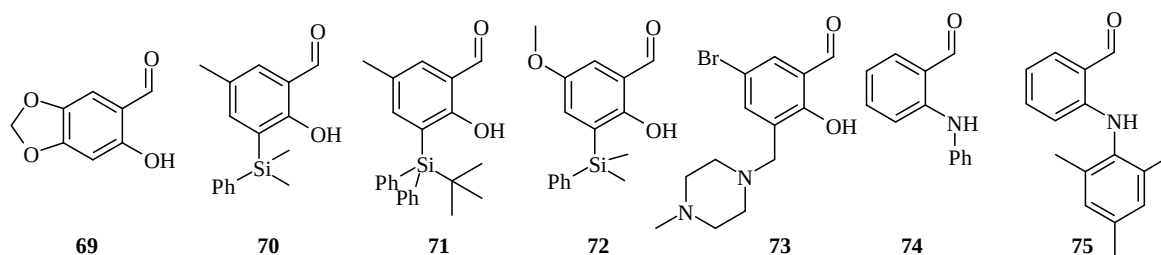


Figure 25 : Aldéhydes choisis.

L'aldéhyde **69** a été obtenu par une réaction de formylation du sésamol. La réaction se déroule dans l'AcOH à reflux en seulement 30 minutes, est le salicylaldéhyde modifié est obtenu après recristallisation dans l'EtOH avec un rendement de 69%, (Schéma 42).

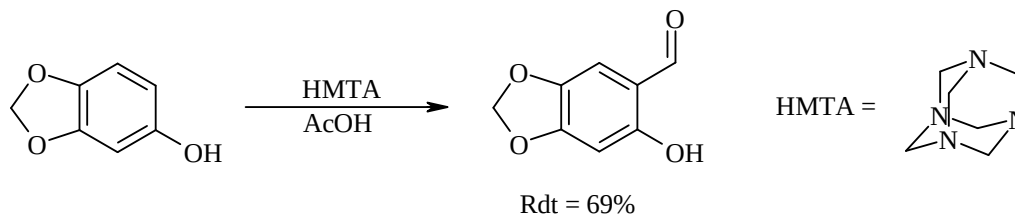


Schéma 42 : Synthèse de 6-hydroxybenzo[d][1,3] dioxole-5-carbaldéhyde **69**

Une bromation régiosélective du *p*-méthoxyphénol **76** est réalisée par le biais du benzyltriméthylammonium tribromide **77** dans un mélange de solvant dichlorométhane / méthanol, le produit est obtenu avec un rendement de 95%. Une réaction de silylation a été effectué sur le 2,5-dibromo-4-méthoxyphénol **78** en utilisant le chlorodiméthylphenylsilane **79** en présence de la triéthylamine dans le THF. Sous l'action d'une base forte tel que le tertibutyl lithium et en présence du diméthyle formamide¹⁰⁰, l'éther silylé **80** est transformé à l'aldéhyde salicylique souhaité **72**.

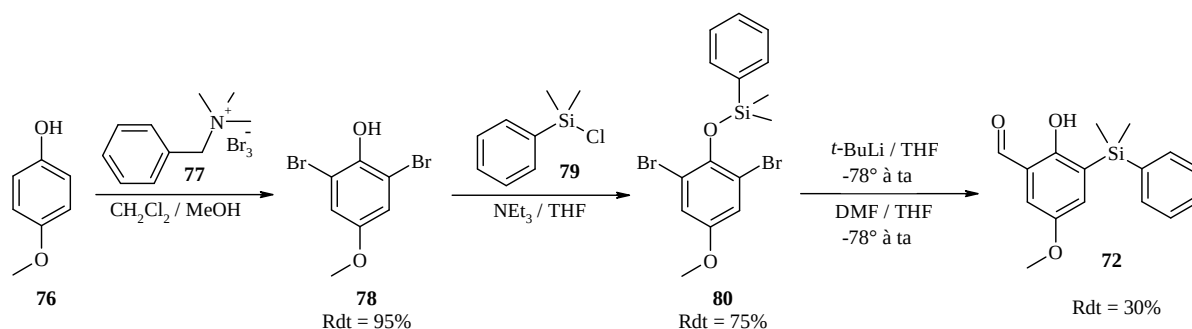


Schéma 43 : Synthèse de 3-(diméthyl (phényl) silyl)-2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde **72**.

Les aldéhydes **70** et **71** sont obtenus selon le même procédé à partir de *p*-crésol, (Schéma 44).

¹⁰⁰ A-N. Thadani, Y. Huang, V-H. Rawal, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3873-3876.

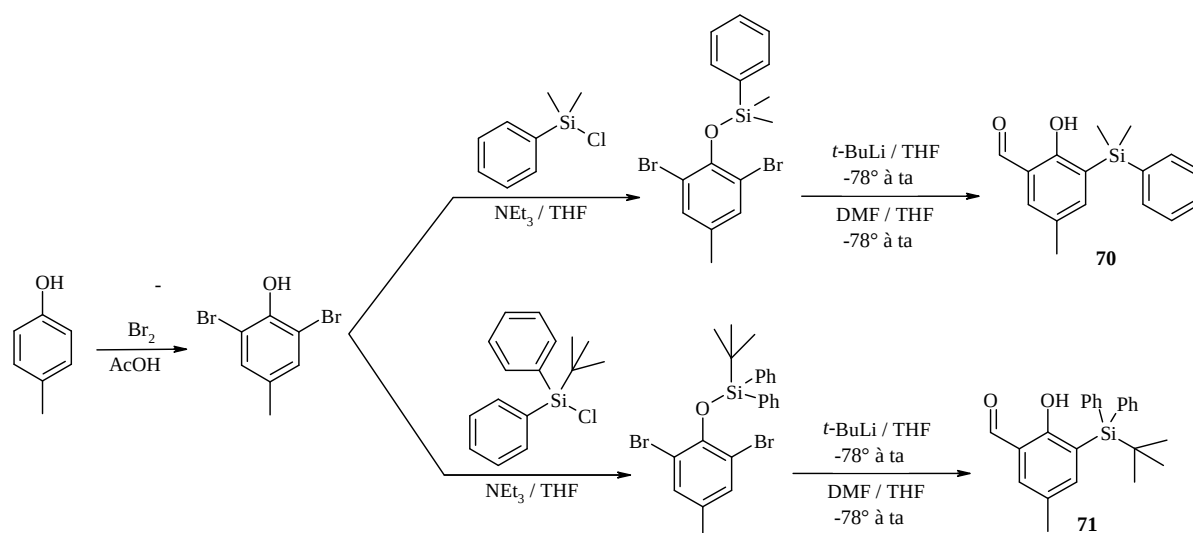


Schéma 44 : Synthèse de l'aldéhyde **70** et **71**.

Réaction de couplage aldéhyde-aminoalcools :

Après avoir obtenu les salicylaldéhydes et les amines, le couplage des deux types de composés permettait d'obtenir les ligands de manière aisée car ces réactions aura lieu dans l'éthanol à reflux pendant une nuit, avec une quantité catalytique d'AcOH. Les réactions ont, pour plus de la moitié, été quantitatives et n'ont pas nécessité d'étape de purification. Le schéma suivant présente la réaction de couplage aminoalcool-aldéhyde pour la préparation de ligands, **L.B**, **L.C**, **L.D**.

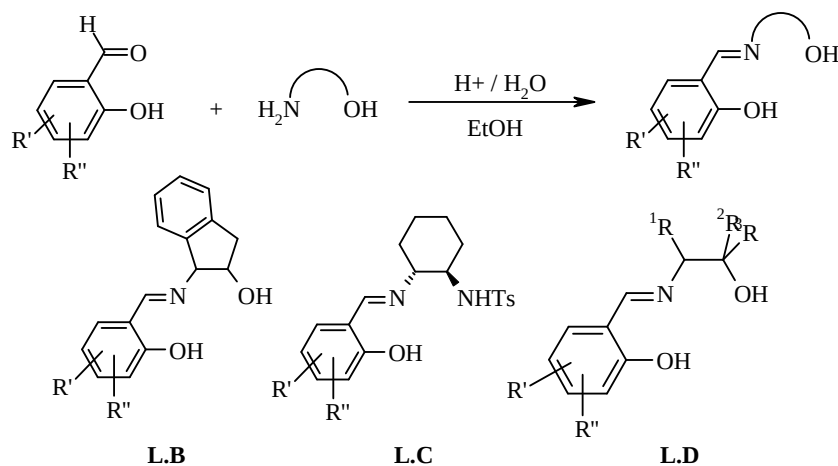


Schéma 45 : Synthèse des ligands L.B, L.C, et L.D

Les caractéristiques structurales de différent type de ligands synthétisés sont établies par les méthodes spectroscopiques (IR RMN ^1H RMN ^{13}C). La figure suivante présente l'RMN du proton de ligand **L.B₂₆** synthétisé à partir de l'aldéhyde **72** et le ligand **L.C₂** synthétisé à partir de l'aldéhyde **61**.

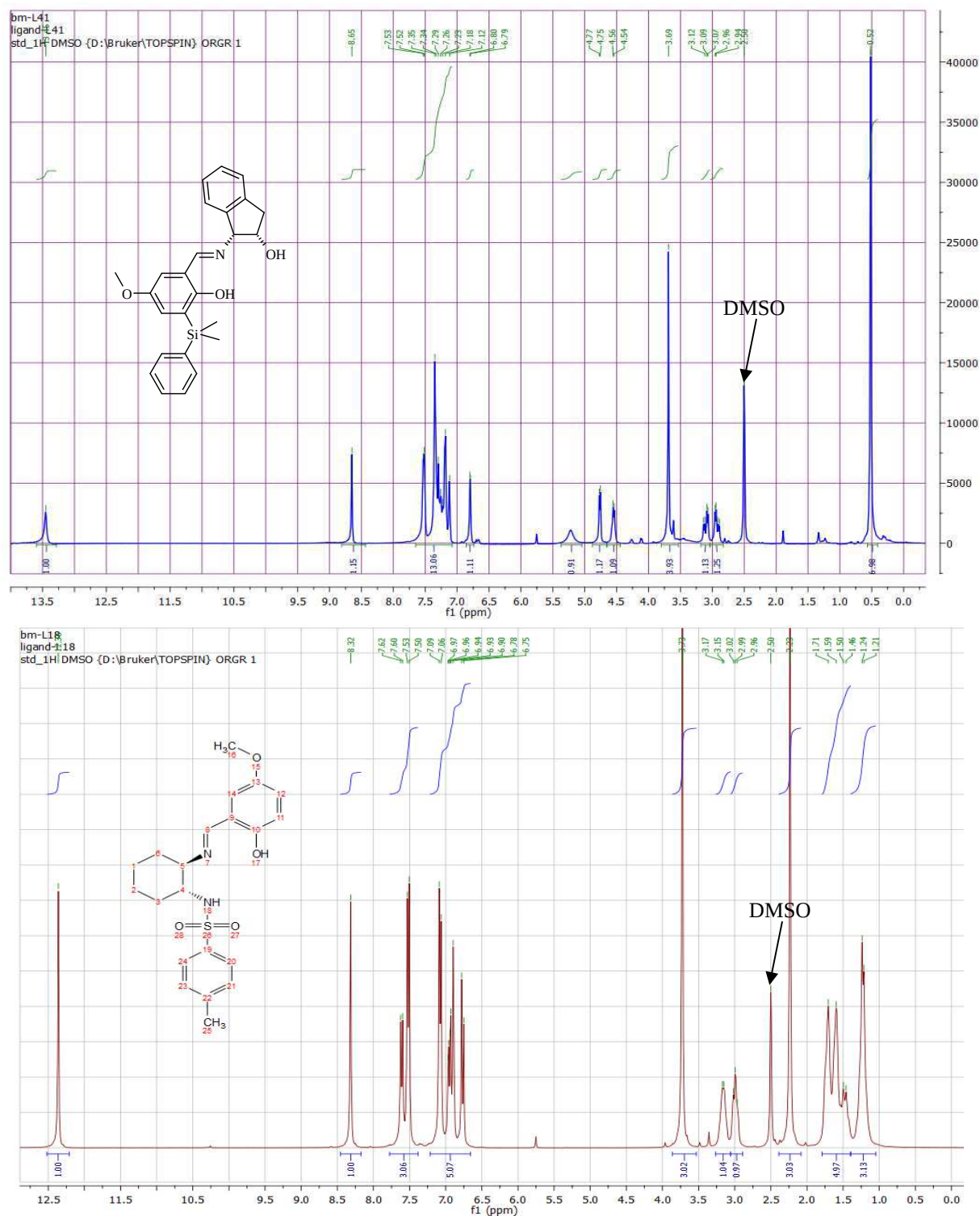


Figure 26 : RMN ^1H du ligand **L.B₂₆** et **L.C₂**.

II-4- Réduction de l'acétophénone avec divers catalyseurs:

La réduction de l'acétophénone est effectuée avec le précurseur métallique $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$ et le ligand chiral dissous dans l'eau sous atmosphère d'argon. Après une heure d'agitation, le formiate de sodium et l'acétophénone sont ajoutés à la solution aqueuse. L'avancement de la réaction et les excès énantiomériques sont mesurés par CPG chirale. Les résultats obtenus sont mentionnés dans les tableaux 6, 7, et 8.

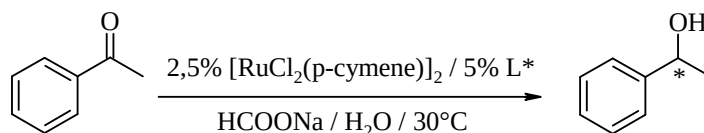


Schéma 46 : Réduction de l'acétophénone avec divers ligands.

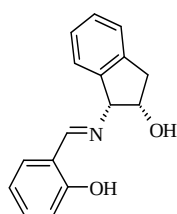
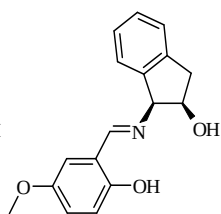
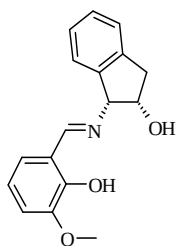
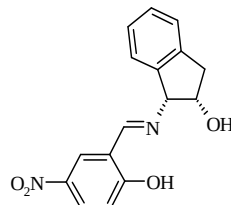
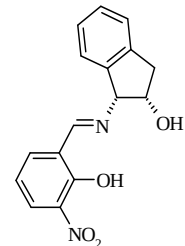
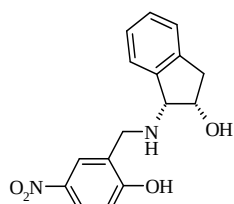
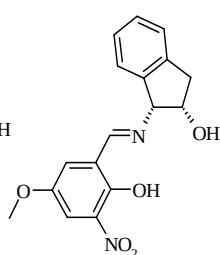
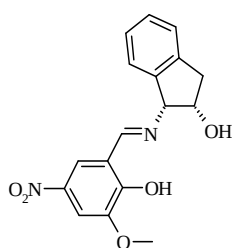
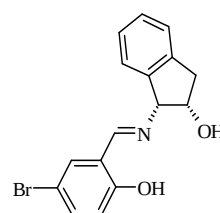
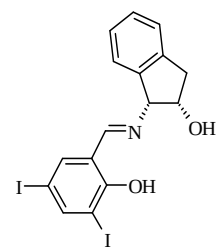
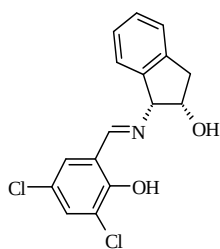
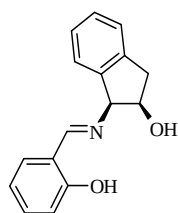
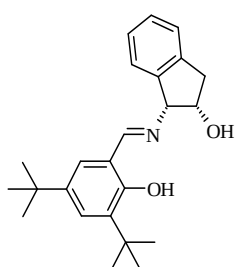
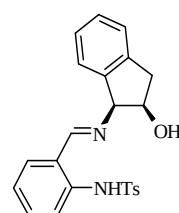
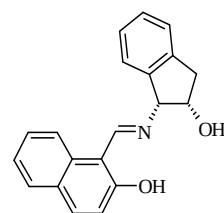
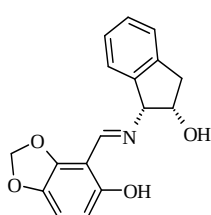
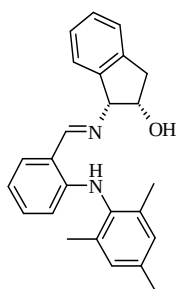
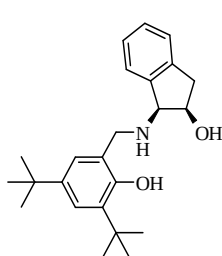
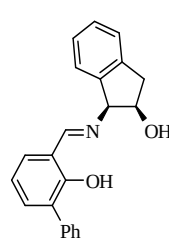
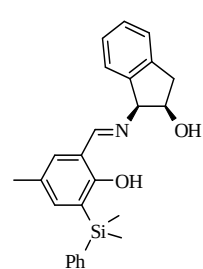
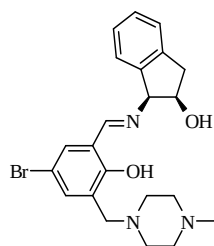
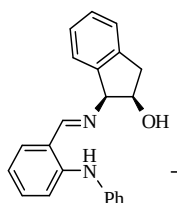
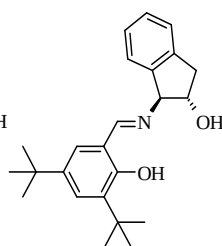
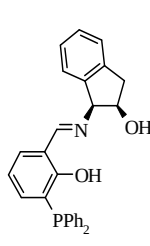
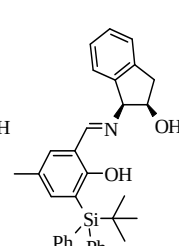
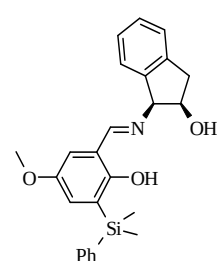
Ligands L.B :**L.B₁****L.B₂****L.B₃****L.B₄****L.B₅****L.B₆****L.B₇****L.B₈****L.B₉****L.B₁₀****L.B₁₁****L.B₁₂****L.B₁₃****L.B₁₄****L.B₁₅****L.B₁₆****L.B₁₇****L.B₁₈****L.B₁₉****L.B₂₀****L.B₂₁****L.B₂₂****L.B₂₃****L.B₂₄****L.B₂₅****L.B₂₆**

Tableau 6 : Réduction de l'acétophénone avec les ligands **L.B**:

Entré	Ligands ^(a)	t (h)	Rdt (%) ^(b)	C (%) ^(c)	ee (%) ^(c)	Configuration ^(d)
	Aminoindanol	24	92	100	71	(<i>R</i>)
1	L.B₁	72	74	95	63	(<i>S</i>)
2	L.B₂	20	92	100	81	(<i>R</i>)
3	L.B₃	48	96	100	71	(<i>S</i>)
4	L.B₄	72	-	0	-	-
5	L.B₅	48	46	26	38	(<i>S</i>)
6	L.B₆	48	49	32	43	(<i>R</i>)
7	L.B₇	72	59	61	47	(<i>S</i>)
8	L.B₈	72	30	20	55	(<i>S</i>)
9	L.B₉	72	39	37	58	(<i>S</i>)
10	L.B₁₀	72	38	35	52	(<i>S</i>)
11	L.B₁₁	72	57	66	55	(<i>S</i>)
12	L.B₁₂	72	83	80	67	(<i>R</i>)
13	L.B₁₃	72	89	100	81	(<i>S</i>)
14	L.B₁₄	72	10	47	62	(<i>R</i>)
15	L.B₁₅	72	79	71	64	(<i>S</i>)
16	L.B₁₆	24	94	100	71	(<i>S</i>)
17	L.B₁₇	20	91	100	61	(<i>S</i>)
18	L.B₁₈	72	-	0	-	-
19	L.B₁₉	72	46	51	7	(<i>R</i>)
20	L.B₂₀	72	75	80	87	(<i>R</i>)
21	L.B₂₁	72	80	85	64	(<i>R</i>)
22	L.B₂₂	72	95	100	46	(<i>R</i>)
23	L.B₂₃	72	68	88	43	(<i>S</i>)
24	L.B₂₄	72	89	100	56	(<i>R</i>)
25	L.B₂₅	48	93	100	77	(<i>R</i>)
26	L.B₂₆	20	96	100	83	(<i>R</i>)

(a) : pour 1 mmole de cétone, 5% de catalyseur (ligand / ruthénium : 0,05mmole / 0,025mmole) ; (b) : rendement en produit purifier ; (c) : la conversion et les excès énantiomériques sont déterminés par GC chirale ; (d) : les configurations absolues sont obtenus par comparaison avec le (*R*)-phényl éthanol.

Les résultats obtenus montrent que la réactivité et l'énantiosélectivité du système catalytique dépend de facteurs tels que : l'encombrement stérique, les effets électroniques et la configuration absolue du ligand étudié, tous ces paramètres interviennent sur l'efficacité (ou la performance) du système catalytique. L'analyse du tableau 6 permet d'effectuer les observations suivantes :

Le ligand **L.B₁** et son énantiomère **L.B₁₂** non substitué sont considérés comme des références pour l'ensemble de la famille **L.B**, la réduction asymétrique de l'acétophénone avec ces deux ligands a donné le phényl éthanol avec une conversion $80\% < C < 95\%$ et des excès énantiomérique entre $63\% < ee < 67\%$ respectivement. (Entrées 1 et 12).

La présence des groupements électrodonneurs, *t-Bu*, *OMe*, *Ph*, dans la partie phénol du ligand induit une augmentation de la réactivité et l'énantiosélectivité du catalyseur, le ligand **L.B₂** substitué par un méthoxy en position *para* a conduit à un excès énantiomérique de 81% et une conversion de 100% (Entrée 2) supérieurs à ceux enregistré avec les ligands **L.B₁** et **L.B₁₂**. Cependant, la substitution en position *ortho* par le même groupe affecte la sélectivité, avec le ligand **L.B₃**, le phényl éthanol est isolé avec un ee = 71% en faveur de l'énantiomère (S). (Entrée 3), le même ee est observé pour le ligand **L.B₁₆** porteur d'un groupement dioxolone qui peut en première approximation être considéré comme un ligand possédant deux méthoxy électrodonneurs. (Entrée 16). On constate que la nature du groupement électrodonneur joue un rôle très important, notamment sur la réactivité du système catalytique, le ligand **L.B₁₃**, substitué par deux tertibutyl, donne une sélectivité C = 100% et une conversion ee = 81% semblable aux valeurs obtenues avec le ligand **L.B₂**, mais la durée de la réaction est de 72h au lieu de 20h (Entrées 13 et 2). Cette observation est confirmée quand le tertibutyl est remplacé par un phényle, avec le ligand **L.B₁₉**, la conversion diminue de moitié C = 51% et l'énantiosélectivité chute à ee = 7%. (Entrée 19).

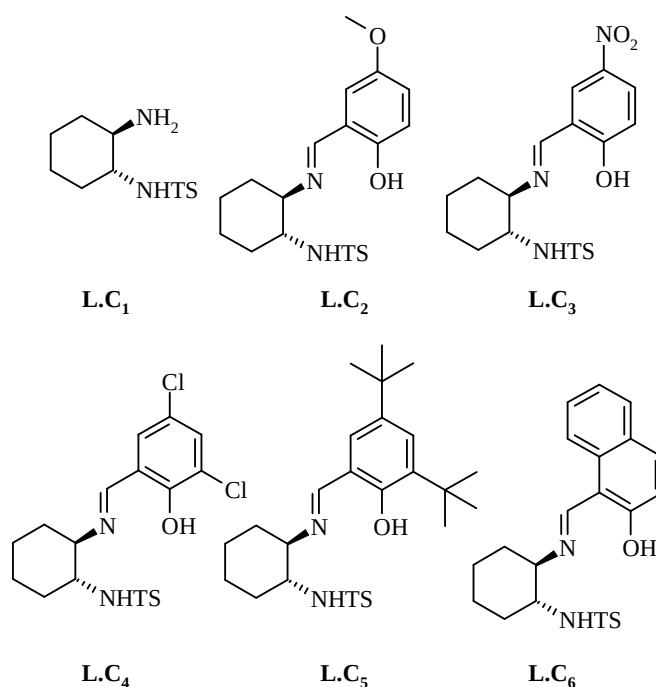
L'utilisation du ligand **L.B₂₃** (entrée 23), synthétisé à partir du (1S, 2S)-*trans*-amino indanol, entraîne une diminution de la conversion C = 88% et de l'excès énantiomérique ee = 43%, et ce, malgré la présence d'un groupement électrodonneurs. Ces résultats montrent l'effet de la configuration absolue de l'amino indanol sur l'induction asymétrique.

L'introduction dans la structure des ligands de groupes électroattracteurs *NO₂*, *Cl*, *Br*, *I*, influe négativement sur la performance catalytique du complexe de ruthénium, le ligand **L.B₄** nitro *para* substitué inhibe complètement la réaction (Entrée 4). Cependant, un avancement de 26% est remarqué avec son analogue nitro *ortho* substitué **L.B₅**, le phényl éthanol est obtenu avec une pureté optique de 38% en faveur de l'énantiomère (S). (Entrée 5). Des excès énantiomériques modérés sont observés avec les ligands halogénés 52% < ee < 58%, le ligand chloré **L.B₁₁** est deux fois plus réactif (C = 66%) que les ligands bromé **L.B₉** ou iodé **L.B₁₀** (C = 37% et 35% respectivement) (Entrée 9, 10 et 11). Nous notons une augmentation significative de la réactivité et la sélectivité du ligand bromé lorsqu'un dérivé de la pipérazine est présent en *ortho* de l'hydroxyle phénolique **L.B₂₁** (entrée 9 et 21). Un effet compétitif est constaté quand deux groupes électroattracteurs et donneurs sont présents sur le même ligand, nous avons également confirmé l'influence du méthoxy en position *para* sur la réactivité du catalyseur : avec le ligand **L.B₇**, C > 61% par contre avec le ligand **L.B₈**, la conversion C < 20%. (Entrées 7 et 8).

Les résultats obtenus avec le ligand **L.B₁₅**, C = 71%, ee = 64% (Entrée 15), sont analogues à ceux obtenus avec les ligands de références **L.B₁** et **L.B₁₂**. Il apparaît que le 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde est un groupement plutôt neutre électroniquement.

Pour les ligands **L.B₁₄**, **L.B₁₇** et **L.B₂₂**, la réactivité et la sélectivité des complexes de ruthénium (II) dépendent de la substitution sur la fonction amine. Avec un radical de type mésitylène, le ligand **L.B₁₇** est plus actif on passe d'une durée de t = 72h avec les ligands **L.B₁₄** et **L.B₂₂** à une durée de 20h avec **L.B₁₇**. Néanmoins, l'utilisation d'un groupement tosyle **L.B₁₄** conduit à une diminution de la conversion de 100% à 47%, les excès énantiomériques restent inchangés. (Entrée 14 et 17). La substitution de l'amine secondaire par un groupement phényle provoque une diminution de la sélectivité ee = 46% avec une conversion C = 100% (Entrée 22) contrairement au groupement tosyle.

Nous avons examiné l'effet d'hétéroatomes encombrés sur la performance du système catalytique lors de réduction asymétrique de l'acétophénone dans l'eau. Pour le ligand **L.B₂₄**, nous observons que la diphénylphosphine en position *ortho* influe négativement sur la sélectivité du catalyseur, le phényle éthanol est récupéré avec un ee = 56% (Entrée 24). Avec le ligand **L.B₂₀**, nous avons vérifié l'effet de la substitution de groupes silanes. Une amélioration remarquable de la pureté énantiomérique est observée avec ce ligand substitué par le diméthylphénylsilane en position *ortho*, après 72h, la conversion est totale C = 100% et l'excès énantiomérique est élevé, ee = 87%. (Entrée 20). Afin de diminuer le temps de réaction et d'améliorer la sélectivité du catalyseur, nous avons testé un dérivé silane beaucoup plus encombré : le tertibutyldiphénylsilane. L'utilisation du ligand **L.B₂₅** permet d'améliorer le temps de réaction à t = 48h, mais l'excès énantiomérique de l'alcool diminue ee = 77%, la conversion reste totale C = 100%, (Entrée 25). Nous avons ensuite testé un ligand qui rassemble un groupement méthoxy en position *para* et le diméthylphénylsilane en position *ortho*, ces substituent ont été choisis pour tenter d'accélérer la vitesse de la réaction. Le ligand **L.B₂₆** permet la réduction de l'acétophénone avec une conversion de 100% et le phényle éthanol est obtenu avec un excès énantiomérique ee = 83%, après un temps de réaction t = 20h au lieu de 72h, pour une conversion totale C = 100%. (Entrée 26).

Ligands L.C :**Tableau 7 :** Réduction de l'acétophénone avec les ligands **L.C**:

Entré	Ligands ^(a)	t (h)	Rdt (%) ^(b)	C (%) ^(c)	ee (%) ^(c)	Configuration ^(d)
1	L.C₁	20	74	100	88	(<i>R</i>)
2	L.C₂	24	95	100	89	(<i>R</i>)
3	L.C₃	24	93	100	87	(<i>R</i>)
4	L.C₄	24	96	100	88	(<i>R</i>)
5	L.C₅	24	90	100	87	(<i>R</i>)
6	L.C₆	24	83	100	84	(<i>R</i>)

(a) : pour 1 mmole de cétone, 5% de catalyseur (ligand / ruthénium : 0,05mmole / 0,025mmole) ; (b) : rendement en produit purifier ; (c) : la conversion et les excès énantiomériques sont déterminés par GC chirale ; (d) : les configurations absolues sont obtenus par comparaison avec le (*R*)-phényl éthanol.

Comme nous l'avons remarqué aux points précédents, la substitution du noyau phénolique, par des groupements de nature électronique différente ou par des hétéroatomes encombrés, agisse sur la réactivité et la sélectivité des catalyseurs. Nous voudrions vérifier cette observation avec les ligands **L.C** dont la partie chirale est une diamine monotosylée.

L'utilisation d'une diamine monotosylée **L.C₁** a donné le (*R*) phényl éthanol avec une conversion de 100% et un excès énantiomérique de 88%. (Entrée 1). Suivant les résultats

enregistrés avec les ligands **L.C**, nous avons distingué l'absence des effets stérielectroniques sur la réactivité et l'énantiosélectivité des catalyseurs lors de la réduction asymétrique de l'acétophénone, cette cétone est réduite avec la même conversion (C=100%) et l'alcool correspondant est récupéré avec la même pureté optique (84%<ee<89%). (Entrée 2, 3, 4, 5 et 6).

Ligands L.D :

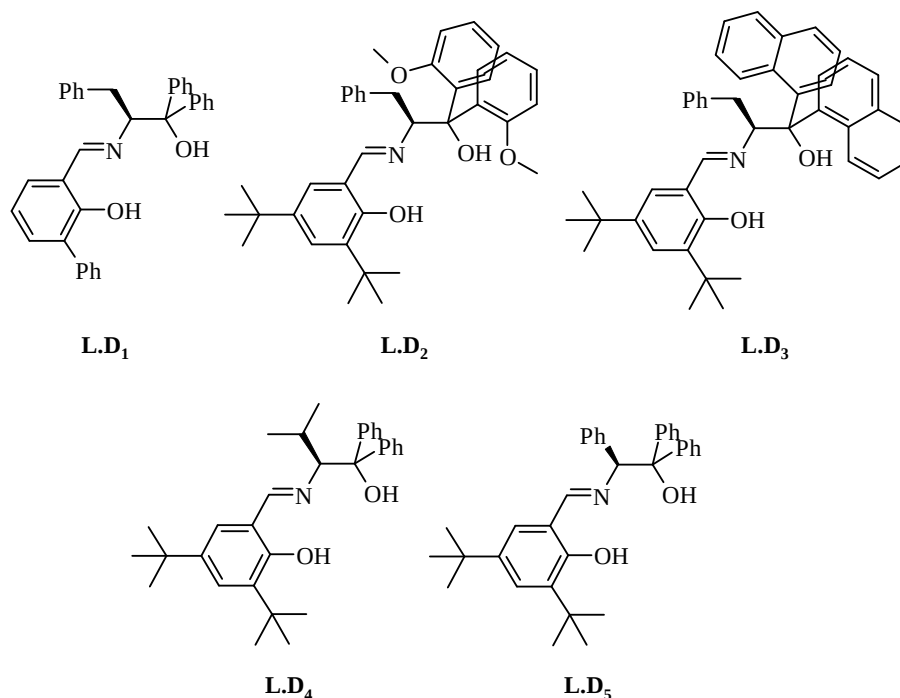


Tableau 8 : Réduction de l'acétophénone avec les ligands L.D:

Entré	Ligands ^(a)	t (h)	Rdt (%) ^(b)	C (%) ^(c)	ee (%) ^(c)	Configuration ^(d)
1	L.D ₁	24	80	100	56	(S)
2	L.D ₂	72	15	67	10	(S)
3	L.D ₃	72	70	87	33	(S)
4	L.D ₄	24	87	100	34	(S)
5	L.D ₅	72	59	66	12	(S)

(a) : pour 1 mmole de cétone, 5% de catalyseur (ligand / ruthénium : 0,05mmole / 0,025mmole) ; (b) : rendement en produit purifier ; (c) : la conversion et les excès énantiomériques sont déterminés par GC chirale ; (d) : les configurations absolues sont obtenus par comparaison avec le (*R*)-phényl éthanol.

Les ligands hémisalen **L.D**, a base d' amino alcool simple donnent, généralement, des excès énantiomériques médiocres ($10\% < ee < 56\%$) (Entrées 1-5), nous notons que l'encombrement stérique inhibe la sélectivité et la réactivité du catalyseur, excepté pour le ligand **L.D₁** et **L.D₄** où l'acétophénone est totalement réduite avec une conversion de 100%. (Entrée 1 et 4).

Nous avons sélectionné parmi les séries de ligands étudiés ceux qui présentent la meilleure activité catalytique, avec un excès énantiomérique élevé, pour un temps réactionnel n'excédant pas 24h, les résultats sont représentés dans la figure 27.

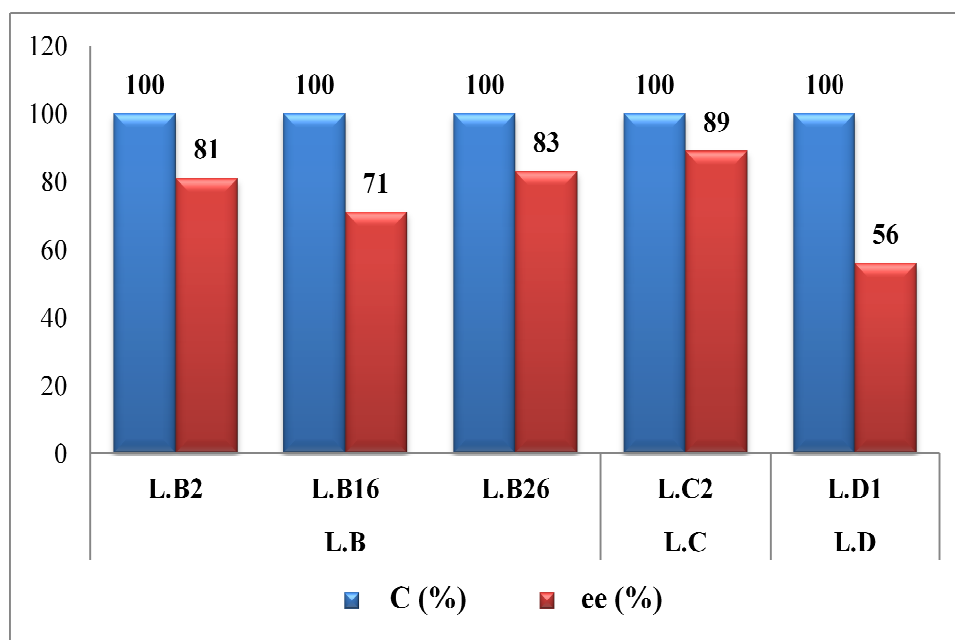


Figure 27: Les meilleurs ligands étudiés

Ces résultats montrent que le transfert asymétrique d'hydrure effectué par catalyse avec des complexes de ruthénium (II) coordonnés au ligand chirals **L.B₂₆** a permis d'obtenir le phényl éthanol avec des conversions totales, des excès énantiomériques élevés ($ee = 83\%$) et de bons rendements chimiques ($Rdt = 96\%$). Pour cette raison nous avons décidé de choisir le ligand **L.B₂₆** comme le meilleur candidat pour la réduction des dérivés de l'acétophénone.

II-5- Optimisation du précurseur métallique:

La combinaison « métal-ligand » est un facteur clef pour obtenir un catalyseur énantiosélectif performant. Nous avons examiné l'activité du système catalytique en fonction des différents groupements arènes liés au ruthénium (Schéma 47). Tous les tests est effectués dans des conditions identiques pour chaque précurseur avec le ligand **L.B₂₆**, le taux catalytique est 2.5% Ru (II) et 5% de ligand **L.B₂₆**. Les résultats sont réunis dans le tableau 9.

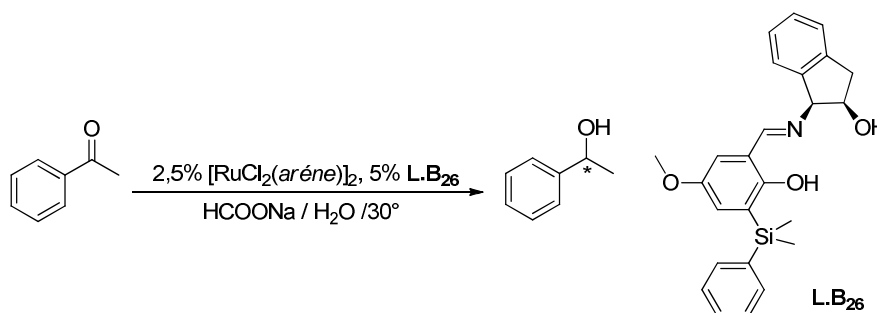


Schéma 47 : Réduction de l'acétophénone avec différents précurseurs métalliques.

Tableau 9 : Effet du précurseur métallique du ruthénium avec le ligand **L.B₂₆**.

Entré	Précurseur ^(a)	t(h)	Rdt(%) ^(b)	C(%) ^(c)	ee(%) ^(c)	Configuration ^(d)
1		20	96	100	83	(R)
2		72	74	84	73	(R)
3		18	95	100	91	(R)
4		18	97	100	85	(R)
5		72	68	77	49	(R)

(a) : pour 1 mmole de cétone, 5% de catalyseur (ligand / ruthénium : 0,05mmole / 0,025mmole) ; (b) : rendement en produit purifier ; (c) : la conversion et les excès énantiomériques sont déterminés par GC chirale ; (d) : les configurations absolues sont obtenus par comparaison avec le (R)-phényl éthanol.

L'analyse du tableau 9 permet de constater que la réactivité et la sélectivité du catalyseur dépend des arènes mis en jeu, l'implication d'un benzène ou *p*-xylène avec le précurseur métallique réduit la conversion et l'énantiosélectivité de la réaction (entrées 2 et 5), par contre avec l'hexaméthylbenzène, nous notons une amélioration de l'excès énantiomérique (*ee*=85%, entrée 4). Les meilleurs résultats sont enregistrés avec le complexe de $[\text{RuCl}_2(\text{mésitylène})]_2$ coordonné au ligand **L.B₂₆**, l'acétophénone est réduite avec une conversion totale et le phényl éthanol est récupéré avec un excès énantiomérique de 91% (entrée 3).

II-6- Réduction asymétrique de cétones prochirales :

Après avoir optimisé le système catalytique, nous avons utilisé le complexe de $[\text{RuCl}_2(\text{mésitylène})]_2$ coordonné au ligand **L.B₂₆** pour la réduction énantiosélective de quelques cétones aromatiques par transfert d'hydruure dans l'eau avec un taux catalytique de 5%.

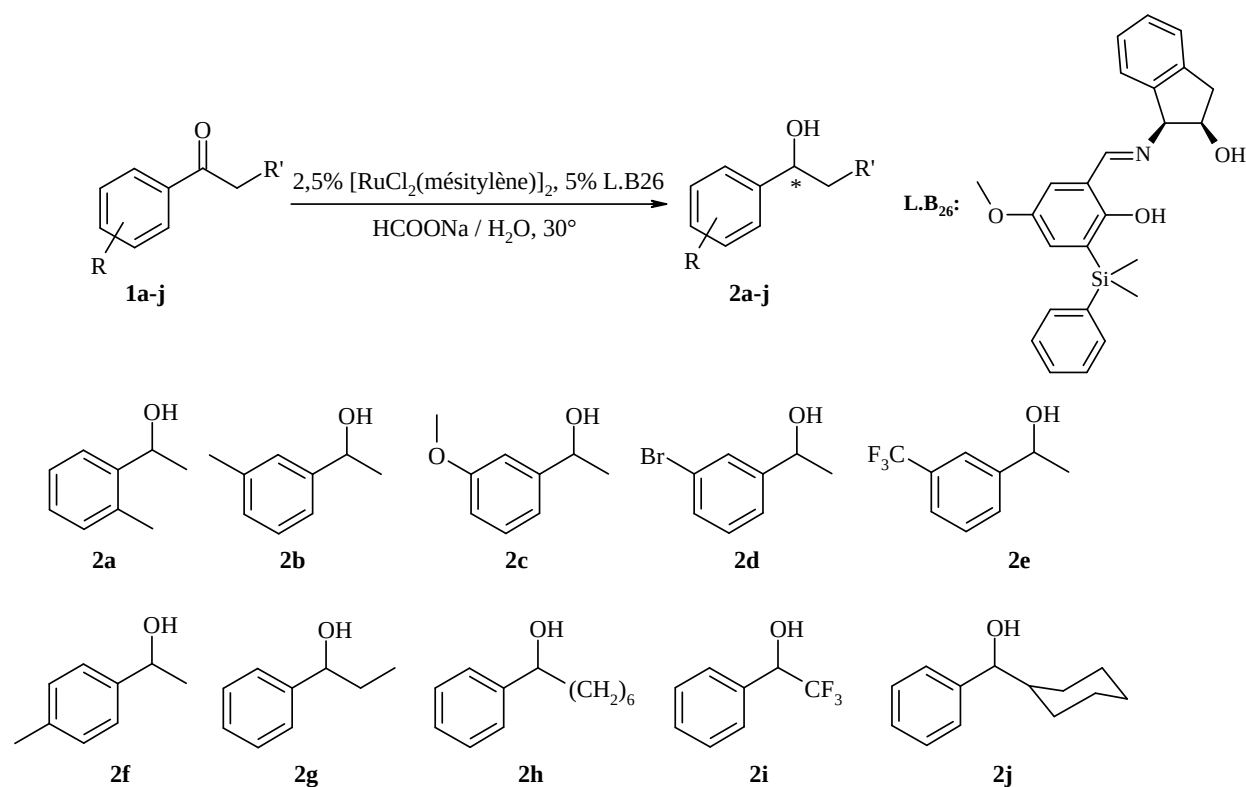


Schéma 48 : Réduction des dérivés de l'acétophénone avec le système sélectionné.

Tableau 10 : Réduction des dérivés de l'acétophénone avec le ligand $[\text{RuCl}_2(\text{mésitylène})]_2/\text{L.B}_{26}$.

Entrée	Alcools ^(a)	t (h)	Rdt (%) ^(b)	C (%) ^(c)	ee (%) ^(c)	Configuration ^(d)
1	2a	72	61	52	87	(R)
2	2b	18	94	100	85	(R)
3	2c	18	97	100	82	(R)
4	2d	48	92	100	85	(R)
5	2e	18	93	100	83	(R)
6	2f	72	88	81	79	(R)
7	2g	18	94	100	81	(R)
8	2h	72	86	81	91	(-)
9	2i	18	95	100	17	(S)
10	2j	72	10	2	65	(-)

(a) : pour 1 mmole de cétone, 5% de catalyseur (ligand / ruthénium : 0,05mmole / 0,025mmole) ; (b) : rendement en produit purifier ; (c) : la conversion et les excès énantiomériques sont déterminés par GC chirale ; (d) : les configurations absolues sont obtenus par comparaison de pouvoir rotatoire avec la littérature.

Comme le montre le tableau 10, la performance catalytique du complexe chiral de $[\text{RuCl}_2(\text{mésitylène})]_2 / \text{L.B}_{26}$ dépend de la structure du substrat, la réactivité et l'énantiosélectivité varient selon la cétone utilisé. L'analyse des données du tableau 10 sera focalisée sur la nature et la position du radical **R** sur le noyau benzyle.

La présence d'un méthyle en position *ortho* ou *para* provoque une diminution de la réactivité du catalyseur, la *para*-méthylacétophénone **1f** est transformé à son alcool correspondant avec une conversion de 81%, de même pour l'*ortho*-méthylacétophénone **1a** où la conversion est de 52%. (Entrées 1 et 6). Une énantiosélectivité élevée est obtenue avec les cétones substituées en position *méto*. Nous avons également remarqué l'absence d'effets électroniques sur le processus catalytique, les cétones substituées par des groupements électroattracteurs ou donneurs (*m*-CH₃, *m*-OCH₃, *m*-Br et *m*-CF₃) sont réduites avec une conversion totale et les alcools correspondant sont récupérés avec des excès énantiomérique de l'ordre de 83% (Entrées 2-5).

La réduction asymétrique du propiophénone **1g**, donne un excès énantiomérique de 81%. (Entrée 2) Néanmoins, on constate que le remplacement d'un méthyle par un groupement trifluorométhyl, en α du carbonyle, entraîne une chute de l'énantiosélectivité à ee =17%. (Entrée 5).

L'allongement de la chaîne carbonée induit une augmentation de l'induction asymétrique lors de l'hydrogénation sélective de l'héptanophénone **1h**, l'excès énantiomérique passe de $ee=81\%$ pour la propiophénone **1g** à $ee = 91\%$ pour l'héptanophénone **1h** (Entrée 8). L'encombrement stérique influe négativement sur la réactivité du catalyseur, nous avons noté une conversion de 2% pour la réduction du cyclohexyl phényl cétone **1j** (Entrée 10).

II-7- Conclusion :

Nous avons mis au point un catalyseur chiral à base de ruthénium (II) capable de réduire sélectivement des cétones aromatiques avec des excès énantiomériques élevés par transfert d'hydrure avec des nouveaux types de ligands chiraux. Nous avons utilisé le Ru (II) coordonné par des différents ligands chiraux de type hémisalène pour la réduction asymétrique de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'eau.

Nos résultats montrent que l'efficacité de nos catalyseurs dépend essentiellement des effets stereoelectroniques mise en jeu. Nous avons mis en évidence l'influence des groupements électroattracteurs ou donneurs sur la réactivité et l'énantiosélectivité du catalyseur. Cette étude nous a conduit à développer un ligand silylé de type hémisalen **L.B₂₆** dont la sélectivité observées (jusqu'à 91%) et la réactivité sont les meilleurs.

Conclusion générale.

Ce travail de recherche porte sur la réaction de réduction par transfert d'hydrure dans l'eau de cétones prochirales avec différentes familles de ligands, c'est une réaction simple et efficace pour l'obtention d'alcools secondaires optiquement purs, dont l'intérêt pharmacologique et l'importance en synthèse organique sont reconnus.

Nous avons étudié la réduction énantiosélective de cétones aliphatiques et aromatiques prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau, les catalyseurs développés dans cette thèse sont des complexes de ruthénium (II) coordonnés à des ligands hydrosolubles de type proline amide et hémisalène.

Dans la première partie du travail, nous avons mis au point une méthode de criblage de ces systèmes catalytiques pour les réductions asymétriques de cétones aliphatiques catalysées par les complexes chiraux de ruthénium dans l'eau.

Dans un premier temps, nous avons préparés une bibliothèque de ligands chiraux et hydrosoluble à base de proline amide, ces ligands présentent l'avantage d'être stables, simple à préparer et facile à mettre en œuvre. Par la suite nous avons mis au point la mesure simultanée des excès énantiomériques d'une série de sept alcools aliphatiques par CPG sur colonne chirale; la sélection des cétones étudiées est conditionnée à leur séparation par CPG chirale. Cette mise au point nous a permis la réduction de sept cétones aliphatiques en une seule expérience pour une évaluation rapide des ligands mis en œuvre, ($22\% < ee < 68\%$).

Dans une deuxième partie, nous avons utilisé le Ru (II) coordiné par des nouveaux ligands de type hémisalène pour la réduction énantiosélective de cétones aromatiques prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau. La réduction de l'acétophénone avec ce type de catalyseur a conduit à de bons excès énantiomériques et des rendements chimiques élevés ($ee=91\%$, $Rdt=95\%$).

Une optimisation des précurseurs métallique de Ru (II) a permis de sélectionner le complexe $[RuCl_2(\text{mésitylène})]_2/L.B_{26}$ comme le meilleur catalyseur pour la réduction asymétrique de l'acétophénone dans l'eau ($C=100\%$, $ee=91\%$). Par la suite, nous avons examiné le potentiel de ce système catalytique à réduire sélectivement des dérivés de l'acétophénones diversement substitué. Les résultats montrent une bonne performance de notre catalyseur qui dépend essentiellement des effets stéréoelectroniques mise en jeu. Nous avons pu mettre en évidence l'influence des groupements électroattracteurs (NO_2 , Br , Cl , I : $0\% < ee < 52\%$) ou donneurs (OMe , $t-Bu$, Ph : $7\% < ee < 81\%$) sur la réactivité et l'énantiosélectivité du catalyseur.

Les complexes étudiés dans ce travail de recherche ont été développés dans des conditions douces et peu onéreuses, ils sont exploités dans une réaction de réduction asymétrique qui présente l'avantage d'être économique et écologique.

Dans les perspectives de développement ultérieur, nous envisageons :

- De valoriser ces différents ligands hydrosolubles, notamment de type hémisalène, et d'étudier leurs performances pour la réduction de cétones aliphatiques et de cétoester, substrats n'a pas été réduits auparavant avec ce type de ligands.
- D'utiliser ces ligands en organocatalyse, notamment dans les réactions d'aldolisations et de l'addition de diéthyl zinc sur des aldéhydes.

Partie expérimentale.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone (^{13}C) ont été enregistrés sur des spectromètres *Bruker-300*. Les spectres ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne, dans le méthanol deutéré (CD_3OD) ou dans le DMSO deutéré (DMSO- D_6). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm). La multiplicité est transcrite comme suit : singulet (s), singulet large (bs), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m). Les constantes de couplage (J) (valeurs absolues) sont exprimées en Hertz (Hz). Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre *Shimadzu FTIR 8400-S*. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} . Les produits ont été analysés sous forme de film solide, ou de pastille de KBr. Les spectres de masse ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre de masse *FINNIGAN-MAT TSQ-7000* ou *FINNIGAN-MAT LCQ* par le service spectroscopie de masse de l'Université catholique de Louvain. Les points de fusions ont été déterminés au moyen d'un fusionomètre *ELECTROTHERMAL* ou microscope de *KEFLER*. Les analyses par GC chirale ont été effectuées sur un appareil *HRGC 5300* avec Intégrateur chromato D-2500 ou un appareil *ThermoFinnigan Trace GC* utilisant une colonne de type CHIRALSIL-DEX CB (25m, 0,25 mm, 25 mm), chiraldex β -P.M ou chiraldex β -d.M. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre *Perkin-Elmer 241 MC* et les concentrations sont données en g / 100 mL.

I-1- Préparation des alcools racémiques :

Dans un ballon tricol de 500ml mené d'un réfrigérant, on ajoute a une solution de THF/ H_2O (4/1), 6 équivalents de borohydrure de sodium (NaBH_4 : 20 mmole) ; le mélange est soumis sous agitation magnétique a 0°C . Par la suite on additionne 3 mmole de cétone dans 20 ml de THF a l'aide d'une seringue. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) avec un éluant : 80/20 éther de pétrole/acétate d'éthyle.

Traitement :

Des que le produit de départ est totalement consommé ; on effectue une hydrolyse du mélange réactionnel avec une solution d'acide chloridrique (HCl :1N) lentement à froid. Le mélange est filtré puis partiellement évapore sous pression réduite. Le résidu (alcool dans la phase aqueuse) est extrait avec l'acétate d'éthyle (3 x 80 ml) la phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl , séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4) puis concentré sous pression réduite.

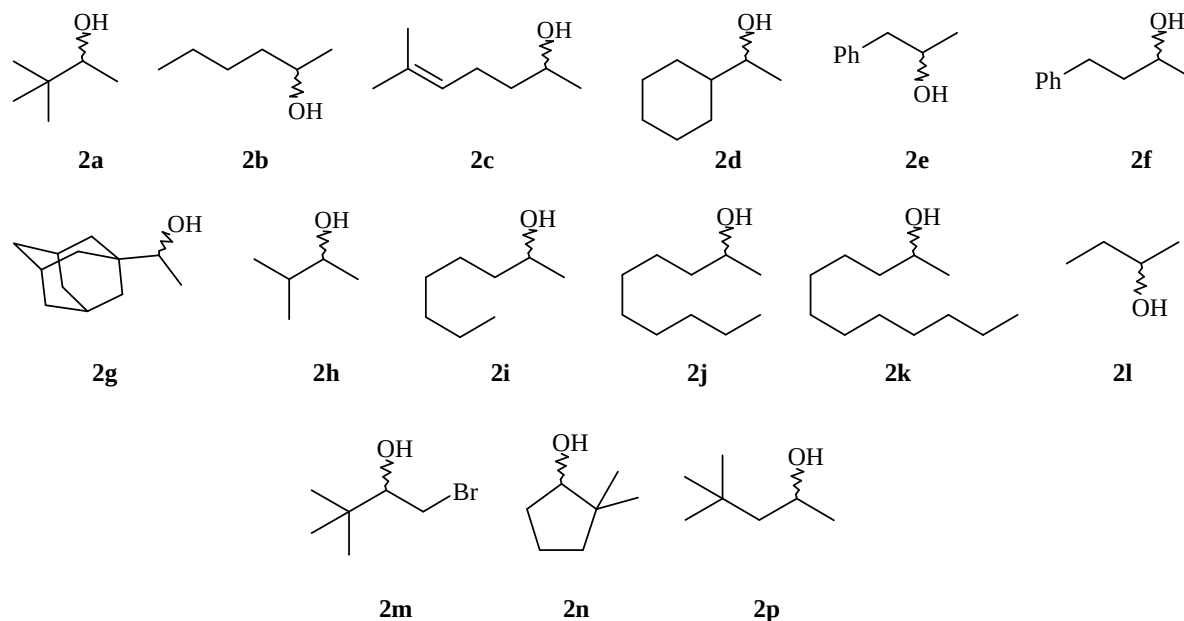
 Alcools aliphatiques :


Figure 28: Liste des alcools aliphatiques.

3,3-dimethylbutan-2-ol, 2a : Rdt = 88% ; **aspect physique:** huile incolore; **RMN ^1H :** 0,8 (s, 9H) ; 1,1 (d, 3H) ; 2,2 (s, 1H) ; 3,4 (q, 1H).

hexan-2-ol, 2b: **Aspect physique:** huile incolore; **RMN ^1H :** 0,9 (m, 3H); 1,2 (d, 3H); 1,4 (m, 6H); 2,6 (s, 1H); 3,8 (q, 1H).

6-methylhept-5-en-2-ol, 2c: Rdt = 56% ; **aspect physique:** huile incolore ; **RMN ^1H :** 1,15 (d, 6H), 1,3 (m, 3), 1,6 (d, 6H); 2 (m, 3H); 3,2 (s, 6H); 3,6 (m, 1H); 5,1 (q, 1H).

1-cyclohexylethanol, 2d: Rdt = 62%; **aspect physique:** huile incolore ; **RMN ^1H :** 1,2 (m, 3H) ; 1,5-1,8 (m, 10H) ; 2 (s, 1H), 3,5 (m, 2H); 3,7 (m, 1H).

1-phenylpropan-2-ol, 2e : Rdt = 79% ; **aspect physique :** huile jaune ; **RMN ^1H :** 1,2 (t, 3H); 2,3 (s, 1H) ; 2,7 (d, 2H) ; 3,9 (q, 1H); 7,2 (m, 5H).

4-phenylbutan-2-ol, 2f : Rdt = 76% ; **aspect physique :** huile jaune ; **RMN ^1H :** 1,1 (t, 3H) ; 2,1 (s, 1H) ; 3,4 (q, 1H) ; 7,3 (m, 5H).

1-(adamantan-1-yl) ethanol, 2g : Rdt = 88% ; **aspect physique :** poudre blanche ; **RMN ^1H :** 1,1 (d, 3H); 1,5-1,9 (m, 18H); 2 (s, 1H); 3,4 (q, 1H).

butan-2-ol, 2l: **aspect physique** : huile incolore ; **RMN ^1H** : 0,8 (t, 3H); 1,12 (d, 3H); 1,4 (m, 2H); 2,2 (s, 1H) ; 3,6 (q, 1H).

1-bromo-3,3-dimethylbutan-2-ol, 2m: **Rdt** = 90% ; **aspect physique** : huile jaune; **RMN ^1H** : 0,9 (s, 9H) ; 1,15 (dd, 2H) ; 1,7 (s, 1H); 3,4 (m, 1H).

2, 2-dimethylcyclopentanol, 2n: **Rdt** = 66%, **aspect physique** : huile incolore, **RMN ^1H** : 0,9 (d, 6H) ; 1,5 (m, 5H) ; 1,9 (m, 2H) ; 3,6 (t, 1H).

4, 4-dimethylpentan-2-ol, 2p: **Rdt** = 57%; **aspect physique** : huile incolore; **RMN ^1H** : 0,8 (s, 9H) ; 1,3 (d, 3H) ; 1,2 (ddd, 2H) ; 2,4 (s, 1H); 3,9 (m, 1H).

Alcools aromatiques :

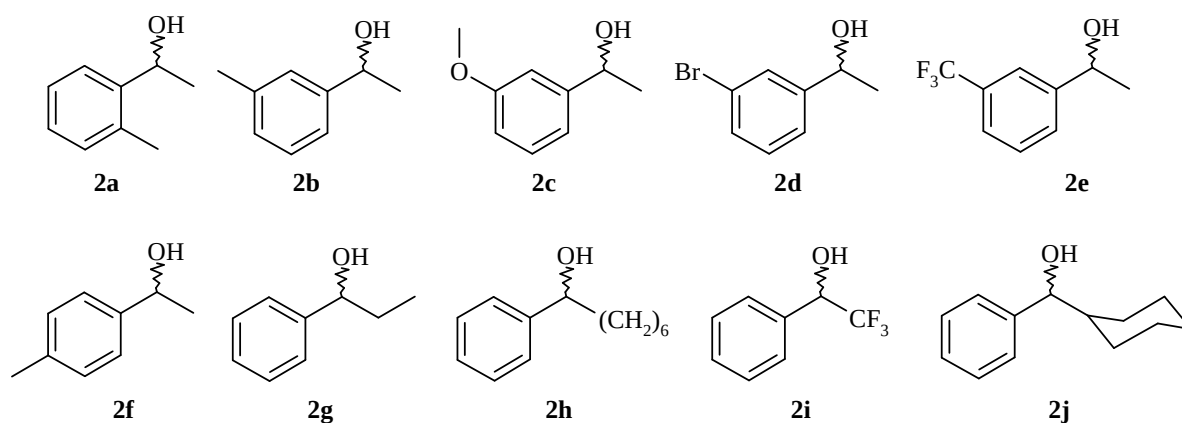


Figure 29: Liste des alcools aromatiques.

1-(o-tolyl) ethanol, 2a: **Rdt** = 90%; **aspect physique**: huile incolore; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.63 – 7.43 (m, 1H), 7.35 – 7.10 (m, 3H), 5.10 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

1-(m-tolyl) ethanol, 2b: **Rdt** = 83%; **aspect physique**: huile incolore; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.22 (ddd, J = 24.3, 15.8, 7.4 Hz, 4H), 4.85 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

1-(3-methoxyphenyl) ethanol, 2c: Rdt = 93%; **aspect physique**: huile incolore, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.71 (m, 3H), 4.84 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 1.48 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

1-(3-bromophenyl) ethanol, 2d: Rdt = 89%; **aspect physique**: huile jaune; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.06 (m, 4H), 4.97 – 4.59 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.55 – 1.16 (m, 3H).

1-(3-(trifluoromethyl) phenyl) ethanol, 2e: Rdt = 92%; **aspect physique**: huile jaune; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 – 7.14 (m, 4H), 4.98 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

1-(p-tolyl) ethanol, 2f: Rdt = 78%; **aspect physique** : huile incolore; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.85 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

1-phenylpropan-1-ol, 2g: Rdt = 65%; **aspect physique**: huile incolore; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.20 (m, 5H), 4.54 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 1.97 – 1.63 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

1-phenylheptan-1-ol, 2h: Rdt = 96%; **aspect physique**: huile incolore; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.21 (m, 5H), 4.73 – 4.49 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.92 – 1.62 (m, 2H), 1.55 – 1.14 (m, 8H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

3, 3, 3-trifluoro-1-phenylpropan-1-ol, 2i: Rdt = 77%; **aspect physique**: huile incolore; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 – 7.30 (m, 15H), 4.98 (q, J = 6.8 Hz, 3H), 3.32 (s, 4H).

cyclohexyl (phenyl) methanol, 2j: Rdt = 92%; **aspect physique**: huile incolore; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.06 (m, 1H), 4.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.54 (m, 1H), 1.41 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.34 – 0.86 (m, 1H).

I-2- Préparation des ligands chiraux :

1-2-1- Ligands de type proline amide :

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 3 mmole de Boc-L-proline et 3,3 mmole de dicyclohexylcarbodiimine (DCC) dans 40 ml du dichlorométhane, et ce, à température ambiante. Après 30 minutes d'agitation, une solution d'amine (3,3 mmole) est additionnée à

la solution précédente. Après 5h, le mélange réactionnel est filtré, concentré sous pression réduite, puis purifié à l'aide d'une colonne de gel de silice avec un éluant composés généralement d'heptane et d'acétate d'éthyle (50/50).

Le ligand formé est déprotégé en présence de TFA à 30% dans le dichlorométhane. Après 2h de réaction, la solution est concentrée, puis neutralisée par une solution saturée de Na_2CO_3 , le résidu est extrait avec l'acétate d'éthyle (3 x 80 ml) ; la phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl , séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4) puis concentré sous pression réduite et enfin le produit obtenu est purifié à l'aide d'une colonne de gel de silice avec un éluant dichlorométhane/méthanol (90/10), suivi d'une simple recristallisation en utilisant un mélange de dichlorométhane et l'hexane.

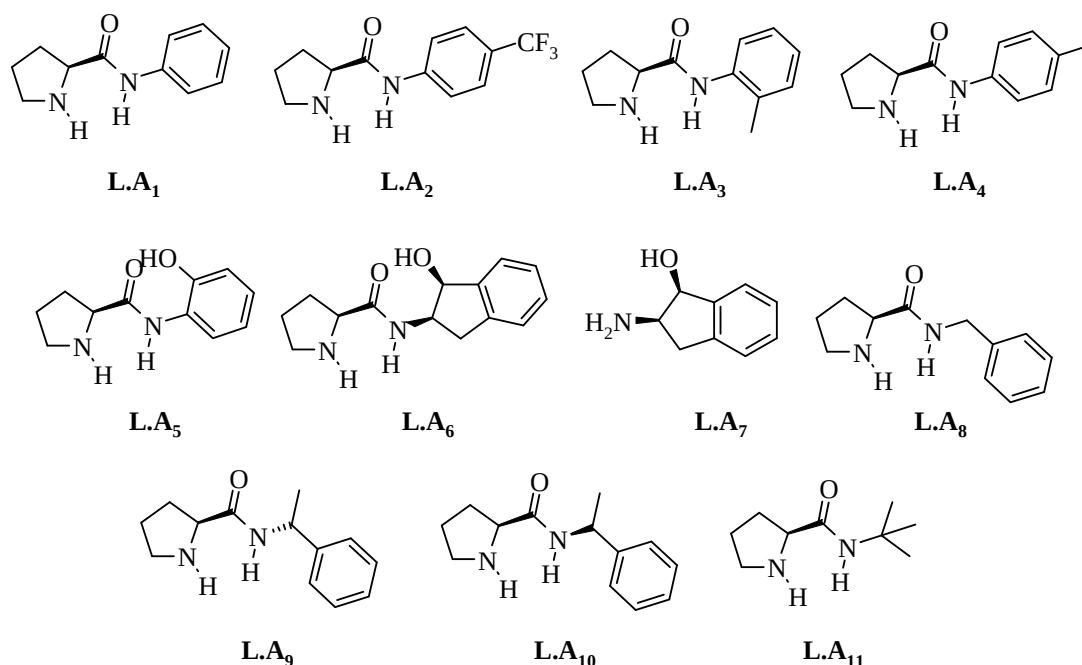


Figure 30 : Liste des ligands de type proline amide.

(S)-N-phenylpyrrolidine-2-carboxamide, L.A₁ : Rdt = 70%; **aspect physique:** poudre jaune claire ; **RMN ^1H :** 1,8 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 2,9 (s, 1H); 3,05 (m, 2H); 3,9 (t, 1H); 7,65 (m, 5H); 9,8 (s, 1H) ; **RMN ^{13}C :** 26,05 (s); 30,7 (s); 47,3 (s); 60 (s); 119,4; 124; 128,91; 137,86 (aromatiques); 173,4.

(S)-N-(4-(trifluoromethyl) phenyl) pyrrolidine-2-carboxamide, L.A₂ : Rdt = 65% ; **aspect physique:** poudre jaune claire ; **RMN ^1H :** 1,8 (m, 2H); 2,3 (m, 3H); 2,07 (m, 2H); 3,9 (t,

1H); 7,65 (2d, 4H); 10,01 (s, 1H); **RMN ^{13}C** : 26,2 (s); 30,6 (s); 47,2 (s); 60,9 (s); 118,7; 126; 140,76 (aromatiques); 173,8.

(S)-N-(o-tolyl) pyrrolidine-2-carboxamide, L.A₃: **Rdt** = 71% ; **aspect physique**: poudre jaune claire ; **RMN ^1H** : 1,6 (m, 2H); 2 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,8 (m, 2H); 3,69 (t, 1H) 7,51 (m, 5H); 8,8 (s, 1H); **RMN ^{13}C** : 15,8 (s); 24,2 (s); 32,7 (s); 45,3 (s); 60,8 (s); 121,2; 124,4; 126; 129; 135; 137 (aromatiques); 173,08.

(S)-N-(p-tolyl) pyrrolidine-2-carboxamide, L.A₄: **Rdt** = 66% ; **aspect physique**: cristaux blanc; **RMN ^1H** : 1,8 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,25 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,99 (m, 2H) 3,9 (t, 1H); 7,5 (dd, 4H); 9,6 (s, 1H); **RMN ^{13}C** : 20,8 (s); 26,2 (s); 30,7 (s); 47,3 (s); 61 (s); 119,2; 129; 133,4; 135,36 (aromatiques); 173,08.

(S)-N-(2-hydroxyphenyl)pyrrolidine-2-carboxamide, L.A₅: **Rdt** = 71% ; **aspect physique**: poudre blanc ; **RMN ^1H** : 1,8 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,02 (m, 2H); 3,97 (t, 1H); 7,17 (m, 4H); 10,01 (s, 1H) ; **RMN ^{13}C** : 26,3 (s); 30,7 (s); 47,3 (s); 61 (s); 118,4; 125; 140,91 (aromatiques); 173,9.

(S)-N-benzylpyrrolidine-2-carboxamide, L.A₈: **Rdt** = 69%; **aspect physique**: poudre jaune claire; **RMN ^1H** : 1,9 (m, 4H); 2,2 (m, 1H); 3,1 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 4,4 (m, 2H); 7,51 (m, 5H); 8,44 (s, 1H); **RMN ^{13}C** : 25,2 (s); 30,4 (s); 43,4 (s); 46,6 (s); 59,9 (s) 127,4; 127,5; 128,6; 138,03 (aromatiques); 171,3.

(S)-N-((R)-1-phenylethyl) pyrrolidine-2-carboxamide, L.A₉: **Rdt** = 73%; **aspect physique**: poudre blanche; **RMN ^1H** : 1,5 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 2,8 (m, 2H); 3,3 (s, 1H); 3,69 (m, 1H); 5,05 (t, 1H); 7,65 (m, 5H); 8,4 (s, 1H); **RMN ^{13}C** : 21,2 (s); 24,9 (s); 26,05 (s); 30,7 (s); 47,3 (s); 60 (s); 125,8; 126; 127,05; 128,55; 128,66 (aromatiques); 173,6.

(S)-N-(tert-butyl)pyrrolidine-2-carboxamide, L.A₁₁: **Rdt** = 78%; **aspect physique**: poudre blanche; **RMN ^1H** : 1,3 (s, 9H); 2,26 (m, 3H); 2,35 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,9 (t, 1H); 7,65 (m, 5H); 7,4 (s, 1H); **RMN ^{13}C** : 26,07 (s); 28,6 (s); 30,5 (s); 47,06 (s); 50,19 (s); 60,0 (s) 173,6.

I-2-2- Ligands de type hémisalens :

L'amine ou l'amino alcool (1 éq) est mis en solution dans éthanol (5 ml / mmol). On ajoute ensuite l'aldéhyde (1 éq.), ainsi qu'une goutte d'acide acétique. Le milieu réactionnel est

placé sous agitation et porté à reflux pendant une nuit. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne de silice ou par recristallisation sera réalisée si nécessaire.

Ligands L.B :

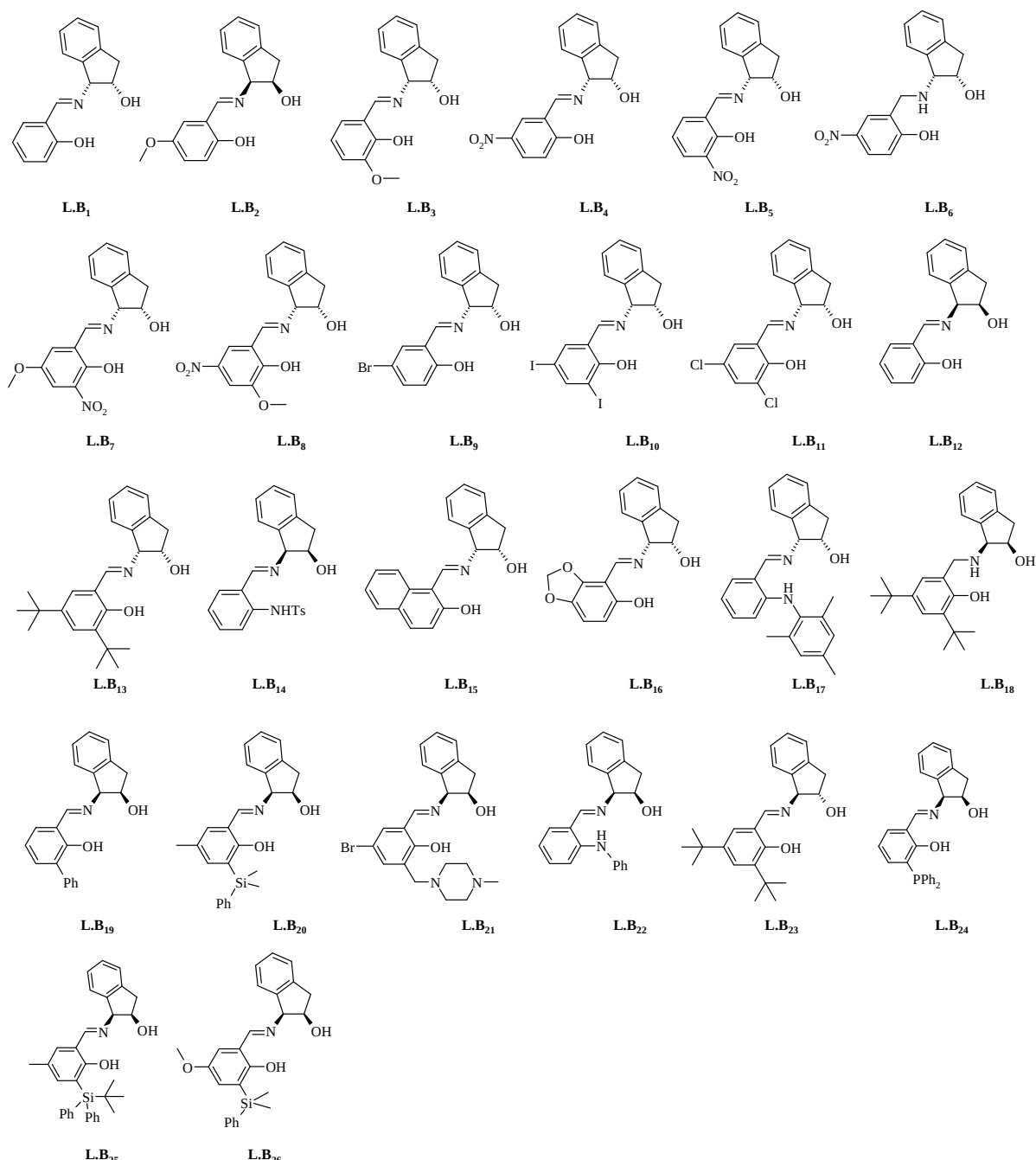


Figure 31: Liste des ligands hémisalens **L.B**.

(1R, 2S)-1-((E)-(2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₁:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 21.5, 14.1, 5.6 Hz, 5H), 6.94 – 6.79 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.13 (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 15.6, 5.8 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 166.22 (s), 161.77 (s), 142.45 (s), 141.58 (s), 132.79 (s), 132.26 (s), 128.48 (s), 127.10 (s), 125.56 (s), 125.13 (s), 119.23 (s), 118.62 (s), 117.12 (s), 74.48 (s).

(1S, 2R)-1-((E)-(2-hydroxy-5-methoxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₂:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.06 (s, 2H), 8.68 (s, 2H), 7.35 – 7.08 (m, 11H), 6.96 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.12 (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 2H), 2.94 (dd, *J* = 15.6, 5.9 Hz, 2H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 165.89 (s), 155.33 (s), 151.85 (s), 142.50 (s), 141.59 (s), 128.46 (s), 127.10 (s), 125.56 (s), 125.13 (s), 119.85 (s), 119.02 (s), 117.70 (s), 115.33 (s), 74.63 (d, *J* = 15.4 Hz), 56.01 (s).

(1R, 2S)-1-((E)-(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₃:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 7.38 – 7.16 (m, 5H), 7.03 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.35 (s, 1H), 3.13 (dd, *J* = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 15.7, 5.5 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 166.21 (s), 154.22 (s), 148.98 (s), 142.21 (s), 141.57 (s), 128.55 (s), 127.13 (s), 125.59 (s), 125.09 (s), 123.93 (s), 118.57 (s), 117.31 (s), 115.17 (s), 74.26 (s), 73.55 (s), 56.23 (s).

(1R, 2S)-1-((E)-(2-hydroxy-3-nitrobenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₅:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.85 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.21 (m, 4H), 6.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.20 (dd, *J* = 16.3, 5.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.3, 3.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 167.82 (s), 167.27 (s), 141.62 (d, *J* = 11.1 Hz), 133.32 (s), 129.29 (s), 127.42 (s), 125.92 (s), 125.06 (s), 119.34 (s), 110.63 (s), 72.70 (s), 68.28 (s).

(1R, 2S)-1-((2-hydroxy-5-nitrobenzyl) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₆:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 3H), 6.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 3H), 4.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.24 – 3.92 (m, 3H), 3.02 (dd, *J* = 16.0, 5.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 16.0, 2.6 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 170.02 (s), 141.77 (s), 141.17 (s), 135.99 (s), 128.47 (s), 126.84 (s), 126.15 – 125.29 (m), 125.29 – 124.72 (m), 124.43 (s), 117.13 (s), 70.84 (s), 64.22 (s), 47.69 (s).

(1R, 2S)-1-((E)-(2-hydroxy-5-methoxy-3-nitrobenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₇:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (dt, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 4H), 5.63 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.71 – 4.55 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 16.1, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 16.1, 4.0 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 166.16 (s), 159.78 (s), 146.42 (s), 141.70 (s), 140.02 (d, *J* = 17.1 Hz), 129.10 (s), 127.35 (s), 125.83 (s), 125.15 (s), 123.79 (s), 119.17 (d, *J* = 7.9 Hz), 73.29 (s), 70.08 (s), 56.69 (s).

(1R, 2S)-1-((E)-(2-hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₈:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.16 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.20 (dd, *J* = 16.3, 5.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 16.3, 1.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 173.50 (s), 167.18 (s), 152.44 (s), 141.66 (s), 139.38 (s), 132.59 (s), 129.27 (s), 127.41 (s), 126.31 (s), 125.92 (s), 124.98 (s), 105.91 (s), 72.53 (s), 68.11 (s), 55.95 (s).

(1R, 2S)-1-((E)-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₉:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.82 (d, *J* = 62.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.12 (m, 5H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 15.7, 5.5 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 165.10 (s), 161.81 (s), 142.03 (s), 141.61 (s), 135.37 (s), 134.14 (s), 128.60 (s), 127.15 (s), 125.61 (s), 125.13 (s), 120.69 (s), 119.94 (s), 108.89 (s), 74.36 (s), 74.04 (s).

(1R, 2S)-1-((E)-(2-hydroxy-3, 5-diiodobenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₁₀:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.08 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 16.1, 5.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 16.1, 3.6 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 168.72 (s), 165.41 (s), 149.59 (s), 141.93 (s), 141.60 (s), 140.26 (s), 129.07 (s), 127.34 (s), 125.81 (s), 125.09 (s), 117.50 (s), 96.24 (s), 74.47 (s), 73.25 (s), 69.68 (s).

(1R, 2S)-1-((E)-(3, 5-dichloro-2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₁₁:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 3.17 (dd, *J* = 16.1, 5.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 16.1, 4.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 165.57 (d, *J* = 18.9 Hz), 141.63 (s), 140.30 (s), 133.64 (s), 131.09 (s), 129.05 (s), 127.33 (s), 125.74 (d, *J* = 10.0 Hz), 125.08 (s), 116.95 (s), 116.64 (s), 73.23 (s), 69.90 (s).

(1R,2S)-1-((E)-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylidene)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol,

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 7.52 – 7.02 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.56 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 1H), 1.29 (s, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 167.34 (s), 158.74 (s), 142.52 (s), 141.57 (s), 139.62 (s), 136.17 (s), 128.46 (s), 126.99 (d, *J* = 18.4 Hz), 126.59 (s), 125.56 (s), 125.20 (s), 118.32 (s), 74.37 (d, *J* = 4.8 Hz), 34.99 (s), 34.29 (s), 31.78 (s), 29.73 (s).

N-(2-((E)-(((1S, 2R)-2-hydroxy-2, 3-dihydro-1H-inden-1-yl) imino) methyl) phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide, L.B₁₄:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.31 (dtt, *J* = 27.7, 19.6, 7.7 Hz, 4H), 5.36 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H), 3.53 – 2.93 (m, 1H), 2.24 (s, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 164.11 (s), 143.67 (s), 142.38 (s), 141.78 (s), 139.92 (s), 136.84 (s), 134.07 (s), 132.02 (s), 129.92 (s), 128.82 (s), 127.27 (s), 125.51 (d, *J* = 19.6 Hz), 123.06 (s), 121.34 (s), 117.75 (s), 75.64 (s), 74.86 (s), 21.36 (s).

1-((E)-(((1R, 2S)-2-hydroxy-2, 3-dihydro-1H-inden-1-yl) imino) methyl) naphthalen-2-ol, L.B₁₅:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 24.2, 13.6, 8.0 Hz, 6H), 6.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 16.2, 5.2 Hz, 1H), 3.02 – 2.79 (m, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 179.43 (s), 158.44 (s), 141.27 (d, J = 8.4 Hz), 137.94 (s), 135.11 (s), 129.37 (s), 128.80 (s), 128.41 (s), 127.70 (s), 127.28 (s), 126.69 (s), 125.65 (d, J = 20.3 Hz), 124.79 (s), 122.55 (s), 118.75 (s), 106.20 (s), 72.93 (s), 68.00 (s).

4-((E)-(((1R, 2S)-2-hydroxy-2, 3-dihydro-1H-inden-1-yl) imino) methyl) benzo[d] [1, 3] dioxol-5-ol, L.B₁₆:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.72 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.52 – 6.98 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 172.03 (s), 162.22 (s), 154.93 (s), 141.52 (d, J = 14.0 Hz), 138.19 (s), 128.64 (s), 127.19 (s), 125.70 (s), 124.81 (s), 109.10 (s), 107.94 (s), 101.50 (s), 100.03 (s), 73.38 (s), 69.55 (s).

(1R, 2S)-1-((E)-(2-(mesitylamino) benzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₁₇:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 – 6.98 (m, 7H), 6.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 2.98 – 2.72 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 4H), 1.87 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 135.21 (s), 129.22 (s), 128.07 (s), 126.90 (s), 125.38 (s), 124.90 (s), 115.61 (s), 20.95 (s), 18.51 (s), 18.19 (s).

