



HAL
open science

Vers la synthèse de carbènes N-hétérocycliques chiraux

Gwénaél Forcher

► **To cite this version:**

Gwénaél Forcher. Vers la synthèse de carbènes N-hétérocycliques chiraux. Autre. Le Mans Université, 2013. Français. NNT : 2013LEMA1030 . tel-01019677

HAL Id: tel-01019677

<https://theses.hal.science/tel-01019677>

Submitted on 7 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de Doctorat

Gwénaél FORCHER

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université du Maine
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : Matière, Molécules, Matériaux en Pays de Loire

Discipline : Chimie fine

Spécialité : Chimie organique

Unité de recherche : Institut des Molécules et des Matériaux du Mans (IMMM), UMR 6283

Date de soutenance : 19 Décembre 2013

Vers la synthèse de carbènes N-hétérocycliques chiraux

JURY

Rapporteurs : **Florence MONGIN**, Professeur, Université de Rennes
Stéphane BELLEMIN-LAPONNAZ, Directeur de recherches, Université de Strasbourg

Examineurs : **Stéphanie LEGOUPY**, Chargé de recherches, Université d'Angers
Franck SUZENET, Maître de conférences, Université d'Orléans

Directeur de Thèse : **Philippe BERTUS**, Professeur, Université du Mans
Co-encadrant de Thèse : **Fabien BOEDA**, Maître de conférences, Université du Mans

*"Je n'ai pas échoué. J'ai simplement trouvé
10 000 solutions qui ne fonctionnent pas."*

Thomas Edison

*"Une personne qui n'a jamais commis
d'erreurs n'a jamais tenté d'innover."*

Albert Einstein

Remerciements

Je tiens à remercier le professeur Philippe Bertus pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ce travail de recherche en m'accueillant dans son équipe. Je le remercie également pour la confiance, l'expérience et la disponibilité qu'il m'a accordées tout au long de ce projet.

Mes remerciements vont également au Docteur Fabien Boeda pour l'aide indispensable qu'il m'a apportée, pour ses conseils avisés et pour ses encouragements qui m'ont particulièrement aidés durant ces trois années de thèse.

Je remercie le docteur Morwenna Pearson-Long pour l'aide qu'elle m'a apportée durant ce travail et notamment pour la relecture de ce manuscrit.

Je remercie tout particulièrement Paul, Stéphanie, Thibault, Ariane, Nicolas et Nathalie pour toutes les soirées que nous avons partagées. Je remercie également mes compagnons de bureau: Tin Tanh, Thuy, Ariane, Nicolas et Hélène qui ont réussi à me supporter pendant toutes ces années et qui ont découvert une nouvelle culture musicale dont ils ignoraient l'existence: Daphnièle c'est quand même bien!

Mes remerciements vont également à Amélie Durand pour son aide précieuse lors de la caractérisation RMN de mes composés. Je la remercie également pour sa gentillesse et pour toutes les friandises que j'ai mangées pendant ces trois années.

Je souhaiterais remercier Frédéric Legros pour ses conseils et son professionnalisme qui m'ont permis d'effectuer ce travail dans de bonnes conditions et pour son humour qui m'a particulièrement aidé lorsque les réactions ne fonctionnaient pas.

Je remercie Patricia Gangnery et Emmanuelle Mebold pour l'aide apportée à la caractérisation HRMS de mes composés.

Je tiens également à remercier tous les membres du laboratoire MS pour leur bonne humeur et pour m'avoir rapidement intégré comme un membre du laboratoire lors de mon arrivée.

Je remercie vivement le professeur Florence Mongin et le docteur Stéphane Bellemin-Lapponaz d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs. J'adresse également mes remerciements au docteur Stéphanie Legoupy et au docteur Franck Suzenet pour avoir accepté d'évaluer ce travail en participant à mon jury de thèse.

Enfin je souhaiterais remercier ma famille, mes parents qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant toutes les étapes de ma vie et notamment durant ces trois dernières années. Je remercie également mon frère et ma sœur qui me soutiennent depuis mon enfance ainsi que leurs petites familles.

Table des matières

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liste des abréviations | VII |
| Introduction | 1 |
| I. Les carbènes <i>N</i>-hétérocycliques (CNHs) | 7 |
| I.1. Généralités sur les carbènes | 7 |
| I.1.1. Historique..... | 7 |
| I.1.2. Propriétés électroniques | 9 |
| I.1.3. Synthèses | 9 |
| I.1.3.1. Synthèses de sels d'imidazolium..... | 9 |
| I.1.3.2. Synthèses de sels d'imidazolium..... | 10 |
| I.1.3.3. Synthèses de sels de triazolium | 11 |
| I.1.3.4. Formation des carbènes | 12 |
| I.2. Synthèse de précurseurs de carbènes <i>N</i>-hétérocycliques chiraux | 12 |
| I.2.1. Précurseurs de carbènes <i>N</i>-hétérocycliques à chiralité centrale | 13 |
| I.2.1.1. CNHs possédant des bras chiraux sur l'atome d'azote | 13 |
| I.2.1.2. CNHs possédant une chiralité sur l'hétérocycle | 15 |
| I.2.1.3. Ligands CNHs bidentes | 17 |
| I.2.2. CNHs possédant une chiralité axiale..... | 20 |
| I.2.2.1. Chiralité axiale présente sur l'atome d'azote | 21 |
| I.2.2.2. Chiralité axiale présente sur l'hétérocycle | 22 |
| I.2.3. Précurseurs de CNHs possédant une chiralité planaire..... | 23 |
| I.3. Les ligands CNHs en catalyse organométallique asymétrique | 24 |
| I.3.1. Réaction de métathèse asymétrique | 24 |
| I.3.1.1. Désymétrisation d'oléfines par réaction de métathèse | 25 |
| I.3.1.2. Réaction AROM/CM..... | 25 |
| I.3.2. Réaction d'hydrogénation asymétrique | 27 |
| I.3.3. Réaction d'hydrosilylation asymétrique | 28 |
| I.3.4. Réactions d'addition conjuguée..... | 29 |
| I.3.4.1. Réaction d'addition conjuguée catalysée au rhodium | 29 |
| I.3.4.2. Réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre..... | 30 |
| I.3.5. Réaction d'α-arylation asymétrique d'amides | 31 |
| I.3.6. Réaction de substitution allylique asymétrique | 31 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I.3.7. Bilan | 32 |
| I.4. Les CNHs en organocatalyse asymétrique | 34 |
| I.4.1. Réaction de condensation Benzoïne | 34 |
| I.4.2. Réaction de Stetter | 36 |
| I.4.3. Réactivité d'intermédiaires homoénolates | 39 |
| I.4.3.1. Réactivité en position β | 40 |
| I.4.3.2. Réactivité en position α | 42 |
| I.4.4. Bilan | 43 |
| I.5. Conclusion | 44 |
| II. Vers la synthèse de carbènes <i>N</i>-hétérocycliques à chiralité planaire | 47 |
| II.1. Chiralité planaire : le ferrocène, un modèle intéressant | 47 |
| II.1.1. Présentation | 47 |
| II.1.2. Le ferrocène | 48 |
| II.1.3. La chiralité planaire | 50 |
| II.2. Application de la chiralité planaire en catalyse | 51 |
| II.2.1. Utilisation de la chiralité planaire en catalyse organométallique | 51 |
| II.2.2. Organocatalyseurs à chiralité planaire | 53 |
| II.3. Les différentes stratégies utilisées pour la préparation des composés ferrocéniques 1,2-disubstitués optiquement purs | 56 |
| II.3.1. Méthode de Ugi | 59 |
| II.3.1.1. Valorisation des ferrocènes 1,2-disubstitués obtenus | 60 |
| II.3.1.2. Extension de la méthode par Knochel..... | 61 |
| II.3.2. Méthodes de Kagan | 63 |
| II.3.2.1. Utilisation d'un acétal chiral | 63 |
| II.3.2.2. Utilisation d'un ferrocénylesulfoxyde chiral | 65 |
| II.3.3. Méthode de Sammakia, Richards et Uemura | 66 |
| II.3.4. Méthode de Enders | 68 |
| II.3.4.1. Orthoméallation diastéréosélective du ferrocène | 68 |
| II.3.4.2. Extension de la méthode de Enders | 69 |
| II.3.5. Méthode de Jaouen | 71 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| II.3.6. Méthode de Weber | 73 |
| II.3.7. Méthode de Mongin..... | 74 |
| II.3.8. Bilan | 76 |
| II.4. Ferrocènes possédant un motif carbénique..... | 76 |
| II.4.1. Influence des groupements ferrocènes sur la stabilité des carbènes | 76 |
| II.4.2. Utilisation de la chiralité planaire du ferrocène pour la préparation de précurseurs de carbènes chiraux..... | 78 |
| II.4.2.1. Composés comportant un hétérocycle directement lié au ferrocène..... | 79 |
| II.4.2.2. Composés comportant un hétérocycle non directement lié au ferrocène..... | 83 |
| II.4.3. Conclusion | 87 |
| II.5. Objectifs | 88 |
| II.5.1. Choix du projet | 88 |
| II.5.2. Applications envisagées des molécules | 90 |
| II.5.2.1. Le composé C.I..... | 90 |
| II.5.2.2. Le composé C.II | 91 |
| II.5.2.3. Le composé C.III..... | 91 |
| II.5.3. Stratégie de synthèse envisagée | 92 |
| III. Synthèse de carbènes <i>N</i>-hétérocycliques à chiralité planaire..... | 97 |
| III.1. Voie de Synthèse 1 | 98 |
| III.1.1. Acylation du ferrocène | 98 |
| III.1.2. Réduction des ferrocénylcétones | 99 |
| III.1.2.1. Préparation des alcools racémiques | 99 |
| III.1.2.2. Réduction asymétrique | 100 |
| III.1.2.3. Séparation par formation de diastéréoisomères | 104 |
| III.1.3. Réaction d'orthométtallation sur l'alcool racémique | 109 |
| III.1.3.1. Optimisation des conditions sur le 1-ferrocényléthanol racémiques | 109 |
| III.1.3.2. Application des conditions d'orthométtallation optimisées sur le 1- <i>tert</i> -butyl-1-ferrocénylméthanol et le 1-ferrocényl-1-phénylméthanol | 112 |
| III.1.3.3. Introduction d'un azoture via la réaction de méttallation | 113 |
| III.1.4. Réactions de couplages | 114 |
| III.1.4.1. Réaction de couplage sur le produit III.7a | 114 |
| III.1.4.2. Réaction de couplage sur le produit III.10 | 115 |
| III.1.5. Formation des ferrocénylamines | 116 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| III.1.6. Synthèse de l'oxazolidinone III.16 | 117 |
| III.1.7. Bilan de la synthèse | 118 |
| III.2. Voie de Synthèse 2 | 119 |
| III.2.1. Formylation du ferrocène..... | 120 |
| III.2.2. Acétalisation du ferrocène carboxaldéhyde | 120 |
| III.2.2.1. Acétalisation classique (condition thermique)..... | 120 |
| III.2.2.2. Acétalisation sous irradiations micro-ondes | 121 |
| III.2.3. Réaction de transacétalisation | 123 |
| III.2.3.1. Conditions de transacétalisation classique..... | 123 |
| III.2.3.2. Conditions de transacétalisation sous irradiations micro-ondes | 124 |
| III.2.4. Alkylation de la fonction alcool | 126 |
| III.2.5. Réaction d'orthoméallation sur le composé III.21..... | 126 |
| III.2.6. Réduction de l'azoture | 128 |
| III.2.7. Hydrolyse de l'acétal III.25 | 130 |
| III.2.8. Réduction de l'aldéhyde III.26..... | 130 |
| III.2.9. Protection de l'amine III.24 | 131 |
| III.2.10. Hydrolyse des acétals III.28a et III.28b | 134 |
| III.3. Synthèse de l'oxazolidinone III.31 | 135 |
| III.3.1. Stratégie 1 | 135 |
| III.3.2. Stratégie 2 | 138 |
| III.3.3. Stratégie 3 | 138 |
| III.3.4. Bilan..... | 140 |
| III.4. Synthèse du lactame III.45 | 140 |
| III.4.1. Stratégie 1 | 140 |
| III.4.2. Stratégie 2 | 142 |
| III.4.2.1. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons..... | 143 |
| III.4.2.2. Réduction de la double liaison..... | 144 |
| III.4.2.3. Synthèse du lactame..... | 146 |
| III.4.3. Bilan..... | 152 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| III.5. Synthèse des sels de triazolium C.I et C.II..... | 153 |
| III.6. Vers la synthèse du sel d'imidazolium C.III..... | 155 |
| III.6.1. Stratégie envisagée | 155 |
| III.6.2. Synthèse du sel d'imidazolium C.III | 157 |
| III.6.3. Bilan..... | 159 |
| III.7. Conclusion..... | 159 |
| Experimental part: chapter III..... | 163 |
| Terms of analyzes..... | 163 |
| Summary..... | 165 |
| IV. Synthèse de carbènes <i>N</i>-hétérocycliques chiraux à motif spirocyclique | 207 |
| | 207 |
| IV.1. Objectifs..... | 207 |
| IV.1.1. Présentation du sujet..... | 207 |
| IV.1.2. Enjeux et intérêts de cette étude préliminaire..... | 209 |
| IV.2. La réaction de cyclopropanation au titane | 210 |
| IV.2.1. Généralités | 210 |
| IV.2.1.1. Le Titane..... | 210 |
| IV.2.1.2. Les complexes oléfiniques de Titane..... | 211 |
| IV.2.1.3. Réactivité des complexes oléfiniques de titane | 212 |
| IV.2.2. Réaction de cyclopropanation sur les esters | 213 |
| IV.2.2.1. Version racémique | 213 |
| IV.2.2.2. Version asymétrique | 214 |
| IV.2.3. Réaction de cyclopropanation sur les amides..... | 215 |
| IV.2.3.1. Version racémique | 215 |
| IV.2.3.2. Version asymétrique | 216 |
| IV.2.4. Réaction de cyclopropanation sur les nitriles..... | 218 |
| IV.2.5. Réaction de cyclopropanation sur les β-cyanoesters..... | 219 |
| IV.2.5.1. Version racémique | 219 |
| IV.2.5.2. Version asymétrique | 220 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| IV.3. Préparation des substrats sous forme énanti enrichie..... | 223 |
| IV.3.1. Méthodes de dédoublement de lactames et d'oxazolidinones | |
| racémiques..... | 223 |
| IV.3.1.1. Dédoublement cinétique catalytique | 223 |
| IV.3.1.2. Dédoublement cinétique parallèle | 226 |
| IV.3.1.3. Dédoublement dans les conditions classiques | 227 |
| IV.3.2. Bilan..... | 228 |
| IV.4. Résultats | 229 |
| IV.4.1. Synthèse des sels de triazolium à structure bicyclique | 231 |
| IV.4.1.1. Synthèse racémique de spirooxazolidinones et de spirolactames | 231 |
| IV.4.1.2. Synthèse de sels de triazolium..... | 232 |
| IV.4.1.3. Bilan..... | 234 |
| IV.4.2. Dédoublement du lactame et de l'oxazolidinone | 234 |
| IV.4.2.1. Dédoublement de l'oxazolidinone | 235 |
| IV.4.2.2. Dédoublement sur le spirolactame | 242 |
| Conclusion | 245 |
| Experimental part : chapter IV | 249 |
| Terms of analyzes..... | 249 |
| Summary..... | 249 |
| Conclusion générale | 275 |
| Bibliographie..... | 277 |

Liste des abréviations

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| (+/-) : Mélange racémique | Conv. : Conversion |
| μw : Micro-onde | Cp : cyclopentadiényle |
| APTS/PTSA : acide paratoluènesulfonique | Cq : carbone quaternaire |
| Ac : acyle | Cy : cyclohexyle |
| acac : Acétylacétone | dba : 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-one |
| ACC : Acide aminocyclopropanecarboxylique | dia : diastéréoisomère |
| Ar : Aryle | DIEA : diisopropyléthylamine |
| Ad : Adamantyle | DCC : N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide |
| arom : aromatique | DCM : dichlorométhane |
| BMS : borane diméthylsulfide | DMAP : diméthylaminopyridine |
| Bn : benzyle | DMF : diméthylformamide |
| Boc : <i>tert</i> -butyloxycarbonyle | DMSO : diméthylsulfoxyde |
| BOP : hexafluorophosphate de (Benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium | ed : excès diastéréomérique |
| Bu : butyle | ee : excès énantiomérique |
| C : concentration | eq. : nombre d'équivalent |
| CAAC : Carbène Aminoalkylcyclique | Et : éthyle |
| cat. : catalytique | h : heure(s) |
| Cbz : carboxybenzyle | Fc : ferrocényle |
| CCM : chromatographie sur couche mince | HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| CI : ionisation chimique | HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance |
| CIP : Cahn-Ingold-Prelog | HRMS : Spectrométrie de Masse Haute Résolution |
| CNH : Carbène <i>N</i> -hétérocyclique | HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation |
| COD : Cycloocta-1,5-diène | Hz : Hertz |

| | |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>i-</i> : <i>iso-</i> | rd : ratio diastéomérique |
| IR : infrarouge | Rdt : rendement |
| j : jour(s) | ref : référence |
| LDA : diisopropylamidure de lithium | Rf : rapport frontal |
| maj. : majoritaire | RMN : résonance magnétique nucléaire |
| Me : méthyle | <i>s-</i> : <i>sec-</i> |
| Mes : Mésityle | T : température |
| min : minute | <i>t-</i> : <i>tert-</i> |
| mino. : minoritaire | Ta : température ambiante |
| <i>n-</i> : <i>normal-</i> | TADDOL : $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tétraaryl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol |
| napht : naphthyle | TBDPS : <i>Tert</i> -butyldiphénylesilyle |
| nd : non déterminé | Tf : Triflate |
| Np : Néopentyle | TFA : acide trifluoroacétique |
| Nu : nucléophile | THF : tétrahydrofurane |
| Ph : phényle | TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine |
| Pht : phtaloyle | tr : temps de rétention |
| Pr : propyle | Ts : tosyle (4-toluènesulfonyle) |
| Quant. : quantitatif | UV : ultraviolet |
| Rac : racémique | Xyl : xylyle |

Introduction

La chiralité moléculaire est une caractéristique élémentaire du monde vivant. En effet, les molécules naturelles chirales, comme les acides α -aminés ou les sucres par exemple, existent sous la forme d'un unique énantiomère. Ainsi, les chimistes organiciens s'intéressent fortement à l'obtention de molécules chirales énantiopures car ceci constitue un enjeu crucial pour la synthèse de composés optiquement actifs, particulièrement dans les domaines de la pharmacie, de l'agrochimie, des cosmétiques et de la parfumerie. La mise au point de ces méthodes de synthèses énantiosélectives efficaces revêt donc une nécessité scientifique et économique. Il existe quatre méthodes générales d'obtention de composés énantiopurs :

- La séparation d'énantiomères par dédoublement cinétique. En particulier, la cristallisation d'adduits diastéréoisomères est encore utilisée dans plus de 50% des synthèses de médicaments énantiopurs. L'inconvénient majeur de cette méthode est la limitation du rendement théorique à 50% si l'énantiomère indésirable ne peut être recyclé. Ainsi le concept de dédoublement cinétique dynamique a vu le jour pour pallier à cet inconvénient.

- L'utilisation de fragments chiraux d'origine naturelle. Ces composés sont disponibles en grande quantité et souvent à bas prix (pool chiral - réservoir de chiralité).

- La synthèse énantiosélective par voie biotechnologique, reposant sur l'utilisation de transformations enzymatiques ou microbiennes.

- La synthèse énantiosélective par voie chimique. La synthèse énantiosélective reposant sur l'action d'un agent chimique chiral sur un substrat prochiral. Cet agent chiral n'est pas incorporé dans le produit formé, il est éliminé ou recyclé en fin de réaction. Il peut être utilisé en quantité stœchiométrique ou catalytique. Le rendement théorique en composé énantiopur est alors de 100%. La version catalytique de la synthèse énantiosélective est évidemment celle qui présente souvent le plus d'intérêt en termes d'économie d'atomes, puisque l'auxiliaire chiral, souvent très coûteux, est utilisé en petites quantités pour produire des quantités importantes de composés optiquement actifs à haute valeur ajoutée.¹

Dans ce contexte, le développement de catalyseurs chiraux représente un domaine de recherche extrêmement intéressant et peut se décliner sous deux thématiques principales: l'organocatalyse asymétrique et la catalyse organométallique énantiosélective.

¹ Documentations sur la catalyse asymétrique : R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York, **1994**, pp. 1 -93 ; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis III*, Ed. Springer: New-York, **1999** ; I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed, Ed. Wiley: New-York, **2000** ; B. M. Trost, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5348-5355.

Introduction

L'utilisation de complexes chiraux de métaux de transition a permis l'élaboration de procédés catalytiques et même la découverte de nouvelles réactions. Les complexes du palladium, du ruthénium, du rhodium, de l'iridium, du cuivre, du cobalt et du nickel sont utilisés avec profit dans des réactions de couplage, des réductions, des oxydations ou encore des isomérisations de composés insaturés.

Les catalyseurs organiques, initialement découverts par Ostwald,² représentent une alternative complémentaire des catalyseurs organométalliques. Ainsi, l'utilisation d'organocatalyseurs chiraux a connu un essor depuis le milieu des années 90 grâce notamment aux travaux de Yang,³ Shi,⁴ Denmark,⁵ Jacobsen⁶ ou encore Corey.⁷ Ensuite, au début du 21^e siècle les travaux de Barbas⁸ et MacMillan⁹ ont marqué le début d'un engouement au sein de la communauté scientifique autour de cette thématique.

Ce travail de thèse s'inscrit dans cette thématique et consiste en la synthèse d'outils permettant une utilisation double en catalyse organométallique énantiosélective ainsi qu'en organocatalyse asymétrique. Les cibles choisies appartiennent à la famille des carbènes *N*-Hétérocycliques chiraux, espèces connues pour leur efficacité dans ces deux domaines (ligands chiraux de métaux de transition ou organocatalyseurs). L'originalité de notre projet réside dans l'utilisation de squelettes plan-chiraux pour espérer un transfert de chiralité le meilleur possible pour les applications visées.

La première partie de ce manuscrit sera dédiée à la présentation des carbènes *N*-hétérocycliques, des différentes méthodes permettant l'accès à ce type de composés et aux principales applications en catalyse asymétrique.

Nous présenterons dans un second temps le ferrocène: complexe métallique pouvant être utilisé comme brique élémentaire dans le but d'introduire une chiralité planaire. Une description des différentes méthodes de préparations de ferrocènes chiraux sera effectuée ainsi que les principales utilisations de ce type de composé en catalyse asymétrique. Puis nous décrirons les objectifs fixés durant ce travail.

² Ostwald, W. *Phys. Z.* **1901**, *3*, 313-322.

³ Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491-492.

⁴ Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.

⁵ Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsushashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288-8289.

⁶ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.

⁷ Corey, E. J.; Grogan, M. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.

⁸ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

⁹ a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244. b) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.

Introduction

Le troisième chapitre de ce manuscrit sera dédié à la synthèse de précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité planaire ainsi qu'aux différentes stratégies envisagées pour atteindre cet objectif.

Enfin, nous présenterons dans un dernier chapitre la synthèse de précurseurs de CNHs possédant une structure spirocyclique. Cette partie s'articulera autour de l'utilisation de structures possédant un motif cyclopropane comme brique élémentaire pour la synthèse de sels de triazolium et de la préparation de ce type de molécule sous forme énantiomériquement pure.

Chapitre I - Les carbènes
N-hétérocycliques (CNHs)

I. Les carbènes N-hétérocycliques (CNHs)

I.1. Généralités sur les carbènes

I.1.1. Historique

Les carbènes N-Hétérocycliques (CNHs) sont des carbènes de structures cycliques dérivant de cycles azotés généralement à cinq chaînons tels que les imidazolines, imidazolidines, triazolines, thiazolines ou encore pyrrolidines (**figure 1.1**).¹⁰

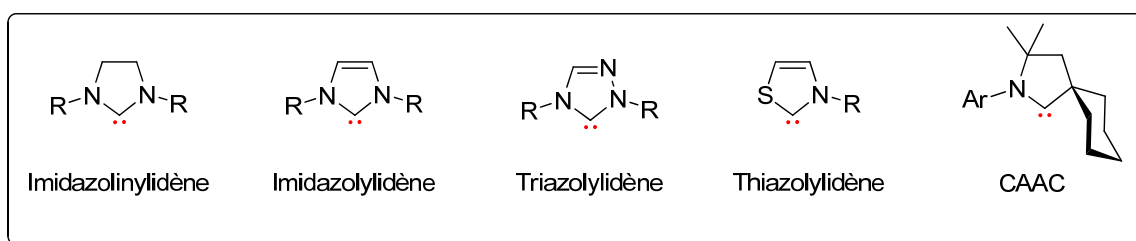


Figure 1.1 : Les principales familles de ligands CNHs

En 1968, Öfele¹¹ et Wanzlick¹² isolent les premiers complexes organométalliques présentant des ligands de type CNH (**figure 1.2**).

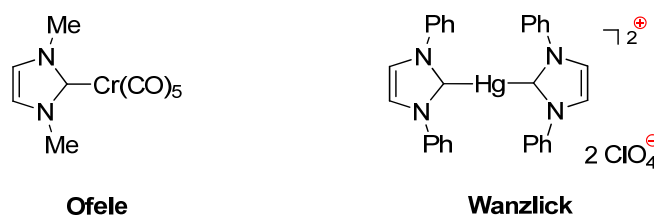


Figure 1.2 : Premiers complexes organométalliques possédant un ligand CNH

A cette époque, ces complexes ne restent que des « curiosités » de laboratoire et il faudra attendre le début des années 90 pour assister à un regain d'intérêt pour ces espèces. Ainsi, Arduengo isole le premier CNH libre stable en 1991.¹³ Celui-ci a été synthétisé par déprotonation du sel d'imidazolium correspondant (**schéma 1.1**).

¹⁰ a) de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862-892 ; b) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, . *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.

¹¹ Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43.

¹² Wanzlick, H.-W.; Schönherr, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 141-142.

¹³ Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

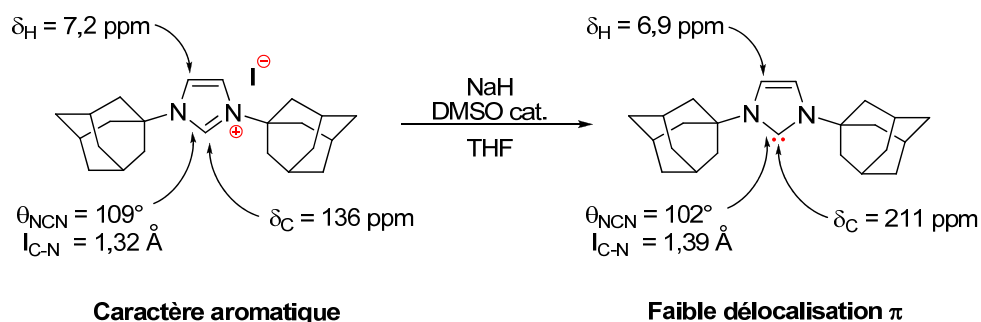


Schéma 1.1 : Premier carbène *N*-hétérocyclique isolé

Ce carbène s'est avéré très stable à température ambiante en absence de dioxygène et d'humidité. Arduengo explique alors cette stabilité par la présence de substituants volumineux sur les azotes de l'hétérocycle, évitant ainsi la dimérisation de cette espèce. Les résultats obtenus après caractérisation par RMN (schéma 1.1) et diffraction des rayons X (figure 1.3) montrent une diminution d'aromaticité dans la structure carbénique.

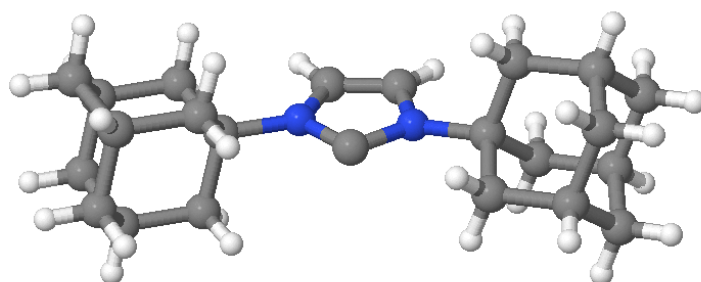


Figure 1.3 : Représentation de la structure déterminée par diffraction des rayons X

Ces travaux pionniers d'Arduengo ont marqué le début d'un engouement particulier de la communauté de chimistes pour ces composés. Premièrement, les CNHs présentant des propriétés similaires à celles des phosphines basiques, ils ont abondamment été utilisés en tant que ligands de métaux de transition pour la catalyse organométallique.¹⁴ Par ailleurs, une autre propriété de ces CNHs réside dans leur faculté à inverser la polarité des aldéhydes en les rendant nucléophiles (effet Umpolung).¹⁵ Ce type de réactivité a notamment été mis en évidence pour des applications en organocatalyse.

¹⁴ Díez-González, S; Marion, N; Nolan S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.

¹⁵ Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719-3726.

I.1.2. Propriétés électroniques

Les carbènes de type CNH comportent une orbitale σ dans le plan du cycle ainsi qu'une orbitale p orthogonale à ce plan. Ces carbènes adoptent un état fondamental singulet.¹⁶

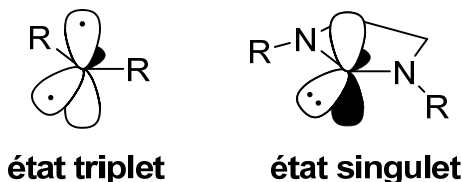


Figure 1.4 : Les différents états fondamentaux des carbènes

La stabilité exceptionnelle des CNHs peut être expliquée par les facteurs suivants :

- La densité électronique sur le centre carbénique est atténuée grâce à la délocalisation des paires libres des deux atomes d'azote vers l'orbitale p vacante du carbène et, dans une moindre mesure, à l'effet inductif des atomes d'azote.
- L'aromaticité de ce type de structure à 6 électrons π est présente dans un grand nombre de molécules appartenant à cette famille de composés.
- La présence de substituants volumineux au niveau des atomes d'azote permet d'éviter les réactions de dimérisation des CNHs.