(1S, 2R)-1-((3, 5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzyl) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₁₈:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.22 (dd, J = 35.9, 26.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.18 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 16.1, 4.9 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.25 (s, 2H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 155.02 (s), 143.16 (s), 141.30 (s), 139.87 (s), 135.05 (s), 127.78 (s), 126.73 (s), 125.39 (s), 124.56 (s), 123.69 (s), 123.01 (s), 122.12 (s), 70.68 (s), 64.45 (s), 51.30 (s), 34.91 (s), 34.22 (s), 32.02 (s), 29.99 (s).

(1S, 2R)-1-((E)-(3-(dimethyl (phenyl) silyl)-2-hydroxy-5-methylbenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₂₀:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.78 – 6.92 (m, 2H), 4.74 (dt, *J* = 16.0, 5.3 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 20.8, 16.0, 5.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 0.64 (s, 1H).

(1S, 2R)-1-((E)-(5-bromo-2-hydroxy-3-((4-methylpiperazin-1-yl) methyl) benzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₂₁:

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 7.50 (td, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.14 (m, 2H), 5.08 – 4.81 (m, 2H), 4.68 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 25.8, 15.0, 7.2 Hz, 2H), 3.42 – 2.90 (m, 3H), 2.69 (d, *J* = 37.0 Hz, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, MeOD)** δ 165.01 (s), 163.45 (s), 140.81 (d, *J* = 25.0 Hz), 136.98 (s), 133.98 (s), 128.85 (d, *J* = 45.8 Hz), 127.74 – 126.21 (m), 124.90 (d, *J* = 44.4 Hz), 119.29 (s), 107.68 (s), 97.45 (s), 74.29 (s), 73.02 (s), 62.12 (s), 54.47 (s), 53.69 (d, *J* = 44.7 Hz), 50.63 (d, *J* = 27.5 Hz), 43.09 (s), 38.90 (s), 14.33 (s).

(1S, 2S)-1-((E)-(3, 5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₂₃:

(Mp = 123°C); [α]₂₀ = +56.5 (c 1, EtOH). **¹H NMR (300 MHz, DMSO)** δ 13.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 13.7, 5.2 Hz, 3H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 15.4, 7.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 167.9 (s), 157.6 (s), 141.7 (s), 139.7 (d, *J* = 7.0 Hz), 135.6 (s), 127.95 (s), 126.7 (d, *J* = 10.8 Hz), 126.2 (s), 124.8 (s), 123.9 (s), 117.9 (s), 79.3 (d, *J* = 19.0 Hz), 56.1 (s), 34.6 (s), 33.9 (s), 31.3 (s), 29.3 (s). **IR ν (cm⁻¹):** 700 (s), 880 (w), 1100 (m), 1427 (m), 1630 (m, C=N), 2856 (br, OH). **MS (D-ESI; m/z):** 366.22 [M+1]⁺, (100%); 367.21 (25%). **HRMS:** *m/z* = 366.2427 (calcd for C₂₄H₃₂O₂N)

(1S, 2R)-1-((E)-(diphénylphosphine)-2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₂₄:

(Mp = 134°C); [α]₂₀ = -61 (c 1, EtOH). **¹H NMR (300 MHz, DMSO)** δ 8.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.07 – 7.58 (m, 6H), 7.33 (dd, *J* = 47.7, 27.4 Hz, 13H), 6.85 – 6.53 (m, 1H), 4.98 (dd, *J*

= 48.9, 2.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 172.7 (s), 166.6 (d, J = 32.4 Hz), 141.6 (d, J = 30.0 Hz), 140.6 (s), 139.3 (s), 137.1 (s), 135.1 (s), 133.9 (d, J = 23.0 Hz), 131.8 (s), 128.9 (dd, J = 27.5, 9.7 Hz), 127.4 (s), 125.9 (s), 125.1 (d, J = 15.6 Hz), 117.4 (s), 114.7 (s), 74.0 (s), 73.3 (s), 72.4 (s), 70.0 (s), 56.7 (s), 21.8 (s), 19.2 (s). **IR ν (cm⁻¹):** 525 (s), 680 (s), 760 (s), 1435 (s, C-P), 1637 (m, C=N), 2840 (br, OH). **MS (D-ESI; m/z):** 438.18 ([M+1]⁺, 20%); 454.13 (100%); 455.13 (26%); 322.21 (12%). **HRMS:** m/z = 438.1617 (calcd for C₂₈H₂₅O₂NP)

(1S, 2R)-1-((E)-(3-(tert-butyl)phenyl)silyl)-2-hydroxy-5-methylbenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₂₅:

(mp = 102°C); $[\alpha]_{20} = -47.8$ (c 1, EtOH). **¹H NMR (300 MHz, DMSO)** δ 8.67 (s, 1H), 7.57 – 7.32 (m, 12H), 7.29 – 7.12 (m, 4H), 6.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.83 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 15.7, 5.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 15.7, 5.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.12 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 166.4 (s), 164.9 (s), 142.0 (d, J = 22.5 Hz), 141.7 – 141.4 (m), 141.1 (s), 135.7 (d, J = 2.9 Hz), 135.2 (s), 134.3 (s), 129.0 (s), 128.0 (s), 127.6 (s), 126.6 (s), 125.9 (s), 125.2 (s), 124.5 (s), 121.7 (s), 117.5 (s), 73.7 (d, J = 19.7 Hz), 29.6 (s), 20.1 (s), 18.1 (s). **IR (cm⁻¹):** 610 (m), 760 (s), 1120 (m), 1425 (s, C-Si), 1633 (m, C=N), 2860 (br, OH). **MS (D-ESI; m/z):** 506.09 ([M+1]⁺, 100%); 507.07 (36%); 508.06 (10%); 428.24 (42%). **HRMS:** m/z = 506.2509 (calcd for C₃₃H₃₆O₂N₂Si)

(1S, 2R)-1-((E)-(3-(dimethyl (phenyl) silyl)-2-hydroxy-5-methoxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, L.B₂₆:

(Mp = 111°C); $[\alpha]_{20} = -52$ (c 1, EtOH). **¹H NMR (300 MHz, DMSO)** δ 13.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.69 – 6.59 (m, 12H), 5.22 (s, 1H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 15.5, 5.5 Hz, 1H), 0.52 (s, 6H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 166.0 (s), 160.2 (s), 151.0 (s), 141.9 (s), 141.2 (s), 137.8 (s), 133.8 (s), 129.0 (s), 128.0 (s), 127.7 (s), 126.7 (s), 125.8 (s), 125.1 (s), 124.7 (s), 117.6 (s), 116.3 (s), 74.0 (d, J = 7.1 Hz), 55.5 (s), 2.3 (s). **IR (cm⁻¹):** 610 (m), 760 (s), 1120 (m), 1425 (s, C-Si), 1633 (m, C=N), 2860 (br, OH). **MS (D-ESI; m/z):** 418.08 ([M+1]⁺, 20 %); 888.20 (100%); 889.17 (70%); 890.14 (35%); 208.19 (14%); 262.10 (13%); 340.15 (11%). **HRMS:** m/z = 418.1833 (calcd for C₂₅H₂₈O₃N₂Si)

 Ligands L.C :

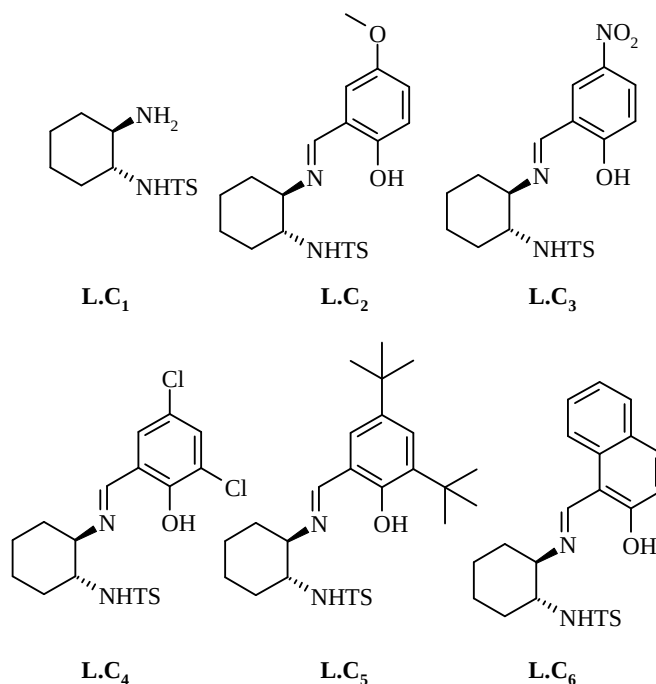


Figure 32: Liste des ligands hémisalens L.C.

N-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, L.C₁:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.57 (dd, J = 20.5, 10.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.21 (m, 4H), 1.75 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.19 – 0.83 (m, 4H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 142.67 (s), 139.83 (s), 129.91 (s), 126.84 (s), 60.65 (s), 54.42 (s), 34.31 (s), 32.44 (s), 24.87 (d, J = 27.5 Hz), 21.38 (s).

N-((1R,2R)-2-((E)-(2-hydroxy-5-methoxybenzylidene)amino)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, L.C₂:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 27.5, 8.2 Hz, 3H), 7.21 – 6.61 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.08 – 2.86 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.57 (dd, J = 51.5, 22.4 Hz, 5H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 165.30 (s), 154.92 (s), 151.85 (s), 142.26 (s), 140.00 (s), 129.65 (s), 126.27 (s), 119.06 (d, J =

31.9 Hz), 117.39 (s), 115.42 (s), 71.35 (s), 57.13 (s), 56.00 (s), 33.46 (d, $J = 53.0$ Hz), 24.29 (d, $J = 56.0$ Hz), 21.39 (s).

N-((1R,2R)-2-((E)-(2-hydroxy-5-nitrobenzylidene)amino)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, L.C₃:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 – 8.03 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.78 (dd, $J = 66.1, 22.5$ Hz, 5H), 1.26 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 174.32 (s), 165.82 (s), 142.38 (s), 139.63 (s), 135.88 (s), 131.17 (s), 129.70 (s), 129.32 (d, $J = 57.0$ Hz), 126.29 (s), 121.40 (s), 115.18 (s), 66.71 (s), 56.67 (s), 33.48 (s), 32.25 (s), 24.23 (d, $J = 35.7$ Hz), 21.27 (s).

N-((1R,2R)-2-((E)-(3,5-dichloro-2-hydroxybenzylidene)amino)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, L.C₄:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.17 (td, $J = 18.0, 8.9$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 1.55 (dd, $J = 26.9, 15.3$ Hz, 3H), 1.40 – 1.08 (m, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 164.73 (s), 159.74 (s), 142.17 (s), 139.81 (s), 132.30 (s), 130.26 (s), 129.54 (s), 126.18 (s), 123.13 (s), 119.67 (s), 118.64 (s), 68.59 (s), 56.99 (s), 33.28 (d, $J = 50.5$ Hz), 24.27 (d, $J = 52.6$ Hz), 21.32 (s).

Ligands L.D :

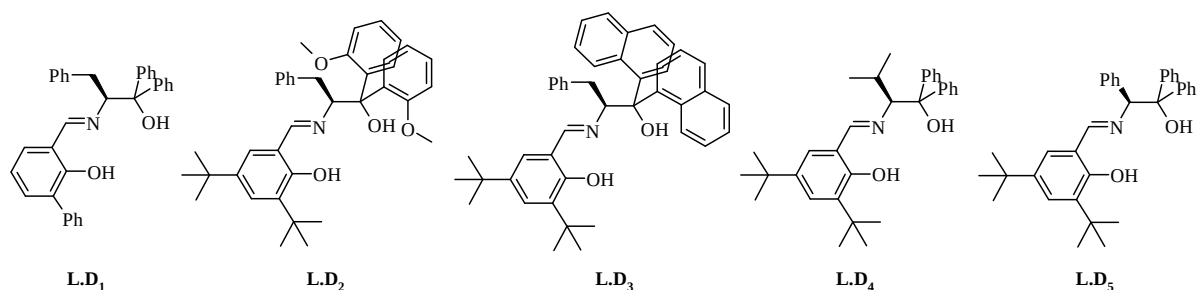


Figure 33: Liste des ligands hémisalens **L.D.**

(S, E)-2, 4-di-tert-butyl-6-(((1-hydroxy-1, 1-di (naphthalen-1-yl)-3-phenylpropan-2- yl) imino) methyl) phenol, L.D₃:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.81 (s, 20H), 8.32 (d, *J* = 29.3 Hz, 30H), 8.12 – 7.69 (m, 184H), 7.58 – 7.03 (m, 201H), 6.80 (s, 5H), 6.46 (s, 1H), 5.01 (s, 4H), 1.34 (s, 217H), 1.15 (s, 219H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 167.74 (s), 158.09 (s), 143.78 (d, *J* = 16.8 Hz), 139.51 (d, *J* = 18.5 Hz), 135.87 (s), 133.12 (d, *J* = 12.3 Hz), 132.18 (d, *J* = 13.7 Hz), 129.90 (s), 128.56 (d, *J* = 12.2 Hz), 127.72 (dd, *J* = 27.0, 19.1 Hz), 126.48 (s), 126.42 – 126.34 (m), 126.34 – 124.58 (m), 117.90 (s), 80.00 (s), 76.64 (s), 37.57 (s), 35.32 (s), 34.94 (s), 34.06 (s), 31.64 (s), 29.68 (s), 26.30 (s).

(S, E)-2, 4-di-tert-butyl-6-(((1-hydroxy-3-methyl-1, 1-diphenylbutan-2-yl) imino) methyl) phenol, L.D₄:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 17.4, 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.02 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 1.39 (s, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 167.63 (s), 158.87 (s), 146.94 (d, *J* = 14.7 Hz), 139.25 (s), 136.16 (s), 128.33 (s), 128.12 (d, *J* = 26.3 Hz), 127.07 (s), 126.60 (d, *J* = 14.8 Hz), 117.99 (s), 80.36 (s), 79.16 (s), 35.01 (s), 34.18 (s), 31.74 (s), 29.72 (s), 28.97 (s), 22.97 (s), 18.81 (s).

(S, E)-2, 4-di-tert-butyl-6-(((2-hydroxy-1, 2, 2-triphenylethyl) imino) methyl) phenol, L.D₅:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.65 (s, 3H), 8.66 (s, 2H), 7.83 – 7.03 (m, 54H), 6.00 (d, *J* = 115.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 29H), 1.24 (s, 28H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 168.40 (s), 157.82 (s), 146.31 (d, *J* = 24.3 Hz), 146.10 – 145.86 (m), 140.63 (s), 139.84 (s), 136.01 (s), 133.09 (s), 130.20 (d, *J* = 20.0 Hz), 128.99 (s), 127.78 (dd, *J* = 13.8, 10.8 Hz), 127.17 (d, *J* = 6.6 Hz), 126.99 – 125.78 (m), 118.46 (s), 80.12 (s), 78.61 (s), 35.03 (s), 34.20 (s), 31.72 (s), 29.77 (s).

I-3- Réduction asymétrique des cétones prochirales :

Dans un premier temps, les cétones sélectionnées sont réduites individuellement par un catalyseur énantiosélective à base de ruthénium et de la L-phenyl proline amide, ces deux derniers sont dissous dans l'eau (4 ml) sous atmosphère d'argon. Après une heure d'agitation à 30°C, le formiate de sodium (10 mmole) et la cétone (1 mmole) sont ajoutés à la solution aqueuse. A la fin de la réaction, l'alcool formé est séparé du catalyseur par extraction avec le

pentane ; la phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium (MgSO_4) et ensuite concentrée sous pression contrôlée.

I-4- Réduction asymétrique des cétones aliphatiques en une seule expérience :

Dans un tube de schlenk, $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ (0,075 mmole, 46,5mg) et le ligand chiral (0,15 mmole) sont dissout dans l'eau (4 ml). Après une heure d'agitation à 30°C, le formiate de sodium (10 mmole) et 0,5 mmole de chaque cétone sont additionnés à la solution aqueuse. A la fin de la réaction, le mélange d'alcools formé est extrait au pentane (3 x 8 ml), la phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium (MgSO_4) et concentrée sous pression contrôlée.

Références bibliographiques.

Réf 1:

- (a) D. Enders, *Chemtech.*, **1981**, 504.
(b) D. Voet, J.G. Voet, *Biochimie.*, De Boeck Université, Bruxelles, **1998**.

Réf 2:

H.S. Nelson, G. Bensch, W.W. Pleskow, R. Disantostefano, S. DeGraw, D.S. Reasner, T.E. Rollins, P.D. Rubin, *J. Allergy. Clin. Immun.*, **1998**, 102, 943.

Réf 3:

P.F. White, J. Ham, W.L. Way, A.J. Trevor, *Anesthesiology.*, **1980**, 52, 231.

Réf 4 :

- (a) W.G. McBride, *Lancet.*, **1961**, 2, 1358.
(b) W. Lenz, *Deutsche Medizinische Wochenschrift.*, **1961**, 86, 2555.
(c) M. Rouhi, *Chem. Eng. News.*, **2005**, 83, 3.

Réf 5:

A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby Eds. *Chirality in Industry II*, Wiley, Chichester, **1997**.

Réf 6:

- (a) H.B. Kagan, J.C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1978**, 10, 175.
(b) J.D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, vol. 1-3, 5, Academic, New York, **1983-1985**.
(c) J.A. Gladysz, J. Michl, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 739.

Réf 7:

E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto Eds., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**.

Réf 8:

E. Fogassy, M. Nógrádi, D. Kozma, G. Egri, E. Pálovics, V. Kiss, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 3011.

Réf 9:

S. Erb, *Pharma thchnology.*, **2006**:

<http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Active+ingredients/Single-Enantiomer-Drugs-Poised-for-Further-Market-/ArticleStandard/Article/detail/385859>

Réf 10:

- (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1998**.
(b) T. J. Collins, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 782-790.
(c) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science.*, **2002**, 297, 807-810.
(d) R. A. Sheldon, I. Arends, & Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis* (Wiley-VCH, **2007**).

Réf 11:

E. J. Corey, C-J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1986-2012.

Réf 12:

M. A-T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 4412-4416.

Réf 13:

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

Réf 14:

- (a) U.S. Racherla, H.C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 401-404.

(b) M. Hatano, T. Mizuno, K. Ishihara, *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 4417-4424.

Réf 15:

J. K. Whitesell, S. W. Felman, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 755-756.

Réf 16:

- (a) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 469-470.
- (b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7925-7926.
- (c) T. Korenaga, F. Kobayashi, K. Nomura, S. Nagao, T. Sakai, *J. Fluor. Chem.*, **2007**, 128, 1153-1157.
- (d) V. Santhi, J. R. Madhusudana, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2000**, 11, 3553-3560.
- (e) T. F. Yang, C. H. Shen, C. T. Hsu, L. H. Chen, C. H. Chuang, *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 8734-8738.

Réf 17:

- (a) V. Gnanadesikan, E. Corey, *Org. Lett.*, **2006**, 4943-4945.
- (b) Z. Gang, Q. Hu, E. Corey, *Org. Lett.*, **2003**, 3979-3982.

Réf 18:

G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 785.

Réf 19:

W.S. Knowles, M.J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1968**, 1445-1446.

Réf 20:

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

Réf 21:

- (a) O. Tissot, M. Gouygou, F. Dallemer, J-C. Daran, G.G.A. Balavoine, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 2385.
- (b) T.P. Dang, J-C. Poulin, H.B. Kagan, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 91, 105.
- (c) J.J. Brunet, H. Hajouji, J.C. Ndjanga, D. Neibecker, *J. Mol. Catal.*, **1992**, 72, 121.

Réf 22:

R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**, pp. 1-93.

Réf 23:

W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2567-2568.

Réf 24:

H.B. Kagan, *L'actualité chimique.*, **2003**, 10-14, p13.

Réf 25:

H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6429-6433.

Réf 26:

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

Réf 27:

R. Noyori, T. Okhuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5856-5858.

Réf 28:

T. Ohkuma, H. Oaka, S. Hashiguchi, T. Ikaraya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2675-2676.

Réf 29:

R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 40-73.

Réf 30:

(a) J-H. Xie, S. Liu, X-H. Huo, X. Cheng, H-F. Duan, B-M. Fan, L-X. Wang, Q-L. Zhou, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2967.

(b) J. Le, B. Pagenkopf, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4177-4180.

(c) D. Cuervo, M. Gamasa, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 425- 432.

Réf 31:

(a) G-J. Deng, Q-H. Fan, X-M. Chen, G-H. Liu, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2003**, 193, 21–25.

(b) A. Deshmukh, A. Kinage, R. Kumar, R. Meijboom, *Polyhedron.*, **2010**, 29, 3262–3268.

(c) L-T. Chai, W-W. Wang, Q-R. Wang, F-G. Tao, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2007**, 270, 83–88.

(d) M. Takahashi, A. Tsuji, M. Chiba, S. Itsuno, *Reactive & Functional Polymers.*, **2005**, 65, 1–8. (e) F. Hoxha, B. Schimmoeller, Z. Cakl, A. Urakawa, T. Mallat, S. E. Pratsinis, A. Baiker, *J. Cat.*, **2010**, 271, 115–124.

Réf 32:

S. Itsuno, M. Chiba, M. Takahashi, Y. Arakawa, N. Haraguchi, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 487–494.

Réf 33:

C. Salluzo, R. Ter Halle, F. Touchard, F. Fache, E. Schulz, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 603, 30-39.

Réf 34:

J. Wang, R. Qin, H. Fu, J. Chen, J. Feng, H. Chen, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2007**, 18, 847–851.

Réf 35:

M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1999**, 10, 2045.

Réf 36:

H. Guo, D. Liu, N-A. Butt, Y. Liu, W. Zhang, *Tetrahedron.*, **2012**, 68, 3295-3299.

Réf 37:

J. E. D. Martins, D. J. Morris, M. Wills, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 688–692.

Réf 38:

X. Tao, W. Li, X. Ma, X. Li, W. Fan, X. Xie, T. Ayad, V-R. Vidal, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 612–616.

Réf 39:

M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1999**, 10, 2045-2061.

Réf 40:

R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 2, 97-102.

Réf 41:

(a) H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1925**, 444, 221.

(b) A. Verley, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1925**, 37, 537; (c) W. Pondorf, *Angew. Chem.*, **1926**, 39, 138.

Réf 42:

S. Zeror, J. Collin, L- A. Zouioueche, *Inorg. Chim. Acta.*, **2009**, 362, 2402-2406.

Réf 43:

J. Bäckvall, R. Chowdhury, *J. Chem. Soc, Chem. Comm.*, **1991**, 1063-1064.

Réf 44:

A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2521-2522.

Réf 45:

(a) J. S. M. Samec, J-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 237-248.

(b) T. Koike, T. Ikariya, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 37-41.

Réf 46:

X. Zhou, X. Wu, B. Yang, J. Xiao, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2012**, *357*, 133–140.

Réf 47:

S. Galdiani, L. Pinna, G. Delou, S. Martin, G. Zassinivichi, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1990**, *1*, 621-634.

Réf 48:

S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7562-7563.

Réf 49:

J. Cossy, F. Eustache, P. Dalko, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5005-5007.

Réf 50:

D. Sterk, M. Stephan, B. Mohar, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 535-537.

Réf 51:

W. He, B-L, Zhang, R. Jiang, P. Liu, X-L. Sun, S-Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5367–5370.

Réf 52:

(a) Z. Dalicsek, F. Pollreisz, Gomory, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3243.

(b) J. K. Park, H. G. Lee, C. Bolm, B. M. Kim, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 945.

(c) L. Zu, H. Li, J. Wang, X. Yu, W. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5131.

(d) J. Bayardon, D. Sinou, O. Holczknecht, L. Mercs, G. Pozzi, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2005**, *16*, 2319–2327.

Réf 53:

I. T. Hovrath, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 641-650.

Réf 54:

D. Maillard, G. Pozzi, S. Quici, D. Sinou, *Tetrahedron.*, **2002**, *58*, 3971-3976.

Réf 55:

J. W. Faller, A. R. Lavoie, *Organometallics.*, **2001**, *20*, 5245-5247.

Réf 56:

P. Pelagatti, M. Carcelli, F. Calbiani, C. Cassi, L. Elviri, C. Pelizzi, U. Rizzotti, D. Rogolino, *Organometallics.*, **2005**, *24*, 5836-5844.

Réf 57:

A. Patti, S. Pedotti, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2003**, *14*, 597–602.

Réf 58:

M. S. Ibn Elalami, A. A. Dahdouh, A. Ibn Mansour, M. A. ElAmrani, I. Suisse, A. Mortreux, F. Agbossou-Niedercorn, *C. R. Chim.*, **2009**, *12*, 1253–1258.

Réf 59:

C. Christopher, P. Thoniyot, F. Cappuccio, J. Verhagen, B. Gallagher, B. Singaram, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 1301-1307.

Réf 60:

(a) P. Gamez, F. Fache, P. Mageny, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6897-6900.

(b) C. Maillet, T. Praveen, P. Janvier, S. Minguet, M. Evain, C. Saluzzo, M-L. Tommasino, B. Bujoli, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8191-8196.

Réf 61:

H.Y. Rhyoo, H-J. Park, Y.Y. Cheng, *Chem. Commun.*, **2001**, 2064-2065.

Réf 62:

M. Yamakawa, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2818-2821.

Réf 63:

T. Sammakia, E. L. Stangeland, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6104.

Réf 64:

(a) Y. Ma, H. Liu, L. Chen, X. Cui, J. Zhu, J. Deng, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2103.

(b) T. Thorpe, J. Blacker, S-M. Brown, C. Bubert, J. Crosby, S. Fitzjohn, J-P. Muxworthy, J-M-J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4041-4043.

Réf 65:

X. Wu, X. Li, W. Hems, F. King, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1818.

Réf 66:

(a) X. Wu, X. Li, F. King, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3407.

(b) X. Wu, C. Wang, J. Xiao, *Platinum Metals Rev.*, **2010**, 54, 3-19.

Réf 67:

A. Corma, M. Iglesias, C. Del Pino, F. Sanchez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 1253-1255.

Réf 68:

(a) P. N. Liu, M. Gu, Y. Feiw, Q. Tu, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 169-172.

(b) X. Li, X. Wu, W. Chen, F. E. Hancock, F. King, J. Xiao, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3321-3324.

(c) A. C. Norma, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2228-2231.

(d) J. Liu, Y. Zhou, Y. Wu, X. Li, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 832-837.

Réf 69:

W. Shan, F. Meng, Y. Wu, F. Mao, X. Li, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 1687-1690.

Réf 70:

Y. Wu, C. Lu, W. Shan, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 584-587.

Réf 71:

(a) E. Fuglseth, E. Sundby, B-H. Hoff, *J. Fluorine Chem.*, **2009**, 130, 600-603.

(b) S-V. Slung, T-A. Krakeli, T-H-K. Thvedt, E. Fuglseth, E. Sundby, B-H. Hoff, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 5642-5650.

Réf 72:

(a) P. Pelagatti, M. Carcelli, F. Calgiani, C. Cassi, L. Elviri, C. Pelizzi, U. Rizotti, D. Rogolino, *Organometallics*, **2005**, 24, 5836-5844.

(b) K. Ahlford, H. Adolfsson, *Catal. Commun.*, **2011**, 12, 1118–1121.

Réf 73:

H.Y. Rhyoo, H-J. Park, Y.Y. Cheng, *Chem. Commun.*, **2001**, 2064-2065.

Réf 74:

H.Y. Rhyoo, H-J. Park, W. H. Suh, Y.Y. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 269-272.

Réf 75:

S. Zeror, J. Collin, J-C Fiaud, L. A- Zouioueche, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, 256, 85-89.

Réf 76:

(a) D. E. Ash, P. J. Goodhart, G. H. Reed, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1984**, 228, 31.

(b) K. Nakamura, S-I. Kondo, N. Nakajima, A. Ohno, *Tetrahedron.*, **1995**, 51, 687-694.

(c) N. W. Fadnavis, S. K. Vadivel, U. T. Bhalerao, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1997**, 8, 2355-2359.

Réf 77:

S. Zeror, J. Collin, J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouioueche, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2010**, 21, 1211–1215.

Réf 78:

(a) X. Wu, X. Li, M. McConville, O. Saidi, J. Xiao, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 247, 153–158.

(b) C. Christopher, P. Thoniyot, F. Cappuccio, J. Verhagen, B. Gallagher, B. Singaram, *Tetrahedron : Asymmetry.*, **2006**, 17, 1301-1307.

Réf 79:

(a) S-H. Krake, S-C. Bergmeier, *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 7337-7360.

(b) Stephen C. Bergmeier, *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 2561-2576.

(c) S-S. Chimni, N. Bala, V-A. Dixit, P-V. Bharatam, *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 3042–3049.

Réf 80:

E. Alza, A. Bastero, S. Jansata, M-A. Pericàs, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2008**, 19, 374–378.

Réf 81:

J. Mao, B. Wan, F. Wu, S. Lu, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7341–7344.

Réf 82:

(a) T. Satyanaranayana, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 737–748.

(b) C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. A. G. N. Montalbetti, R. F. W. Jackson, *J.Org. Chem.*, **1998**, 63, 5312–5313.

(c) I. Chataigner, C. Gennari, S. Onger, U. Piarulli, S. Ceccarelli, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 73, 2628–2634.

(d) A. Duursma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 5773–5778.

(e) A. T. Axtell, J. Klosin, K. A. Abboud, *Organometallics.*, **2006**, 25, 5003 – 5009.

(f) K. Ding, H. Du, Y. Yuan, J. Long, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 2872.

Réf 83:

R. H. Crabtree, *Chem. Comm.*, **1999**, 1611.

Réf 84:

C. Wolf, P.A. Hawes, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2727.

Réf 85:

D. Hobuß, A. Baro, S. Laschat, W. Frey, *Tetrahedron.*, **2008**, 64, 1635-1640.

Réf 86:

S. Zeror, « Réduction énantiosélectives de cétones par catalyse avec des complexes de lanthanides, de ruthénium et *Saccharomyces cerevisiae* », thèse **2007**, université d'Annaba.

Réf 87:

S. Zeror, J. Collin, J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouiouche, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 197-204.

Réf 88:

X. Fernandez., S. Kerverdo., E. Dunach., L.L. Cuvelier, *L'actualité chimique.*, **2002**, 4-13.

Réf 89:

- (a) C. Zheng, V-T. Pham, R-S. Phillips., *Catal Today*, **1994**, 22, 607-620.
- (b) J. Kim, B. Singaram., *Tetrahedron Lett*, **2006**, 47, 3901-3903.
- (c) H. Korbekandi, P. Mather, J. Gardiner, G. Stephens., *Enzyme and Microbial Technology*, **2008**, 42, 308-314.

Réf 90:

- (a) N. Vriamont, B. Govaerts, P. Grenouillet, C. De Bellefon, O. Riant, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 6267– 6278.
- (b) M. Merabet-Khelassi, N. Vriamont, L. Aribi-Zouiouche, O. Riant, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2011**, 22, 1790-1796.

Réf 91:

- (a) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, Asymmetric Hydrogenation. *Catalytic Asymmetric Synthesis* 2nd edition; Ojima, I. Ed.; Wiley; New York, **2000**, 1-110.
- (b) H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Applied Catalysis A: General.*, **2001**, 221, 119-143.
- (c) P. T. Anastas, *Water as a Green Solvent*, Li C.-J. Eds; John Wiley & Sons, **2010**.
- (d) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3029.
- (e) J. Matsuo, Y. Hattori, M. Hashizume, H. Ishibashi, *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 6062-6069.
- (f) K. Yasuhiro, M. Yudai, H. Katsuhiro, S. Mikiko, K. Izumi, *Chem. Lett.*, **2009**, 38, 722.

Réf 92:

- (a) X. Wu, X. Li, W. Hems, F. King, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1818-1821.
- (b) Norma A. Cortez et coll, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8515-8518.
- (c) Norma A. Cortez et coll, *Tetrahedron Lett*, **2007**, 48, 4335-4338.
- (d) Y. Wu, C. Lu, W. Shan, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2009**, 20, 584–587.
- (e) Norma A. Cortez et coll, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2228-2231.
- (f) Andersson, P. G.; Munslow, I. J. *Modern Reduction Methods*; Ed Wiley, 2007.

Réf 93:

A. S. Y. Yim, M. Wills, *Tetrahedron.*, **2005**, 61, 7994–8004.

Réf 94:

- (a) X. Wu, X. Li, M. McConville, O. Saidi, J. Xiao, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, 247, 135-158.
- (b) E. Alza, A. Bastero, S. Jansata, M-A. Pericasa, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2008**, 19, 374–378.

Réf 95:

X.Gao, H. B. Kagan, *Chirality.*, **1998**, 10, 120 – 124.

Réf 96:

- (a) J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S-I. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Commun.*, **1996**, 233.
- (b) M. Palmer, T. Walsgrove, M. Wills, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5226.

Réf 97:

Y-Q.Fu, Z-C.Li, L-N.Dang, J-C.Tao, S-H.Zhang, M-S.Tang, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2006**, 17, 3351-3357.

Réf 98:

M. Boukachabia, S. Zeror, J. Collin, J-C. Fiaud, L-A. Zouioueche, *Tetrahedron Letters.*, **2011**, 52, 1485–1489

Réf 99:

R. Abdallah, P. Grenouillet, N. Vriamont, O. Riant, C. De Bellefon, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **2010**, 13.

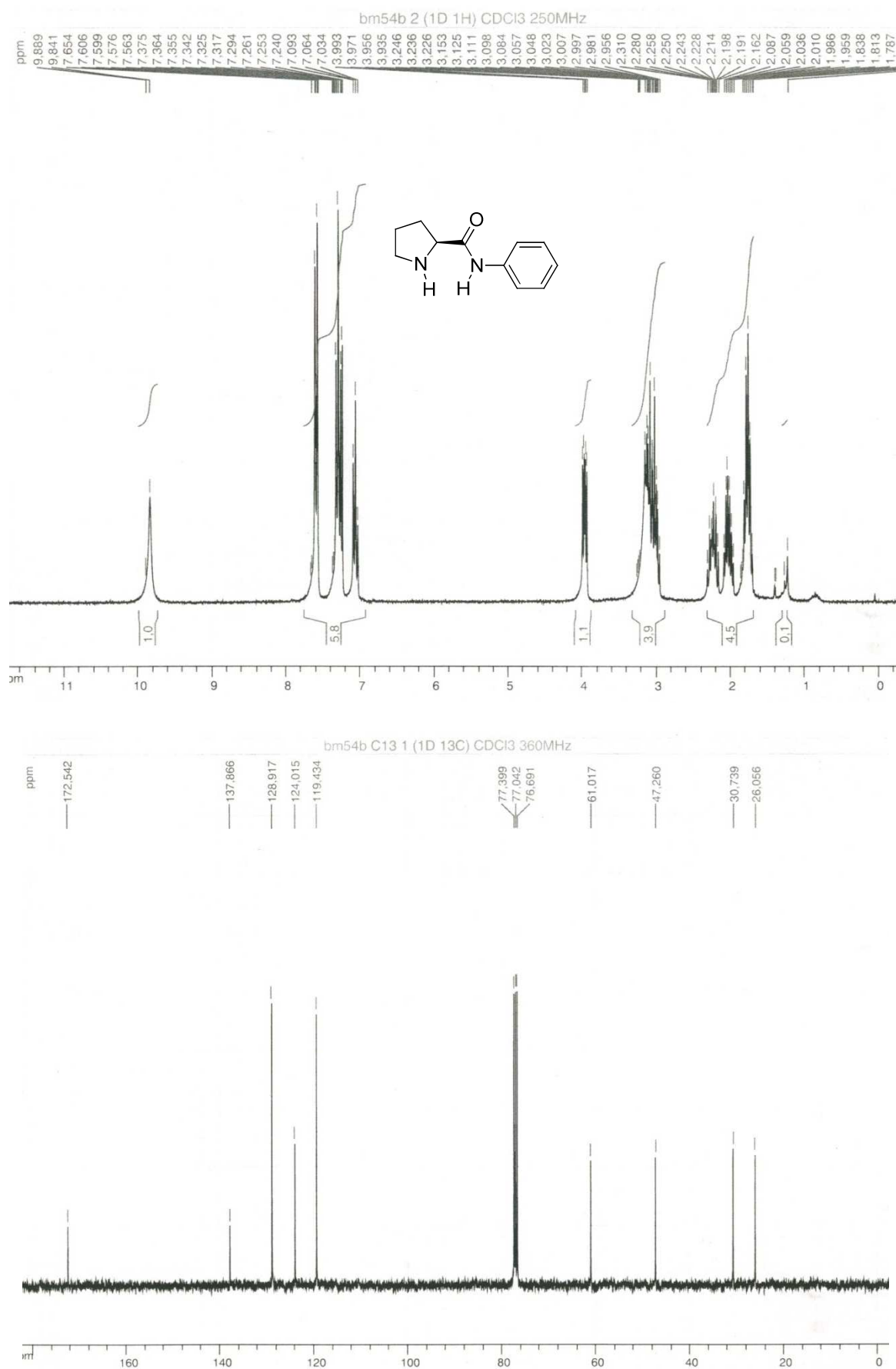
Réf 100:

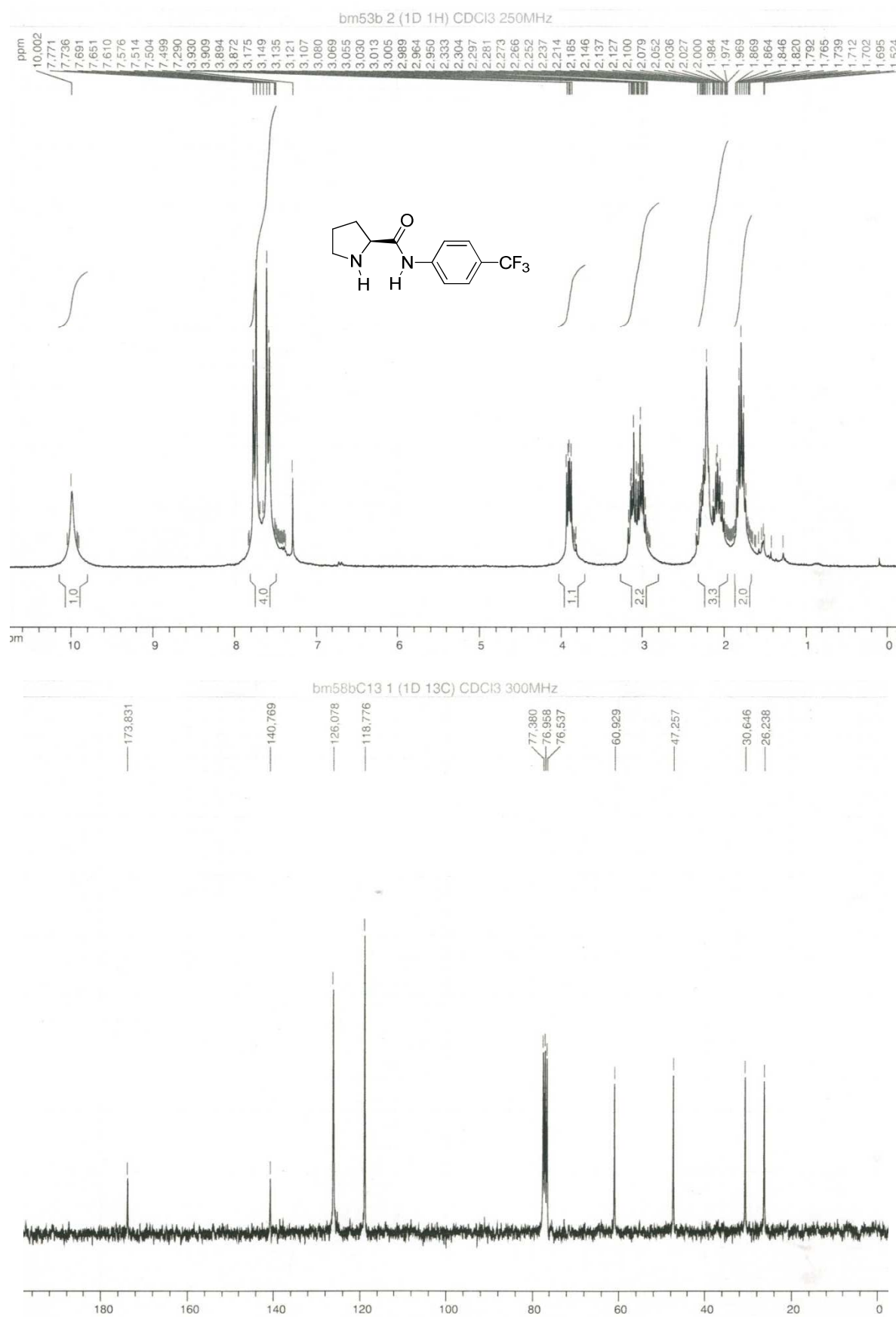
A-N. Thadani, Y. Huang, V-H. Rawal, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3873-3876.

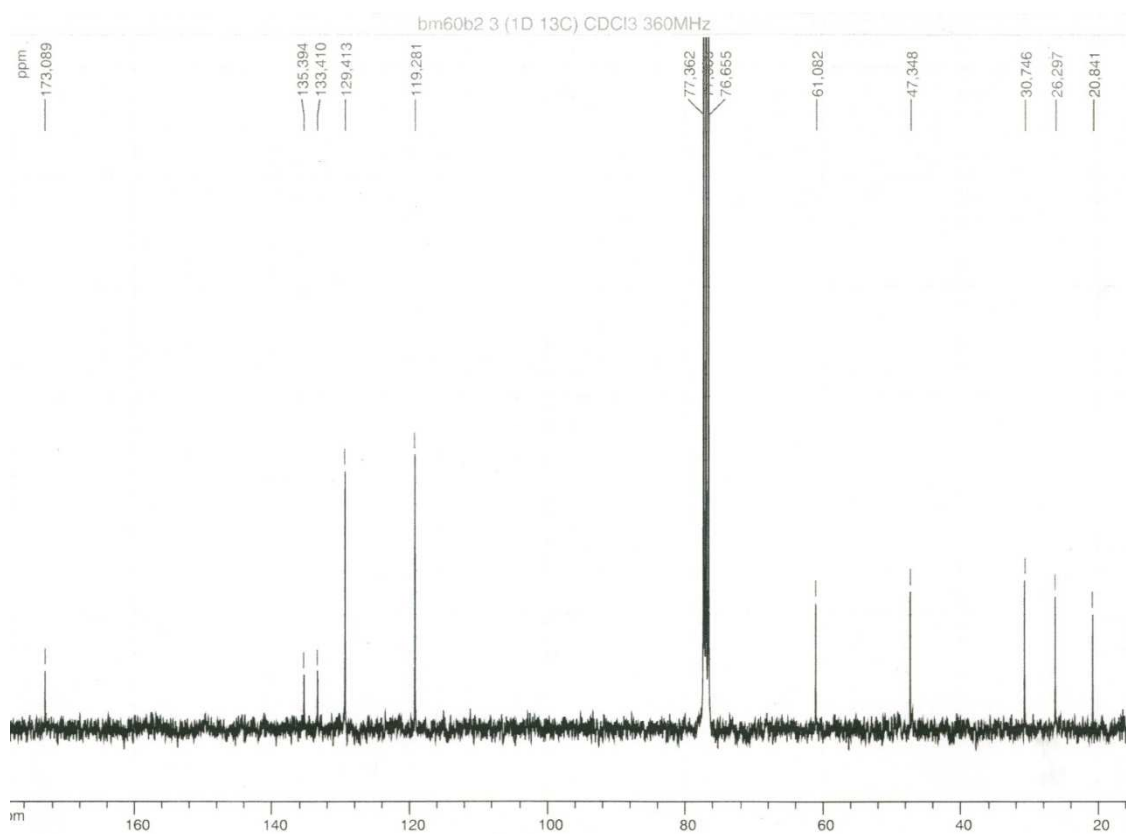
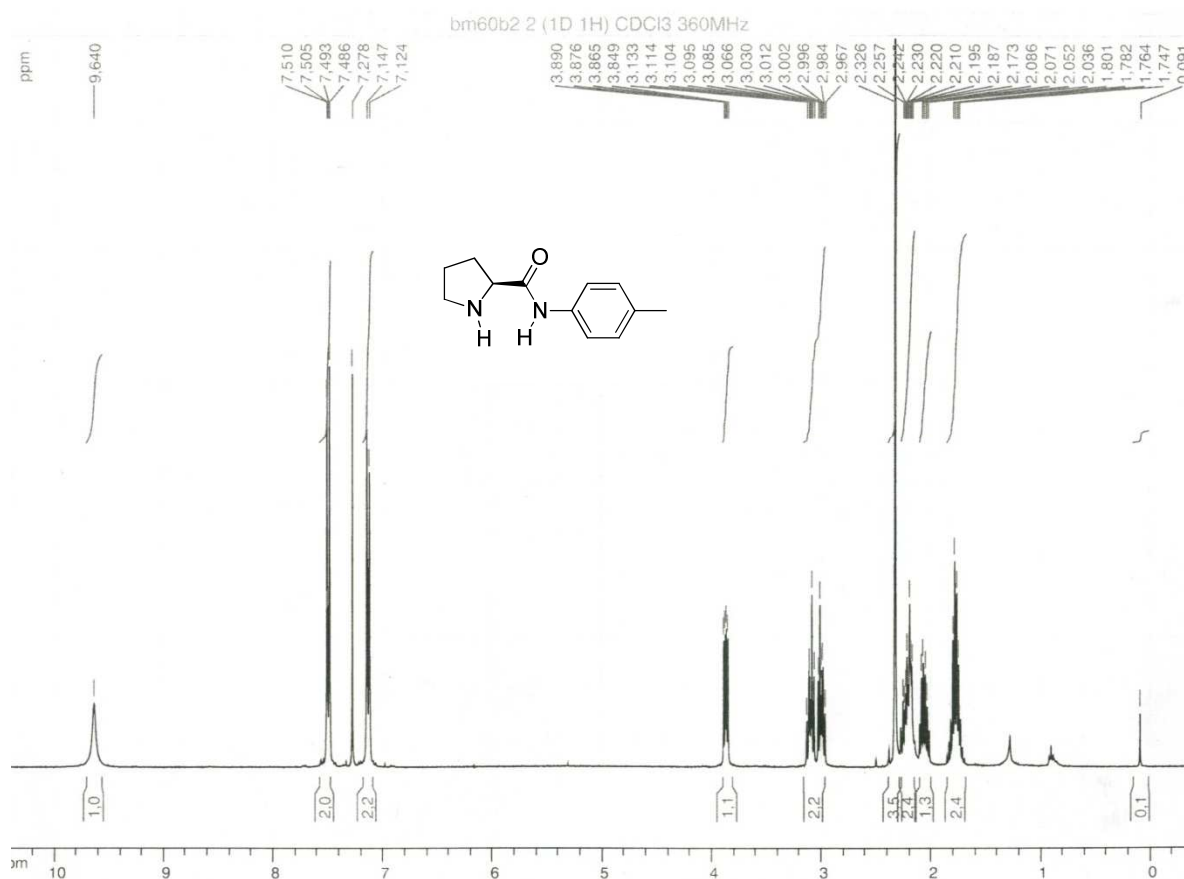
Annexe.

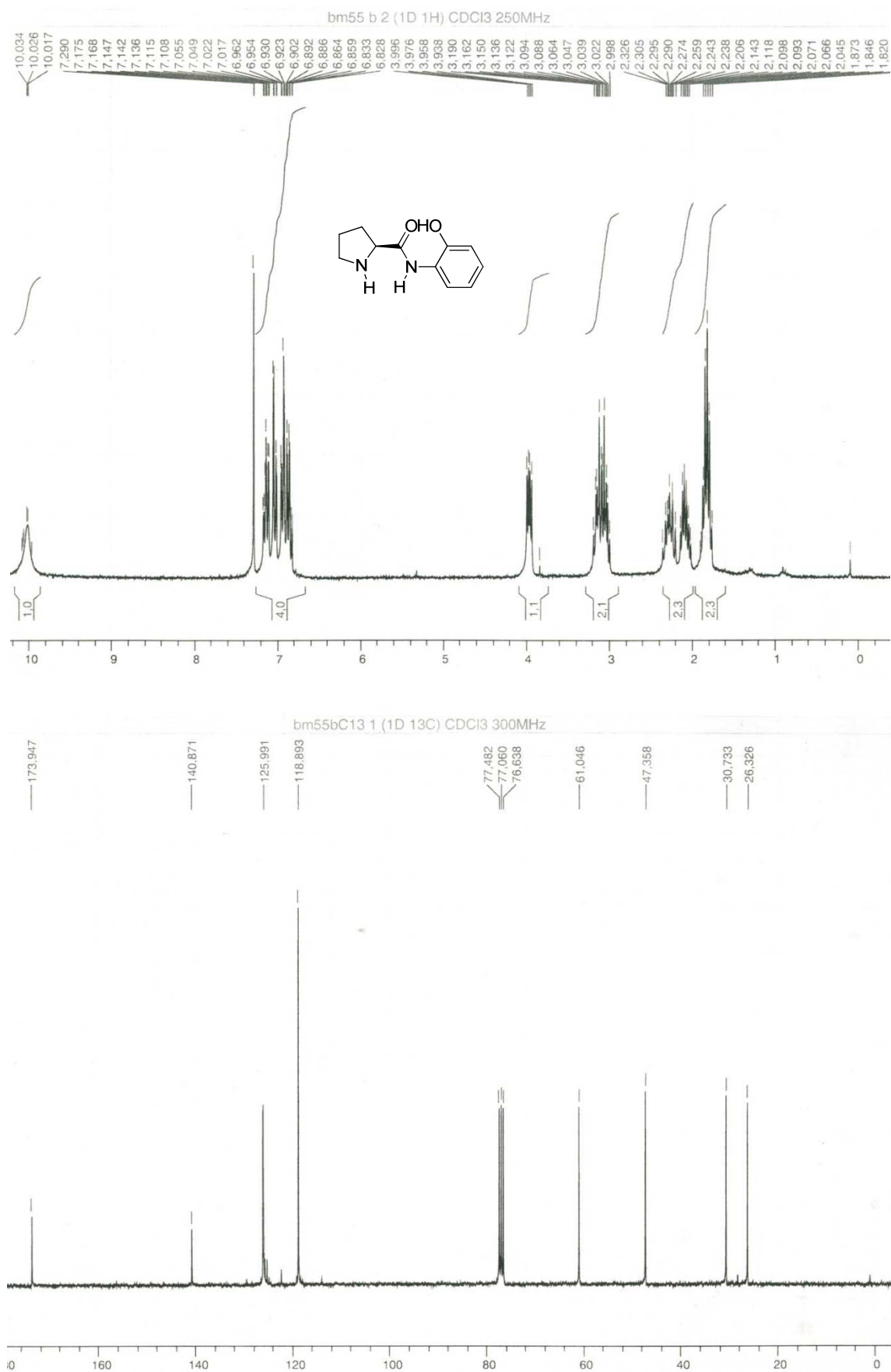
Annexe :

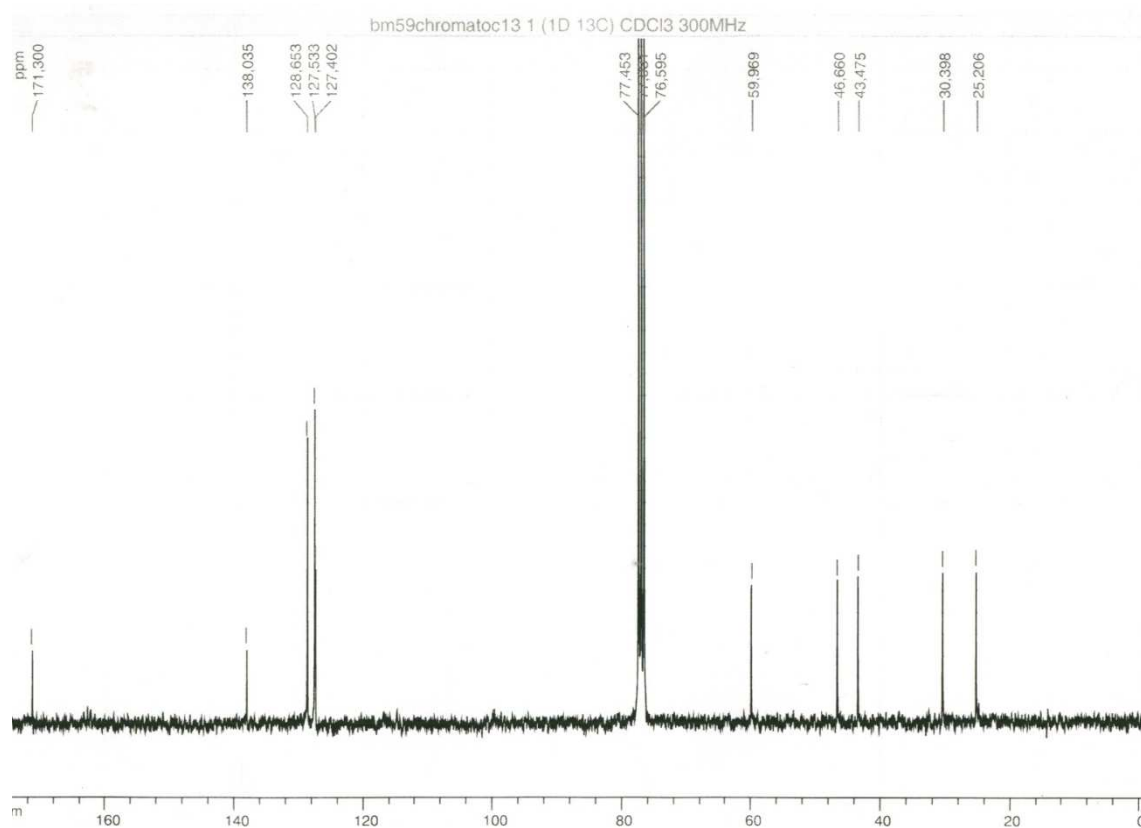
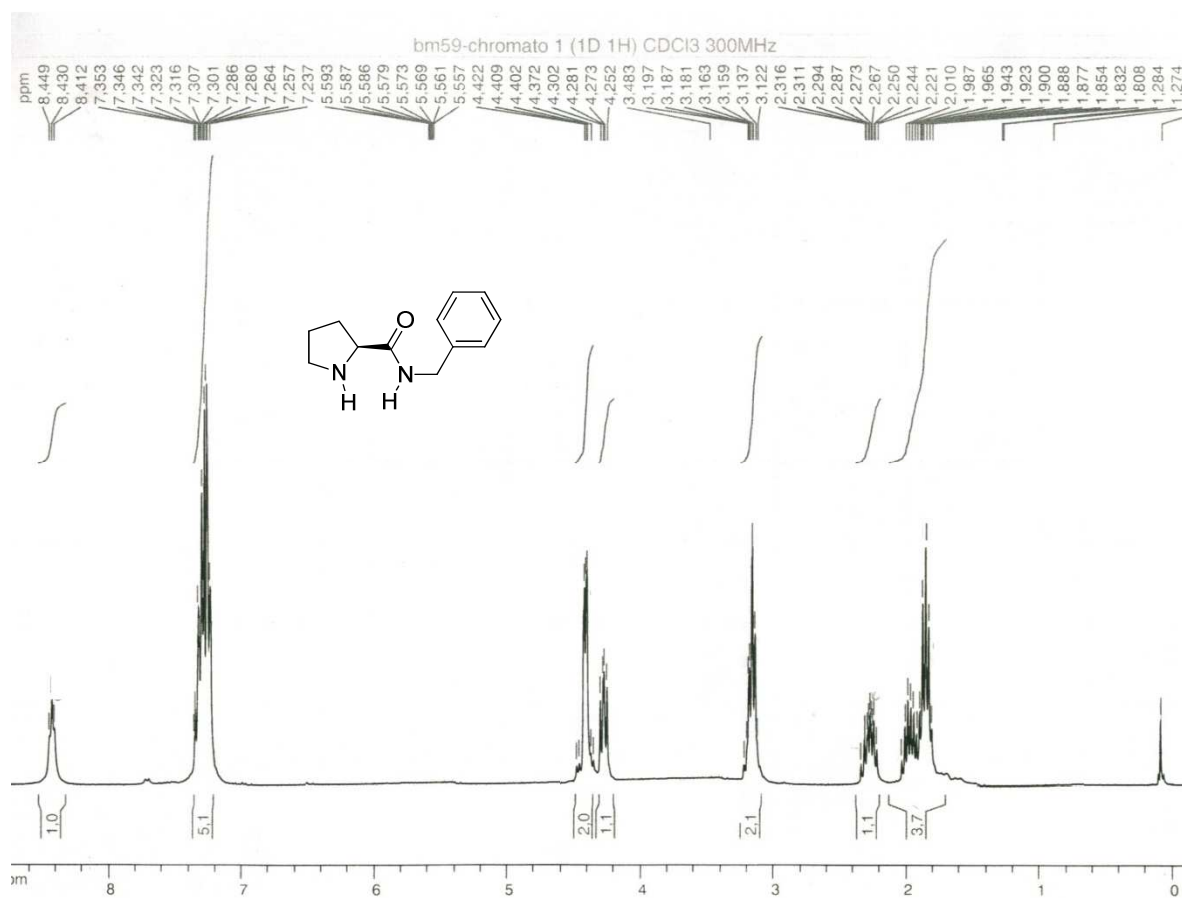
Spectres des ligands chiraux.

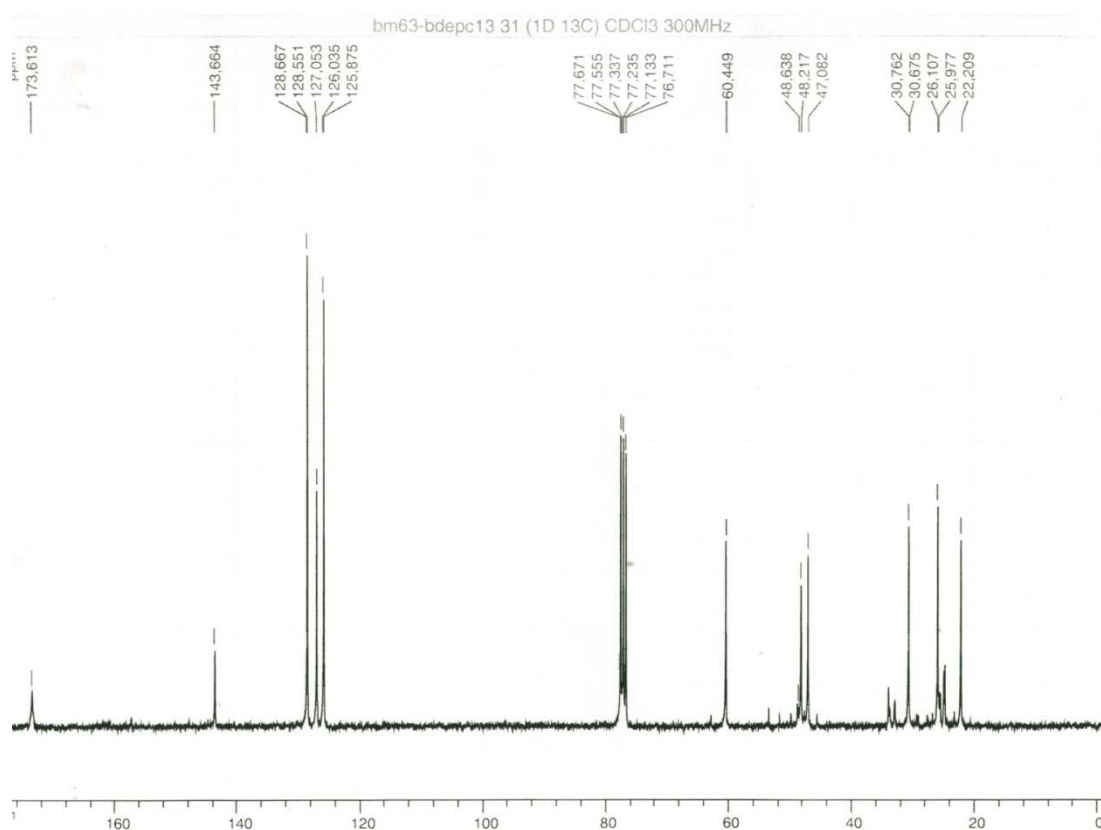
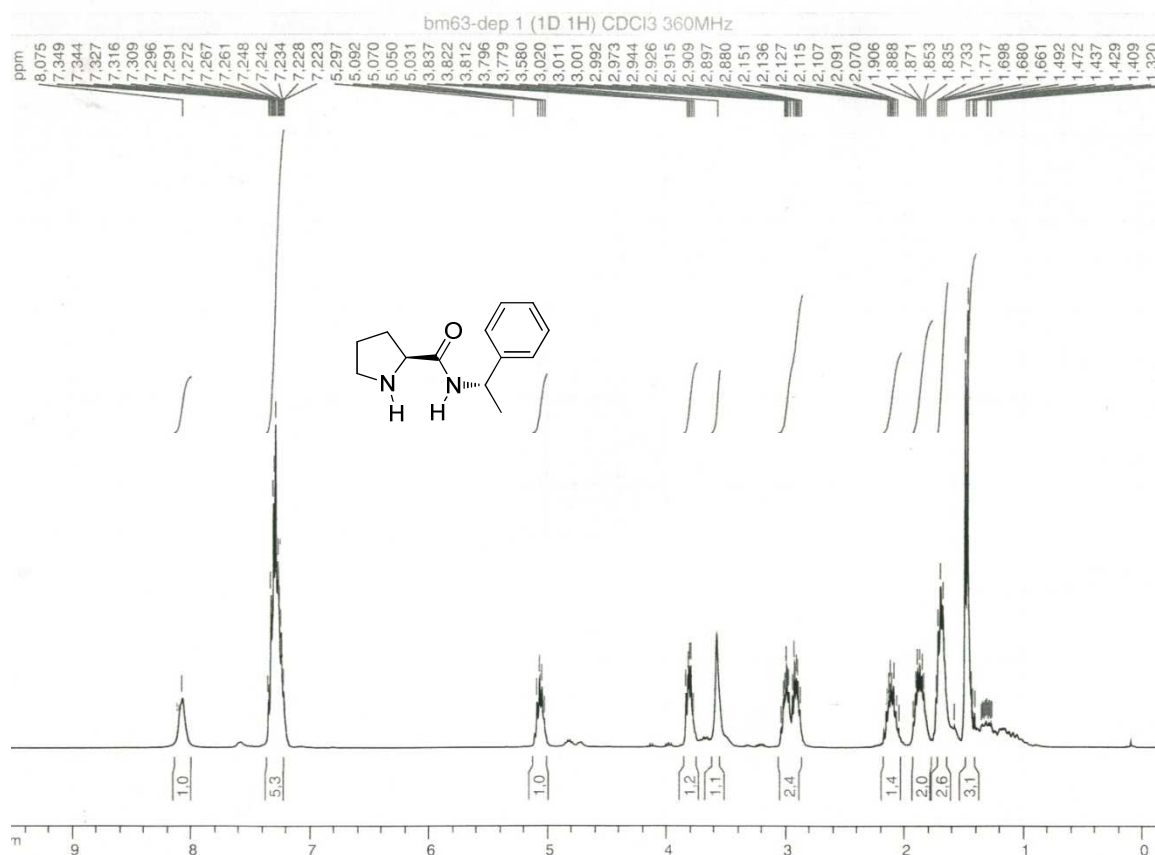
✓ (S)-N-phenylpyrrolidine-2-carboxamide, **L.A₁**

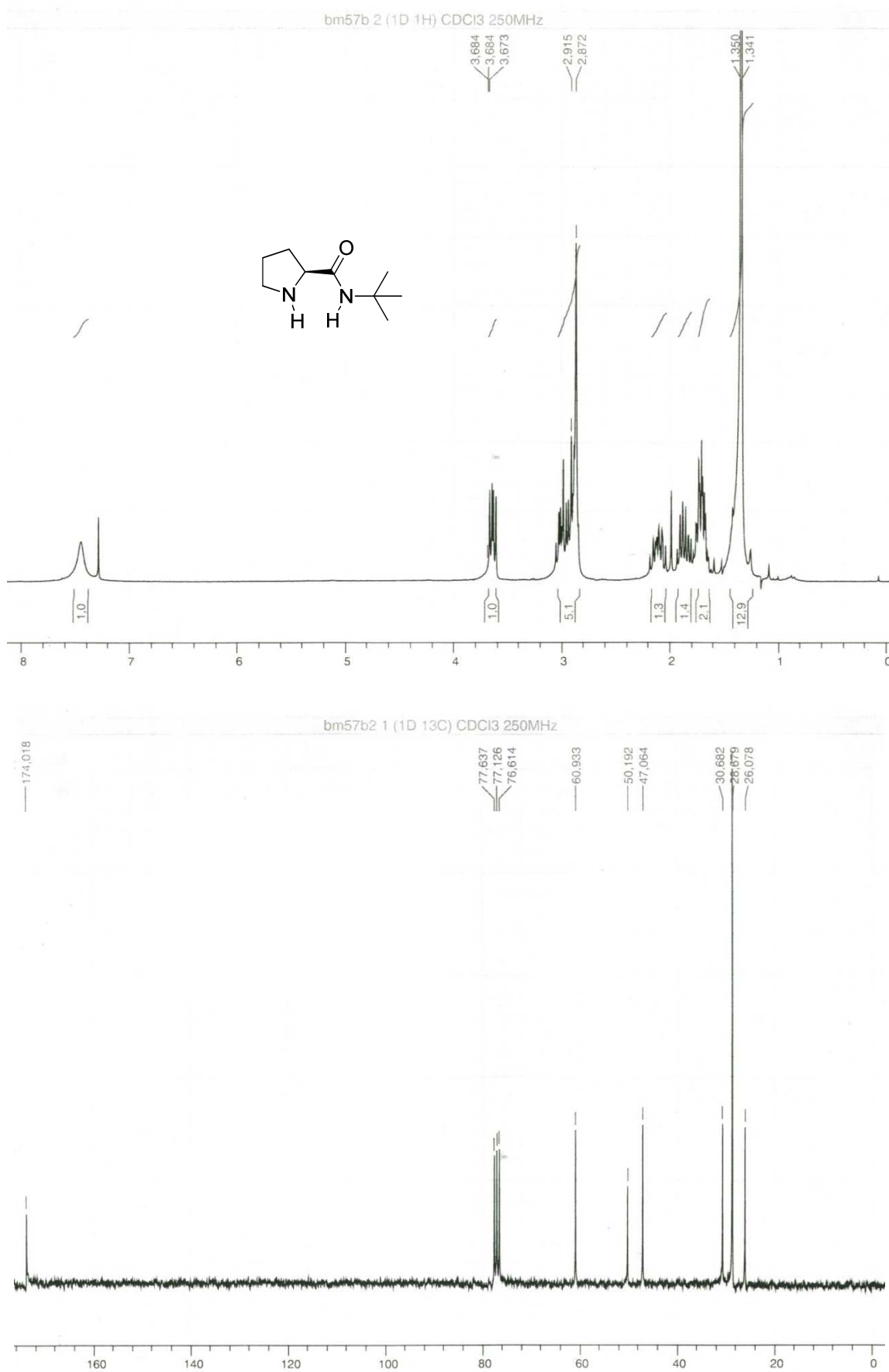
✓ (S)-N-(4-(trifluoromethyl) phenyl) pyrrolidine-2-carboxamide, **L.A₂**

✓ (S)-N-(p-tolyl)pyrrolidine-2-carboxamide, **L.A₄**

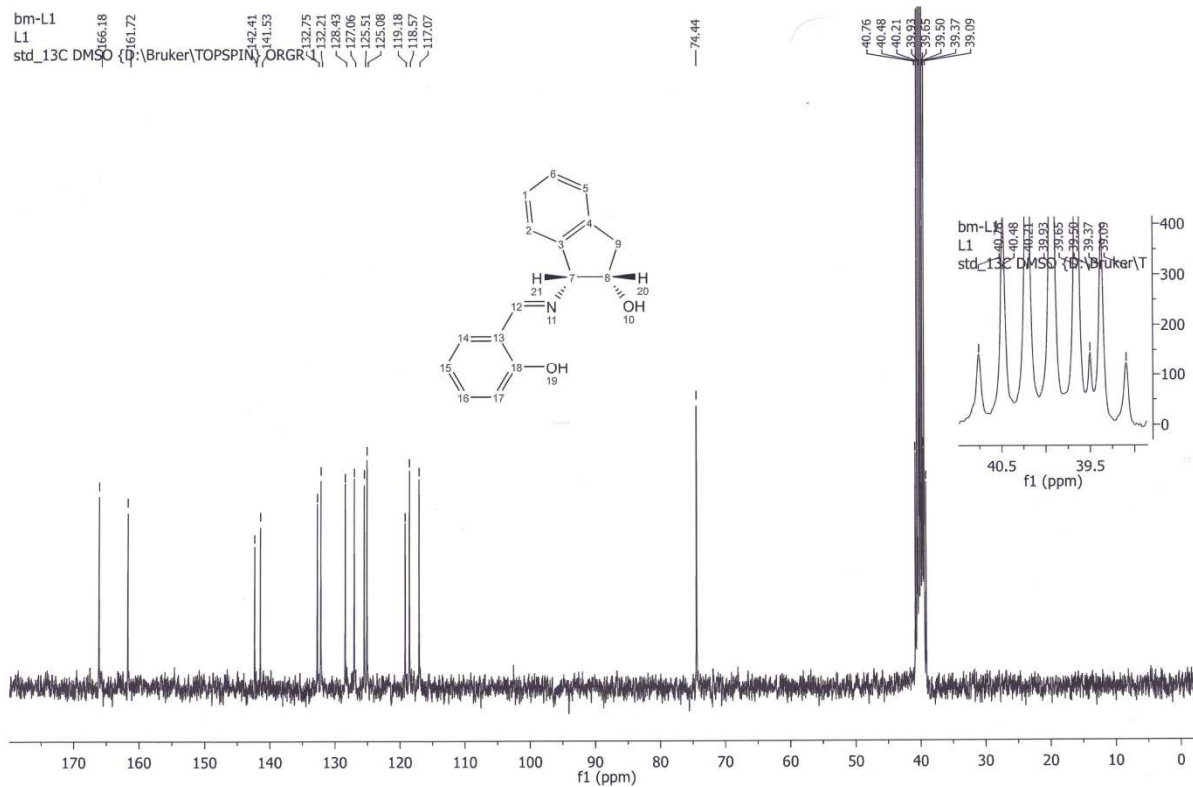
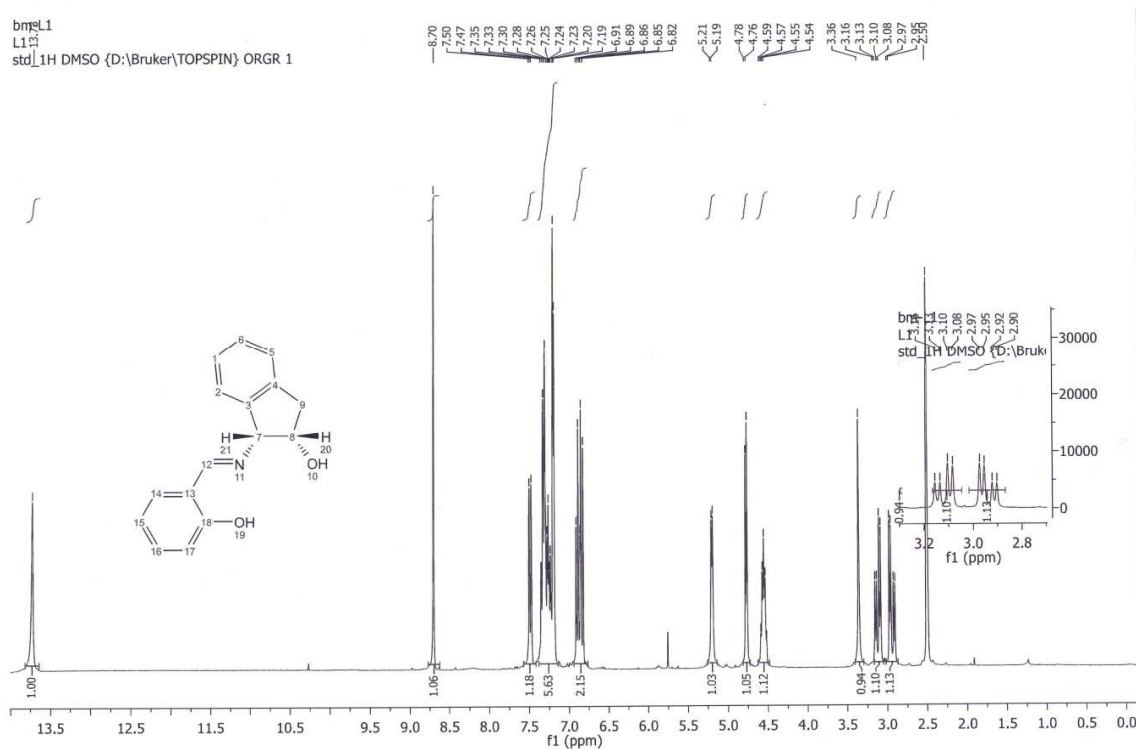
✓ (S)-N-(2-hydroxyphenyl) pyrrolidine-2-carboxamide, **L.A₅**

✓ (S)-N-benzylpyrrolidine-2-carboxamide, **L.A₈**

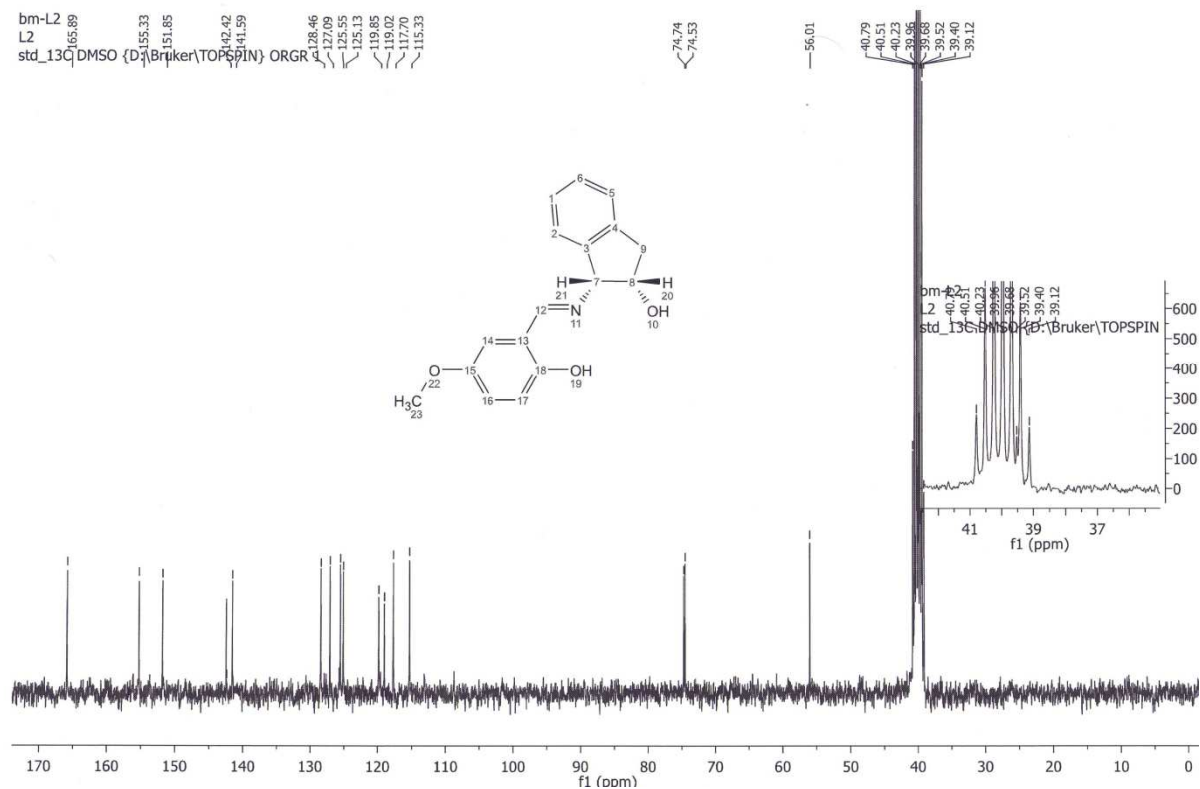
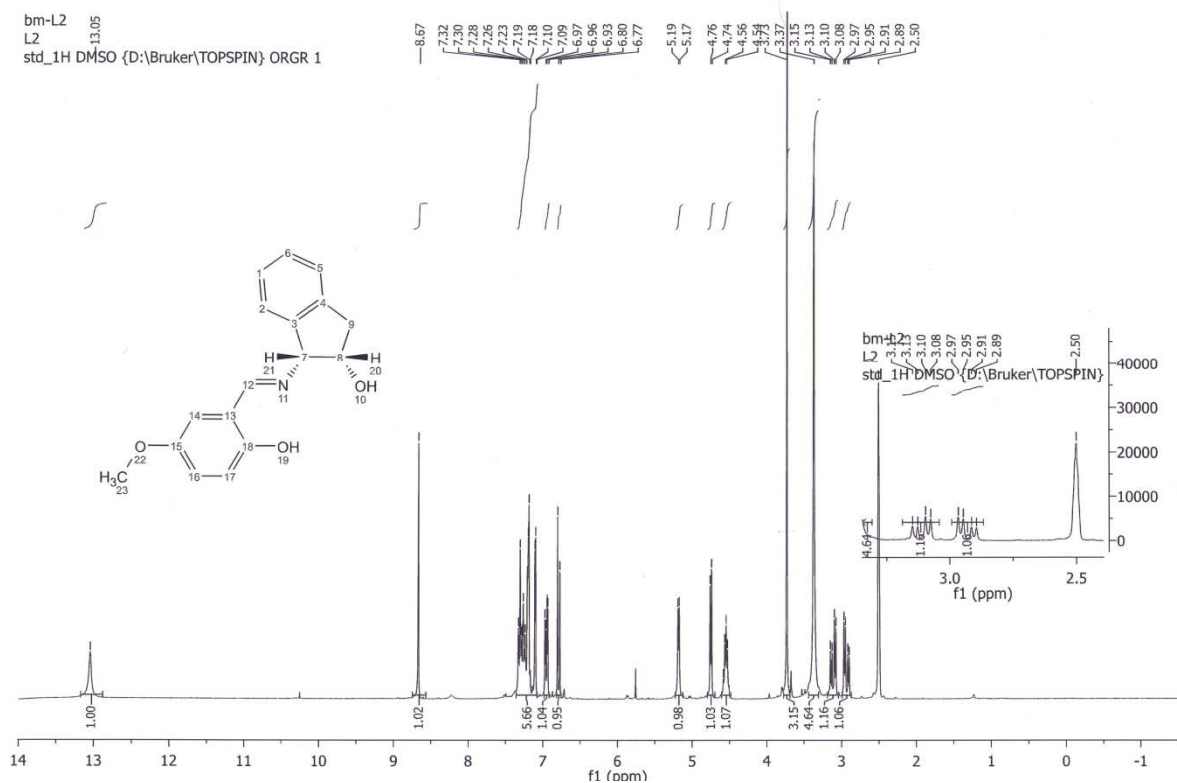
✓ (S)-N-((S)-1-phenylethyl)pyrrolidine-2-carboxamide, **L.A₉**