I.1.3. Synthèses

Différentes stratégies de synthèse ont été développées pour accéder à des précurseurs de CNHs: la présentation des différentes méthodologies employées a fait l'objet d'une revue en 2011.¹⁷ Cette partie sera dédiée uniquement aux principales méthodes de préparation de sels d'imidazolium, d'imidazolinium et de triazolium.

I.1.3.1. Synthèses de sels d'imidazolium

Trois stratégies sont couramment utilisées pour la préparation de sels d'imidazolium:

- La première méthode de préparation, s'effectue à partir de l'imidazole en deux étapes (**schéma 1.2**).

¹⁶ a) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874-883; b) Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. *J.Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407-5413; c) Strassner, T. *Top.Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 1-20.

¹⁷ Benhamou, L.; Chardon E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2705-2733.

Chapitre I : Les carbènes *N*-hétérocycliques

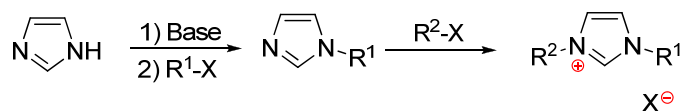


Schéma 1.2 : Synthèse d'imidazolium (stratégie 1)

Les sels d'imidazolium sont obtenus à partir de l'imidazole par réaction d'alkylation en utilisant les électrophiles appropriés.

• La deuxième méthode généralement utilisée repose sur la synthèse développée par Debus-Radziszewski (**schéma 1.3**).

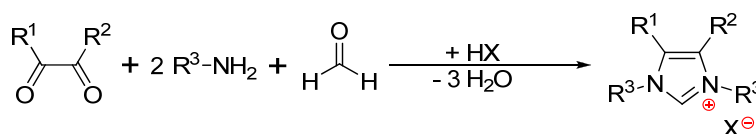


Schéma 1.3 : Synthèse d'imidazolium (stratégie 2)

L'utilisation de cette stratégie permet d'obtenir des sels d'imidazolium possédant une richesse de substitution plus importante.

• La dernière méthode de préparation que l'on peut rencontrer a été brevetée par Arduengo en 1991.¹⁸ Cette stratégie *one-pot* permet la synthèse des sels d'imidazolium à partir du formaldéhyde et d'une amine primaire (**schéma 1.4**). La cyclisation s'effectue en présence de glyoxal et de HCl.

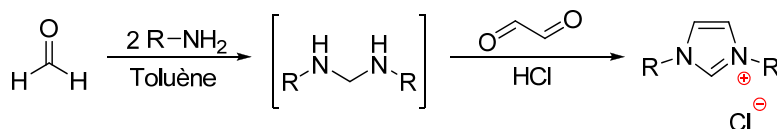


Schéma 1.4 : Synthèses d'imidazolium (stratégie 3)

Cette méthode bien que très efficace sur de nombreuses amines s'avère peu efficace sur certaines amines aromatiques ou encore lorsque celles-ci sont trop encombrées.

I.1.3.2. Synthèses de sels d'imidazolium

Deux stratégies peuvent être utilisées pour la préparation de sels d'imidazolium:

• La première méthode qui représente la voie de synthèse la plus couramment employée consiste à préparer les sels d'imidazolium à partir de diamines vicinales

¹⁸ Arduengo, A. J., III U.S. Patent, 5,077,414, 1991.

diversement substituées en position 1,2. Les sels sont obtenus par chauffage de la diamine en présence d'orthoformiate de triéthyle et d'un sel d'ammonium (**schéma 1.5**).¹⁹

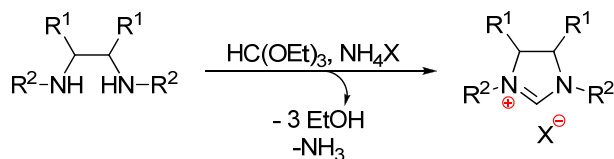


Schéma 1.5 : Synthèses d'imidazolium (Stratégie 1)

• La deuxième méthode que l'on peut rencontrer repose sur la formation d'un intermédiaire de type formamidine (**schéma 1.6**). La formamidine est obtenue par réaction de l'orthoformiate de triéthyle avec une amine (généralement aromatique) en présence d'une quantité catalytique d'acide. La réaction de cyclisation s'effectue entre la formamidine et un dihalogénure vicinal.

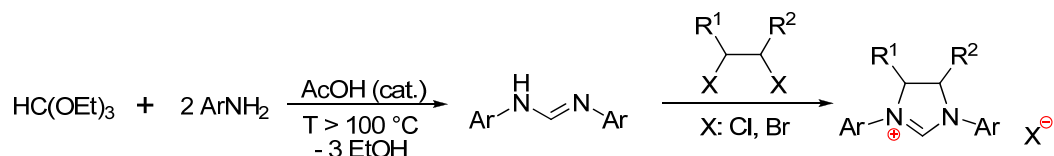


Schéma 1.6 : Synthèses de sels d'imidazolium (Stratégie 2)

I.1.3.3. Synthèses de sels de triazolium

Les sels de triazolium sont principalement obtenus à partir de lactames ou d'oxazolidinones. Ces cycles sont convertis en sels *via* l'utilisation d'une méthode s'effectuant en "one-pot". L'addition successive dans le milieu réactionnel du tétrafluoroborate de triméthylxonium, d'une hydrazine (généralement aromatique) et d'orthoformiate de triéthyle sur le lactame ou l'oxazolidinone permet l'obtention des sels de triazolium correspondants (**schéma 1.7**).

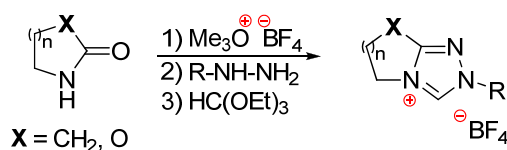


Schéma 1.7 : Synthèses de triazolium

L'application de cette méthode permet la synthèse de triazoliums possédant un contre ion de type BF₄⁻. L'utilisation de ce contre ion fournit, de manière générale, les sels de triazolium les plus stables.

¹⁹ Saba, S.; Brescia, A.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5031-5034.

I.1.3.4. Formation des carbènes

Les paragraphes précédents nous ont permis de décrire les principales méthodes permettant l'accès aux différents sels d'azolium précurseurs de carbènes. Cependant d'autres précurseurs peuvent également être utilisés dans l'optique de générer l'espèce carbène.²⁰ Les différents précurseurs et réactions permettant de générer les carbènes peuvent être représentés par le schéma 1.8.

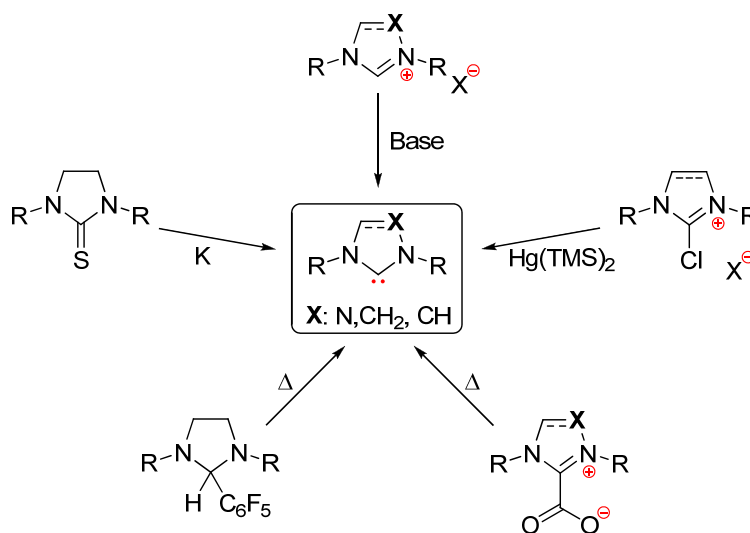


Schéma 1.8 : Synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques

A l'aide du schéma 1.8 on peut constater que ces méthodes ne sont pas valables pour les trois familles de carbènes. En effet seuls les imidazolinyliènes peuvent être générés *via* l'ensemble de ces réactions.

I.2. Synthèse de précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques chiraux

Les Carbènes *N*-Hétérocycliques (CNHs) sont des composés qui se sont révélés très intéressants tant en catalyse organométallique²¹ qu'organique.²²

²⁰ Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2-15.

²¹ a) *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; S. P. Nolan, Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany **2006**; b) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; F. Glorius, Ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany **2007**; c) H. Clavier, S. P. Nolan, *Annu. Rep. Chem., Sect. B* **2007**, *103*, 193-222.

²² a) N. Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988-3000; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.

Ces molécules peuvent être construites à partir de plusieurs précurseurs porteurs de chiralité^{17,23}, ces précurseurs peuvent être classés de la manière suivante :

- Précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité centrale
- Précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité axiale.
- Précurseurs de Carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité planaire.

A l'heure actuelle aucun précurseur de carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité hélicoïdale n'a été décrit dans la littérature. La synthèse des principaux précurseurs CNHs chiraux fera l'objet d'une présentation non exhaustive dans les prochains paragraphes.

I.2.1. Précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité centrale

I.2.1.1. CNHs possédant des bras chiraux sur l'atome d'azote

La première méthode de conception de CNHs chiraux utilisée, qui est également la méthode la plus couramment rencontrée, consiste à apporter la chiralité en introduisant des substituants chiraux sur l'atome d'azote. La chiralité est généralement apportée par un carbone asymétrique situé en position α de cet atome (**figure 1.5**).



Figure 1.5 : Représentation des ligands CNH présentant des substituants chiraux sur l'atome d'azote

Herrmann et Enders furent les premiers, au milieu des années 90, à développer des précurseurs de carbènes appartenant à cette famille.

L'équipe de Herrmann proposa la synthèse des sels d'imidazolium **I.2** (**schéma 1.9**).²⁴

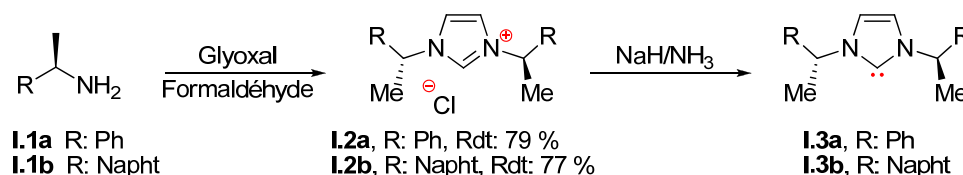


Schéma 1.9 : Imidazoliums synthétisés par l'équipe de Herrmann

Les sels d'imidazolium peuvent être préparés à partir des amines chirales **I.1a** et **I.1b** en utilisant une réaction multi-composante développée par Arduengo en 1993.²⁵

²³ Cesar, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem Soc Rev* **2004**, 33, 619-636.

²⁴ Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2805-2807.

²⁵ Arduengo, A. J. I, U. S. Patent Nu 5.182.405, **1993**.

L'équipe de Enders a proposé en 1996, la synthèse du sel de triazolium chiral **I.5** (schéma 1.10).²⁶ Le composé **I.5** peut être préparé en plusieurs étapes à partir du (*S,S*)-(+)-5-amino-2,2-diméthyl-4-phényl-1,3-dioxane **I.4**.²⁷

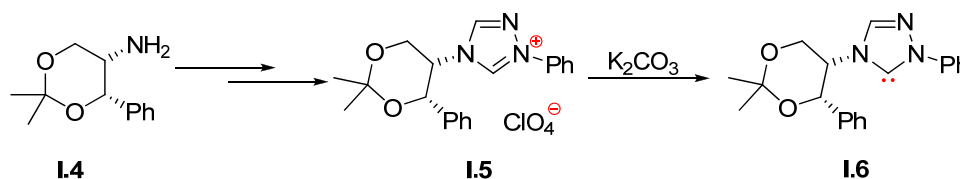


Schéma 1.10 : Préparation d'un carbène chiral développée par Enders

Étonnamment, l'équipe de Enders n'a pas donné de précision concernant la synthèse du triazolium **I.5** à partir de l'amine **I.4**.

En règle générale, l'induction asymétrique apportée par cette famille de carbènes est relativement faible, notamment lorsqu'ils sont utilisés en tant que ligand d'un métal. Dans le but d'augmenter l'induction asymétrique, deux stratégies ont été mises en place :

- La première stratégie envisagée repose sur le développement d'une nouvelle catégorie de sels de triazolium possédant une structure bicyclique. L'équipe de Leeper fut la première à décrire cette famille de molécules en 1998 (figure 1.6).²⁸

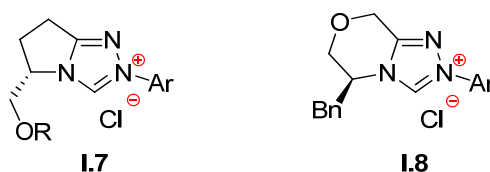


Figure 1.6 : Sels de triazolium à structure bicyclique développés par Leeper

Ces deux sels peuvent être synthétisés en trois étapes à partir d'une 3-morpholinone ou d'un lactame (schéma 1.11).

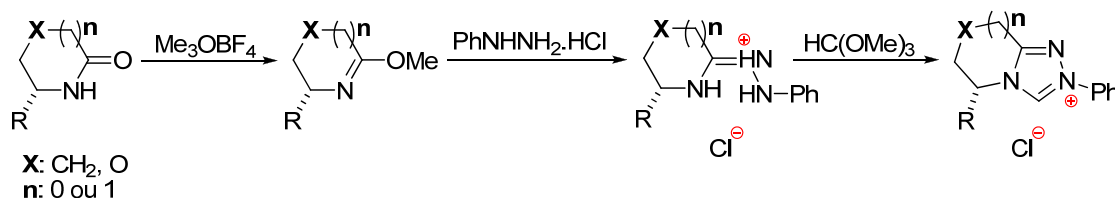


Schéma 1.11 : Synthèse de sels de triazolium à structure bicyclique

²⁶ Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1217-1221.

²⁷ Enders, D.; Gielen, H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 70-80.

²⁸ Knight, R. L.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1891-1894.

L'utilisation de ce type de structure présente les avantages suivants:

- La libre rotation autour de la liaison carbone-azote s'établissant entre l'hétérocycle et le bras chiral est totalement bloquée.

- Le groupement chiral peut être placé dans une position possédant une induction asymétrique optimale.

- L'autre stratégie utilisée pour améliorer l'induction asymétrique s'appuie sur l'utilisation de groupements chiraux très volumineux sur l'atome d'azote. Cette méthode s'applique principalement aux sels d'imidazolium et d'imidazolinium.

Cette méthode a notamment été utilisée par le groupe d'Hartwig en 2001 en développant les sels d'imidazolinium **I.10** et **I.12** (schéma 1.12).²⁹

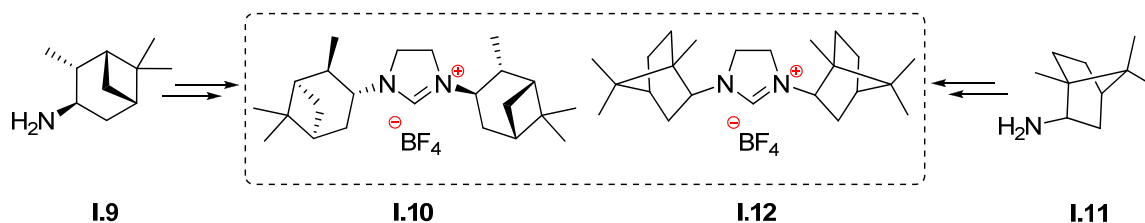


Schéma 1.12 : Sels d'imidazolinium développés par Hartwig

Les sels d'imidazolium **I.10** et **I.12** sont respectivement synthétisés à partir de la (-)-isopinocampheylamine **I.9** et de la (+)-bornylamine **I.11** (schéma 1.13).

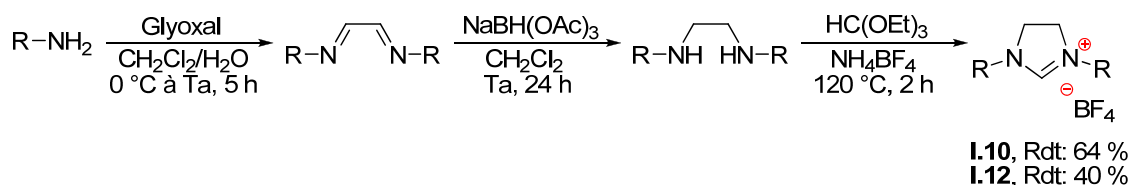


Schéma 1.13 : Synthèse des sels d'imidazolinium **I.10** et **I.12**

I.2.1.2. CNHs possédant une chiralité sur l'hétérocycle

Cette catégorie concerne principalement les sels d'imidazolinium, précurseurs possédant des carbones sp^3 en positions 4 et 5 de l'hétérocycle. Il suffit donc d'introduire la chiralité sur l'un de ces deux atomes (figure 1.7).

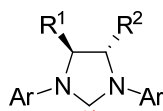


Figure 1.7 : Représentation des ligands CNHs possédant une chiralité sur l'hétérocycle

²⁹ Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.

La chiralité portée par ces deux atomes de carbone peut être transférée près du centre métallique par l'intermédiaire des substituants présents sur les atomes d'azote.

1.2.1.2.1. Synthèse d'imidazoliums chiraux symétriques

Les sels d'imidazolium symétriques peuvent être préparés *via* l'utilisation de diamines vicinales chirales en utilisant une procédure similaire à celle décrite dans le paragraphe **I.1.3.2.** (figure 1.7, page 15).¹⁹

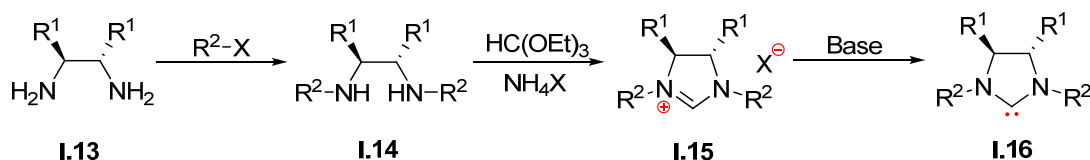


Schéma 1.14 : Synthèse générale des imidazolinylidènes chiraux

En 2001, l'équipe de Grubbs a développé différents ligands imidazolinylidènes possédant des groupements aromatiques sur l'atome d'azote.³⁰ Une réaction d'amination arylique de type Buchwald-Hartwig³¹ est utilisée pour introduire les groupements aromatiques sur l'atome d'azote (Schéma 1.15). Le sel d'imidazolium est obtenu par cyclisation de la diamine **I.17** en présence de tétrafluoroborate d'ammonium.

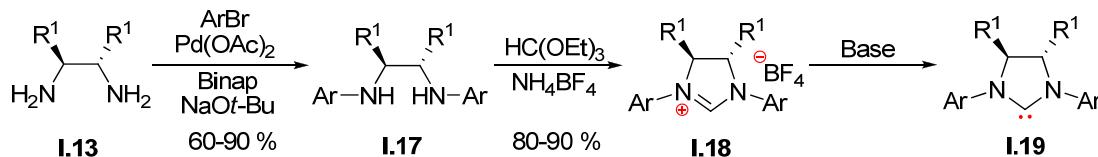


Schéma 1.15 : Synthèse d'imidazolinylidènes *N*-aryliques chiraux

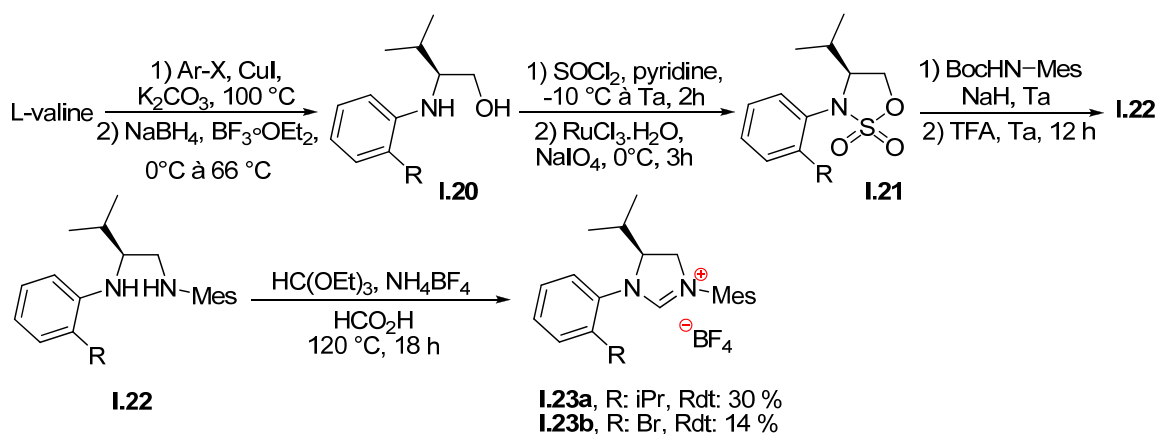
1.2.1.2.2. Synthèse d'imidazoliums chiraux non symétriques

Suite au développement effectué dans le domaine des imidazoliums symétriques chiraux, l'équipe de Blechert a proposé en 2010 la synthèse d'imidazoliums ne possédant pas de symétrie C_2 **I.23**.³² Ces précurseurs de carbènes ont été préparés à partir de la L-Valine en 7 étapes (schéma 1.16).

³⁰ Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3225-3228.

³¹ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805-818.

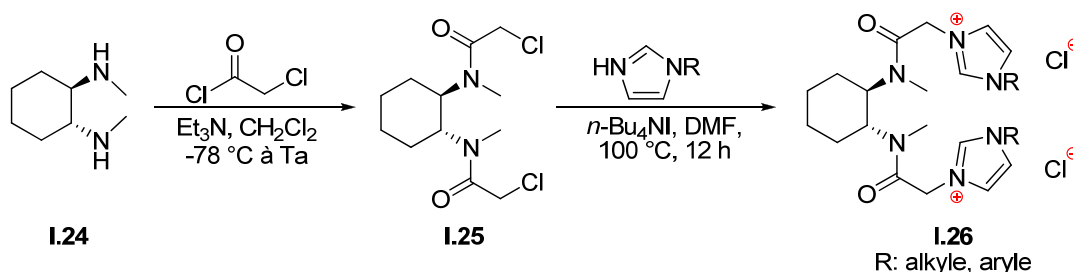
³² Tiede, S.; Berger, A.; Schlesiger, D.; Rost, D.; Lühl, A.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3972-3975.


 Schéma 1.16 : Synthèse de l'imidazolium asymétrique **I.23**

I.2.1.3. Ligands CNHs bidentes

I.2.1.3.1. Les ligands CNHs connectés à un squelette *trans*-diamine

Les *trans*-diamines optiquement pures ont fait l'objet d'une large application dans la conception de carbènes porteurs d'une chiralité sur l'hétérocyclique. Cependant, l'équipe de Burgess fut la première à envisager l'utilisation de cette famille de composés pour relier deux unités imidazoliums.³³ A partir de la diamine **I.24**, le bis-imidazolium **I.26** peut être préparé très facilement en deux étapes (schéma 1.17).


 Schéma 1.17 : Préparation du bis-imidazolium **I.26**

En 2003, l'équipe de Douthwaite a développé deux types de précurseur de carbènes bidentes à partir d'une *trans*-diimine :

- Le premier précurseur développé par cette équipe utilise un motif *trans*-cyclohexanediamine pour relier une fonction imine à un groupement imidazolium.³⁴ L'imidazolium **I.30** est obtenu en trois étapes à partir de la diimine **I.27a** (schéma 1.18).

³³ Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1969-1972.

³⁴ Bonnet, L. G.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187-4189.

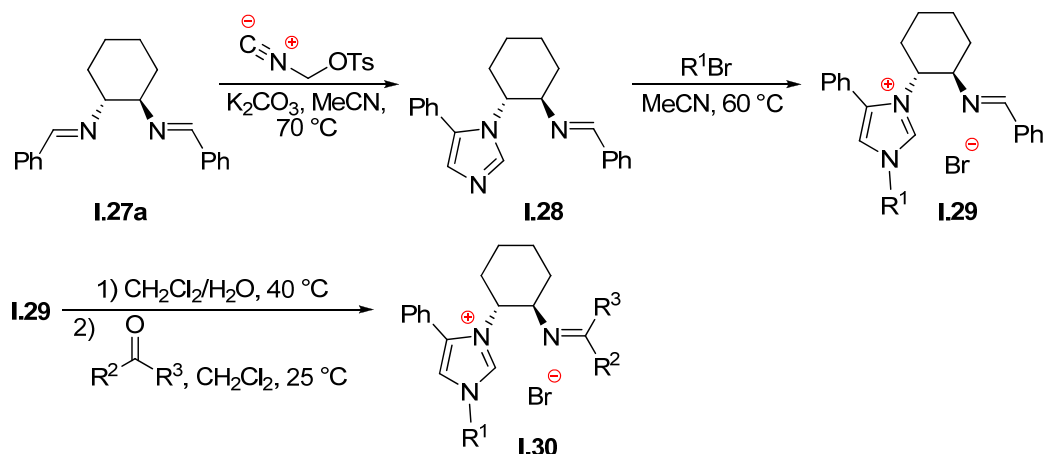


Schéma 1.18 : Synthèse de l'imidazolium bidentate I.30

L'utilisation de cette méthode permet l'introduction d'une large gamme de groupements R^1 , R^2 et R^3 , et permet donc de moduler l'environnement externe de l'imidazolium.

• Le second précurseur développé par Douthwaite utilise une unité *trans*-diamine pour relier deux unités imidazolium conduisant à l'obtention d'une molécule possédant une symétrie C_2 .³⁵ Le bis-imidazolium I.32 peut être synthétisé à partir de la diimine I.27b en deux étapes (schéma 1.19).

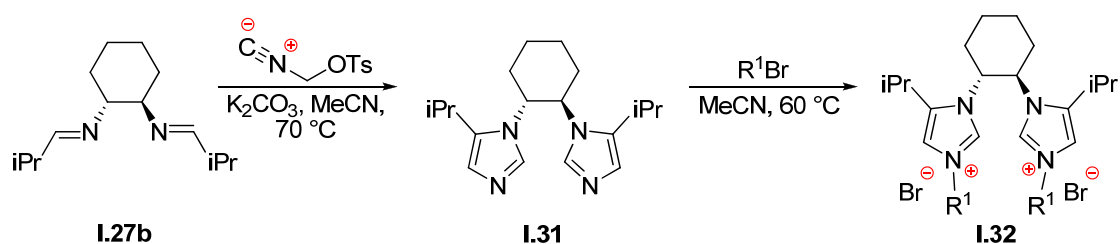


Schéma 1.19 : Synthèse du bis-imidazolium I.32

1.2.1.3.2. Précurseurs de CNH connectés à un motif oxazoline

L'équipe de Herrmann a proposé en 1998, la synthèse d'un sel d'imidazolium relié à une unité oxazoline par un pont méthylène.³⁶ Ce sel est synthétisé en trois étapes à partir de l'imidazole I.33 (schéma 1.20).

³⁵ Bonnet, L. G.; Douthwaite, R. E.; Hodgson, R. *Organometallics* **2003**, *22*, 4384-4386.

³⁶ Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *Organometallics*, **1998**, *17*, 2162-2168.

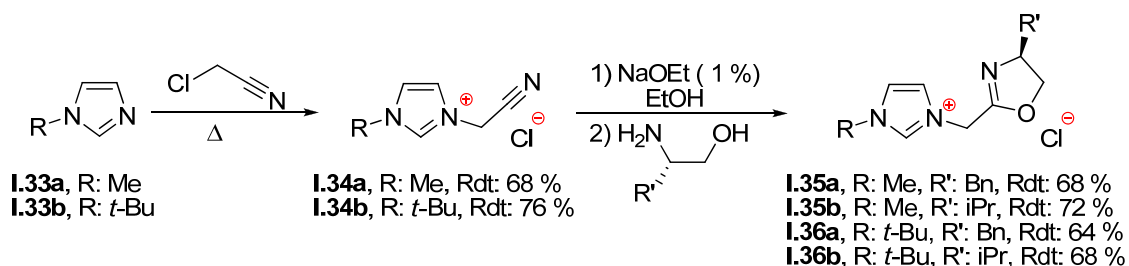


Schéma 1.20 : Synthèse des imidazoliums **I.35** et **I.36**

L'étape clé de cette synthèse est la formation de l'oxazolidinone à partir du nitrile **I.34** via la formation d'un intermédiaire de type iminoester.

En 2001, l'équipe de Burgess a proposé la synthèse du sel d'imidazolium **I.39** à partir de l'imidazole **I.37** en une seule étape (schéma 1.21).³⁷

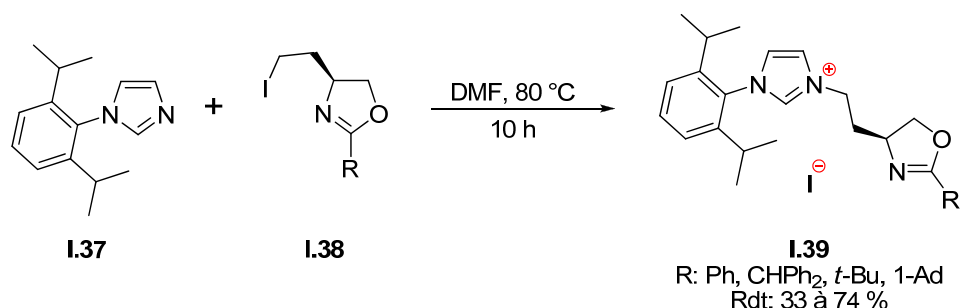


Schéma 1.21 : Synthèse des sels d'imidazolium **I.39**

L'utilisation de cette méthode permet l'introduction d'unités oxazolines chirales diversement substituées.

En 2002, l'équipe de Glorius a proposé la synthèse de sels d'imidazolium à partir de bis-oxazolines.³⁸ Les sels d'imidazolium **I.41** sont obtenus en une seule étape à partir de la bis-oxazoline **I.40** (schéma 1.22).

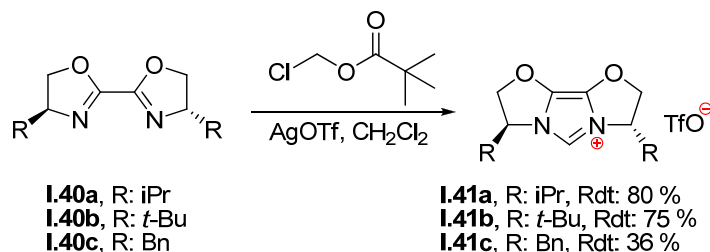


Schéma 1.22 : Synthèse des sels d'imidazolium **I.41a-c**

Les bisoxazolines peuvent être préparées à partir d'amino alcools en trois étapes, la synthèse de ces molécules peut être illustrée par le schéma 1.23.³⁹

³⁷ Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878-8879.

³⁸ Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2704-2705.

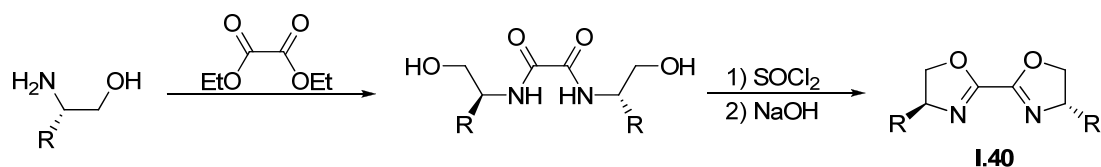


Schéma 1.23 : Synthèse de bisoxazolines

1.2.1.3.3. Les alkoxy-carbènes

L'équipe de Arnold a proposé en 2004, la synthèse d'un sel d'imidazolium possédant un groupement hydroxy (schéma 1.24).⁴⁰

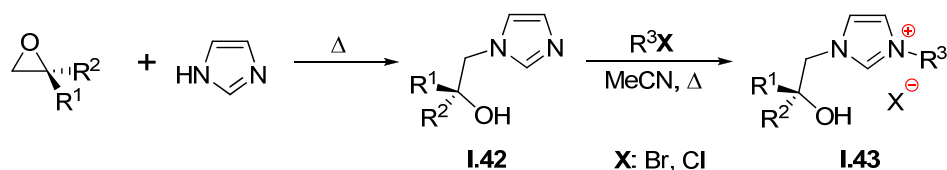


Schéma 1.24 : Synthèse du sel d'imidazolium I.43

1.2.2. CNHs possédant une chiralité axiale

Suite aux développements de carbènes *N*-hétérocycliques comportant une chiralité centrale, l'utilisation des autres familles de chiralité a été envisagée dont notamment la chiralité axiale ou plus singulièrement appelée chiralité atropoisomérique.

Le squelette 1,1'-binaphtyle est le principal motif utilisé pour apporter la chiralité axiale lors de la conception d'un ligand ou d'un catalyseur. Le BINOL et le BINAP représentent les ligands à chiralité axiale les plus connus et également les plus couramment utilisés en synthèse asymétrique (figure 1.8).

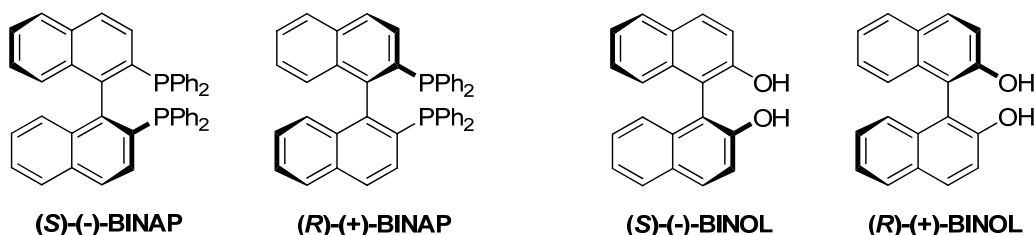


Figure 1.8 : Ligands à chiralité axiale : le BINOL et le BINAP

³⁹ a) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360; b) Peer, M.; Jong, J. C. de; Kiefer, M.; Langer, T.; Rieck, H.; Schell, H.; Sennhenn, P.; Sprinz, J.; Steinhagen, H.; Wiese, B.; Helmchen, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7547-7583.

⁴⁰ Arnold, P. L.; Rodden, M.; Davis, K. M.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2004**, 1612-1613.

I.2.2.1. Chiralité axiale présente sur l'atome d'azote

En 2000, l'équipe de RajanBabu fut la première à développer un ligand CNH porteur d'un motif 1,1'-binaphtyle.⁴¹ Le sel d'imidazolium **I.46** fut préparé en deux étapes à partir du (*S*)-2,2'-Bis(bromométhyl)-1,1'-binaphtylalène **I.44** (schéma 1.25).

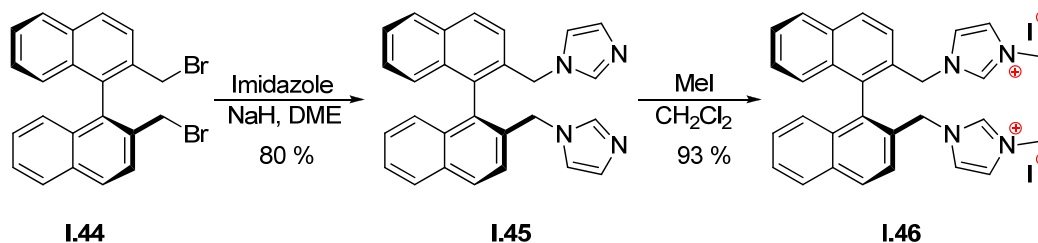


Schéma 1.25 : Sel d'imidazolium **I.46**

Les deux cycles imidazole sont introduits *via* une réaction de substitution nucléophile. Le sel est obtenu après quaternisation des atomes d'azote du cycle imidazole à l'aide de l'iodure de méthyle.

L'équipe de Shi a proposé en 2003, l'utilisation d'un ligand de type bis-carbène possédant une rigidité plus importante (Schéma 1.26).⁴²

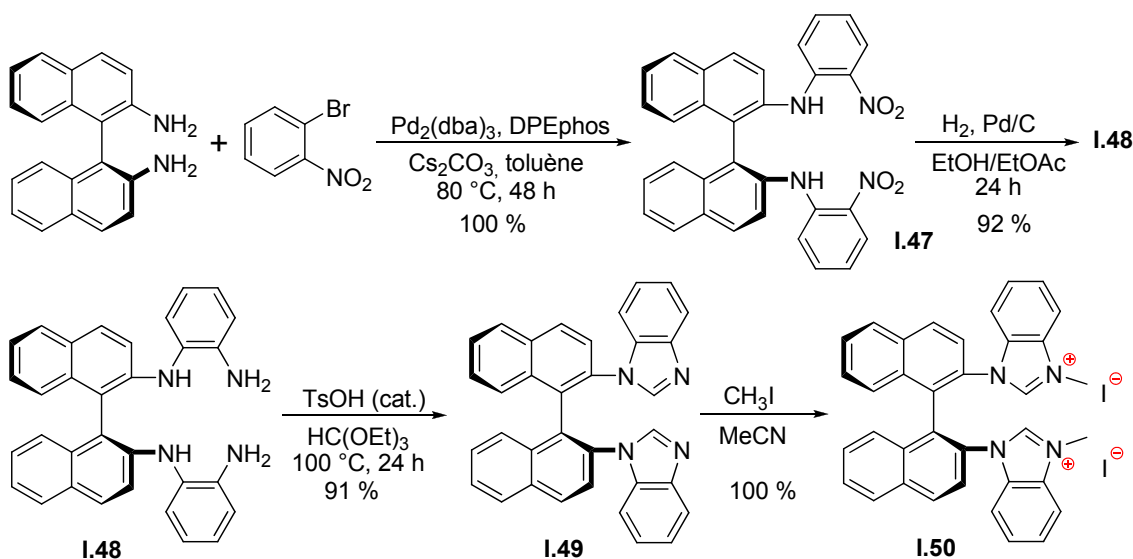


Schéma 1.26 : Préparation de l'imidazolium **I.50**

L'imidazolium **I.50** peut être préparé à partir du (*S*)-BINAM en quatre étapes. Le cycle imidazole est construit autour du BINAM en réalisant successivement un couplage de type Buchwald-Hartwig, une réduction catalysée au palladium et une cyclisation intramoléculaire.

⁴¹ Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1125-1128.

⁴² Duan, W.-L.; Shi, M.; Rong, G.-B. *Chem. Commun.* **2003**, 2916-2917.

Le sel d'imidazolium est obtenu après quaternisation des atomes d'azotes du cycle imidazole effectués à l'aide de l'iodure de méthyle.

L'équipe de Hoveyda a développé en 2002, la préparation d'un ligand CNH chiral possédant la spécificité d'être bidentate et anionique.⁴³ Ce ligand a spécialement été conçu pour la réaction de métathèse asymétrique des oléfines catalysée au ruthénium. L'imidazolium **I.53** est préparé en 3 étapes à partir du (*S*)-2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphtalène **I.51** (schéma 1.27).

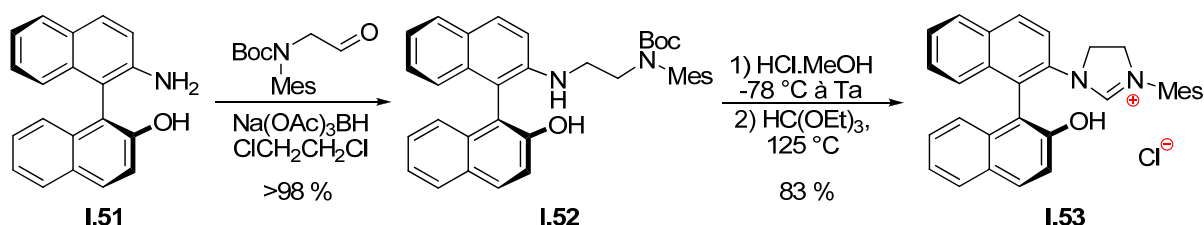


Schéma 1.27 : Préparation du sel d'imidazolium **I.28**

I.2.2.2. Chiralité axiale présente sur l'hétérocycle

En 2005, l'équipe de Stahl a proposé la synthèse du sel d'amidinium **I.55**.⁴⁴ Ce sel à chiralité axiale peut être synthétisé en trois étapes à partir du (*R*)-BINAM (schéma 1.28).

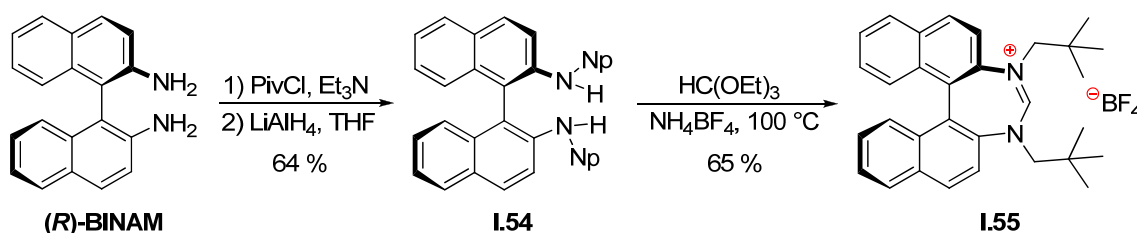


Schéma 1.28 : Synthèse du sel d'amidinium à chiralité axiale **I.55**

En utilisant une méthodologie similaire, Stahl a également montré qu'il était possible de préparer un sel d'amidinium similaire à partir du 2,2'-biphényldiamine racémique (schéma 1.29).

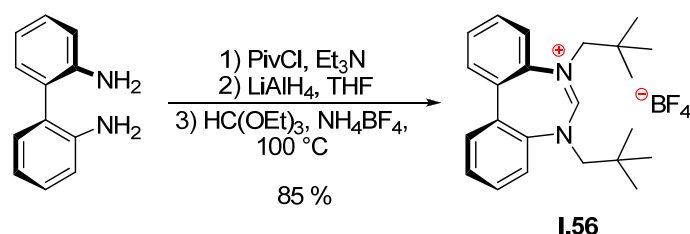


Schéma 1.29 : Synthèse du sel d'amidinium à chiralité axiale **I.56**

⁴³ Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.

⁴⁴ Scarborough, C. C.; Popp, B. V.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6143-6155.

1.2.3. Précurseurs de CNHs possédant une chiralité planaire.

Après la chiralité centrale et la chiralité axiale, la chiralité planaire fut le troisième type de chiralité utilisé pour la synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques chiraux. Le squelette ferrocénique 1,2-disubstitué représente un des motifs privilégiés pour introduire la chiralité planaire lors de la conception de ligands CNHs (**Figure 1.9**).

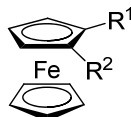


Figure 1.9 : Représentation d'un ferrocène 1,2-disubstitué chiral ($R^1 \neq R^2$)

La présentation des différents carbènes *N*-hétérocycliques porteurs d'un ferrocène chiral fera l'objet d'une rétrospective dans le chapitre II. Par conséquent, seule la présentation des ligands CNHs à chiralité planaire ne comportant pas de ferrocène sera décrite ici.

En 2003, l'équipe de Andrus a proposé la synthèse d'un CNH chiral possédant un motif paracyclophane chiral.⁴⁵ Le sel d'imidazolium **I.59**, constitué de deux bras paracyclophane chiraux, possède une symétrie de type C_2 et peut être préparé à partir de l'amine **I.57**. L'utilisation de conditions de couplage au palladium de type Suzuki-Miyaura permet l'introduction de groupements aromatiques et cyclohexyles (**schéma 1.30**).⁴⁶

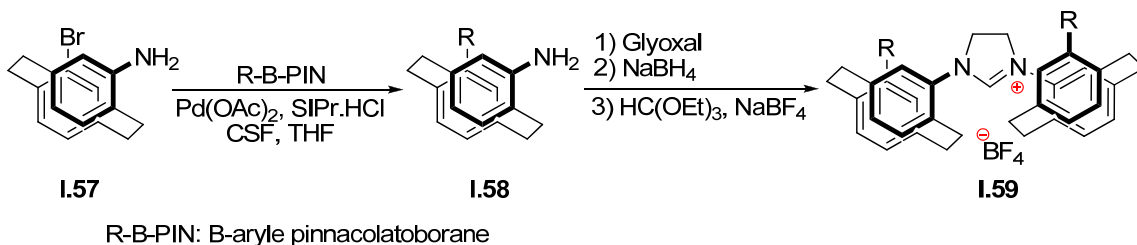


Schéma 1.30 : Synthèse du sel d'imidazolium **I.59**

Une procédure "one-pot" à partir des amines **I.58** permet l'obtention des différents sels d'imidazolium correspondants.

Récemment l'équipe de Ma a décrit la synthèse d'un triazolium bicyclique chiral porteur d'un groupement paracyclophane chiral sur l'atome d'azote N^o1.⁴⁷ Le triazolium **I.64** est préparé à partir du 4-amino-[2,2]paracyclophane **I.60** en six étapes (**schéma 1.31**).

⁴⁵ Ma, Y.; Song, C.; Ma, C.; Sun, Z.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5871-5874.

⁴⁶ a) Andrus, M. B.; Song, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3761-3764; b) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079-2082.

⁴⁷ Zhao, L.; Ma, Y.; Duan, W.; He, F.; Chen, J.; Song, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5780-5783.

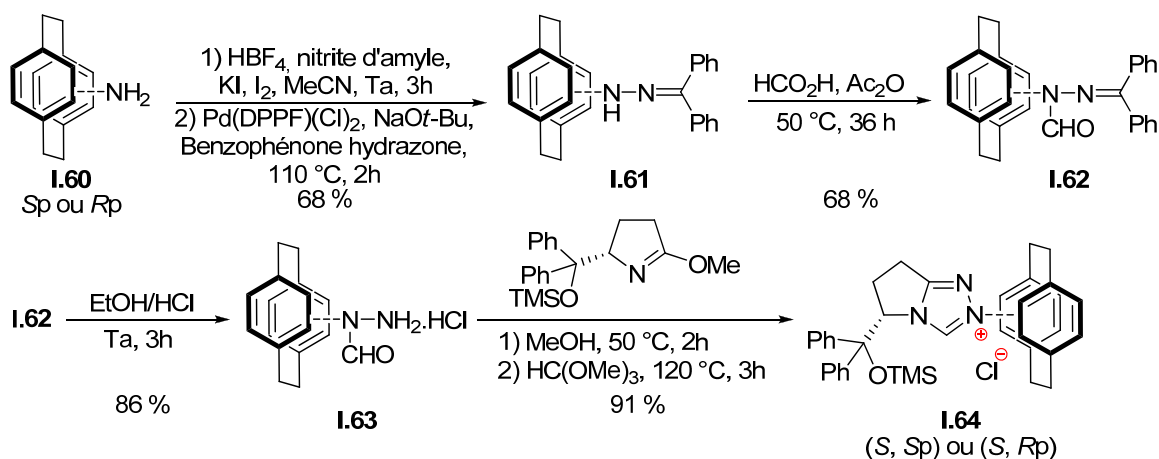


Schéma 1.31 : Synthèse du triazolium I.64

I.3. Les ligands CNHs en catalyse organométallique asymétrique

Suite à la description du premier carbène *N*-hétérocyclique libre par Arduengo en 1991¹³, des efforts considérables ont été apportés à la conception et à la valorisation de nouveaux CNHs en catalyse asymétrique. La facilité de préparation ainsi que leur stabilité importante lorsqu'ils sont associés aux métaux ont permis de faire apparaître les ligands CNHs comme une alternative très intéressante aux ligands phosphines dans les transformations métallocatalysées.⁴⁸

Fondée sur l'application réussie de phosphines chirales en catalyse asymétrique⁴⁹, l'utilisation des CNHs dans les complexes métalliques reste cependant au stade du développement malgré la quantité considérable d'efforts consacrés dans ce domaine. Néanmoins, les publications sur l'utilisation des ligands chiraux carbéniques en catalyse organométallique asymétrique n'ont cessé de croître depuis 2001. En raison de la grande richesse de ce domaine, il ne s'agira pas ici d'effectuer un état de l'art complet mais plutôt une présentation sélective de résultats obtenus en catalyse organométallique asymétrique.

I.3.1. Réaction de métathèse asymétrique

La réaction de métathèse des oléfines est considérée comme l'une des réactions les plus importantes pour la création de doubles liaisons C-C depuis sa découverte et la proposition de mécanisme effectuée par l'équipe de Chauvin en 1971.⁵⁰ La version asymétrique, initialement décrite par Grubbs⁵¹, a permis le développement de nombreux ligands chiraux dont les

⁴⁸ Wang, F.; Liu, L.; Wang, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 804-853.

⁴⁹ Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3070.

⁵⁰ Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.

⁵¹ a) Fujimura, O.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499-2500; b) Fujimura, O.; de la Mata, F. J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1996**, *15*, 1865-1871.

carbènes N-hétérocycliques. Quelques exemples de CNHs chiraux utilisés en tant que ligand du ruthénium seront décrits dans les prochains paragraphes.

I.3.1.1. Désymétrisation d'oléfines par réaction de métathèse

En 2001, l'équipe de Grubbs a étudié l'utilisation des complexes **I.65a** et **I.65b** dans une réaction de désymétrisation d'oléfines par réaction de métathèse (**schéma 1.32**).³⁰ Durant cette étude, des complexes de ruthénium constitués d'un ligand de type imidazolinylidène chiral, ont été investigués.

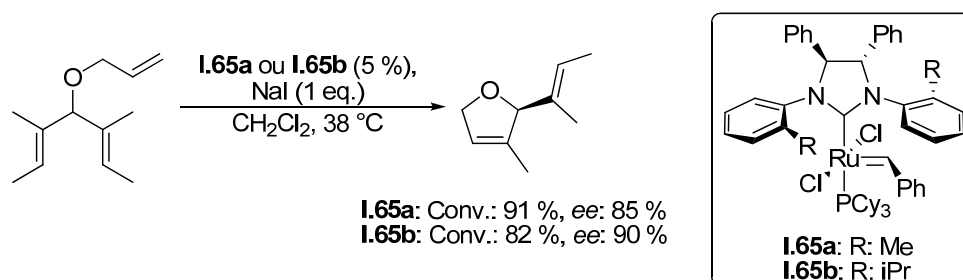


Schéma 1.32 : Désymétrisation d'oléfines par réaction de métathèse (RCM)

Dans l'exemple présenté ici, l'utilisation de ligands CNHs, porteurs d'une chiralité sur l'hétérocycle, dans la réaction de métathèse s'est avérée particulièrement efficace en termes de conversion (conv.: 91 % à 82 %) et d'induction asymétrique (*ee*: 85 à 91 %). Cependant l'utilisation de ce catalyseur de métathèse sur des trioléfines de structures différentes a fourni des résultats plus modestes (*ee*: 13 à 39 %).

I.3.1.2. Réaction AROM/CM

En 2002, l'équipe de Hoveyda a étudié l'utilisation de catalyseurs de métathèse possédant une chiralité axiale.⁴³ Le catalyseur de métathèse chiral **I.67** est obtenu par complexation du sel d'imidazolinium **I.53** avec le catalyseur de Hoveyda en présence du carbonate d'argent (Ag^{I}). Le sel d'argent permet la déprotonation simultanée de l'imidazolinium et de la fonction alcool (**schéma 1.33**).

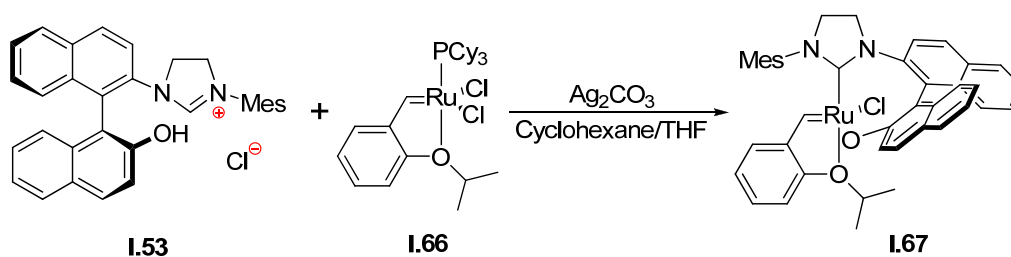


Schéma 1.33 : Préparation du catalyseur de métathèse chiral **I.67**

Ce catalyseur fut évalué dans différents types de réaction de métathèse :

- la réaction de métathèse par fermeture de cycle (RCM).
- la réaction de métathèse par ouverture de cycle asymétrique suivie d'une réaction de métathèse croisée (AROM/CM).

Aucune énantiosélectivité n'a été reportée par les auteurs pour la RCM, cependant une bonne activité catalytique a été observée (Rdt: > 97 %).

L'utilisation du complexe **I.67** dans la réaction AROM/CM a permis l'obtention d'une bonne énantiosélectivité dans les deux cas étudiés. Les ouvertures de cycle ont été réalisées sur des bicycles contraints possédant une insaturation de type norbornène, la métathèse croisée s'effectue *in situ* en présence d'une oléfine monosubstituée.

Un des deux exemples décrits par l'équipe de Hoveyda est présenté dans le **schéma 1.34**.

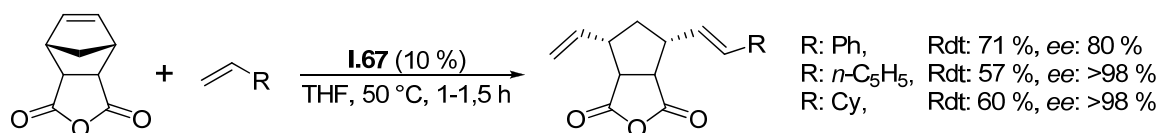


Schéma 1.34 : Réaction de AROM/CM

L'équipe de Hoveyda a constaté que la stéréochimie de la double liaison nouvellement créée était majoritairement de configuration *E* (> 98/2). Les excès énantiomériques obtenus lors de cette réaction sont excellents (*ee*: 80 à 98 %) et les rendements très convenables (Rdt: 57 à 71 %).

Il est également important de noter que le catalyseur s'avère relativement stable par rapport aux catalyseurs développés par Grubbs, l'utilisation de conditions anhydres n'est pas indispensable. Il peut être purifié par chromatographie sur gel de silice et recyclé plusieurs fois sans que son efficacité soit altérée.

Cependant l'activité catalytique du complexe chiral **I.67** s'est avérée plus faible que celle du complexe achiral **I.68**⁵² (**figure 1.10**), l'utilisation d'une température réactionnelle plus élevée est indispensable pour obtenir une conversion optimale. Dans le but d'améliorer l'efficacité des ligands CNHs, notamment au niveau de l'activité catalytique, plusieurs évolutions ont été apportées lors de la conception.⁵³

⁵² Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

⁵³ Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502-12508.

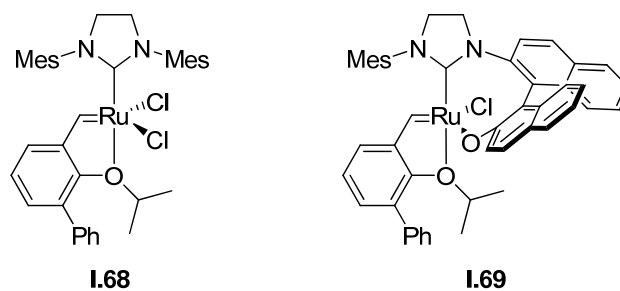


Figure 1.10 : Catalyseurs de métathèses développés par Hoveyda

Le complexe **I.69** est respectivement 130 fois plus actif que le complexe **I.67** sur la réaction AROM/CM présentée par le schéma 1.34. Cependant, malgré une activité catalytique plus importante, ce catalyseur n'a pas conduit à l'obtention de meilleurs résultats en termes d'induction asymétrique (*ee*: 74 %).

I.3.2. Réaction d'hydrogénation asymétrique

En 2004 l'équipe de Helmchen a étudié l'utilisation d'un complexe métallique formé à partir d'un sel d'imidazolium **I.70** porteur d'une chiralité sur l'hétérocycle (schéma 1.35).⁵⁴

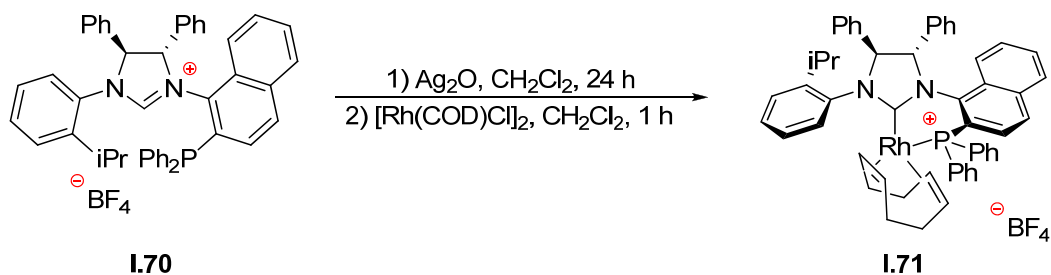


Schéma 1.35 : Formation du complexe **I.71**

Ce complexe, formé à partir de l'imidazolium **I.71** a été évalué dans une réaction d'hydrogénation asymétrique sur les alcènes **I.72**, **I.73** et **I.74**.

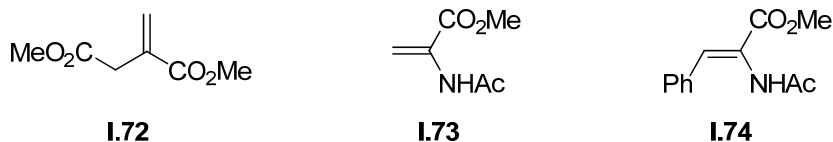


Figure 1.11 : Les différents substrats étudiés lors de la réaction d'hydrogénation asymétrique

Les meilleurs résultats obtenus pour chaque substrat sont regroupés dans le tableau 1.1.

⁵⁴ Bappert, E.; Helmchen, G. *Synlett* **2004**, 1789-1793.

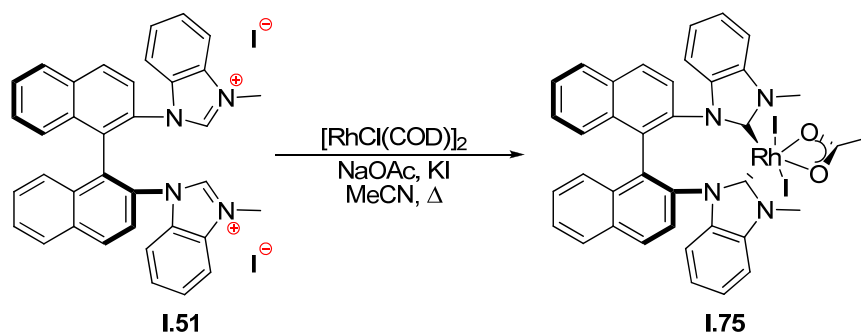
| Entrée | I.71 (%) | Substrat | Pression (Bar) | T (°C) | Solvant | Rdt (%) | <i>ee</i> (%) |
|--------|-----------------|-----------------|----------------|--------|--------------------------------------|---------|-----------------|
| 1 | 0,1 | I.72 | 30 | 25 | CH ₂ Cl ₂ | 100 | 98 (<i>R</i>) |
| 2 | 1 | I.73 | 50 | 70 | Cl(CH ₂) ₂ Cl | 99 | 99 (<i>S</i>) |
| 3 | 1 | I.74 | 50 | 70 | Cl(CH ₂) ₂ Cl | 97 | 97 (<i>S</i>) |

Tableau 1.1 : Hydrogénation asymétrique

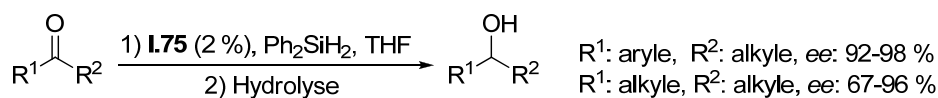
Après optimisation des conditions opératoires, l'utilisation du complexe **I.71** a permis l'obtention de très bons résultats en termes de rendement (Rdt: 97 à 100 %) et d'énantiosélectivité (*ee*: 97 à 99 %) pour les trois substrats étudiés.