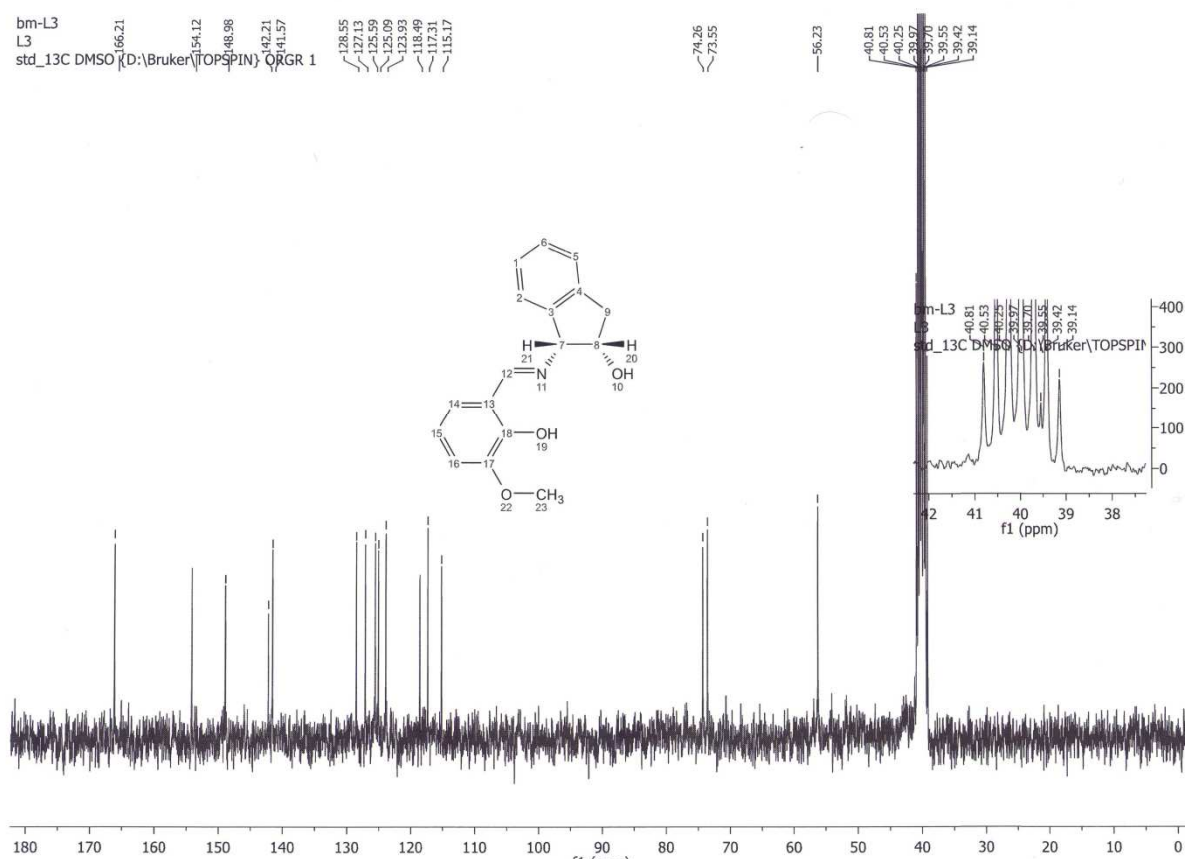
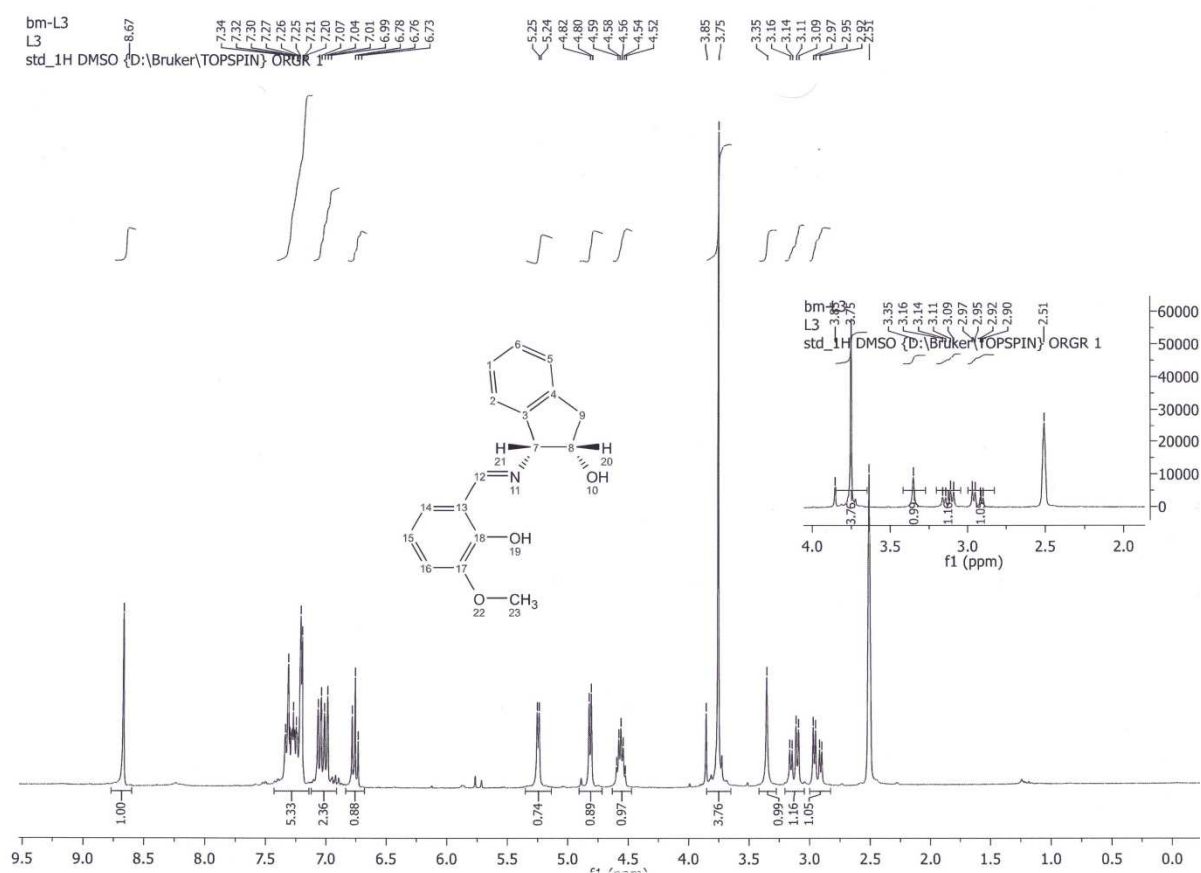
✓ (S)-N-(tert-butyl)pyrrolidine-2-carboxamide, **L.A₁₁**

✓ (1*R*, 2*S*)-1-((*E*)-(2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol; **L.B₁**

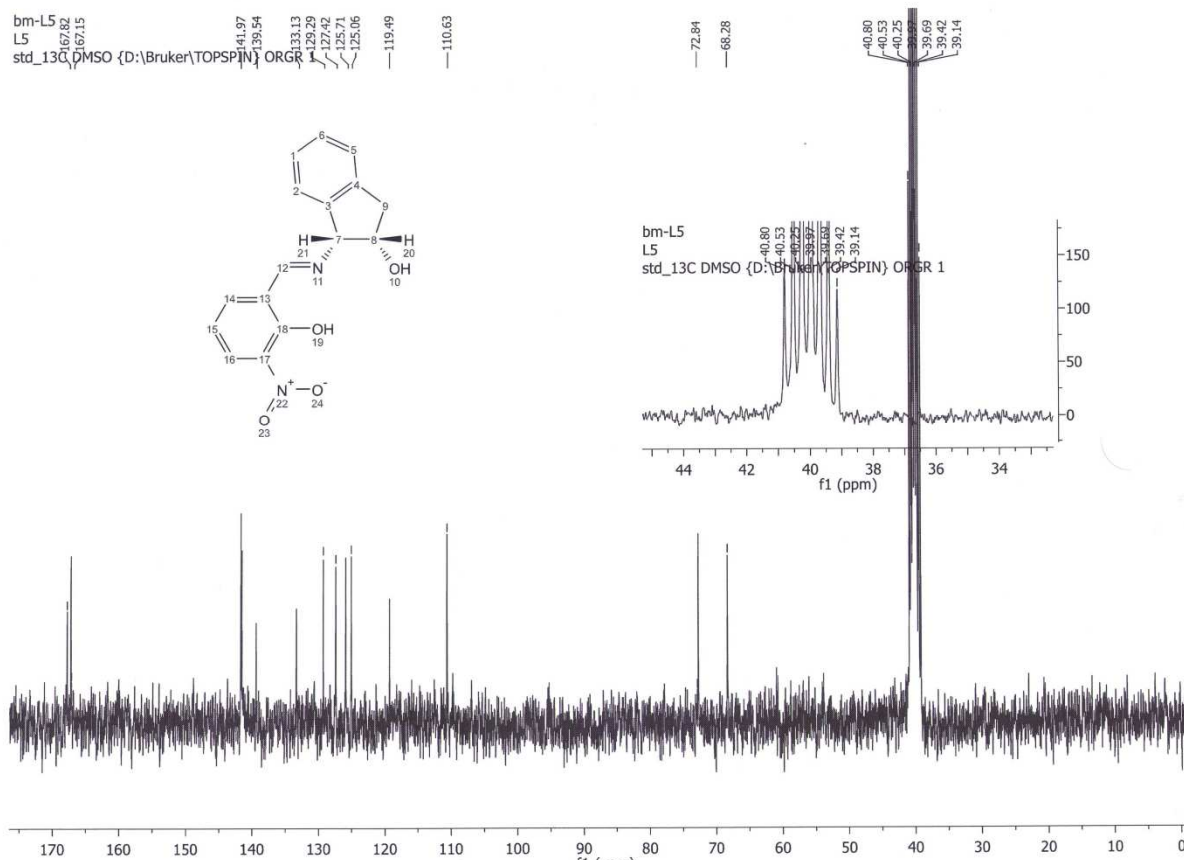
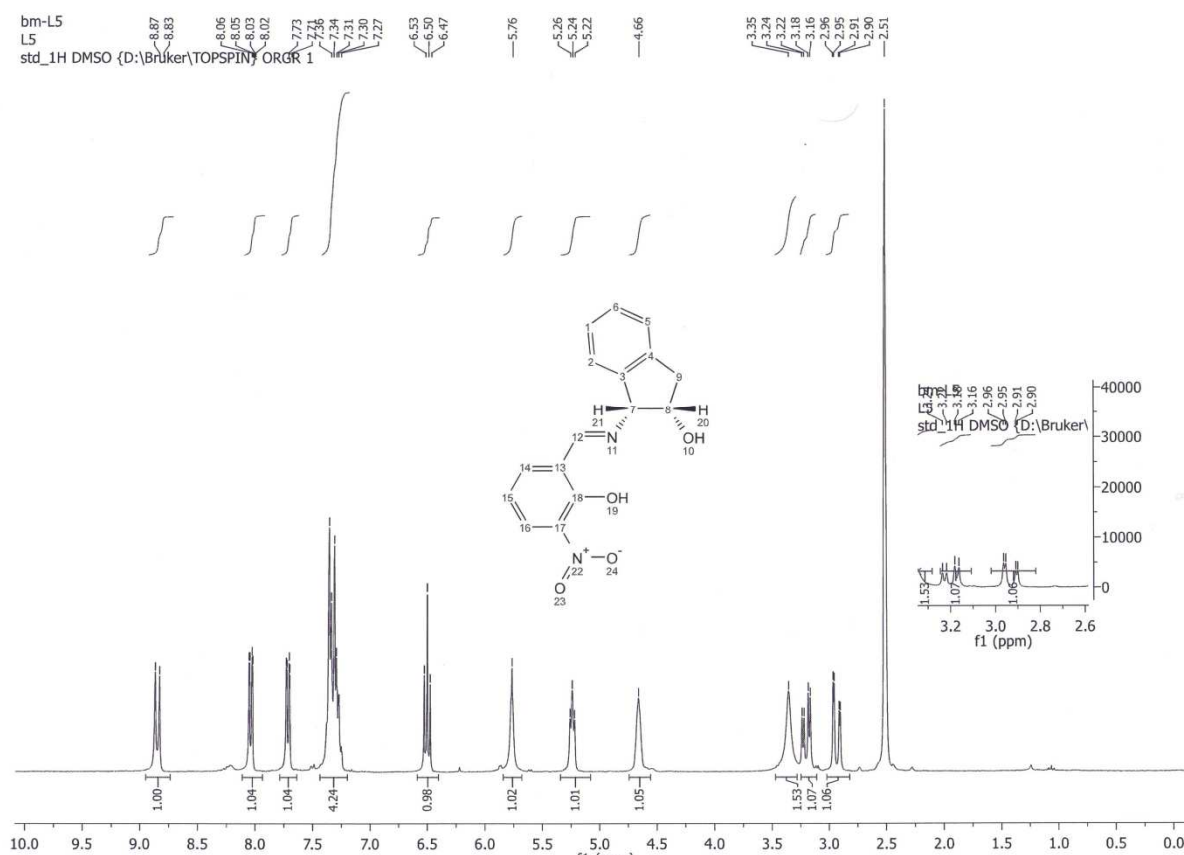


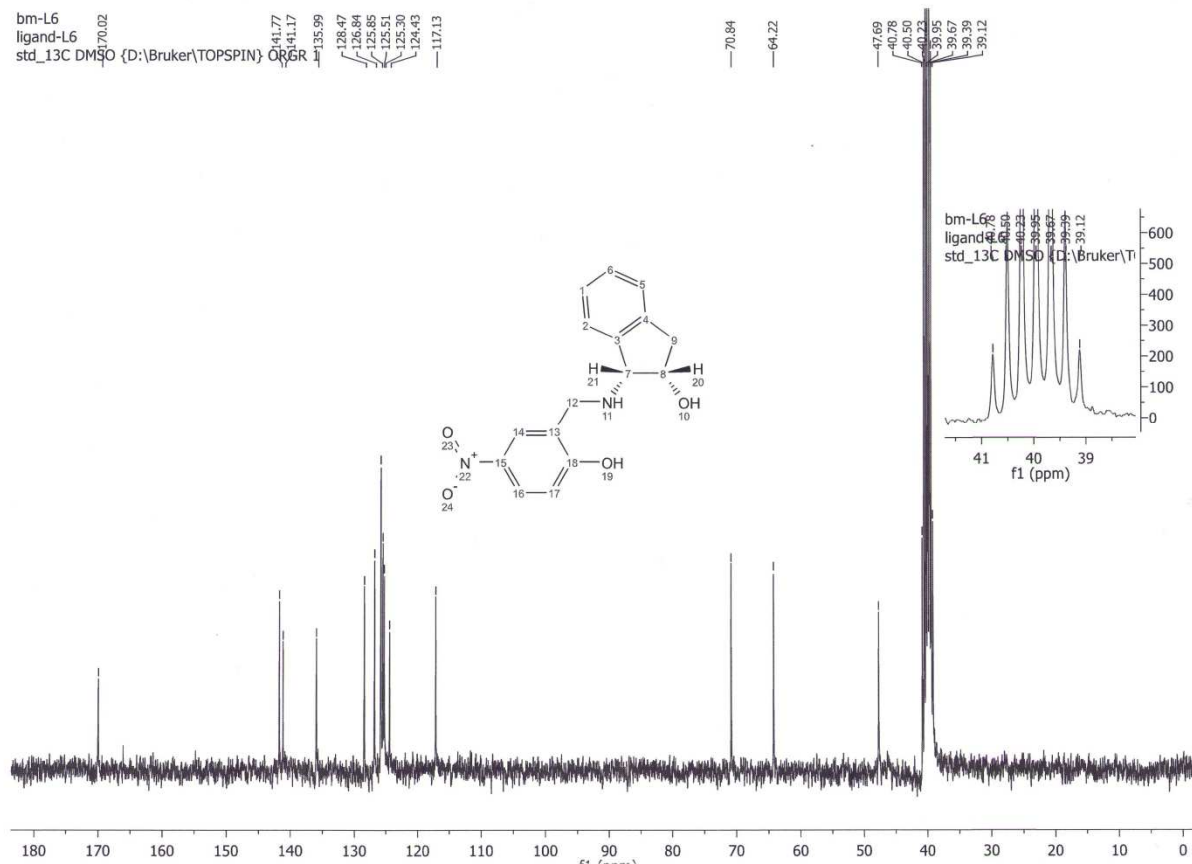
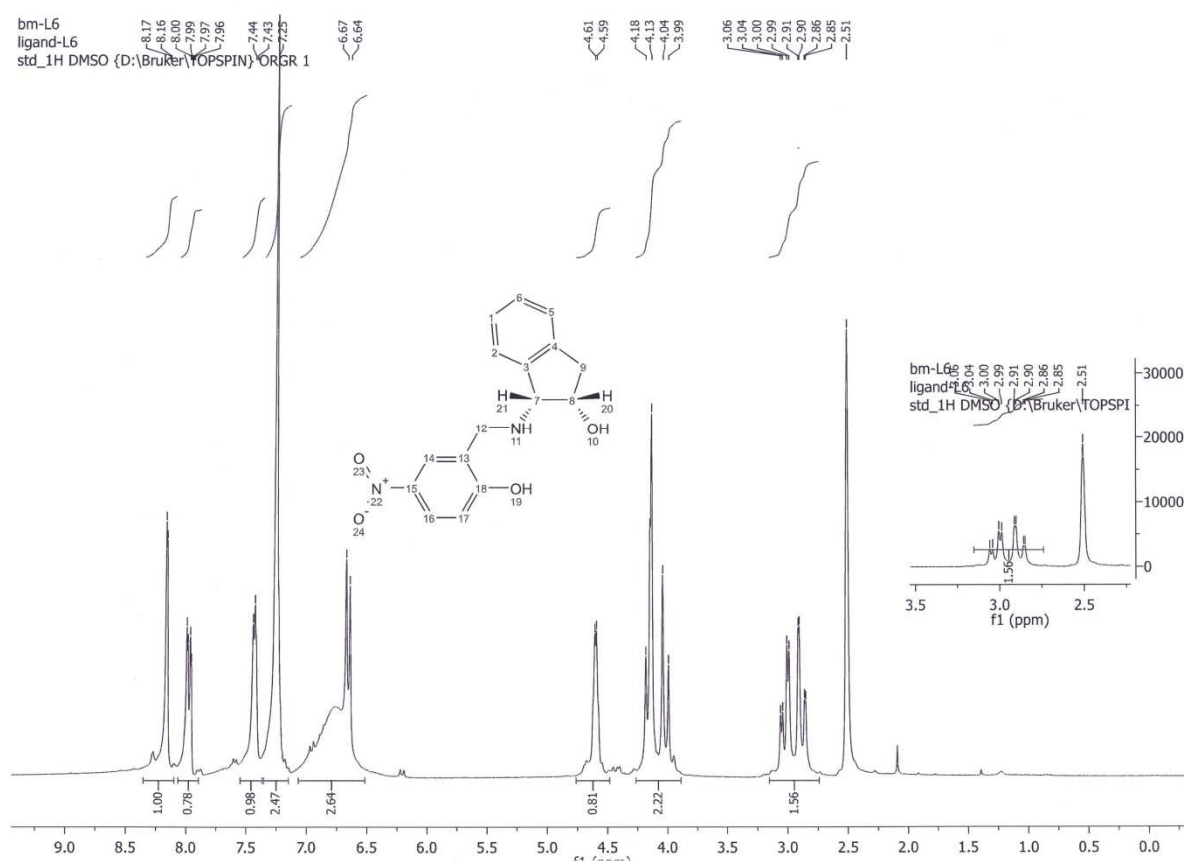
✓ (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-(2-hydroxy-5-methoxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol; **L.B₂**



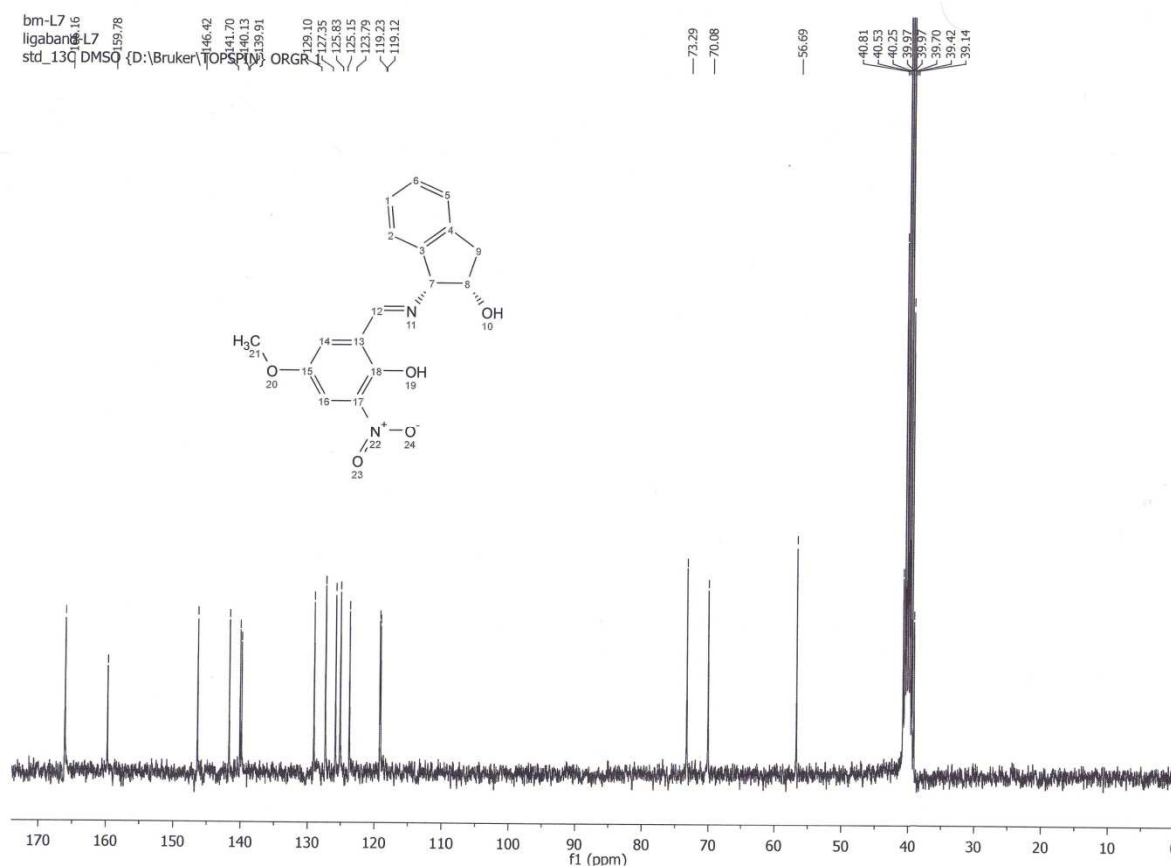
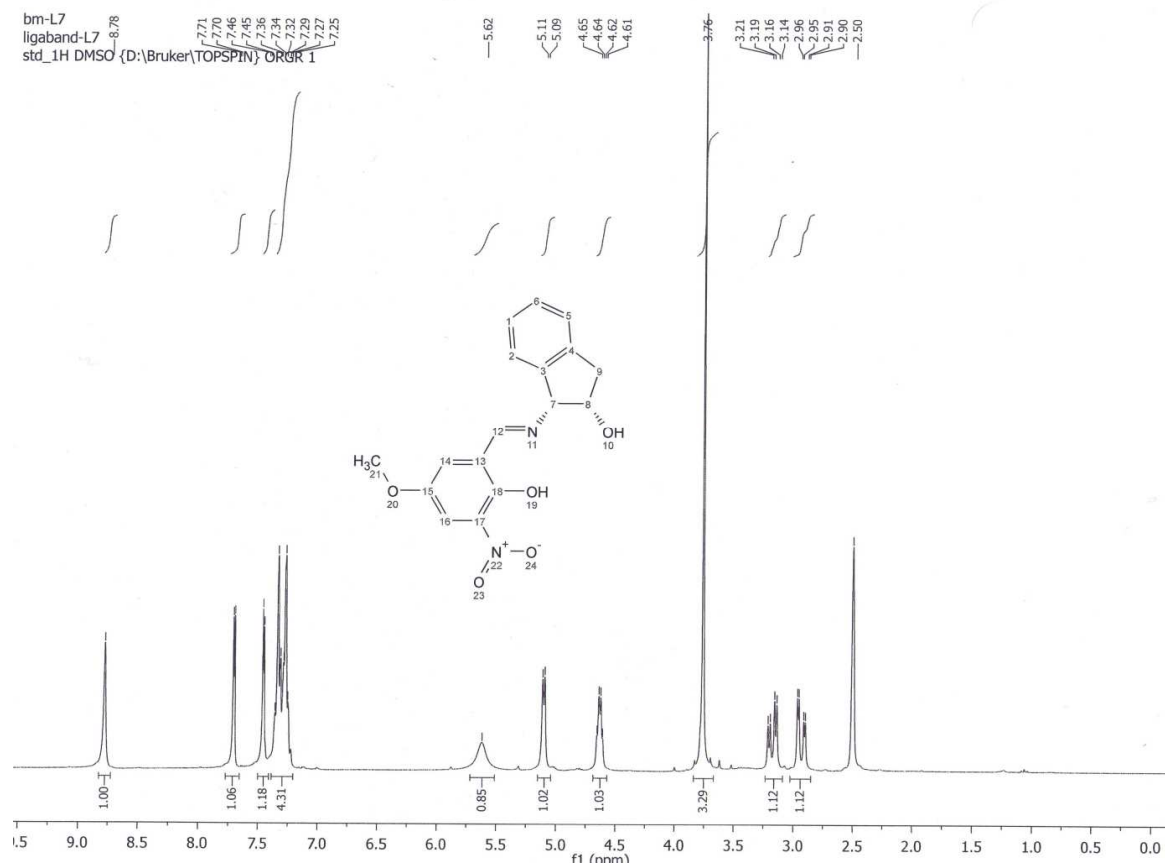
✓ (1R, 2S)-1-((E)-2-hydroxy-3-methoxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol; **L.B₃**

✓ (1R, 2S)-1-((E)-(2-hydroxy-3-nitrobenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol; **L.B₅**

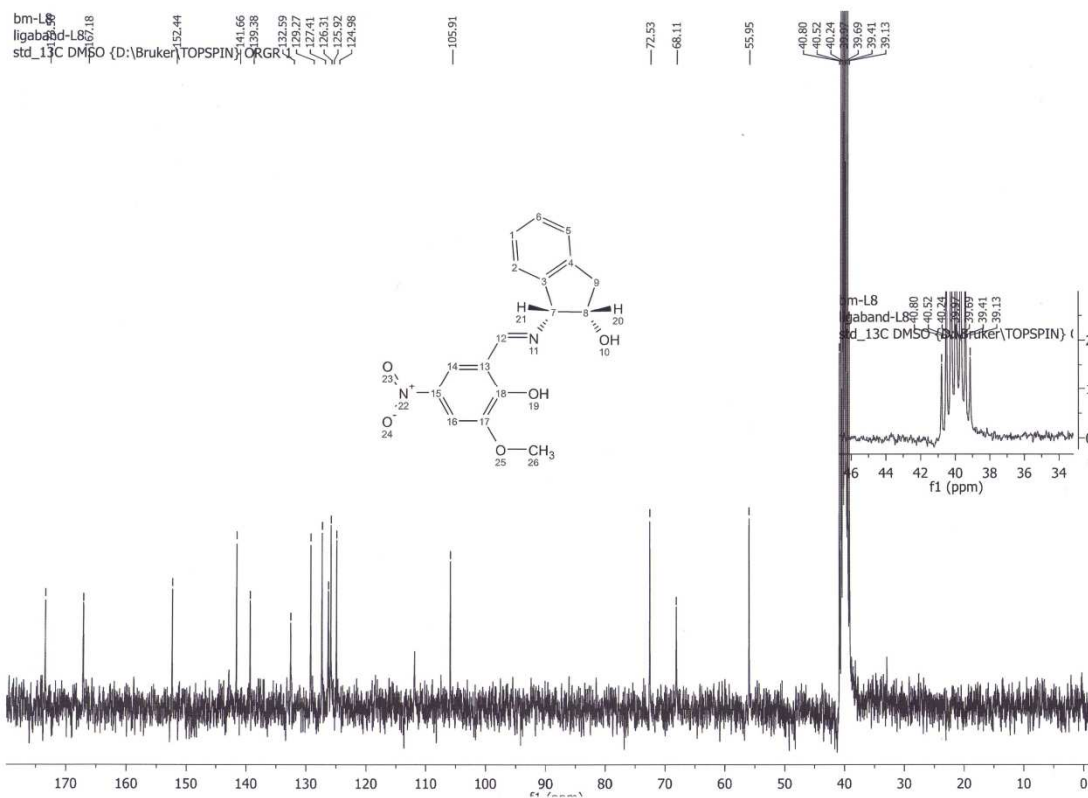
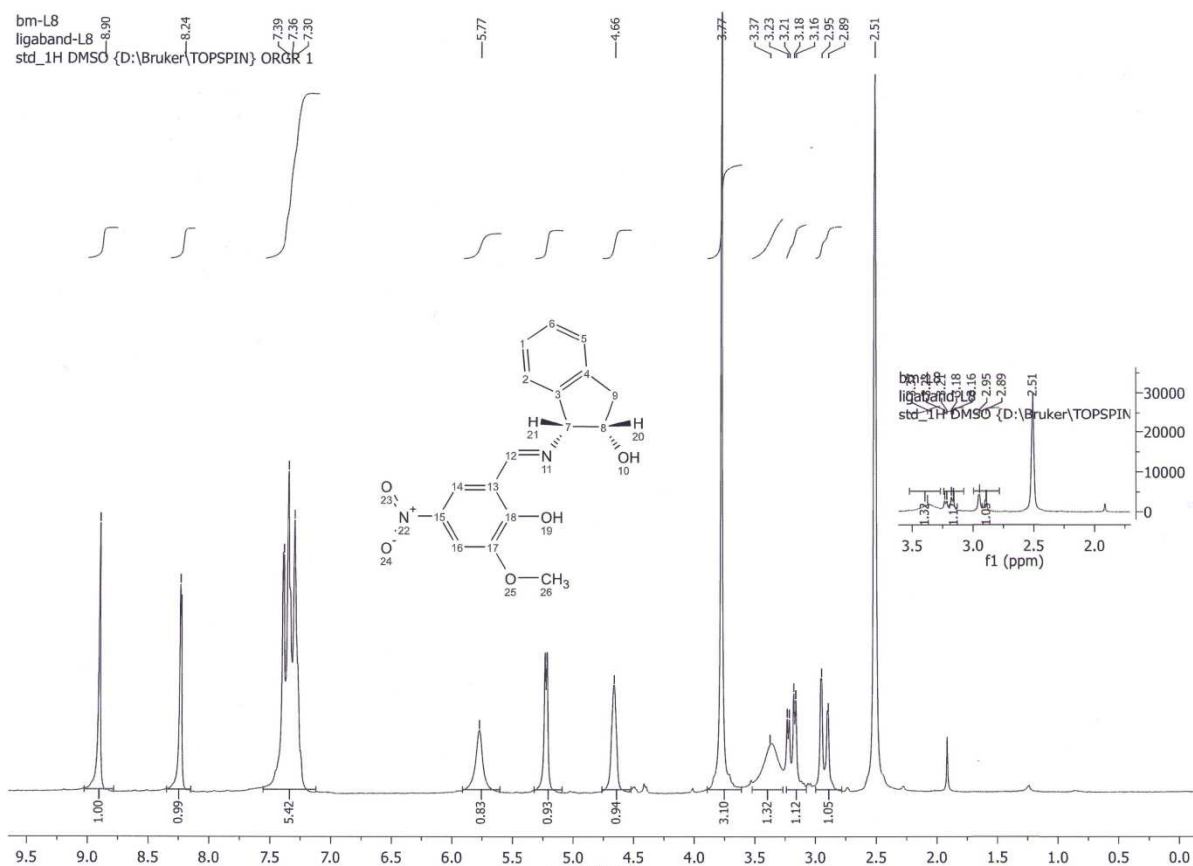


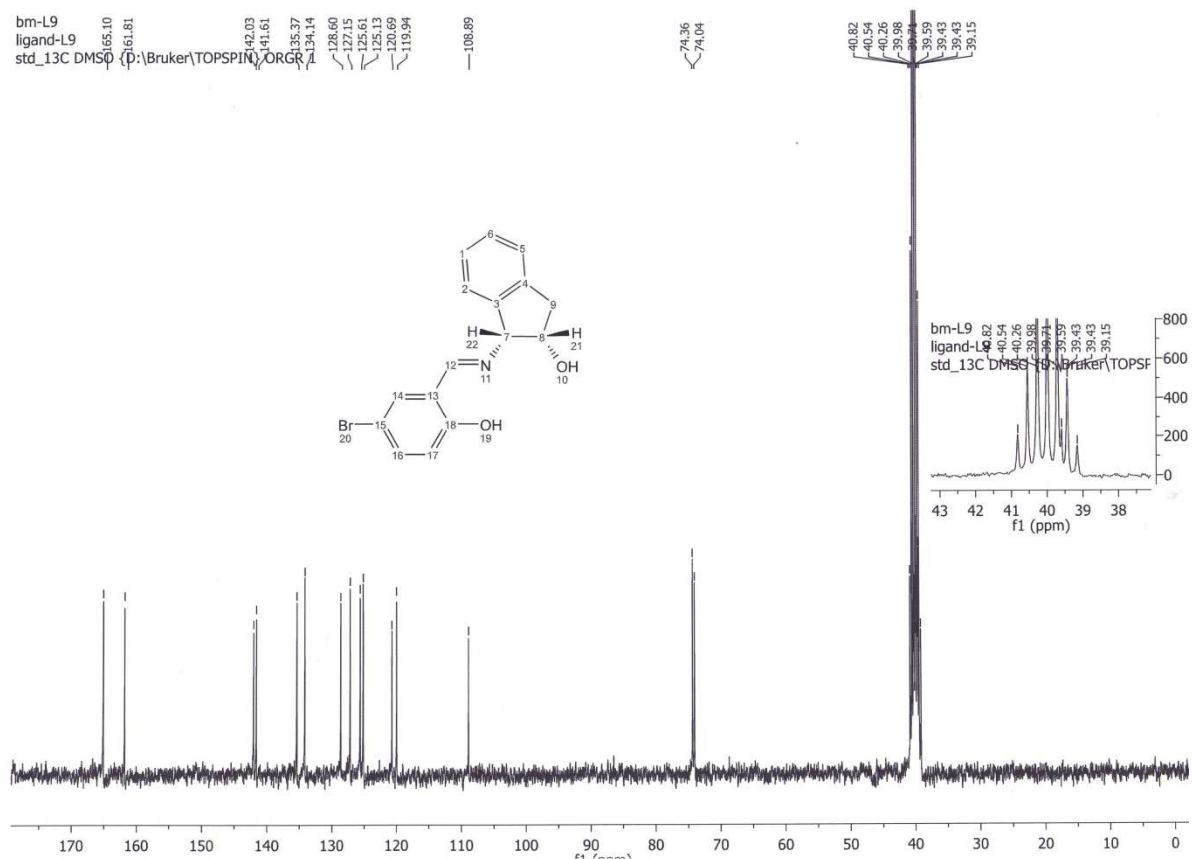
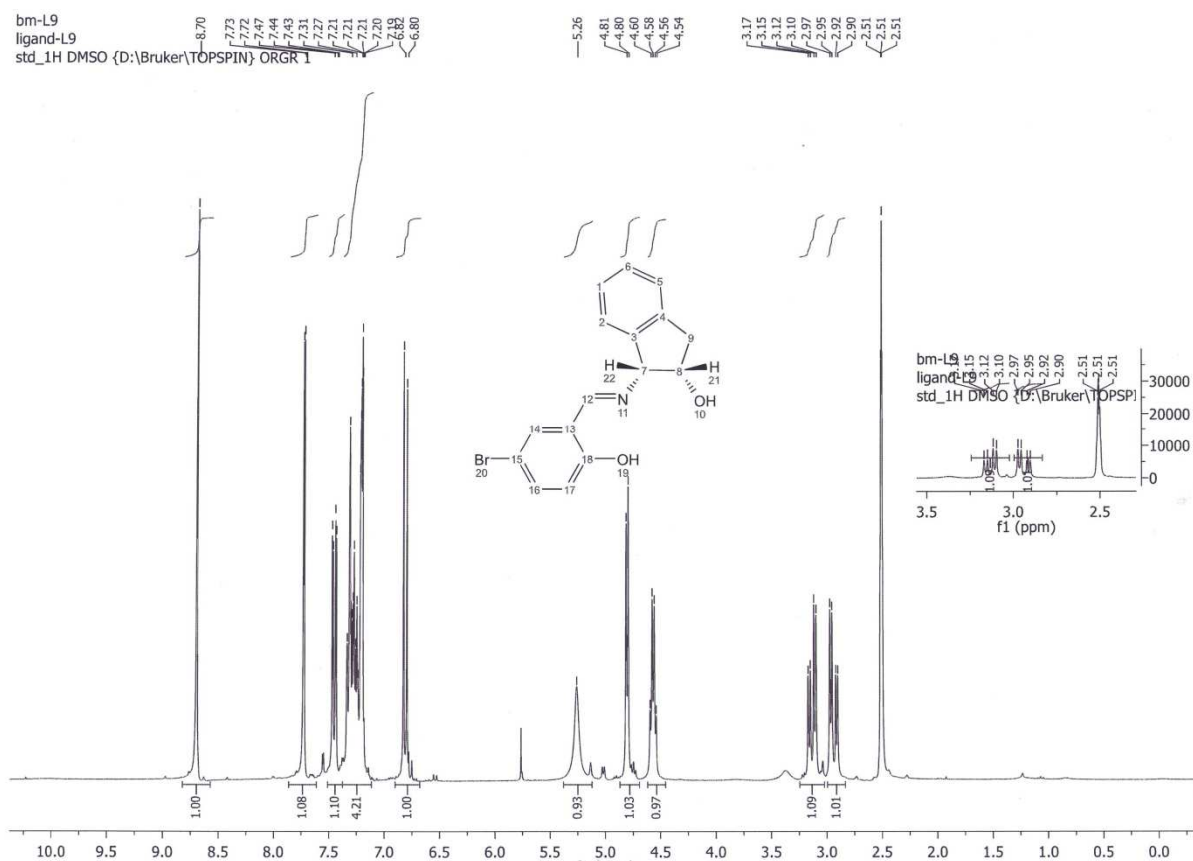
✓ (1R, 2S)-1-((2-hydroxy-5-nitrobenzyl) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol; **L.B₆**

✓ (1R,2S)-1-((E)-(2-hydroxy-5-methoxy-3-nitrobenzylidene)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol,
L.B₇

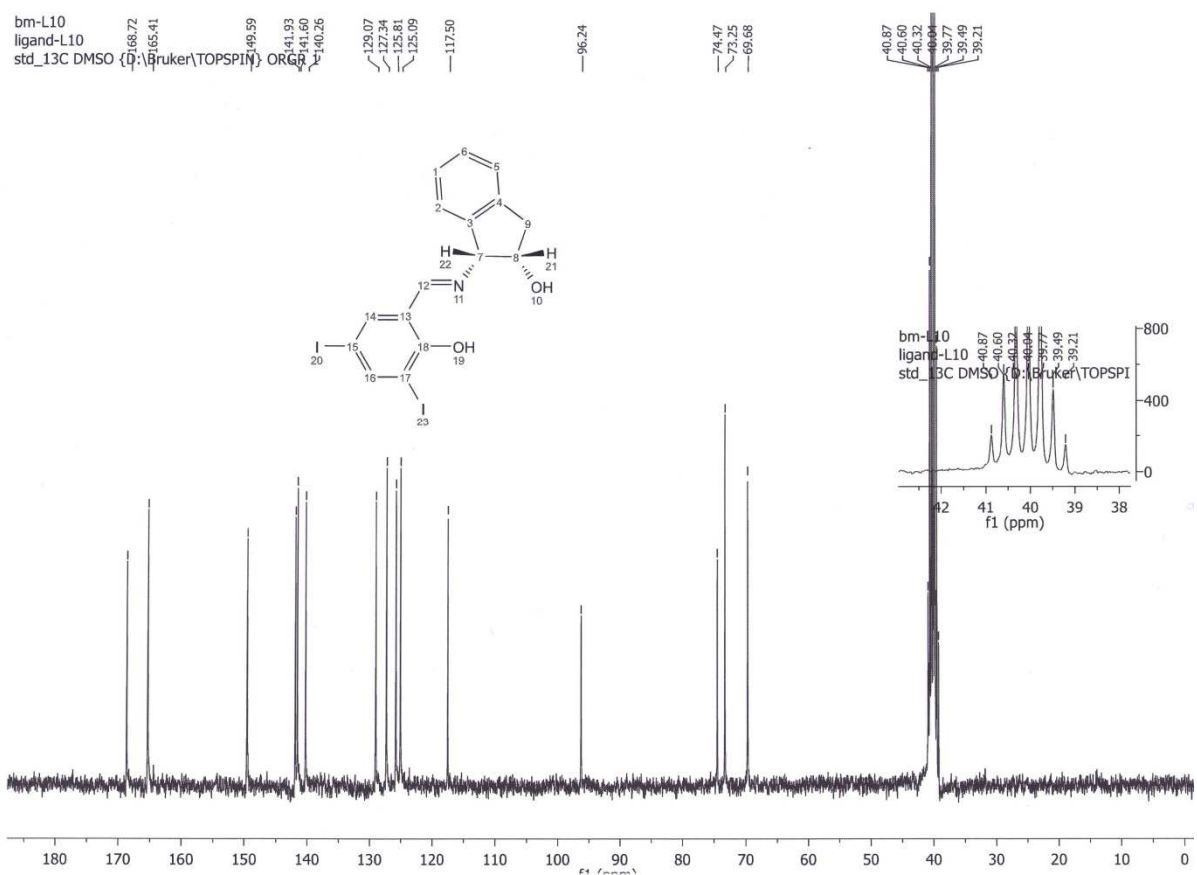
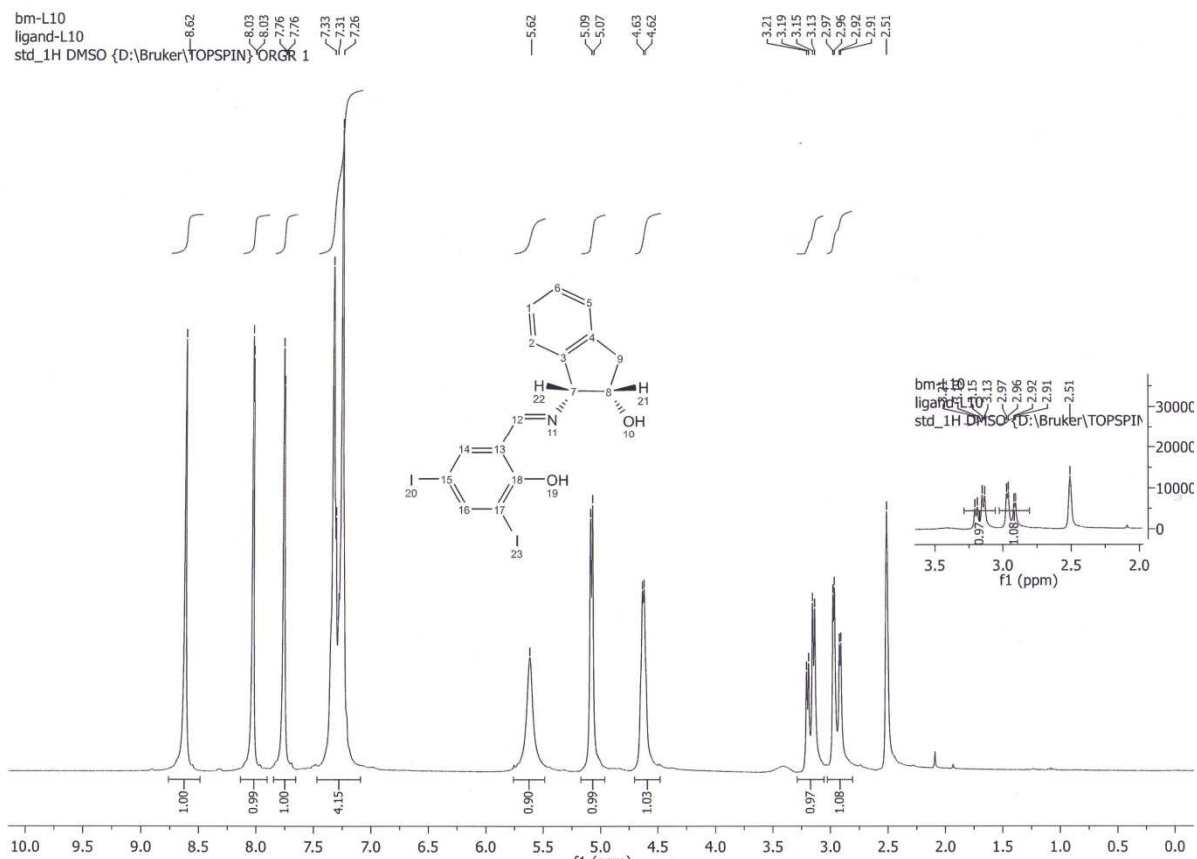


- ✓ (1*R*, 2*S*)-1-((*E*)-(2-hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol;
L.B₈

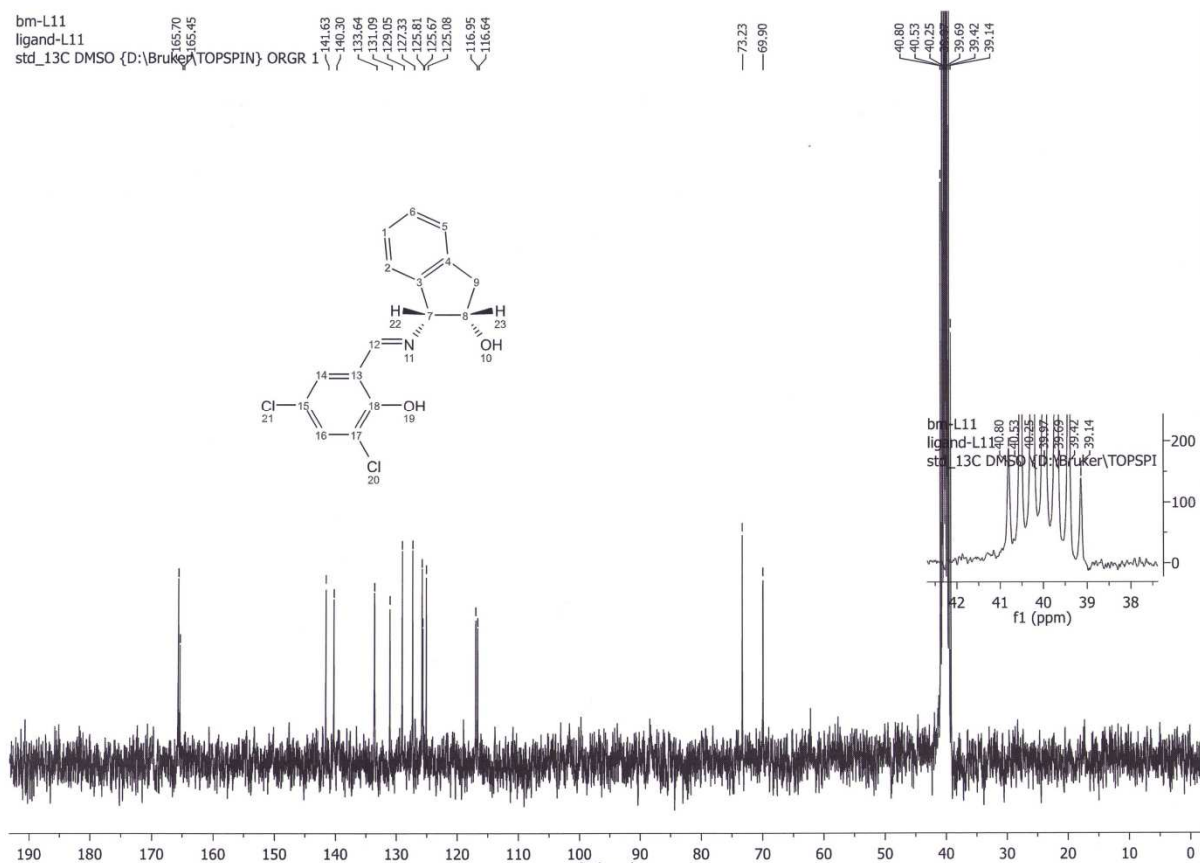
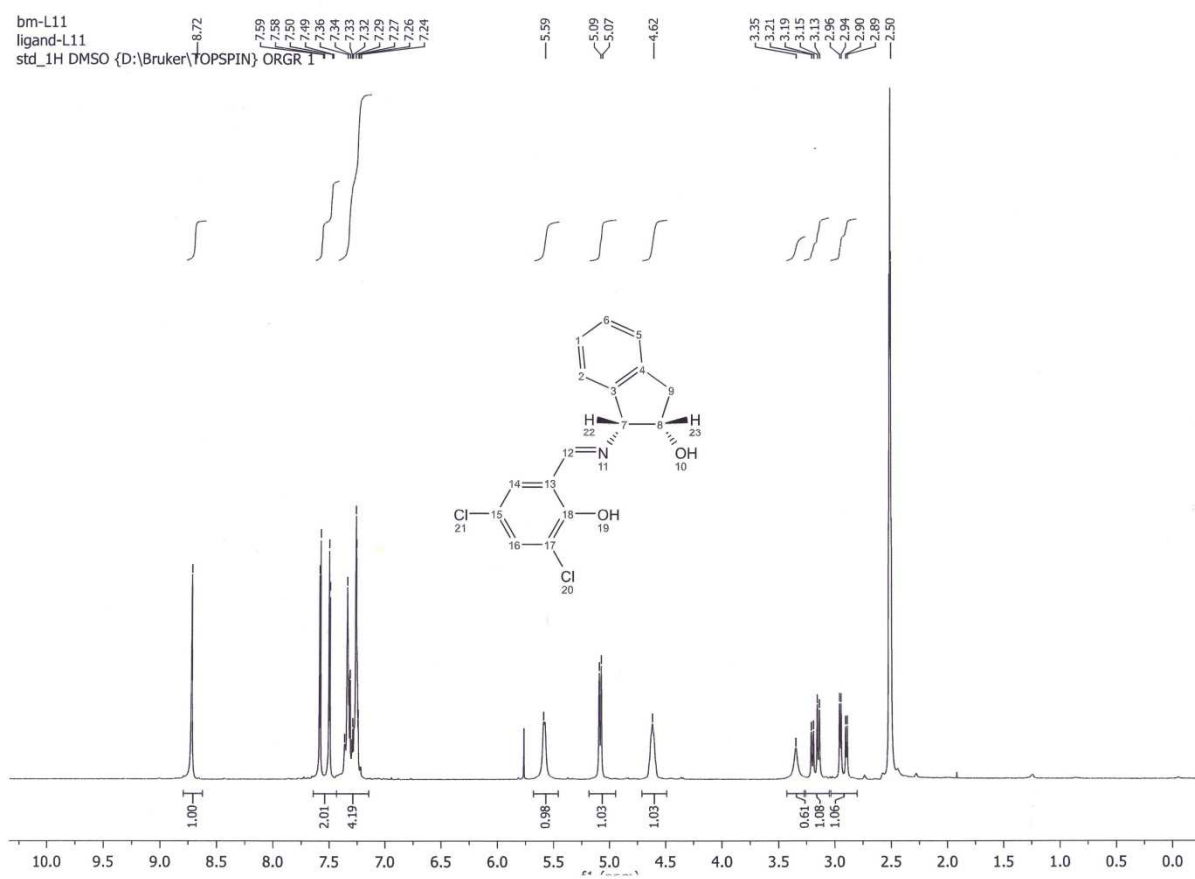


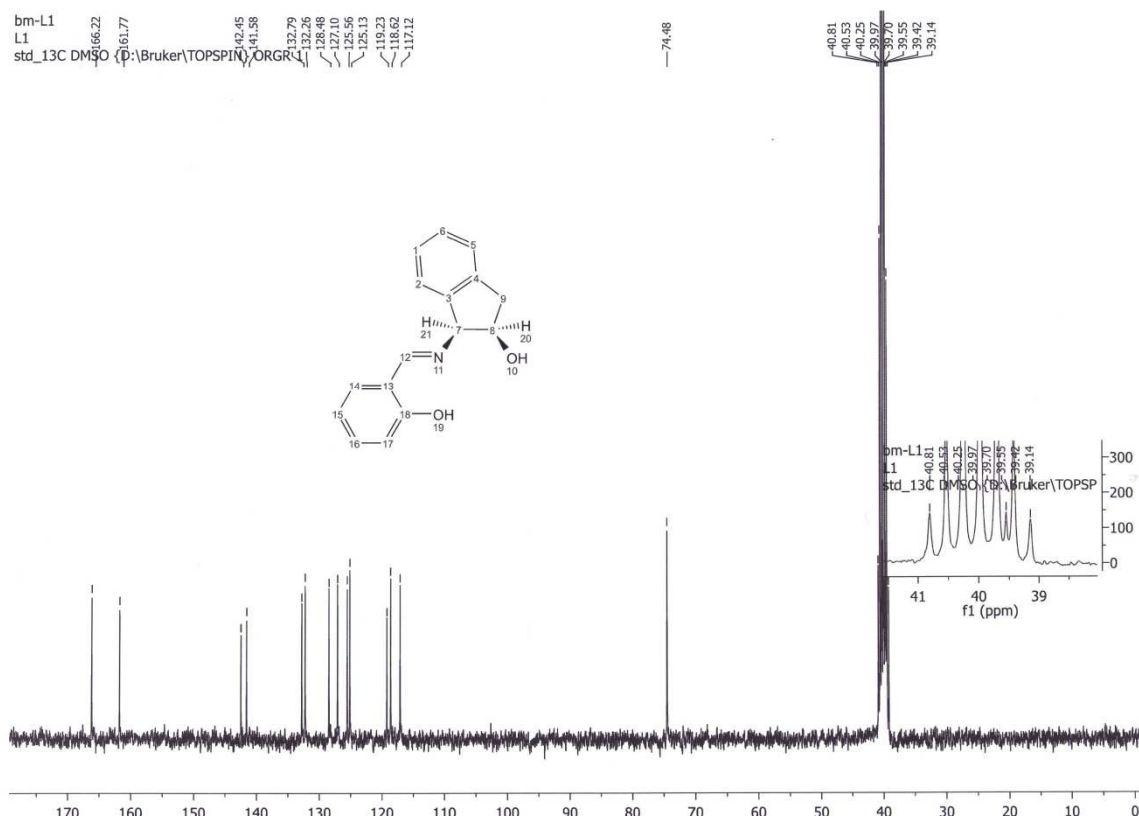
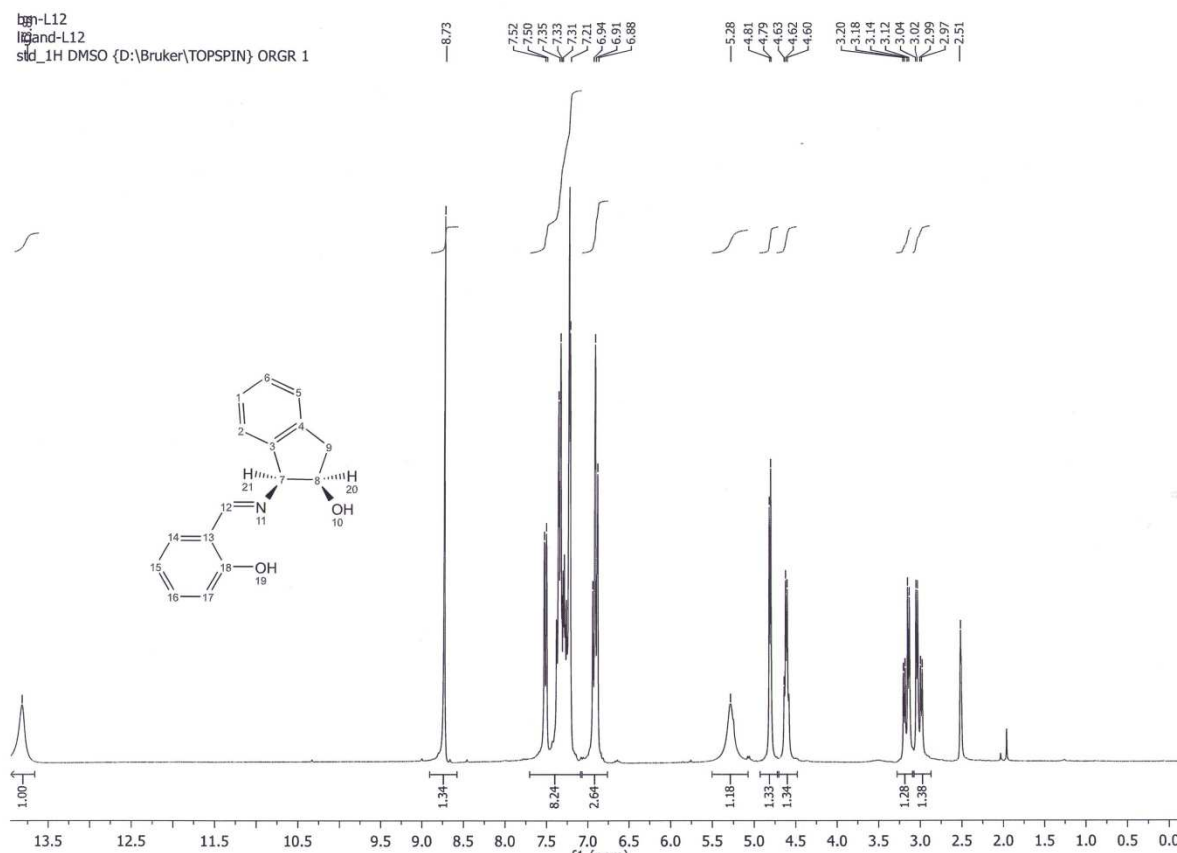
✓ (1R, 2S)-1-((E)-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol; **L.B₉**

✓ (1R, 2S)-1-((E)-(2-hydroxy-3, 5-diiodobenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol; **L.B₁₀**

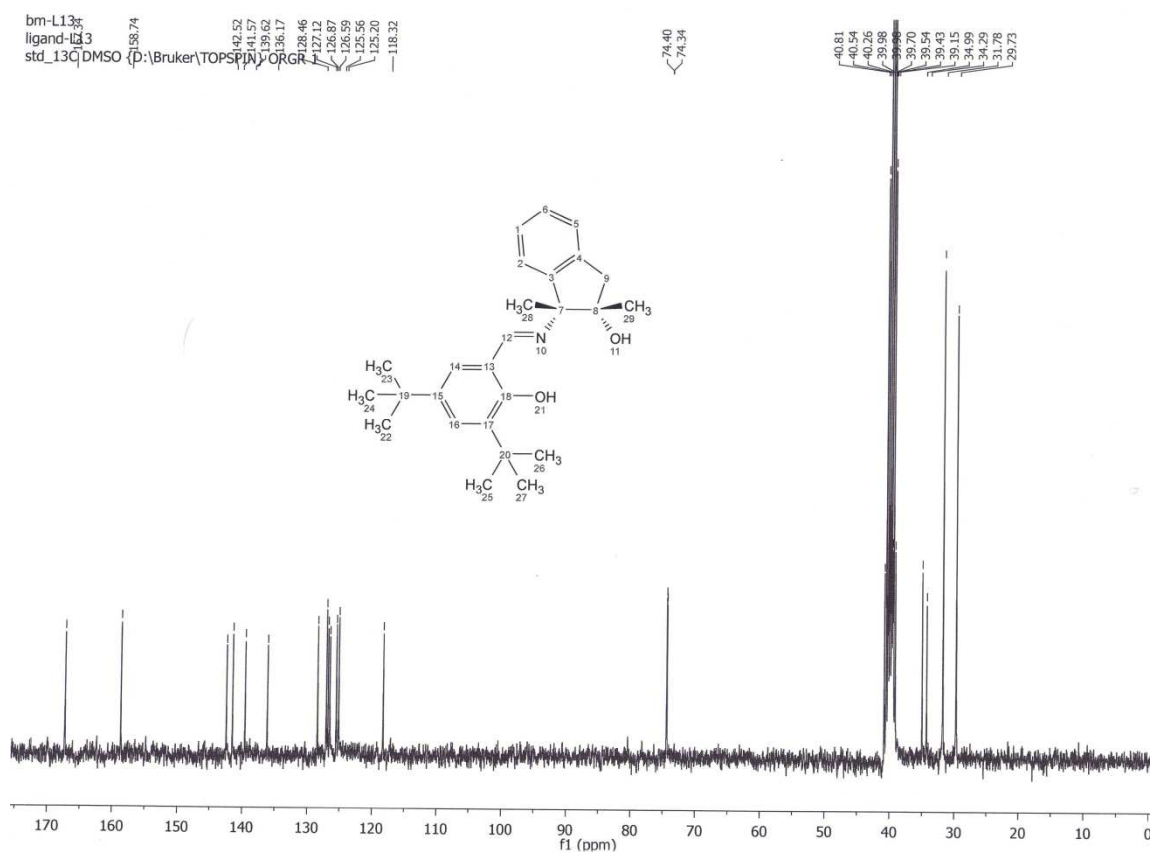
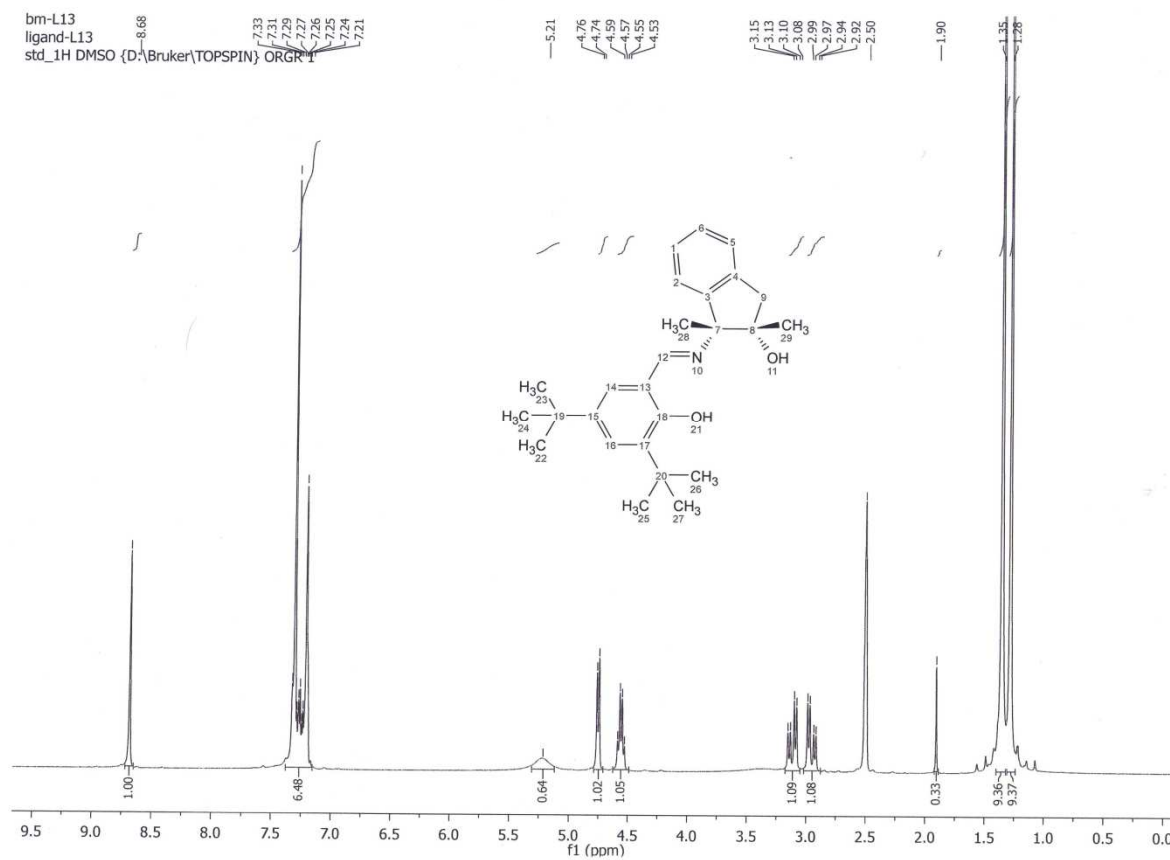


✓ (1*R*, 2*S*)-1-((*E*)-(3, 5-dichloro-2-hydroxybenzylidene) amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol; **L.B₁₁**



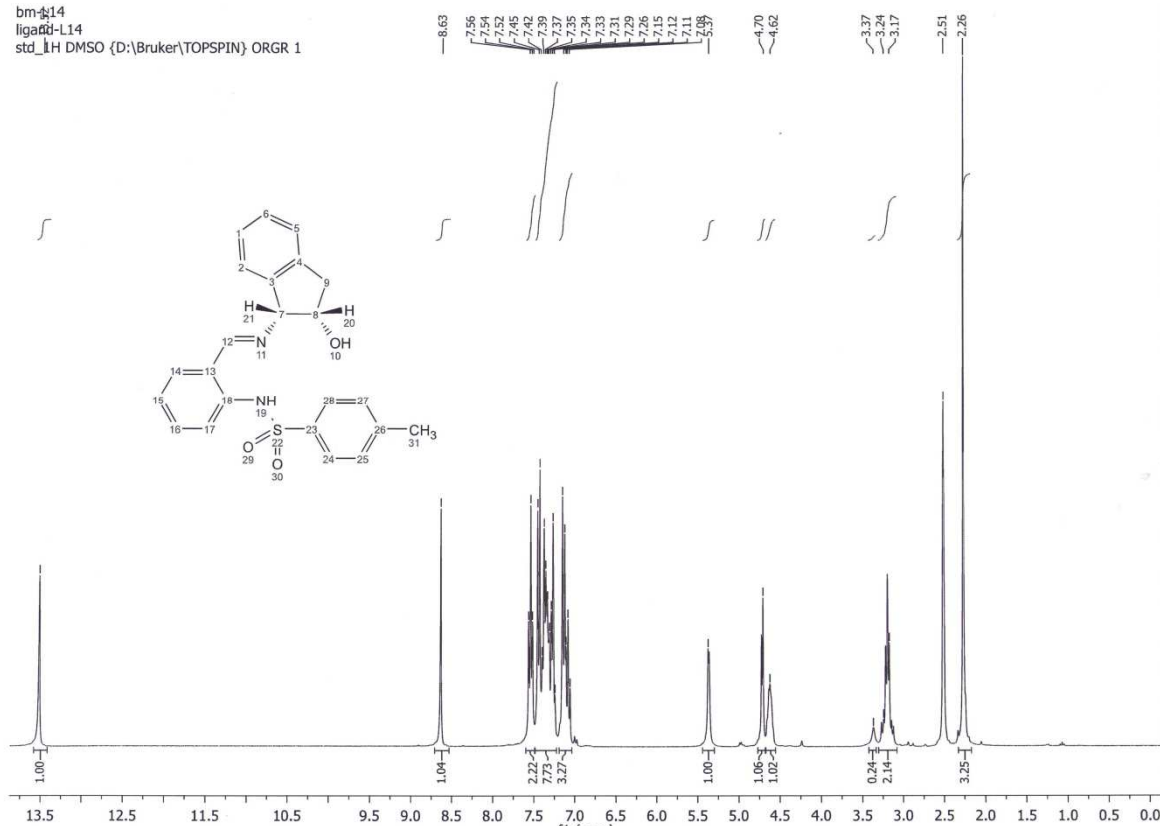
✓ (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-(2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol; **L.B₁₂**

- ✓ (1R, 2S)-1-((E)-(3, 5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylidene) amino)-1, 2-dimethyl-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol, **L.B₁₃**

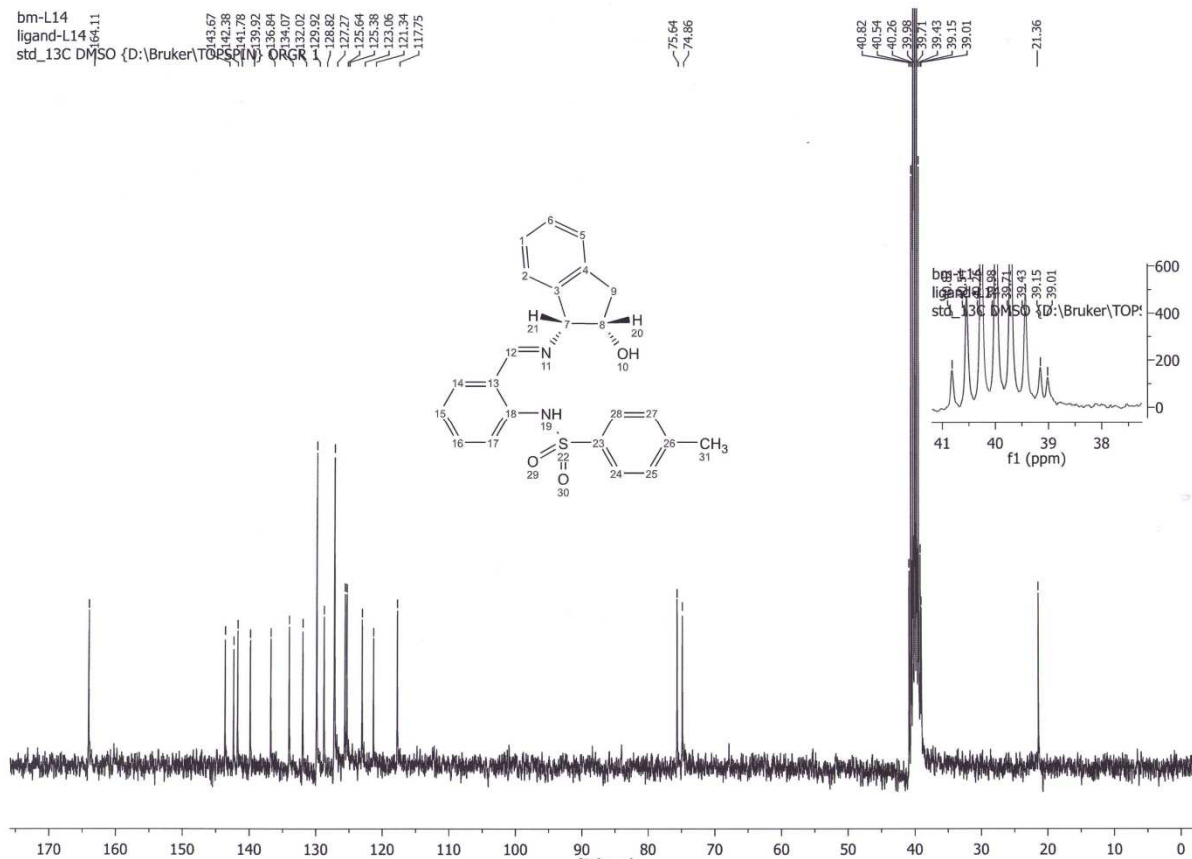


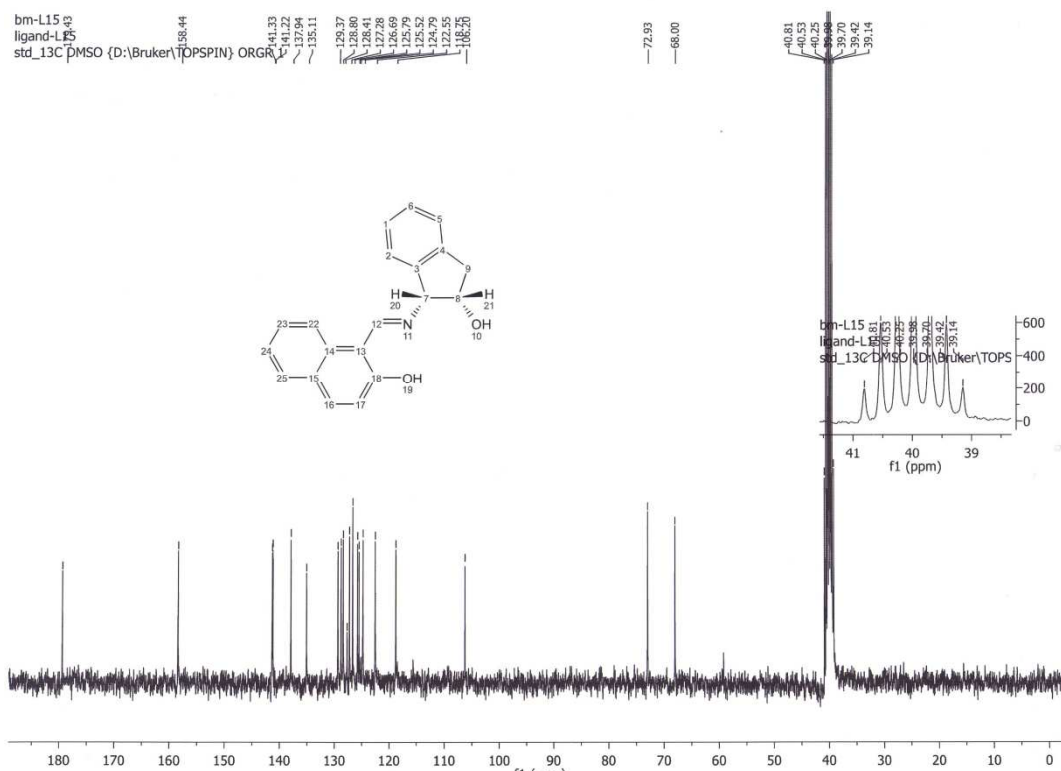
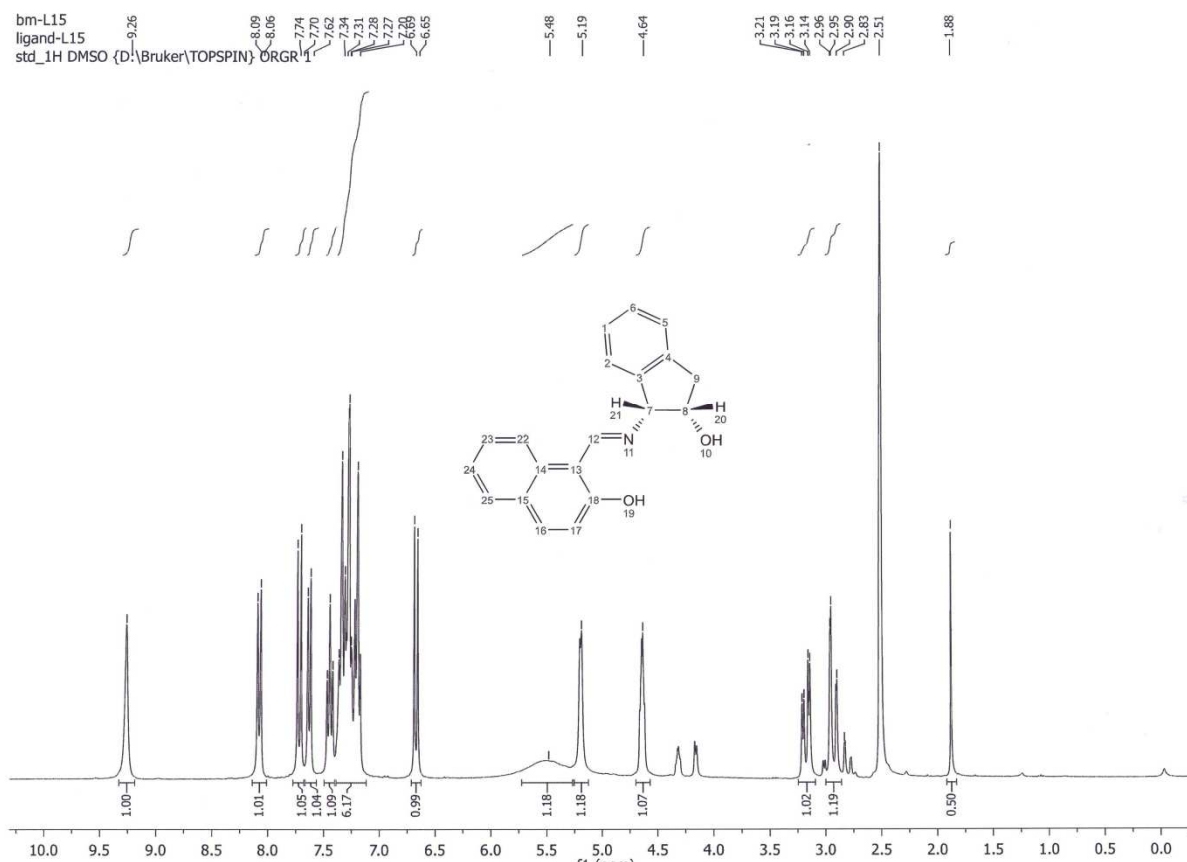
- ✓ *N*-(2-((*E*)-(((1*S*, 2*R*)-2-hydroxy-2, 3-dihydro-1*H*-inden-1-yl) imino) methyl) phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide; **L.B₁₄**

bm-L14
ligand-L14
std_1H DMSO {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 1

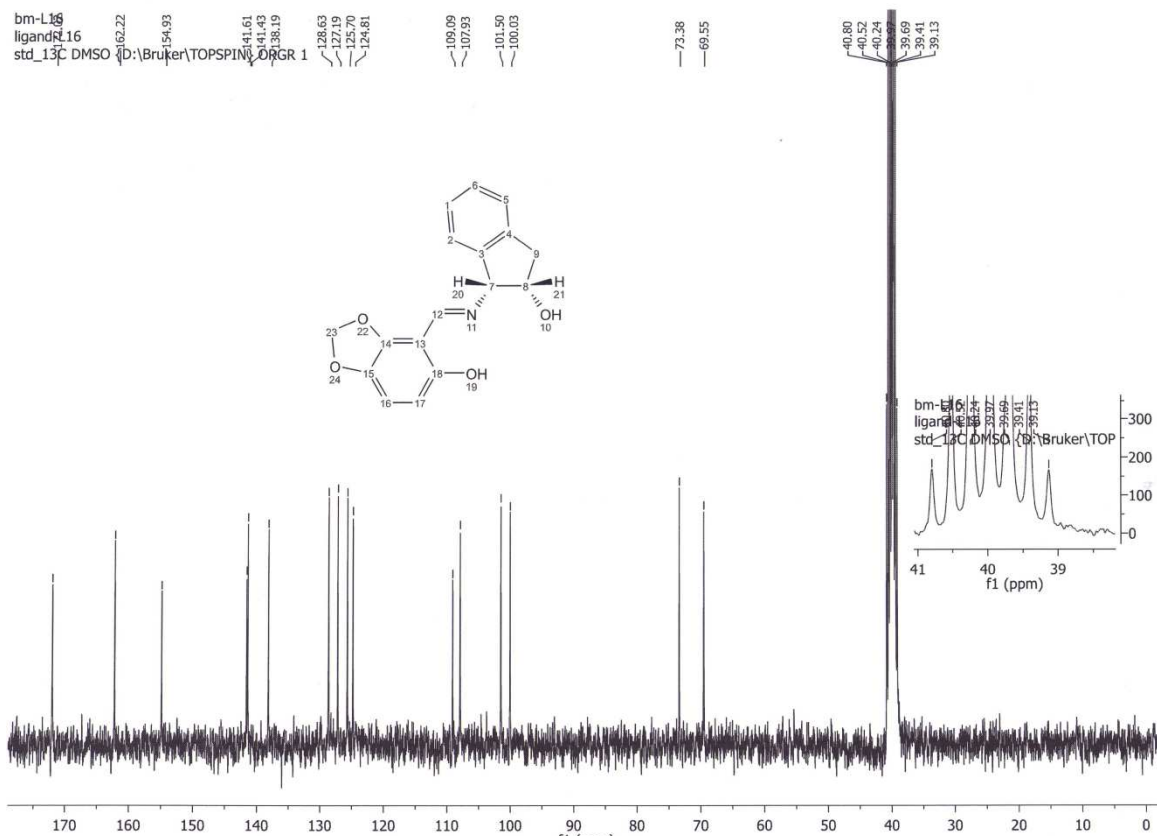
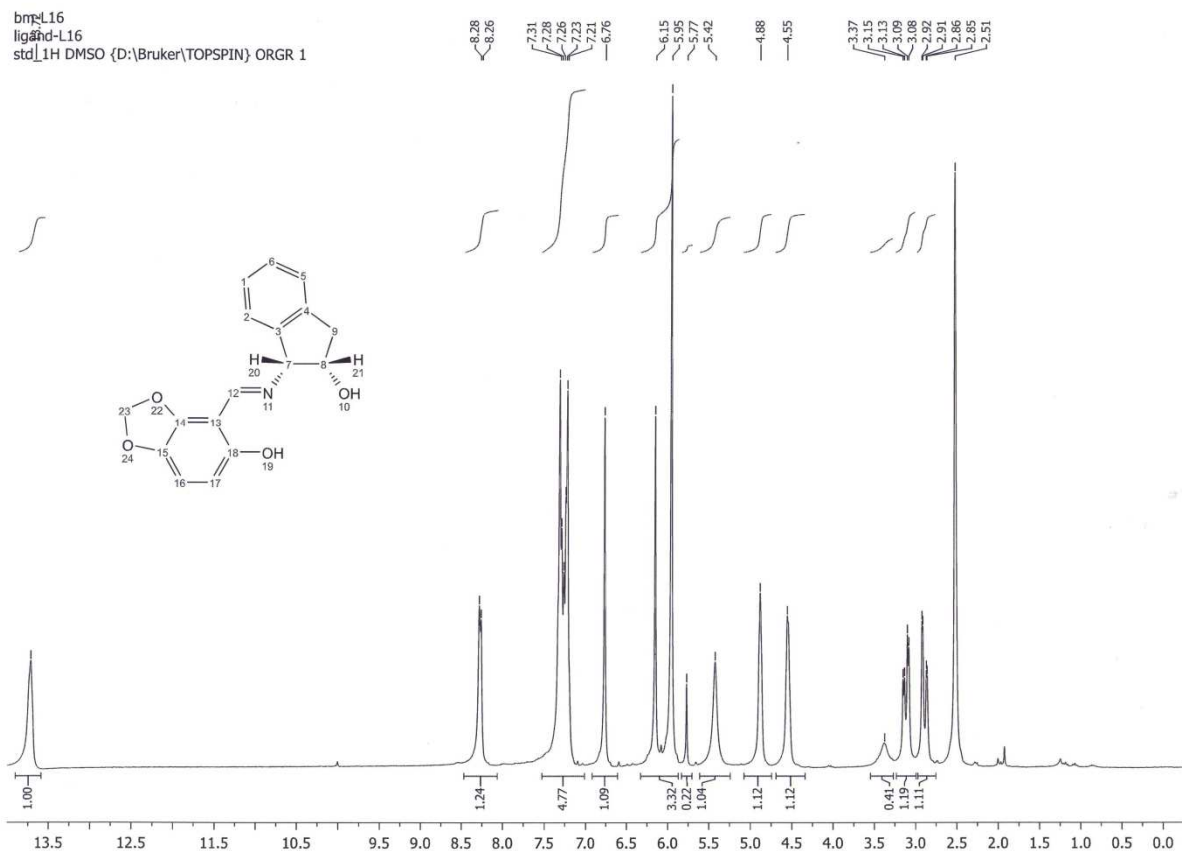


bm-L14
ligand-L14
std_13C DMSO {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 1