I.3.3. Réaction d'hydrosilylation asymétrique

En 2003, l'équipe de Shi a étudié l'utilisation du complexe **I.74** formé à partir d'un sel d'imidazolium à chiralité axiale **I.51** en catalyse organométallique (**schéma 1.36**).


Schéma 1.36 : Préparation du complexe **I.74**

Le complexe **I.75**, construit à partir de la procédure développée par Crabtree, a été évalué dans une réaction d'hydrosilylation asymétrique de cétones (**schéma 1.37**).⁵⁵


Schéma 1.37 : Hydrosilylation asymétrique de cétones

L'utilisation de ce complexe dans la réaction d'hydrosilylation a permis, après hydrolyse, l'obtention des alcools secondaires avec une très bonne énantiosélectivité (*ee*: 67 à 98 %).

⁵⁵ Albrecht, M.; Crabtree, R. H.; Mata, J.; Peris, E. *Chem. Commun.* **2002**, 32-33.

En 2004, l'équipe de Bellemin-Laponnaz a souhaité étudier l'utilisation d'un complexe de rhodium formé à partir d'un sel d'imidazolium bidentate dans une réaction d'hydrosilylation (**schéma 1.38**).⁵⁶

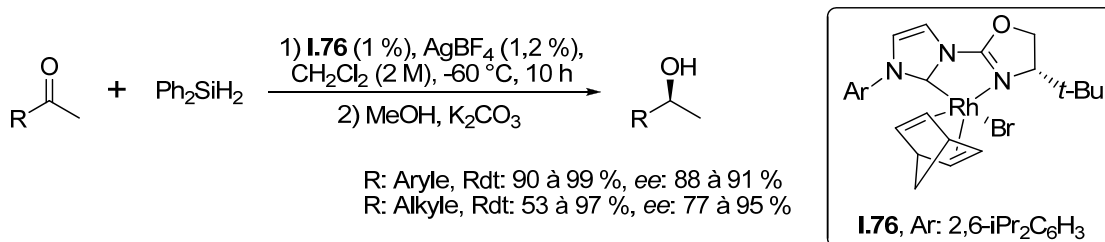


Schéma 1.38 : Réaction d'hydrosilylation asymétrique

L'utilisation d'un carbène *N*-hétérocyclique comme ligand chiral du rhodium a fourni des résultats très intéressants en termes d'énantiosélectivité (*ee*: 77 à 95 %) et de rendement (Rdt: 53 à 99 %).

I.3.4. Réactions d'addition conjuguée

I.3.4.1. Réaction d'addition conjuguée catalysée au rhodium

En 2003, l'équipe de Andrus a proposé l'utilisation de complexes de rhodium conçus autour de ligands imidazolinylidènes à chiralité planaire dans une réaction d'addition conjuguée asymétrique d'acides boroniques (**Schéma 1.39**).⁴⁵

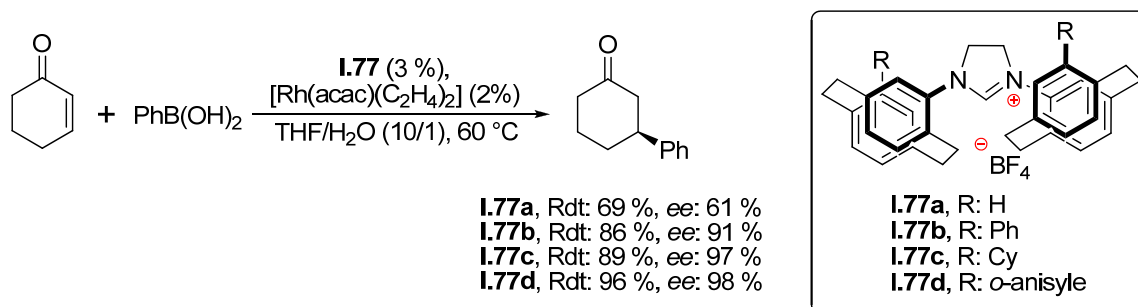


Schéma 1.39 : Addition conjuguée d'acides boroniques sur la cyclohexénone catalysée au rhodium

Les ligands **I.77** ont montré une très grande efficacité en termes de rendements et d'excès énantiomériques. Le complexe de rhodium préparé à partir de l'imidazolinylidène **I.77d** a permis l'obtention des meilleurs résultats (rendement et sélectivité) et a été utilisé comme ligand modèle dans l'étude présentée par le schéma **1.40**.

⁵⁶ Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014-1017.

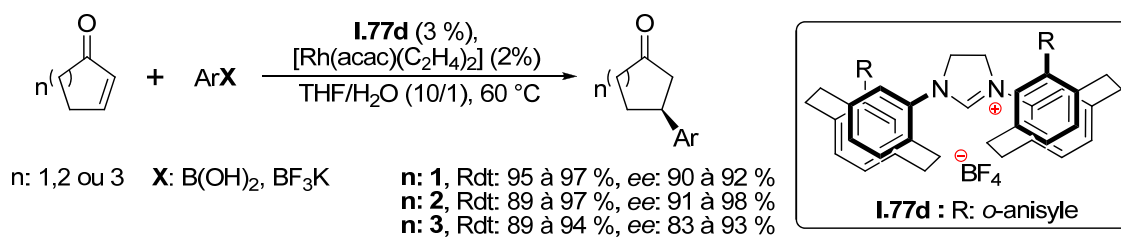


Schéma 1.40 : Addition conjuguée d'acides boroniques catalysée au rhodium

Le complexe formé à partir du ligand **I.77d** s'est révélé très performant sur les cétones cycliques α,β -insaturées. Divers groupements aromatiques ont été introduits à l'aide de cette méthodologie avec des rendements (89 à 97 %) et des énantiosélectivités (83 à 98 %) très intéressants.

I.3.4.2. Réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre

Les sels de triazolium sont principalement utilisés en organocatalyse, cependant l'équipe de Ma a souhaité étudier le carbène à chiralité planaire généré à partir du sel **I.64** en catalyse organométallique asymétrique.⁴⁷

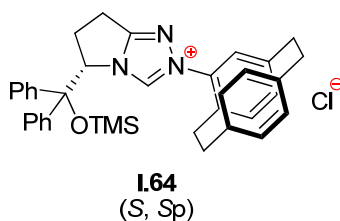


Figure 1.12 : Triazolium à chiralité planaire **I.64**

Le carbène a été utilisé en tant que ligand chiral du cuivre (Cu^I) dans une réaction d'addition conjuguée d'organoboranes sur des accepteurs de Mickaël (**schéma 1.41**).

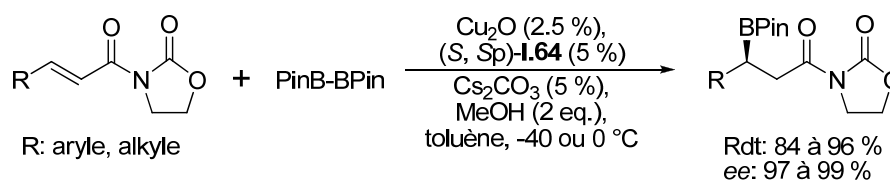


Schéma 1.41 : Addition conjuguée d'organoboranes sur des accepteurs de Mickaël

L'utilisation de ce carbène en tant que ligand s'est révélée particulièrement efficace dans cette réaction, de nombreux alkylboronates ont été obtenus avec de bons rendements (Rdt: 84 à 96 %) et avec une excellente sélectivité (ee : 97 à 99 %)

I.3.5. Réaction d' α -arylation asymétrique d'amides

En 2001, l'équipe de Hartwig a proposé l'utilisation, en catalyse organométallique, de ligands imidazolinylidènes issus des sels d'imidazolium **I.10** et **I.12** (figure 1.13).²⁹

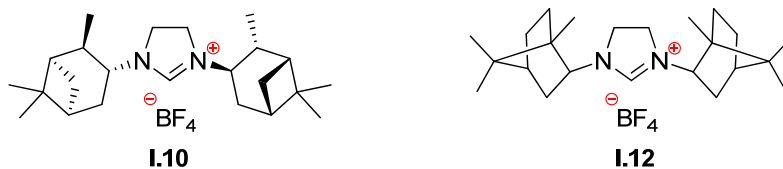


Figure 1.13 : Sels d'imidazolium **I.10** et **I.12** développés par Hartwig

Les carbènes N-hétérocycliques générés à partir de ces deux sels ont été évalués comme ligands chiraux du palladium dans la synthèse asymétrique d'oxindoles par réaction d' α -arylation d'amides. Les meilleurs résultats obtenus lors de cette étude sont présentés sur le schéma 1.42.

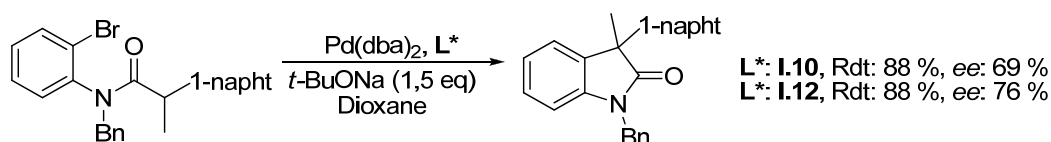


Schéma 1.42 : Synthèse d'oxindoles par réaction d' α -arylation asymétrique d'amides

Des résultats très intéressants en termes de rendement et d'énantiosélectivité ont été observés sur ce substrat. Lors de cette comparaison, les ligands CNHs chiraux se sont avérés plus performant en termes d'énantiosélectivité par rapport aux meilleures phosphines chirales étudiées dans cette réaction (figure 1.14).

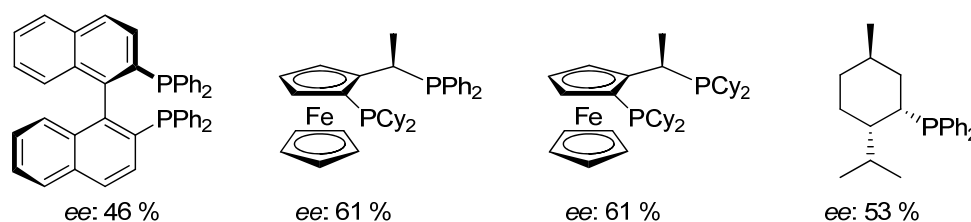


Figure 1.14 : Principales phosphines utilisées par Hartwig

I.3.6. Réaction de substitution allylique asymétrique

En 2013, l'équipe de Mauduit a souhaité étudier l'utilisation d'un ligand CNH bidentate en catalyse organométallique asymétrique.⁵⁷ Ce ligand imidazolium, constitué d'un bras de type hydroxyalkyle, a été évalué dans une réaction de substitution allylique asymétrique catalysée au cuivre (schéma 1.43).

⁵⁷ Magrez, M.; Le Guen, Y.; Baslé, O.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1199-1203.

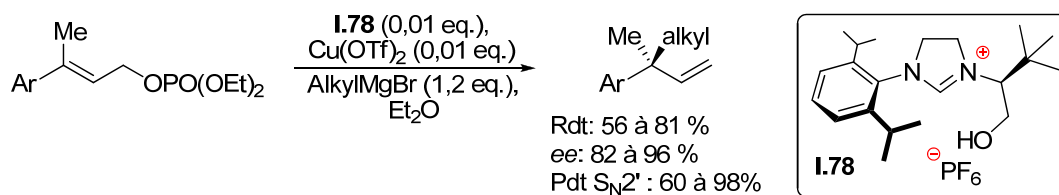


Schéma 1.43 : Réaction de substitution allylique asymétrique

L'utilisation du ligand **I.78** a permis l'obtention de résultats très intéressants sur des phosphonates allyliques en termes de rendement (Rdt: 56 à 81 %) et d'énantiosélectivité (*ee*:82 à 96 %). Dans ces conditions le produit de γ -alkylation est majoritairement obtenu (60 à 98 %).

I.3.7. Bilan

Différentes utilisations de carbènes *N*-hétérocycliques en catalyse organométallique ont été présentées dans les paragraphes précédents. Ces exemples ont permis de mettre en évidence le potentiel de ce type de composés en tant que ligands de métaux de transitions.

Cependant, dans certains cas, l'utilisation de carbènes *N*-hétérocycliques n'a pas conduit aux résultats escomptés :

- Par exemple, les complexes organométalliques formés à partir des ligands **I.3b** et **I.5**, trop flexibles, ont conduit à l'obtention de faibles excès énantiomériques pour des réactions d'hydrosilylation (schéma 1.44).^{24,26}

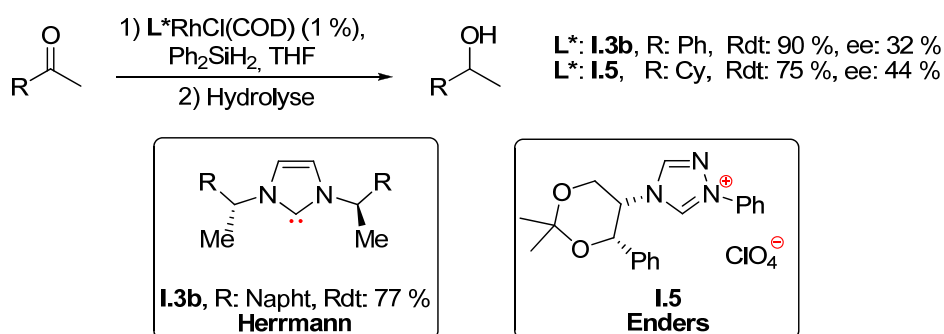


Schéma 1.44 : Hydrosilylation asymétrique

- Par ailleurs, de nombreuses réactions catalysées par des complexes [CNH-Métal] achiraux ont été décrites dans la littérature. Certaines réactions ont été transposées avec succès en version asymétrique, néanmoins une partie d'entre-elles ne possèdent actuellement pas d'équivalent en version asymétrique. On peut notamment citer le couplage de Suzuki-Miyaura dont la version achirale développée autour de complexes [Palladium-CNH] s'est

révélée particulièrement efficace.⁵⁸ Ces complexes ont notamment permis la synthèse de biaryles tétra *ortho*-substitués à partir de bromures ou chlorures d'aryle et d'acides boroniques (schéma 1.45).

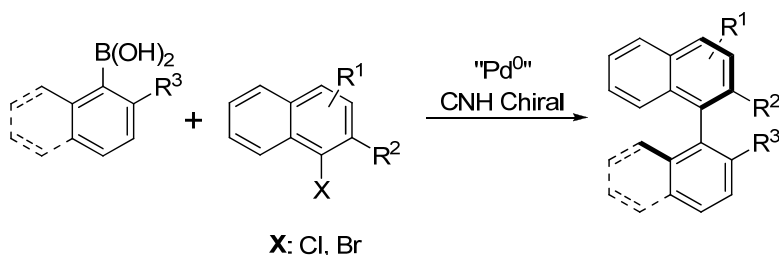


Schéma 1.45 : Couplage de Suzuki-Miyaura

On peut également envisager l'utilisation de CNHs dans la réaction de couplage oxydant énantiosélectif de dérivés naphtyles catalysé au cuivre.⁵⁹ Cette réaction représente une alternative élégante au couplage de Suzuki atroposélectif (schéma 1.46).^{60,61}

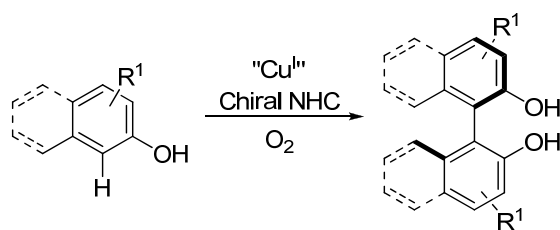


Schéma 1.46 : Couplage oxydant énantiosélectif catalysé au cuivre (Cu^I)

A notre connaissance, cette réaction nécessite toujours d'être améliorée afin de permettre le développement de nouveaux systèmes catalytiques efficaces. On peut supposer que l'utilisation de CNHs chiraux pourrait représenter une solution intéressante et innovante.

Le développement de ces deux réactions est potentiellement très intéressant pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique comme par exemple le gossypol ou encore la vancomycine (figure 1.15).

⁵⁸ Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440-1449.

⁵⁹ Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J. G.; Vinas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074-4086.

⁶⁰ Wang, H. *Chirality* **2010**, *22*, 827-837.

⁶¹ Kozlowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193-3207.

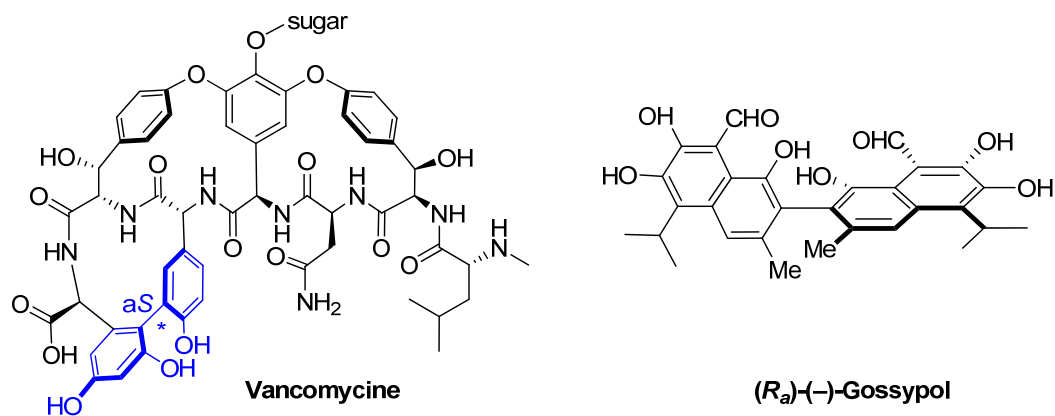


Figure 1.15 : Molécules biologiquement actives possédant un motif biarylique chiral

Bien que l'importance des CNHs en tant que ligands d'un métal de transition soit aujourd'hui indéniable, de nouveaux ligands CNHs chiraux doivent être développés afin d'être évalués dans de nouvelles applications ou encore dans l'optique d'améliorer les résultats existants.

I.4. Les CNHs en organocatalyse asymétrique

Depuis les premiers résultats significatifs obtenus au tournant des années 2000 sur la réaction de condensation benzoïne, puis de la réaction de Stetter, un engouement s'est créé sur l'utilisation de CNH en organocatalyse, en particulier du fait de leur réactivité particulière (effet Umpolung principalement). Un grand nombre de nouvelles réactions ont depuis été mises au point, particulièrement en version asymétrique, et, régulièrement des revues font le point sur ces avancées.^{22,62} Dans le cadre de cette partie, nous nous limiterons ici à montrer le potentiel grandissant des CNHs en organocatalyse, qui sera illustré par la description des réactions les plus significatives.

Parmi tous les CNHs cycliques et acycliques connus, il est à préciser que les hétérocycles précurseurs de carbènes les plus utilisés en organocatalyse sont les sels de thiazolium, de triazolium et d'imidazolium, et les résultats les plus significatifs en catalyse asymétrique ont été obtenus à partir de sels de triazolium.

I.4.1. Réaction de condensation Benzoïne

La réaction benzoïne, ou réaction de dimérisation d'aldéhydes aromatiques pour conduire à des α -hydroxycétones, est connue depuis 1832.⁶³ Le mécanisme de cette réaction, utilisant une quantité catalytique d'ions cyanures, a été proposé dès 1903. En 1943, Ugai a montré

⁶² a) Moore, J. L.; Rovis, T. *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 77-144; b) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511-3522; Izquierdo, J.; Hutson, G. E.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686-11698.

⁶³ Wohler, F.; Liebig, J. *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249-282.

qu'un sel de thiazolium naturel, la thiamine, était capable d'effectuer la réaction.⁶⁴ Par la suite, Breslow a proposé un mécanisme faisant intervenir la déprotonation de l'ion thiazolium en un intermédiaire carbène, bien que celui-ci soit initialement dessiné comme un zwitterion (**schéma 1.47**).¹⁵

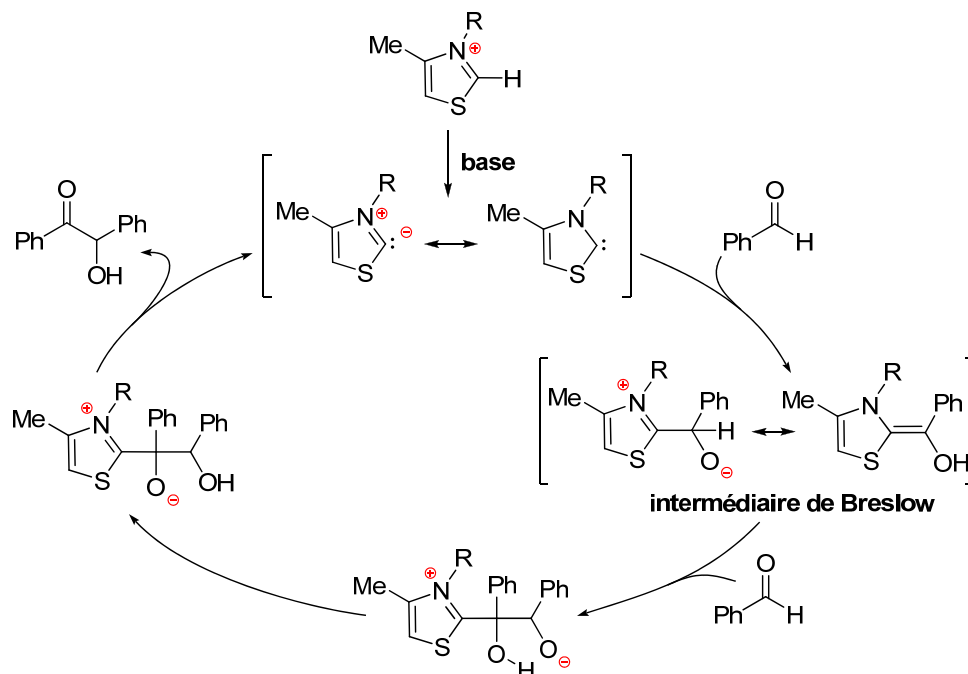


Schéma 1.47 : Mécanisme réactionnel proposé par Breslow

La première étape du mécanisme est la formation du carbène après déprotonation de l'ion thiazolium par la base utilisée. Ce carbène, nucléophile, réagit avec l'aldéhyde pour conduire à une espèce zwitterionique qui se réarrange par prototropie en un intermédiaire énaminol (intermédiaire de Breslow), dont le carbone de l'aldéhyde est devenu nucléophile. Celui-ci réagit avec une autre molécule d'aldéhyde. L'intermédiaire obtenu élimine la benzoïne pour régénérer le carbène.

Depuis cette date, l'application de cette réaction en version asymétrique a été tentée, avec des sels de thiazolium,^{65,66} et depuis 1996 des sels de triazolium,^{26,28,67} ces derniers présentant l'avantage d'avoir une structure plus facilement modulable (**schéma 1.48**).

⁶⁴ Ugai, T.; Tanaka, S.; Dokawa, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296-300 (*Chem. Abstr.* **1951**, *45*, 5148).

⁶⁵ Sheehan, J.; Hunneman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666-3667.

⁶⁶ Sheehan, J.; Hara, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196-1199.

⁶⁷ Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743-1745.

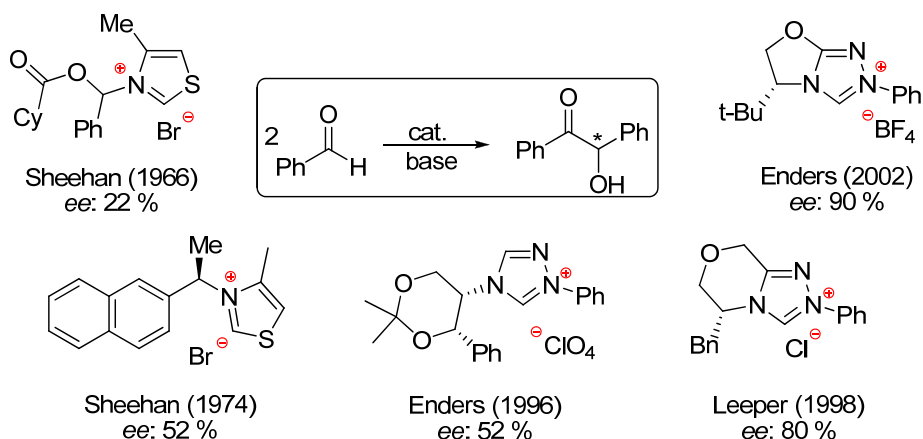


Schéma 1.48 : Réaction de condensation benzoïne asymétrique

Bien que plus intéressante d'un point de vue synthétique, la formation d' α -hydroxycétone (cross-benzoïne) à partir de deux aldéhydes différents pose des problèmes de sélectivité. Ce problème a été partiellement résolu de façon intramoléculaire par l'utilisation de cétoaldéhydes, comme le montre l'exemple ci-dessous (schéma 1.49).⁶⁸ Cette sélectivité s'explique par l'attaque préférentielle du carbène sur l'aldéhyde aromatique.

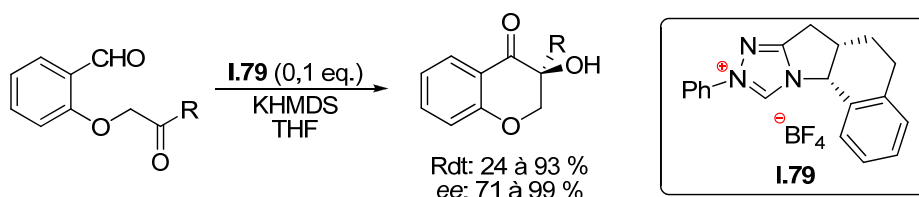


Schéma 1.49 : Réaction de cross-benzoïne intramoléculaire

I.4.2. Réaction de Stetter

La réaction de Stetter est l'acylation nucléophile sur un accepteur de Michael. La version asymétrique de cette réaction a d'abord été maîtrisée de façon intramoléculaire. En version intermoléculaire elle conduit à de très faibles rendements en version intermoléculaire, du fait de la formation très compétitive de benzoïnes par autocondensation de l'aldéhyde. De très bons rendements et excès énantiomériques sont obtenus avec des énones ou des esters α,β -insaturés comme accepteurs de Michael, comme le montre le schéma 1.50.⁶⁹ Cependant, une charge catalytique assez importante doit être utilisée.

⁶⁸ Enders, D.; Niemeier, O. *Synlett* **2006**, 15, 2431-2434.

⁶⁹ Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10298-10299.

Chapitre I : Les carbènes N-hétérocycliques

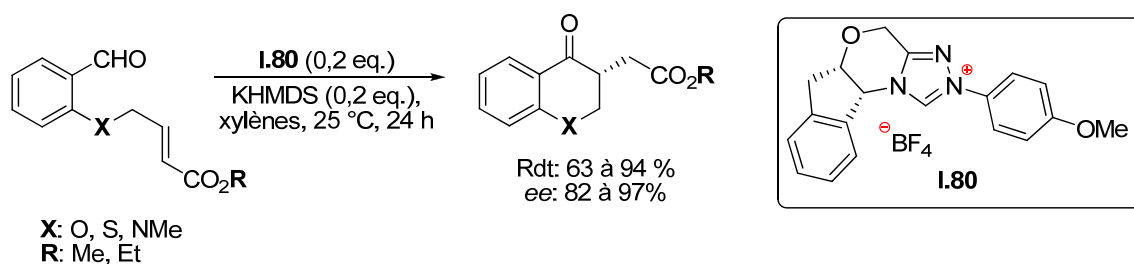


Schéma 1.50 : Réaction de Stetter asymétrique effectuée par l'équipe de Rovis

Le mécanisme de cette réaction est proche de la réaction benzoïne, du fait que le même intermédiaire énaminol est généré, et utilisé comme espèce nucléophile. Le schéma **1.51** montre le cycle catalytique utilisant un sel de triazolium énantioselectif.⁷⁰

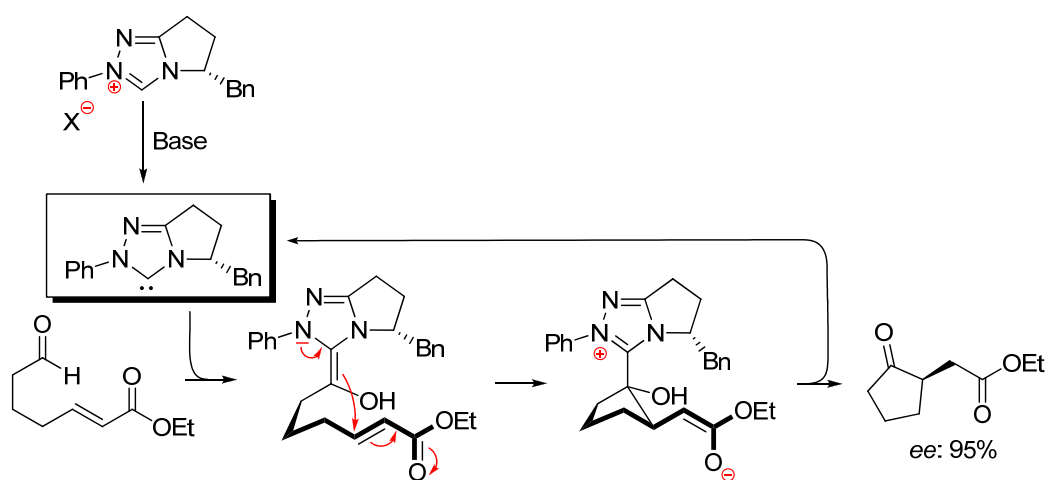


Schéma 1.51 : Mécanisme réactionnel de la réaction de Stetter proposé par Rovis

Des centres quaternaires peuvent aussi être obtenus comme le montrent les deux exemples ci-dessous (**schéma 1.52**).⁷¹

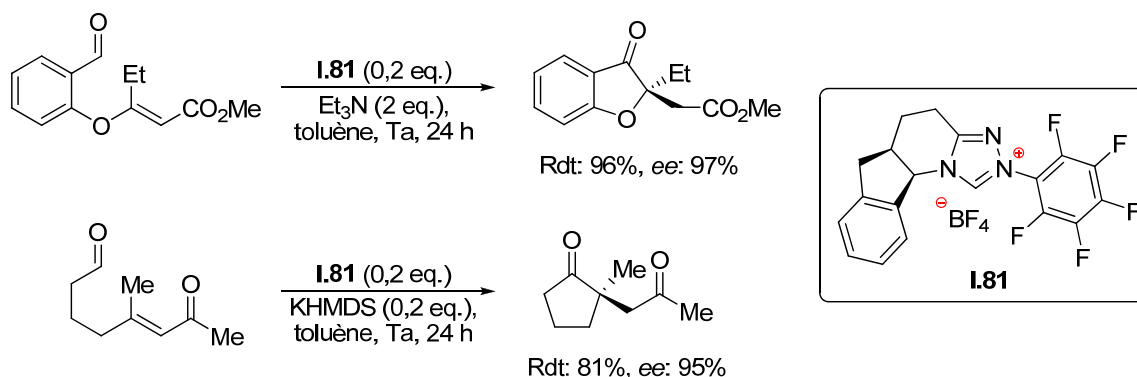


Schéma 1.52 : Résultats obtenus par l'équipe de Rovis

⁷⁰ Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284-6289.

⁷¹ Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876-8877.

La réaction de Stetter intermoléculaire asymétrique ne s'est développée qu'à partir de 2008, lorsque l'équipe d'Enders a montré que des aldéhydes aromatiques pouvaient réagir avec des chalcones. Parmi la variété de catalyseurs testés, seuls les sels de triazolium possédant un groupement non aromatique sur l'azote, tel que **I.82**, conduisaient au produit désiré (**schéma 1.53**).⁷² L'étude du mécanisme a montré que dans un premier temps, l'aldéhyde était rapidement converti en benzoïne. Cette réaction étant réversible, l'intermédiaire de Breslow pouvait être régénéré, et effectuer une addition conjuguée irréversible sur une chalcone, consommant progressivement la benzoïne.

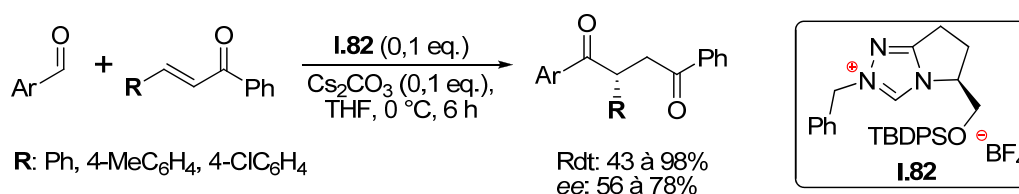


Schéma 1.53 : Réaction de Stetter intermoléculaire

Depuis cette date, d'autres accepteurs de Michael ont été utilisés avec succès, comme les nitrooléfines,⁷³ ou des alkylidène malonates.⁷⁴ L'emploi de *N*-Acylaminoacrylates est particulièrement intéressant car il conduit à la synthèse énantiosélective d'acides aminés fonctionnalisés (**schéma 1.54**).⁷⁵ Ici, seul le sel de triazolium **I.83** a été employé dans l'étude, et *t*-BuOK s'est révélé être la base de choix.

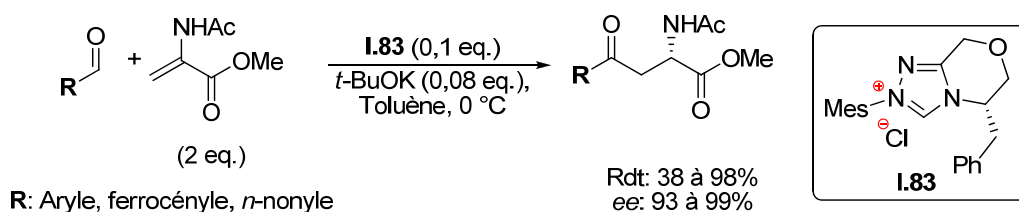


Schéma 1.54 : Synthèse énantiosélective de dérivés d'acides aminés fonctionnalisés

Récemment, des acrylates ont pu être utilisés avec succès comme partenaires dans la réaction de Stetter asymétrique. Curieusement, le sel de triazolium **I.83**, utilisé précédemment, ne donne pas de produit, et seuls les sels de triazolium possédant un substituant 2,6-diméthoxyphényle (tel que **I.84**) conduisent au produit désiré avec un bon rendement et une excellente énantiosélectivité (**schéma 1.55**).⁷⁶

⁷² Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3989-3991.

⁷³ DiRocco, D. A.; Oberg, K. M.; Dalton, D. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872-10874.

⁷⁴ Enders, D.; Han, J. *Synthesis* **2008**, 3864-3868.

⁷⁵ Jousseume, T.; Wurz, N. E.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410-1414.

⁷⁶ Wurz, N. E.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16297-16301.

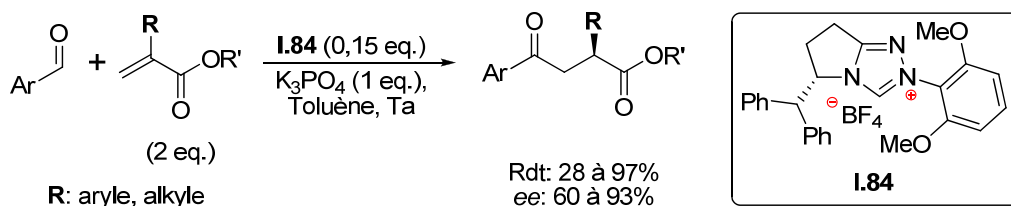
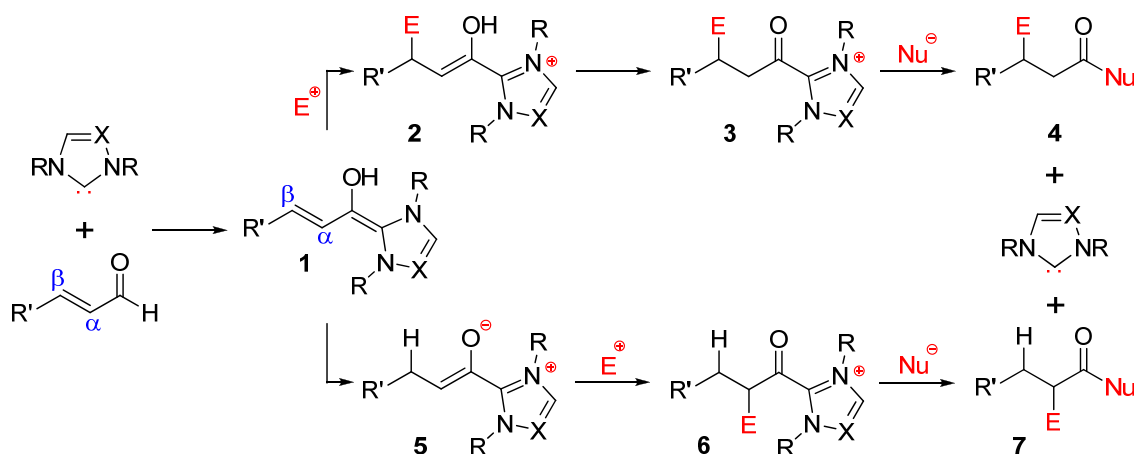


Schéma 1.55 : Réaction de Stetter intermoléculaire

1.4.3. Réactivité d'intermédiaires homoénolates

La réaction benzoïne et la réaction de Stetter font intervenir tous deux un intermédiaire anion acyle (intermédiaire de Breslow), généré à partir d'un aldéhyde aromatique ou saturé. Dans le cas de l'utilisation d'aldéhydes α,β -insaturés, un nouveau site nucléophile est possible, en position β de l'aldéhyde, conduisant à un équivalent d'ion homoénolate (**schéma 1.56**). Cette chimie, combinant les énals et les CNHs, a fait l'objet d'un grand nombre de publications et de revues,⁷⁷ du fait du grand nombre d'applications possibles.


 Schéma 1.56 : Utilisation des aldéhydes α,β -insaturés

En effet, l'intermédiaire **1** peut réagir directement avec un électrophile conduisant au composé **2** (addition en β). Après tautomérisation, un dérivé acyle activé est obtenu, qui réagit ensuite avec un nucléophile, pour conduire à la régénération du carbène et à la formation du produit **4**.

Dans d'autres conditions, l'intermédiaire **1** peut conduire à l'énolate **5** (par réarrangement ou protonation). Cet énolate peut réagir de manière classique avec un électrophile (addition en position α). L'ajout d'un nucléophile sur le composé **6** permet de régénérer le carbène, et conduit au produit **7**.

⁷⁷ a) Nair, V.; Vellalath, S.; Babu, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691-2698; b) Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Jose, A.; Sreekumar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336-5346.

Cette différence de réactivité dépend de la nature de la base utilisée, et de la nature du précurseur de carbène, comme le montre le schéma **1.57**.⁷⁸ Avec un sel d'imidazolium, l'utilisation d'une base forte (*t*-BuOK) favorise la formation de la liaison carbone-carbone, conduisant au produit d'autocondensation de l'énal **I.85** (addition en position β), tandis qu'une base faible comme *i*Pr₂NEt favorise la protonation, pour conduire à l'ester **I.86**. L'utilisation d'un sel de triazolium (générant un carbène moins nucléophile) ne permet pas d'avoir le produit **I.85** et conduit uniquement à la protonation de l'espèce homoénolate.

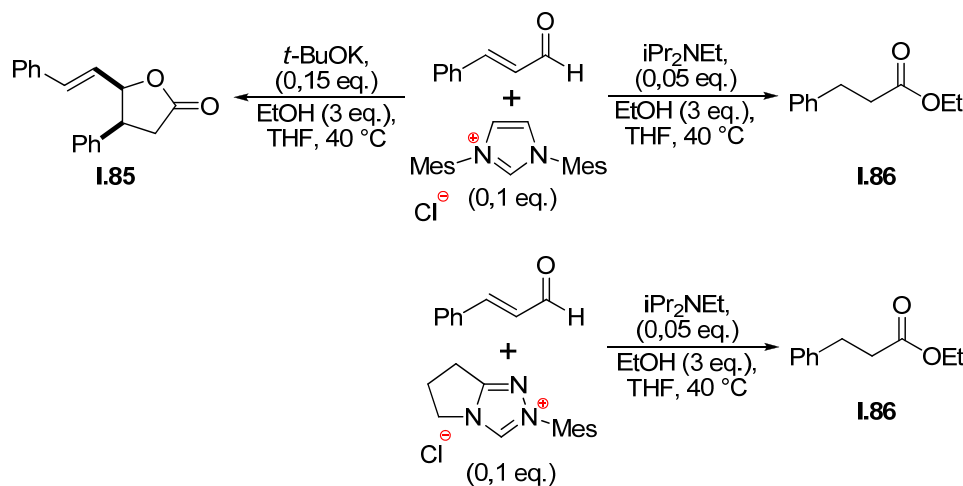


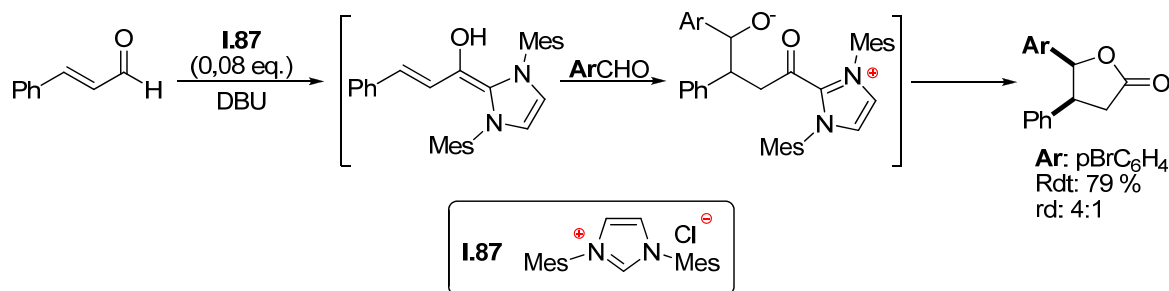
Schéma 1.57 : Influence de la base utilisée sur la réactivité

I.4.3.1. Réactivité en position β

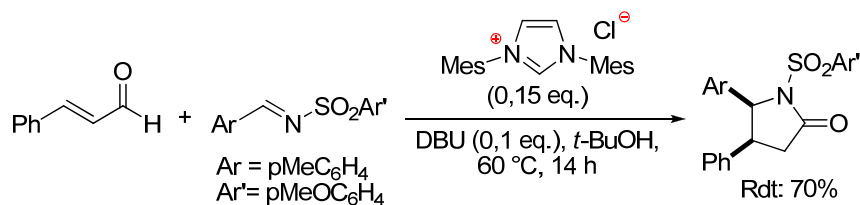
Cette réactivité est principalement observée avec des sels d'imidazolium encombrés (possédant des groupements mésityle sur l'azote), afin de bloquer la réactivité d'anion acyle, et d'éviter la formation des produits résultant de la condensation benzoïne ou de la réaction de Stetter. L'utilisation d'aldéhydes comme électrophiles permet la formation de lactones, l'aldéhyde servant d'électrophile, puis de nucléophile (schéma **1.58**).⁷⁹ Il est à noter qu'en l'absence d'aldéhyde additionnel, l'énal de départ sert d'électrophile, conduisant à une lactone insaturée (produit d'autocondensation).

⁷⁸ Sohn, S. S.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3873-3876.

⁷⁹ a) Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem Int. Ed.* **2004**, 43, 6205-6208; b) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14370-14371.


 Schéma 1.58 : Réactivité de la position β

L'utilisation d'imines (pour conduire aux lactames) s'est révélée plus problématique. En effet les *N*-alkyl imines sont totalement inactives et ont conduit à la dimérisation de l'énal. Inversement, les imines activées, telles que les *N*-tosylimines, réagissent directement avec le catalyseur, inhibant toute réaction catalytique. Finalement, l'utilisation de *N*-4-méthoxybenzènesulfonylimines a permis d'effectuer la réaction désirée (schéma 1.59).⁸⁰


 Schéma 1.59 : Utilisation de la *N*-4-méthoxybenzènesulfonylimine dans la réaction de condensation

L'application en version asymétrique de la réaction de formation des lactones ou des lactames n'a pas donné lieu à des résultats encourageants.^{79a,81} Dans le cas de la formation des lactones, les sels de triazolium chiraux utilisés n'ont pas donné d'activité catalytique, tandis que le sel d'imidazolium **I.88** a donné le produit **I.89**, avec un rendement de 70%, mais avec des excès énantiomériques décevants (schéma 1.60).

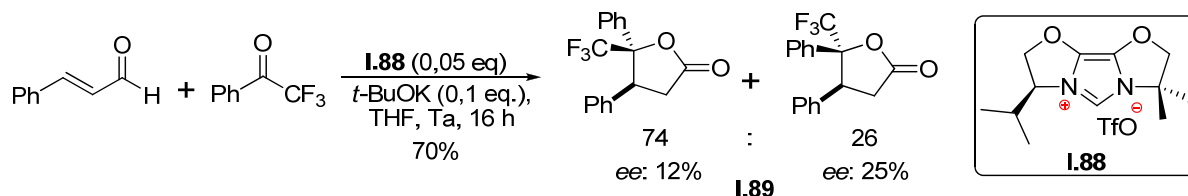


Schéma 1.60 : Synthèse de lactones

Récemment, l'addition d'un acide de Lewis chiral, à base de (*R,R*)-Taddol et de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, compatible avec les CNHs, a permis la formation de la lactone résultant de la dimérisation du cinnamaldéhyde, avec un *ee* de 60% (schéma 1.61).⁸²

⁸⁰ He, M.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131-3134.

⁸¹ Burstein, C.; Tschan, S.; Xie, X.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, *14*, 2418-2439.

⁸² Cardina-David, B.; Raup, D. E. A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345-5347.

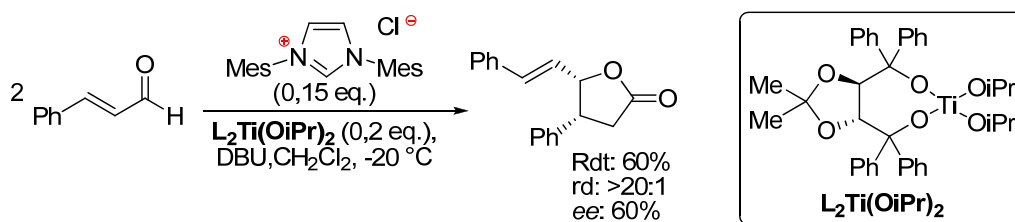


Schéma 1.61 : Formation de lactone par dimérisation du cinnamaldéhyde

Par ailleurs, l'utilisation d'énals et de chalcones conduit à la formation de cyclopentènes. Ce résultat surprenant a été découvert pour la première fois avec des sels d'imidazolium,⁸³ puis a été effectué en version asymétrique à partir de sels de triazolium.⁸⁴ Le mécanisme de cette réaction a fait l'objet de controverses,⁸⁵ mais il semble établi maintenant que le cyclopentène dérive d'un intermédiaire β -lactone qui subit une décarboxylation spontanée (**schéma 1.62**).

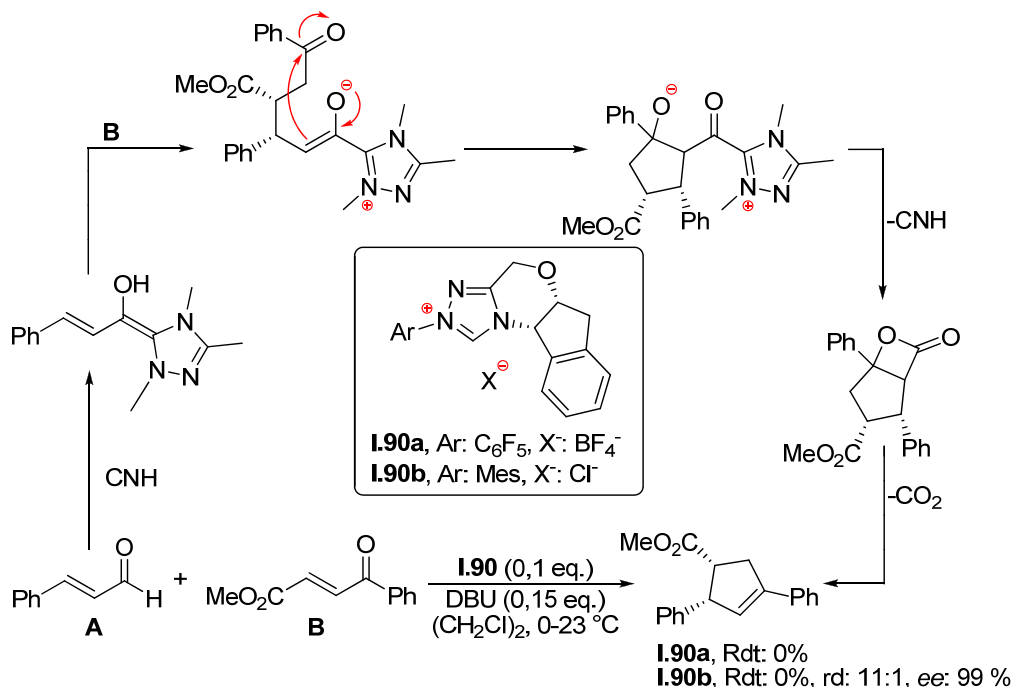


Schéma 1.62 : Synthèse de cyclopentène

I.4.3.2. Réactivité en position α

La réactivité en position α est particulièrement bien observée avec des sels de triazolium en présence d'une base faible. Par exemple, l'utilisation d'imines α,β -insaturées permet la formation de lactames insaturés selon une réaction similaire à la réaction de Diels-Alder

⁸³ Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736-8737.

⁸⁴ Chiang, P.-C.; Kaobamrung, J.; Bode, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520-3521.

⁸⁵ a) Verma, P.; Patni, P. A.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5606-5613; b) Wadamoto, M.; Philips, E. M.; Reynolds, T. E.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10098-10099.

(schéma 1.63).⁸⁶ L'utilisation du triazolium **I.91** permet d'obtenir les composés avec d'excellents excès énantiomériques (>97% *ee*), par contre, les sels d'imidazolium sont totalement inefficaces (faible rendement).

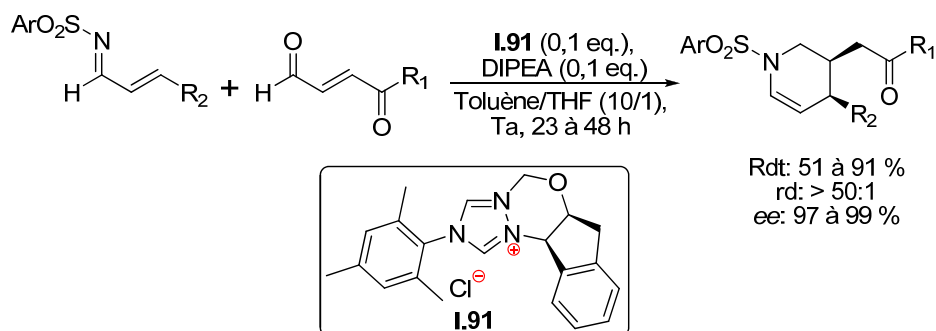


Schéma 1.63 : Réaction de Diels-Alder asymétrique

I.4.4. Bilan

Comme les exemples précédents l'ont montré, les CNH sont devenus des outils performants en synthèse organique. Contrairement à d'autres familles d'organocatalyseurs, les CNH ont une réactivité tout à fait originale de type Umpolung, conduisant souvent à des réactions non possibles avec d'autres catalyseurs, même organométalliques.

Cependant, le domaine d'application de ces réactions est parfois assez limité, la diversité structurale pouvant se limiter à des dérivés aromatiques. De plus, dans de nombreuses réactions catalytiques, la quantité de sel de triazolium peut être assez importante (supérieure à 10 %), ce qui limite son application à grande échelle. Par ailleurs, il est souvent nécessaire d'optimiser le bon couple sel d'azolium/base en fonction de la réaction utilisée. Par exemple, la substitution de l'azote en position 1 des sels de triazolium a souvent des effets importants sur la réactivité et l'énantiosélectivité.

Quelques règles plus ou moins empiriques ont été établies, permettant de choisir le meilleur groupement.^{87,88} Comparé au groupement phényle, le groupement pentafluorophényle (électroattracteur) permet de favoriser la formation du carbène, et est efficace dans les réactions de Stetter (schéma 1.64). Inversement, le groupement mésityle (encombrant) est plus approprié dans les conditions utilisant les énals (schéma 1.62). Les auteurs expliquent cette différence de réactivité par le fait que la formation de l'intermédiaire de Breslow est irréversible avec ce dernier type de catalyseur. Par contre, aucune étude n'a été effectuée sur

⁸⁶ He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418-8420.

⁸⁷ Rovis, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 2-7.

⁸⁸ Mahatthanachai, J.; Bode, J. W. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 192-197.

l'influence électronique des substituants sur l'azote en position 4 de l'hétérocycle, ce dernier étant toujours lié à un carbone de type sp^3 .

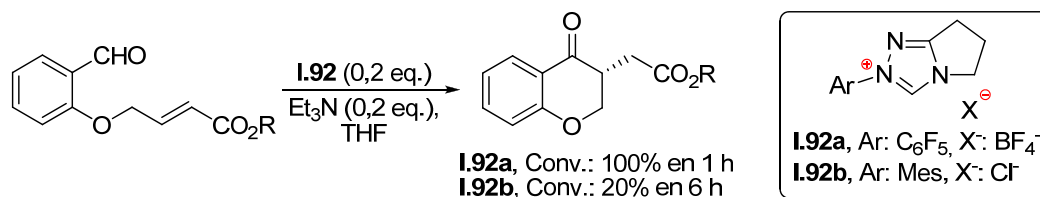


Schéma 1.64 : Influence du groupement aromatique sur la réactivité du carbène

Bien que le potentiel synthétique des CNHs en organocatalyse soit maintenant indéniable, il est nécessaire de rechercher et trouver de nouveaux précurseurs de carbènes pouvant apporter une ou plusieurs réponses à ces limitations.

I.5. Conclusion

Comme nous avons pu le voir dans ce chapitre, les carbènes *N*-hétérocycliques ont connu un essor considérable depuis leur isolation en 1991 par l'équipe de Arduengo. Ces molécules sont devenues indispensables dans de nombreux procédés asymétriques que ce soit dans le domaine de l'organocatalyse ou dans le domaine de la catalyse organométallique. Cependant, l'utilisation de ce type de composés n'est qu'au stade du développement et des solutions doivent être trouvées aux limitations observées dans ces deux domaines:

L'objectif de ce projet de thèse consistera à développer de nouvelles familles de précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité planaire qui apporteront, nous l'espérons, des solutions aux différents problèmes évoqués dans le chapitre précédent.

Le prochain chapitre sera dédié à la présentation du ferrocène et des différentes utilisations de cette famille de composés en synthèse asymétrique. Cette partie nous permettra d'apporter des précisions concernant les principaux objectifs fixés dans le cadre de ce travail de thèse.

Chapitre II - Vers la synthèse de
carbènes *N*-hétérocycliques à
chiralité planaire

II. Vers la synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité planaire

De nombreux carbènes chiraux ont été préparés ces dernières années avec un champ d'application très diversifié (cf. **chapitre I**). L'objectif principal de ce travail consiste à réaliser la préparation de nouveaux carbènes originaux basés sur une structure ferrocénique à chiralité planaire.

Dans l'optique de présenter ce travail, la première partie de ce chapitre sera dédiée à la présentation du ferrocène et de la chiralité planaire qui en découle lorsque l'un des deux cycles est substitué par deux groupements différents. La seconde partie sera consacrée à la présentation des principaux ligands et organocatalyseurs à chiralité planaire existants. Puis les principales méthodes permettant l'accès à cette famille de molécules sous forme énantiomériquement pure seront présentées. La dernière partie de ce chapitre présentera les différents objectifs de notre projet et les stratégies envisagées.

II.1. Chiralité planaire : le ferrocène, un modèle intéressant

II.1.1. Présentation

Avec la chiralité centrale, axiale ou encore hélicoïdale, la chiralité planaire est l'un des types de chiralité que l'on peut rencontrer en chimie organique. Cette chiralité relativement peu observée en chimie provient d'un arrangement spécifique de groupements hors d'un plan appelé plan chiral. Ce plan chiral est lié au reste de la molécule par des liaisons qui empêchent l'établissement d'un plan de symétrie. Le plan chiral est généralement le plan contenant le plus d'atomes. Ces molécules appartiennent généralement à la famille des alcènes cycliques de configuration *E*, des annulènes, des cyclophanes et des métallocènes (**schéma 2.1**).

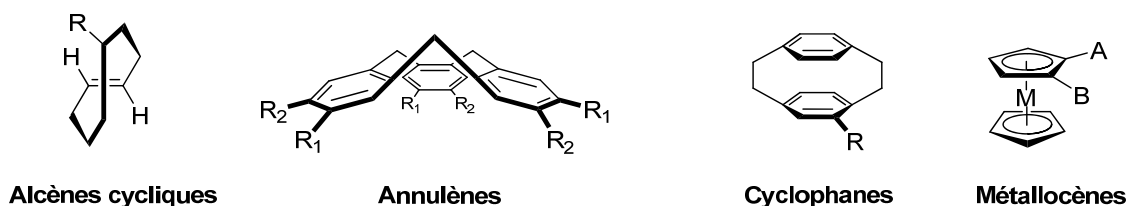


Schéma 2.1 : Les principales familles possédant une chiralité planaire

Lors de l'élaboration de notre projet, nous avons souhaité utiliser un composé de la famille des métallocènes dans le but d'introduire cette chiralité planaire, et le squelette ferrocénique a été choisi en raison de son faible coût et de sa grande stabilité.

II.1.2. Le ferrocène

La chimie du ferrocène est une chimie relativement récente puisqu'elle date du début des années 50. La découverte du ferrocène par Keally et Pauson en 1951 fut totalement accidentelle.⁸⁹ En effet le ferrocène a été obtenu après une tentative manquée de synthèse du fulvalène par réaction de Wurtz. Le fulvalène est un hydrocarbure particulier qui possède 10 électrons π et dont la préparation a fait l'objet de nombreuses études avant d'être obtenu pour la première fois en 1958. Une poudre orangée d'une grande stabilité fut donc obtenue à la place du fulvalène. Après étude de cette poudre, une structure du type $[\text{Fe}(\sigma\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$ a été proposée par Pauson (**schéma 2.2**).

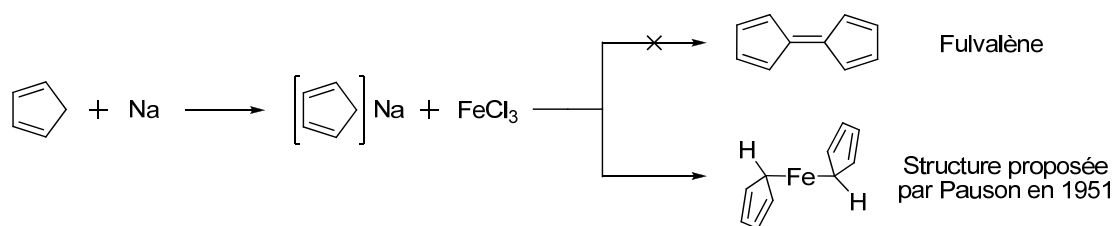


Schéma 2.2 : Synthèse fortuite du ferrocène

L'importante stabilité du composé fut directement imputée au caractère aromatique des cyclopentadiényles. Cependant dans la structure proposée, l'atome de fer qui appartient à la famille des métaux de transition formerait un complexe stable à 10 électrons de valence ce qui est en désaccord avec la règle des 18 électrons de valence, proposée par Sidgwick en 1927.