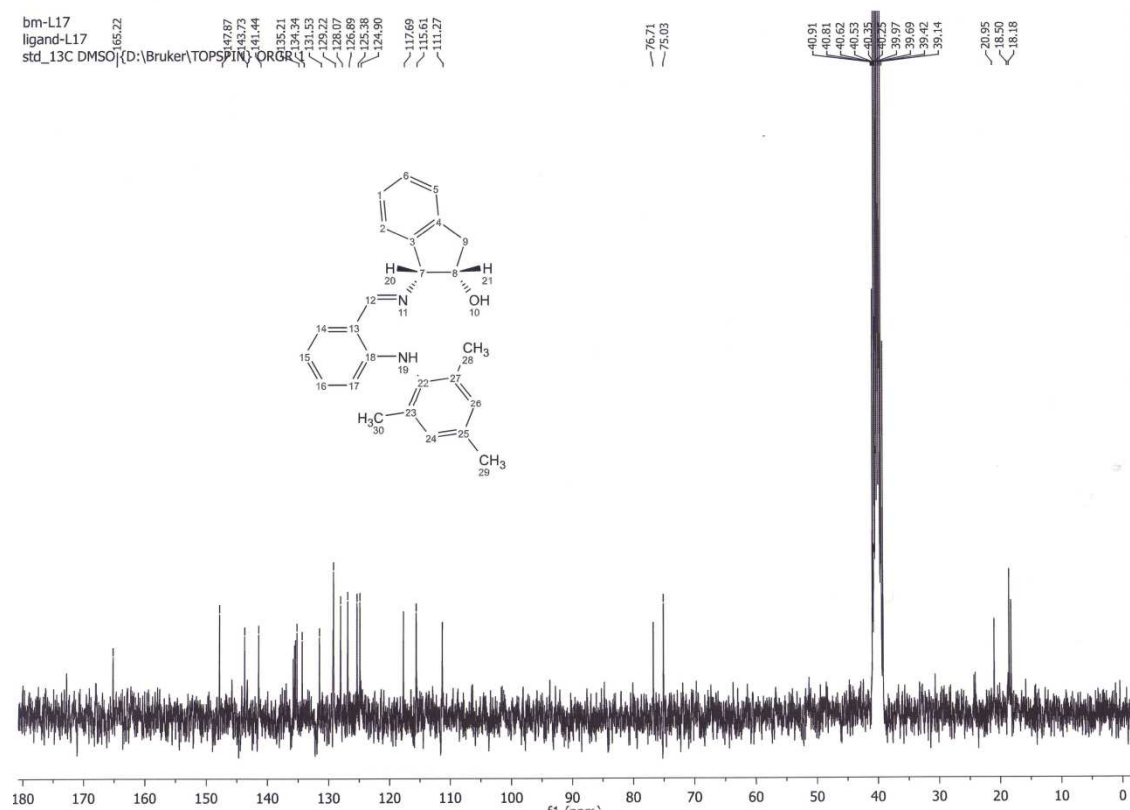
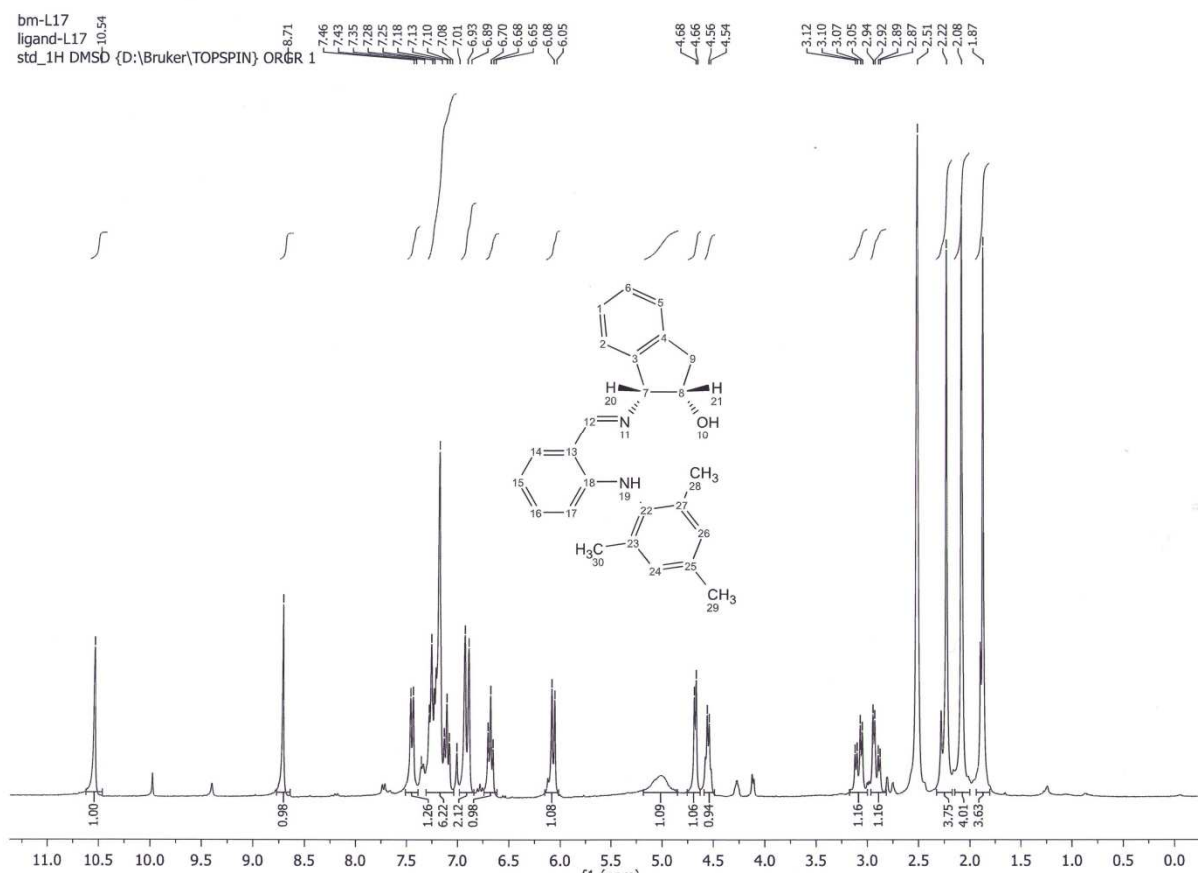


✓ 1-((*E*)-(((1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)imino)methyl)naphthalen-2-ol; **L.B₁₅**

- ✓ 4-((*E*)-(((1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)imino)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-ol;
L.B₁₆

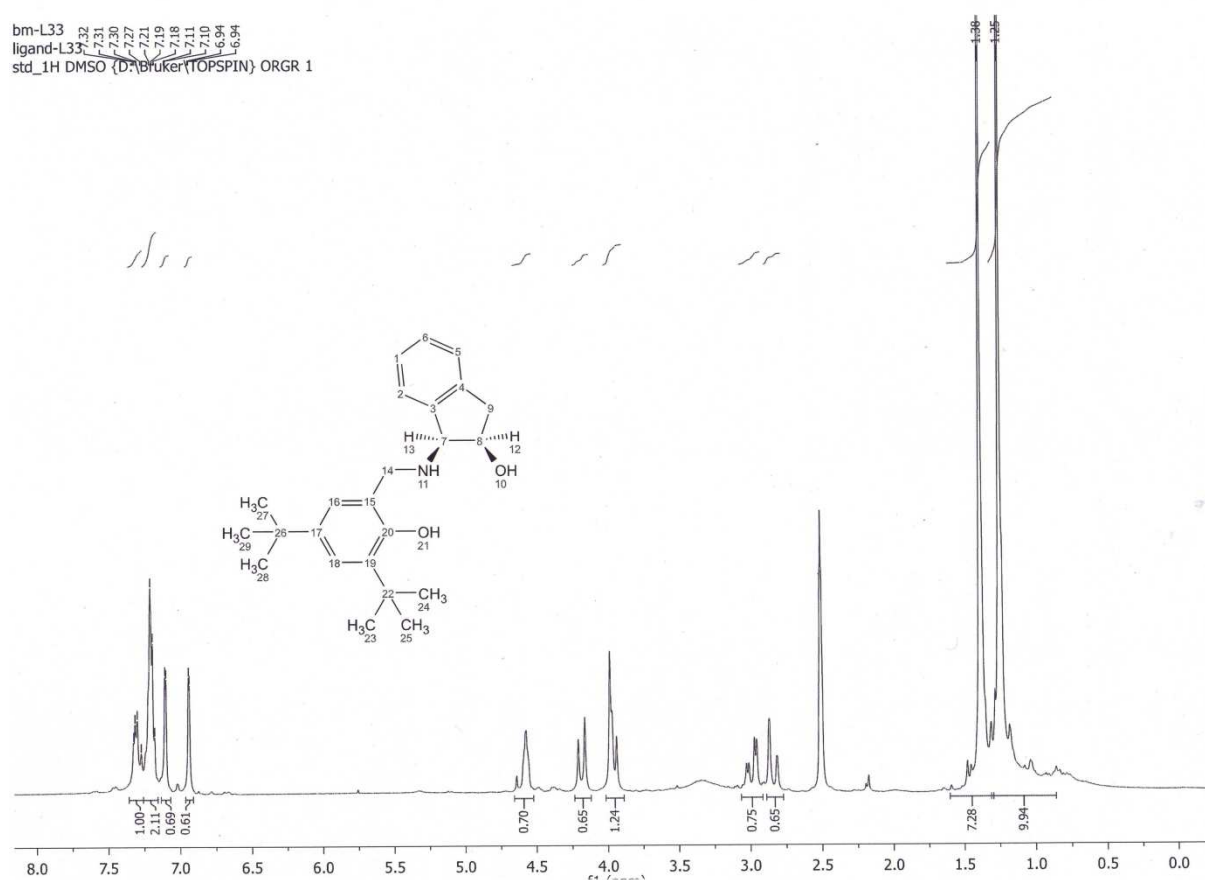


✓ (1R, 2S)-1-((E)-(2-(mesitylamino) benzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol; **L.B₁₇**

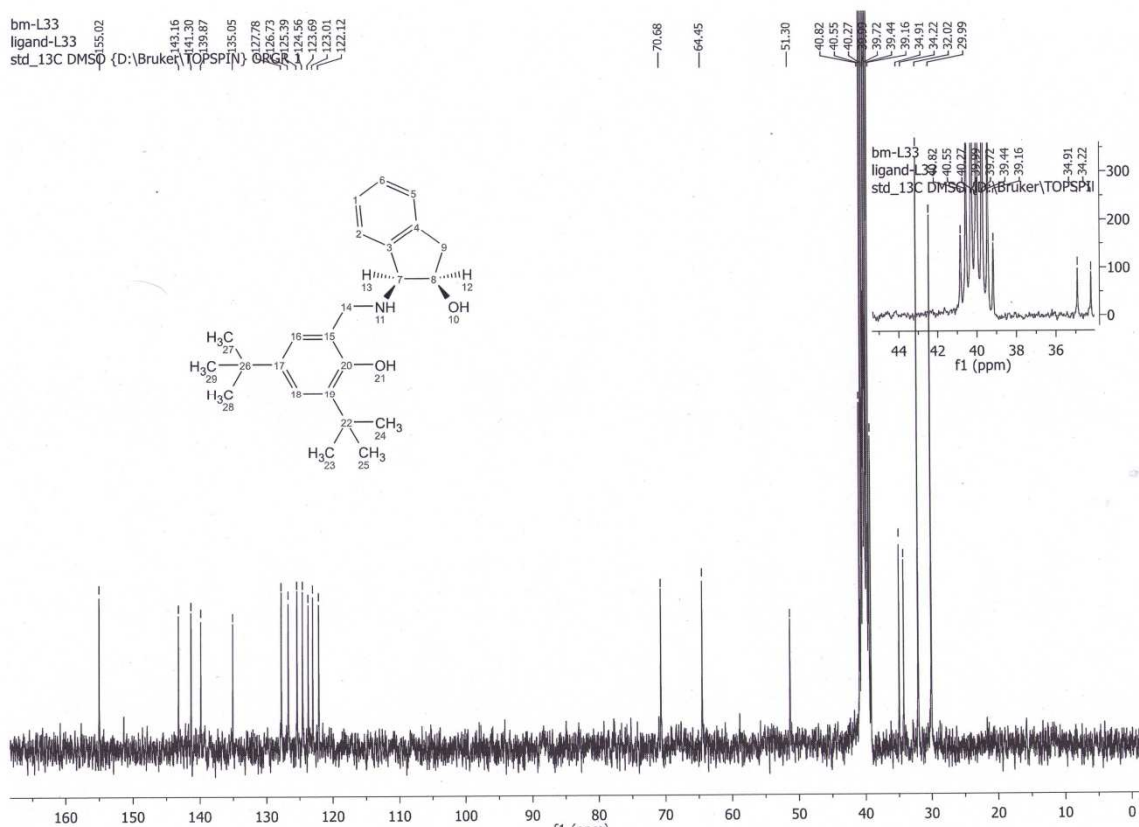


✓ (1*S*, 2*R*)-1-((3, 5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzyl) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol; **L.B₁₈**

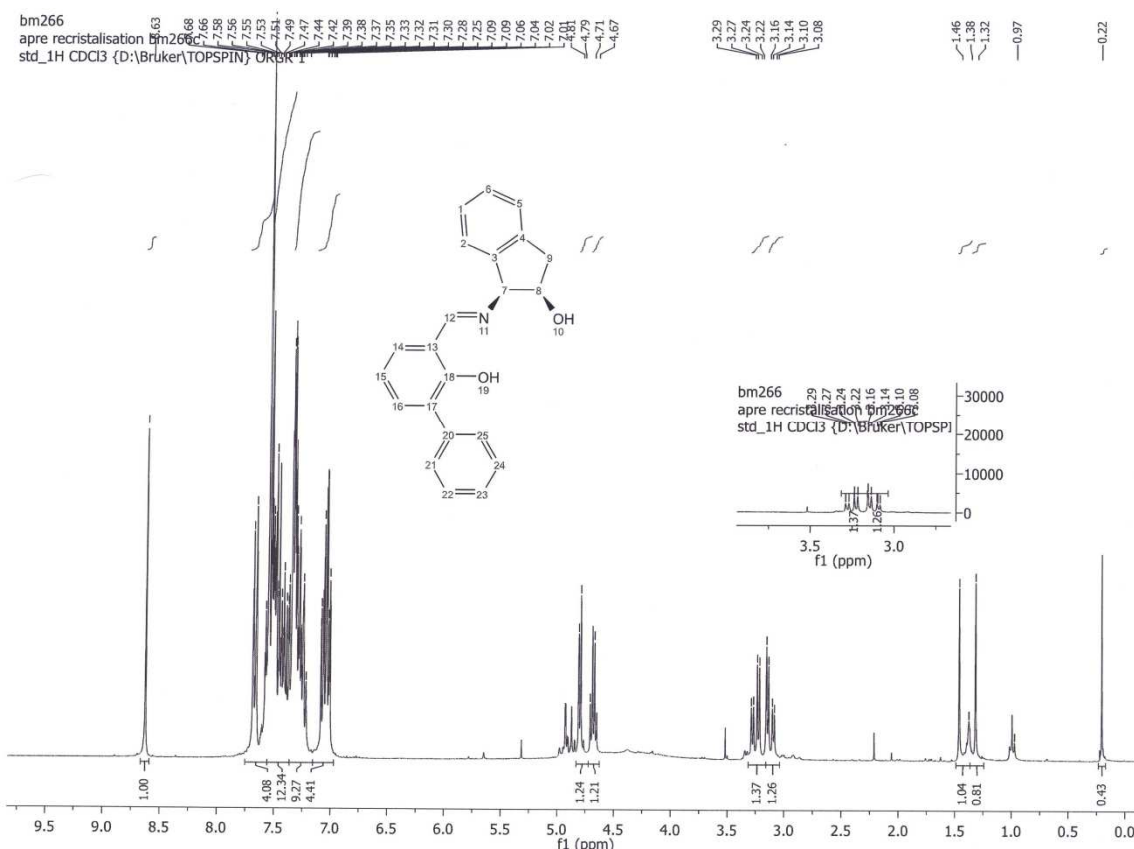
bm-L33 32
 ligand-L33 32
 std_1H DMSO {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 1



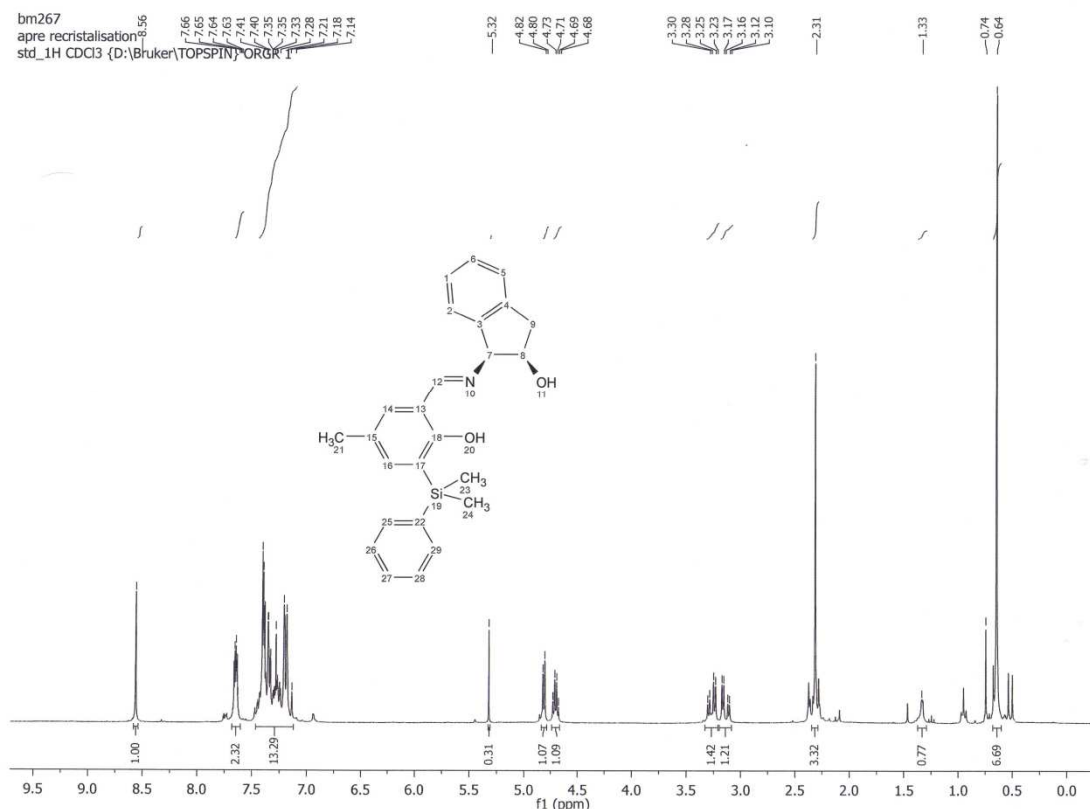
bm-L33 143.16
 ligand-L33 141.30
 std_13C DMSO {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 1



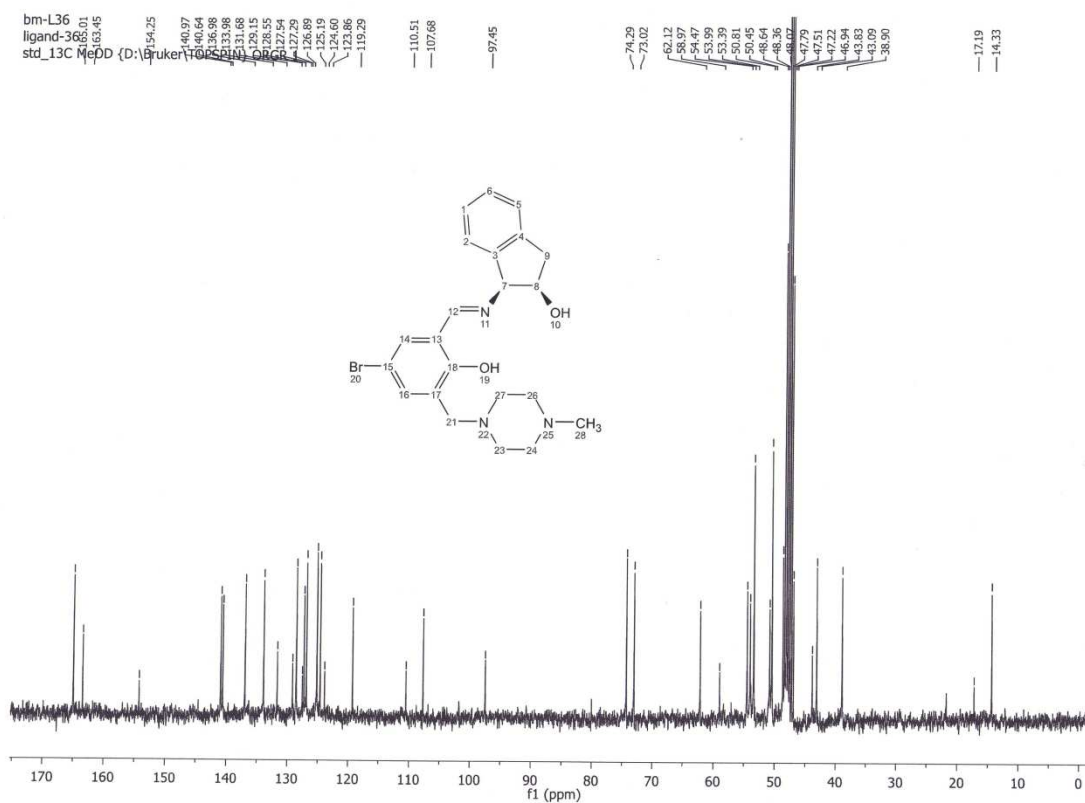
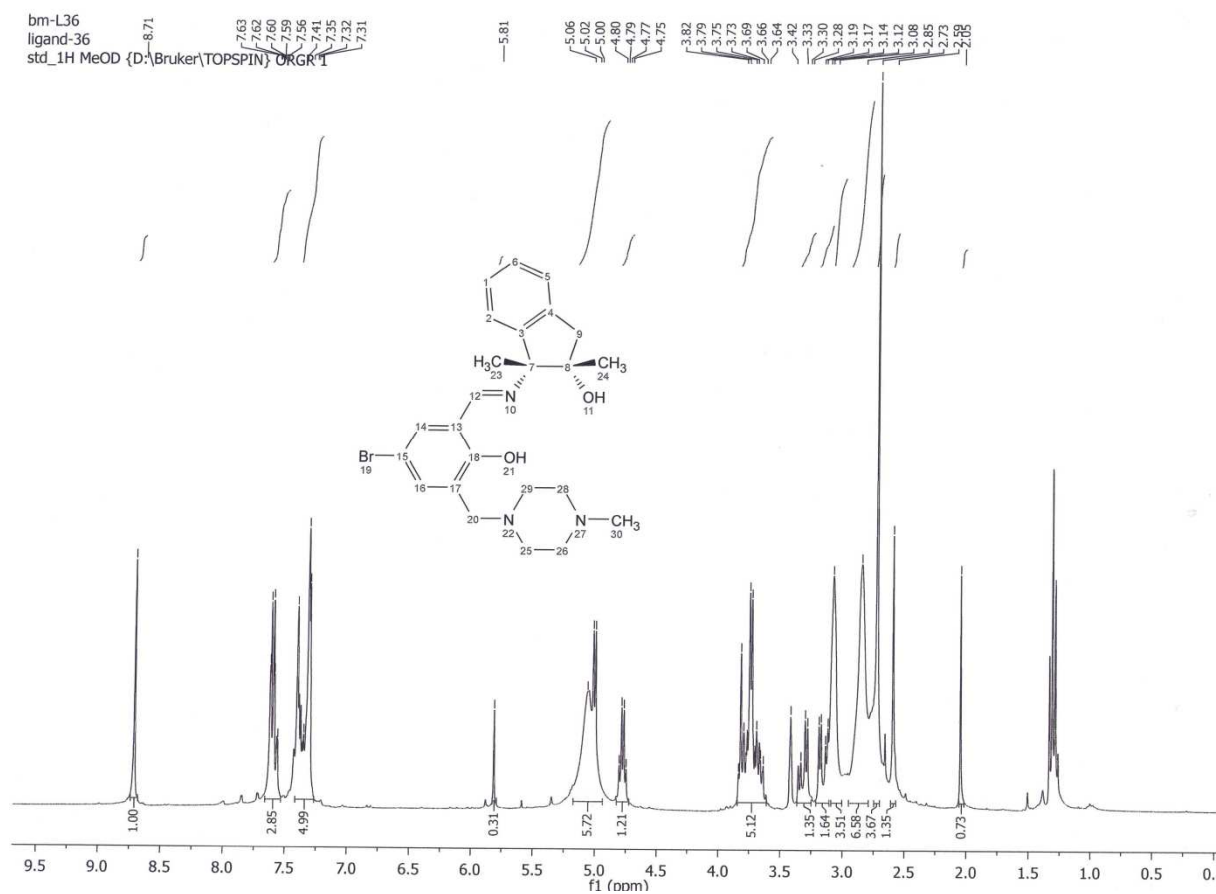
- ✓ (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-((2-hydroxy-[1, 1'-biphenyl]-3-yl) methylene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol; **L.B₁₉**



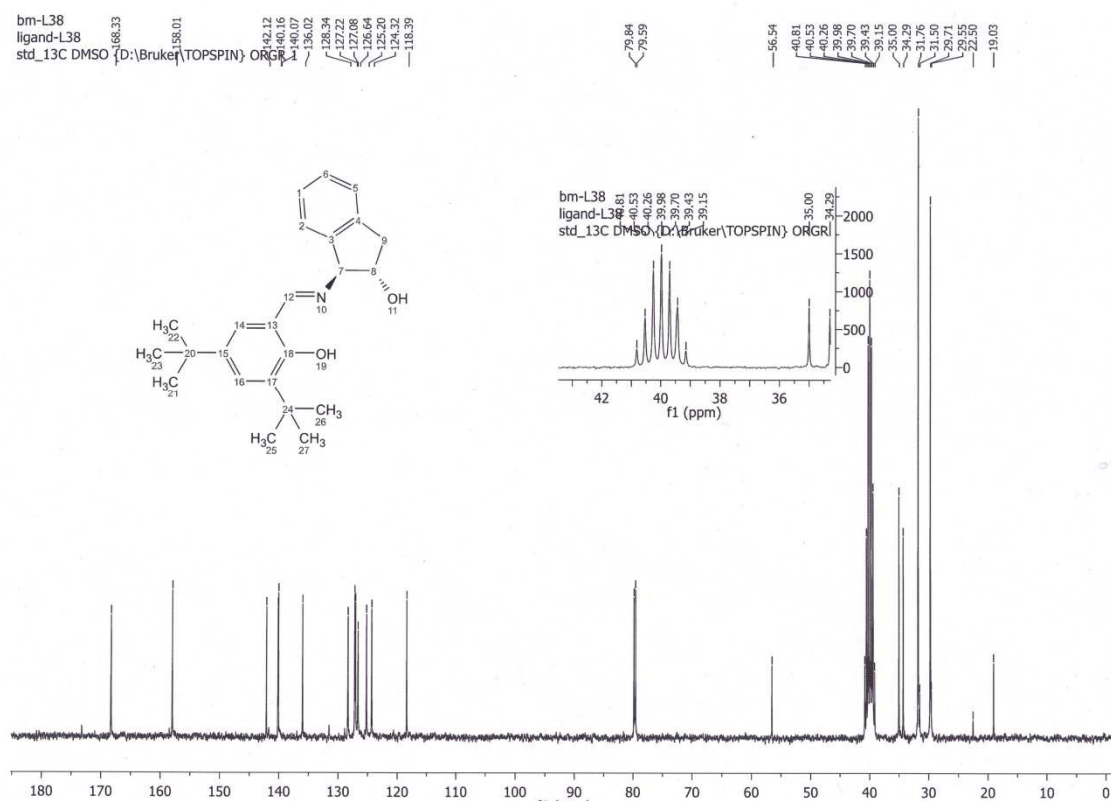
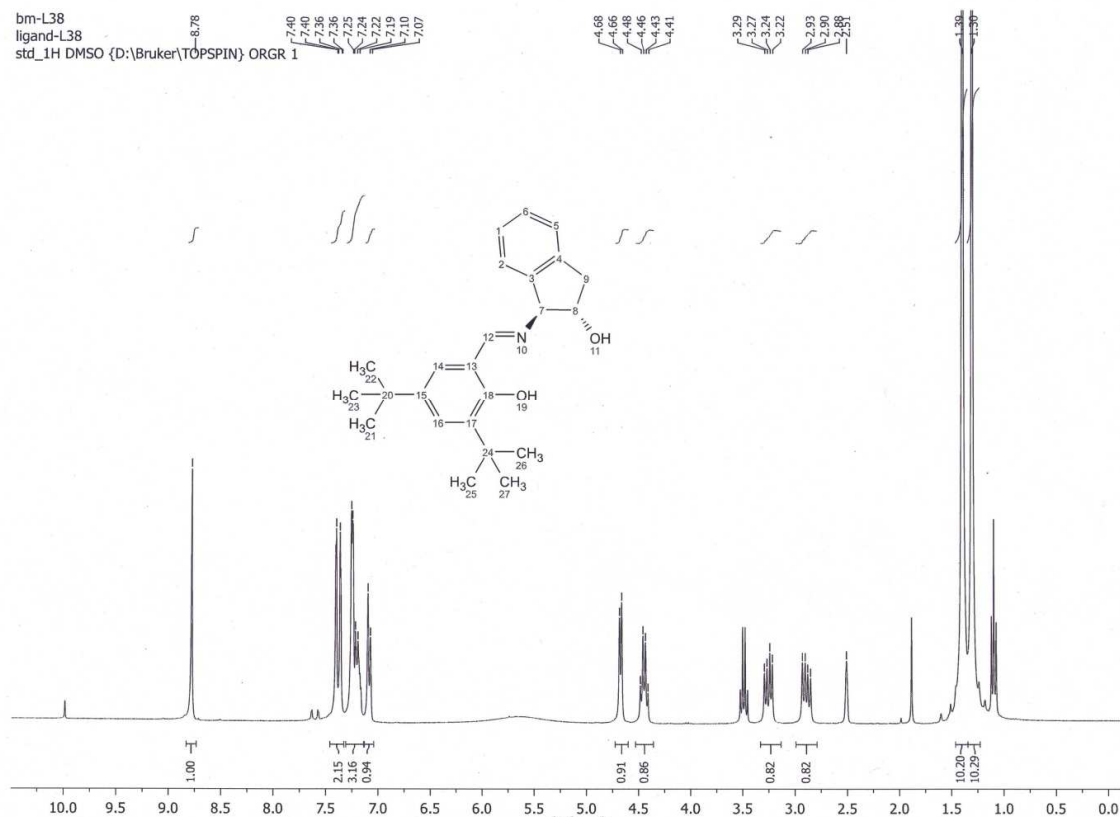
- ✓ (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-(3-(dimethyl (phenyl) silyl)-2-hydroxy-5-methylbenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, **L.B₂₀**



- ✓ (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-(5-bromo-2-hydroxy-3-((4-methylpiperazin-1-yl) methyl) benzylidene) amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, **L.B₂₁**

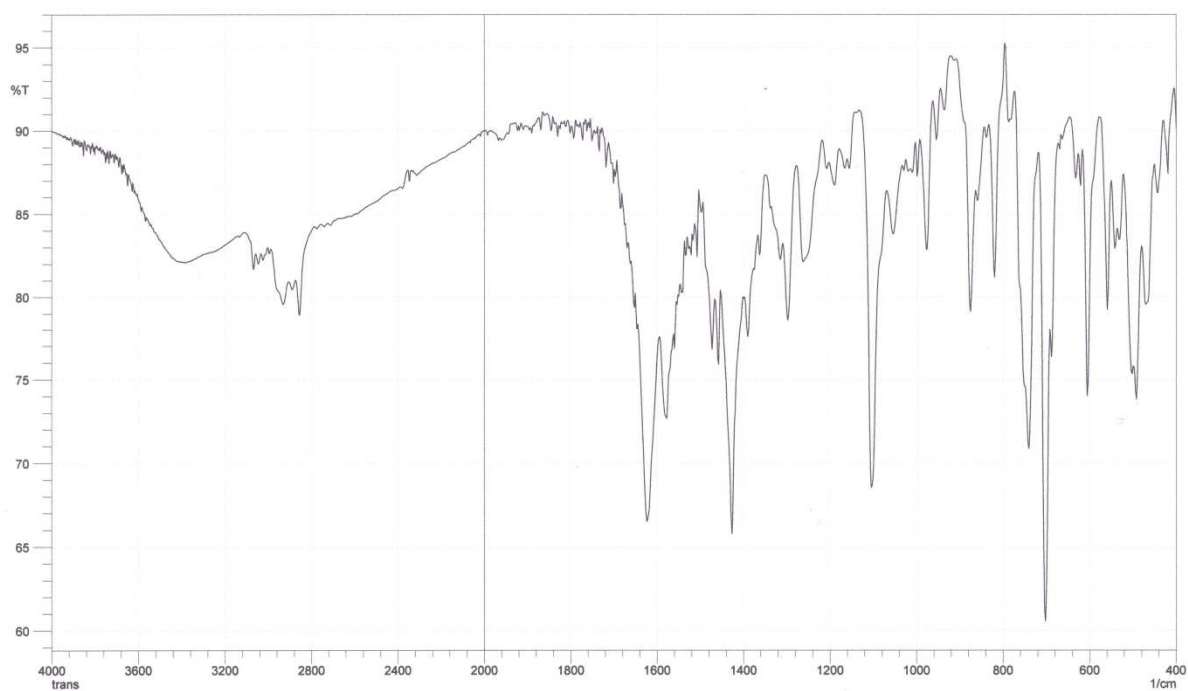


✓ (1*S*, 2*S*)-1-((*E*)-(3, 5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, **L.B₂₃**



Spectres des ligands hémisalènes L.B, L.C, L.D

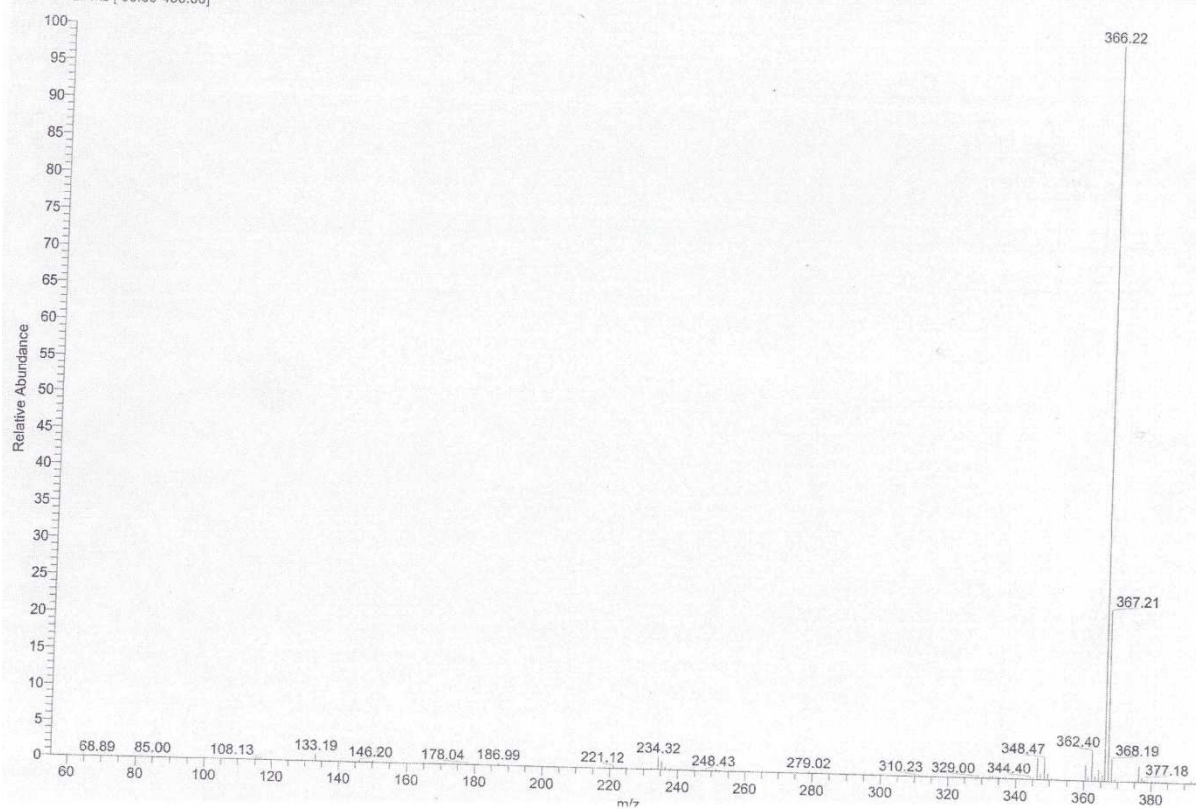
SHIMADZU

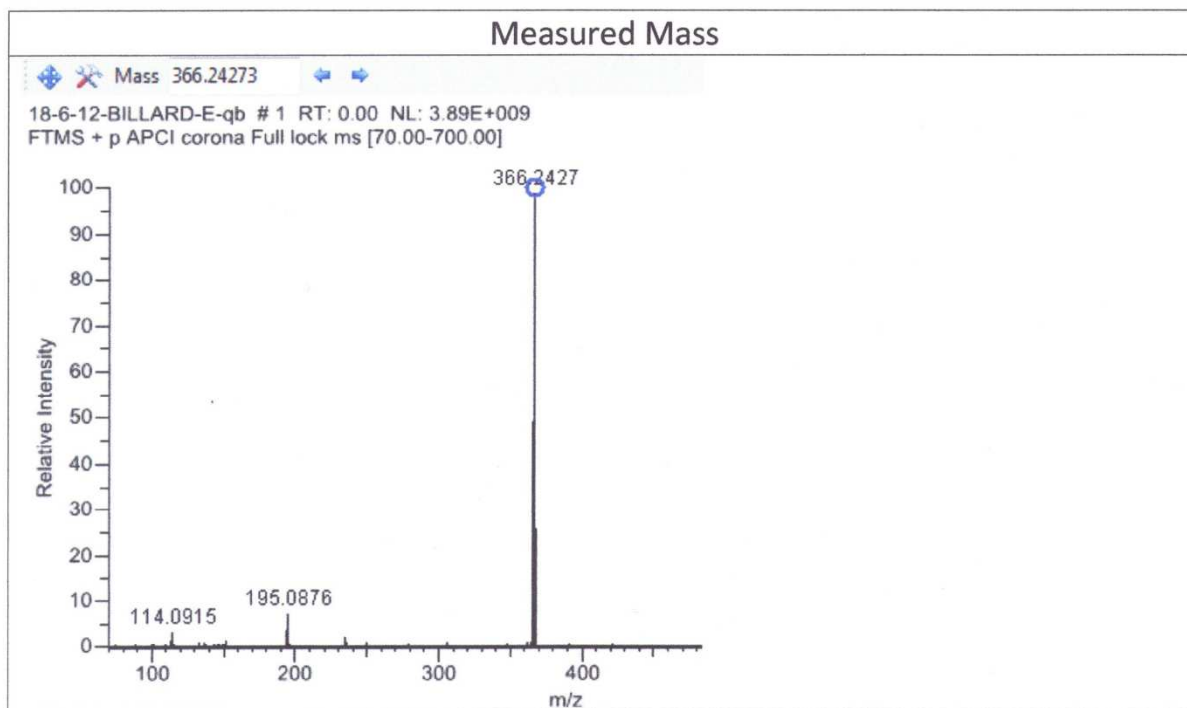


C:\Xcalibur\1\RAOUL2\11-5-12-BILLARD-L
D-APCI BILLARD_ORGR
11-5-12-BILLARD-L #28-29 RT: 0.35-0.37 AV: 2 NL: 2.46E9
T: + c Full ms [50.00-450.00]

05/11/2012 01:10:56 PM

C24H31NO2 L38





Calculated Mass

Spectral Fit: 100.00
Max dM: 2.00[Ppm] max dI 2.00% Threshold 0.00

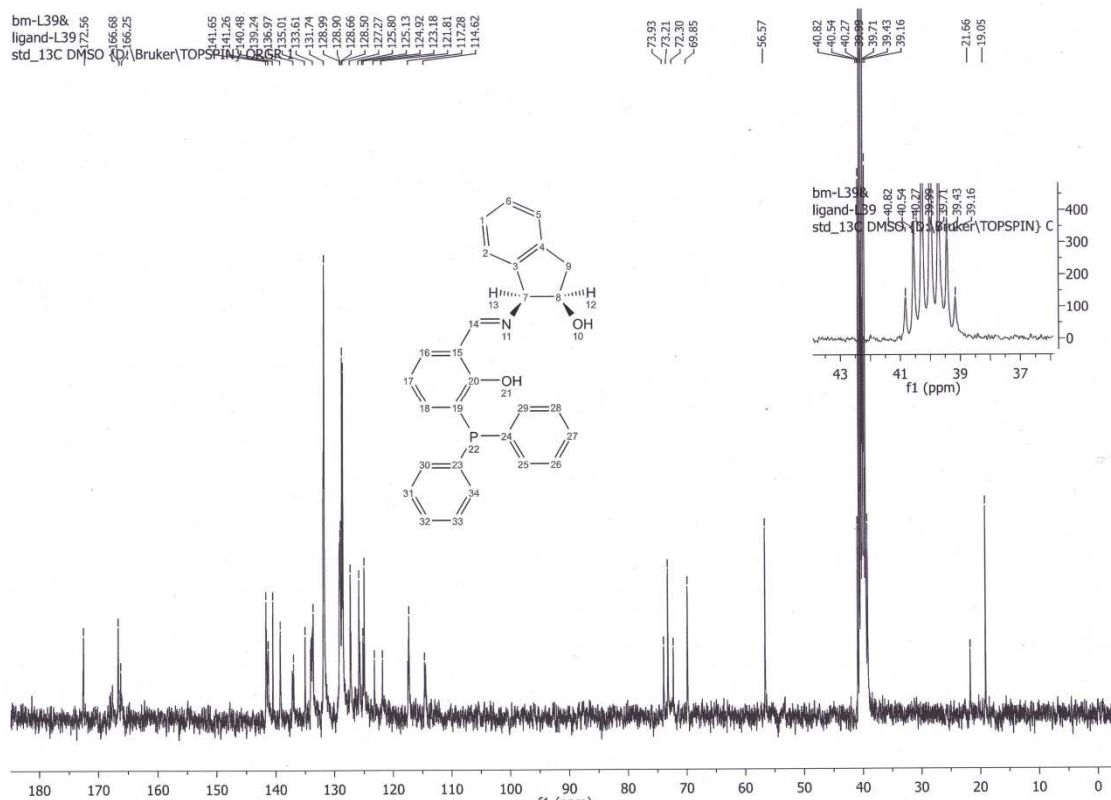
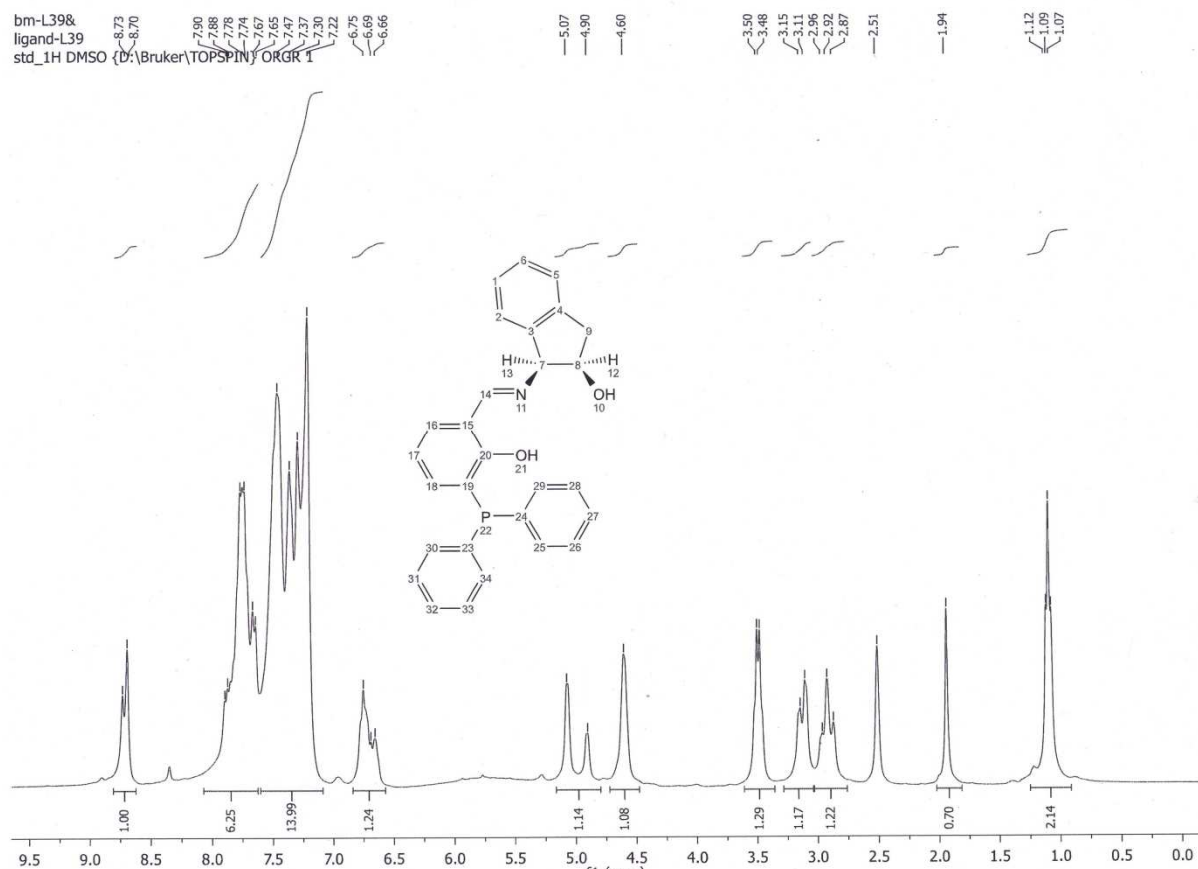
Mass	Intensity[%]	dM[Ppm]	dI[%]	Fit[%]	Contrib[%]
366.24276	100.0	-0.07	0.03	100.00	100.00
367.24613	26.3	-0.87	-0.10	100.00	100.00
368.24929	3.6	-0.71	-0.11	100.00	100.00

Formula

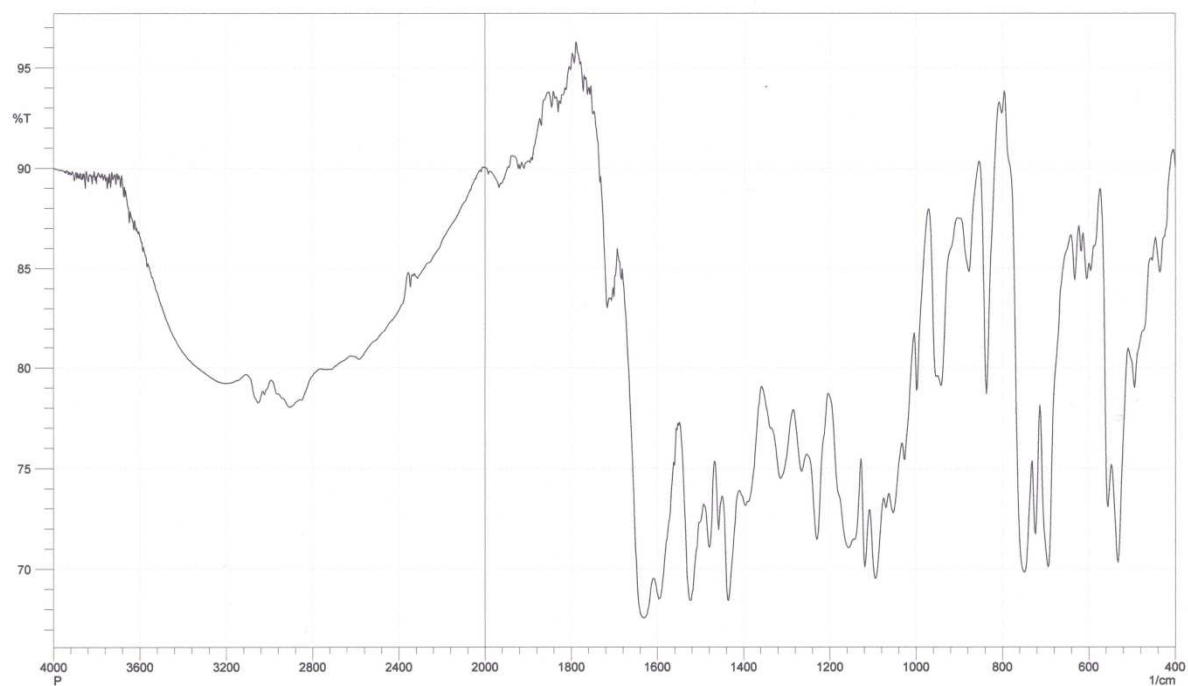
Mass	Intensity	Intensity[%]	Resolution
366.24273	3886980096	100	54845

Mass	Composition	Fit
366.24276	C ₂₄ H ₃₂ O ₂ N ₁	100.00

✓ (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-(3-(diphenylphosphino)-2-hydroxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, **L.B₂₄**



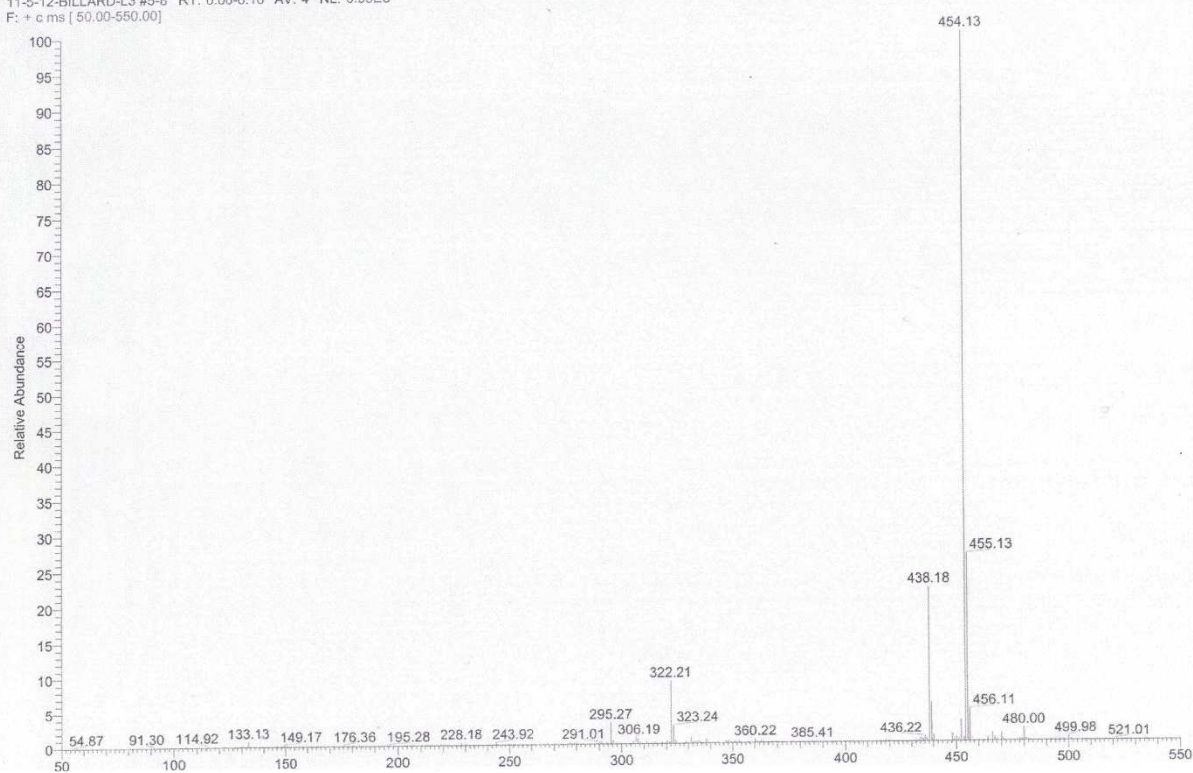
Spectres des ligands hémisalènes L.B, L.C, L.D

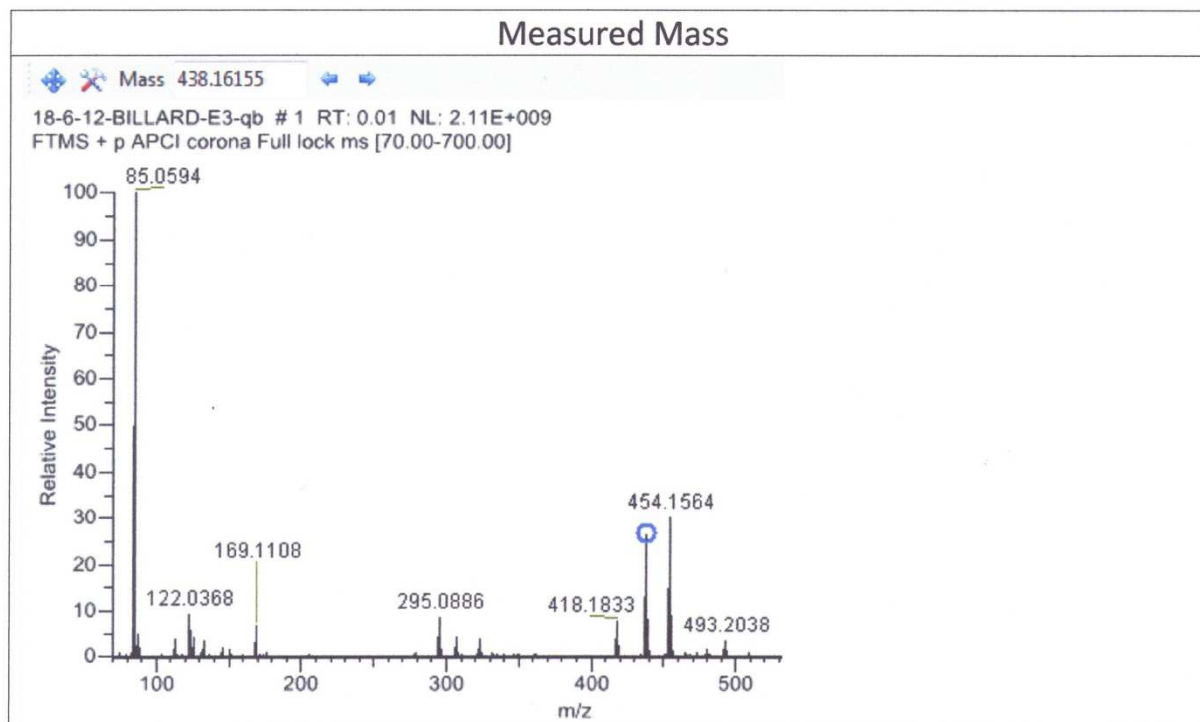


C:\xcalibur\...11-5-12-BILLARD-L3
D-APCI BILLARD ORGR
11-5-12-BILLARD-L3 #5-8 RT: 0.06-0.10 AV: 4 NL: 6.95E8
F: + c ms [50.00-550.00]

05/11/2012 02:23:06 PM

C28H24NO2P L39

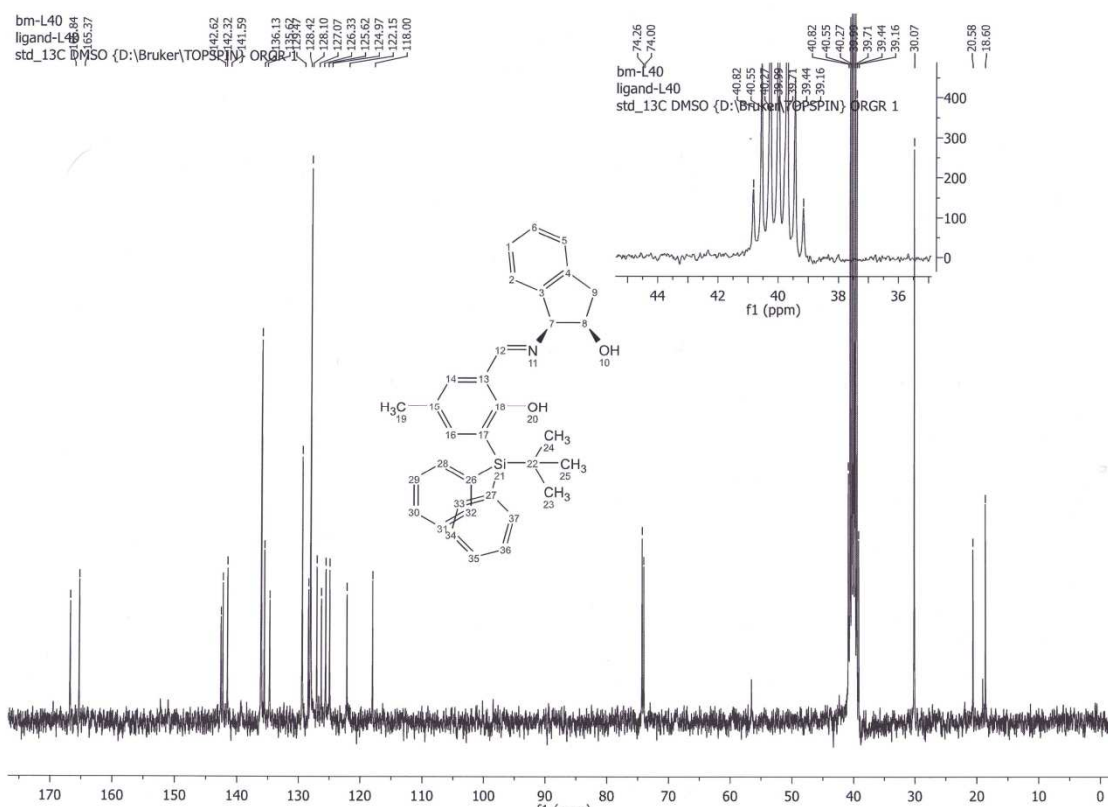
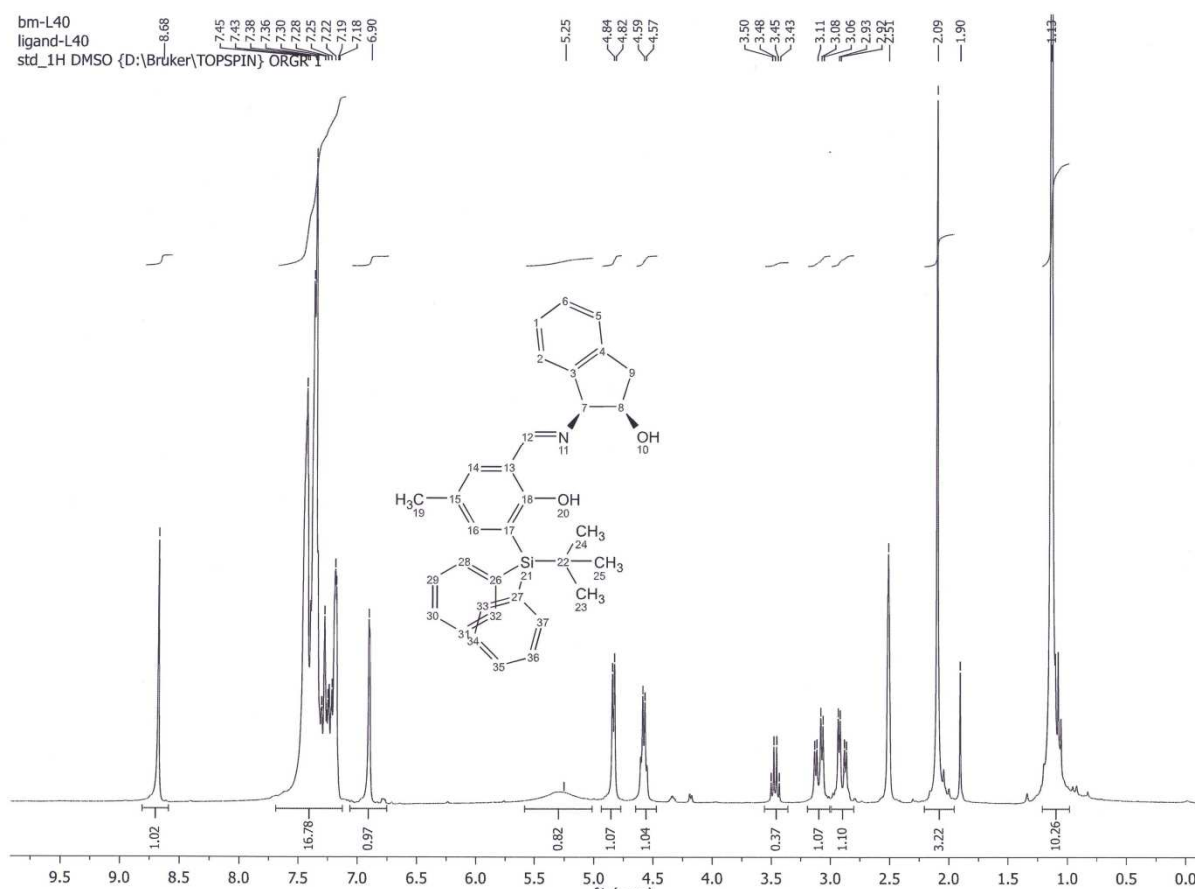




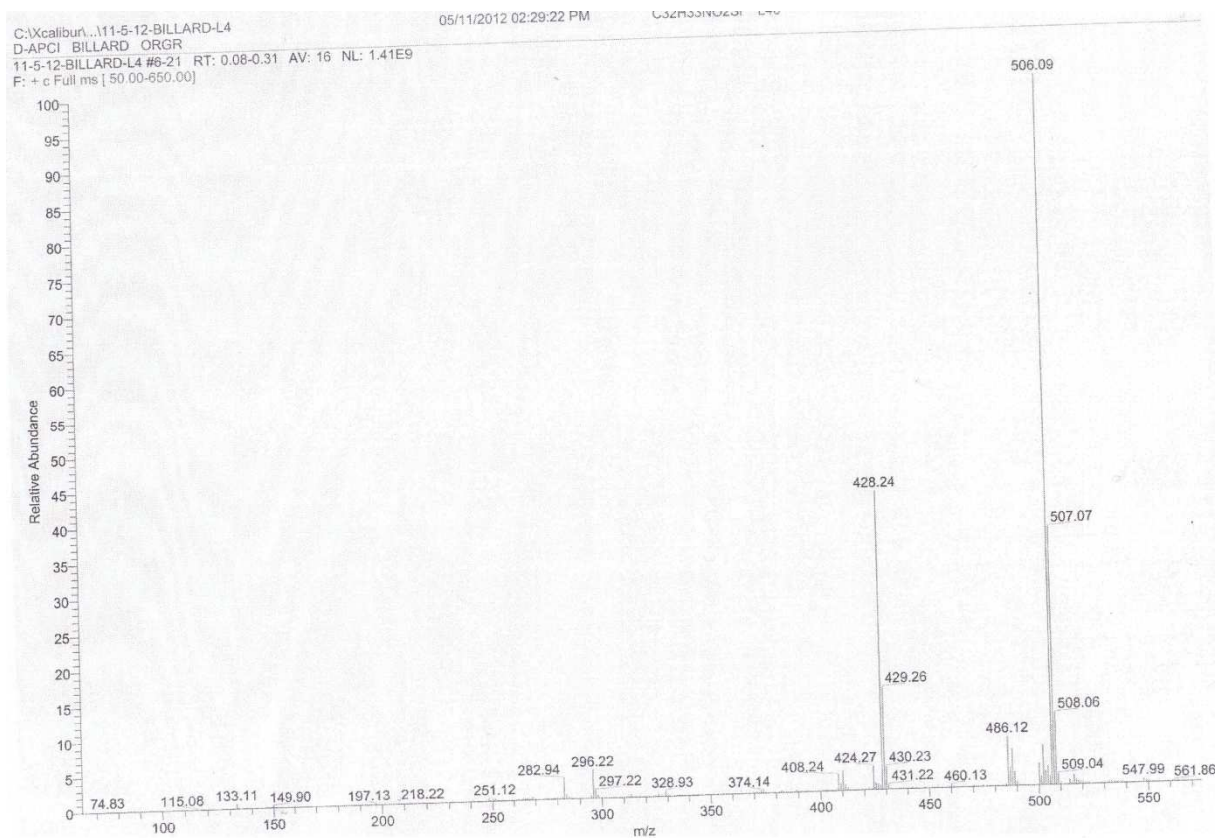
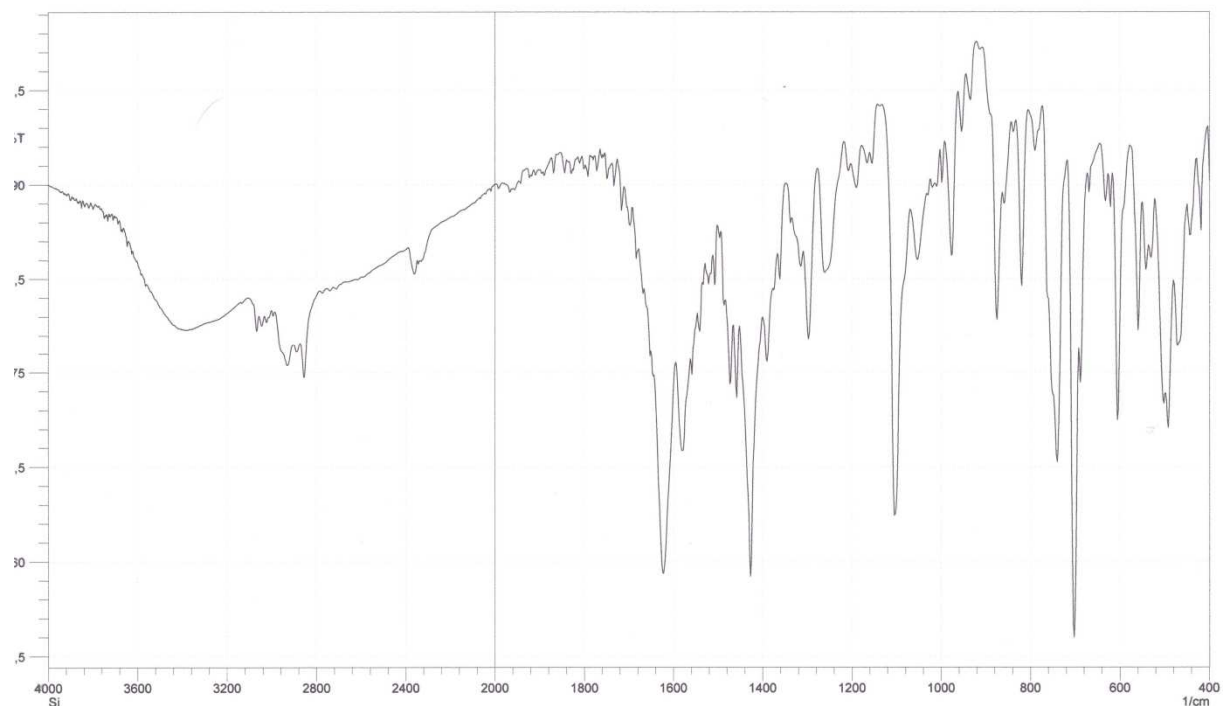
Calculated Mass					
Spectral Fit: 100.00					
Max dM: 2.00[Ppm] max dI 2.00% Threshold 0.01					
Mass	Intensity[%]	dM[Ppm]	dI[%]	Fit[%]	Contrib[%]
438.16174	100.0	-0.45	0.02	100.00	100.00
439.16510	30.6	-0.27	-0.01	100.00	100.00
440.16828	4.9	-0.13	-0.25	100.00	100.00

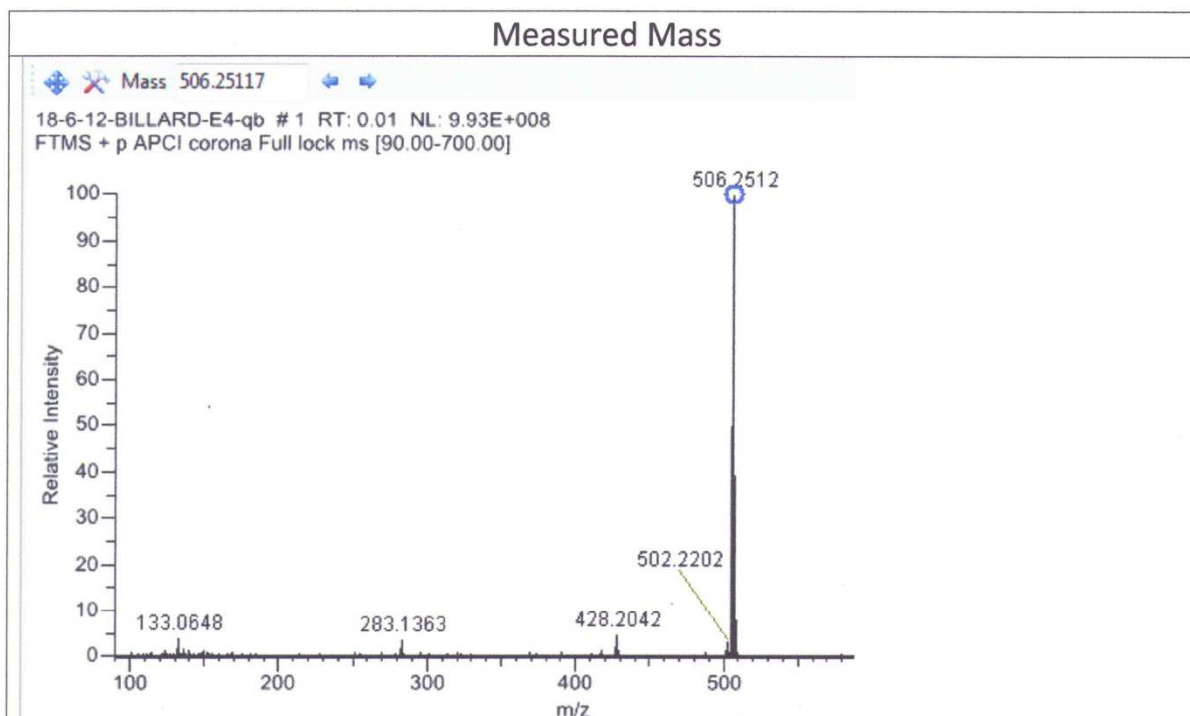
Formula			
Mass	Intensity	Intensity[%]	Resolution
438.16155	557995968	26	50300
Mass	Composition	Fit	
438.16174	C ₂₈ H ₂₅ O ₂ N ₁ P ₁	100.00	

- ✓ (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2-hydroxy-5-methylbenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, **L.B₂₅**



SHIMADZU

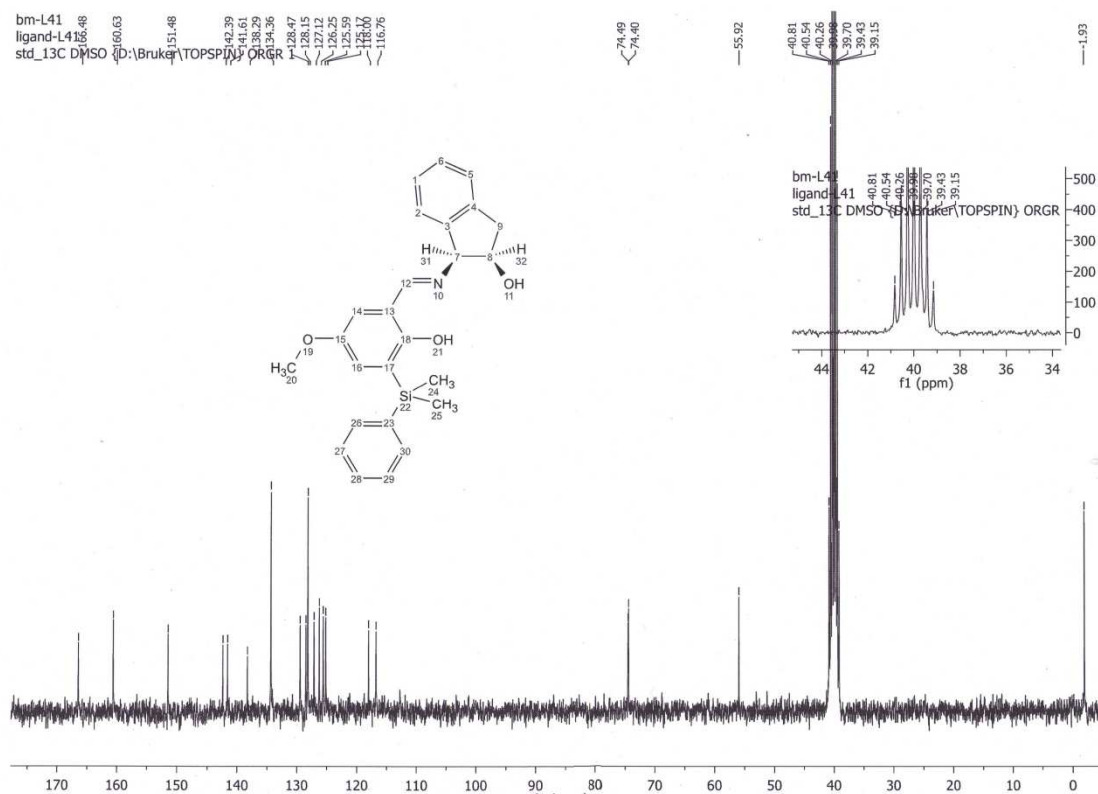
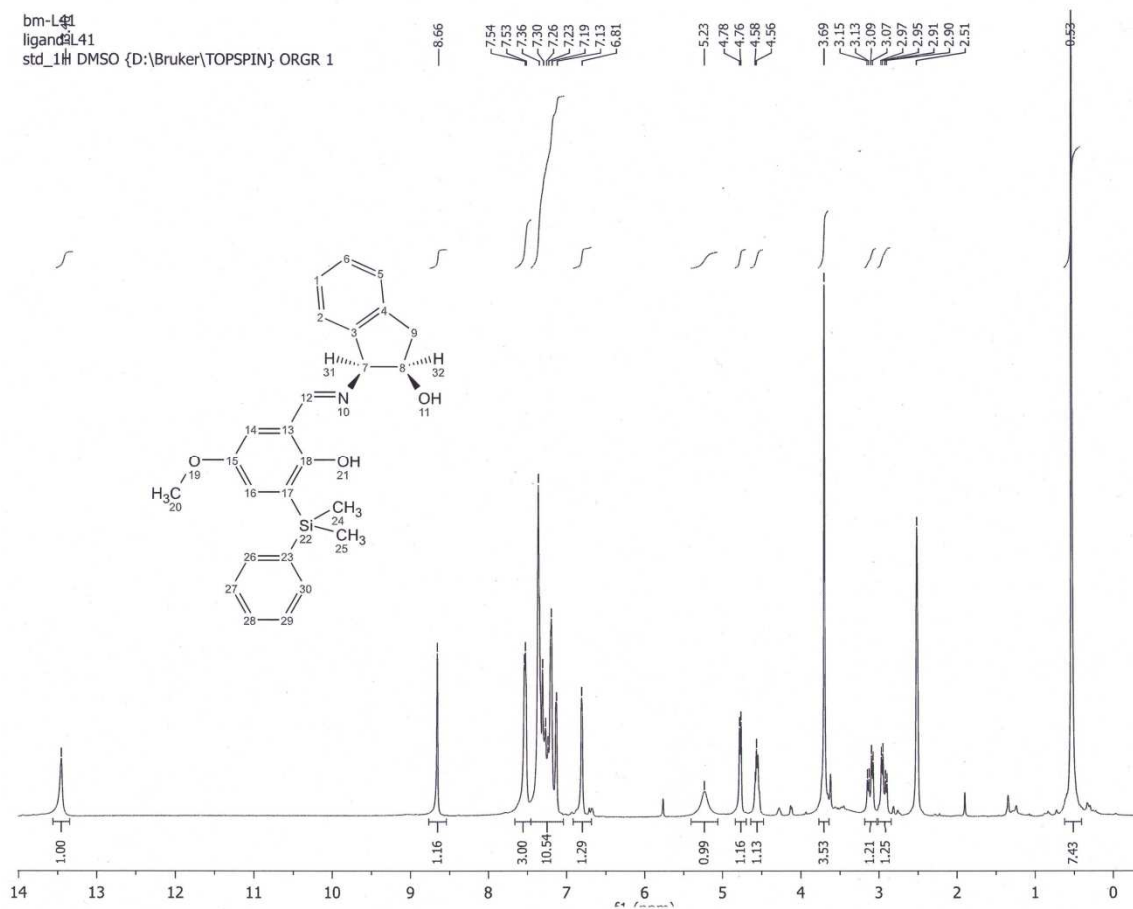




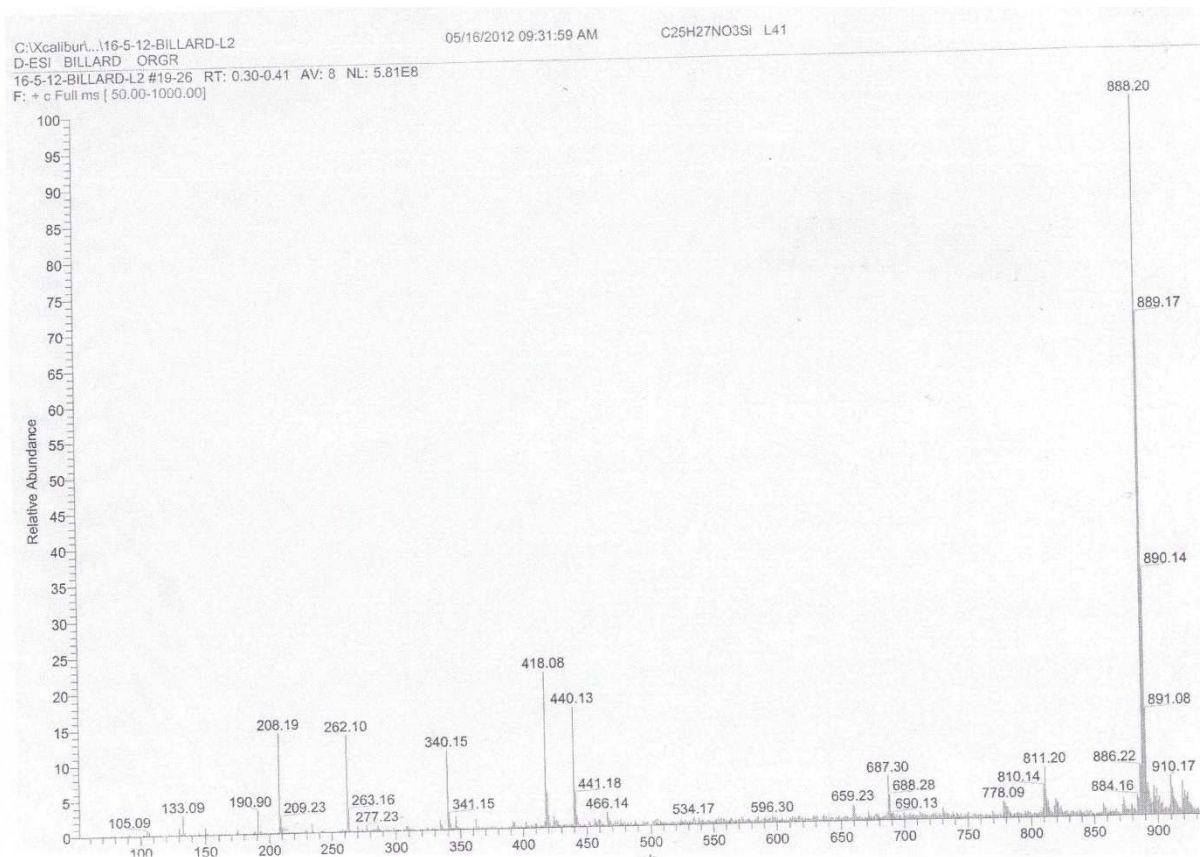
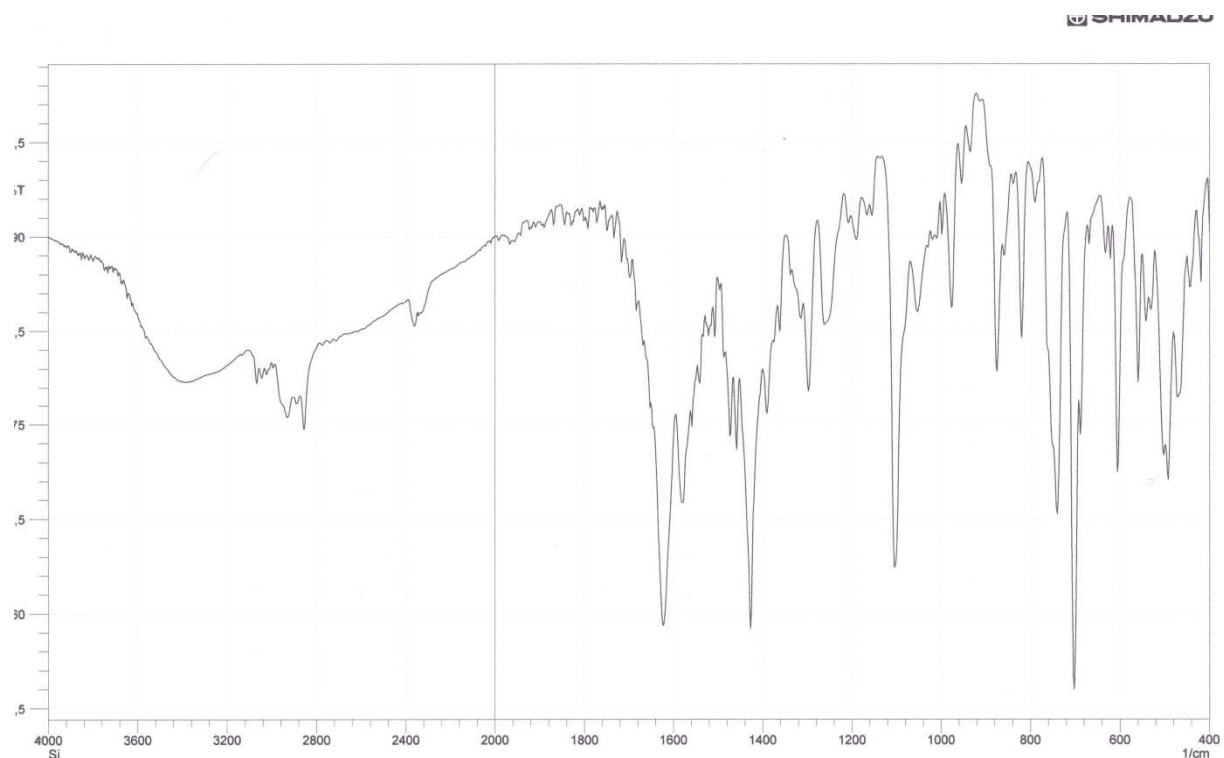
Calculated Mass					
Spectral Fit: 100.00					
Max dM: 2.00[Ppm] max dI 2.00% Threshold 0.00					
Mass	Intensity[%]	dM[Ppm]	dI[%]	Fit[%]	Contrib[%]
506.25098	100.0	0.38	-0.20	100.00	100.00
507.25397	39.9	-1.05	0.69	100.00	100.00
508.25611	8.7	-3.00	-0.79	0.00	0.00
509.25391	1.6	-2.41	-0.50	0.00	0.00

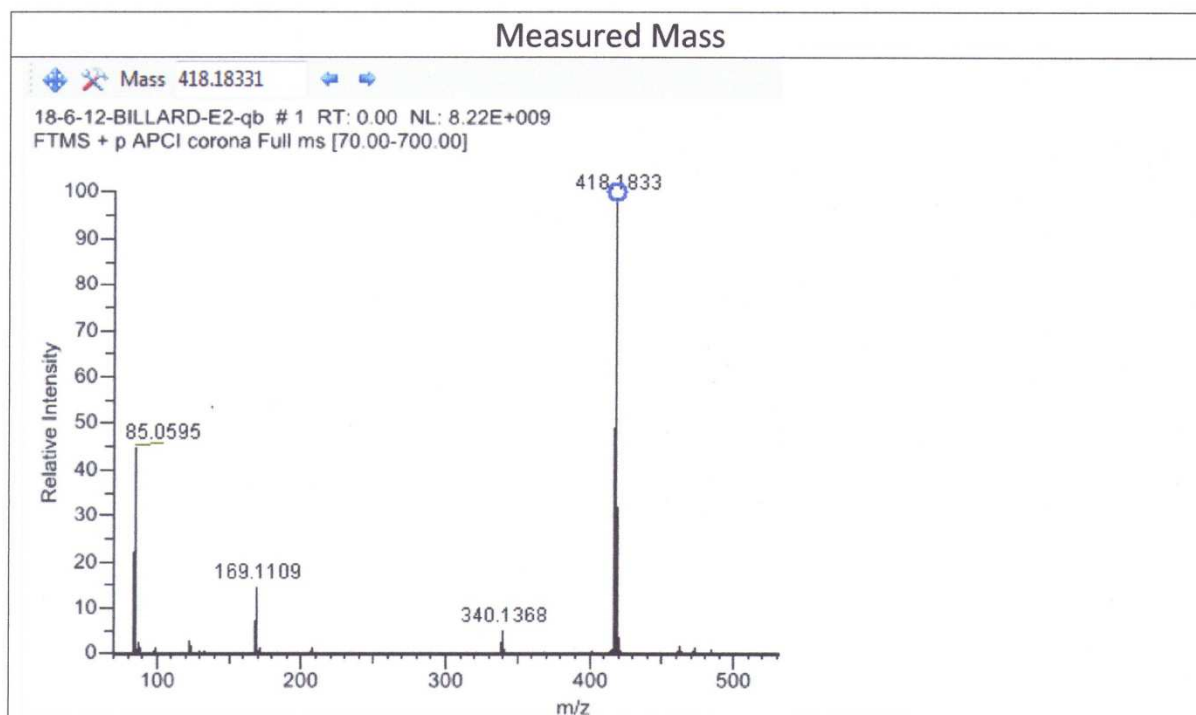
Formula			
Mass	Intensity	Intensity[%]	Resolution
506.25117	993304704	100	47940
Mass	Composition		Fit
506.25098	C ₃₃ H ₃₆ O ₂ N ₁ ²⁸ Si ₁		100.00

- ✓ (1*S*, 2*R*)-1-((*E*)-(3-(dimethyl (phenyl) silyl)-2-hydroxy-5-methoxybenzylidene) amino)-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, **L.B₂₆**



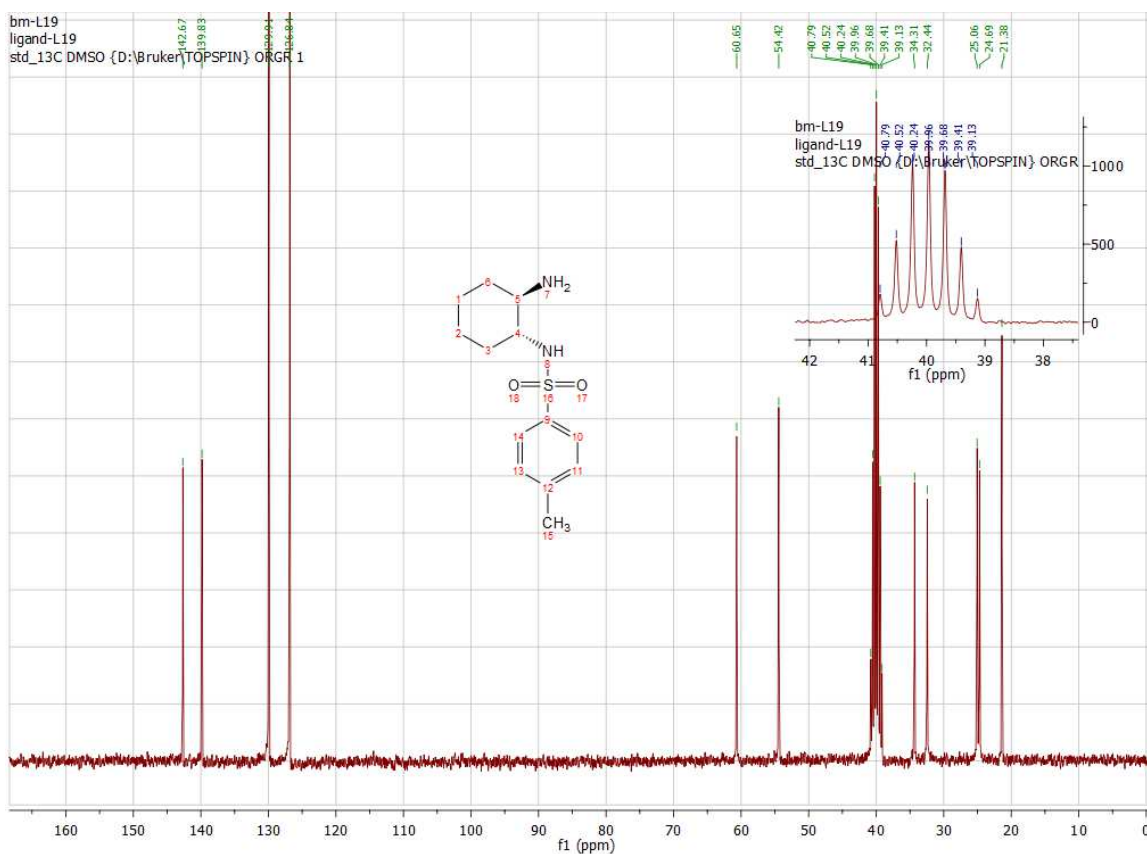
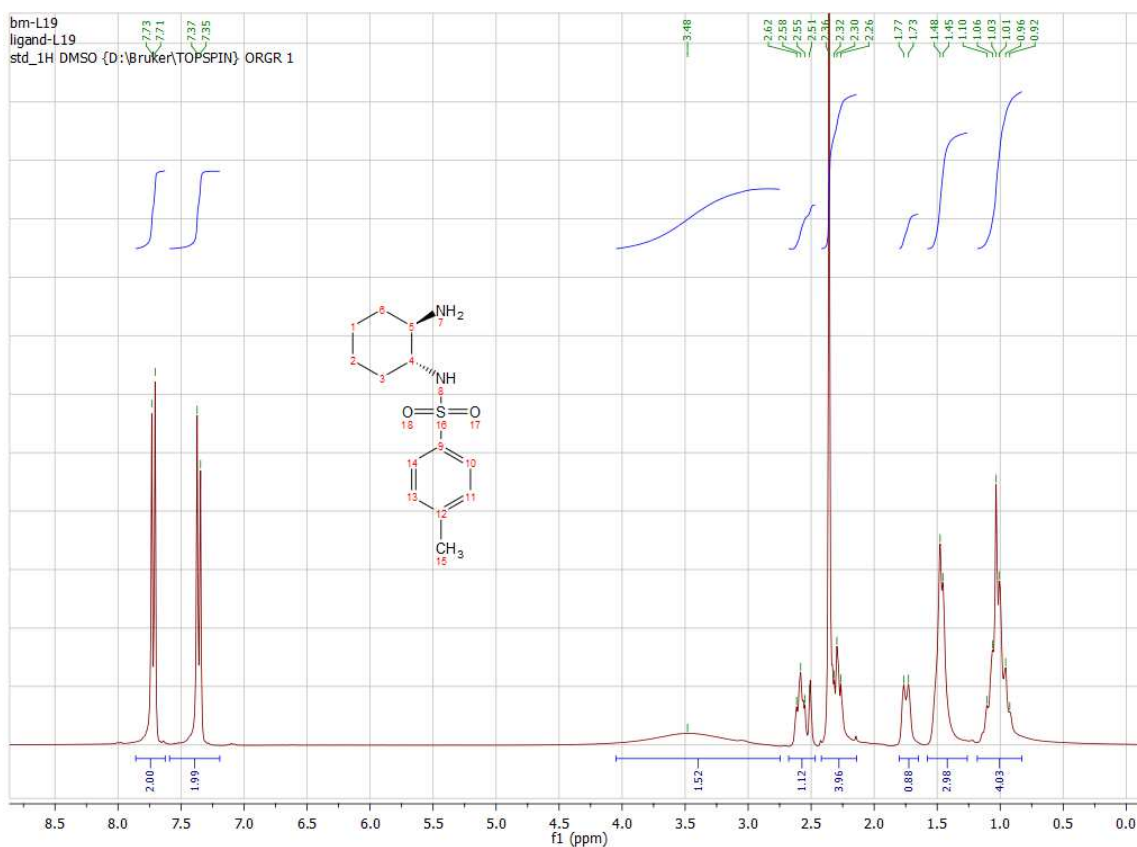
Spectres des ligands hémisalènes L.B, L.C, L.D



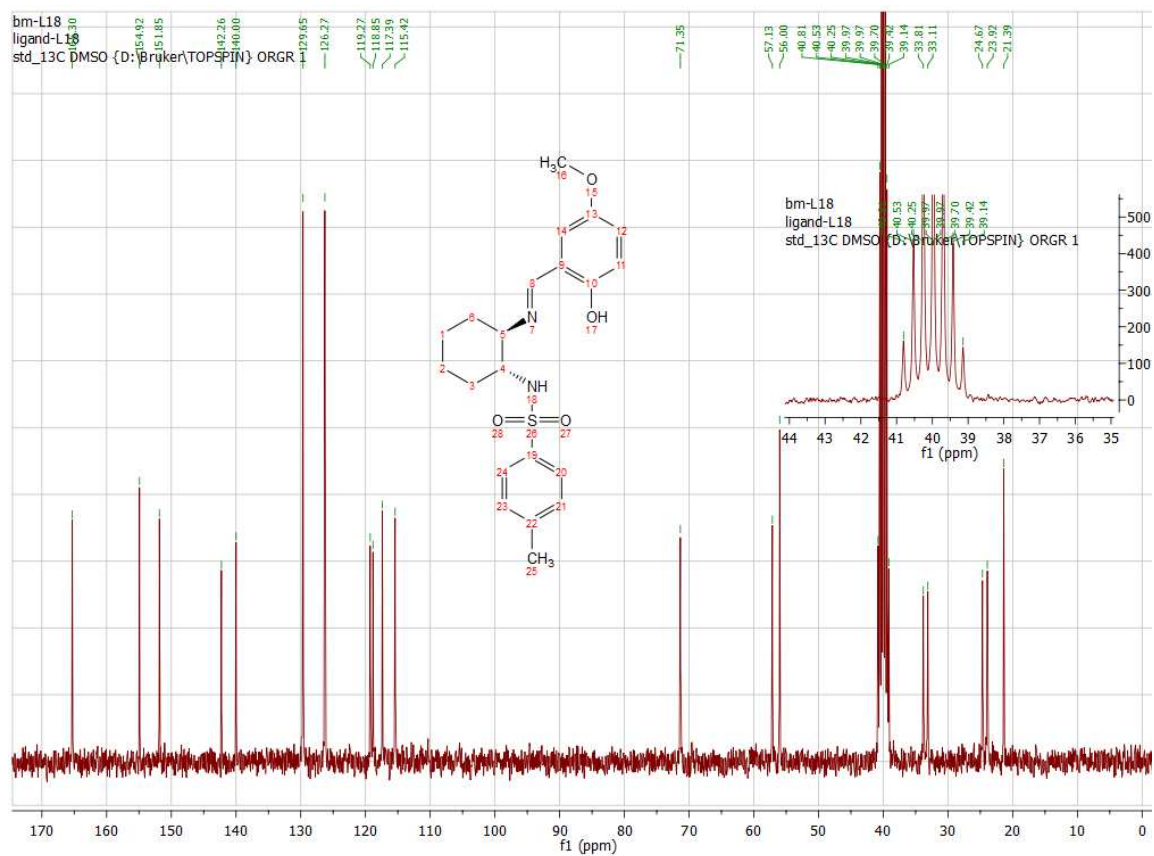
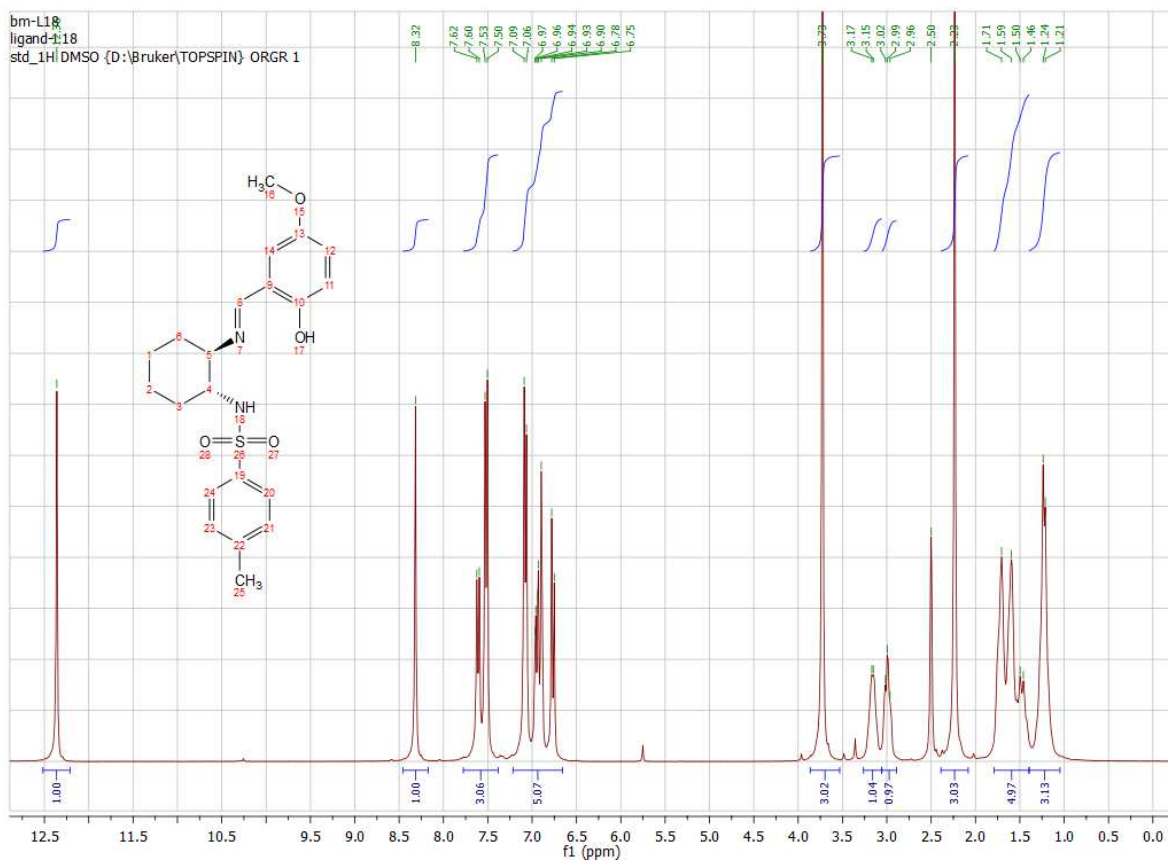


Calculated Mass					
Spectral Fit: 100.00					
Max dM: 2.00[Ppm] max dI 2.00% Threshold 0.00					
Mass	Intensity[%]	dM[Ppm]	dI[%]	Fit[%]	Contrib[%]
418.18330	100.0	0.04	-0.42	100.00	100.00
419.18626	30.4	-1.45	1.70	0.00	0.00
420.18850	5.2	0.54	-1.87	69.21	69.21
421.18430	1.0	-1.78	-0.31	80.38	80.38

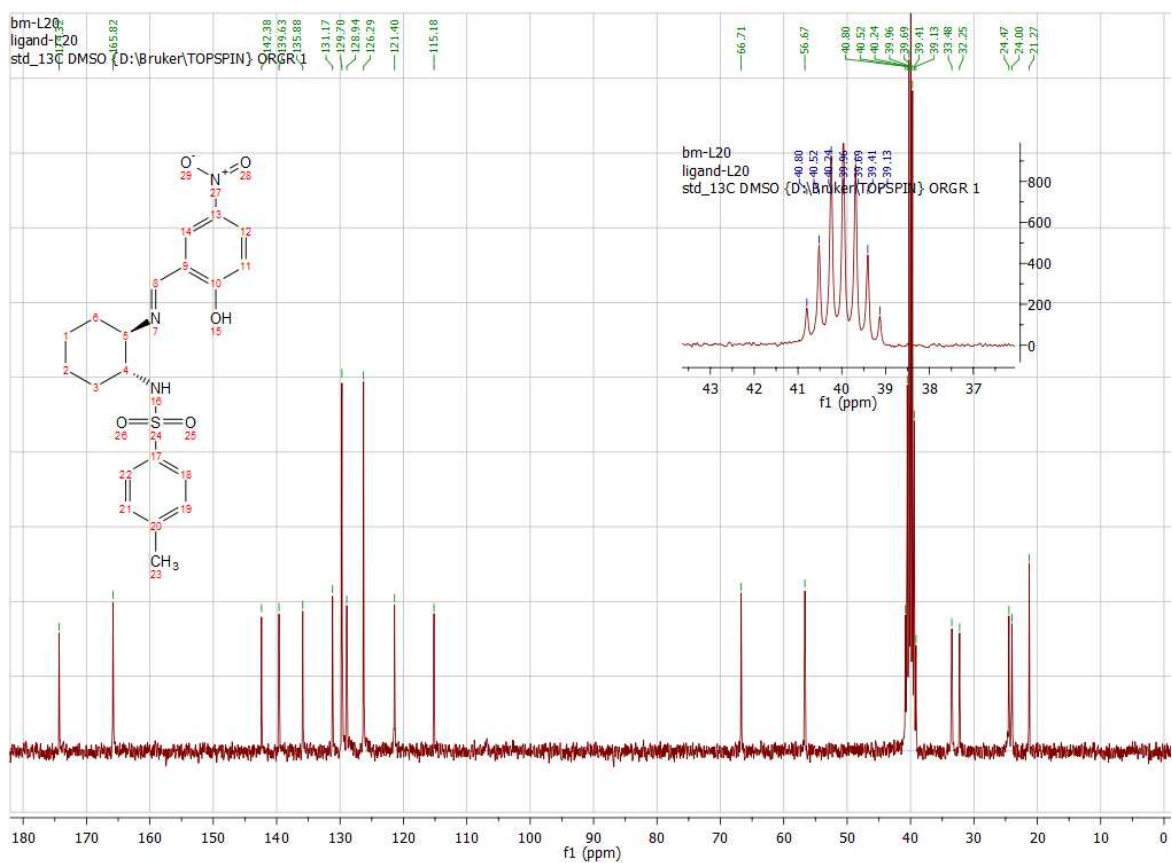
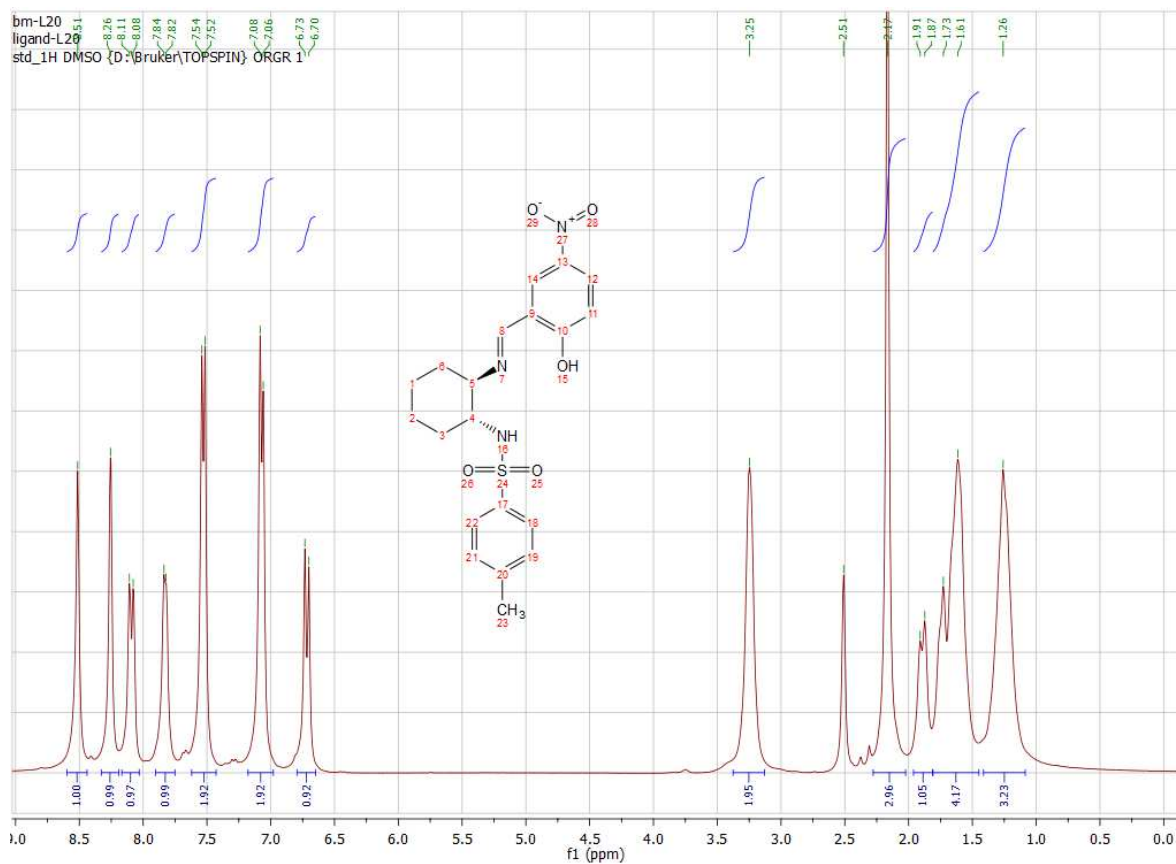
Formula			
Mass	Intensity	Intensity[%]	Resolution
418.18331	8220637184	100	50980
Mass	Composition	Fit	
418.18330	C ₂₅ H ₂₈ O ₃ N ₁ ²⁸ Si ₁	100.00	

✓ *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, **L.C₁**

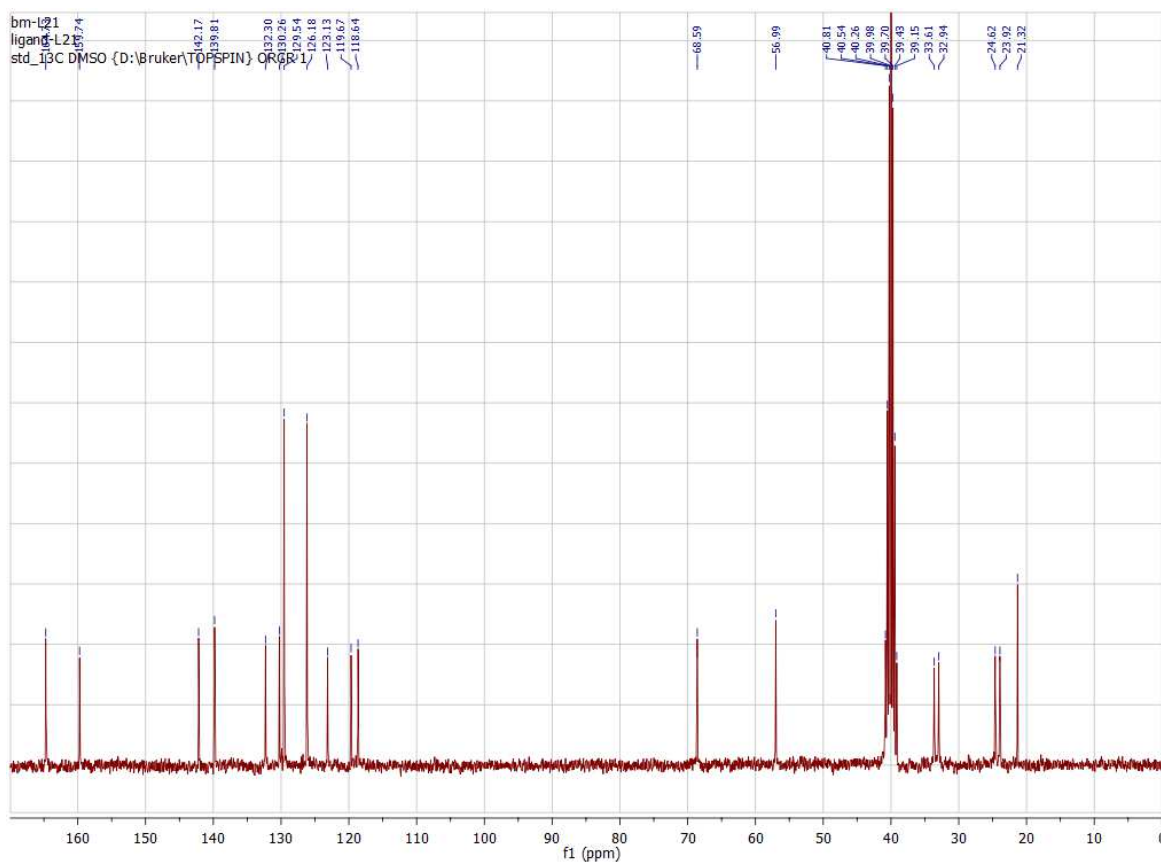
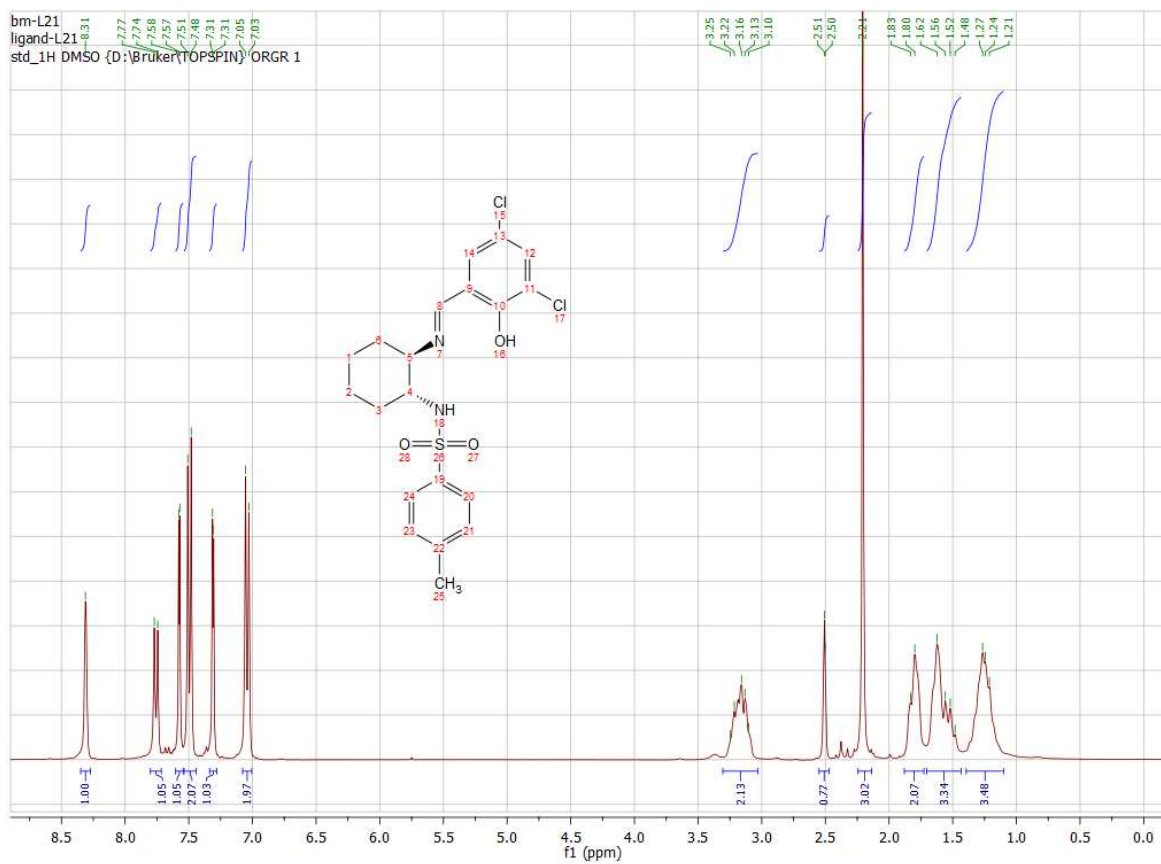
- ✓ *N*-((1*R*,2*R*)-2-((*E*)-(2-hydroxy-5-methoxybenzylidene)amino)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, **L.C₂**



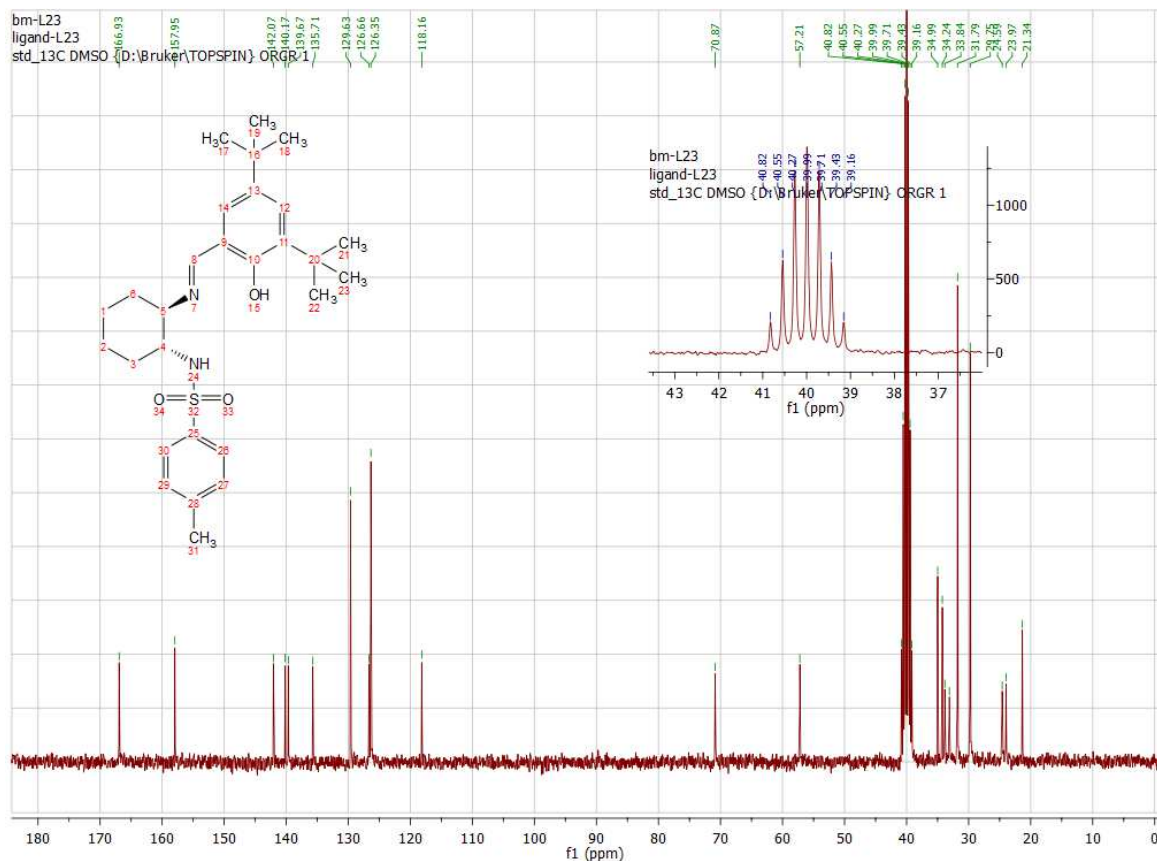
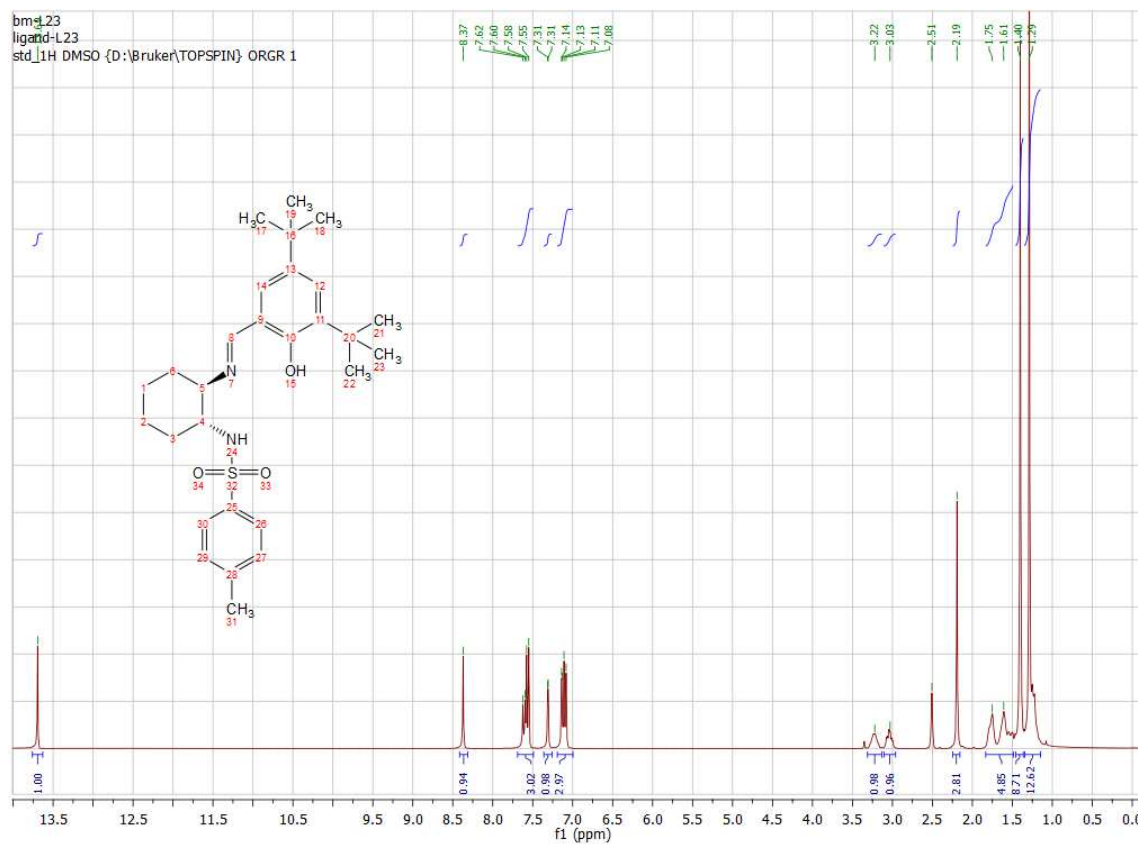
- ✓ *N*-((1*R*,2*R*)-2-((*E*)-(2-hydroxy-5-nitrobenzylidene)amino)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, **L.C₃**



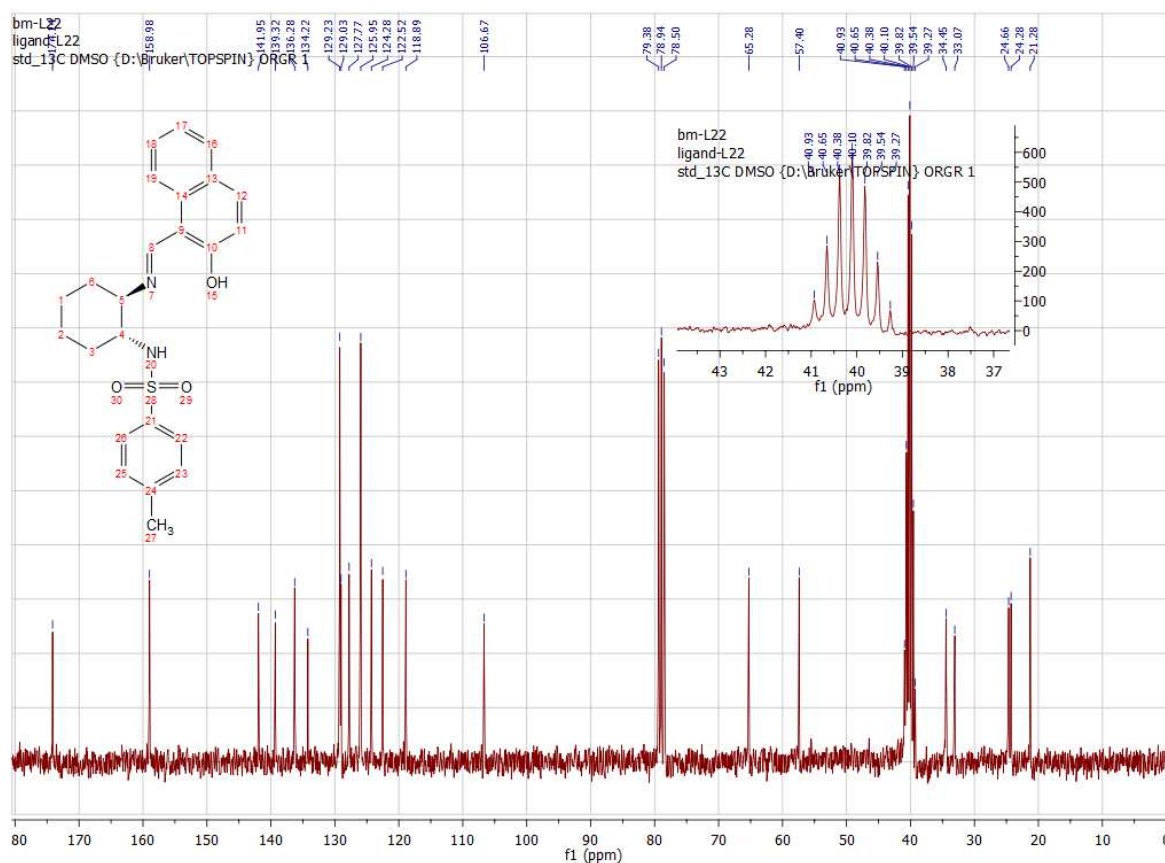
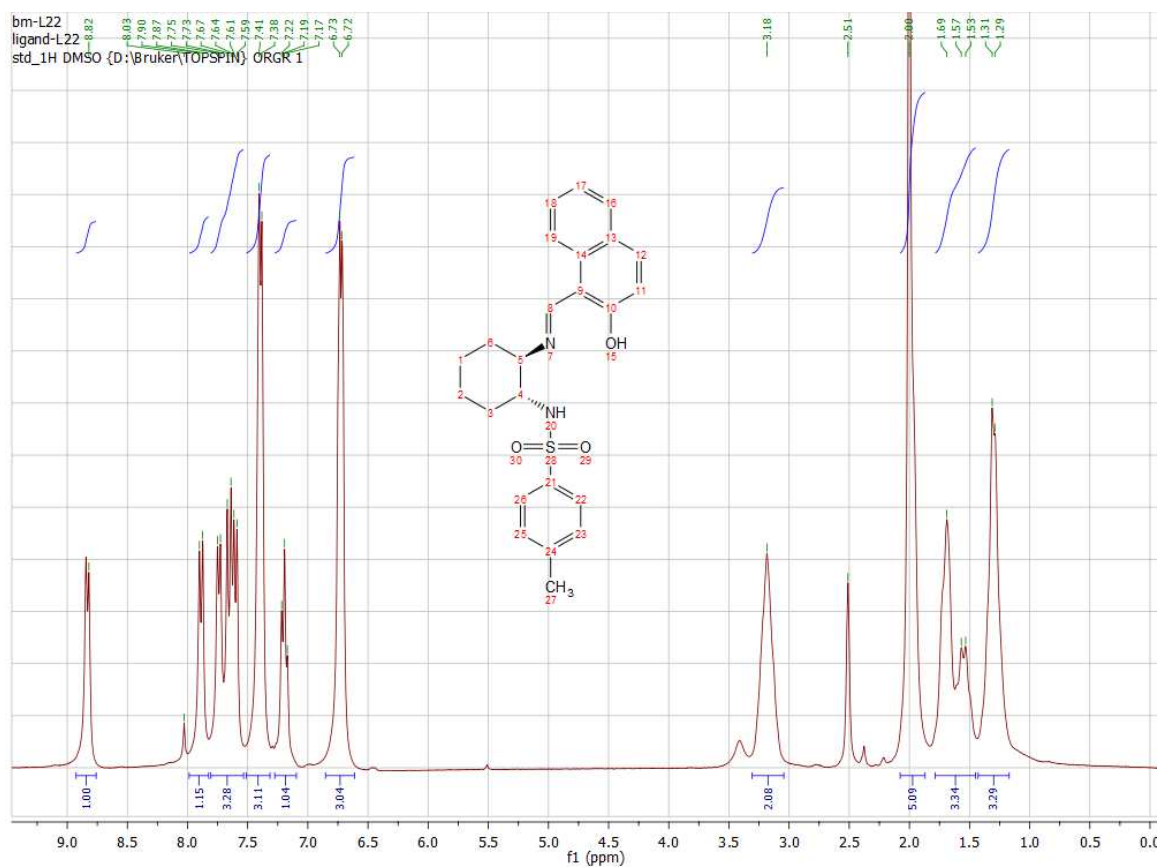
- ✓ *N*-((1*R*,2*R*)-2-((*E*)-(3,5-dichloro-2-hydroxybenzylidene)amino)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, **L.C₄**



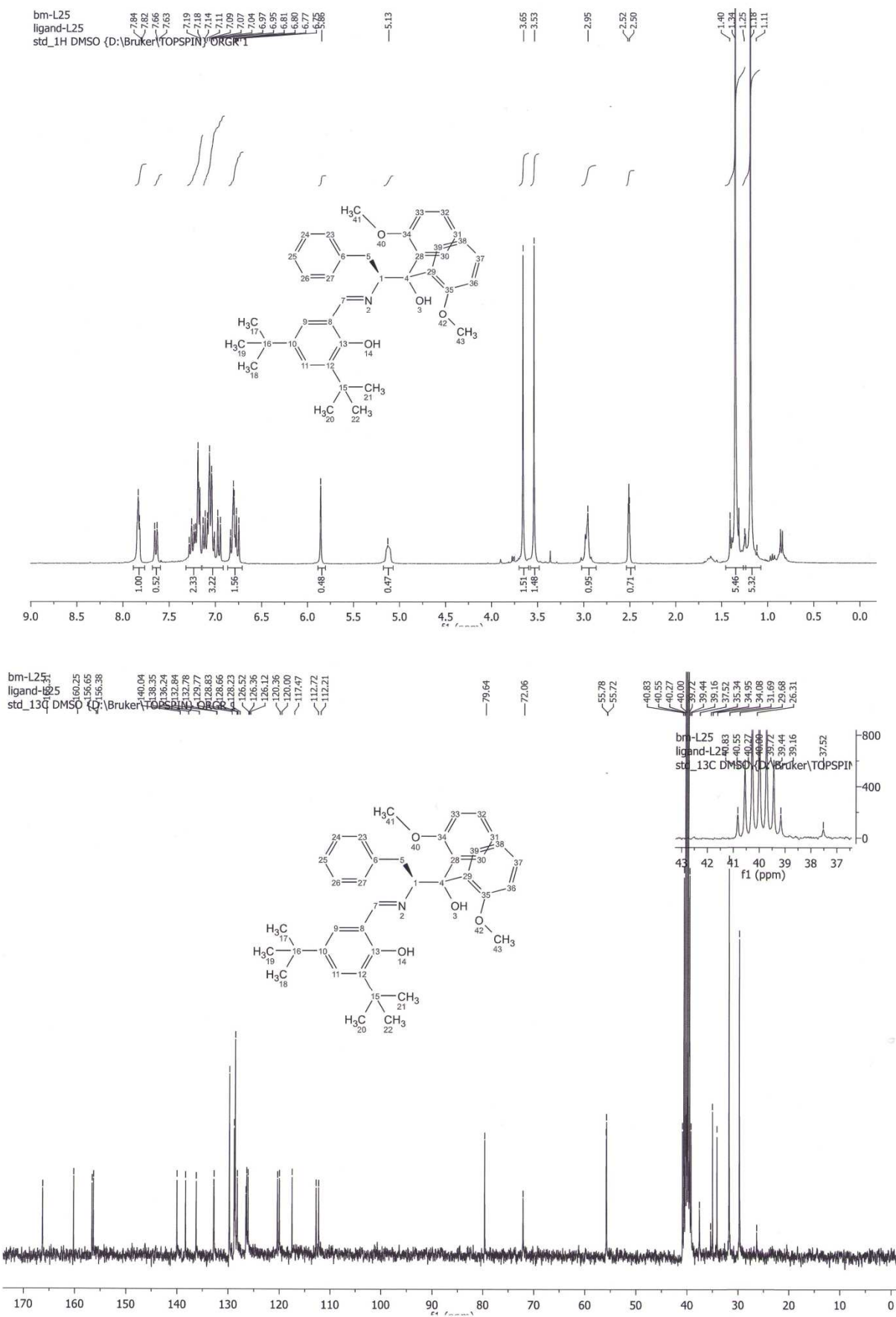
- ✓ *N*-((1*R*,2*R*)-2-((*E*)-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidene)amino)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, **L.C₅**



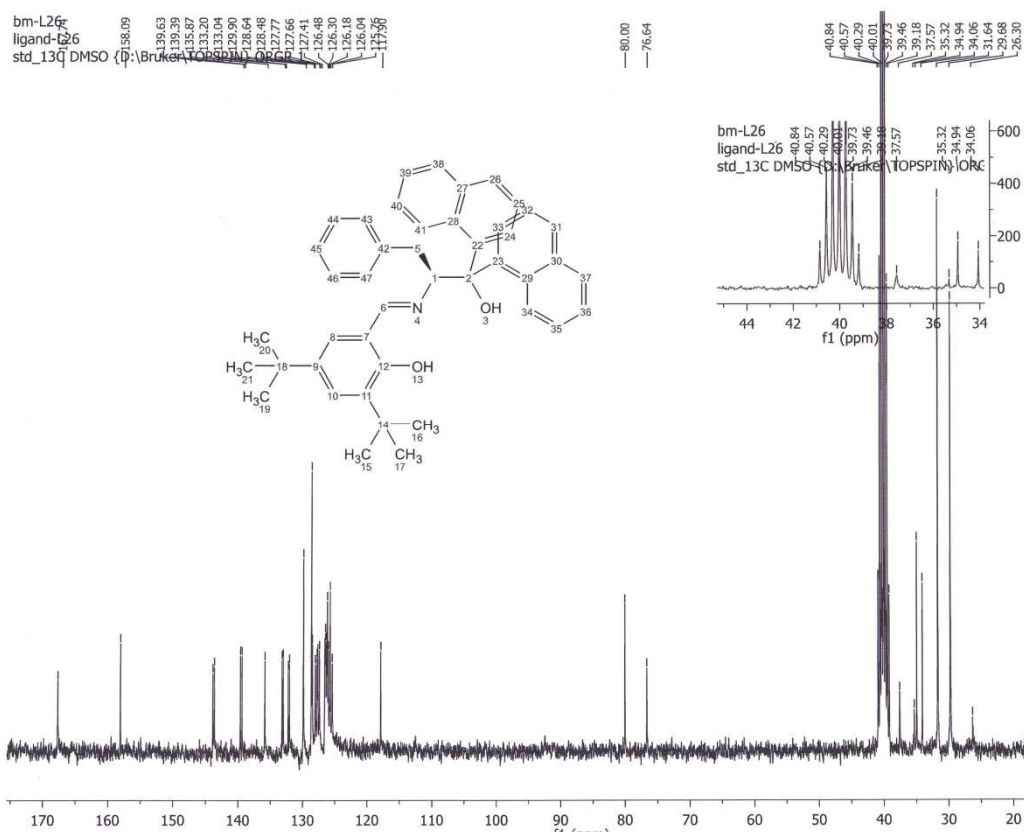
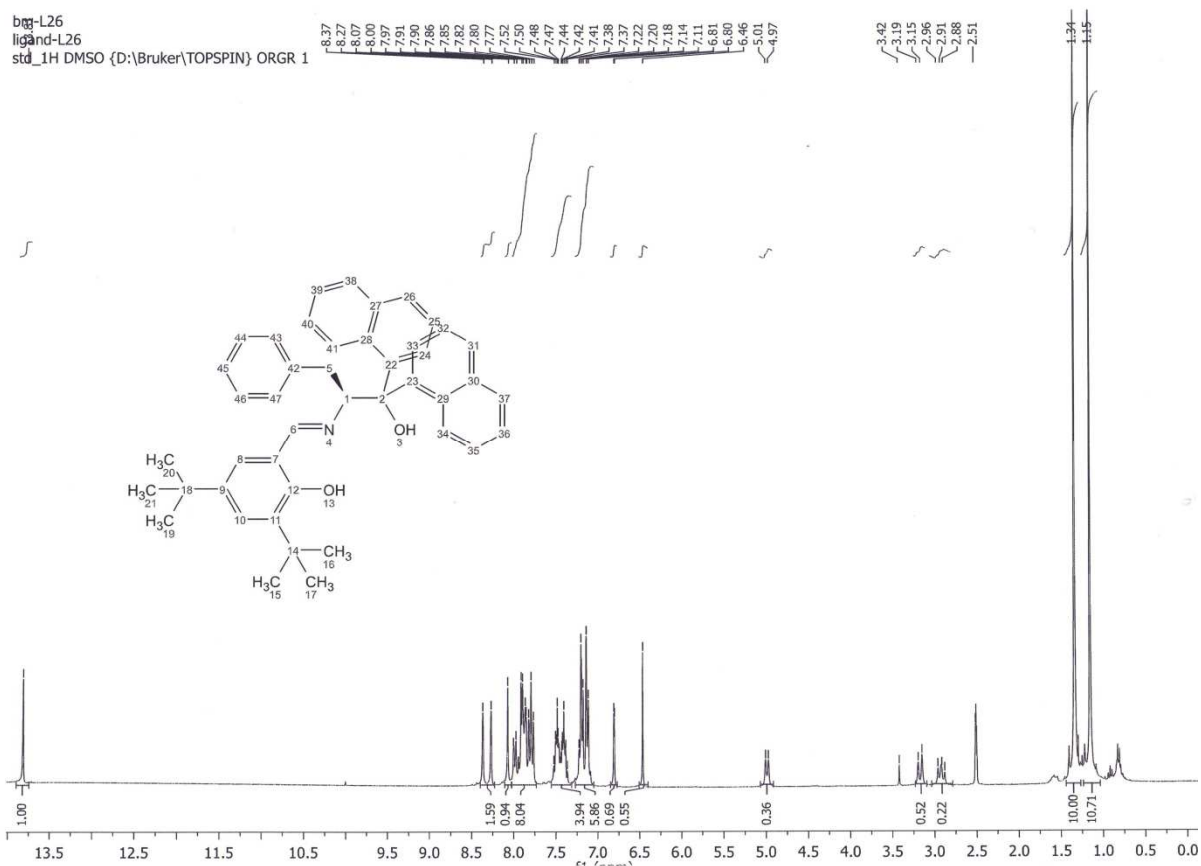
- ✓ *N*-((1*R*,2*R*)-2-((*E*)-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene)amino)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide, **L.C₆**



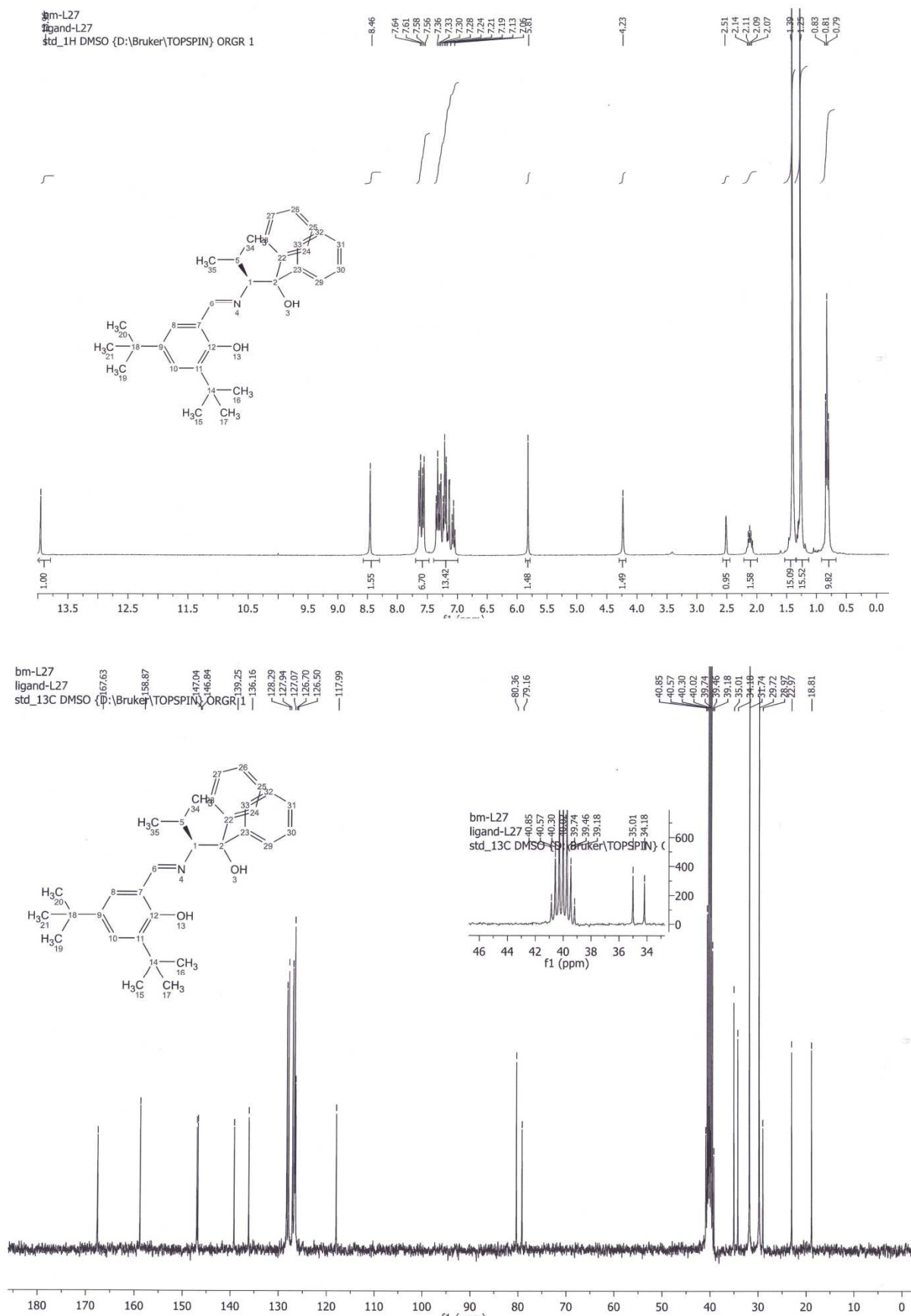
✓ (S, E)-2, 4-di-tert-butyl-6-(((1-hydroxy-1, 1-bis (2-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-2-yl) imino) methyl) phenol, **L.D₂**



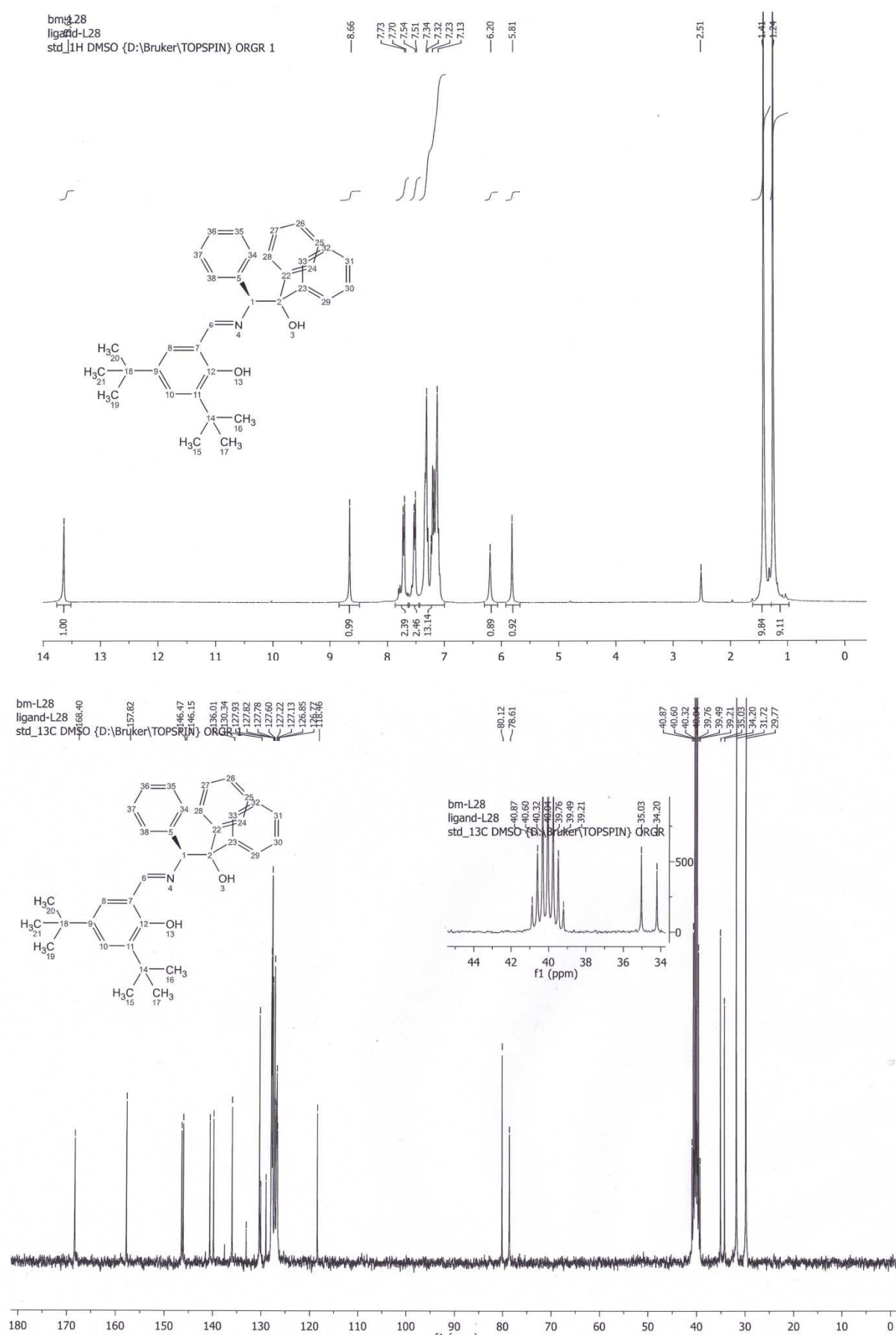
✓ (S, E)-2, 4-di-tert-butyl-6-(((1-hydroxy-1, 1-di (naphthalen-1-yl)-3-phenylpropan-2-yl) imino) methyl) phenol, **L.D₃**



✓ (S, E)-2, 4-di-tert-butyl-6-(((1-hydroxy-3-methyl-1, 1-diphenylbutan-2-yl) imino) methyl) phenol, **L.D₄**



✓ (*S, E*)-2, 4-di-tert-butyl-6-(((2-hydroxy-1, 2, 2-triphenylethyl) imino) methyl) phenol, **L.D₅**

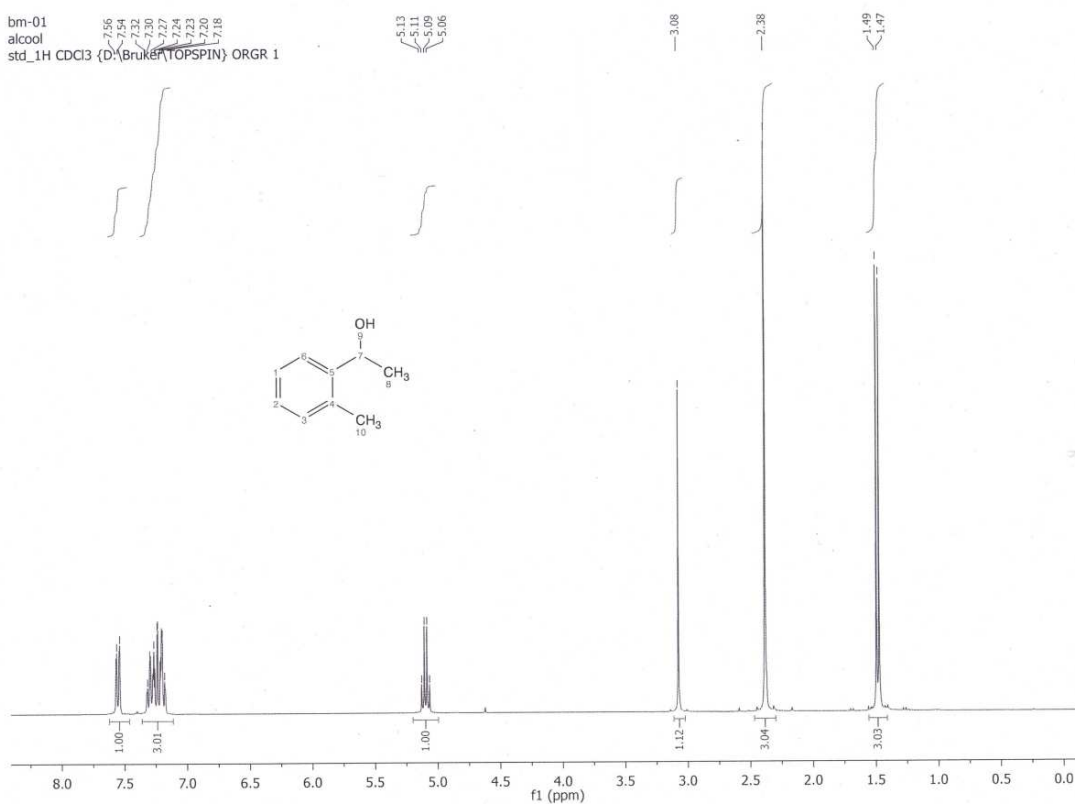


Annexe :

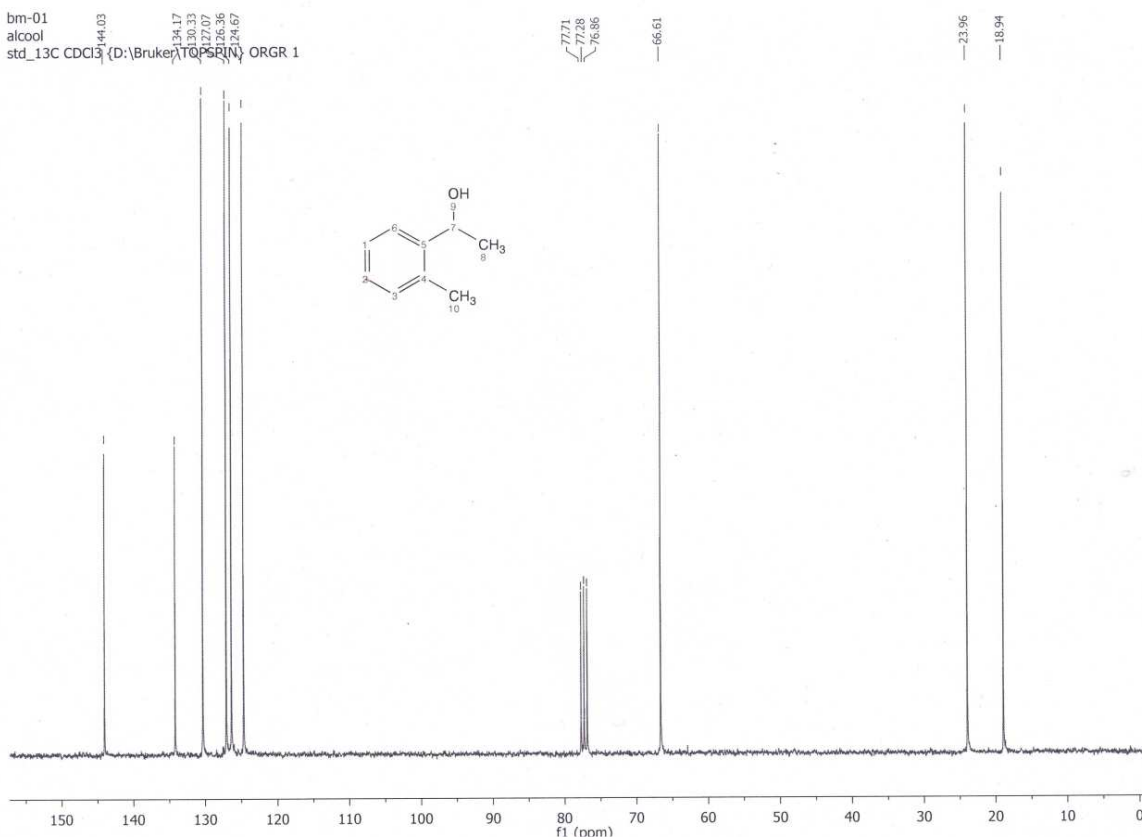
Spectres des alcools racémiques

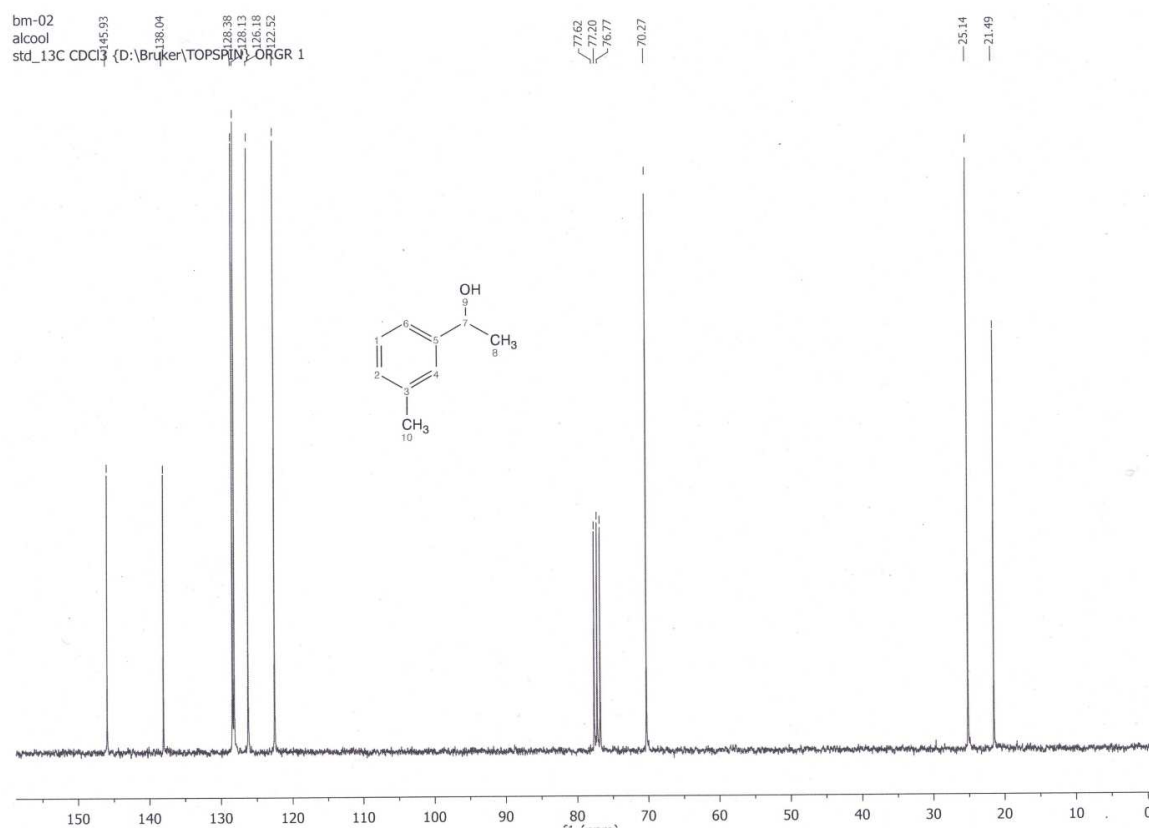
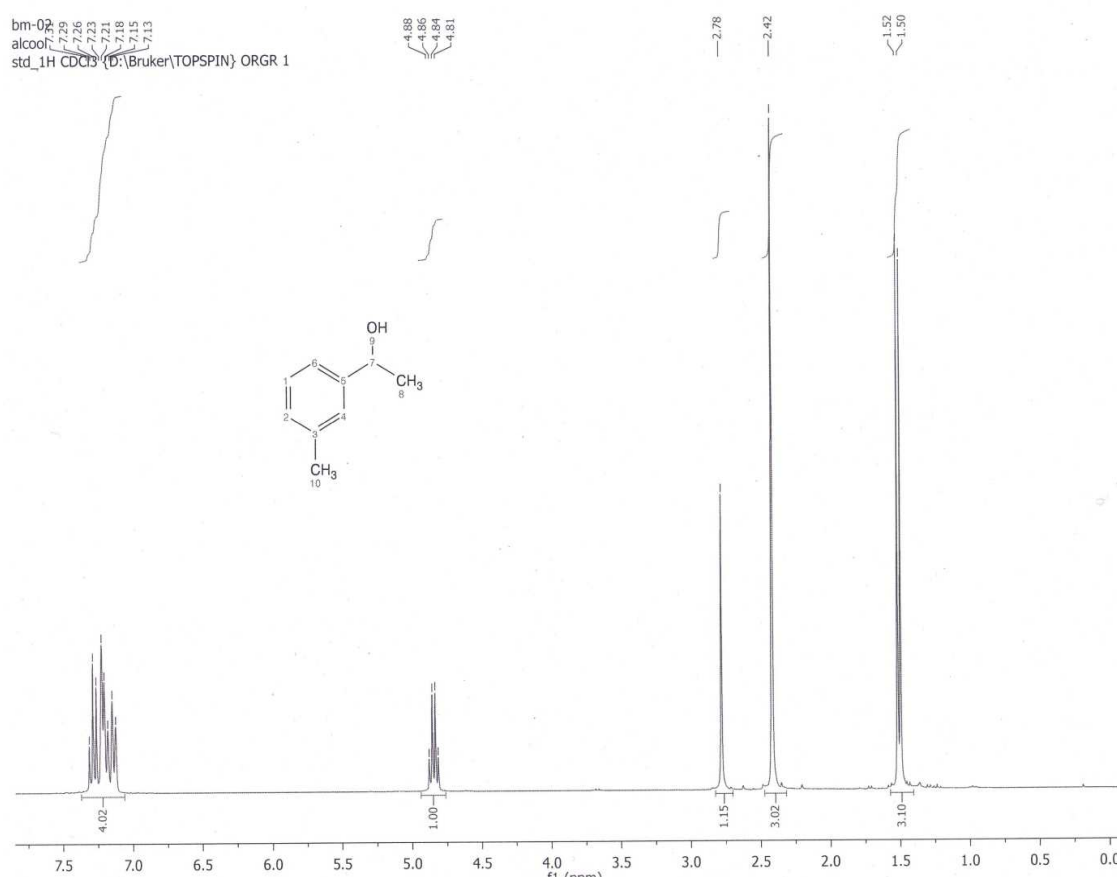
✓ (+/-)-1-(2-methylphenyl) ethanol **15a**

bm-01
alcohol
std_1H CDCl₃ (D:\Bruker\TOPSPIN) ORGR 1



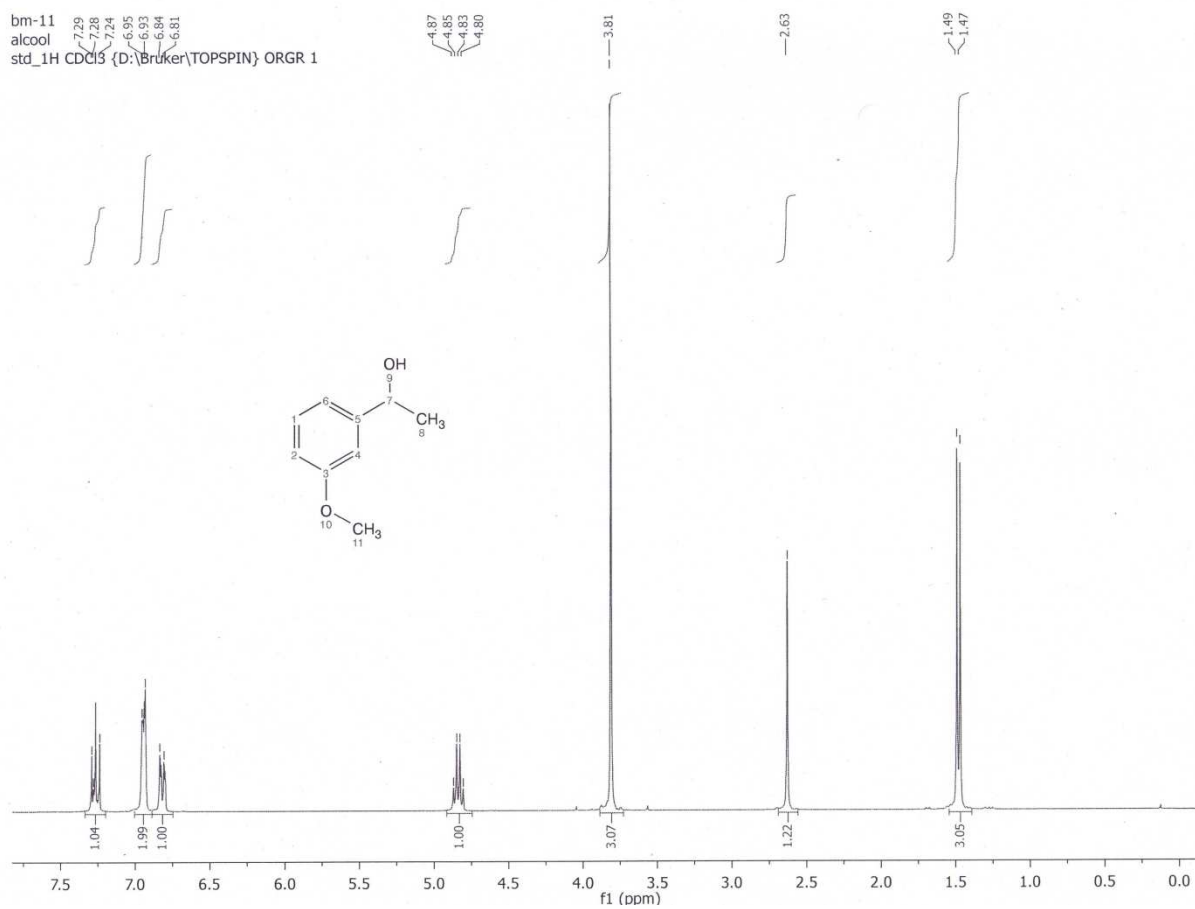
bm-01
alcohol
std_13C CDCl₃ (D:\Bruker\TOPSPIN) ORGR 1



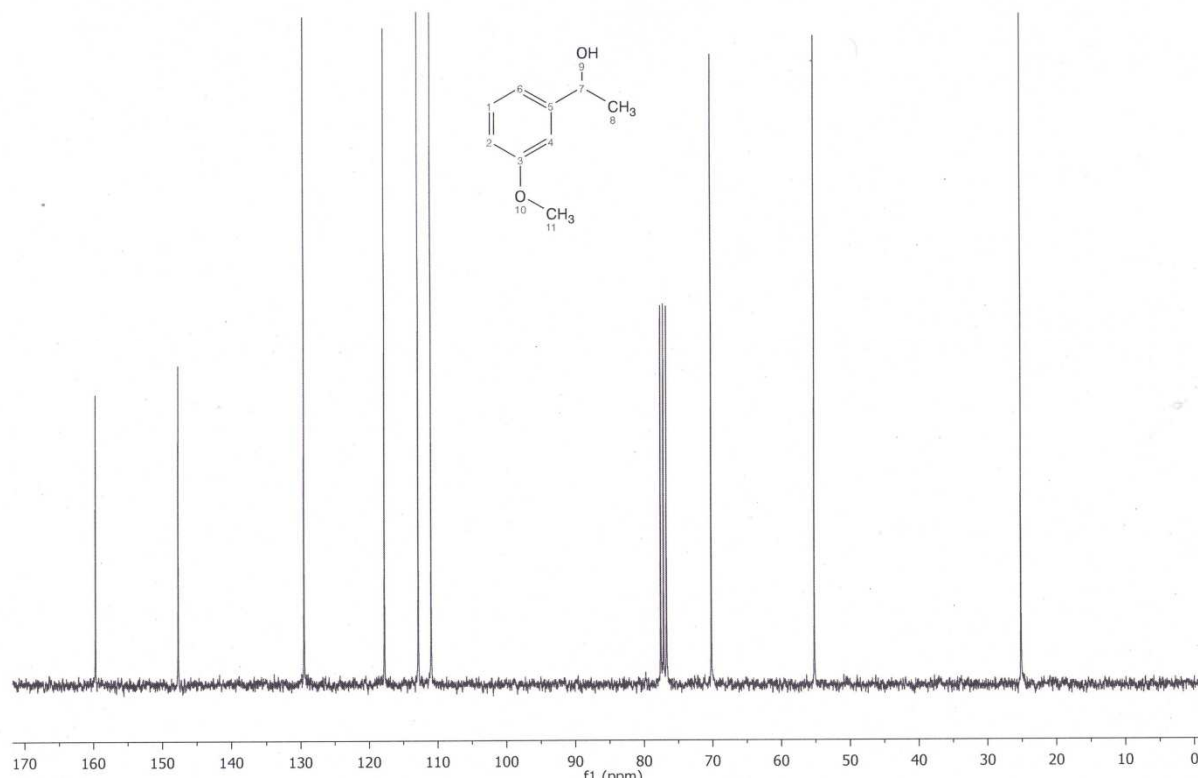
✓ (+/-)-1-(3-methylphenyl) ethanol **15b**