Cette règle permet d'appréhender la stabilité des complexes métalliques formés à partir des métaux de transition. En effet, Sidgwick a démontré que les métaux de transition forment des complexes très stables lorsque 18 électrons de valence sont mis en commun. Le ferrocène étant très stable vis-à-vis des conditions acido-basiques et sa simplicité à être isolé ont conduit Wilkinson et Woodward à penser que la structure proposée par Pauson était erronée. Quelques mois plus tard, une structure de type sandwich respectant la règle des 18 électrons fut proposée.⁹⁰ La structure de type sandwich fut confirmée quelques années plus tard grâce à l'analyse par diffraction des Rayons X du ferrocène.⁹¹ Dans la structure RX représentée par la figure 2.1, on peut observer que les deux cycles à cinq chaînons sont parfaitement parallèles l'un avec l'autre et englobent l'atome de fer. Dans ce complexe l'atome de fer possède un degré d'oxydation égal à +2 (Fe^{II}). L'atome de fer est donc diamagnétique, par conséquent il est possible d'effectuer les analyses RMN (¹H et ¹³C) du ferrocène et de ses dérivés.

⁸⁹ Keally, T. J.; Pauson, P. L. *Nature* **1951**, *168*, 1039-1040.

⁹⁰ Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125-2126.

⁹¹ Dunit, J.D.; Orgel, L.E.; Ritch, A. *Acta Crystallogr.* **1956**, *9*, 373-375.

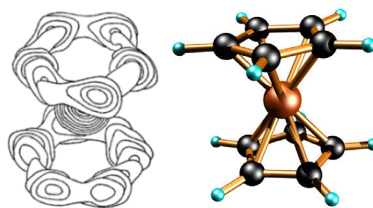


Figure 2.1 : Structure du ferrocène

Les deux cycles qui englobent l'atome de fer jouent le rôle de ligand et apportent chacun cinq électrons permettant l'obtention d'un complexe à 18 électrons de valence. Sur le schéma 2.3, on peut observer que le ferrocène peut se trouver sous deux formes conformationnelles différentes (conformation décalée et éclipsée). La barrière énergétique permettant la rotation entre le métal et le cycle est extrêmement faible (2 à 5 kcal.mol⁻¹), par conséquent la rotation s'effectue de façon très rapide en solution. Cependant à l'état solide le ferrocène adopte préférentiellement la conformation décalée. On peut également noter que la vitesse de rotation entre le cycle et le métal peut être ralentie par la présence d'un ou plusieurs groupements encombrants sur l'un des deux cycles.

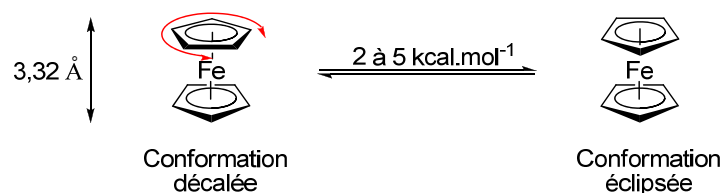


Schéma 2.3 : Les différentes conformations du ferrocène

Le ferrocène bien que très stable face aux conditions acido/basiques, peut subir des modifications en conditions oxydantes. L'atome de fer peut facilement s'oxyder conduisant au sel de ferrocénium [FeCp]⁺ en présence d'oxydants forts de type NO⁺, NO₂⁺, Cl₂... Lorsque que le cation est formé, la molécule devient inactive vis-à-vis de l'attaque de différents électrophiles. Cette absence de réactivité couplée avec la solubilité du ferrocène et du sel ferrocénium en fait un couple d'oxydoréduction idéal. Chimiquement inertes, ils peuvent servir de référence interne pour des réactions électrochimiques. Ils ont ainsi été utilisés comme couple redox dans des biocapteurs, notamment comme capteur de glucose pour les diabétiques^{92,93} et comme capteur dans la fermentation industrielle.⁹⁴

⁹² Sakakida, M.; Ichinose, K.; Uemura, T.; Uehara, M.; Kajiwara, K.; Miyata, T.; Shichiri, M.; Ishihara, K.; Nakabayashi, N. *Med. Prog. Technol.* **1995**, *21*, 91-103.

⁹³ Pandey, P.C.; Upadhyay, S.; Upadhyay, B. *Anal Biochem* **1997**, *252*, 36-142

⁹⁴ Foulds, N. C.; Lowe, C. R. *Bioessays*, **1985** *3*, 129-132.

II.1.3. La chiralité planaire

Lorsque le ferrocène possède un seul substituant, la molécule possède un plan de symétrie, par conséquent la molécule n'est pas chirale. La chiralité apparaît lorsque l'un des deux cycles à cinq chaînons est substitué par deux groupements de nature différente. Dans le cas simple où l'un des deux cycles possède des groupements A et B différents, il est possible d'obtenir deux régioisomères de position : les ferrocènes 1,2-disubstitués (**schéma 2.4**).

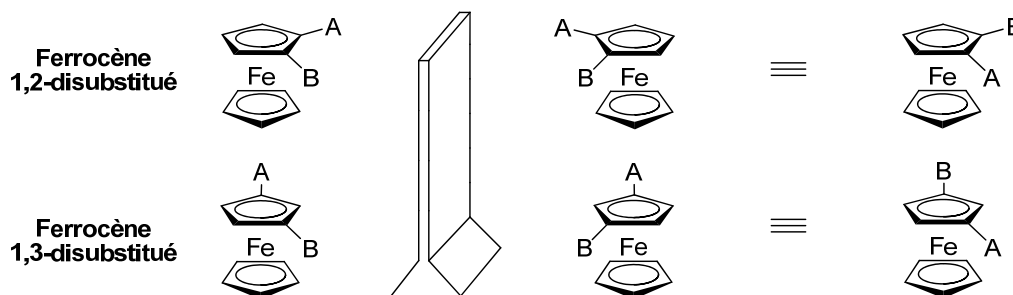


Schéma 2.4 : La chiralité planaire du ferrocène

Les composés ferrocéniques disubstitués ne sont pas superposables à leur image dans un miroir, et sont par conséquent chiraux : c'est ce que l'on appelle communément la chiralité planaire ou métallocénique.

Dans le but de définir la configuration (*R* ou *S*) de ces composés, il faut procéder en trois étapes (**schéma 2.5**) :^{95,96}

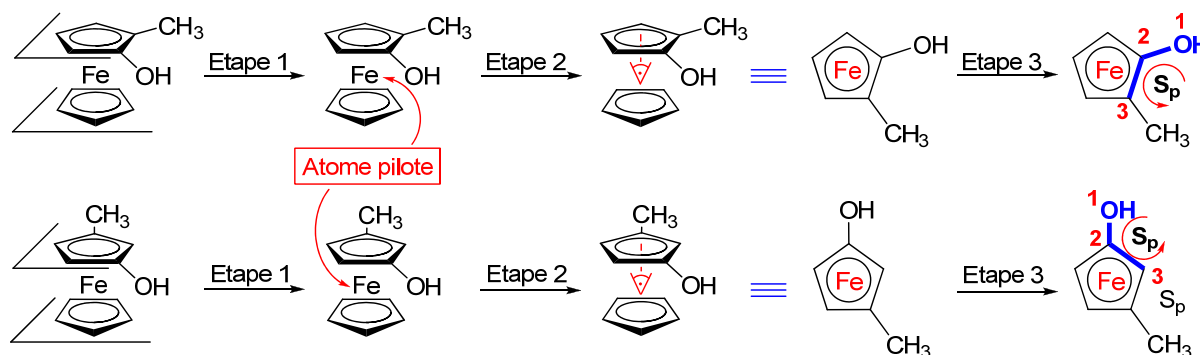


Schéma 2.5 : Chiralité planaire : attribution de la configuration

- La première étape consiste à rechercher l'atome pilote. L'atome pilote correspond au premier atome lié au plan de chiralité appartenant à un plan différent. Dans le cas des métallocènes cet atome correspond au métal, donc à l'atome de fer pour le ferrocène.

⁹⁵ Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

⁹⁶ Collet, A.; Crassous, J.; Dutasta, J-P. ; Guy, L. *Molécules chirales : stéréochimie et propriétés*; EDP Sciences, **2006**, chap 5.

- Lorsque l'atome pilote est défini, celui-ci va être utilisé comme point de vue sur le plan dont on veut définir la configuration

- Dans le cas spécifique des métallocènes l'atome de fer (atome pilote) est lié à tous les atomes du cycle aromatique. Par conséquent il suffit de trouver l'atome lié au cycle possédant le numéro atomique le plus élevé et de lui attribuer le chiffre 1. Puis on attribue les chiffres 2 et 3 en respectant la règle CIP (les numéros 2 et 3 étant systématiquement portés par un carbone ferrocénique). Lorsque les numéros sont attribués on regarde le sens de rotation en attribuant les valeurs R_p pour le sens horaire et S_p pour le sens antihoraire. La lettre en indice (p) indique que l'on décrit une configuration de type chiralité planaire.

Dans le cas d'une molécule possédant les trois types de chiralité (chiralité centrale, chiralité axiale et chiralité planaire), l'ordre de priorité suivant a été défini : chiralité centrale > chiralité axiale > chiralité planaire.

Depuis plusieurs années, la chimie des métallocènes, dont celle du ferrocène a connu un essor particulièrement exceptionnel notamment grâce à l'établissement de procédés permettant l'obtention de composés à chiralité planaire optiquement purs. De nouvelles applications sont apparues : en catalyse asymétrique en tant qu'organocatalyseur ou en tant que ligand d'un métal.

II.2. Application de la chiralité planaire en catalyse

II.2.1. Utilisation de la chiralité planaire en catalyse organométallique

Kumada et Hayashi furent les premiers chimistes à développer des ligands chiraux basés sur la structure du ferrocène à la fin des années 70.⁹⁷ Grâce au travail effectué par Ugi & coll. dans le domaine des ferrocènes chiraux énantiomériquement purs, Kumada et Hayashi ont développé une gamme de ferrocenyl phosphines chirales (**schéma 2.6**).

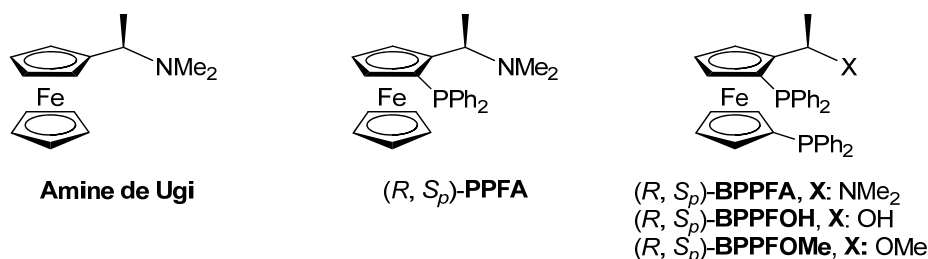


Schéma 2.6 : Premières phosphines présentant une chiralité planaire

⁹⁷ a) Hayashi, T.; Katsumura, A.; Konishi, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 425-428; b) Hayashi, T.; Kanehira, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4417-4420; c) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 7-12; d) Blaser, H-U.; Chen, W.; Camponovo, F.; Togni, A. *Ferrocenes Ligands, Materials and biomolecules*, Stepnicka Editor, J. Wiley, **2008**, chap 6, 205-235.

Les ligands de la famille du PPFA, bien que précurseurs dans le domaine des ligands à chiralité planaire ont montré très rapidement une grande efficacité catalytique sur un grand nombre de réactions en catalyse asymétrique.⁹⁸ On peut notamment citer l'exemple de l'hydrogénation asymétrique d'acides acryliques effectuée par Hayashi en 1987 (**schéma 2.7**).⁹⁹ Cette réaction catalysée au rhodium a permis la préparation de plusieurs acides chiraux avec de très bons excès énantiomériques.

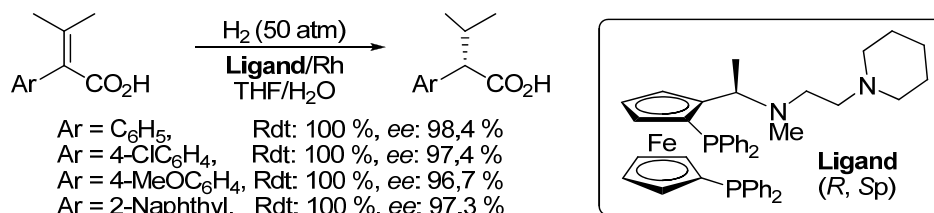


Schéma 2.7 : Hydrogénation d'acides acryliques

Suite à ces travaux, de nombreux développements ont été menés dans ce domaine conduisant à la synthèse de nombreuses ferrocénylphosphines chirales.

A la fin des années 80, L'équipe de Togni a envisagé l'introduction d'une seconde fonction phosphine sur le ligand en développant la famille des ligands Josiphos (**figure 2.2**).^{100,101} La présence de cette deuxième fonction a permis d'améliorer l'efficacité de cette catégorie de ligands en synthèse asymétrique.

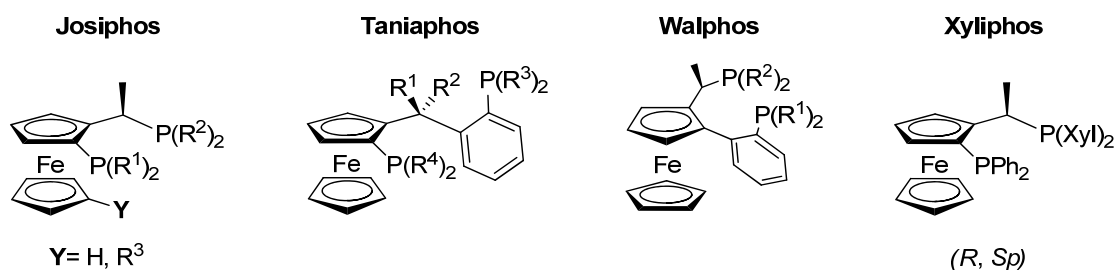


Figure 2.2 : Ligands appartenant à la famille des Josiphos

Grâce à la large gamme de phosphines existantes, il est possible de préparer une grande variété de ligands avec des propriétés électroniques et un encombrement stérique spécifiques.

En raison de leur efficacité dans un grand nombre de réactions les ligands Josiphos sont devenus des ligands très utilisés en catalyse asymétrique en complément des ligands à

⁹⁸ Hayashi, T.; Kawamura, N.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5969-5972.

⁹⁹ Hayashi, T.; Kawamura, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7876-7878.

¹⁰⁰ Togni, A.; Spindler, F.; Zanetti, N.; Tijani, A. EP0564406-A1, **1993**.

¹⁰¹ Blaser, H-U.; Brieden, W.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M.; Togni, A. *Top. Catal.* **2002**, 19, 3-16.

chiralité axiale, tel que le Binap.¹⁰² De plus cette famille de ligands peut facilement être préparée à partir de l'amine de Ugi en 8 étapes (schéma 2.8).¹⁰⁰

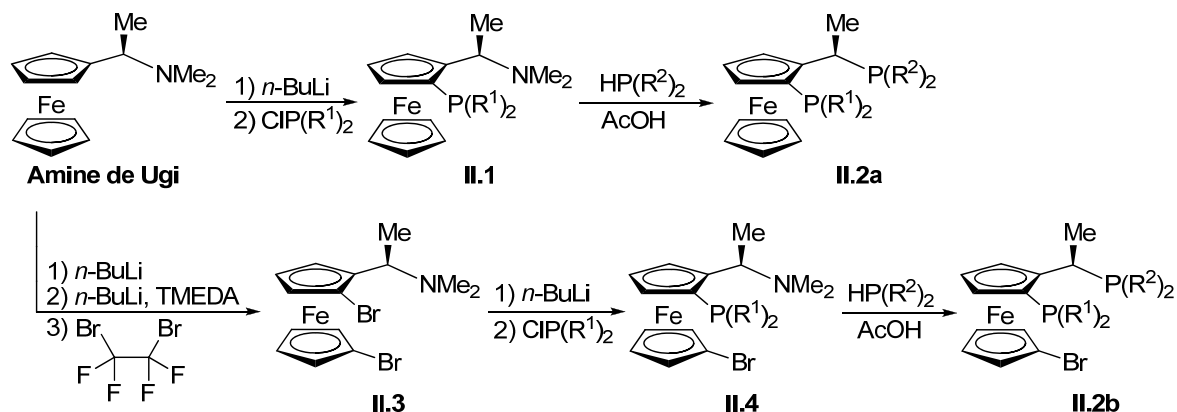


Schéma 2.8 : Synthèse de ligands Josiphos

On peut également retrouver sur la figure 2.2 trois autres ligands possédant une activité catalytique très intéressante dont le Xyliphos qui est notamment utilisé pour la synthèse industrielle du *S*-métolachlore (schéma 2.9), un herbicide couramment utilisé dans les cultures de maïs.

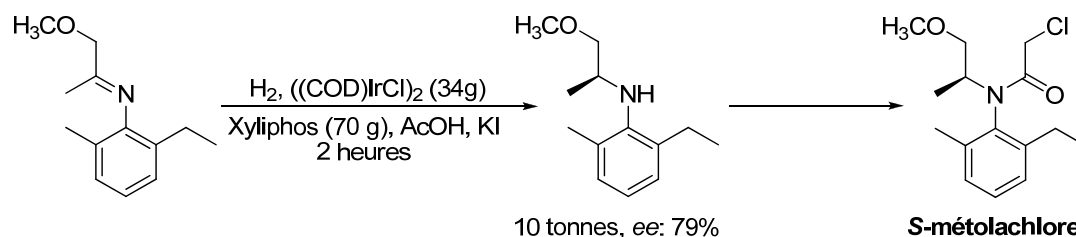


Schéma 2.9 : Synthèse industrielle du métolachlore *via* l'utilisation du Xyliphos

II.2.2. Organocatalyseurs à chiralité planaire

En parallèle du développement de ligands à chiralité planaire, l'utilisation du ferrocène a également été envisagée dans la préparation d'organocatalyseurs à chiralité planaire. L'équipe de Fu, consciente de l'efficacité des hétérocycles plans comme le DMAP, ou l'imidazole en organocatalyse fut la première à imaginer et concevoir des homologues à chiralité planaire de ces molécules (schéma 2.10).¹⁰³

¹⁰² Blaser, H-U *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17-31.

¹⁰³ Ruble, C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7230-7231.

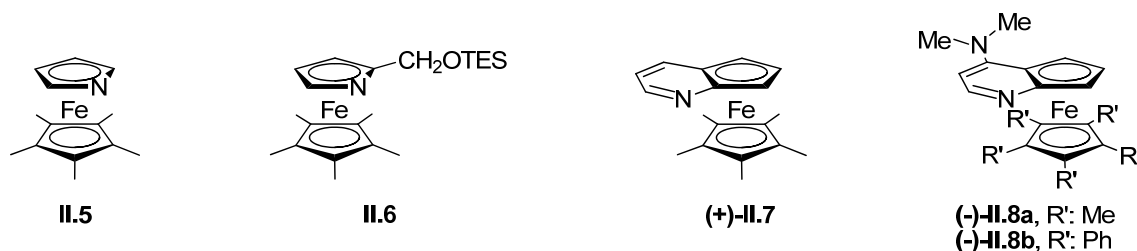


Schéma 2.10 : Premiers organocatalyseurs ferrocéniques

Le composé achiral **II.5** et les composés chiraux **II.6**, **II.7** et **II.8** ont été préparés et évalués en tant qu'organocatalyseurs dans une réaction d'acylation d'alcools secondaires. Lors de cette étude, les quatre organocatalyseurs ont montré une grande efficacité sur ce type de réaction. Le produit chiral **II.8** analogue du DMAP à chiralité planaire, s'est montré particulièrement efficace. Après optimisation des conditions opératoires, ce composé a été utilisé avec succès dans de nombreuses synthèses asymétriques¹⁰⁴ dont le dédoublement cinétique d'alcools secondaires (**schéma 2.11**).¹⁰⁵

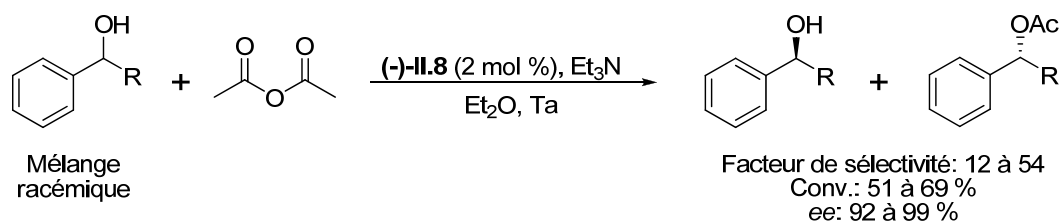


Schéma 2.11 : Dédoublement cinétique d'alcools secondaires

Suite aux bons résultats obtenus avec les organocatalyseurs **II.8a** et **II.8b**, l'équipe de Fu a récemment développé une méthode de dédoublement cinétique dynamique d'alcools secondaires.¹⁰⁶ Ce type de réaction représente certainement l'un des plus grands enjeux de la chimie moderne. Cette méthode permet de produire quantitativement (ou presque) des produits énantiomériques à partir d'un mélange racémique.

Pour effectuer ce type de résolution, il est nécessaire de contrôler deux réactions qui s'effectuent de manière simultanée (**schéma 2.12**). La première réaction (**réaction 1**) consiste à effectuer une réaction de dédoublement cinétique : l'un des deux énantiomères de l'alcool va réagir préférentiellement, l'autre énantiomère étant inerte aux conditions opératoires. La deuxième réaction (**réaction 2**) mise en jeu est une réaction de racémisation du substrat, par conséquent l'énantiomère qui ne réagit pas lors de la réaction va être racémisé. Cette réaction est une étape clé de cette méthode, en effet si l'on veut obtenir de bons résultats, cette réaction doit être cinétiquement plus rapide que la réaction **1**.

¹⁰⁴ Wiskur, S.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6176-6177.

¹⁰⁵ Ruble, C.; Latham, H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493.

¹⁰⁶ Lee, S. Y.; Murphy, J. M.; Ukai, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15149-15153.

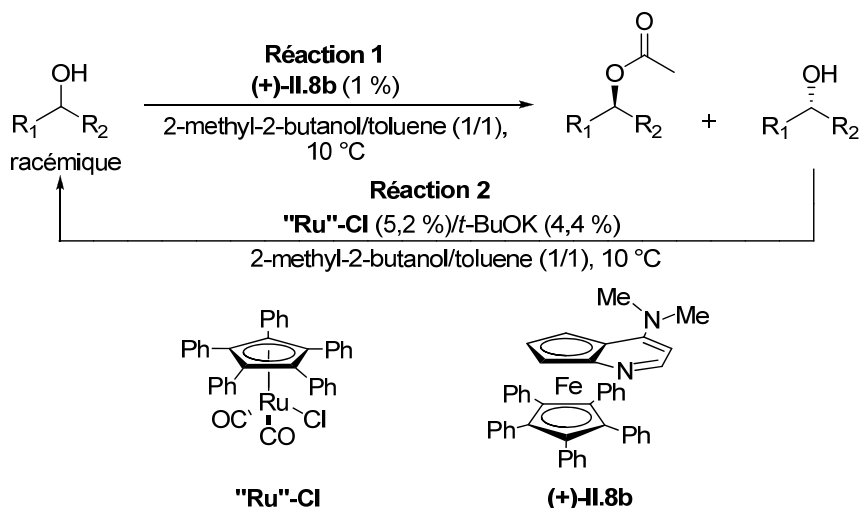


Schéma 2.12 : Dédoublage cinétique dynamique d'alcools secondaires

Dans le cas précis décrit par l'équipe de Fu, deux catalyseurs ont été utilisés (**schéma 2.12**) : le catalyseur au Ruthénium ("**Ru**"-Cl) effectue la réaction de racémisation du substrat et le dérivé ferrocénique chiral (**(+)-II.8b**) catalyse la réaction de dédoublage cinétique.

L'utilisation de ces deux catalyseurs a permis la préparation d'une large gamme d'alcools secondaires avec de bons rendements (85 à 90 %) et de très bon excès énantiomériques (87 à 93 %) (**schéma 2.13**).

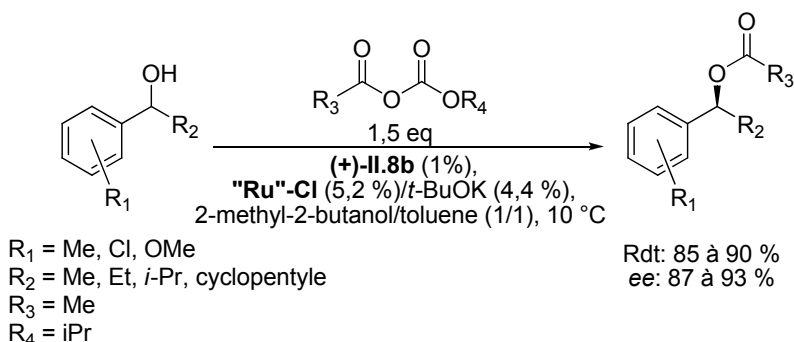


Schéma 2.13 : Résultats obtenus lors du dédoublage cinétique dynamique d'alcools secondaires

Différents exemples d'applications de ferrocènes chiraux ont été présentés dans les paragraphes précédents. Ces exemples permettent de mettre en évidence le formidable potentiel de ce type de composés en catalyse organométallique et en organocatalyse. Dans l'optique de préparer ces différents composés, il est primordial d'utiliser des méthodes fiables permettant l'accès à ces molécules optiquement pures sur grande échelle. Dans le but de répondre à cette attente, de nombreuses méthodes ont été mises au point par le monde scientifique, les principales méthodes seront développées dans les prochains paragraphes.

II.3. Les différentes stratégies utilisées pour la préparation des composés ferrocéniques 1,2-disubstitués optiquement purs

Dans la littérature, trois stratégies ont été spécialement développées et appliquées à la synthèse des ferrocènes 1,2-disubstitués énantiomériquement purs :

- La première stratégie consiste à introduire la chiralité planaire *via* l'utilisation d'une étape d'orthoméallation énantiosélective sur un ferrocène monosubstitué achiral (**schéma 2.14**). Dans le cas où *Z* est un groupe orthodirecteur, une déprotonation préférentielle pour l'un des deux hydrogènes énantiotopiques est possible grâce à l'utilisation d'une base chirale.

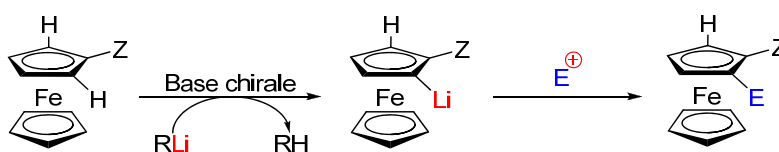


Schéma 2.14 : Orthoméallation énantiosélective du ferrocène

Cette technique, compliquée à mettre en place, a requis une longue période d'étude avant l'obtention de résultats satisfaisants.^{107,108} On peut notamment présenter les résultats obtenus par l'équipe de Snieckus en 1996.¹⁰⁹ Dans cette étude, un groupement amide encombré a été choisi comme groupement orthodirecteur (*Z*) de la réaction. L'addition d'une base chirale, formée à partir du *n*-BuLi et de spartéine, a permis l'obtention de ferrocènes chiraux après addition d'un électrophile dans le milieu réactionnel (**schéma 2.15**).

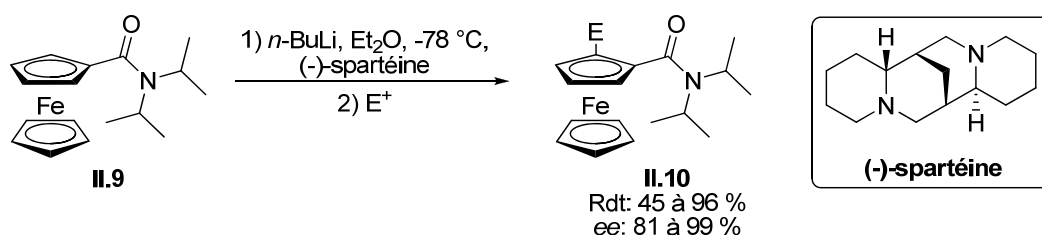


Schéma 2.15 : Orthoméallation énantiosélective du ferrocène via l'utilisation d'un organolithien chiral

Dans ces conditions, les composés ferrocéniques **II.10** ont été obtenus avec de bons rendements (45 à 96 %) et de très bons excès énantiomériques (81 à 99 %), les résultats les plus marquants sont présentés dans le tableau **2.1**

¹⁰⁷ Price, D.; Simpkin, N.S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6135-6136.

¹⁰⁸ Nishibayashi, Y.; Arikawa, Y.; Ohe, K.; Uemera, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1172-1174.

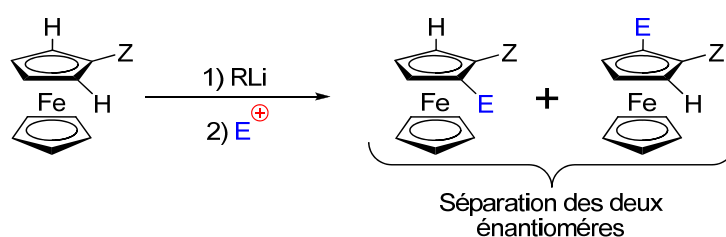
¹⁰⁹ Tsukazaki, M.; Tinkl, M.; Roglans, A.; Chapell, B.J.; Taylor, N.J.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685-686.

| Entrée | E ⁺ | E | Rdt (%) | ee (%) |
|--------|---------------------|-----------------------|---------|--------|
| 1 | TMSCl | TMS | 96 | 98 |
| 2 | MeI | Me | 91 | 94 |
| 4 | Ph ₂ CO | Ph ₂ C(OH) | 91 | 99 |
| 6 | I ₂ | I | 85 | 96 |
| 7 | (PhS) ₂ | PhS | 90 | 98 |
| 8 | (PhSe) ₂ | PhSe | 92 | 93 |

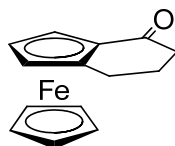
Tableau 2.1 : Principaux résultats obtenus par Snieckus

Malgré les bons résultats obtenus, cette méthode reste peu utilisée pour l'obtention de ferrocènes chiraux. Cette méthode étant très dépendante du groupement orthodirecteur utilisé ainsi que de la base utilisée, par conséquent il est très difficile d'appliquer ce type de méthode à un grand nombre de substrats.