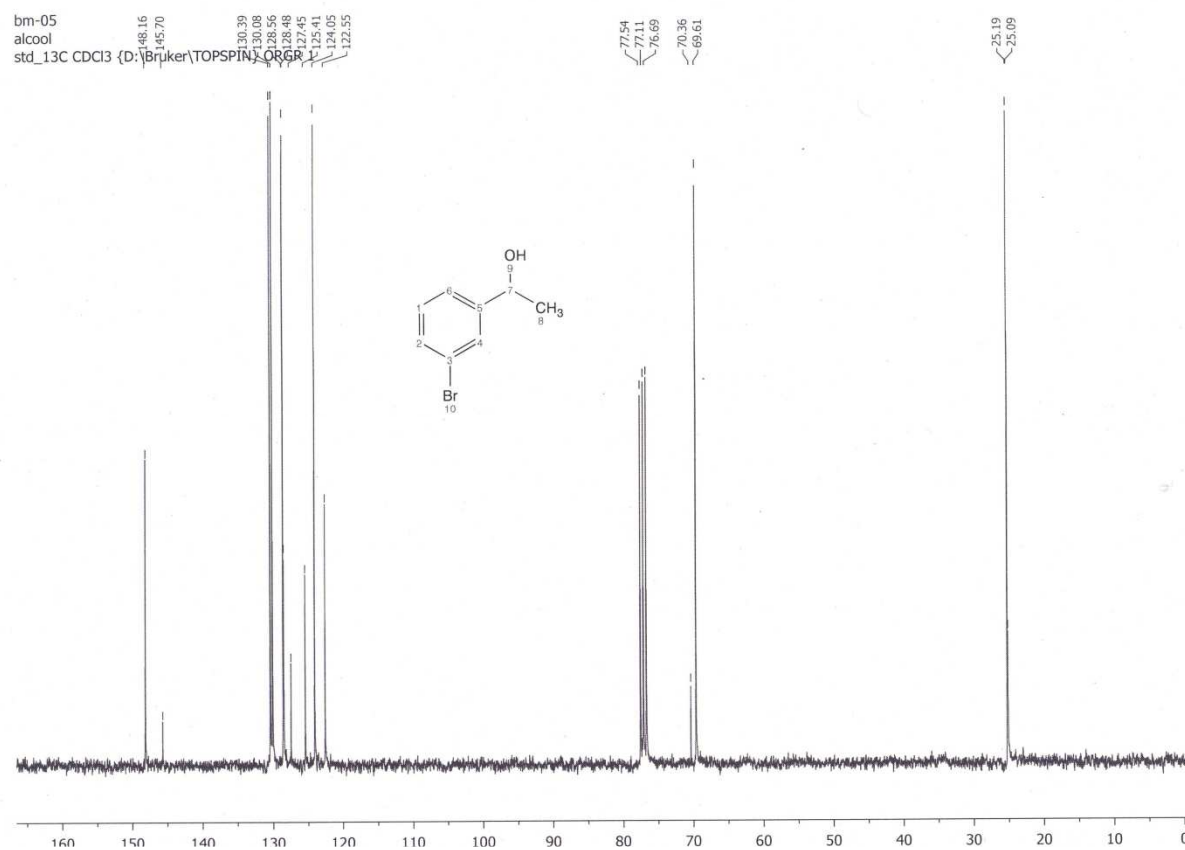
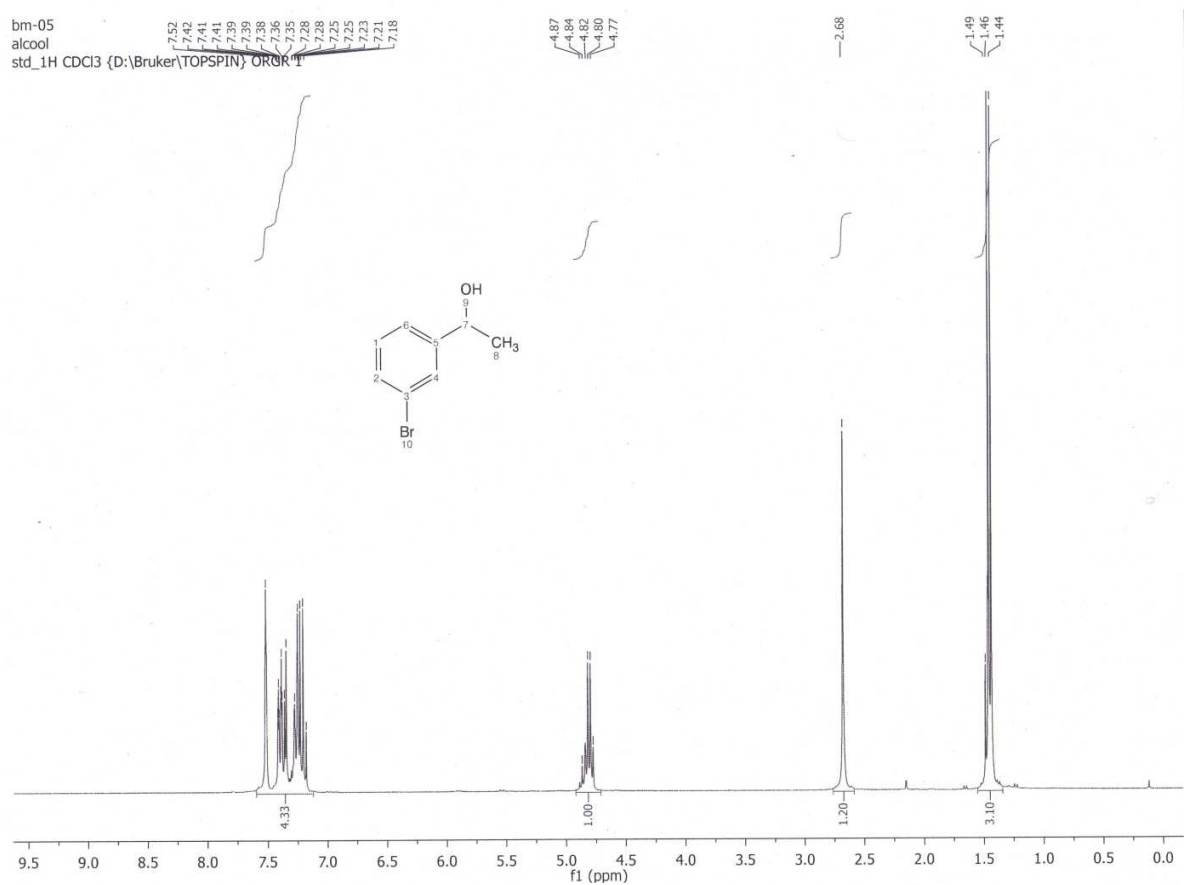
✓ (+/-)-1-(3-methoxyphenyl) ethanol 15c

bm-11
alcohol
std_1H CDCl3 {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 1



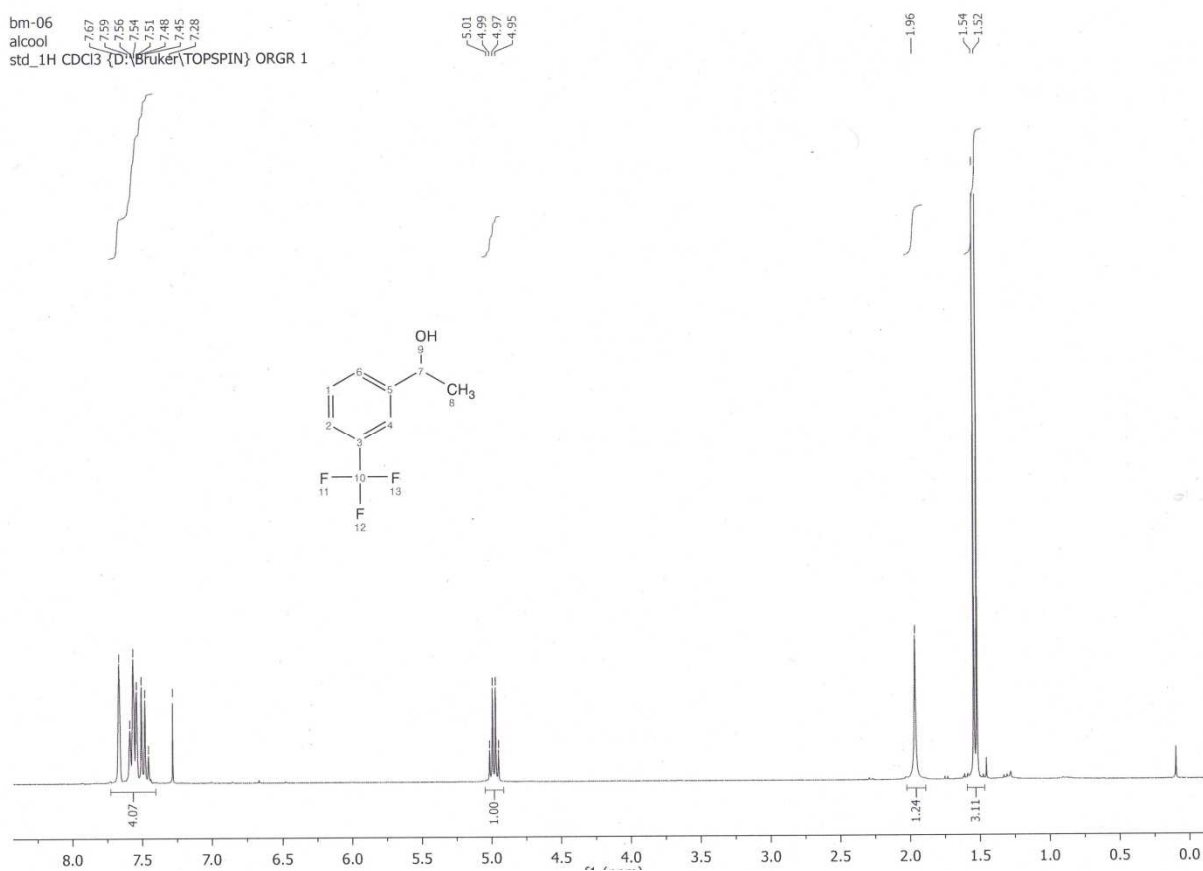
bm-11
alcohol
std_13C CDCl3 {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 1



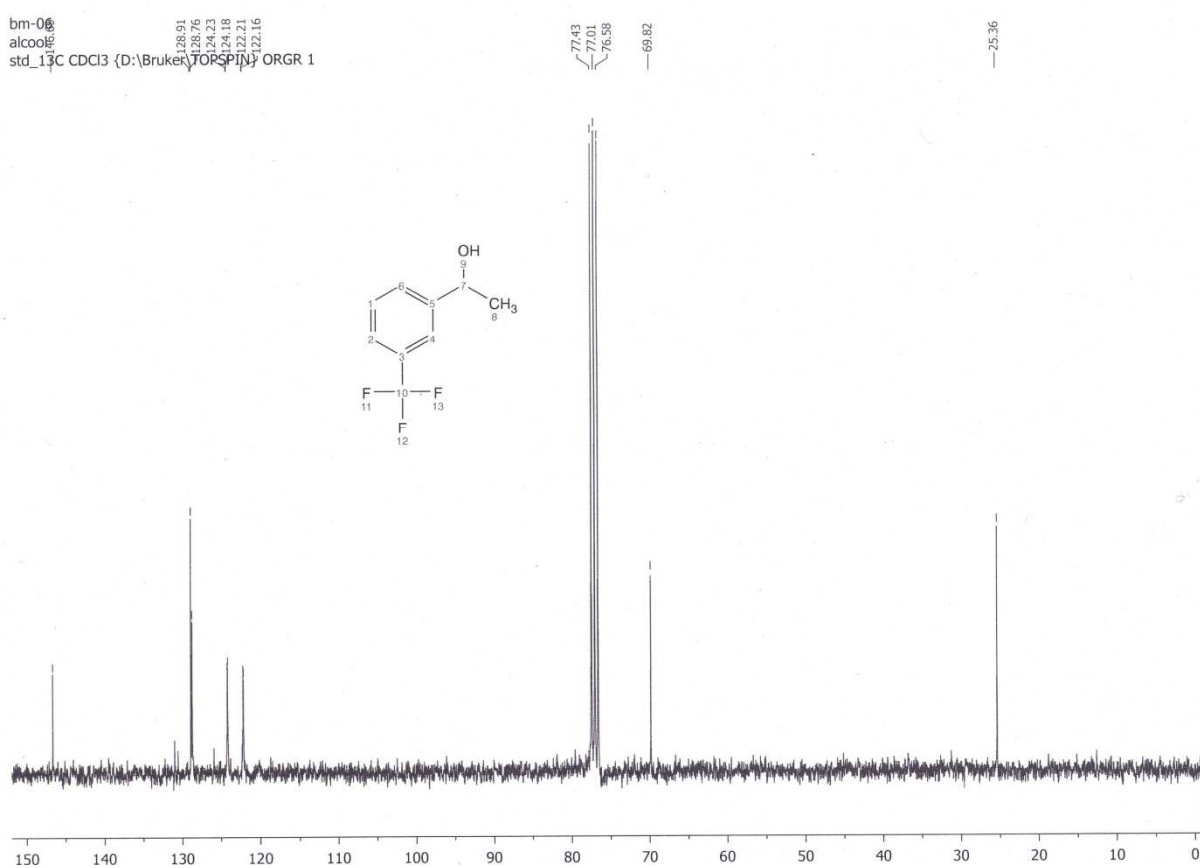
✓ (+/-)-1-(3-bromophenyl) ethanol **15d**

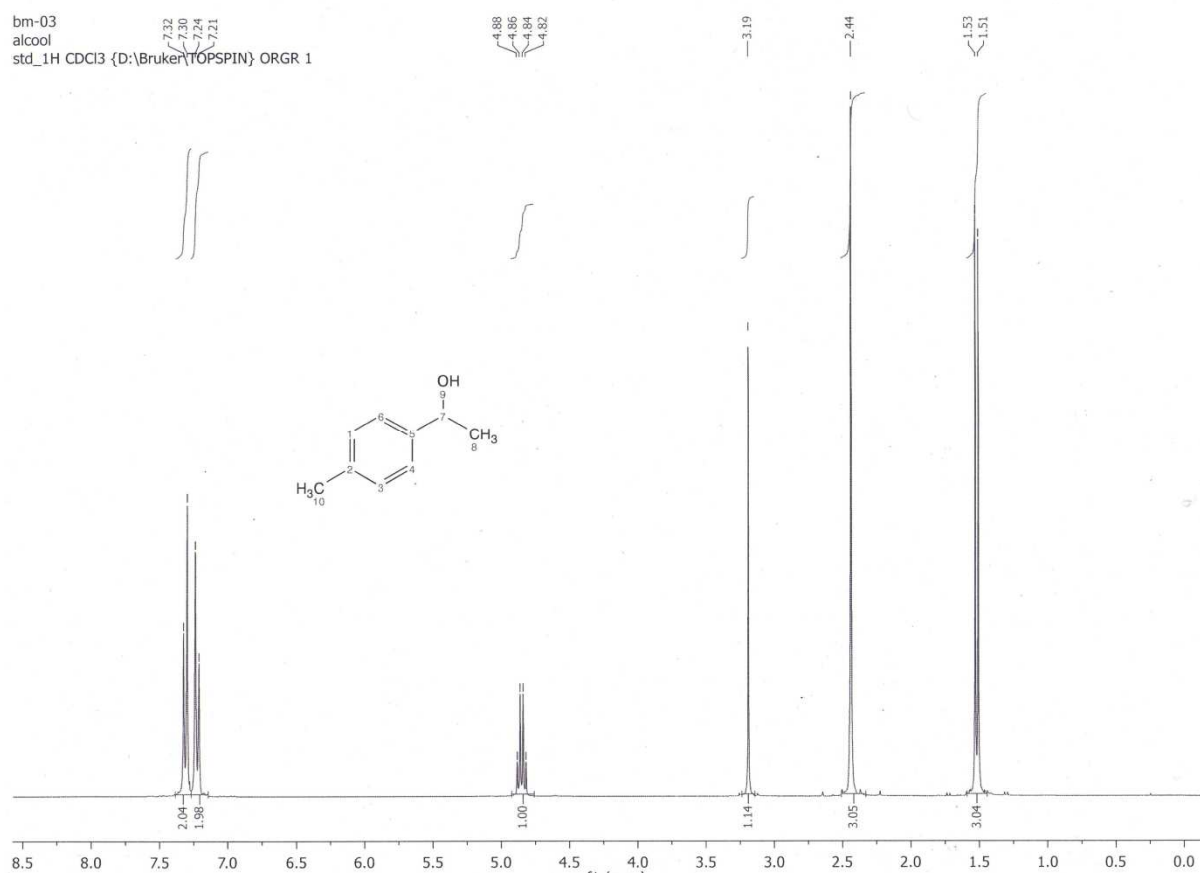
✓ (+/-)-1-[3-(trifluoromethyl) phenyl] ethanol **15e**

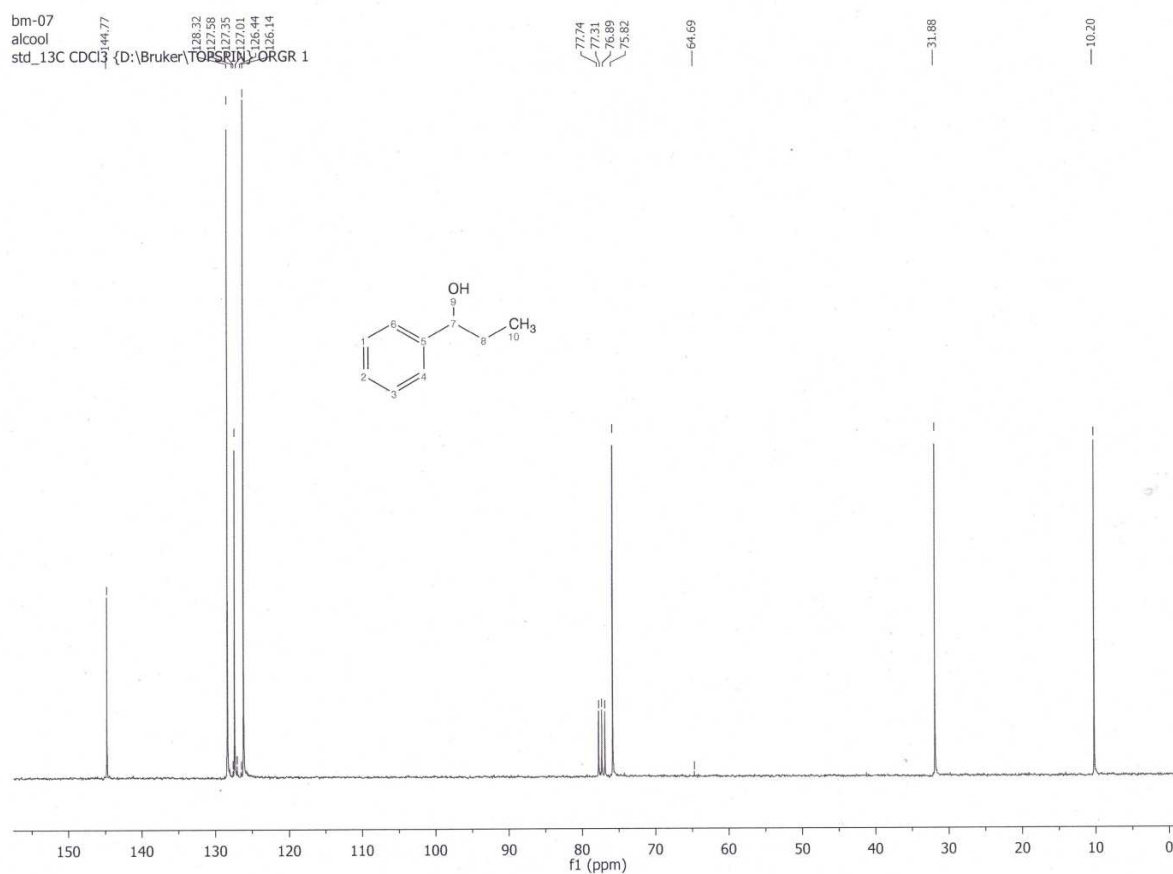
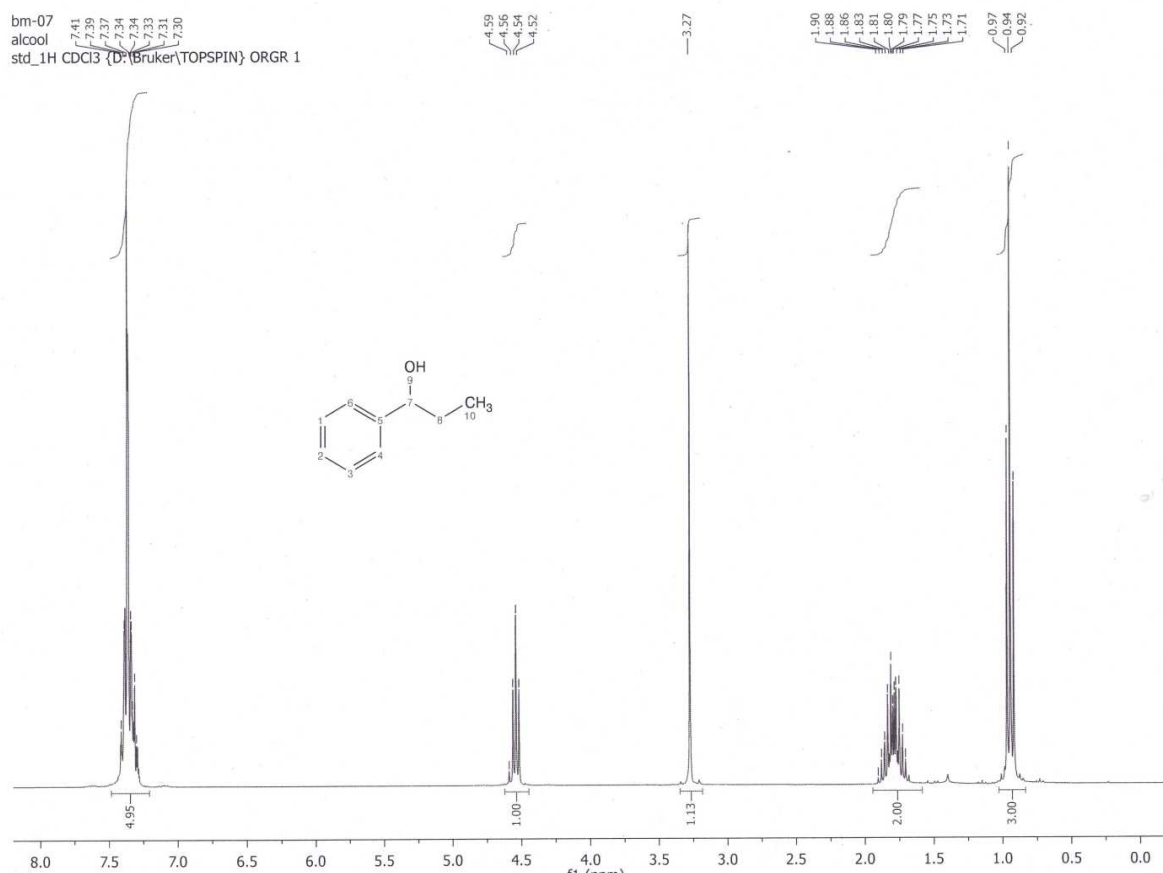
bm-06
alcool
std_1H CDCl₃ (D:\Bruker\TOPSPIN) ORGR 1

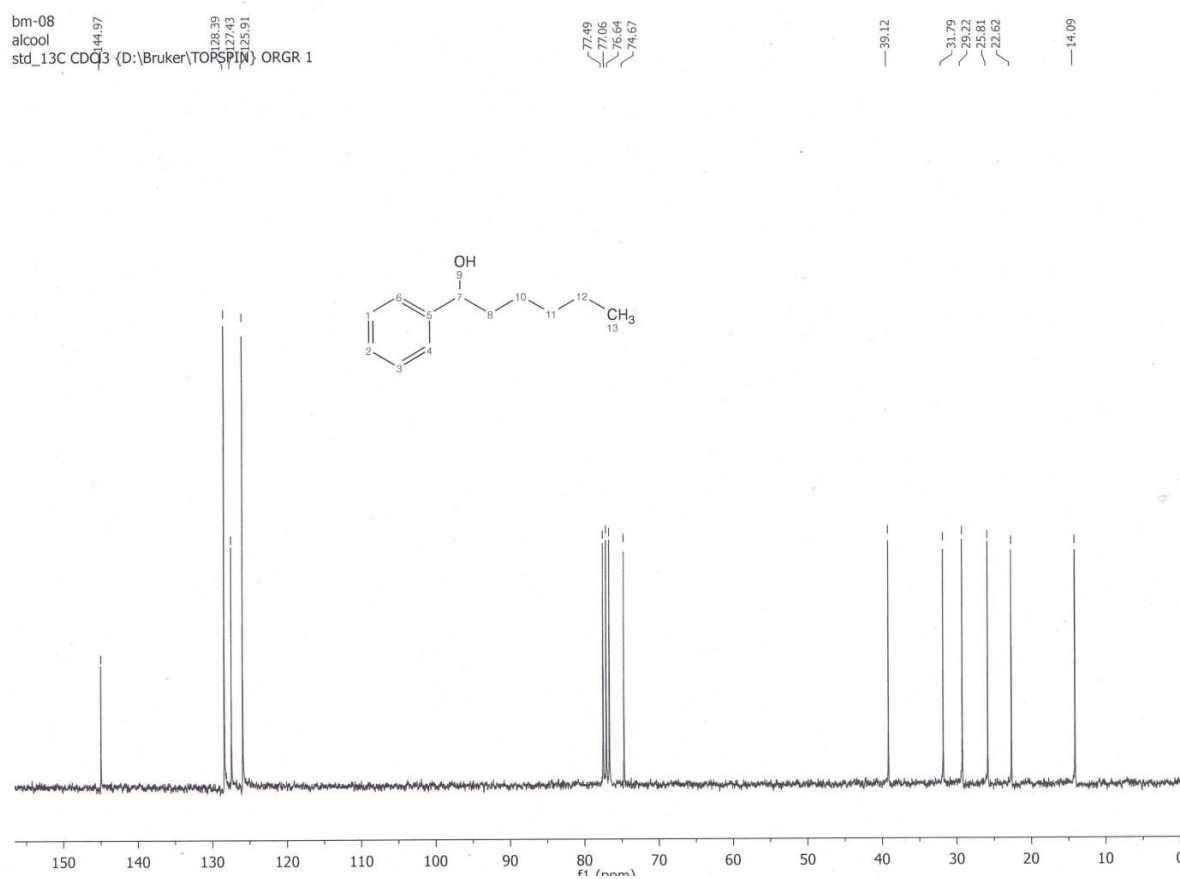
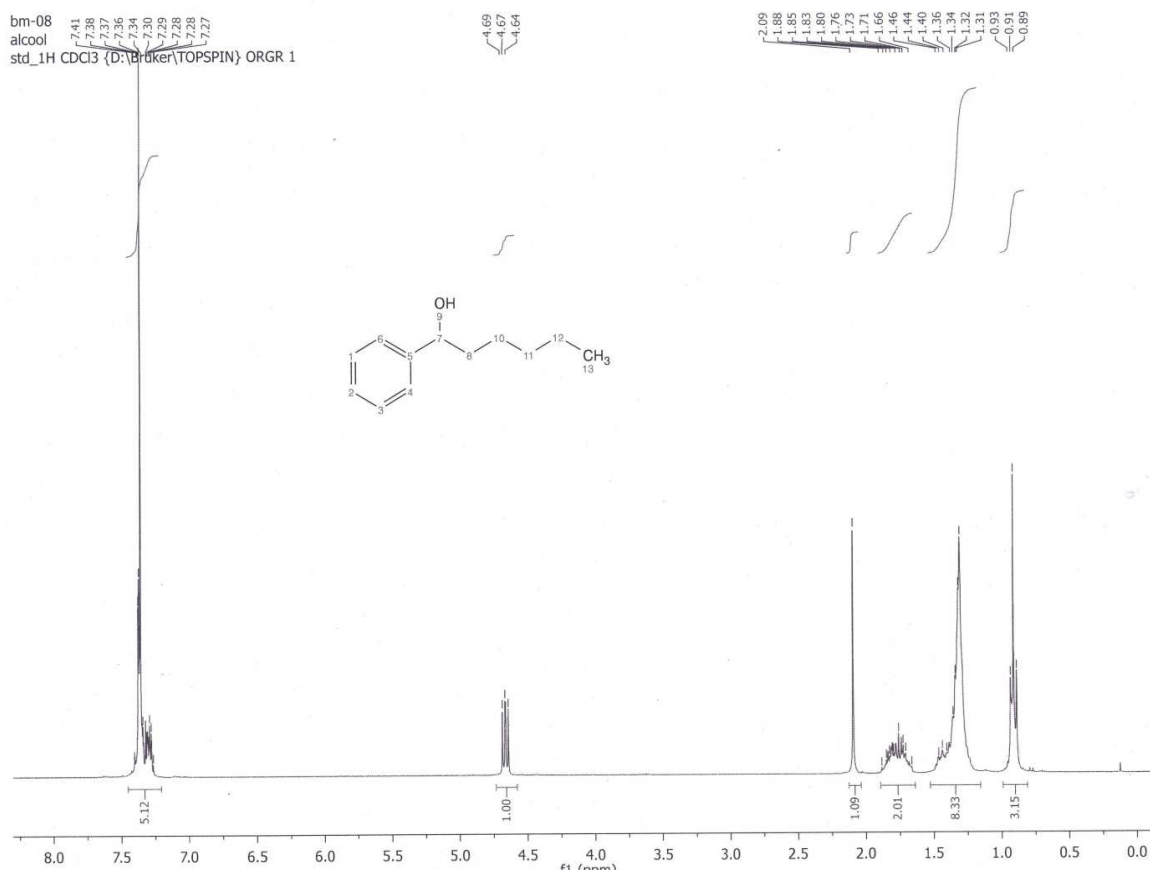


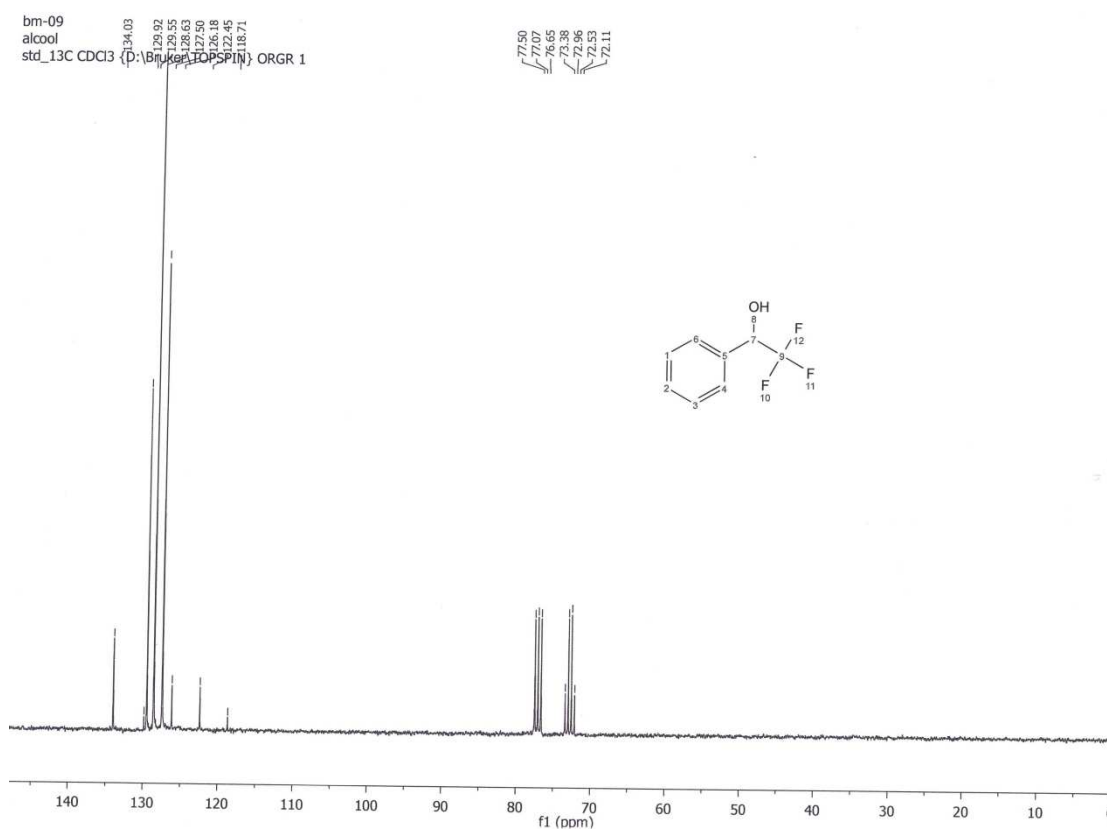
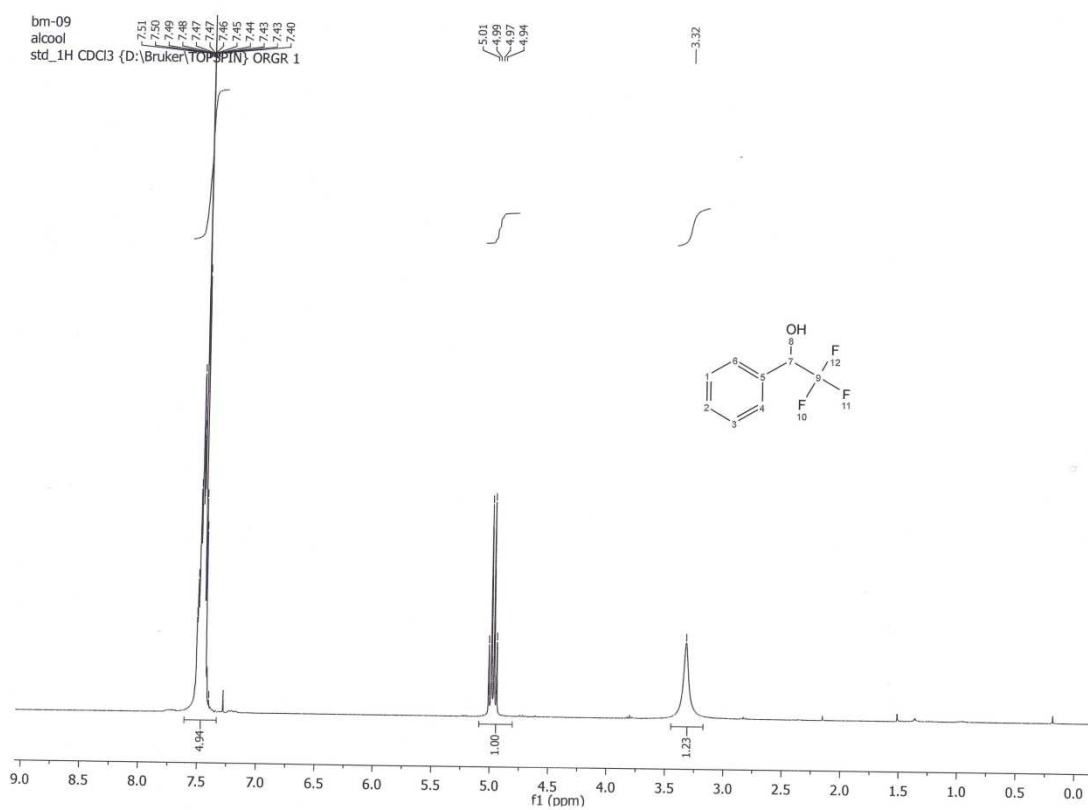
bm-06
alcool
std_13C CDCl₃ (D:\Bruker\TOPSPIN) ORGR 1



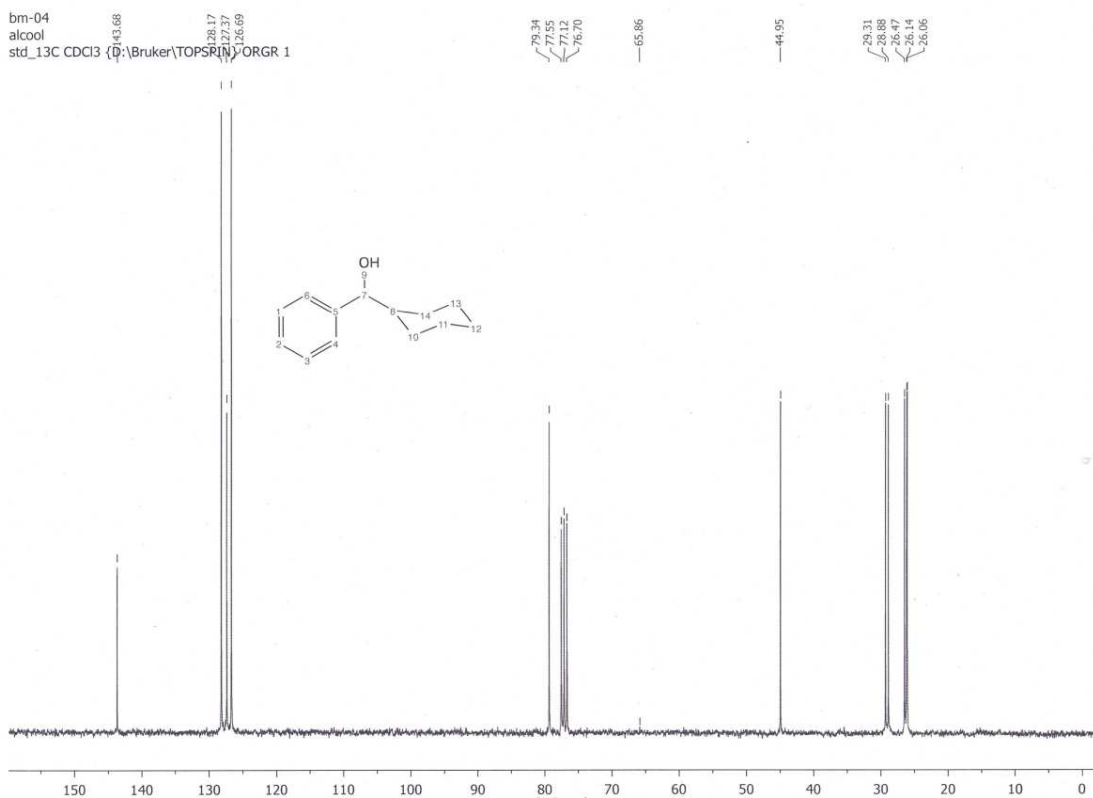
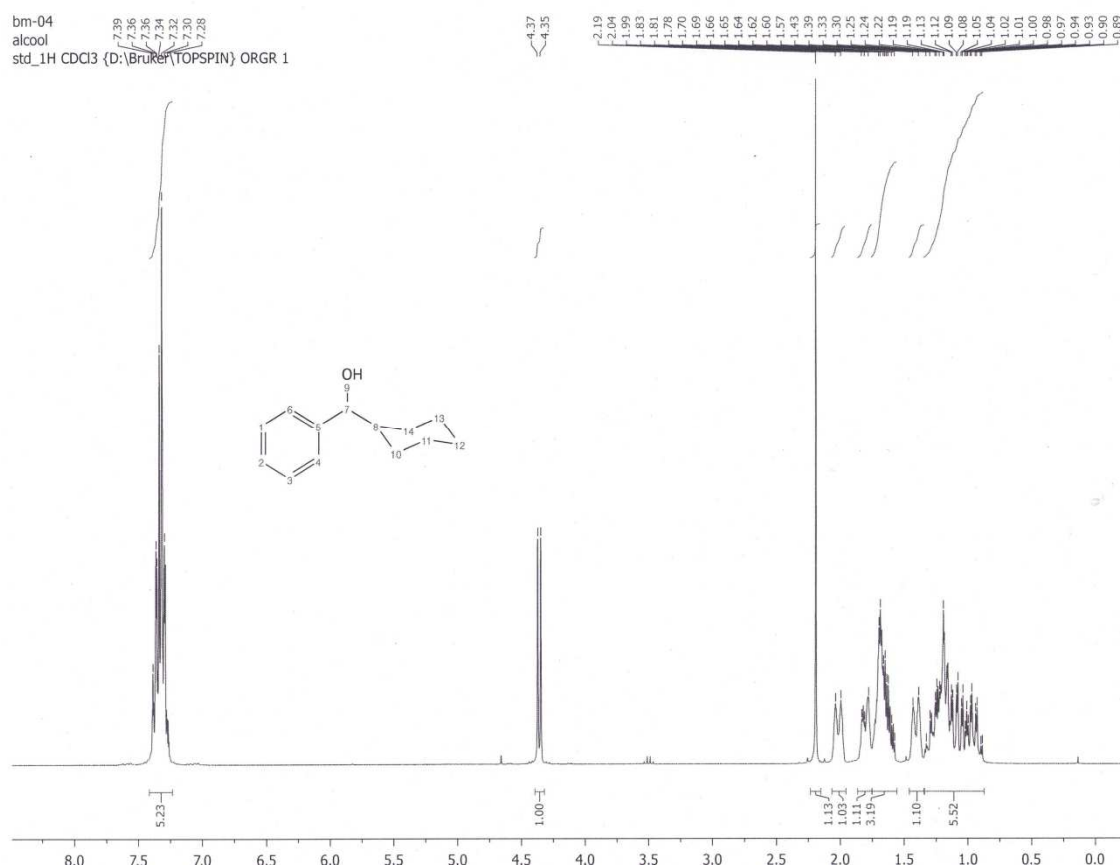
✓ (+/-)-1-(4-methylphenyl) ethanol **15f**

✓ (+/-)-1-phenyl propan-1-ol **15g**

✓ (+/-)-1-phenyl heptan-1-ol **15h**

✓ (+/-)-3, 3, 3-trifluoro-1-phenylpropan-1-ol **15i**

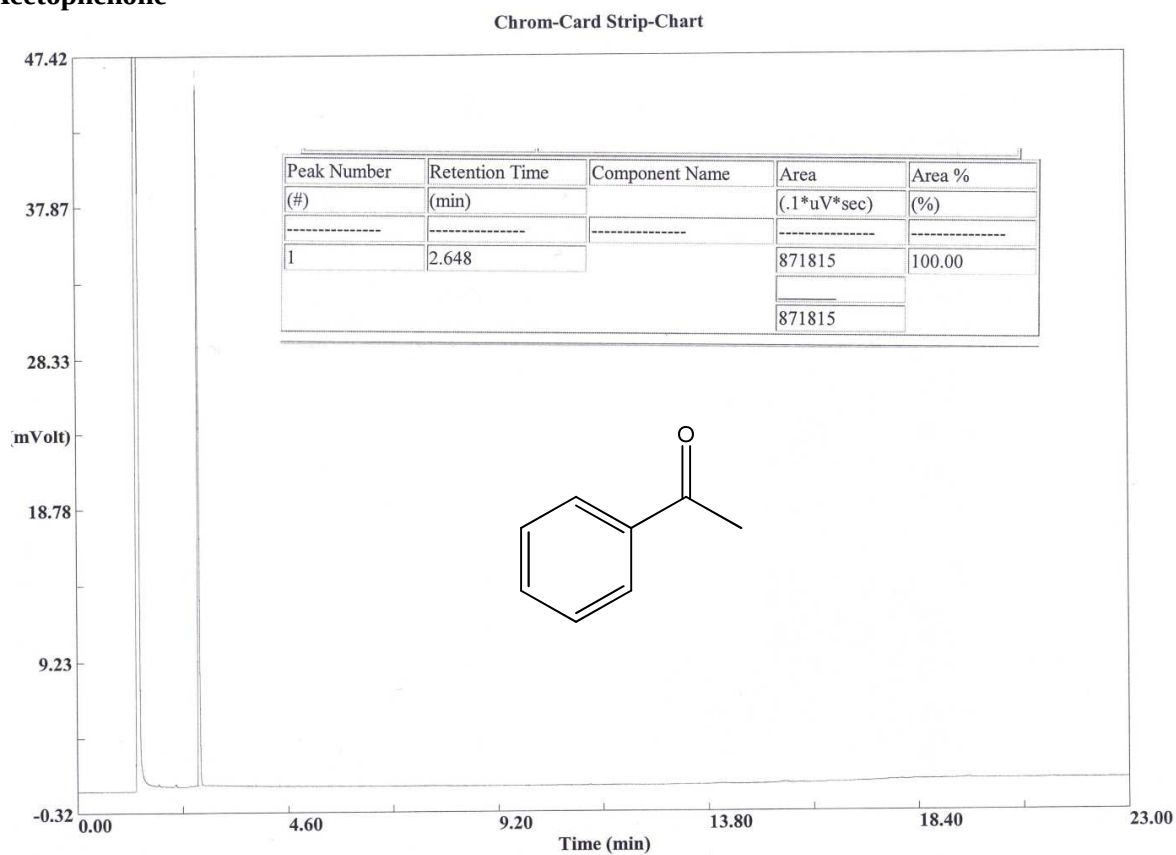
✓ (+/-)-Cyclohexyl (phenyl) methanol **15j**



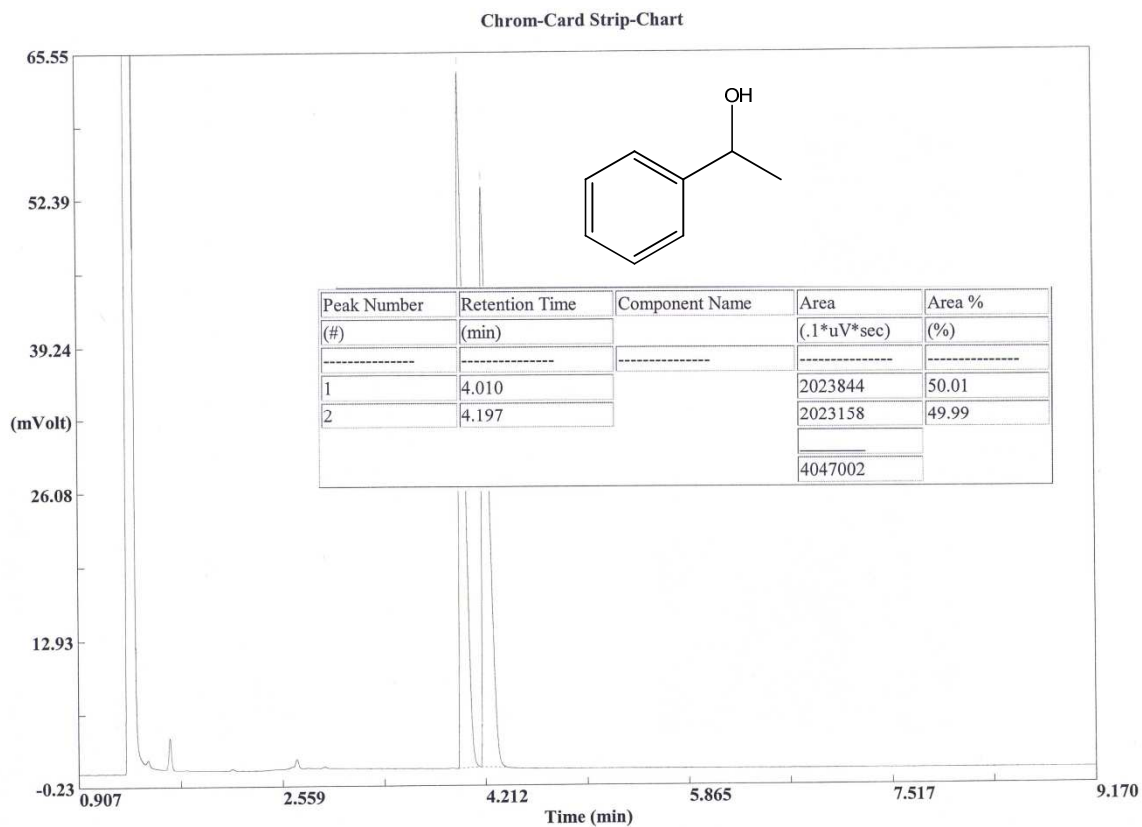
Annexe :

Les chromatogrammes.

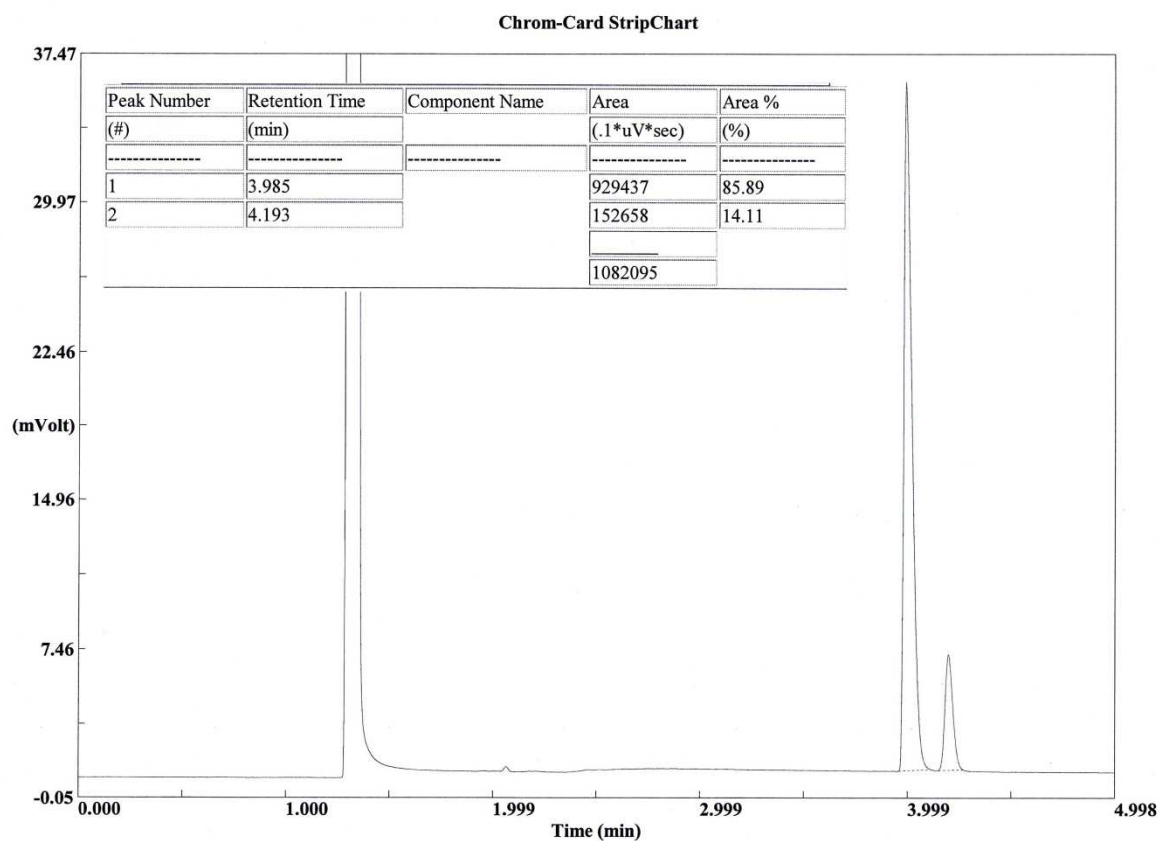
Acetophenone



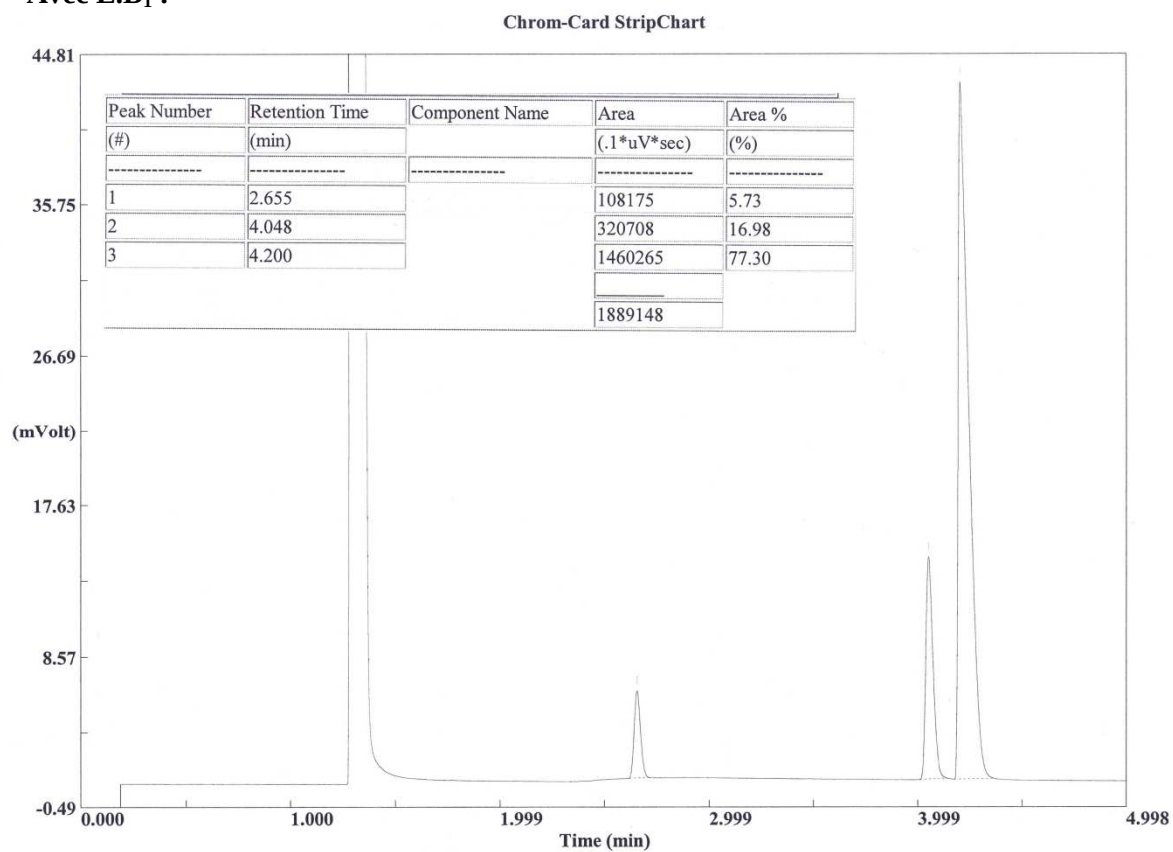
(+/-)-1-phenyl ethanol



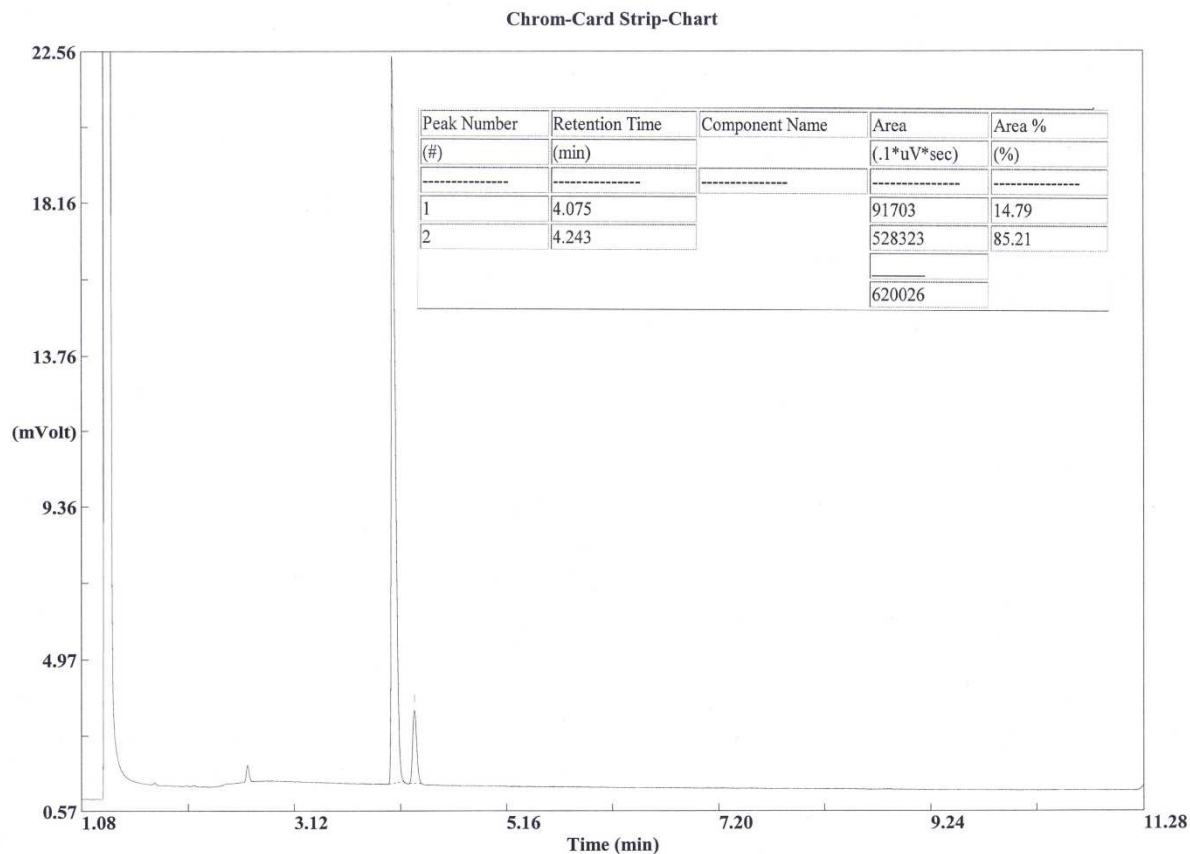
- Avec l' aminoindanol :



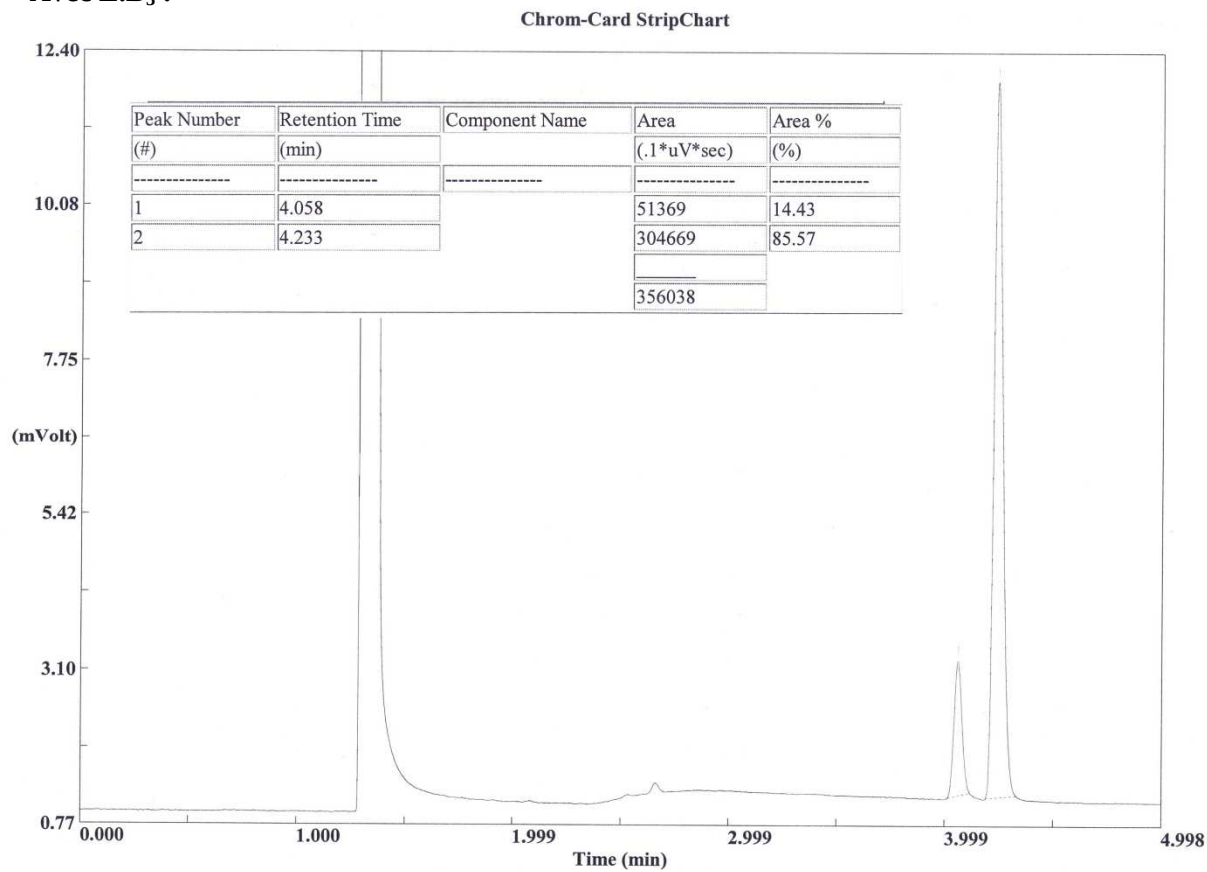
- Avec L.B₁ :



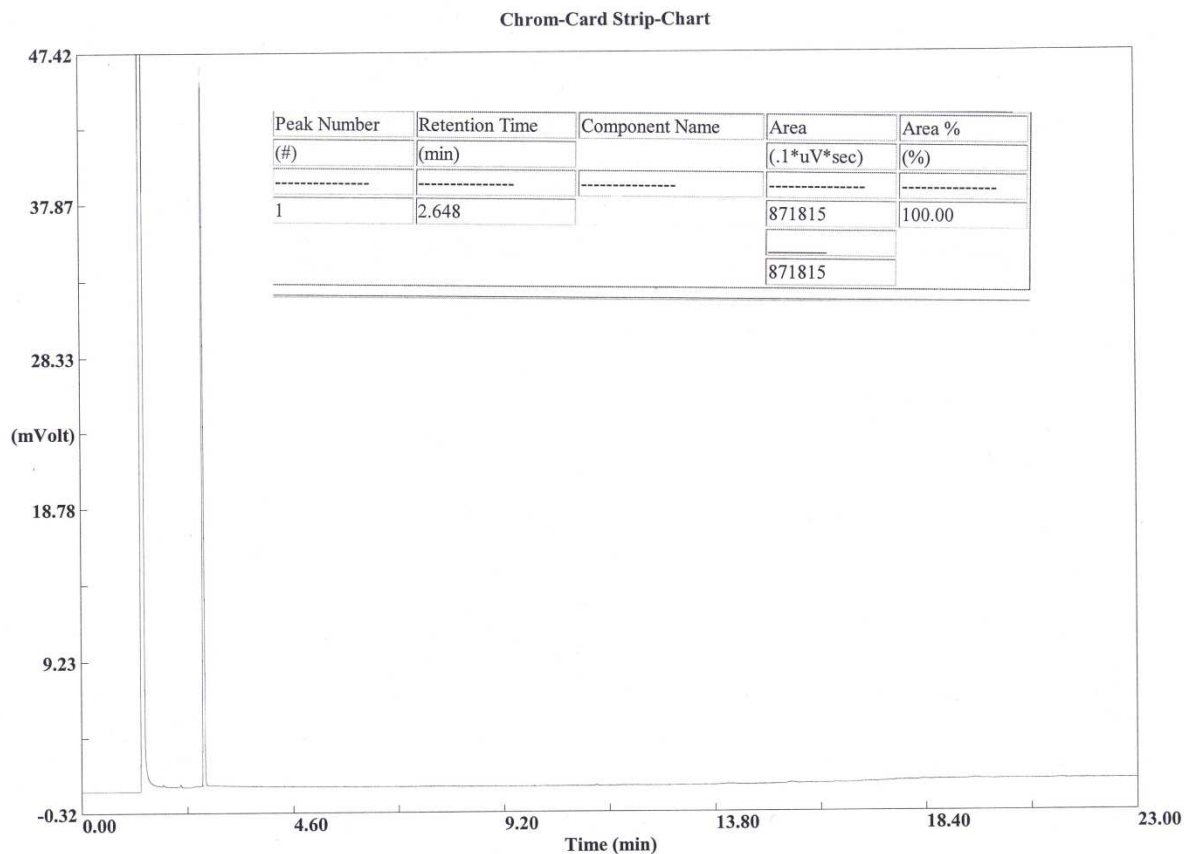
• Avec L.B₂ :



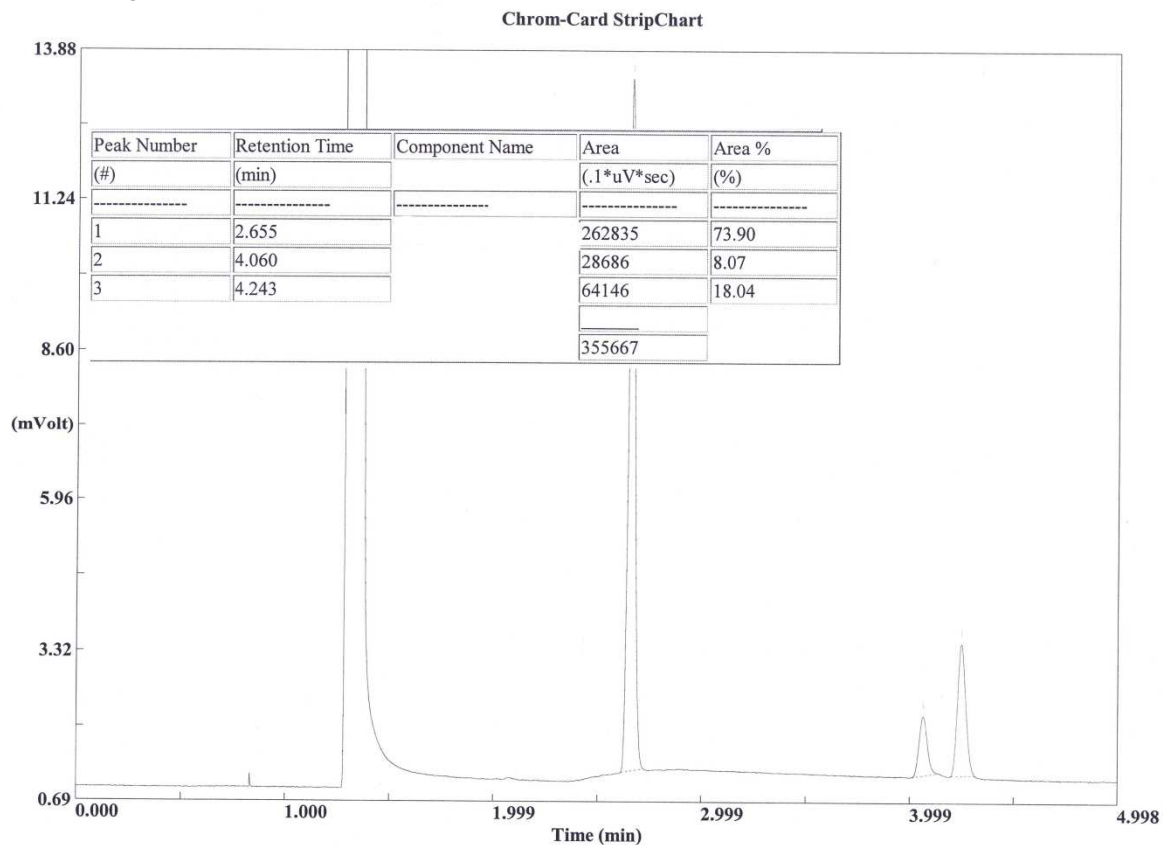
• Avec L.B₃ :



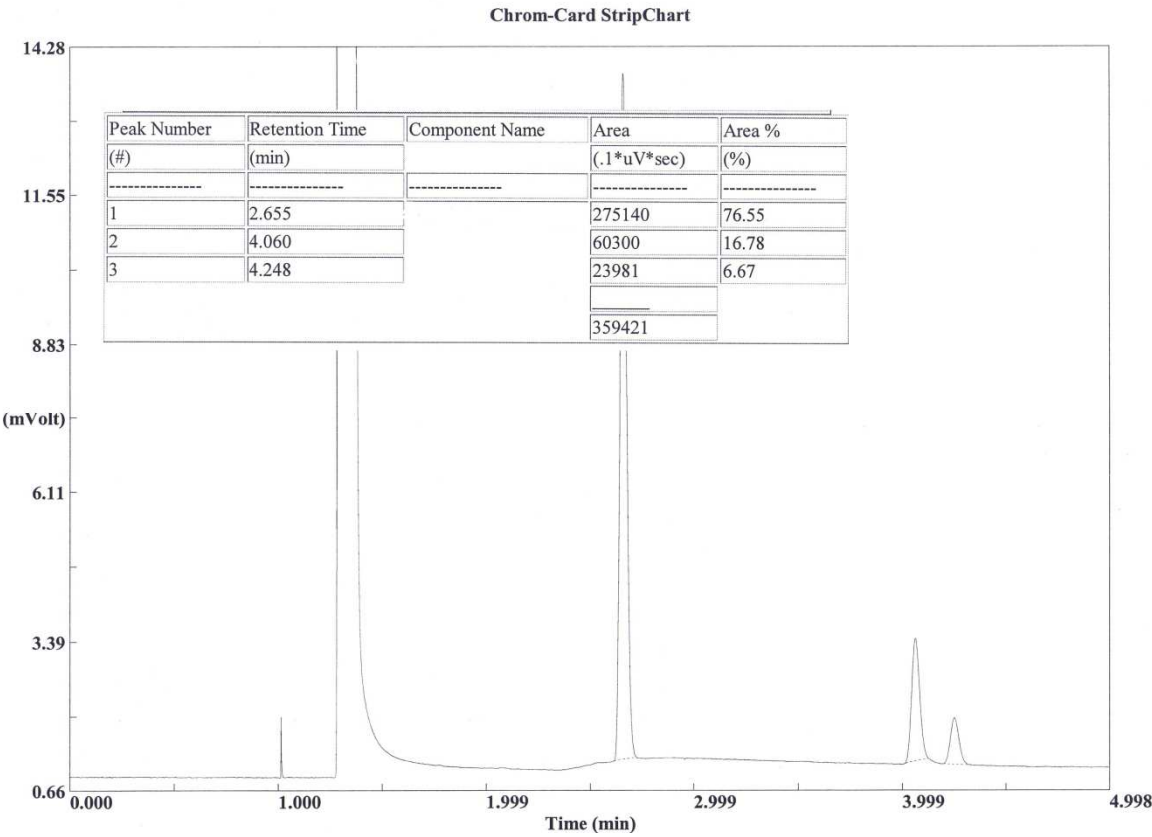
• Avec L.B₄ :



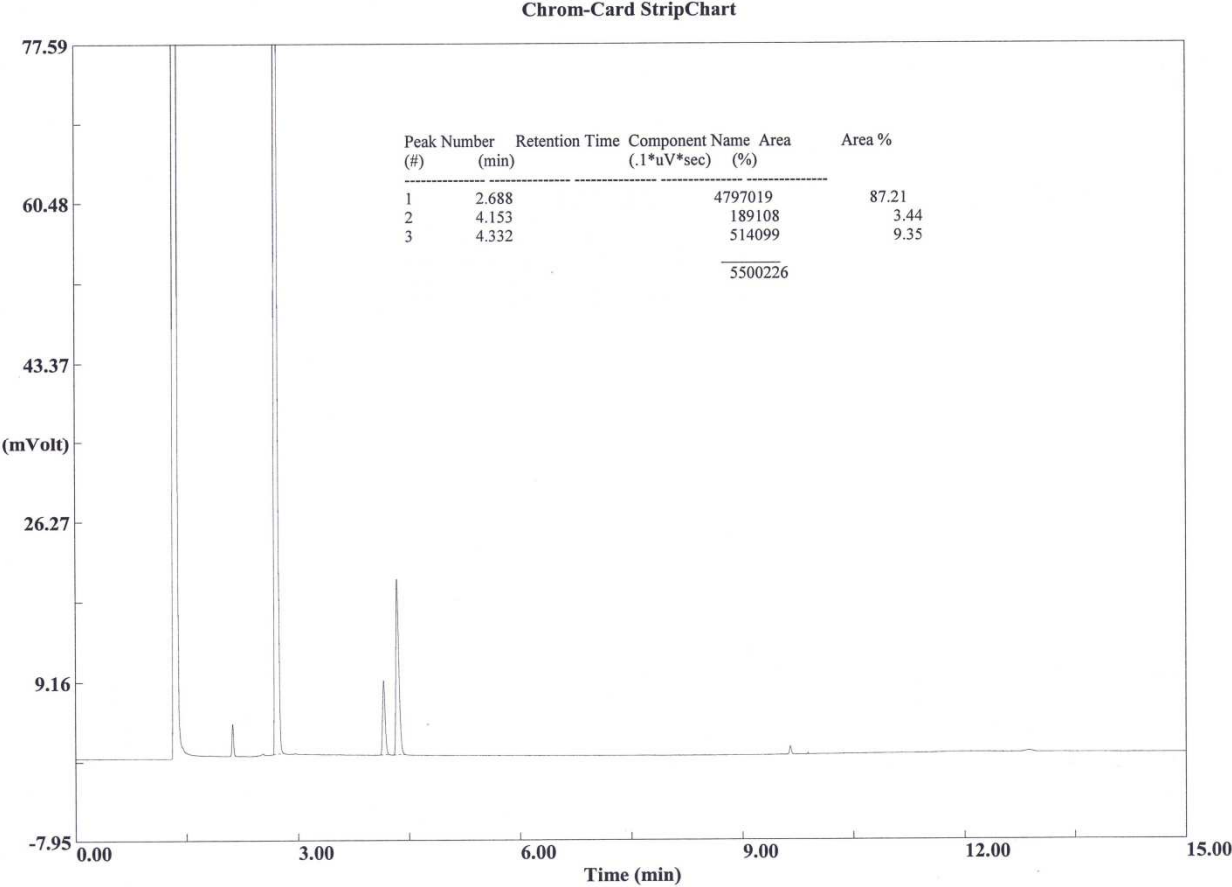
• Avec L.B₅ :



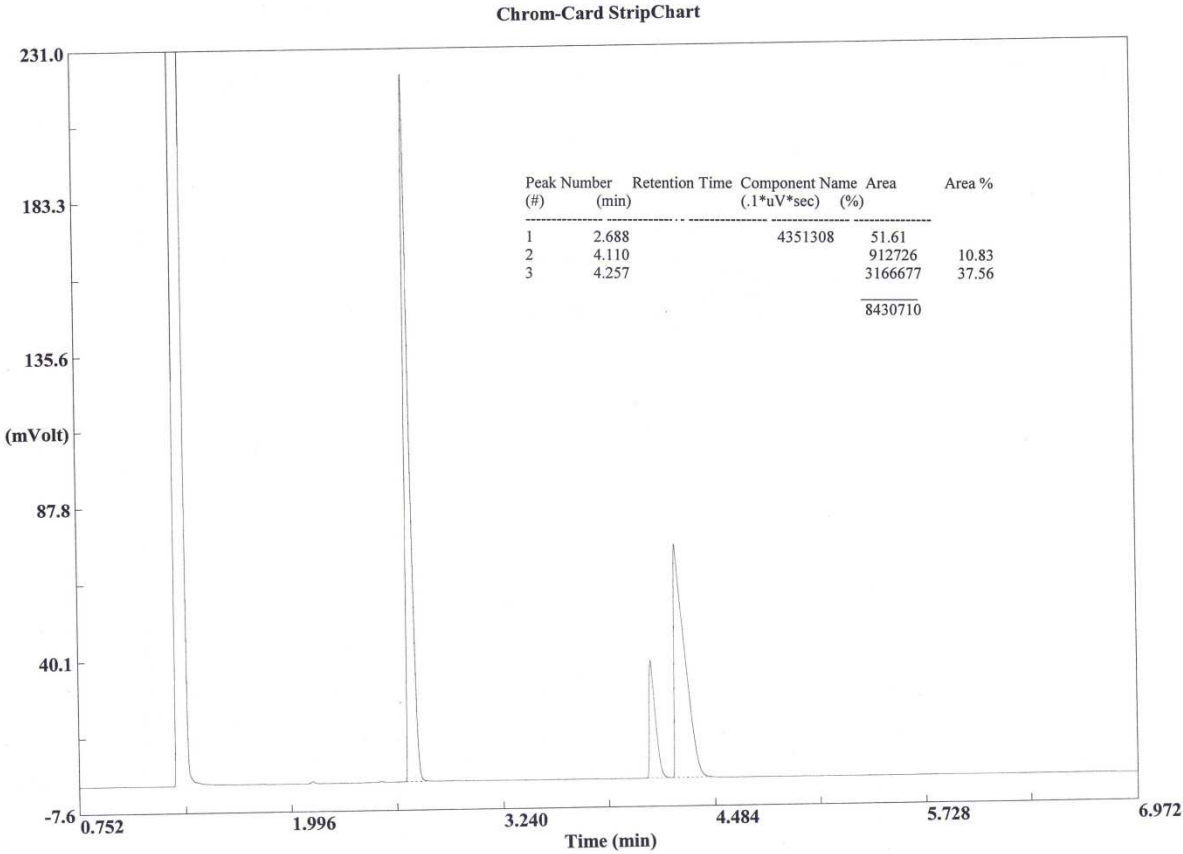
• Avec L.B₆ :



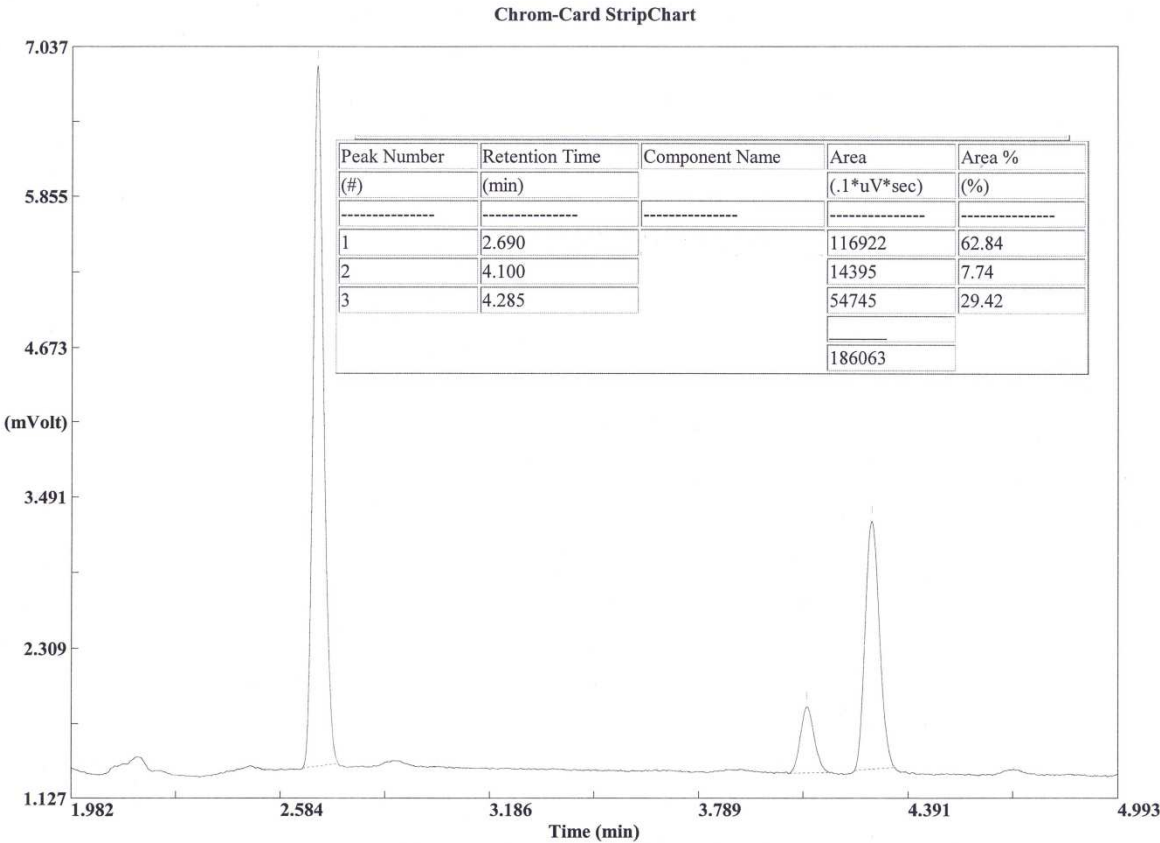
• Avec L.B₇ :