• La deuxième stratégie consiste à obtenir les composés optiquement purs par réaction de dédoublement. Les deux stéréoisomères sont formés par action d'un organolithien puis d'un électrophile sur un ferrocène fonctionnalisé. (Z = groupe orthodirecteur). Les deux énantiomères ainsi formés peuvent être séparés par dédoublement du mélange racémique.


Schéma 2.16 : Orthoméallation du ferrocène

Cette stratégie est particulièrement dépendante des groupements Z et E présents sur le ferrocène, en effet ces substituants vont servir de point d'ancrage pour la copule chirale utilisée dans le cadre de l'étape de dédoublement. Celle-ci a notamment été utilisée par Thomson à la fin des années 50 pour synthétiser le premier composé ferrocénique énantiomériquement pur (**figure 2.3**).¹¹⁰


II.11
Figure 2.3 : Premier ferrocène chiral isolé sous forme optiquement pure

¹¹⁰ Thomson, B.J. *Tetrahedron Lett.* **1959**, 6, 26-27.

Dans l'optique d'obtenir le produit énantiomériquement pur à partir du mélange racémique Thomson a utilisé une réaction de dérivatisation avec le (-)-*N*-aminocarbamate de menthyle (schéma 2.17). Cette méthode de dérivatisation, développée par Woodward en 1943¹¹¹, a permis d'isoler l'un des deux diastéréoisomères formés par cristallisation (II.12).

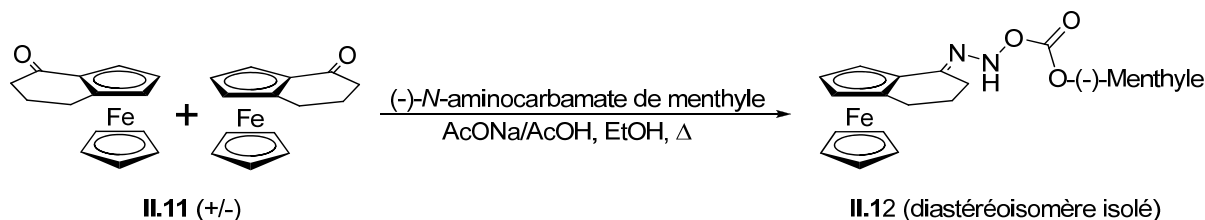


Schéma 2.17 : Dédoublage du 1,2-(α -oxotétraméthylène)ferrocène

Cette méthode est relativement dépendante du substrat, par conséquent elle ne peut pas servir de modèle pour l'obtention d'une large gamme de ferrocènes 1,2-disubstitués chiraux.

- La dernière stratégie, qui est également la méthode la plus utilisée actuellement, consiste à apporter la chiralité planaire en effectuant une réaction d'orthométtallation diastéréosélective sur un ferrocène monosubstitué porteur d'un ou plusieurs centres chiraux (schéma 2.18).

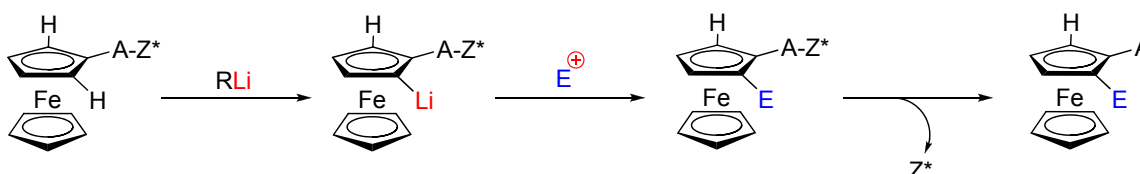


Schéma 2.18 : Orthométtallation diastéréosélective du ferrocène

Le groupe orthodirecteur chiral (A-Z)* permet d'orienter l'attaque de l'organolithien sur une position préférentielle, qui après addition d'un électrophile conduit à l'obtention d'un composé disubstitué chiral. De manière générale, l'auxiliaire chiral utilisé peut être récupéré ou régénéré à la fin de la procédure. Cette stratégie relativement simple à mettre en place a permis le développement de nombreuses couples chirales.

En raison de sa simplicité d'application et des bons résultats obtenus, la réaction d'orthométtallation diastéréosélective du ferrocène a été préférée aux deux autres stratégies. Son développement a permis l'émergence de nombreuses méthodes qui seront détaillées dans les paragraphes suivants.

¹¹¹ Woodward, R.B.; Kohman, T.P.; Harris, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *63*, 120-124.

II.3.1. Méthode de Ugi

L'équipe de Ugi fut la première à décrire l'obtention d'une série de ferrocènes 1,2-disubstitués optiquement purs en 1970.^{112,113} Lors du lancement de leur projet, aucune méthode fiable permettant l'accès à ce type de composés n'était connue. Leur principal objectif consistait à préparer une large gamme de ferrocènes disubstitués optiquement purs en un minimum d'étapes et sur grandes quantités (synthèse multigramme). L'équipe de Ugi a envisagé l'utilisation d'une ferrocénylamine chirale comme groupement orthodirecteur de la réaction de métallation. Dans cette optique, la *N,N*-diméthyl-1-ferrocényléthylamine a été étudiée par cette équipe (**figure 2.4**).

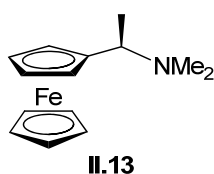


Figure 2.4 : Amine de Ugi

Cette amine, communément appelée amine de Ugi, doit impérativement être préparée de façon énantiomériquement pure ce qui implique une étape de résolution qui constitue le principal inconvénient de cette méthode (**schéma 2.19**).

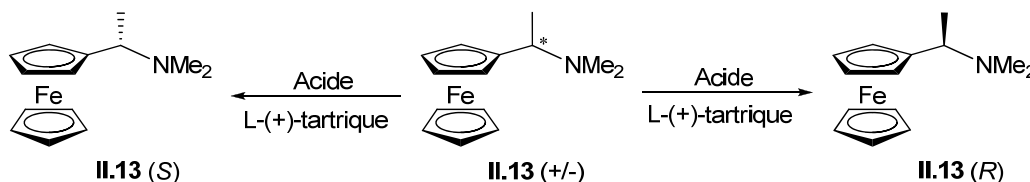


Schéma 2.19 : Dédoublage de l'amine de Ugi

Grâce au choix judicieux de l'acide L-(+)-tartrique pour le dédoublement, il est possible de récupérer chaque énantiomère (*R* et *S*) avec un rendement global très élevé (80 à 90 %).¹¹²

En effet, lorsque l'on mélange une quantité équimolaire de l'acide tartrique et de l'amine **II.13** racémique, deux sels vont se former dans le milieu réactionnel. Le premier sel, résultant de l'association de l'acide tartrique avec l'amine de configuration *S*, peut être recristallisé dans le méthanol, permettant l'obtention de l'amine correspondante avec une bonne pureté optique après traitement.

Après filtration du premier sel, le second sel résultant de l'association de l'acide tartrique avec l'amine de configuration *R* est récupéré dans le filtrat. Le produit peut être isolé après

¹¹² Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389-5393.

¹¹³ Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 371-372.

évaporation du solvant et recristallisation dans un mélange acétone/eau permettant cette fois l'obtention de l'autre énantiomère de l'amine (*R*) avec un bon rendement et une bonne pureté.

Durant la réaction d'orthométtallation, l'amine tertiaire va orienter l'attaque de l'organolithien sur la position ortho (position 2) du cycle ferrocénique. La méttallation s'effectue selon un mécanisme conduisant à l'établissement d'un intermédiaire à cinq chaînons de type chélate qui après addition d'un électrophile conduit aux dérivés 1,2-disubstitués avec une très bonne régiosélectivité (rd: 96:4) (**schéma 2.20**).

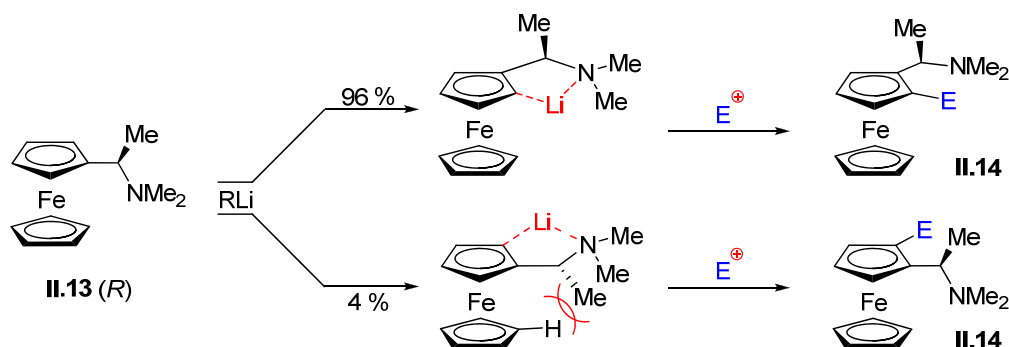


Schéma 2.20 : Mécanisme d'orthométtallation de l'amine de Ugi

Le principal avantage de cette méthode réside dans la possibilité d'obtenir les deux diastéréoisomères du ferrocène de manière optiquement pure suivant la configuration de l'amine choisie (*R* ou *S*).

II.3.1.1. Valorisation des ferrocènes 1,2-disubstitués obtenus

Suite à l'obtention de ferrocènes 1,2-disubstitués, l'équipe de Ugi a souhaité valoriser les molécules formées lors de la réaction d'orthométtallation. Pour cela, la fonctionnalisation du composé **II.14** a été étudiée.^{112,114} L'équipe de Ugi a observé que l'amine tertiaire pouvait facilement être transformée par réaction de substitution nucléophile (S_N^1) avec rétention de configuration (**schéma 2.21**). Après étude cinétique de cette réaction, les auteurs ont observé la formation d'un intermédiaire ionique. Cet intermédiaire cationique est fortement stabilisé par l'atome de fer, il est notamment plus stable que le cation trityle (Ph_3C^+). La forme cationique du type « fulvalène » (**II.16**) réduit la rotation du bras éthyle autour du ferrocène et par conséquent limite la racémisation lorsqu'un nucléophile est ajouté au milieu réactionnel.

¹¹⁴ Gokel, G.; Marquarding, D.; Ugi, I. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3052-3058.

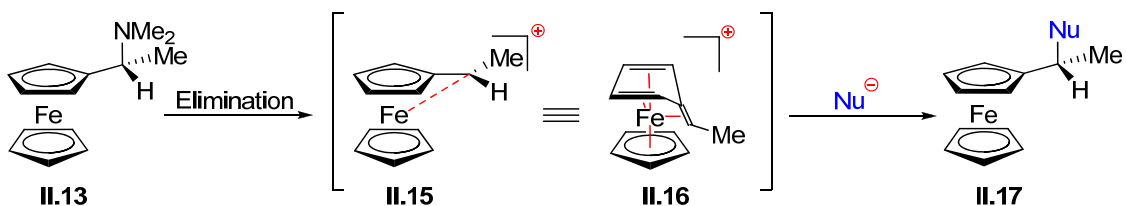


Schéma 2.21 : Mécanisme de la réaction de S_N^1 effectuée sur l'amine de Ugi

Cependant dans certaines conditions, une perte partielle de l'information a été observée. Ce phénomène, principalement dû à l'épimérisation de l'intermédiaire fulvalène, est observé lorsque la durée de vie de l'intermédiaire dans le milieu réactionnel est trop importante. Les composés représentés sur la figure 2.1 ont été obtenus avec rétention totale de la configuration.

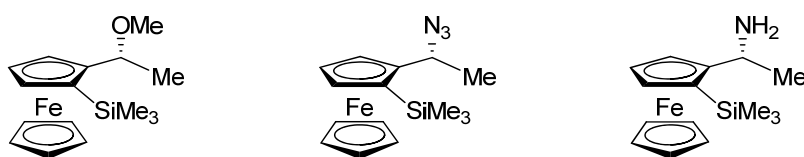


Figure 2.5 : Différents ferrocènes 1,2-disubstitués obtenus par réaction de S_N^1

Cette méthode a été employée pour la préparation de nombreux dérivés ferrocéniques chiraux.⁹⁷

II.3.1.2. Extension de la méthode par Knochel

Suite à ces travaux, Knochel a souhaité introduire des groupements plus variés sur la position pseudo benzylique du ferrocène. Knochel fut le premier à envisager d'inverser la polarité de cette position, qui est naturellement pauvre en électrons dans l'optique d'introduire des groupements électrophiles. Cette réaction peut être illustrée par le schéma 2.22.¹¹⁵

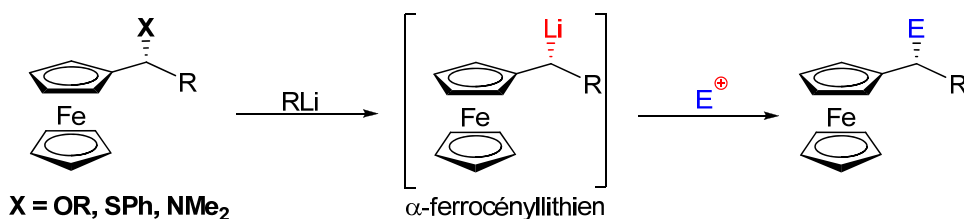


Schéma 2.22 : Extension de la méthode développée par Knochel

Lors de cette étude, l'équipe de Knochel a démontré qu'il était possible de générer un α -ferrocényllithien (schéma 2.22) pouvant réagir stéréosélectivement avec différents électrophiles permettant ainsi l'obtention de nouveaux composés avec une rétention de la configuration. Une racémisation partielle du centre stéréogène a été observée lors d'une étude

¹¹⁵ Ireland, T.; Almerna Perea, J.J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1457-1460.

sur des composés monosubstitués (**schéma 2.23**). Dans ce contexte la faible stabilité de l'organolithien intermédiaire a été constatée.

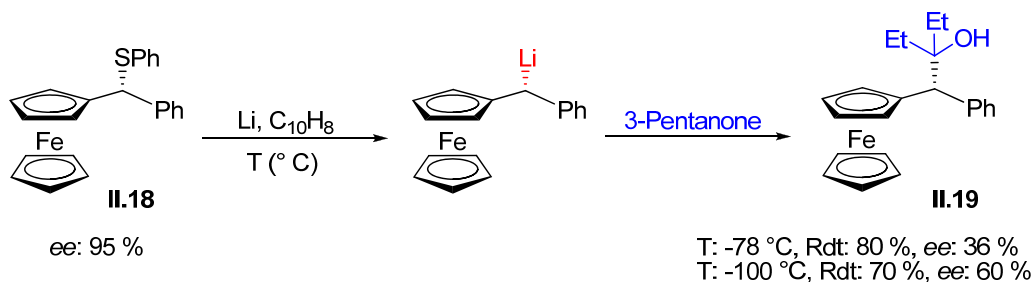


Schéma 2.23 : Métallation du composé **II.18**

En abaissant la température, la stabilité de l'intermédiaire est accrue et de ce fait la stéréosélectivité de la réaction est mieux contrôlée. Ce problème a conduit l'équipe de Knochel à envisager l'utilisation d'une approche différente.

L'utilisation de conditions opératoires comparables a été étudiée sur des composés disubstitués optiquement purs (**schéma 2.24**). L'équipe de Knochel a rapidement observé l'importance des groupements fonctionnels présents sur le ferrocène qui stabilisent le α -ferrocényllithien. De plus, l'encombrement stérique induit par ces groupements permet un meilleur contrôle de l'approche de l'électrophile.

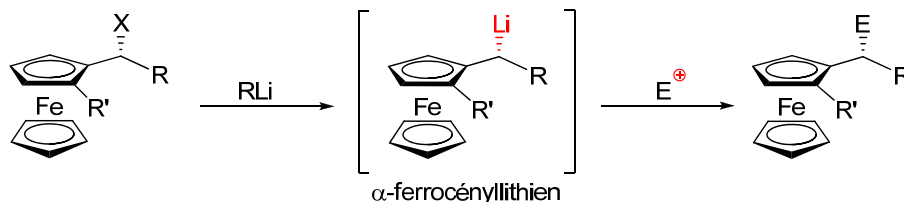
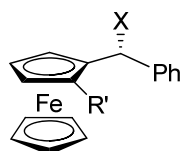


Schéma 2.24 : Métallation du ferrocène disubstitué

Cependant cette influence s'est vérifiée sur seulement deux groupements R' différents. En effet, seuls les substituants SiMe_3 et PPh_2 , permettent d'éviter la racémisation du centre asymétrique. L'utilisation de différents électrophiles de type carbonyle et halogénure a conduit à l'obtention de plusieurs dérivés ferrocéniques avec de bons rendements (67 à 93 %), en conservant la configuration du substrat (**tableau 2.2**).



| Entrée | R' | X | Electrophile | Rdt (%) | <i>ed</i> (%) | <i>ee</i> (%) |
|--------|------------------|-----|--------------------|---------|---------------|---------------|
| 1 | TMS | SPh | acétone | 93 | > 96 | 95 |
| 2 | TMS | SPh | EtCOEt | 86 | > 96 | 95 |
| 3 | TMS | SPh | CIPPh ₂ | 67 | > 96 | 96 |
| 4 | TMS | SPh | BnBr | 90 | > 96 | 95 |
| 5 | TMS | OMe | acétone | 71 | > 96 | 99 |
| 6 | TMS | OMe | BnBr | 92 | > 96 | 99 |
| 7 | PPh ₂ | OMe | acétone | 75 | > 96 | 99 |
| 8 | PPh ₂ | OMe | BnBr | 85 | > 96 | 99 |

Tableau 2.2 : Principales molécules préparées par Knochel

II.3.2. Méthodes de Kagan

Dans le but d'éviter une étape de résolution, principal inconvénient de la méthode de Ugi, Kagan a souhaité développer des méthodes utilisant des auxiliaires chiraux comme groupes orthodirecteurs.

II.3.2.1. Utilisation d'un acétal chiral

La première méthode développée par cette équipe repose sur l'utilisation d'un acétal cyclique chiral pour orienter l'attaque de l'organolithien en position *ortho* du cycle ferrocénique.^{116,117} L'acétal utilisé dans cette étude peut être obtenu à partir du formylferrocène en trois étapes (schéma 2.25).

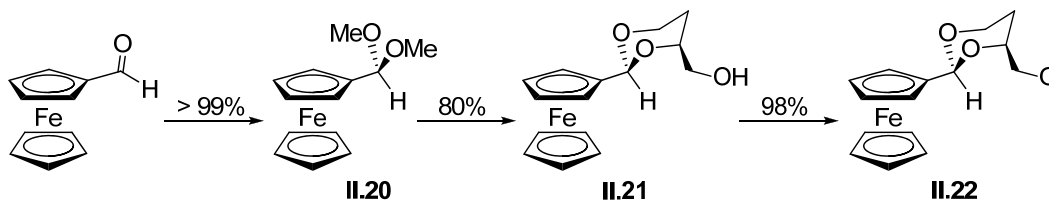


Schéma 2.25 : Synthèse de l'acétal II.22

Ces étapes représentent un inconvénient majeur puisque l'obtention de l'acétal requiert plusieurs jours de préparation (synthèses et purifications). Cependant, la possibilité

¹¹⁶ Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835-5836.

¹¹⁷ Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733-6745.

d'effectuer ces différentes étapes sur plusieurs grammes de produit, a particulièrement contribué au succès de cette méthode.

L'addition d'un organolithien sur l'acétal **II.22** conduit à la formation d'un chélate stable qui après addition d'un électrophile conduit à l'obtention majoritaire de l'un des deux diastéréoisomères (*ed* > 98 %) avec de très bons rendements (80 à 90 %) (**schéma 2.26**).

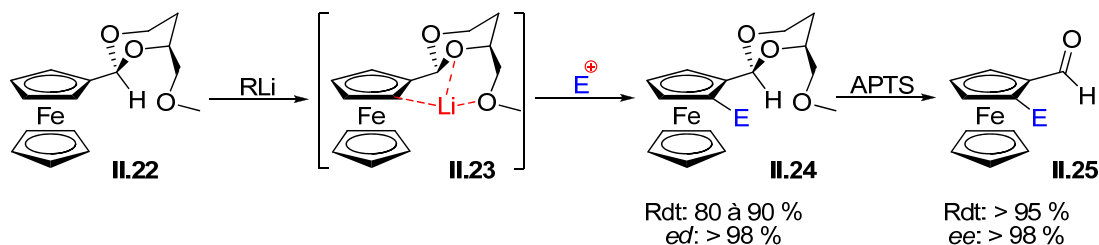
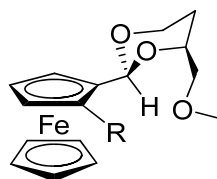


Schéma 2.26 : Mécanisme d'orthométtallation de l'acétal chiral **II.22**

Cette réaction d'orthométtallation a été testée sur de nombreux électrophiles (aldéhydes, cétones,...) permettant l'accès à une grande variété de ferrocènes 1,2-disubstitués optiquement purs (**tableau 2.3**).



| Entrée | Electrophile | R | Rdt % | <i>rd</i> |
|--------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------|-----------|
| 1 | TMSCl | TMS | 85 | > 99 :1 |
| 2 | Ph ₂ PCl | Ph ₂ P | 90 | > 99 :1 |
| 3 | <i>t</i> -BuMe ₂ SiOTf | <i>t</i> -BuMe ₂ Si | 88 | > 99 :1 |
| 4 | ICH ₂ CH ₂ I | I | 90 | > 99 :1 |
| 5 | (<i>p</i> -TolS) ₂ | <i>p</i> -TolS | 91 | > 99 :1 |
| 6 | DMF | CHO | 93 | > 99 :1 |
| 7 | α,α' -Dibromo- <i>p</i> -xylène | Br | 90 | > 99 :1 |

Tableau 2.3 : Les différentes molécules chirales synthétisées par Kagan

Différents aldéhydes ont ainsi été obtenus après libération de l'auxiliaire chiral par un traitement acide. La fonction aldéhyde est une fonction chimique intéressante permettant l'accès à de nombreuses autres fonctions chimiques (alcools, alcènes, ...). De plus l'équipe de Kagan a démontré que la copule chirale pouvait être réutilisée, ce qui rend la méthode encore plus attractive.

II.3.2.2. Utilisation d'un ferrocénylsulfoxyde chiral

Cette deuxième méthode, également conçue pour éviter l'étape de résolution inhérente à la méthode développée par Ugi, a été mise en place par l'équipe de Kagan suite au développement d'une méthode de préparation de sulfoxydes chiraux énantiomériquement purs.¹¹⁸

Les auteurs ont envisagé l'utilisation du ferrocénylsulfoxyde chiral **II.28** comme groupement orthodirecteur.¹¹⁹ Celui-ci ayant été obtenu de manière optiquement pure avec un rendement global de 60 % sur deux étapes (**schéma 2.27**).

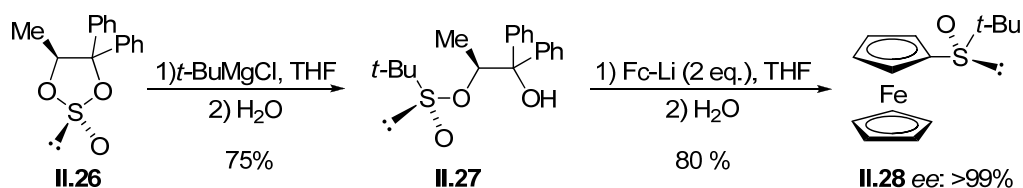


Schéma 2.27 : Synthèse du sulfoxyde chiral **II.28**

L'action d'un organolithien permet la déprotonation de l'hydrogène situé sur le cyclopentadiényle en position ortho du groupement sulfoxyde pour former un chélate à cinq chaînons **II.29** qui après addition d'un électrophile conduit au composé ferrocénique disubstitué.

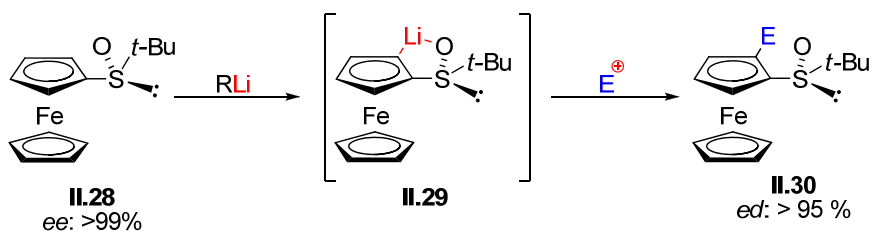


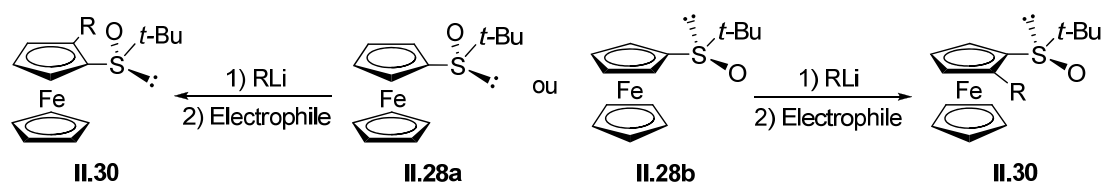
Schéma 2.28 : Mécanisme d'orthoméallation sur le sulfoxyde **II.28**

L'induction asymétrique induite par le groupement sulfoxyde chiral permet la formation préférentielle d'un diastéréoisomère majoritaire (Rdt : > 80%, ed : ≥ 96%).

L'utilisation de cette méthode a permis la préparation d'une gamme intéressante de ferrocènes chiraux (**tableau 2.4**).

¹¹⁸ Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5991-5999.

¹¹⁹ Rebiere, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 568-570.



| Entrée | Sulfoxyde | Electrophile | R | Rdt (%) | <i>rd</i> |
|--------|---------------|----------------------|-------------------------------------|---------|-----------|
| 1 | II.28a | Ph ₂ PCl | Ph ₂ P | 80 | ≥ 98 : 2 |
| 2 | II.28a | Acétone | (CH ₃) ₂ COH | 85 | ≥ 98 : 2 |
| 3 | II.28a | MeI | Me | 80 | ≥ 98 : 2 |
| 4 | II.28b | Bu ₃ SnCl | Bu ₃ Sn | 80 | ≥ 99 : 1 |
| 5 | II.28b | TMSCl | TMS | 86 | ≥ 99 : 1 |

Tableau 2.4 : Différents ferrocènes chiraux préparés à partir du sulfoxyde **II.28**

Plus récemment l'équipe de Kagan a montré que l'utilisation d'un groupement tolyle en remplacement du groupe *t*-butyle s'est révélée plus efficace.¹²⁰ Le groupement sulfoxyde peut être remplacé par un autre substituant en deux étapes (métallation puis addition d'un électrophile).

II.3.3. Méthode de Sammakia, Richards et Uemura

Les travaux effectués respectivement par les équipes de Sammakia¹²¹, de Richards¹²² et de Uemura¹²³ ont été initiés de manière simultanée après le développement de la méthode de Ugi. Lors du développement de ce projet, la méthode de Kagan n'était pas encore décrite dans la littérature. De manière comparable à Kagan, les trois équipes souhaitaient développer une méthode d'orthométallation diastéréosélective et universelle sur le ferrocène. Afin de s'affranchir des étapes de résolution inhérentes aux méthodes existantes, Sammakia, Richards et Uemura ont envisagé l'utilisation d'un auxiliaire chiral de type oxazoline pour orienter l'attaque de l'organolithien durant la réaction de métallation. Les oxazolines chirales se sont montrées être des agents d'induction asymétrique très efficaces sur un grand nombre de réactions, notamment dans les travaux de Meyers.¹²⁴

Dans ce contexte, l'oxazoline **II.33** a été étudiée. Cette molécule chirale peut facilement être préparée, en trois étapes, à partir de l'acide ferrocène carboxylique et d'un amino alcool optiquement pur (**schéma 2.29**).

¹²⁰ Riant, O.; Argouarch, G.; Guillauneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511-3514.

¹²¹ Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 10-11.

¹²² Richards, C.J.; Damalidis, T.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett.* **1995**, 74-76.

¹²³ Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett.* **1995**, 79-81.

¹²⁴ Lutomski, K. A.; Meyers, A. I. In *asymmetric synthesis*; Morrison, J.D., Ed.; academic: San Diego, **1984**, Vol.3, Part B, Chapter 3.

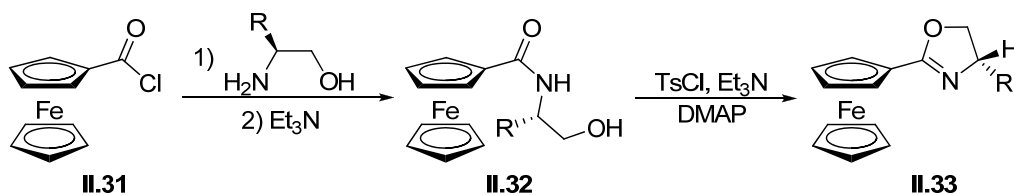


Schéma 2.29 : Synthèse de l'oxazoline ferrocénique chirale **II.33**

L'analyse des résultats publiés par Sammakia et Richards permet d'appréhender le mécanisme mis en jeu lors de cette réaction. Les auteurs ont observé que l'attaque de l'organolithien s'effectue exclusivement sur la face la moins encombrée du ferrocène. L'orientation de cette attaque conduit à l'établissement de deux configurations différentes avec R et R' dans des plans différents (**cas 1**) ou dans le même plan (**cas 2**) (**schéma 2.30**). Dans le deuxième cas les substituants R et R' sont dans le même plan induisant une gêne stérique défavorable au déroulement de la réaction.