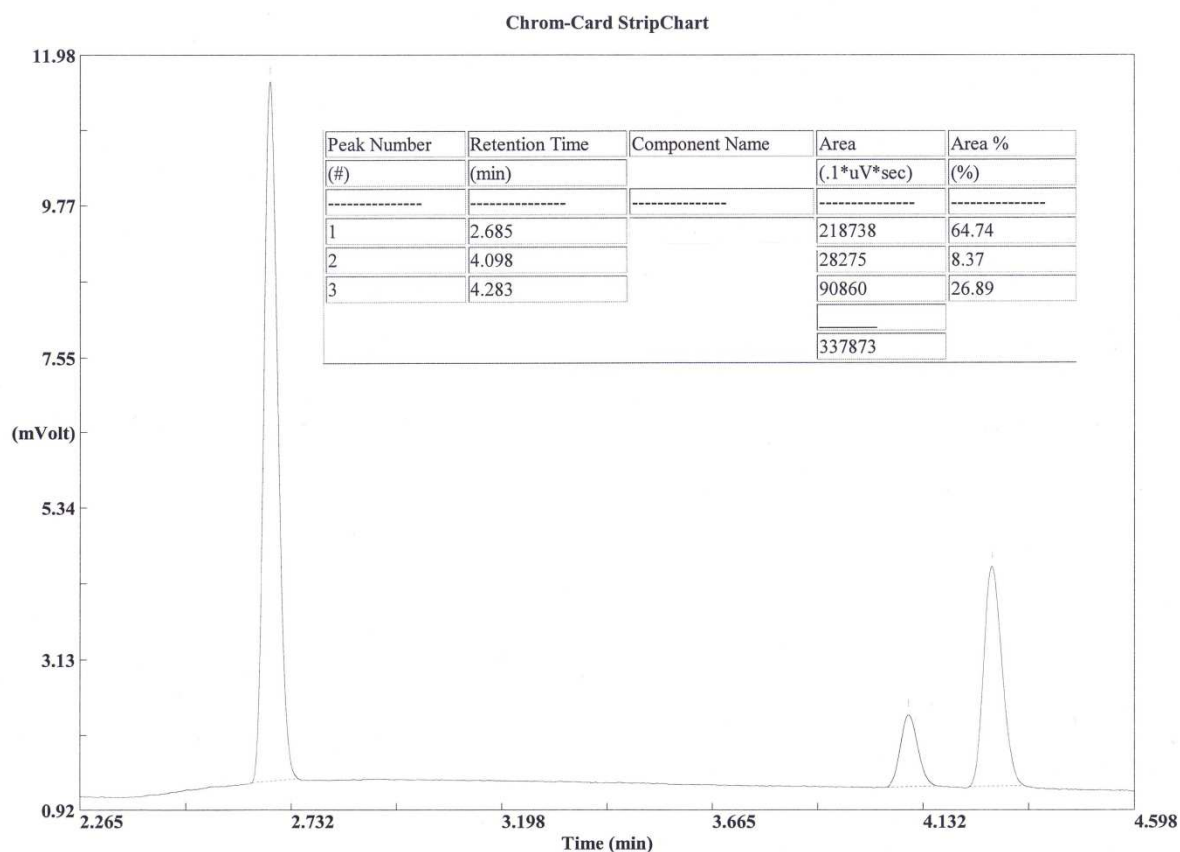
• Avec L.B₈ :



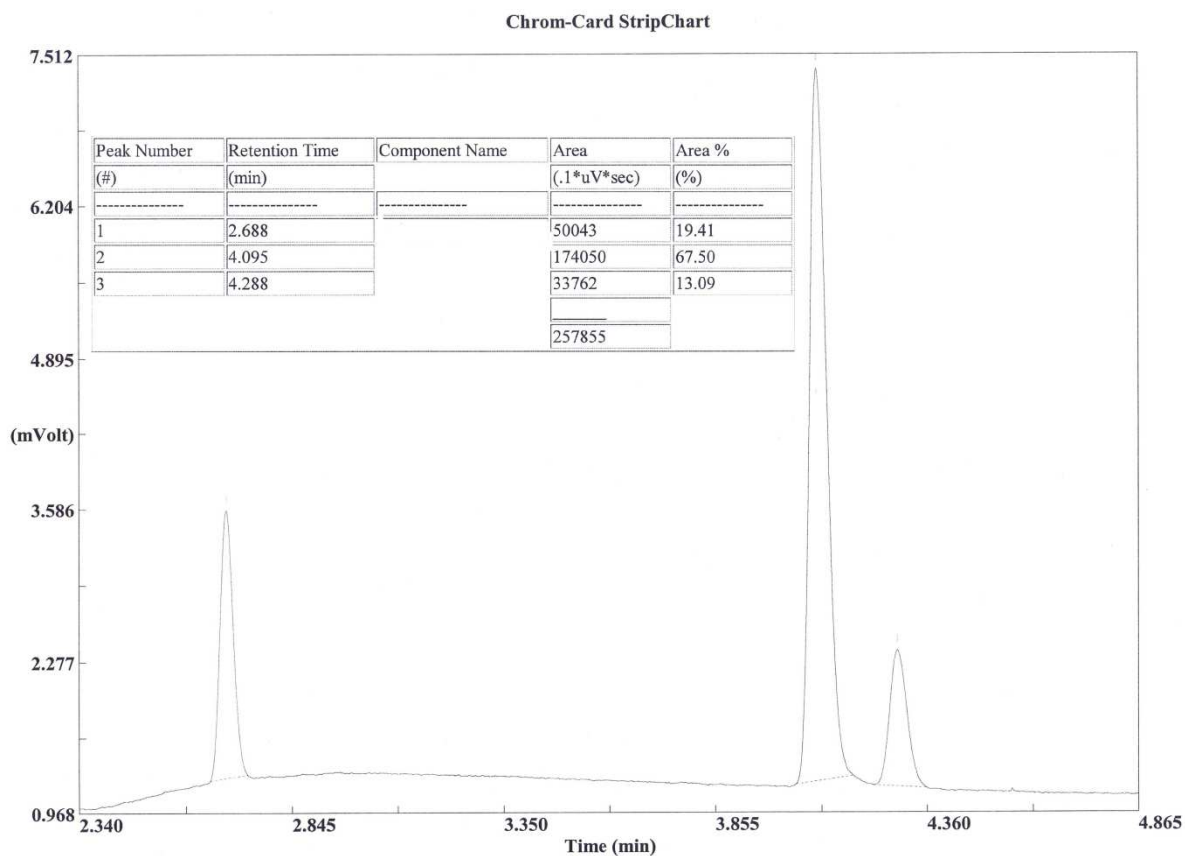
• Avec L.B₉ :



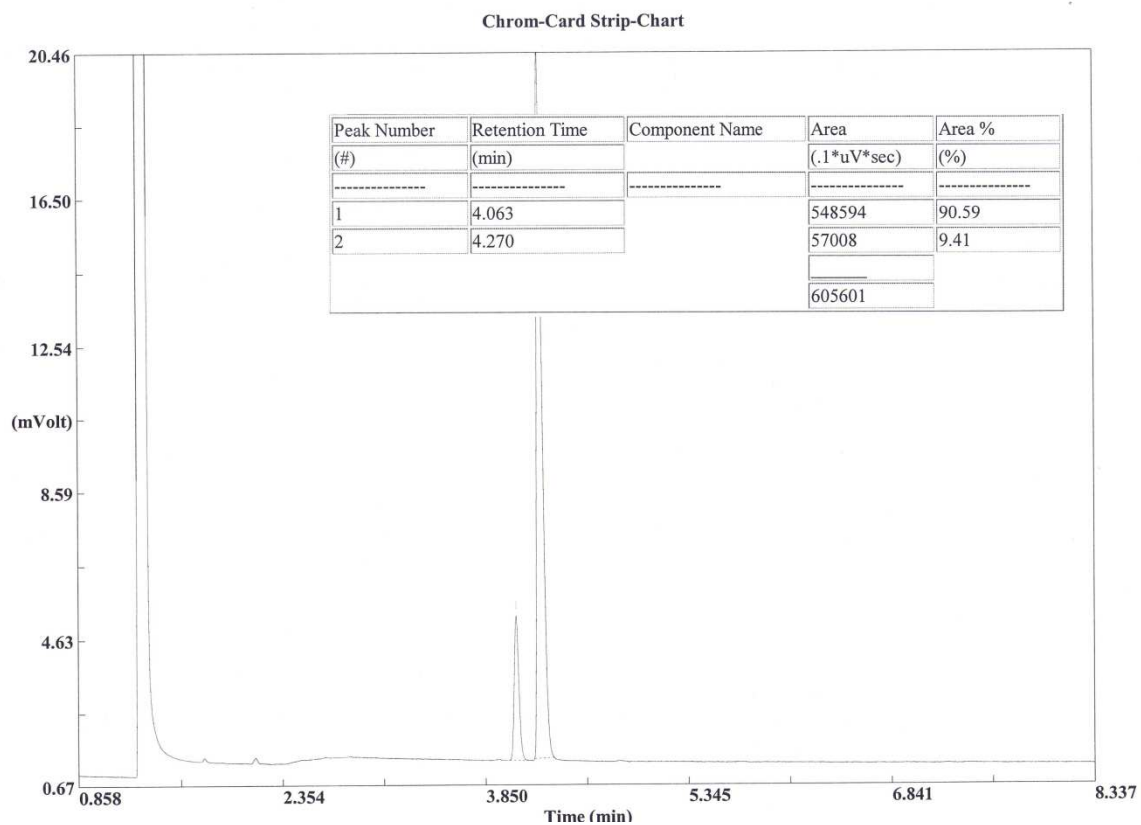
• Avec L.B₁₀ :



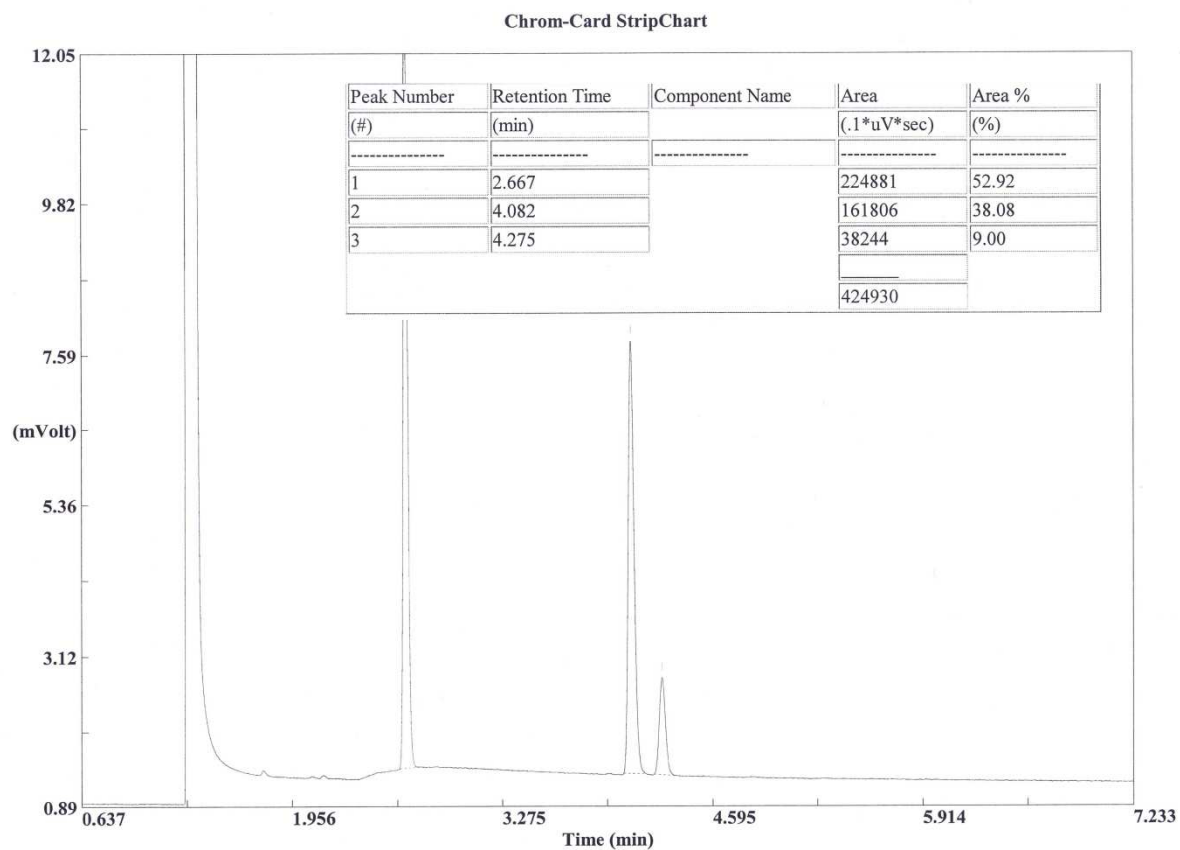
• Avec L.B₁₂ :



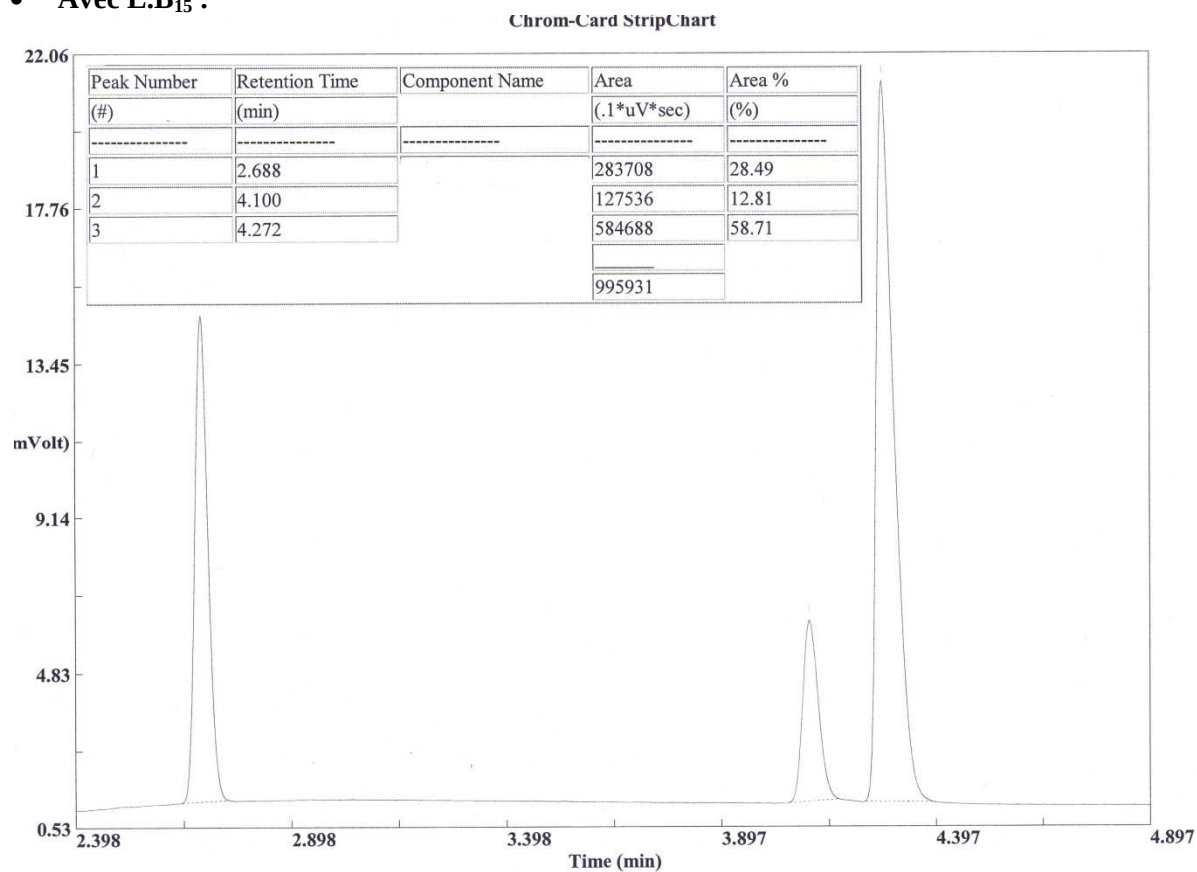
• Avec L.B₁₃ :



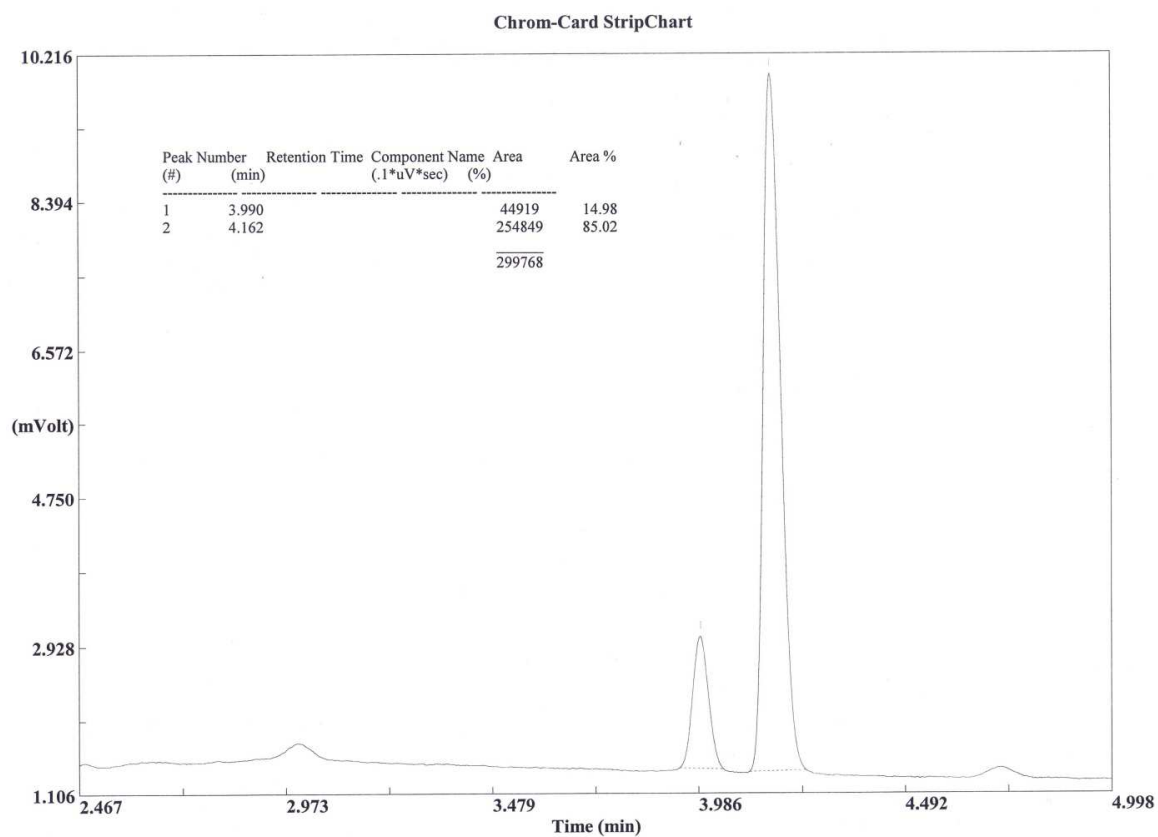
• Avec L.B₁₄ :



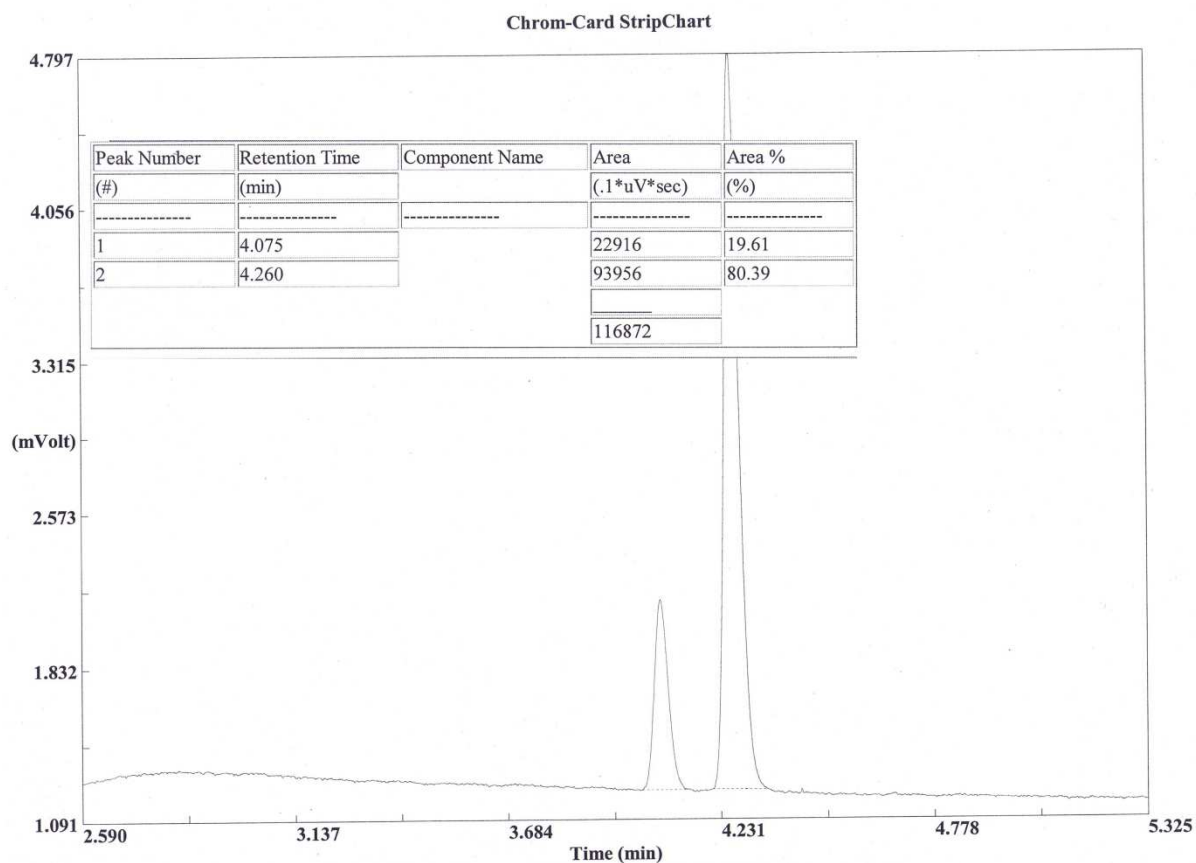
• Avec L.B₁₅ :



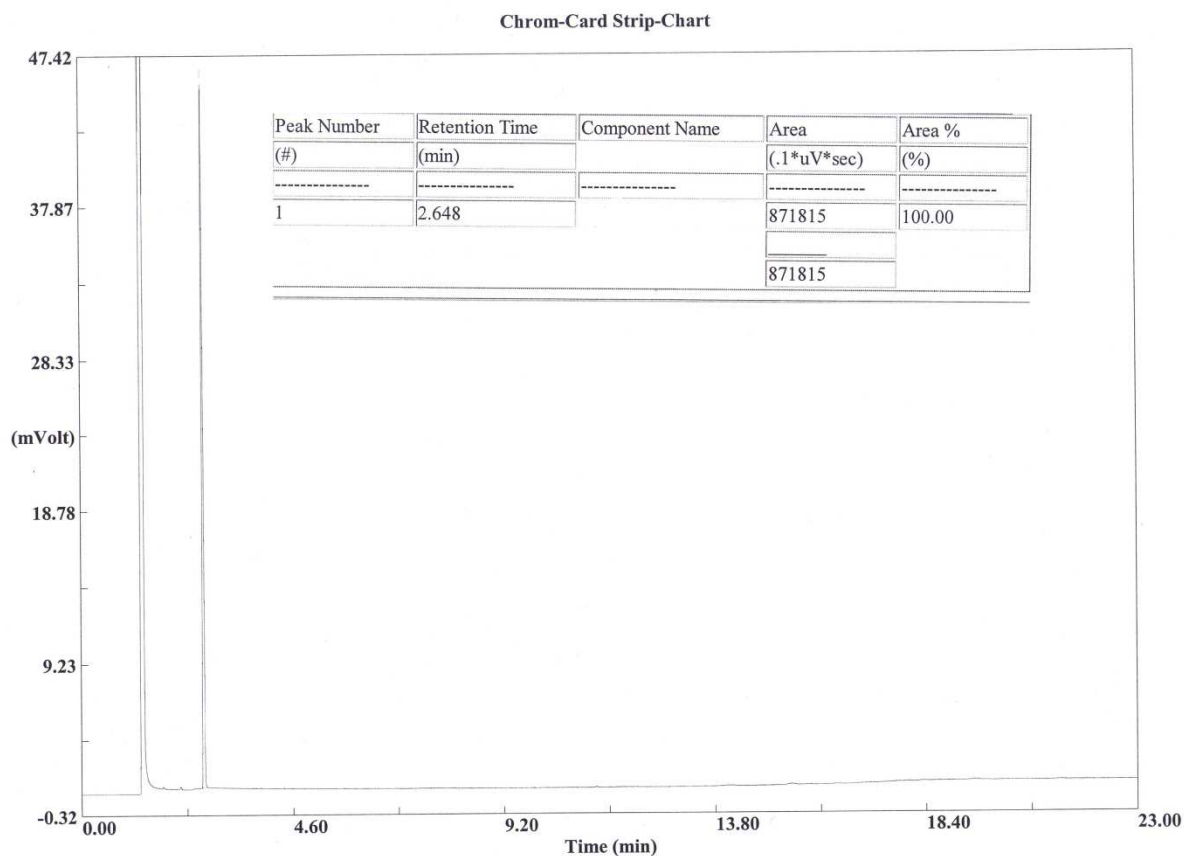
• Avec L.B₁₆ :



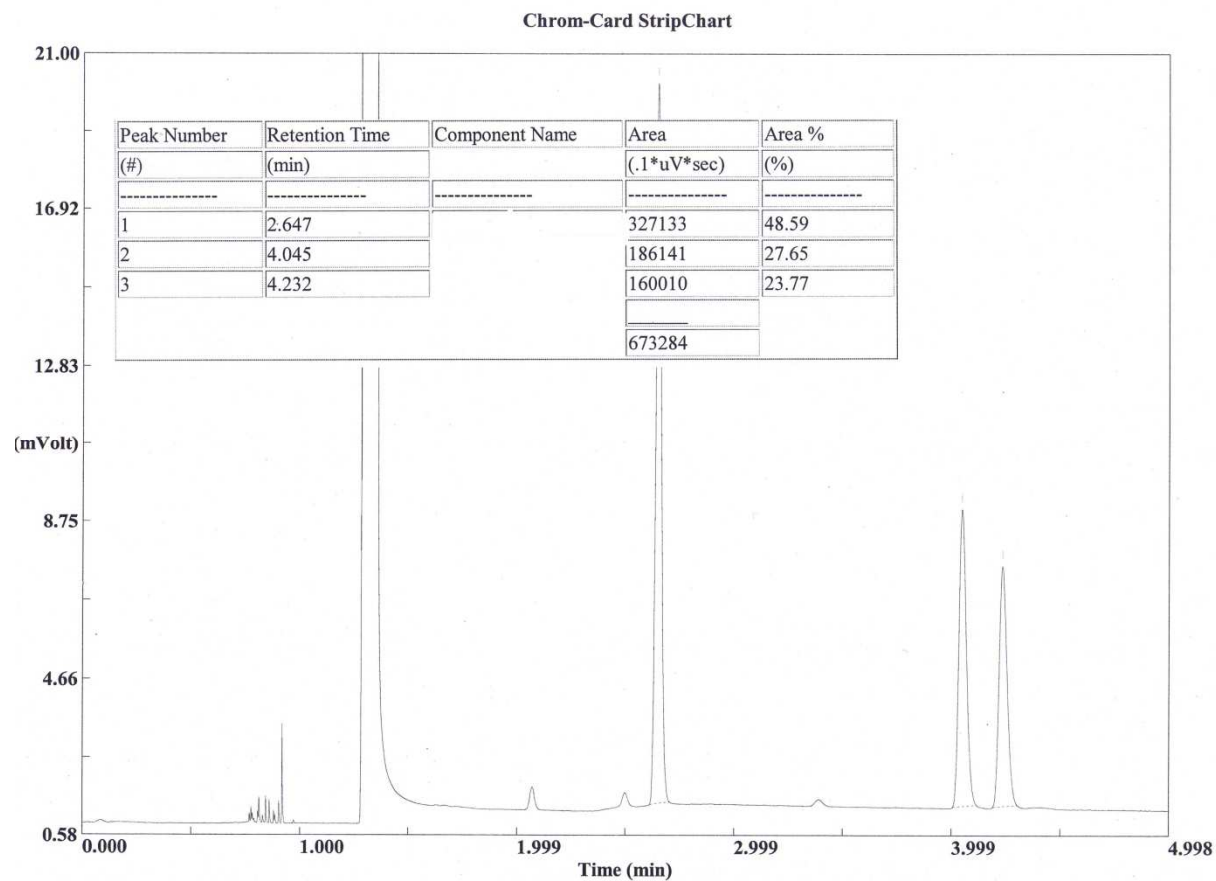
• Avec L.B₁₇ :



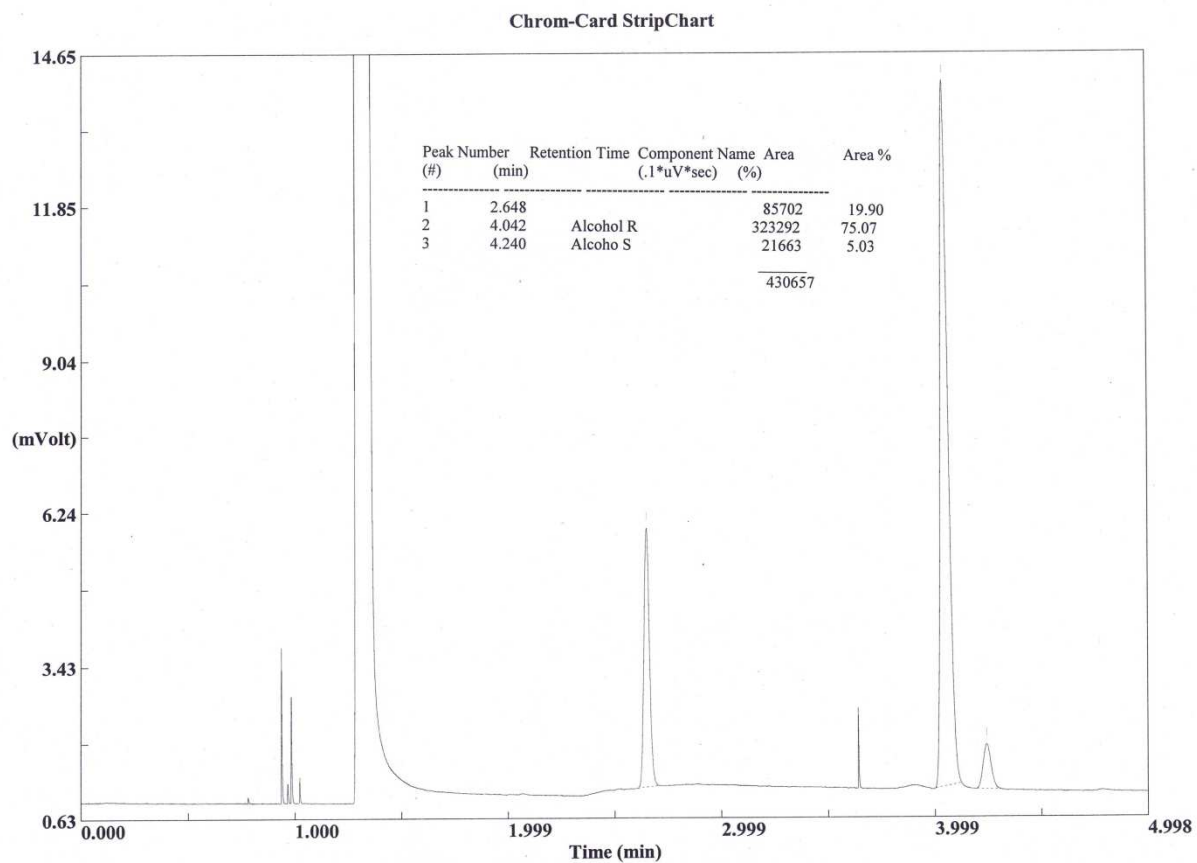
• Avec L.B₁₈ :



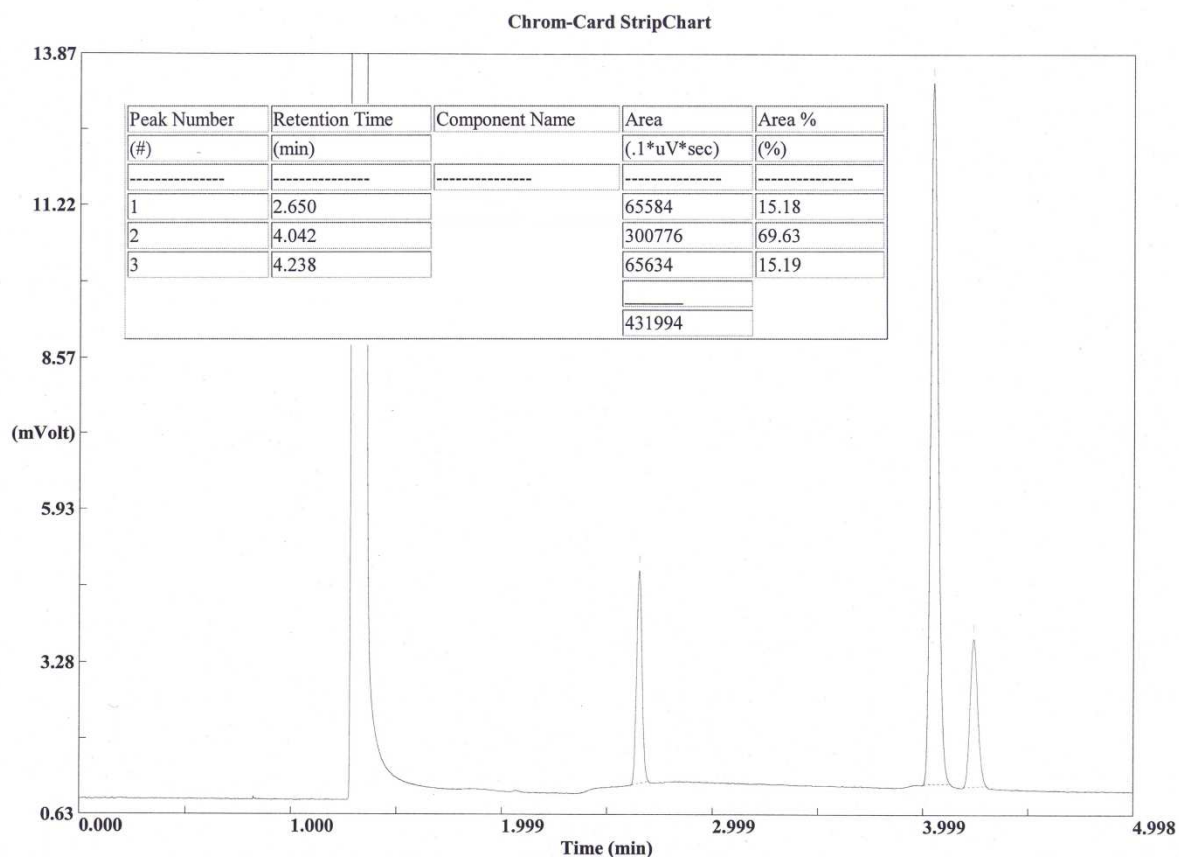
• Avec L.B₁₉ :



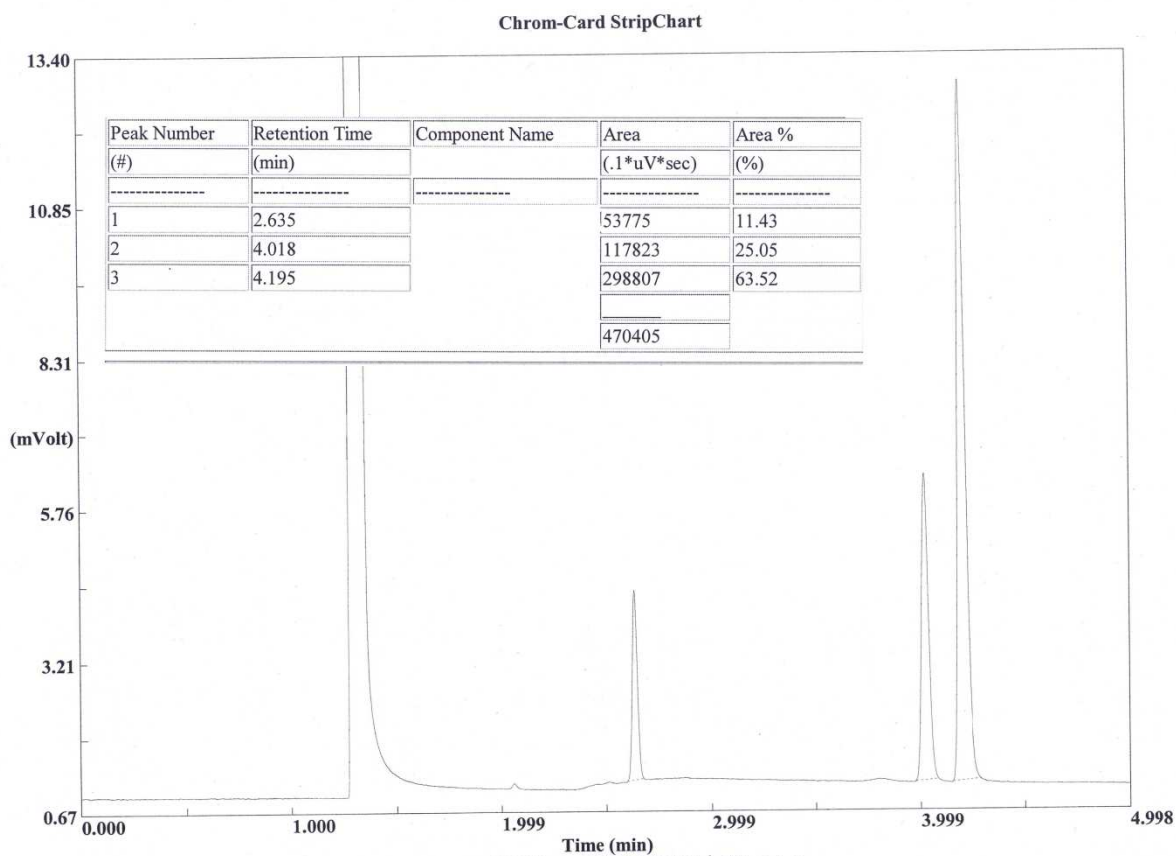
• Avec L.B₂₀ :



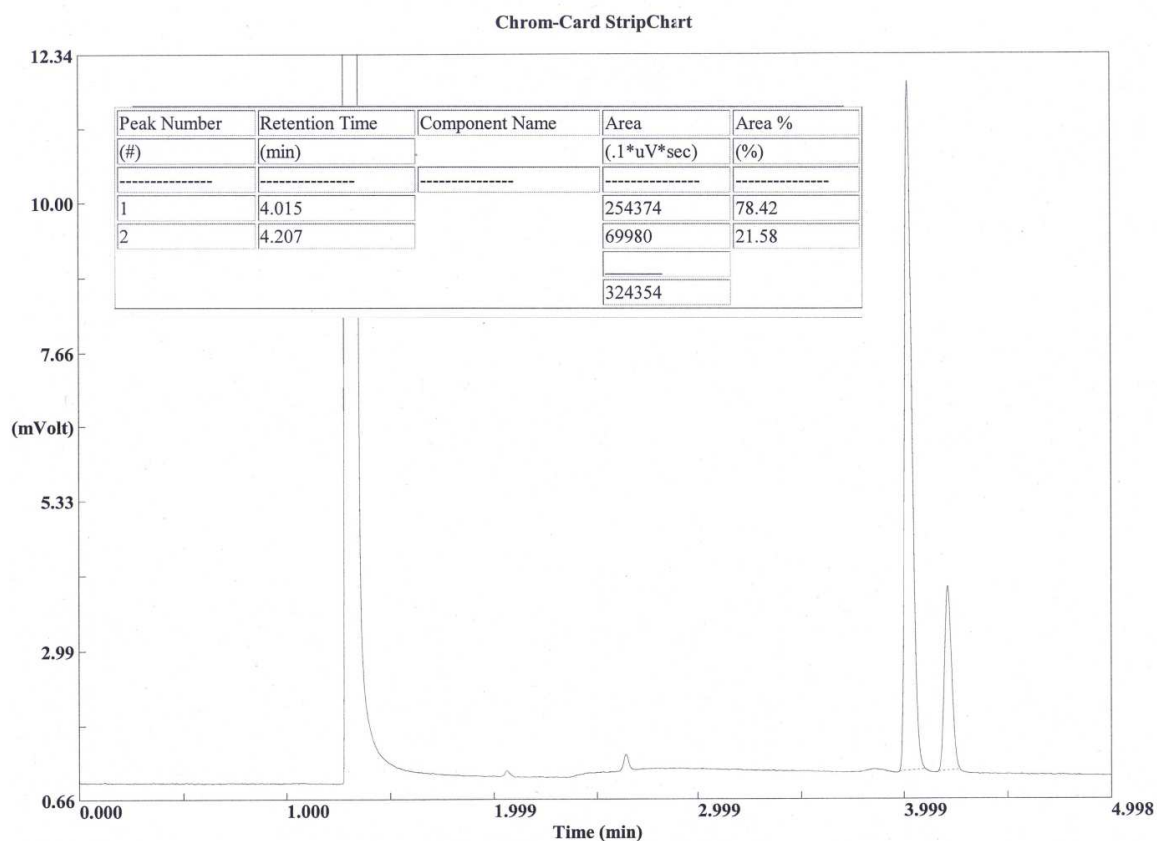
• Avec L.B₂₁ :



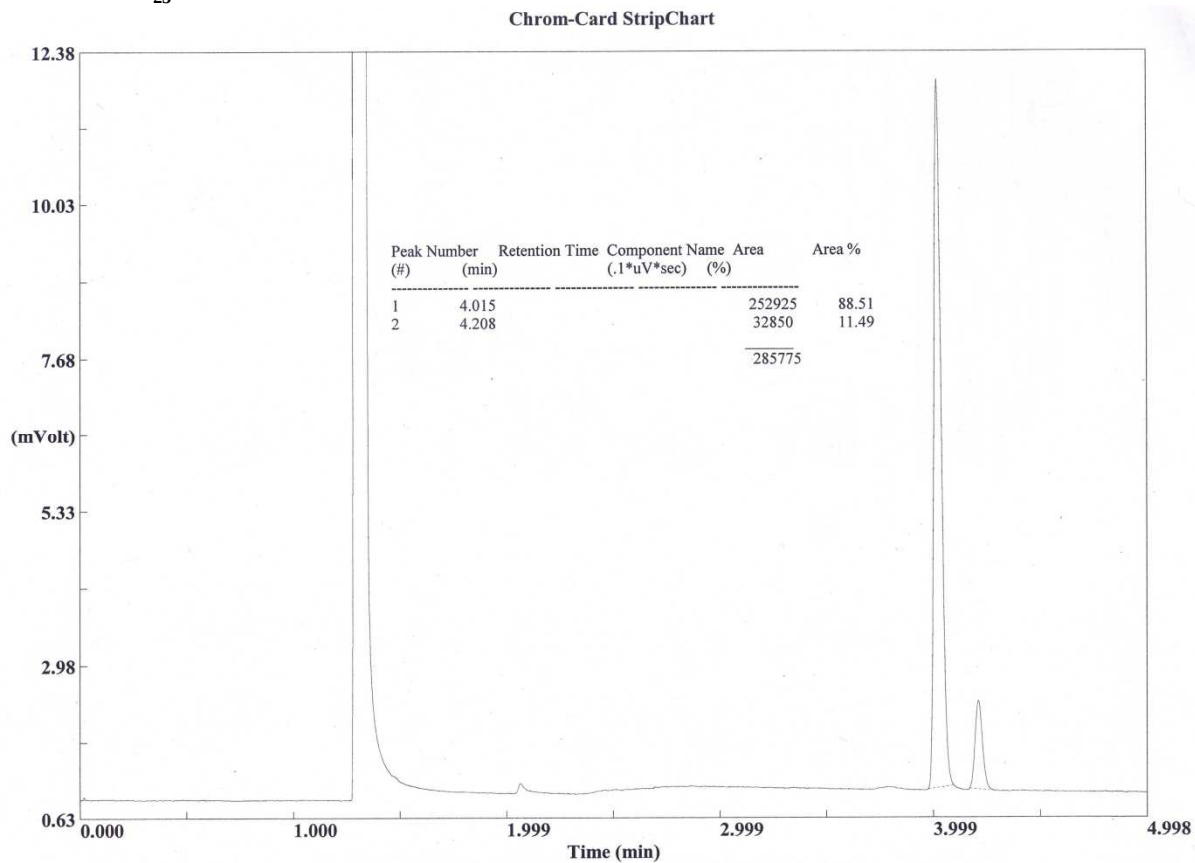
• Avec L.B₂₃ :



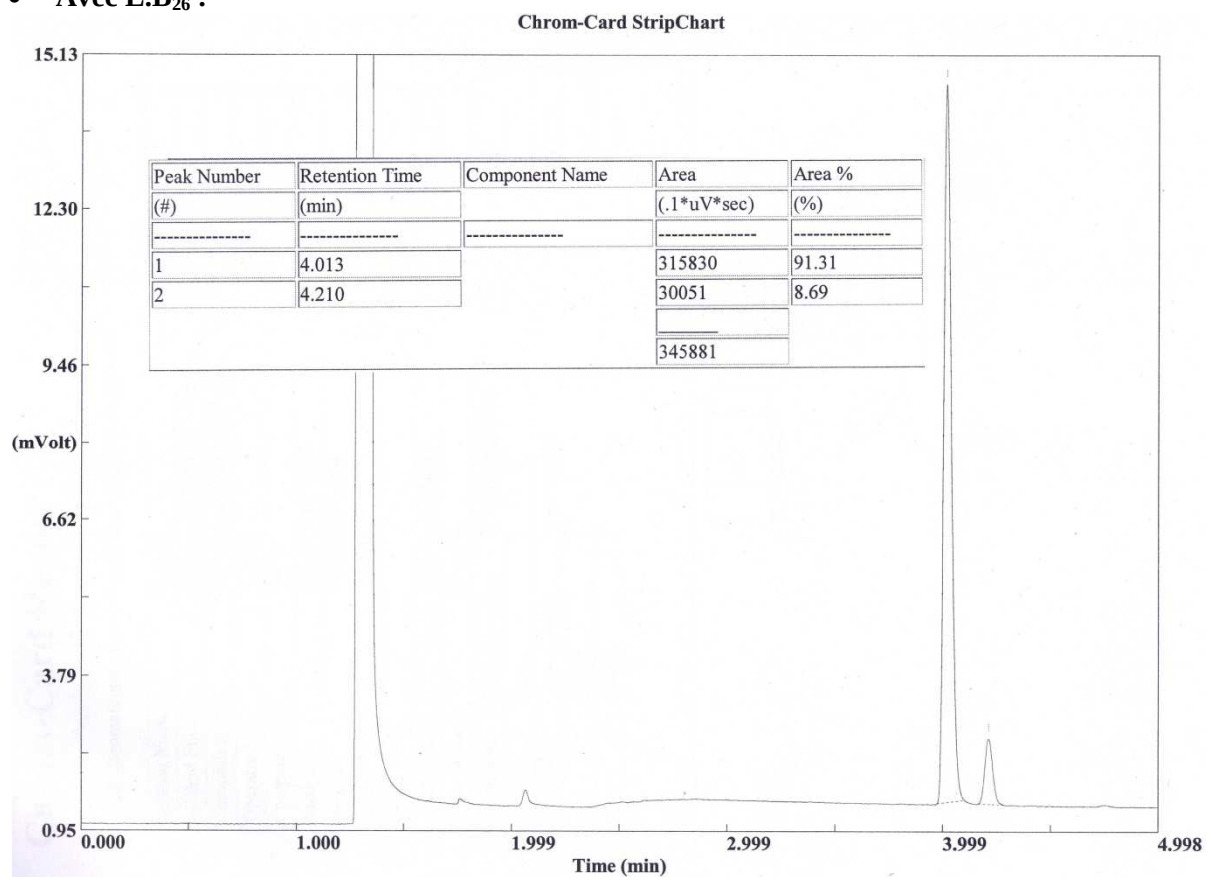
• Avec L.B₂₄ :



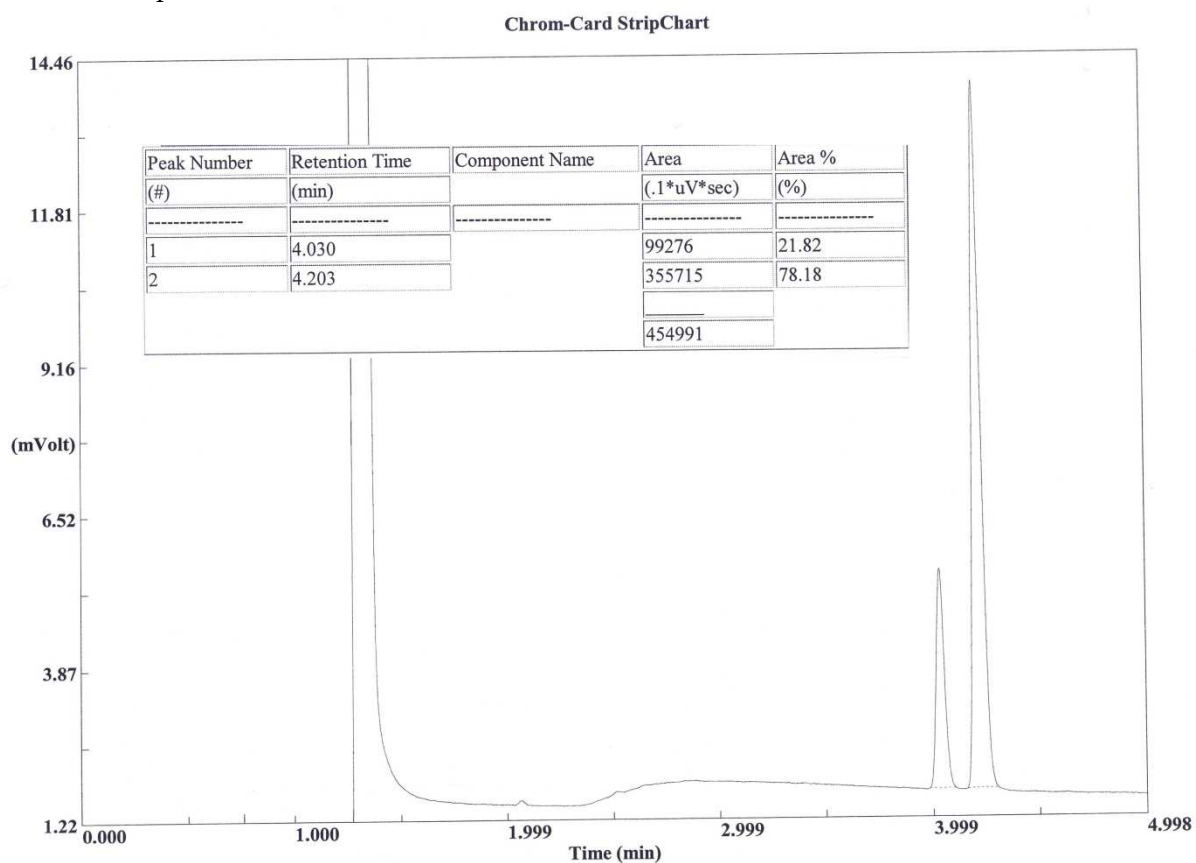
• Avec L.B₂₅ :



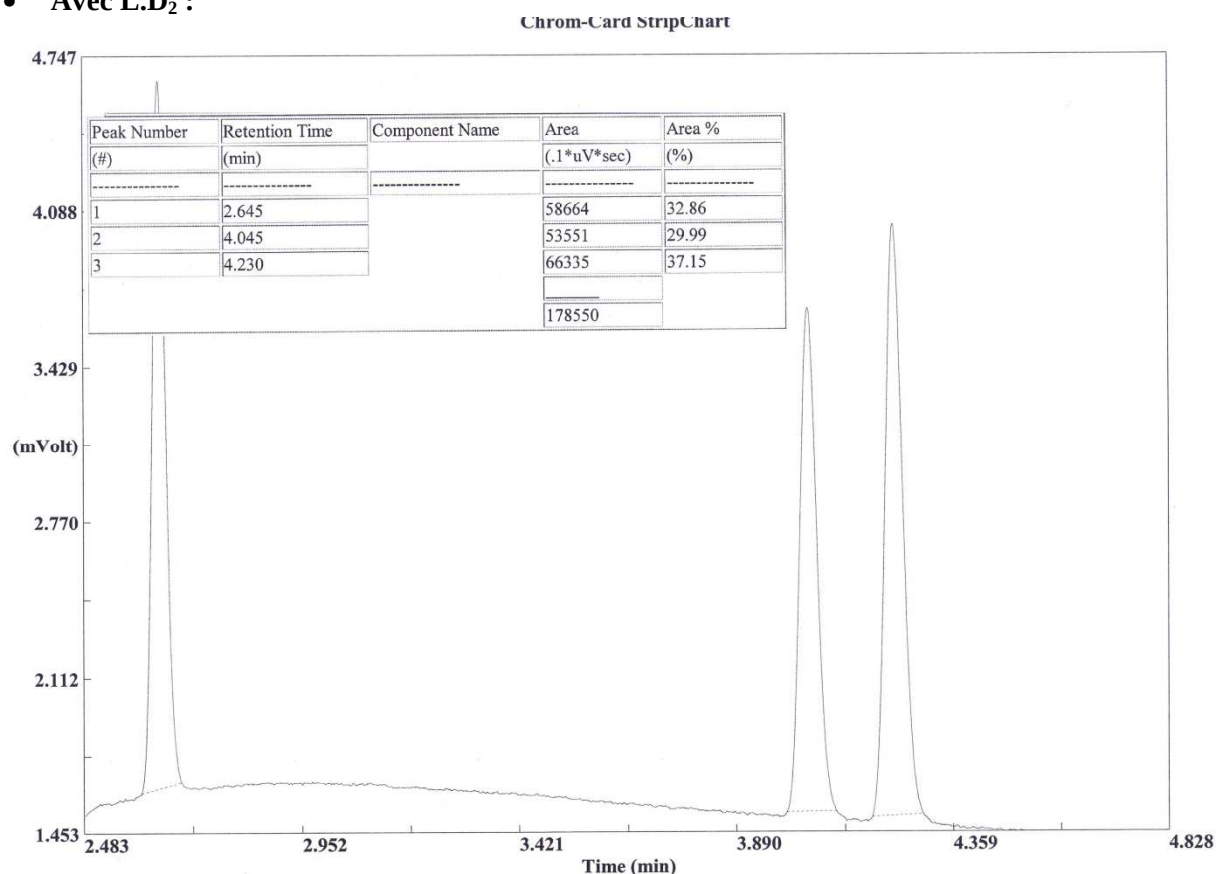
• Avec L.B₂₆ :



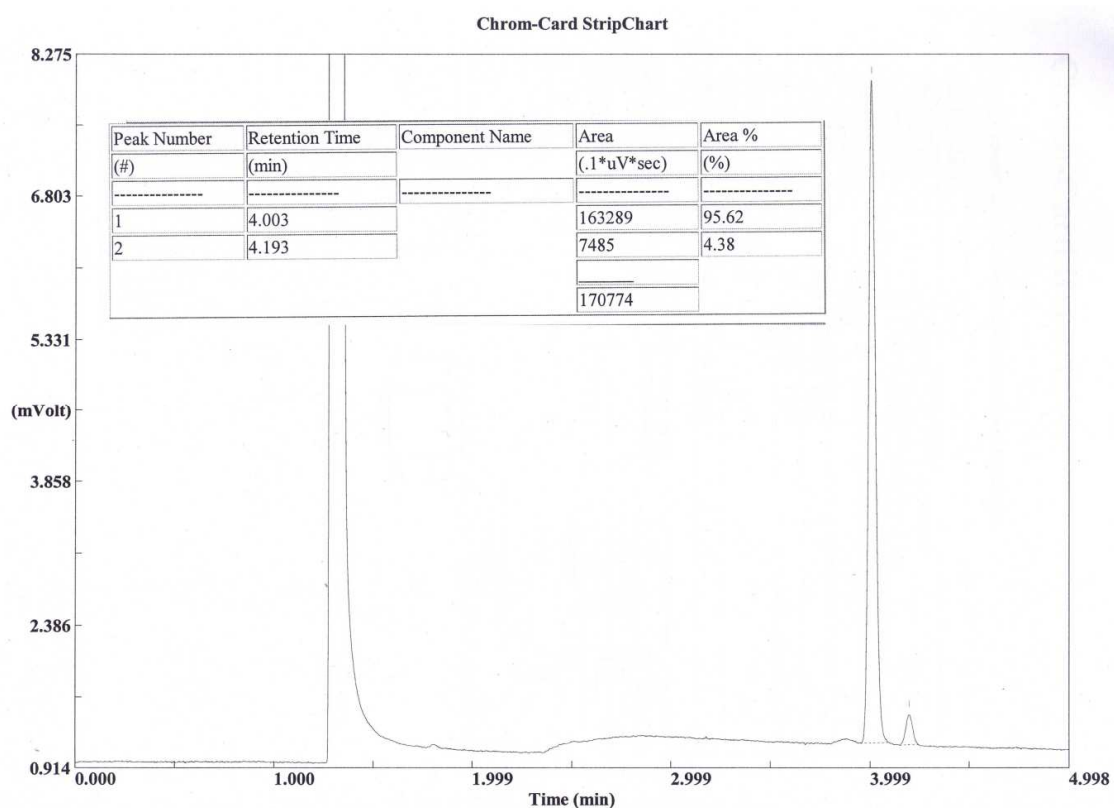
• Avec L.D₁ :



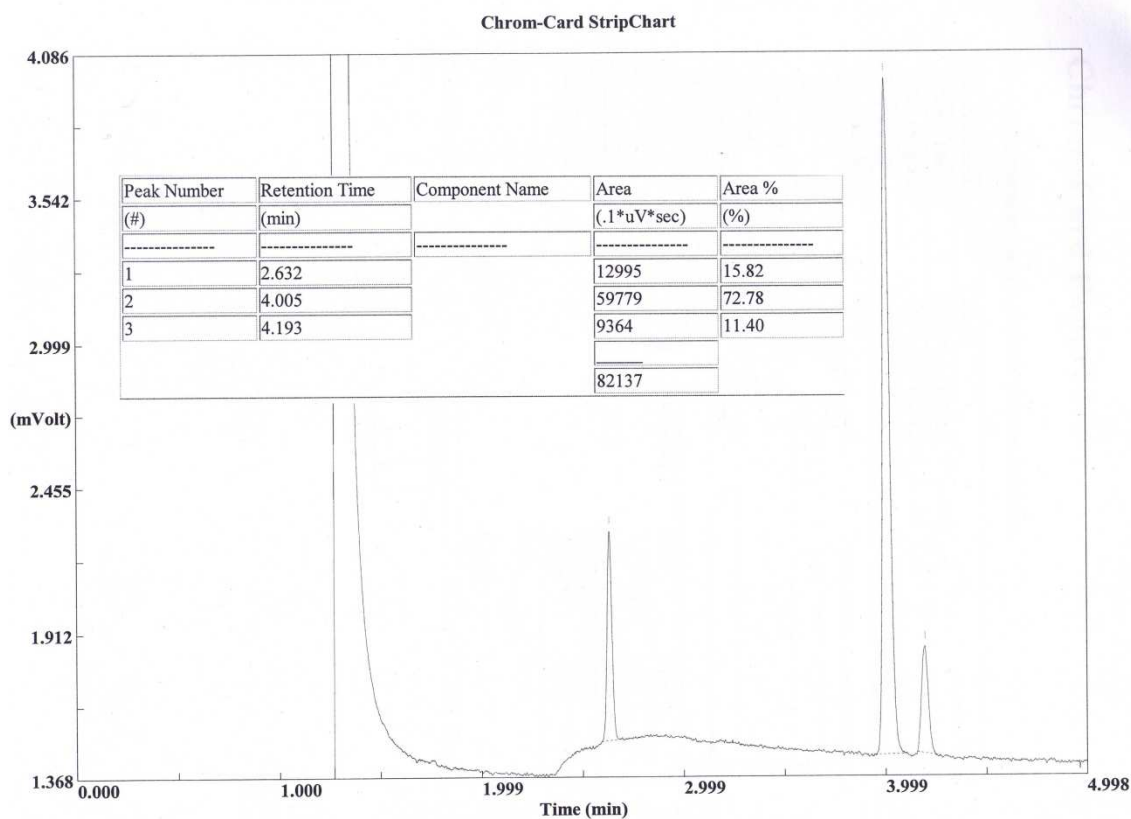
- Avec L.D₂ :



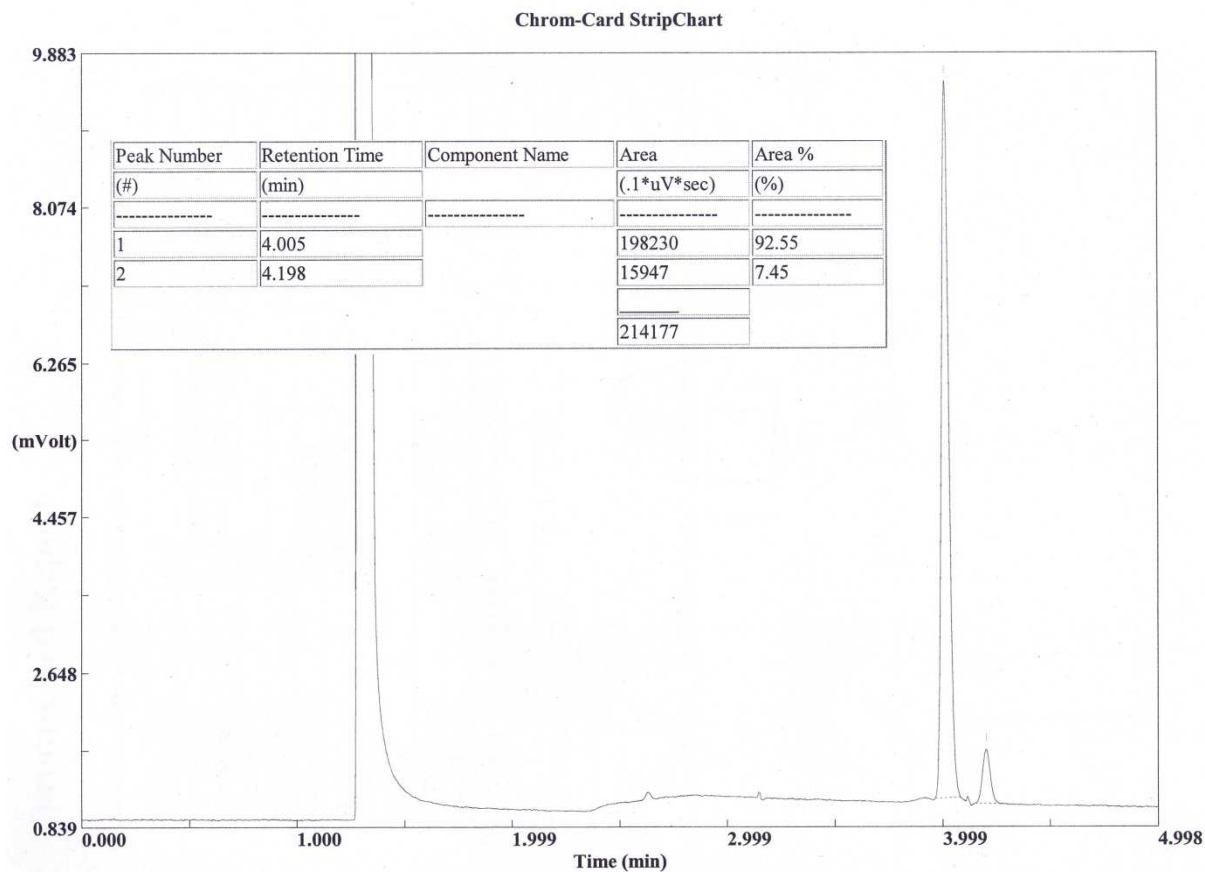
- Avec [RuCl₂ (*mesitylene*)]₂ comme précurseur métallique.



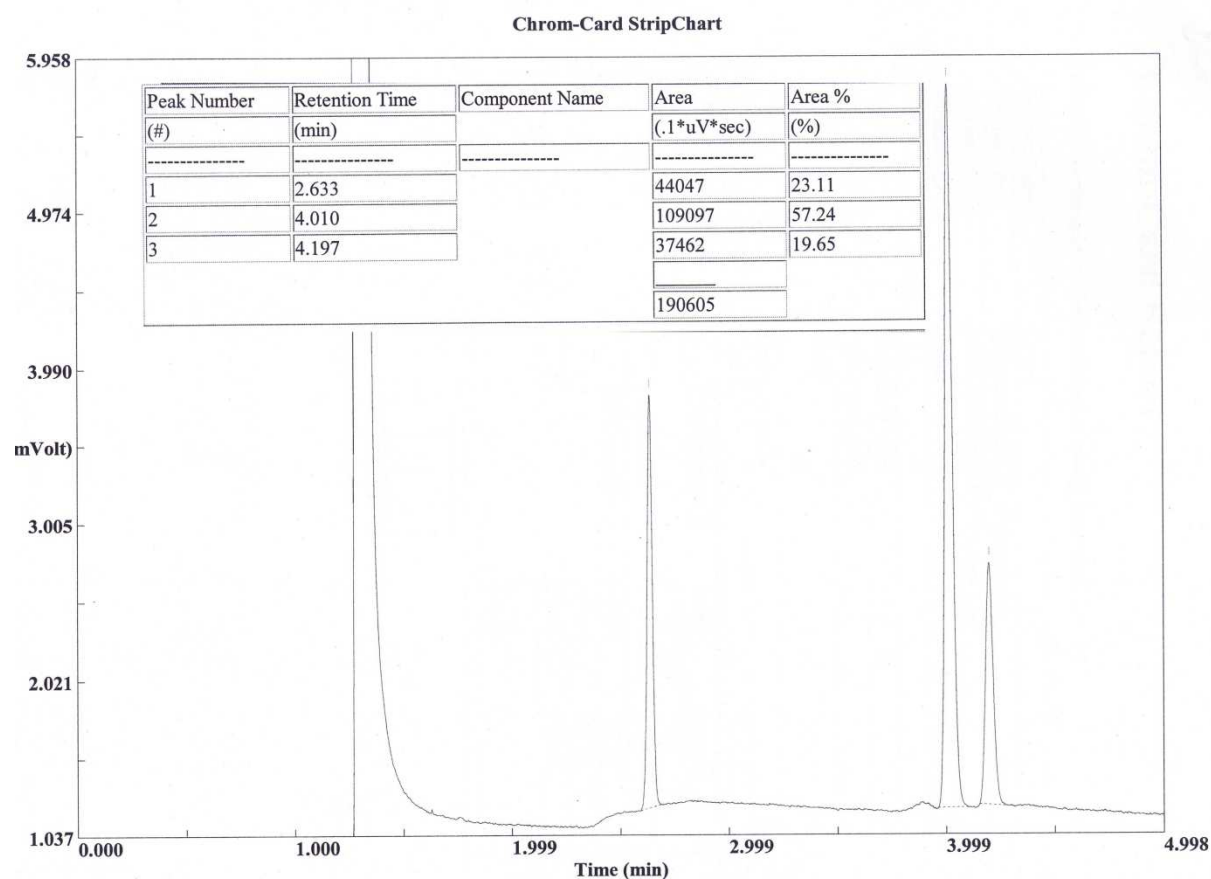
- Avec $[\text{RuCl}_2(p\text{-xylene})]_2$ comme précurseur métallique.



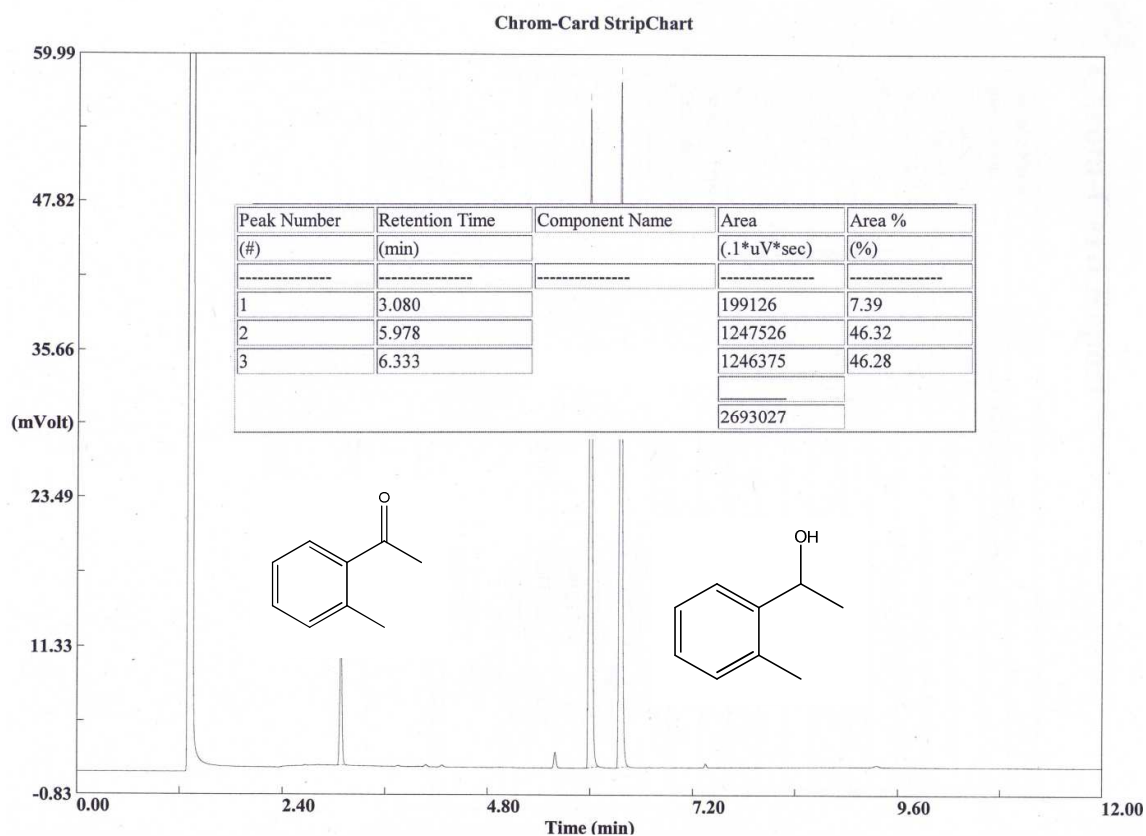
- Avec $[\text{RuCl}_2(\text{hexamethylbenzene})]_2$ comme précurseur métallique.



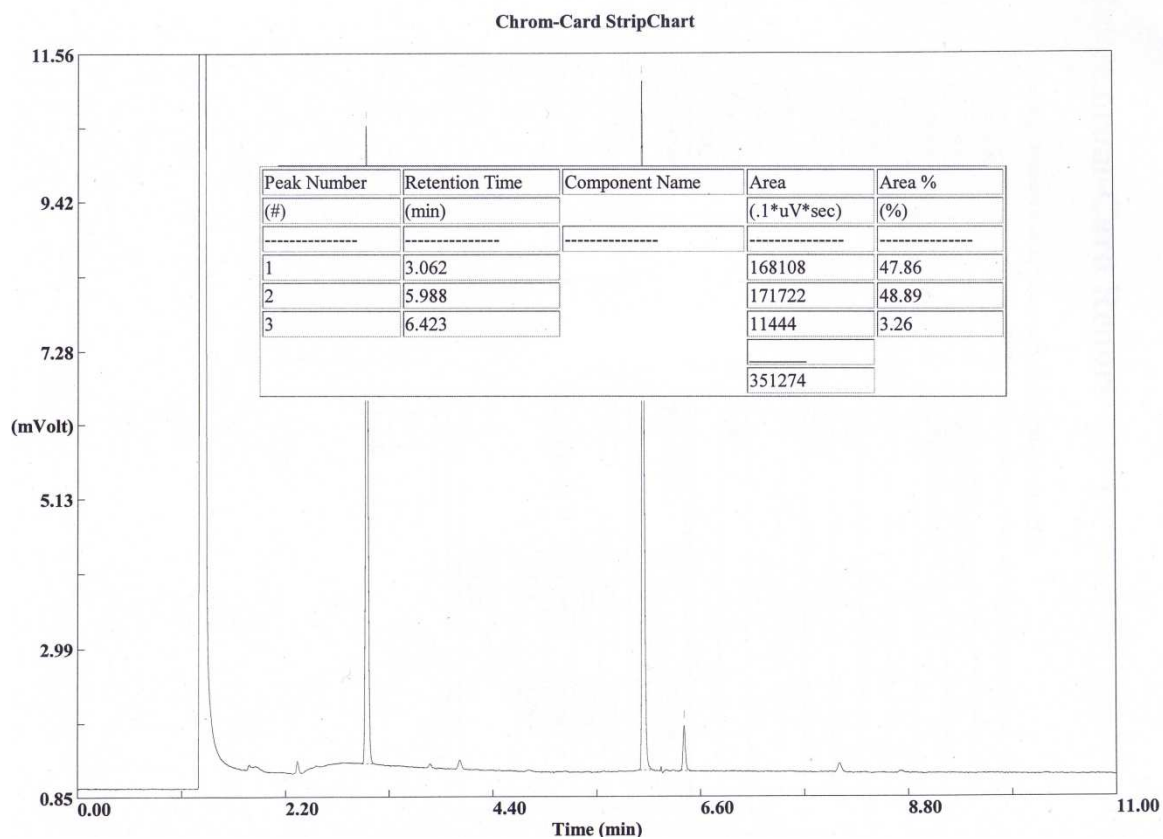
- Avec $[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$ comme précurseur métallique.



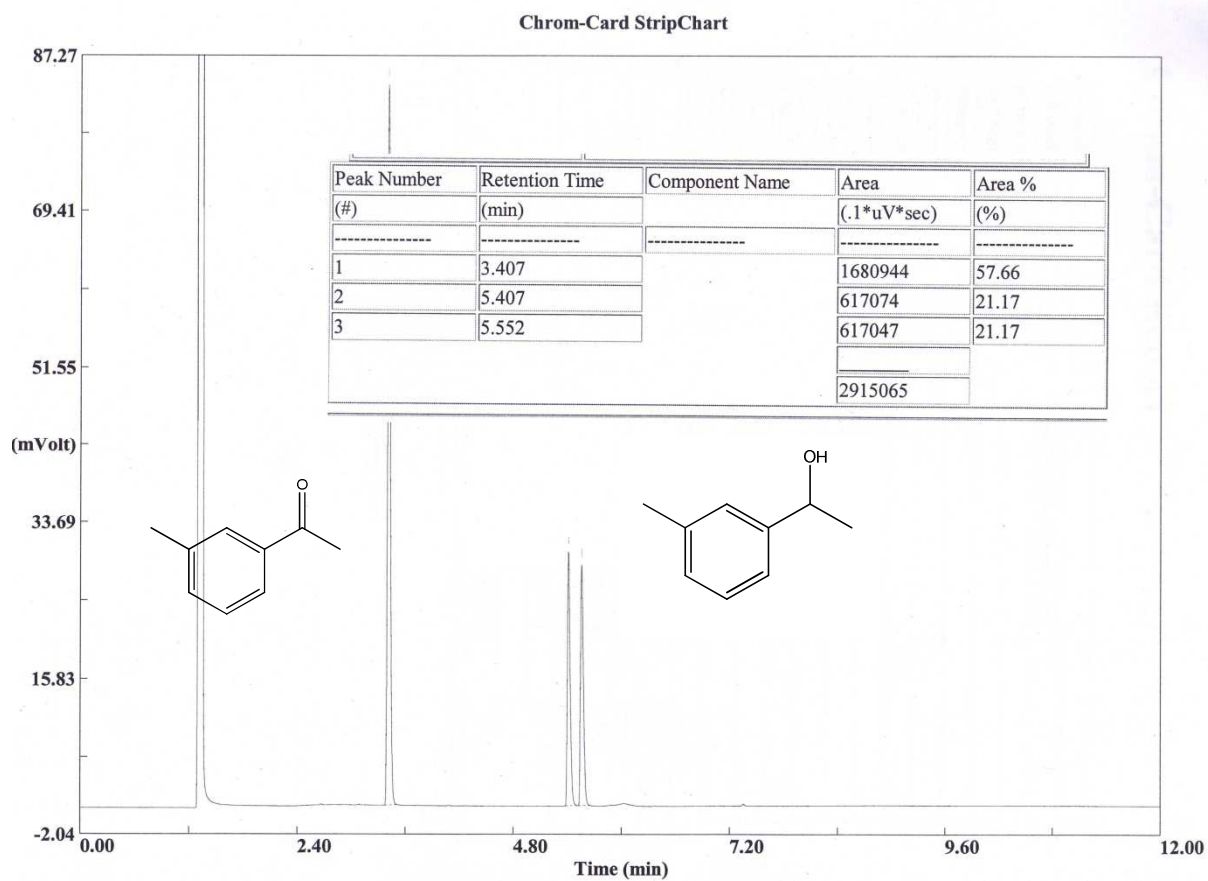
- Cétone + alcool racémique.



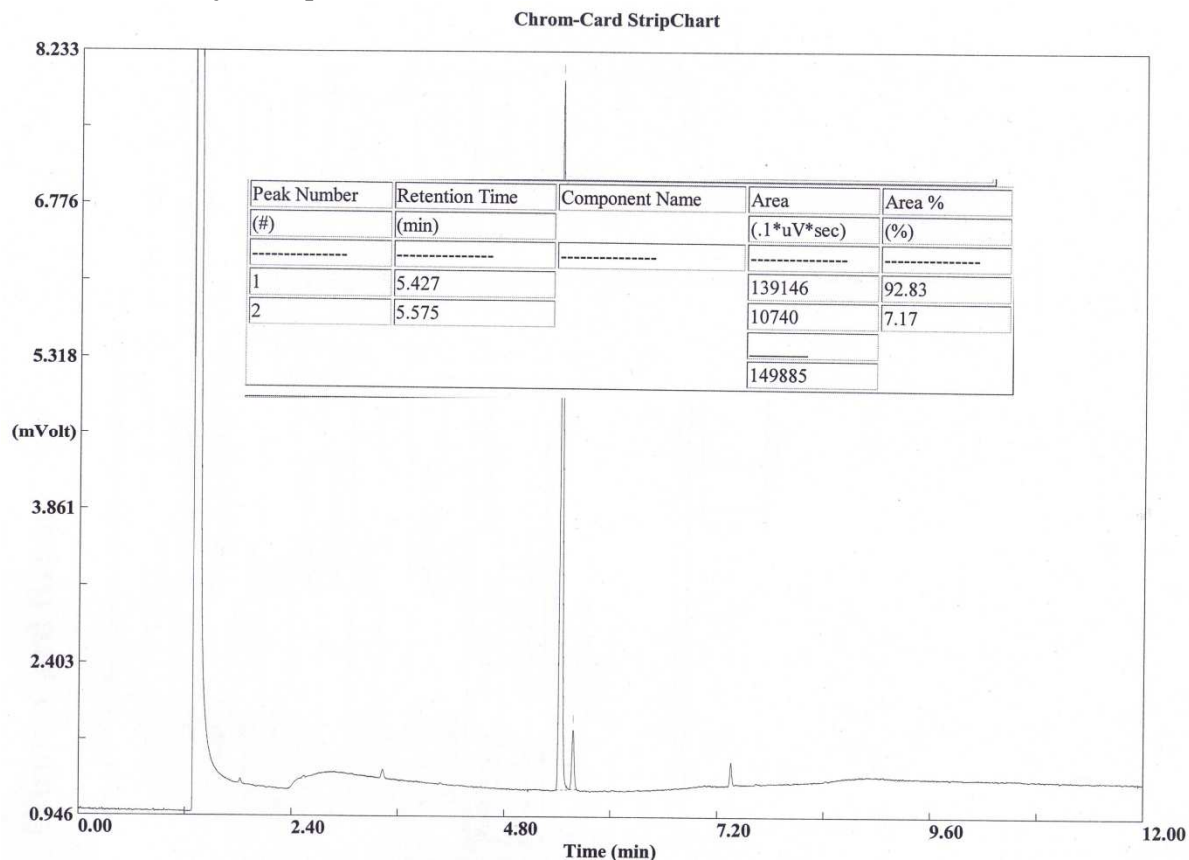
• Réduction Asymétrique: 14a



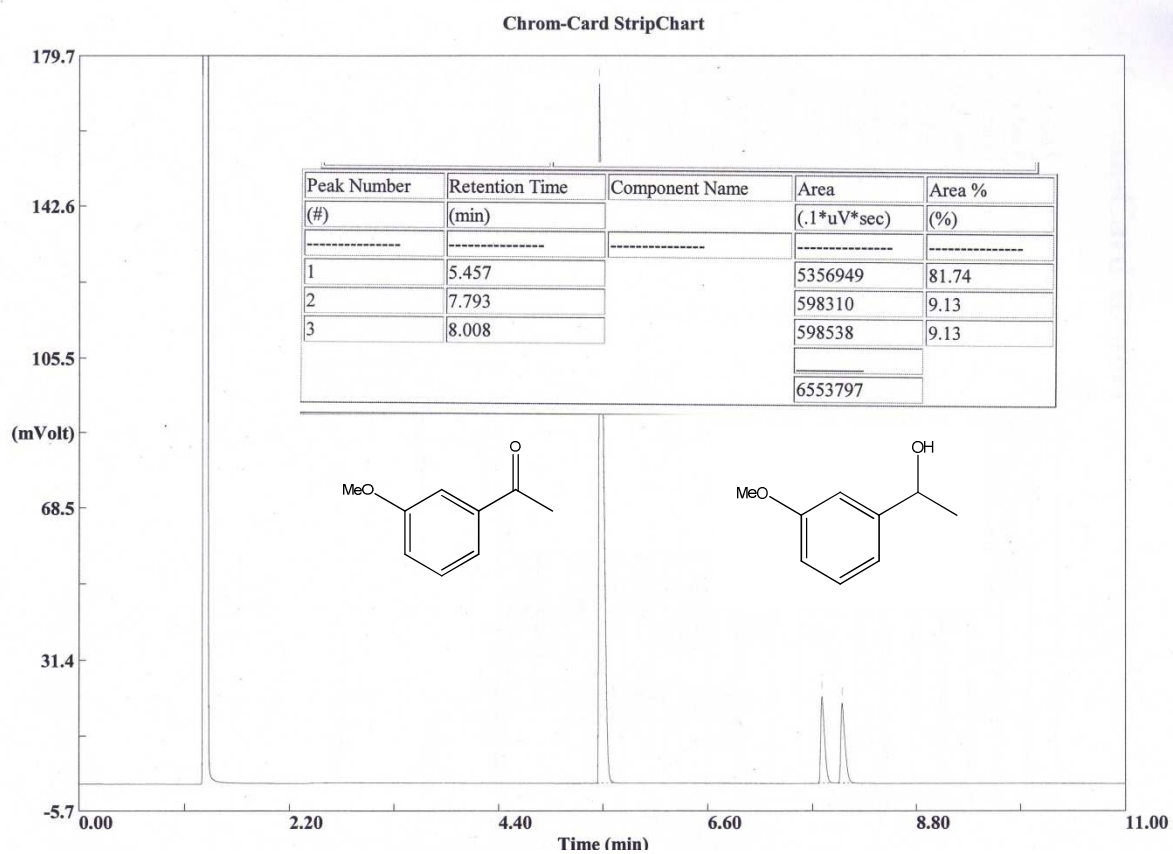
• Cétone + alcool racémique.



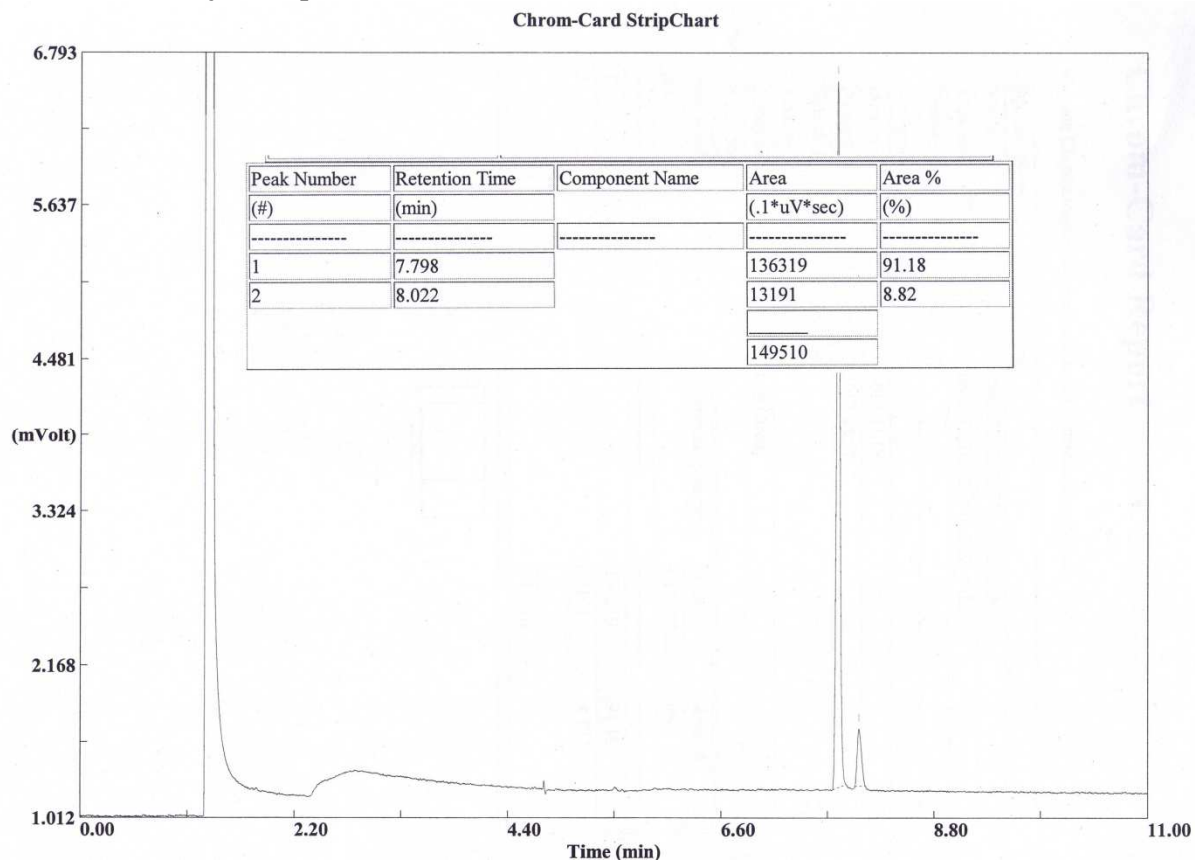
• Réduction Asymétrique: 14b



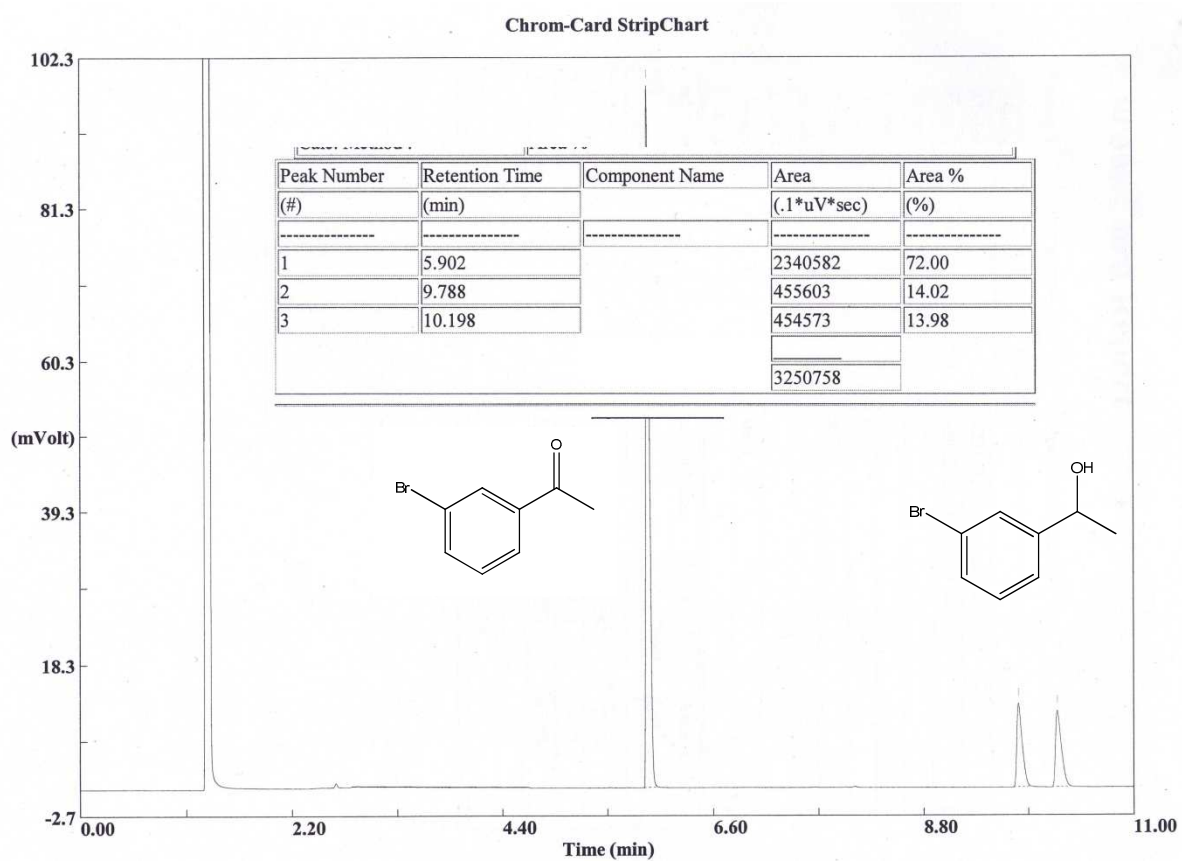
• Cétone + alcool racémique.



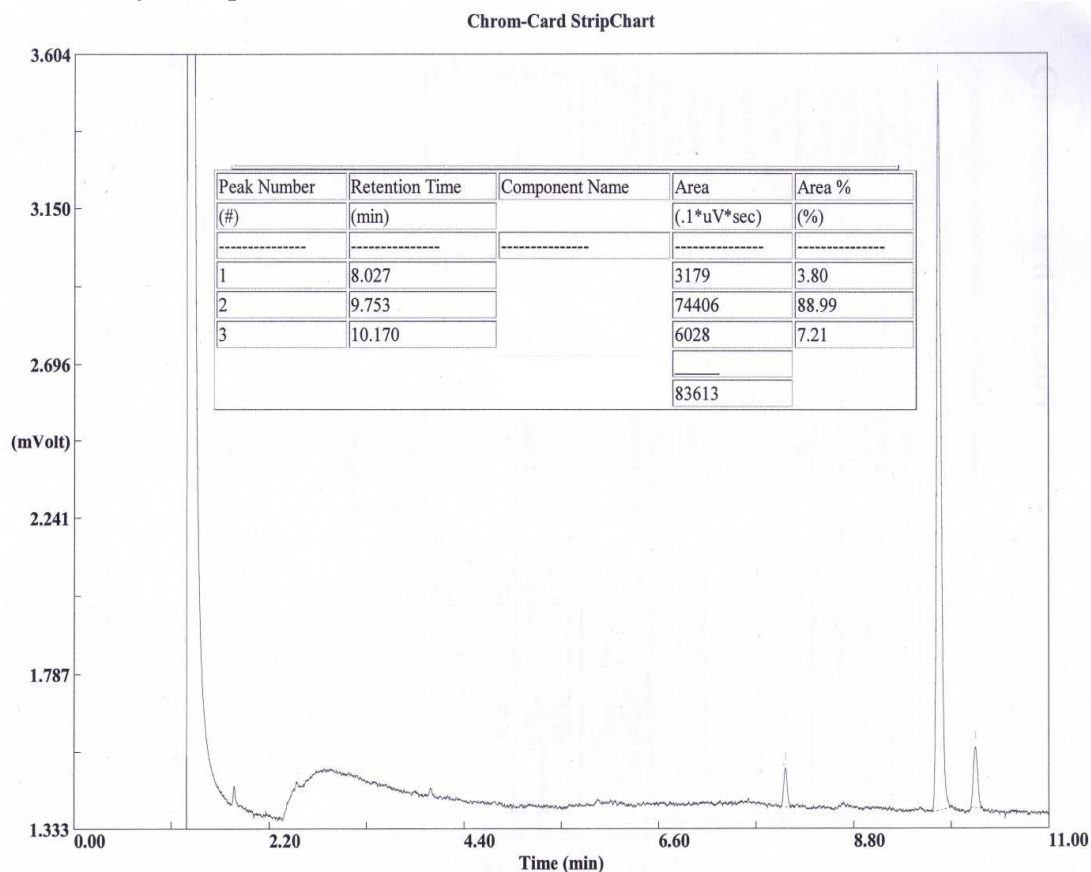
• Réduction Asymétrique: 14c



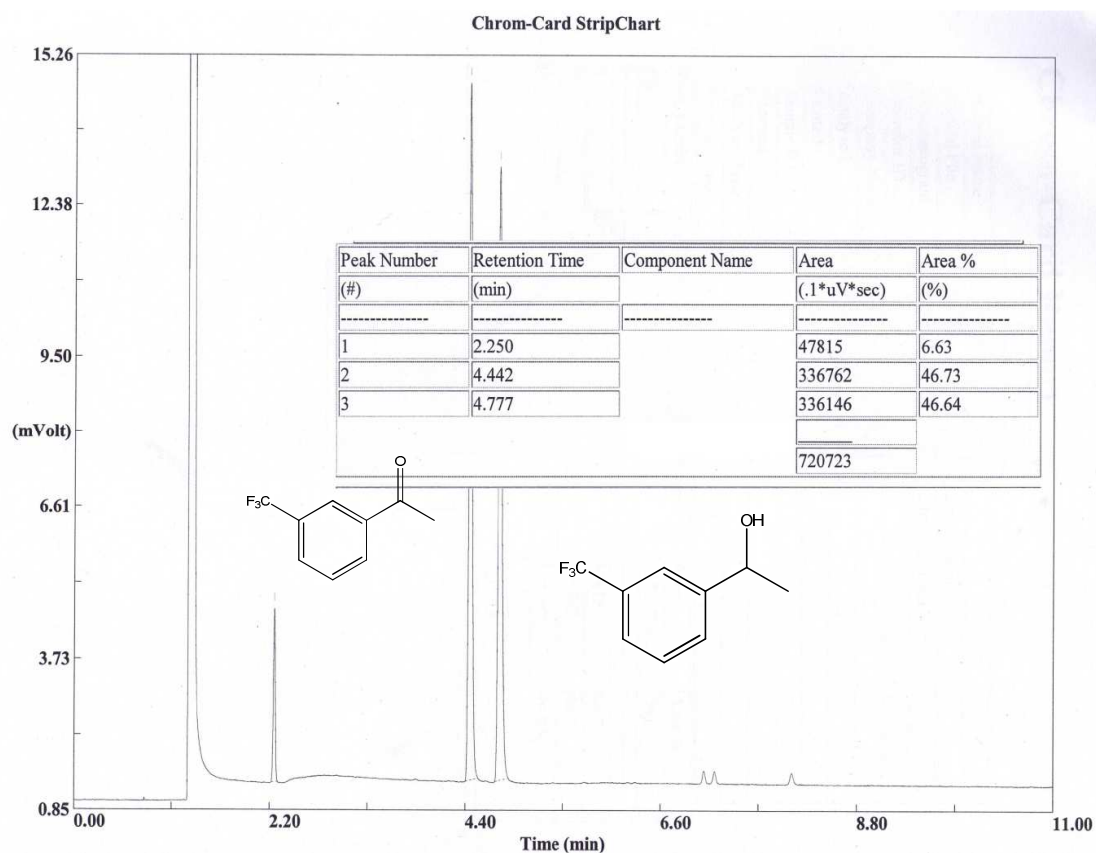
• Cétone + alcool racémique.



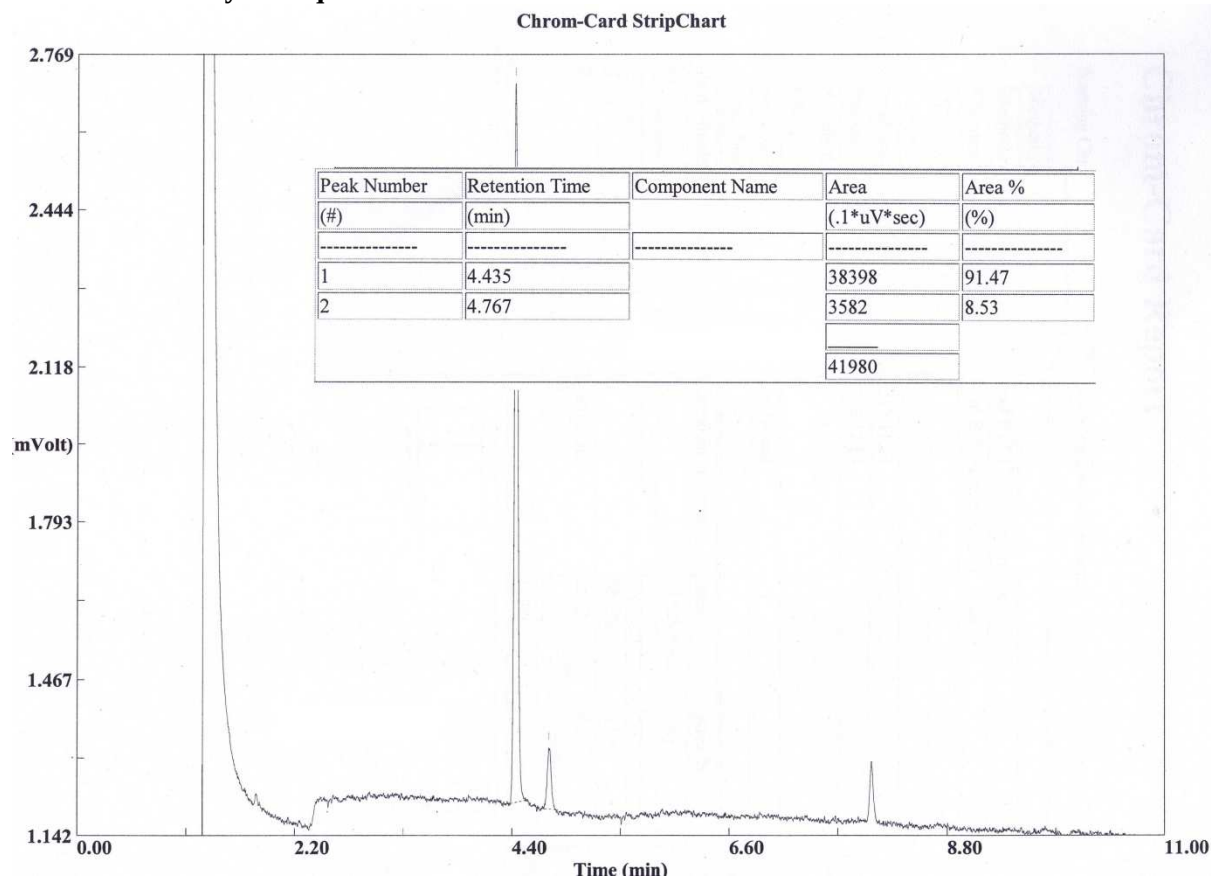
- Réduction Asymétrique: 14d



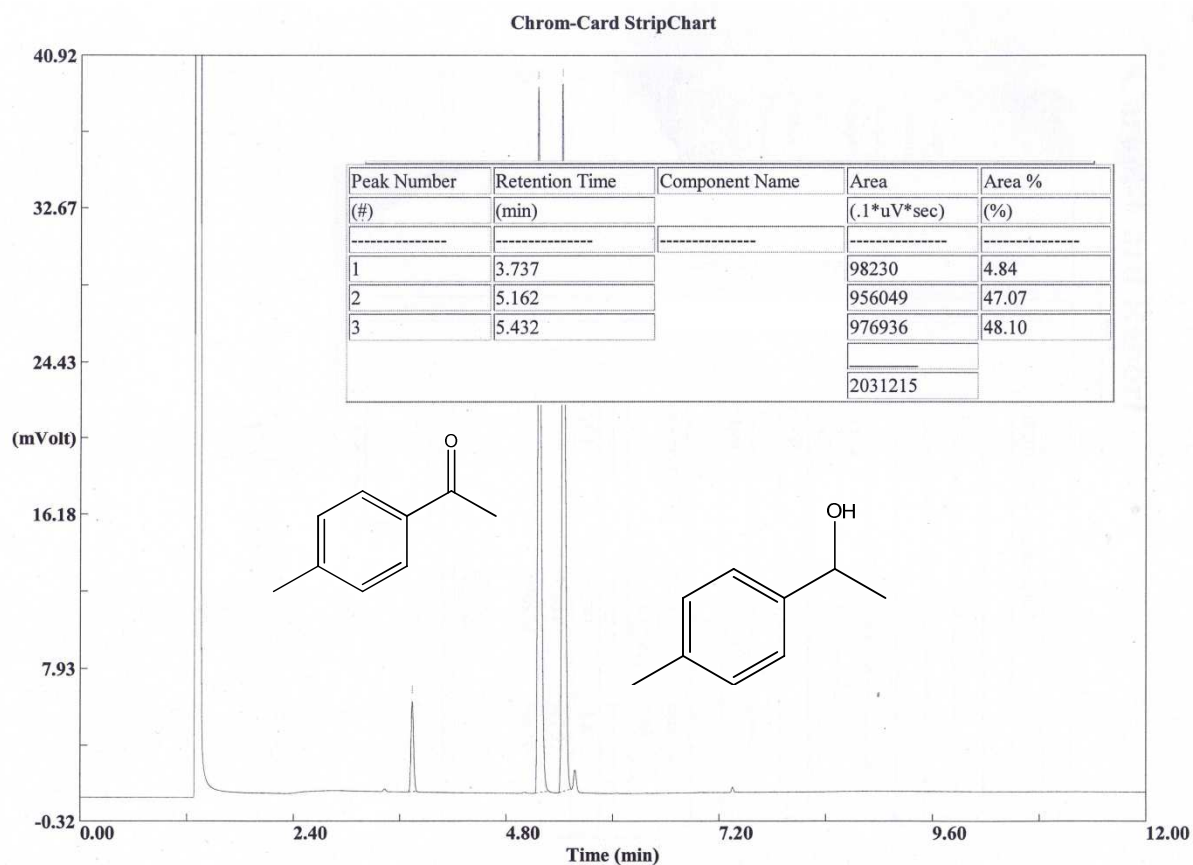
- Cétone + alcool racémique.



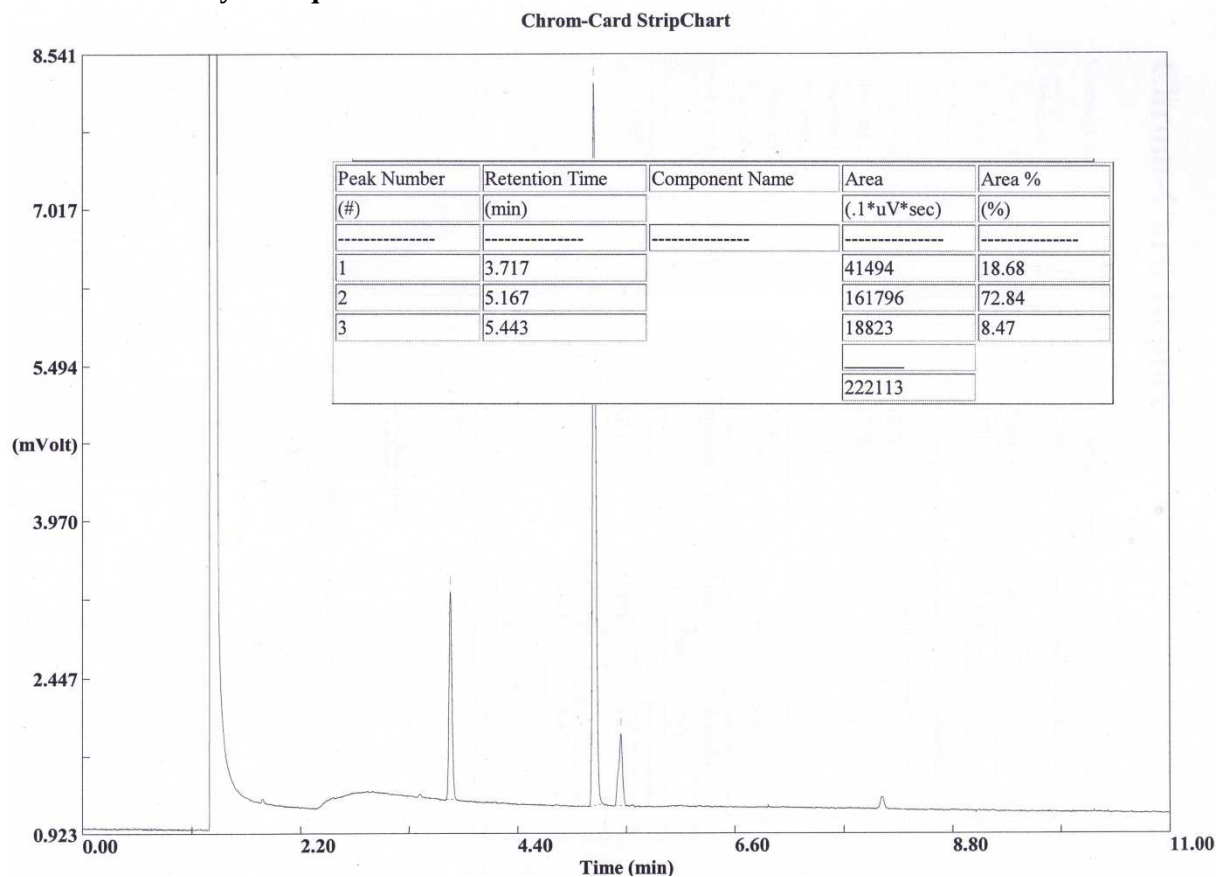
• Réduction Asymétrique: 14e



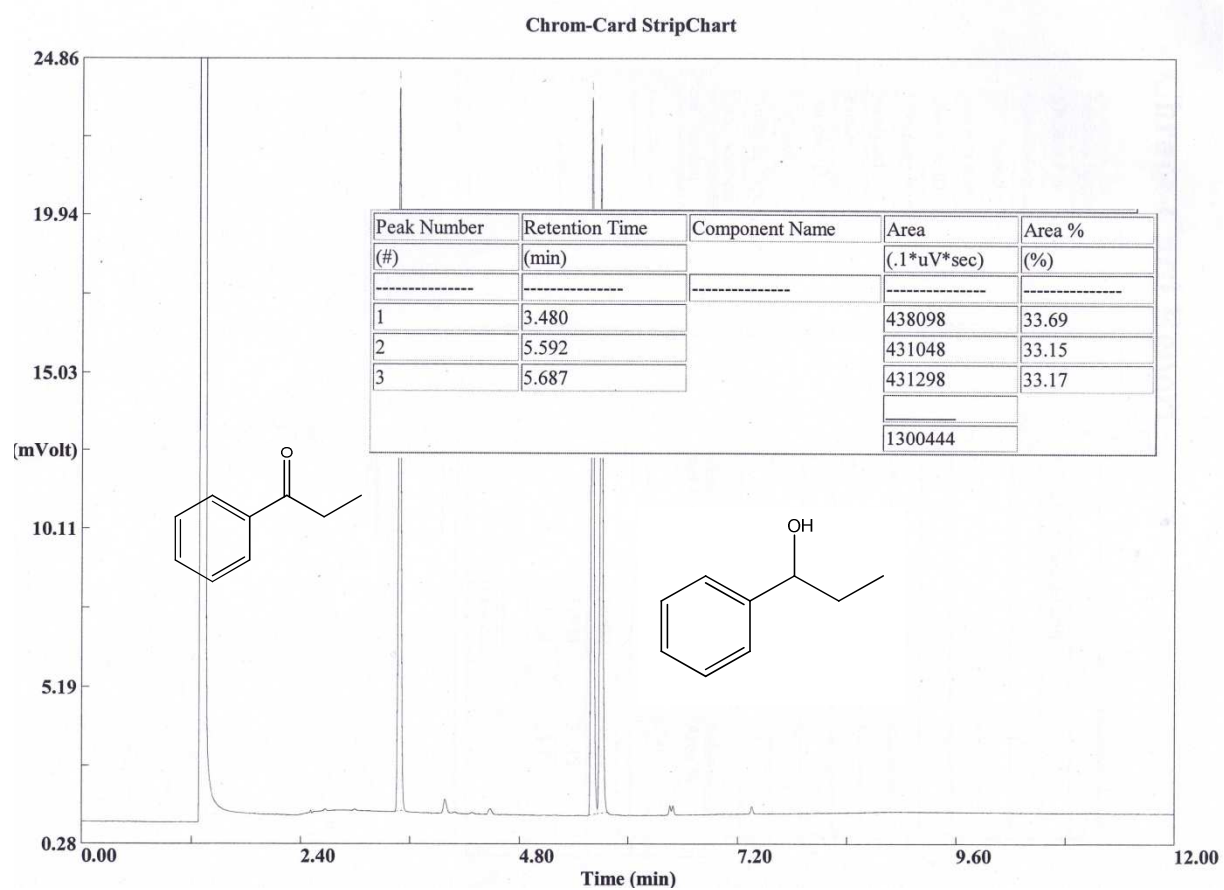
• Cétone + alcool racémique.



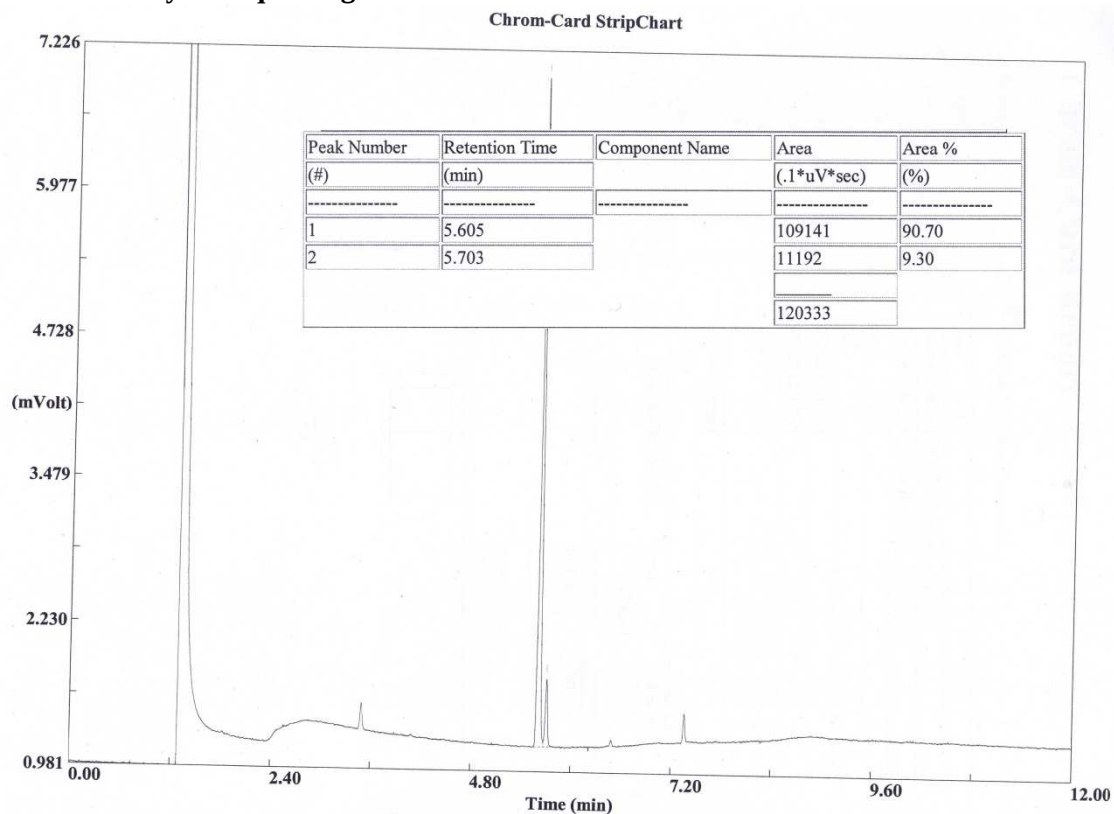
• Réduction Asymétrique: 14f



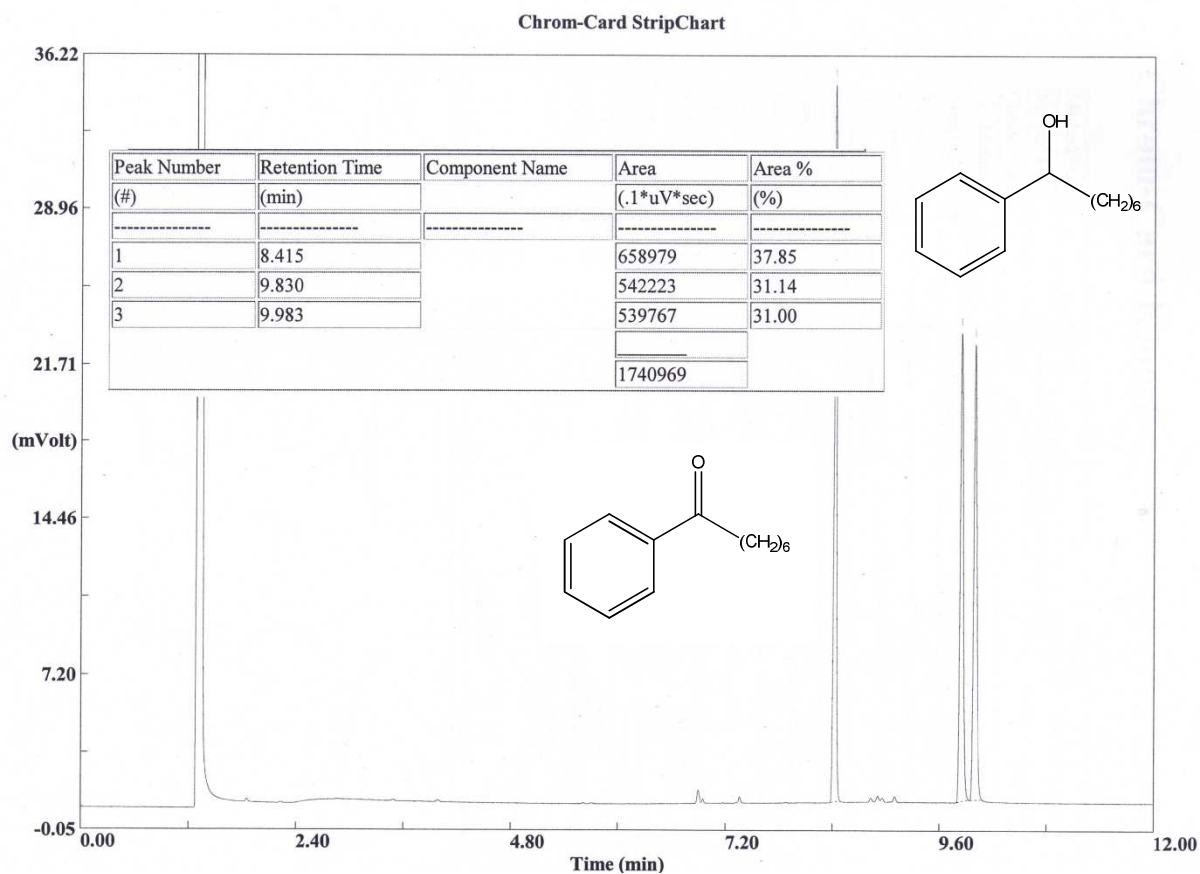
• Cétone + alcool racémique.



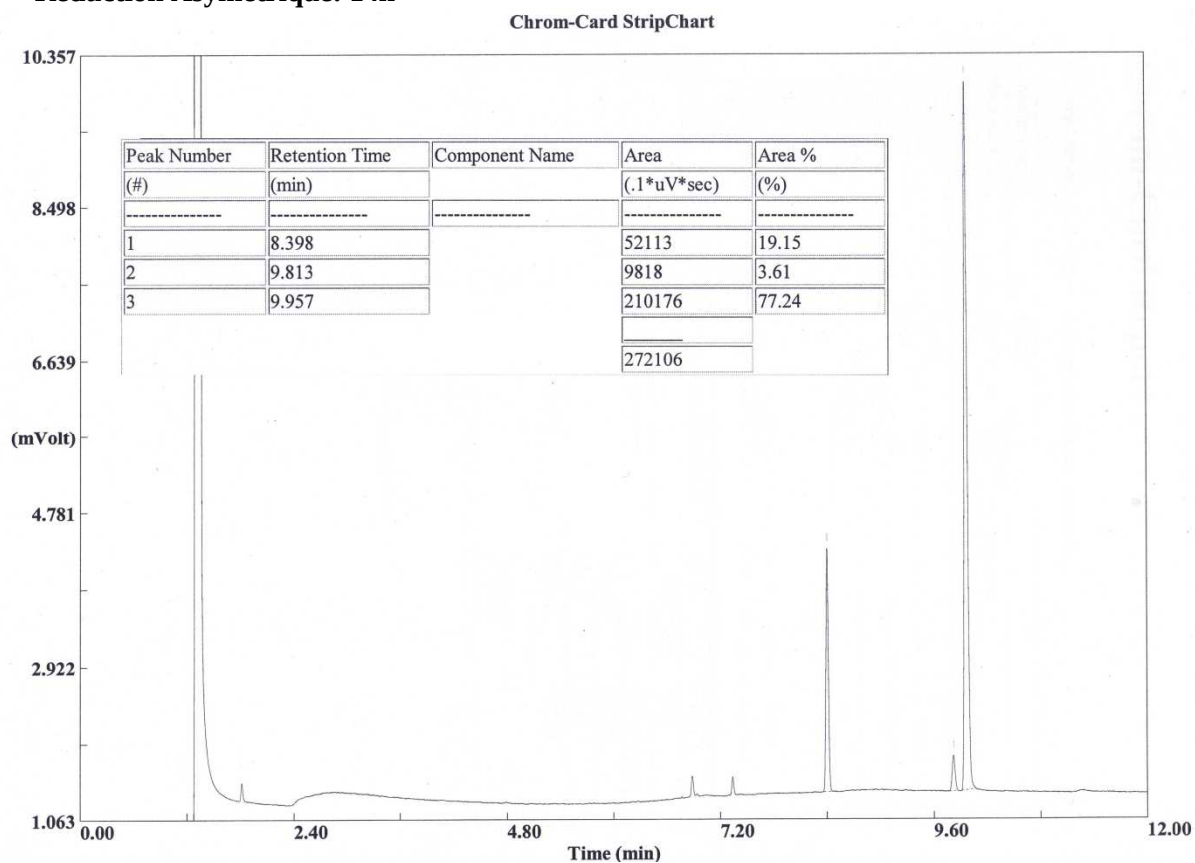
• Réduction Asymétrique: 14g



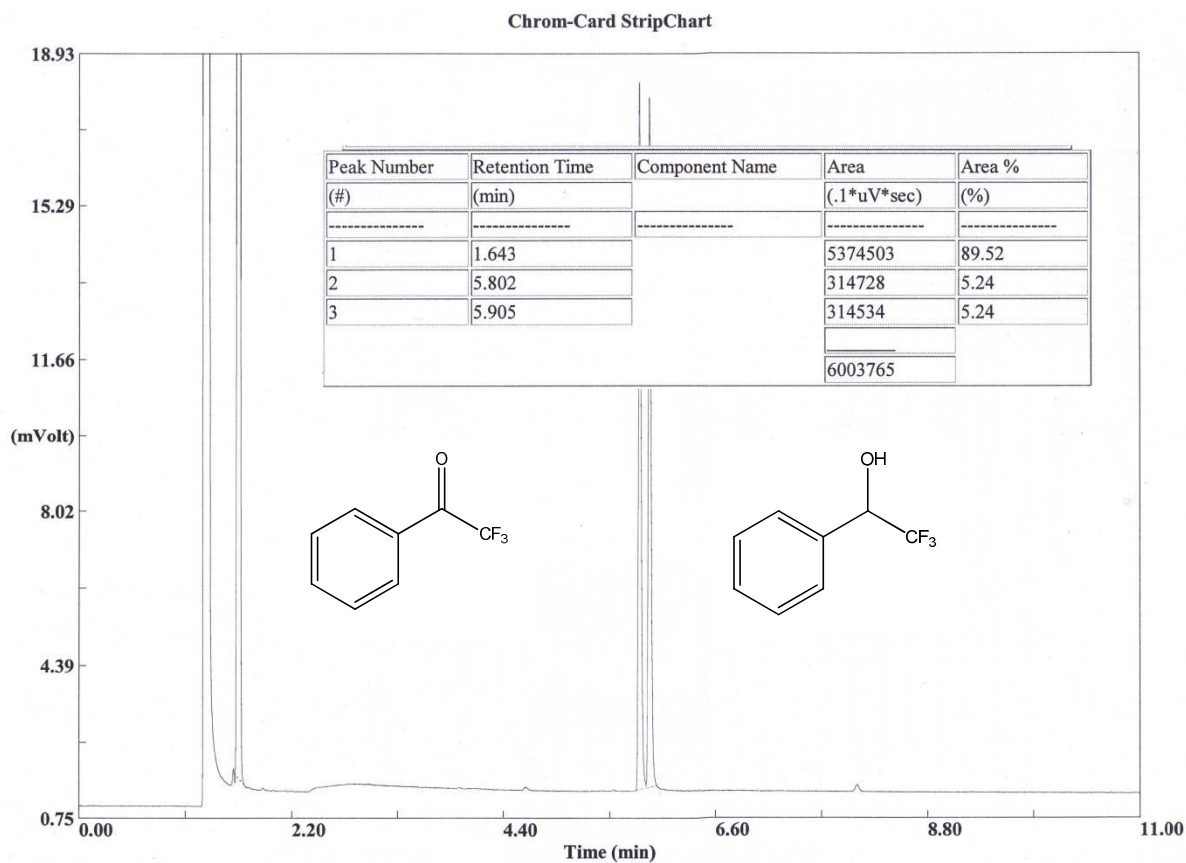
• Cétone + alcool racémique.



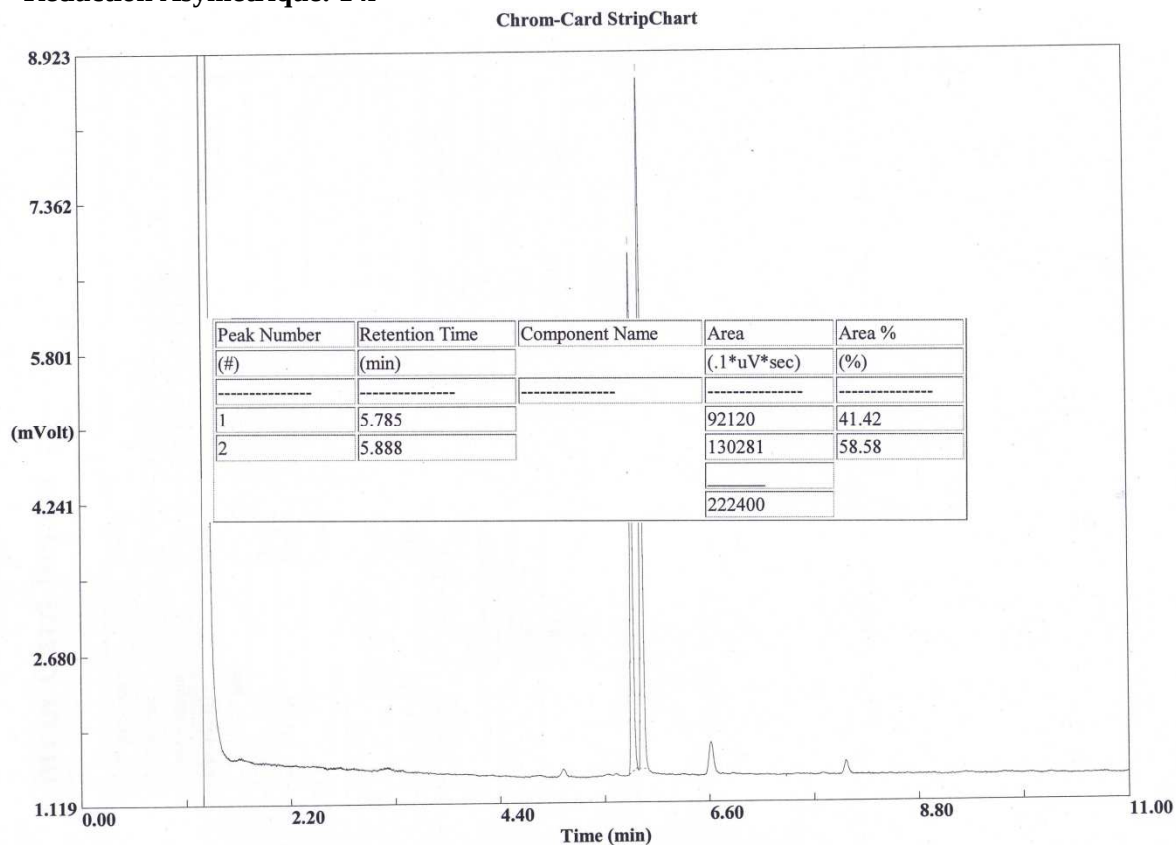
• Réduction Asymétrique: 14h



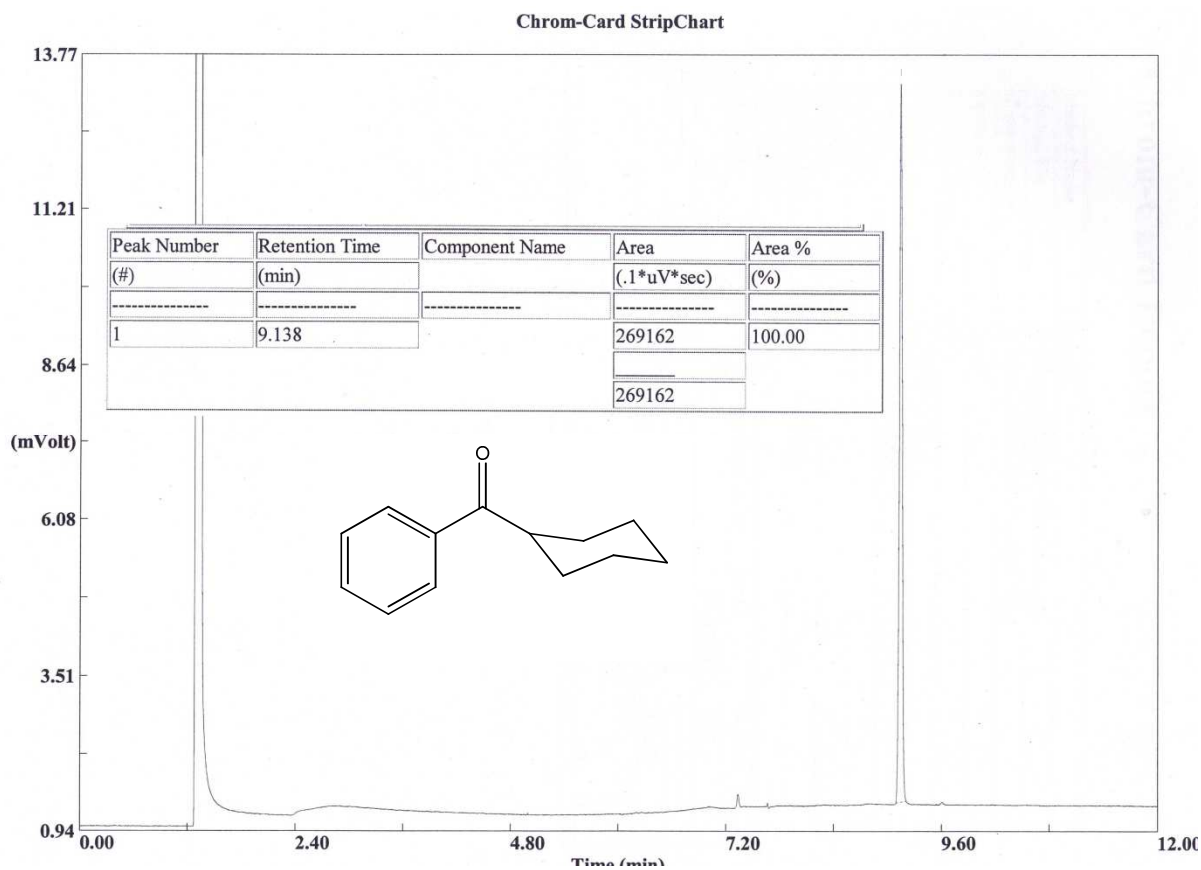
• Cétone + alcool racémique.

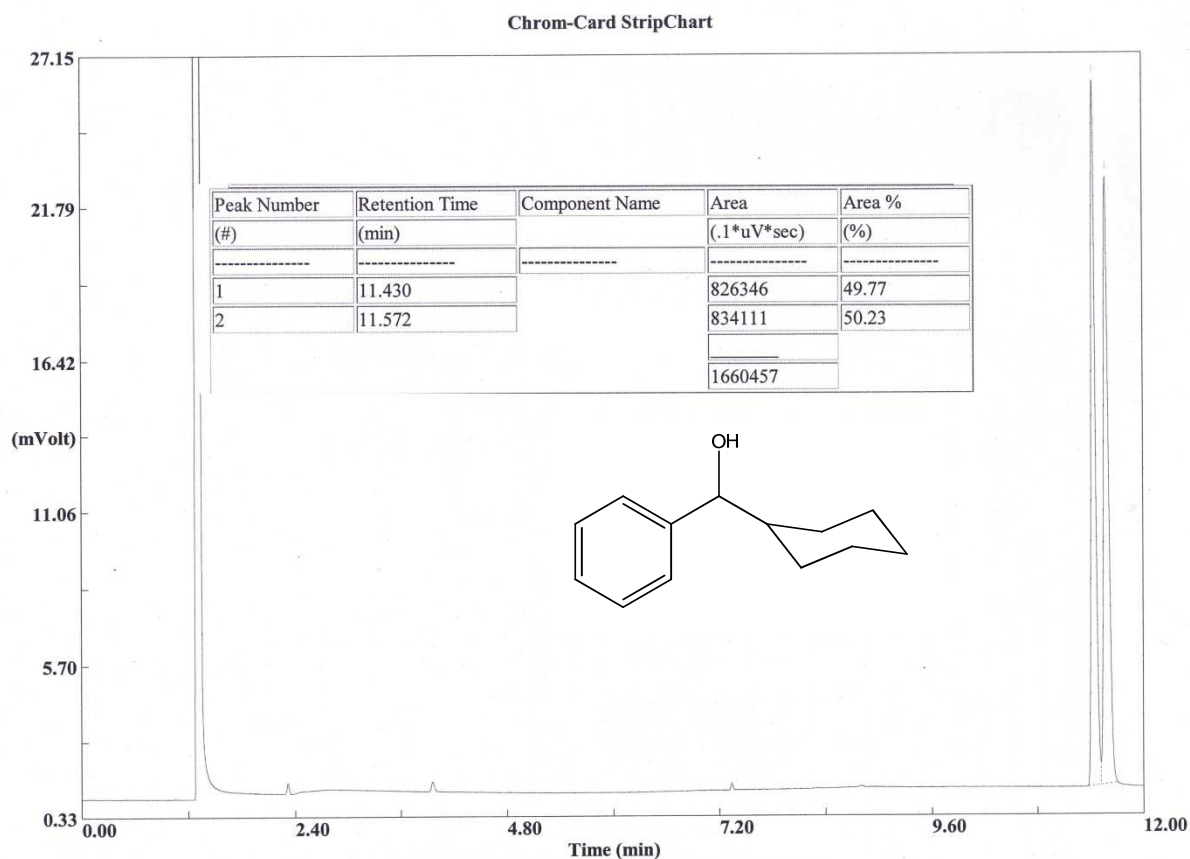


• Réduction Asymétrique: 14i

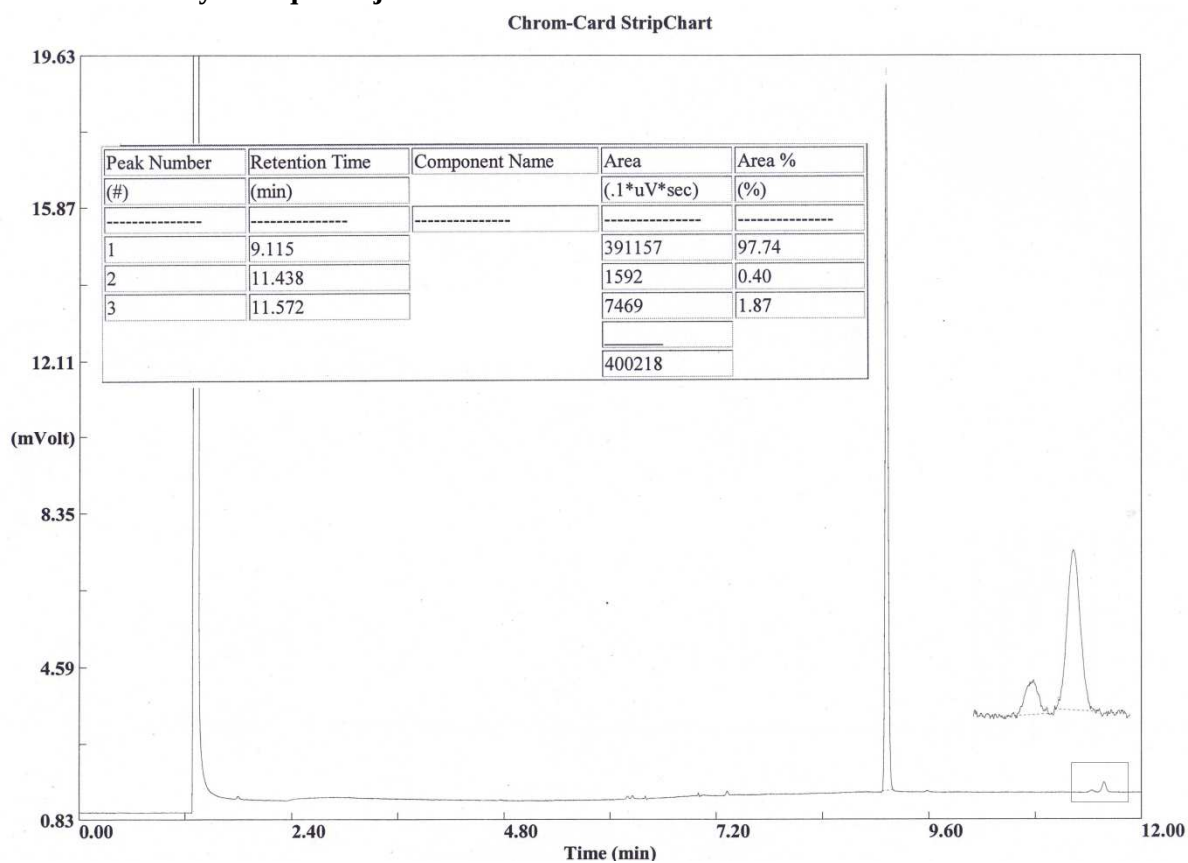


• Cétone + alcool racémique.





• Réduction Asymétrique: 14j



Annexe :

Publication.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Screening method for the evaluation of asymmetric catalysts for the reduction of aliphatic ketones

Mourad Boukachabia^b, Saoussen Zeror^b, Jacqueline Collin^{a,c,*}, Jean-Claude Fiaud^a,
Louisa Aribi Zouioueche^{b,*}

^a Université Paris-Sud, Laboratoire de Catalyse Moléculaire, ICMO, UMR 8182, Orsay F-91405, France

^b Equipe de Synthèse Asymétrique et Biocatalyse, LCOA, Université Badji Mokhtar, 23000 Annaba, Algeria

^c CNRS, Orsay F-91405, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 December 2010

Revised 19 January 2011

Accepted 24 January 2011

Available online 1 February 2011

Keywords:

Asymmetric catalysis

Ruthenium

Hydride transfer

Multi-substrate screening

Aliphatic ketones

ABSTRACT

ATH reductions of aliphatic ketones in water catalyzed by ruthenium coordinated by prolinamide ligands produce alcohols with moderate enantiomeric excesses in most cases. A set of seven aliphatic ketones is proposed for a rapid evaluation of the enantioselectivity of catalysts by one-pot multi-substrates reduction. The screening of a library of prolinamides shows that according to the structure of the ketones different ligands give the best asymmetric inductions.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

New methodologies for preparing chiral compounds are required to meet the criteria of green chemistry, such as the use of safe reagents and solvents, the recyclability of catalysts and the easy separation of reaction products.¹ In such a concern asymmetric transfer hydrogenation (ATH), which allows the easy preparation of enantiomerically enriched alcohols avoiding the use of hydrogen gas under high pressure has been the focus of numerous work.² ATH reactions in water were developed more recently.³ The first system described by Chung involved ruthenium catalysts coordinated by amides derived from (S)-proline.⁴ Rhodium, iridium or ruthenium associated to different types of ligands such as bidentate diamines,⁵ or aminoalcohol ligands⁶ proved to be highly enantioselective for the reduction of aromatic ketones in water. Performing reactions in water with the same ligand than in organic solvents led to chiral alcohols with high enantiomeric excesses and many times with higher reaction rates.^{3,5b-d,5i} However although the transformation of aromatic ketones into alcohols by asymmetric catalysed reactions is well documented, catalytic reductions of aliphatic ketones with comparable enantioselectivities are rare and in most cases are efficient for only a few substrates. Thus the development of new asymmetric catalysts for the reduction of a wide

range of aliphatic ketones with high enantiomeric excesses remains nowadays a challenging goal.

In the course of our previous investigations we have studied asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of aromatic ketones in water using a catalyst obtained by the addition of *N*-phenyl-(L)-proline amide ligand **3a** to [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ in water under nitrogen.⁸ This catalyst could be reused either for the reduction of the same ketone (fifteen reuses) or using a different ketone for each cycle. Seven ketones could thus be successively reduced with the same enantiomeric excess than in individual reactions. Next for improving the enantioselectivity of our catalytic system we studied a method affording a rapid selection of ligands by multi-substrate screening.⁹ Such method first developed by Kagan,¹⁰ is based on single-pot reactions with several substrates followed by the measurement of enantiomeric excesses on the mixture of products.¹¹ We studied water ruthenium-catalyzed reductions of a mixture of six aromatic ketones with a library of ligands and selected the proline amide prepared from (1*R*,2*S*)-*cis*-aminoindanol as the best ligand. The latter afforded also high enantiomeric excesses for the reduction of other aromatic ketones. We now report water ATH reductions of aliphatic ketones and multi-substrate reduction of several aliphatic ketones for a rapid evaluation of ligands.

2. Results

The study of one-pot multi-substrate reductions requires choosing several ketones and checking that enantiomeric excesses

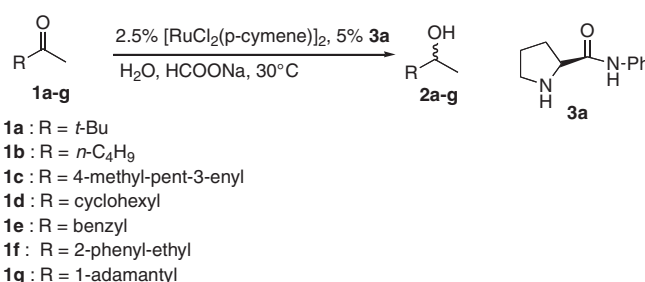
* Corresponding authors. Tel.: +33 169154740.

E-mail addresses: jacqueline.collin@u-psud.fr (J. Collin), lzouioueche@yahoo.fr (L.A. Zouioueche).

of the corresponding alcohols can be easily measured. A series of seven methyl ketones **1a–g** substituted by alkyl groups with different steric demand was considered. Indeed we found conditions for the evaluation of the enantiomeric excesses of all the corresponding alcohols **2a–g** by a single GC analysis on a chiral column. All pairs of enantiomeric alcohols were separated without overlap of the peaks. The chromatogram of an equimolecular mixture of the seven racemic alcohols is represented in Figure 1. For the reduction of ketones **1a–g** we first investigated the catalyst that we had previously used for the reduction of aromatic ketones or ketoesters,¹² that is, ruthenium coordinated to *N*-phenyl-(*L*)-prolinamide. The water ATH reduction of each of these ketones has been examined prior to the one-pot reduction of the seven substrates. An aqueous solution of *N*-phenylprolinamide **3a** and ruthenium complex [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ was stirred for one hour at room temperature before the addition of sodium formate and ketone (Scheme 1). Reactions were monitored by GC and enantiomeric excesses were determined by GC using a chiral column. Results are indicated in Table 1.

The catalytic system showed satisfying activity for the reduction of ketones **1a–g** since a total conversion in alcohol was observed for all the substrates. Reaction times were dependent on the bulkiness of ketones varying from 17 h for substrates with linear chains to 48 h for ketone **1g** including the bulky adamantyl group. Enantiomeric excesses varied similarly with the steric hindrance close to the ketone functionality. Good asymmetric inductions have been observed for alcohols **2a** and **2g** bearing a tertiary group (70% and 68%, respectively, Table 1, entries 1 and 7). Moderate enantiomeric excess was observed for alcohol **2d** including a cyclohexyl group (entry 4). As might be expected the reduction of linear ketones was less enantioselective (entries 2 and 3). The presence of phenyl substituents (entries 5 and 6) did not improve the asymmetric induction.

Chromatographic analysis on the chiral column of a mixture of the seven racemic alcohols **2a–g** indicated different retention times for all enantiomers. This allowed the measurement of the enantiomeric excesses of the seven alcohols by a single analysis. One-pot reduction of the mixture of ketones **1a–g** using the same catalyst, *N*-phenylprolinamide ligand **3a** and the ruthenium precursor [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ was then examined. We checked that enantiomeric excesses of all alcohols had similar values to those obtained in the individual reductions (Table 2, entry 1) as previously observed for the reduction of aromatic ketones. A variety of ligands was investigated for the one-pot reduction of this mixture of ketones with ruthenium to try to improve asymmetric inductions. The different ligands are indicated in Scheme 2.



Scheme 1. Enantioselective reduction of ketones **1a–g** catalyzed by [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ coordinated by *N*-phenylprolinamide **3a**.

Table 1
ATH reduction of ketones catalyzed by ruthenium complex coordinated by *N*-phenylprolinamide **3a**

Entry	Product	<i>t</i> ^a (h)	Yield ^b (%)	ee ^c (%)	Conf. ^d
1	2a	35	40	70	<i>R</i>
2	2b	20	54	20	<i>R</i>
3	2c	18	60	29	<i>R</i>
4	2d	24	49	42	<i>R</i>
5	2e	17	80	13	<i>R</i>
6	2f	17	85	35	<i>R</i>
7	2g	48	93	68	<i>R</i>

^a Reactions were performed with 2.5% [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ and 5% ligand **3a** in water at 30 °C for total conversion.¹³

^b Isolated yields.

^c Enantiomeric excesses (%) have been determined by GC using Chiraldex β-PM column.

^d Configurations were determined by comparison with literature (see Experimental part).

The ligands which led to the more enantioselective catalysts for the reduction of aromatic ketones in our former investigations, **3b**, **3c**, or **3d** were first examined for the one-pot reduction of the mixture of aliphatic ketones **1a–g**. The comparison of *N*-aminoindanol prolinamide **3b** with ligand **3a** indicated a decrease of the enantiomeric excesses obtained from all substrates with the former (Table 2, entry 2). Ligand 2-hydroxyphenyl prolinamide **3c** led to similar values than **3a** for enantiomeric excesses of all alcohols except **2a** and **2g** which were obtained with lower ee (entry 3). Reaction was slower with aminoindanol **3d** than with phenyl prolinamide **3a** and all alcohols were obtained under racemic form except alcohols **2d** and **2e** (40% ee) (entry 4). Hydroxyl substituents on the amido groups of ligands **3b**, **3c**, had no positive effect on enantio-

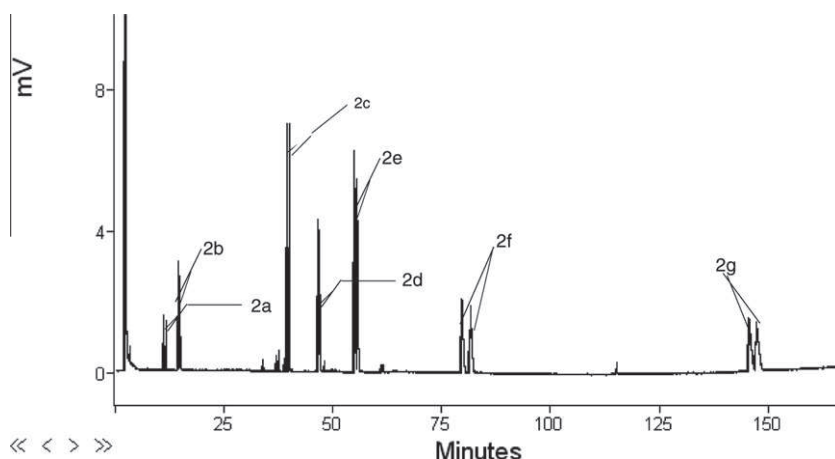


Figure 1. Analysis of the mixture of enantiomers of alcohols **2a–g** by chiral GC (Chiraldex β-PM column (50 m × 0.25 mm), hydrogen as the carrier gas (1.0 mL/min); oven temperature : 50 °C during 30 min, heated to 100 °C (5 °C/min) and maintained at 100 °C during 65 min, heated to 120 °C (5 °C/min) and maintained at 120 °C during 100 min.

Table 2

One-pot enantioselective reduction of the mixture of ketones **1a–g** catalyzed by $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ coordinated by various ligands in water

Entry ^a	Ligand	<i>t</i> ^b	ee 2a ^c	ee 2b ^c	ee 2c ^c	ee 2d	ee 2e	ee 2f	ee 2g ^c
1	3a	65	66	22	30	46 ^c	13 ^c	33 ^c	64
2	3b	46	27	13	25	0	11 ^d	27 ^d	25
3	3c	36	40	26	32	48 ^c	13 ^d	36 ^d	47
4	3d	72	0	0	0	16 ^d	40 ^c	0	0
5	3e	54	69	14	22	21 ^c	9	22 ^c	75
6	3f	48	63	24	33	49 ^d	0	32 ^c	74
7	3g	40	55	22	33	46 ^c	11 ^c	37 ^c	69
8	3h	80	68	4	8	37 ^d	3	9	82
9	3i	96	60	6	15	7	9	19 ^d	61
10	3j	96	56	0	11	20 ^d	8	6	55
11	3k	50	38	0	10	40 ^d	50 ^d	17 ^d	50

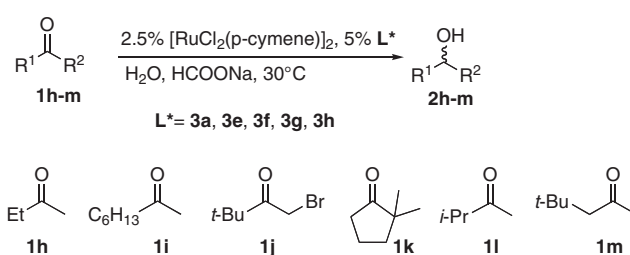
^a Reductions are performed with 2.5% $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ and 5% **3** on a mixture of 0.5 mmol of ketones **1a–g** in water at 30 °C.¹⁵

^b Reaction time (h) for 100% conversion.

^c (*R*) Configuration.

^d (*S*) Configuration.

selection. In order to vary steric and electronic properties of the ligand, we envisaged other phenyl prolinamides with methyl, or trifluoromethyl substituents on the phenyl groups (**3e**, **3f**, and **3g**). All prolinamides are prepared as described in the literature.¹⁴ *o*-Tolylprolinamide ligand **3e** furnished similar or lower enantiomeric excesses than phenyl prolinamide **3a** except for alcohol **2g** that had a slightly enhanced enantiomeric excess (entry 5). Prolinamides **3f** and **3g** with *para*-substituted phenyl groups afforded similar enantioselectivities than **3a** except a slight increase for alcohol **2g** (entries 6 and 7). Steric hindrance (**3b**, **3e**), donor or acceptor substituents (**3f**, **3g**) on the phenyl group of prolinamide ligands did not increase the enantioselectivity of the ruthenium-catalyzed reduction of aliphatic ketones. With benzyl prolinamide **3h** slower reaction and low values for the enantiomeric excesses of several alcohols were observed. Interestingly, ketones with tertiary groups, **2a** and **2g** were reduced with good enantiomeric excesses, respectively, 68 % and 82% (entry 8). The influence of another chirality center was studied by using the diastereoisomeric ligands **3i** and **3j**. Both afforded similar or lower enantiomeric excesses than the parent benzyl amide **3h** for any alcohol of the mixture (entries 9 and 10). A second chiral center on the amide group has no positive effect on the enantioselection in the ruthenium-catalyzed reduction of aliphatic ketones. The last ligand of the series was prolinamide **3k** prepared from *tert*-butyl amine. The reduction of most of the ketones (**1a–c**, **1f–g**) was realized with lower asymmetric inductions than with the ligands described above. However ligand **3k** allowed recording of the highest value for the enantiomeric excess of 2-phenyl ethanol **2e** (50%) (entry 11). Alcohols **2d**, **2e**, or **2f**



Scheme 3. ATH reduction of a variety of aliphatic ketones.

Table 3

Enantioselective ruthenium-catalyzed reduction of aliphatic ketones using prolinamide ligands in water

Entry	Product ^a	Ligand	<i>t</i> ^b	Yield ^c	ee ^d
1	2h	3a	2	39	28
2	2h	3g	2	41	28
3	2i	3a	3	70	26
4	2i	3g	3	87	28
5	2j	3h	24	70	68
6	2k	3e	72	78	22
7	2k	3h	72	80	41
8	2l	3a	3	50	57
9	2l	3f	4	58	60
10	2l	3g	2	60	57
11	2m	3a	48	78	14
12	2m	3g	72	75	30

^a Reductions are performed with 2.5% $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ and 5% **3** and 0.5 mmol of ketone **1** in water at 30 °C.¹³

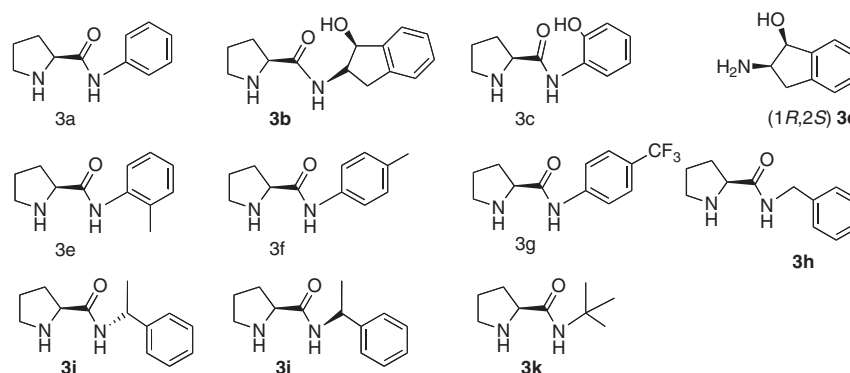
^b Reaction time (h) for 100% conversion.

^c Isolated yield (%).

^d Enantiomeric excesses (%) have been determined by GC using Chiraldex β-PM column.

can be prepared with *R* or *S* as the major configuration depending on the ligand employed.

The study of the ruthenium-catalyzed multi-substrate reduction of aliphatic ketones reveals a different trend than multi-substrate reduction of aromatic ketones. In the latter case using ligands **3b**, **3c**, or **3d** we found enhanced enantiomeric excesses in comparison with ligand **3a** for nearly all alcohols. Conversely for aliphatic ketones changing the ligands have different effects on enantioselection depending on the structure of substrate. For the alcohols with the bulkiest groups **2a**, and **2g** the highest enantiomeric excesses (respectively, 68% and 82%) were observed with benzyl prolinamide ligand **3h** while phenyl prolinamide type ligands with or without a substituent on the phenyl group, **3a**, **3e–g** afforded also good enantioselectivities. As usually observed with most catalysts linear alcohols **2b** and **2c** were obtained with low



Scheme 2. Structures of ligands **3a–k**.

enantioselectivities (ee up to 33%) and the best ligands are **3a**, **3c**, **3f**, and **3g**. These ligands similarly gave the highest ee for alcohols **2d** (46–49%) and **2f** (32–37%). *t*-Butyl prolinamide **3k** is the best ligand for the reduction of ketone **1e**. These results show that for these water ruthenium-catalyzed reductions of aliphatic ketones enantioselectivity depends both on the nature of ligand and substrate.

Previous studies on multi-substrate ATH reduction of aromatic ketones led us not only to find a highly enantioselective ligand for all substrates but also to demonstrate the interest of the method of optimisation of the catalyst. The ligand selected (**3b**) was further employed for the reduction of other aromatic ketones with high asymmetric inductions. Since we did not find an enantioselective ligand for all substrates in one-pot reduction of aliphatic ketones we examined separately the different families of ketones according to the steric hindrance of substituents. We thus chose for each type of ketones the ligand affording the highest enantiomeric excesses and tested it for the reduction of other substrates with similar structures (Scheme 3). The results are gathered in Table 3.

The ligands **3a** and **3g** which were found as the most enantioselective for the reduction of linear aliphatic ketones have been used for the reduction of butanone **1h** and 2-octanone **1i**. Alcohols **2h** and **2i** have been obtained after short reaction times (2 h) and with 26–28% ee (Table 3, entries 1–4). These values although moderate are similar to those obtained for 2-hexanol **2b** with ligands **3a** and **3g**. The reduction of **1j** was performed with ligand **3h** that reduced the parent ketone **1a** with high enantioselectivity. Indeed, with ligand **3h** good asymmetric induction was observed for the reduction of ketone **1j** since 68% ee was measured for alcohol **2j**, the same value than for **2a** using the same ligand (compare Table 2 entry 8 and Table 3 entry 5). The reductions of 2,2-dimethylcyclopentanone **1k** using ligands **3e** or **3h** were less enantioselective than for the other ketones with the tertiary atom in α -position to the keto group, probably due to less steric hindrance in ketone **1k**. The reduction of ketones **1d** and **1l** with a secondary carbon in α -position to the keto group were compared employing **3a**, **3f**, and **3g** as ligands. Good enantiomeric excesses were obtained for alcohol **2l** (57–60%) slightly higher than those measured for **2d** (compare Table 2 entries 1, 6, 7 and Table 3 entries 8–10). Asymmetric reductions of ketones **1d** and **1l** are often described with moderate inductions,¹⁶ while preparation of alcohols **2d** and **2l** with over 80% ee have been rarely reported.⁷ The reduction of ketone **1m** was envisaged to study the influence of steric hindrance near keto group. Comparison of the enantiomeric excesses of alcohols **2a** and **2m** using ligands **3a** (Table 2 entry 1 and Table 3 entry 11) and **3g** (Table 2 entry 7 and Table 3 entry 12) indicated as expected lower values for the latter alcohol due to the decrease of steric demand in the ketone.

These results show that the ligand selected as the most enantioselective in multi-substrate ruthenium-catalyzed reductions for each family of aliphatic ketones with different steric hindrance in α -position to the carbonyl (primary, secondary, or tertiary carbon) led to similar inductions for other ketones with a similar structure. Thus the one-pot reduction of a mixture of ketones offers a simple method for studying rapidly the properties of the ligands for enantioselective reductions.

3. Conclusion

We have shown that ruthenium coordinated with prolinamide type ligands are efficient catalysts for the reduction in water of aliphatic ketones. The one-pot reduction of a mixture of seven ketones of various structures followed by a single analysis allows a rapid evaluation of ligands. The screening of a variety of prola-

mides derived from aryl, benzyl, or alkyl amines has been achieved. According to the structure of the ketones different ligands give the best asymmetric inductions (26% ee for linear ketones, 49% ee for ketones with secondary carbon in α -position to the carbonyl and 82% ee for ketones with tertiary carbon in α -position to the carbonyl). Up till now, only very few catalytic systems have been reported for the reduction of aliphatic ketones with high enantioselectivity. Multi-substrate reductions with the set of ketones described above allow a rapid screening of the efficiencies of ligands or catalysts for aliphatic ketones with different steric hindrance close to the prochiral functionality. We thus assume that this method should bring a useful tool for the design of new catalysts for preparing chiral alcohols from aliphatic ketones.

Acknowledgments

We acknowledge the Ministère Algérien de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (FNR grant) and the Ministère Français des Affaires Étrangères for a Tassili grant (06 MDU 674). We thank CNRS for financial support.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2011.01.112.

References and notes

- (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 2000; (b) Anastas, P. T. Water as a Green Solvent in Li, C.-J., Ed.; John Wiley & Sons, 2010; (c) Trost, B. M. *Science* **1991**, 1471–1477; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 259–281; (d) Sheldon, R. A. *Chem. Ind.* **1992**, 903.
- (a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97–102; (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 40–73; (c) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2045–2061; (d) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 226–236; (e) Samee, J. S. M.; Bäckvall, M.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 237–248; (f) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393–406; (g) Saluzzo, C.; Lemaire, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 915–928; (h) Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2201–2237; (i) Hannedouche, J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 986–987; (j) Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4536–4539; (k) Andersson, P. G.; Munslow, I. J. *Modern Reduction Methods*; Ed Wiley, 2007.
- Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2449–2466.
- (a) Rhyoo, H. Y.; Park, H. J.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* **2001**, 2064–2065; (b) Rhyoo, H. Y.; Yoon, Y. A.; Park, H. J.; Suh, W. H.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 269–272.
- (a) Ma, Y.; Liu, H.; Chen, L.; Cui, X.; Zhu, J.; Deng, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2103–2106; (b) Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1818–1821; (c) Li, X.; Wu, X.; Chen, W.; Hancock, F. E.; King, F.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3321–3324; (d) Wu, X.; Li, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Pettman, A.; Liu, J.; Mills, A. J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2209–2222; (e) Wu, X.; Liu, J.; DiTommaso, D.; Iggo, J. A.; Catlow, C. R. A.; Bacsa, J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7699–7715; (f) Wu, X.; Li, X.; King, F.; Xiao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3407–3411; (g) Li, X.; Blacker, J.; Houson, I.; Wu, X.; Xiao, J. *Synlett* **2006**, 1155–1160; (h) Cortez, N. A.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4335–4338; (i) Cortez, N. A.; Rodriguez-Apodaca, R.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Cole, T.; Somanathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8515–8518; (j) Cortez, N. A.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2228–2231; (k) Wu, Y.; Lu, C.; Shan, W.; Li, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 584–587; (l) Bubert, C.; Blacker, J.; Brown, S. M.; Crosby, J.; Fitzjohn, S.; Muxworthy, J. P.; Thorpe, T.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4037–4039; (m) Li, L.; Wu, J.; Wang, F.; Liao, J.; Zhang, H.; Lian, C.; Zhu, J.; Deng, J. *Green Chem.* **2007**, 9, 23–25; (n) Liu, P.; Deng, J. G.; Tu, Y. Q.; Wang, S. H. *Chem. Commun.* **2004**, 2070–2071; (o) Xing, Y.; Chen, J.-S.; Dong, Z.-R.; Li, Y.-Y.; Gao, J.-X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 47, 4501–4503.
- (a) Wu, X.; Li, X.; McConville, M.; Saidi, O.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 247, 153–158; (b) Mao, J.; Wan, B.; Wu, F.; Lu, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7341–7344.
- (a) Reetz, M. T.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1044–1045; (b) Schlatter, A.; Woggon, W.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 995–1000; (c) Li, W.; Hou, G.; Wang, C.; Jiang, Y.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2010**, 3979–3981; (d) Matharu, D. S.; Morris, D. J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Chem. Commun.* **2006**, 3232–3234; (e) Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muniz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8288–8289.

8. Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J.-C.; Aribi-Zouiouche, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 256, 85–89.
9. Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J.-C.; Aribi-Zouiouche, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 197–204.
10. Gao, X.; Kagan, H. B. *Chirality* **1998**, 10, 120–124.
11. (a) Satyanarayanan, T.; Kagan, H. B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 737–748; (b) Chataigner, I.; Gennari, C.; Onger, S.; Piarulli, U.; Ceccarelli, S. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2628–2634; (c) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5773–5778; (d) Axtell, A. T.; Klosin, J.; Abboud, K. A. *Organometallics* **2006**, 25, 5003–5009.
12. Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J.-C.; Aribi-Zouiouche, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1211–1215.
13. General procedure for catalytic reductions: In a Schlenk tube, dichloro-*p*-cymene ruthenium dimer (15.5 mg, 0.025 mmol) and ligand (0.05 mmol) were dissolved in water (4 mL) at 30 °C and stirred during 1 h. Sodium formate (0.68 mg, 10 mmol) and substrate (1 mmol) were then added. The reaction mixture was maintained at 30 °C until total reduction of the ketone (monitored by GC). Alcohol was extracted with pentane (3 × 10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure and purified by thin layer chromatography with petroleum ether/ethyl acetate mixture.
14. (a) Fu, Y.-Q.; Li, Z.-C.; Ding, L.-N.; Tao, J.-C.; Zhang, S.-H.; Tang, M.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3351–3357; (b) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Najera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2064–2068.
15. General procedure for one-pot multi-substrate reactions: In a Schlenk tube [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ (54.25 mg, 0.0875 mmol) and ligand (0.175 mmol) were dissolved in water (4 mL). After one hour stirring at 30 °C, sodium formate (10 mmol) and 0.5 mmol of each ketone were added to the solution. The reaction mixture was maintained at 30 °C until total reduction of all ketones (monitored by GC). The mixture of alcohols was extracted with pentane (3 × 10 mL) and the solution dried over MgSO₄ and analyzed by GC on chiral column.
16. (a) Palmer, M.; Walsgrove, T.; Wills, M. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 5226–5228; (b) Langer, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1381–1384; (c) Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6565–6568; (d) Himeda, Y.; Onozawa-Komatsuzaki, N.; Sugihara, H.; Arakawa, H.; Kasuga, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 195, 95–100.