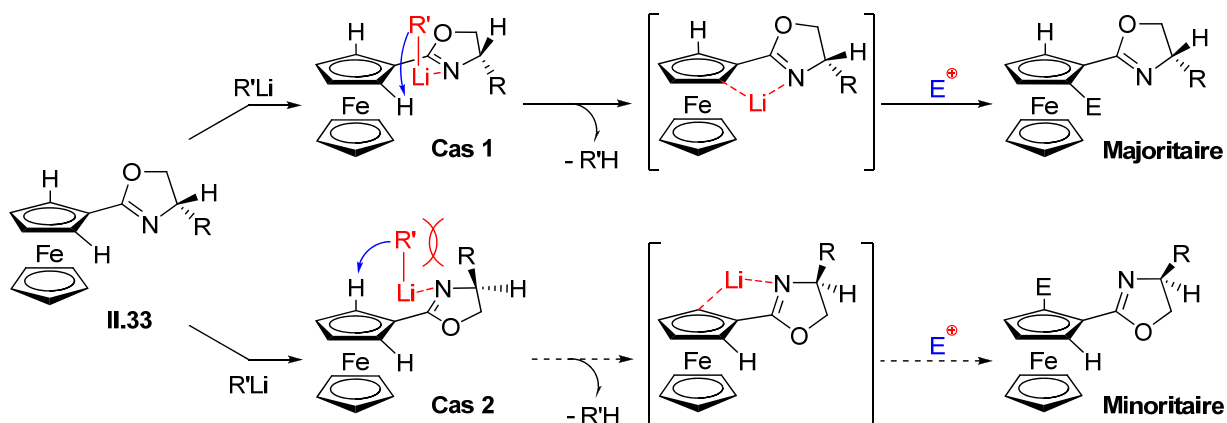


Schéma 2.30 : Mécanisme d'orthoméallation (méthode de Sammakia et Richards)

Après addition de l'électrophile, un des deux diastéréoisomères est obtenu majoritairement. La diastéréosélectivité de la réaction est dépendante de la taille des groupes R et R'. Plus ces groupements sont volumineux plus l'excès diastéréomérique est important.

L'utilisation de divers électrophiles a permis la préparation de plusieurs dérivés ferrocéniques 1,2-disubstitués optiquement purs (*ed* > 92 %, **schéma 2.31**).

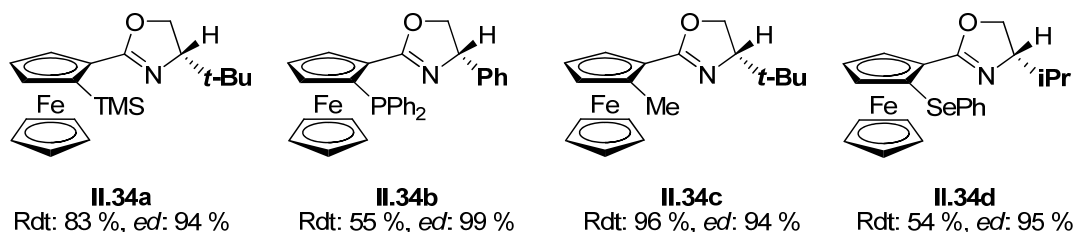


Schéma 2.31 : Les différents ferrocènes préparés à partir de l'oxazoline **II.33**

Différents aldéhydes peuvent être obtenus après élimination, en deux étapes, de l'auxiliaire chiral (schéma 2.32).



Schéma 2.32 : Élimination de l'auxiliaire chiral

II.3.4. Méthode de Enders

II.3.4.1. Orthométtallation diastéréosélective du ferrocène

L'équipe de Enders a développé, au milieu des années 70, une méthode très attractive permettant la synthèse d'aldéhydes et de cétones énantiopurs diversement substitués en position α (réaction d' α -alkylation).¹²⁵ Cette hydrazone, initialement développée pour la préparation de cétones ou d'aldéhydes α -substitués optiquement purs peut également être utilisée en tant que copule chirale dans la réaction d'orthométtallation du ferrocène.¹²⁶

Cette hydrazone peut être préparée en une étape à partir d'une cétone ferrocénique (schéma 2.33).

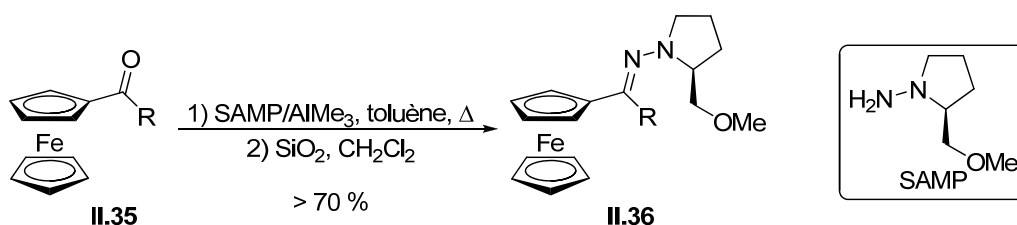


Schéma 2.33 : Synthèse de l'hydrazone ferrocénique II.36

Dans l'optique de contrôler la stéréochimie de la réaction, l'hydrazone II.36 doit posséder une configuration exclusive de type *trans* (*E*). L'orthométtallation de l'hydrazone s'effectue *via* la formation d'un chélate chiral qui après addition de divers électrophiles conduit aux composés disubstitués II.37 (schéma 2.34).

¹²⁵ Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253-2329.

¹²⁶ Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. *Synlett* **1997**, 1462-1464.

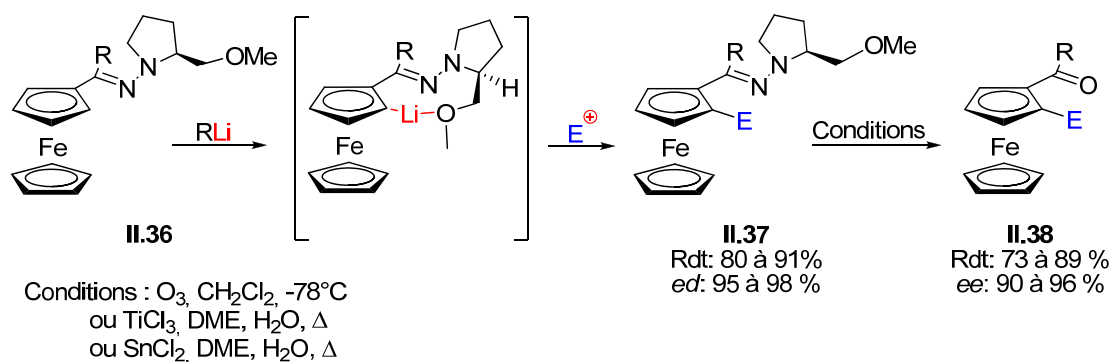


Schéma 2.34 : Mécanisme d'orthoméallation (méthode de Enders).

Les différentes ferrocénylcétones **II.38** sont obtenues après coupure de l'auxiliaire chiral avec des rendements globaux intéressants (47 à 55 %) et des excès énantiomériques satisfaisants (73 à 89 %). Dans certains cas une légère racémisation est observée lors de l'élimination de la copule chirale.

II.3.4.2. Extension de la méthode de Enders

Suite à ces résultats intéressants, l'équipe de Enders a tenté un pari audacieux rendu possible grâce à l'ambivalence de sa méthode. En effet ils ont tenté de combiner les deux méthodes présentées précédemment pour obtenir un composé à chiralité planaire portant un centre asymétrique en position β du squelette ferrocénique (schéma 2.35).^{127,128}

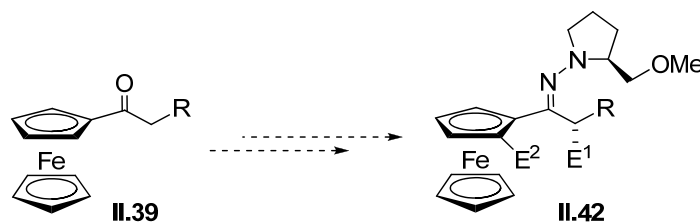


Schéma 2.35 : Stratégie envisagée par Enders

En appliquant cette stratégie il est possible dans un premier temps d'introduire asymétriquement un électrophile en position β du squelette ferrocénique *via* l'utilisation de LDA comme organolithien (schéma 2.36). L'addition d'un électrophile dans le milieu permet l'obtention du composé **II.41** sous forme de deux isomères (*Z* et *E*).

Cependant l'équipe de Enders a observé que la configuration du centre stéréogène nouvellement créé était inversée selon l'isomère considéré. Par conséquent ils n'ont pas souhaité optimiser les conditions opératoires pour obtenir un seul isomère. Le composé **II.41** ainsi obtenu fut alors soumis à la réaction d'orthoméallation du ferrocène permettant l'accès

¹²⁷ Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2421-2423.

¹²⁸ Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Raabe, G.; Runsink, J.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3399-3426.

au produit **II.42** avec de bons rendements et de très bons excès diastéréomériques pour l'isomère *E*.

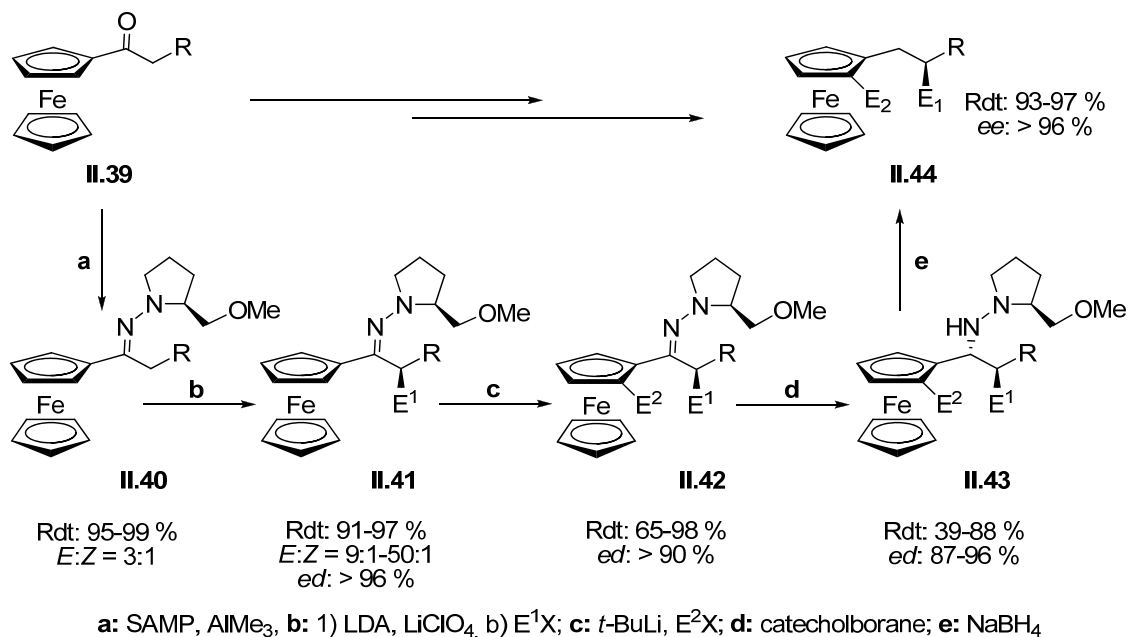
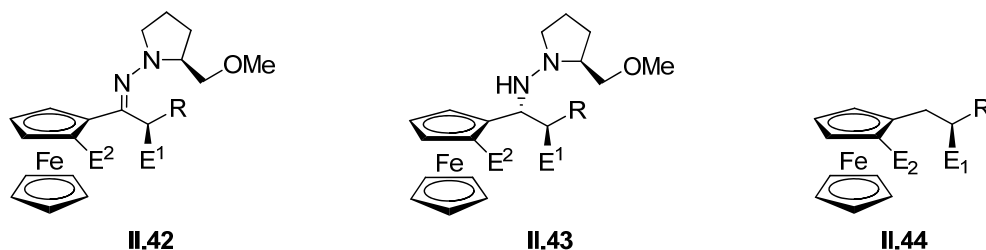


Schéma 2.36 : Stratégie développée par Enders

Les étapes d'élimination de la copule chirale s'effectuent avec de très bons rendements et les différents produits obtenus ont conservé une bonne pureté optique. L'utilisation de cette méthode a permis la préparation d'une large gamme de ferrocènes chiraux (**tableau 2.5**).



| Entrée | R | E ¹ | E ² | II.42 | | II.43 | | II.44 | | |
|--------|----|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------------|
| | | | | Rdt (%) | <i>ed</i> (%) | Rdt (%) | <i>ed</i> (%) | Rdt (%) | <i>ed</i> (%) | <i>ee</i> (%) |
| 1 | Me | Ph ₂ P.BH ₃ | SMe | 94 | ≥ 90 | 58 | ≥ 96 | 70 | 94 | ≥ 99 |
| 2 | Me | SMe | Ph ₂ P.BH ₃ | 86 | 96 | 39 | ≥ 96 | 62 | 95 | ≥ 96 |
| 3 | Me | <i>Si</i> -Pr | Ph ₂ P.BH ₃ | 73 | ≥ 96 | 43 | ≥ 96 | 68 | 94 | ≥ 96 |
| 4 | Et | Ph ₂ P.BH ₃ | SMe | 65 | ≥ 90 | 40 | ≥ 96 | 51 | 97 | ≥ 99 |
| 5 | Et | SMe | Ph ₂ P.BH ₃ | 77 | ≥ 96 | 82 | ≥ 96 | 72 | 97 | ≥ 96 |
| 6 | Et | SMe | SMe | 98 | ≥ 90 | 75 | 87 | 77 | 94 | ≥ 99 |

Tableau 2.5 : Principaux ferrocènes chiraux préparés par Enders

II.3.5. Méthode de Jaouen

Lors du lancement de son projet au milieu des années 2000, l'équipe de Jaouen avait pour objectif de préparer des cétones ferrocéniques disubstituées. Afin de synthétiser ces différentes cétones, ils ont dans un premier temps décidé de préparer l'acétal chirale à partir d'une cétone ferrocénique (acétylferrocène) en utilisant les conditions développées par Kagan. Cependant, ils ont rapidement observé que la formation de l'acétal à partir d'une cétone était beaucoup plus difficile que sur les aldéhydes, les rendements obtenus étant très faibles.¹²⁹

L'équipe de Jaouen a donc souhaité développer une nouvelle méthode permettant l'accès à des cétones ferrocéniques disubstituées optiquement pures. Pour cela, ils ont choisi de développer une méthode d'orthoméallation dirigée par une fonction imine chirale.

L'imine chirale peut être préparée en deux étapes à partir d'une ferrocénylcétone en suivant la voie de synthèse illustrée par le schéma 2.37.

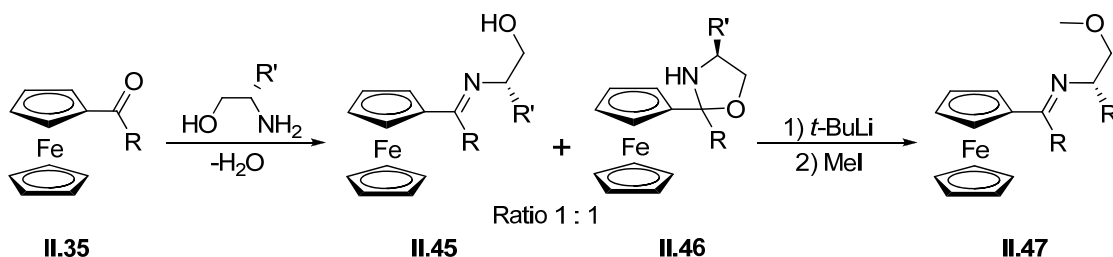


Schéma 2.37 : Préparation de l'imine II.47

Différentes imines ont été synthétisées grâce à l'utilisation d'aminoalcools énantiopurs (R' : *i*Pr, *t*-Bu, *i*Bu). Ces composés peuvent facilement être obtenus à partir des acides aminés correspondants : (*S*)-valine, (*S*)-*t*-leucine, (*S*)-leucine).

De la même façon que la méthode développée par Sammakia et Richards, la diastéréosélectivité de la réaction va être déterminée par l'orientation de l'attaque de l'organolithien sur le ferrocène (schéma 2.38). Cette attaque peut s'effectuer selon deux orientations privilégiées qui conduisent à deux configurations différentes. Soit R' et le groupement alkyle de l'organolithien sont dans des plans différents (**cas 1**) ou dans le même plan (**cas 2**). Dans le **cas 2**, le chaîne tertio-butyle va interagir avec le groupement R' et provoquer un gêne stérique non favorable au déroulement de la réaction. Ainsi un des deux diastéréoisomères est obtenu majoritairement après addition d'un électrophile.

¹²⁹ Ferber, B.; Top, S.; Herson, P.; Jaouen, G. *Organometallics* **2007**, 26, 1686-1691.

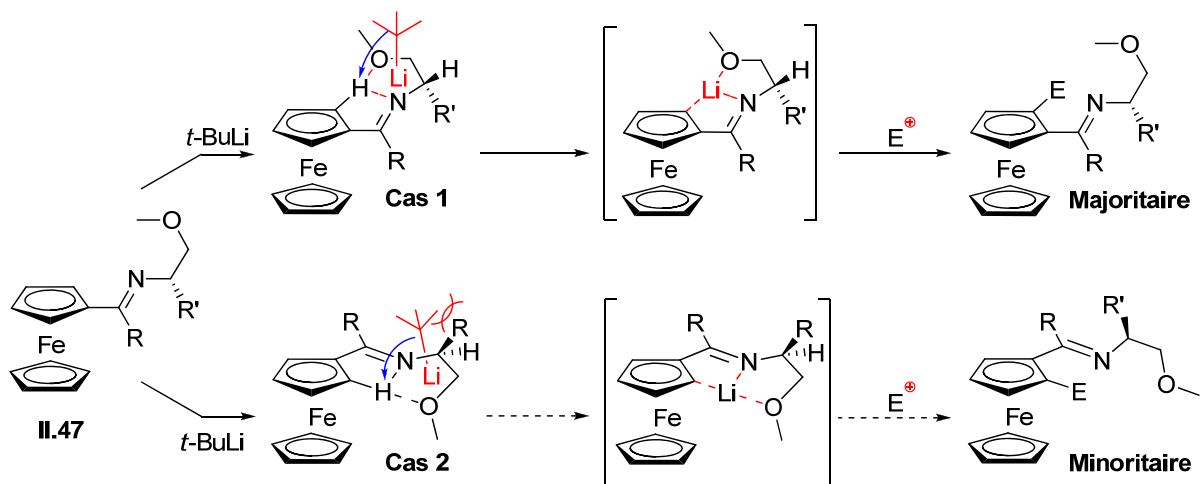


Schéma 2.38 : Mécanisme réactionnel de la réaction d'orthométtallation (méthode de Jaouen)

Différents ferrocènes disubstitués ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (Rdt: 47 à 67 %) et un excès diastéréomérique supérieur à 90 % dans la plupart des cas. Une baisse notable de cet excès a été observée lors de l'utilisation du dérivé de la leucine (*ed*: 78 %). Cette baisse de diastéréosélectivité est attribuée à l'encombrement stérique induit par la chaîne isobutyle qui est plus petite en comparaison des deux autres groupements.

Dans cette étude, le dérivé de la *tert*-leucine s'est révélé être le plus performant en termes de diastéréosélectivité obtenue. De plus, l'hydrolyse de la copule chirale s'effectue avec de bons rendements.

L'utilisation de cette méthodologie a permis la synthèse de plusieurs composés ferrocéniques énantiométriques présentés sur figure 2.6.

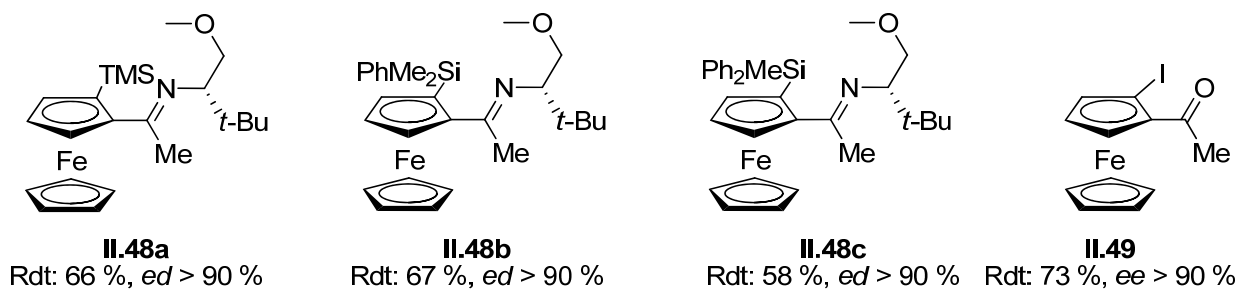


Figure 2.6 : Ferrocènes chiraux préparés à partir de l'acétylferrocène

II.3.6. Méthode de Weber

L'équipe de Weber a envisagé une nouvelle stratégie de synthèse reposant sur l'utilisation d'un alcool secondaire chiral comme groupement orthodirecteur de la réaction.¹³⁰ L'alcool **II.50** peut être préparé en deux étapes à partir du ferrocène (**schéma 2.39**).

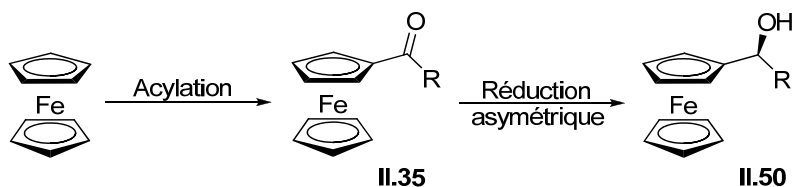


Schéma 2.39 : Préparation des alcools ferrocéniques chiraux

L'alcool optiquement pur peut être obtenu soit par réduction asymétrique en utilisant un complexe réducteur chiral ou soit plus classiquement par une étape de dédoublement. Un des avantages de cette méthode réside dans l'utilisation d'alcools diversement substitués et le nombre limité d'étapes pour accéder aux produits disubstitués.

Pour s'effectuer de façon optimale, la réaction nécessite l'utilisation de deux équivalents d'organolithien, le premier équivalent servant à déprotonner la fonction alcool (**schéma 2.40**). Après addition de ce réactif, deux composés intermédiaires peuvent être obtenus (**cas 1** et **cas 2**). Dans le **cas 1**, la chaîne alkyle va se placer de façon à être le plus éloignée possible du ferrocène, de ce fait cette structure sera très stable en raison du faible encombrement stérique. Dans le **cas 2**, la chaîne alkyle se positionnera en direction du second cycle du ferrocène, ce qui aura pour incidence de créer un gêne stérique et par conséquent déstabiliser ce chélate.

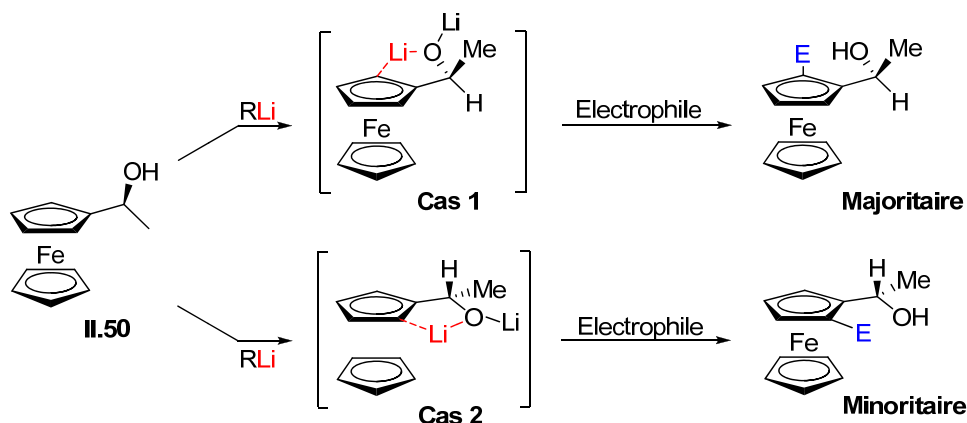
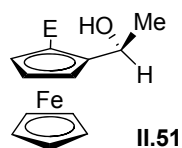


Schéma 2.40 : Mécanisme réactionnel de la réaction d'orthoméallation (méthode de Weber).

¹³⁰ Ueberbacher, B. J.; Griengl, H.; Weber, H. *Chem. Commun.* **2008**, 3287-3289.

L'utilisation de plusieurs électrophiles a permis la préparation de nombreux dérivés ferrocéniques 1,2-disubstitués chiraux (*ed* 86 à 90 %) avec des rendements très convenables (**tableau 2.6**).



| Entrée | Électrophile | E | Rendement (%) | rd |
|--------|--------------------------------|------------------------|---------------|----------|
| 1 | (Ph-S) ₂ | -S-Ph | 79 | 95 : 5 |
| 2 | (Me-S) ₂ | -S-Me | 64 | 94 : 6 |
| 3 | (<i>t</i> -Bu-S) ₂ | -S- <i>t</i> -Bu | 21 | - |
| 4 | (Ph-Se) ₂ | -Se-Ph | 77 | 95 : 5 |
| 5 | Ph ₂ PCl | -P(Ph) ₂ | 63 | > 93 : 7 |
| 6 | Ph ₂ CO | -C(Ph) ₂ OH | 75 | 95 : 5 |

Tableau 2.6 : Ferrocènes chiraux synthétisés par Weber

II.3.7. Méthode de Mongin

En 2010, l'équipe de Mongin a démontré qu'il était possible d'effectuer, à température ambiante, la déprotonation/métallation des esters ferrocéniques à l'aide de complexes métalliques (lithium-cadmium ou lithium zinc).¹³¹ Suite aux très bons résultats obtenus dans ce domaine, cette équipe a développé une nouvelle méthode d'orthométallation diastéréosélective du ferrocène.¹³² Un groupement ester chiral a été choisi dans le but de contrôler la régiosélectivité de la réaction. Cet ester peut facilement être préparé à partir de l'acide carboxylique ferrocénique et d'un alcool chiral (**schéma 2.41**).

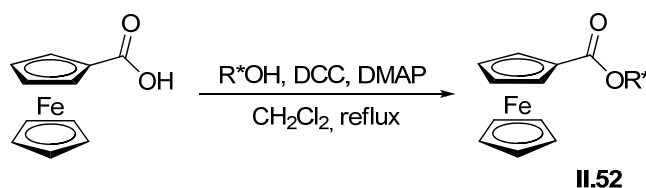


Schéma 2.41 : Préparation de l'ester **II.52**

Différents esters chiraux, synthétisés à l'aide d'alcools issus de la biomasse (sucres) ont été testés dans la réaction d'orthométallation du ferrocène (**schéma 2.42**).

¹³¹ Dayaker, G.; Sreeshailam, A.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Radha Krishna, P.; Mongin, F. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2862-2864.

¹³² Sreeshailam, A.; Dayaker, G.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Krishna, P. R.; Mongin, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 3715-3718.

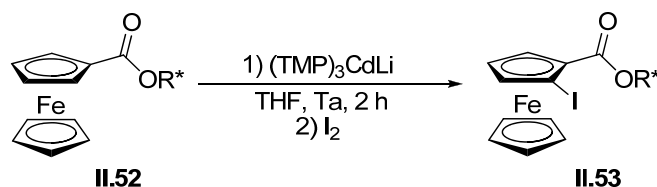


Schéma 2.42 : Orthométtallation d'esters chiraux (méthode de Mongin)

Durant cette étude, l'équipe de Mongin a observé que les esters formés à partir d'alcools primaires ne permettaient pas de contrôler correctement l'attaque du complexe organolithien sur le ferrocène.

Les alcools secondaires chiraux (**figure 2.7**), dont l'induction stérique est plus importante, ont permis l'obtention de résultats beaucoup plus intéressants. On peut notamment citer les alcools **II.54** et **II.55**.

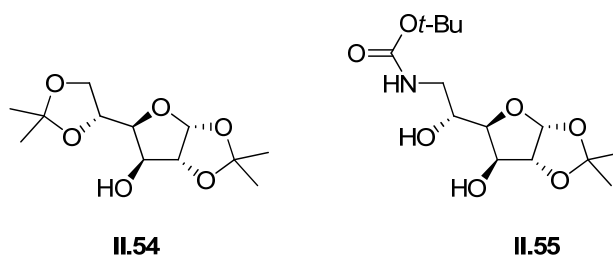


Figure 2.7 : Meilleurs alcools chiraux utilisés lors de cette étude

L'utilisation de l'alcool **II.54** a permis la formation du composé **II.56** possédant une chiralité planaire de configuration *Sp* (*ed*: 82 %, Rdt: 87 %) (**figure 2.8**) et l'utilisation de **II.55** a permis celle du composé **II.57** majoritairement de configuration *Rp*. Après purification par chromatographie sur gel de silice le diastéréoisomère majoritaire est facilement isolé avec une très bonne pureté optique (*ed*: 98 %, Rdt: 34 %).

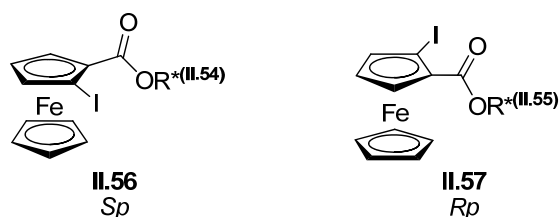


Figure 2.8 : Ferrocènes chiraux préparés par Mongin

Les ferrocènes 1,2-disubstitués chiraux préparés à l'aide de cette méthode peuvent être utilisés notamment dans la synthèse de quinolinones ferrocéniques.¹³³

¹³³ Sreeshailam, A.; Dayaker, G.; Ramana, D. V.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Komagawa, S.; Takita, R.; Uchiyama, M.; Krishna, P. R.; Mongin, F. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 7030-7032.

II.3.8. Bilan

La grande diversité des méthodes d'accès aux ferrocènes 1,2-disubstitués énantiomériquement enrichis rend possible l'utilisation de ces molécules optiquement actives, en tant que précurseur de synthèse, pour un grand nombre de composés organiques dont notamment les précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques. Les prochains paragraphes seront consacrés à la présentation des principaux carbènes *N*-hétérocycliques possédant un motif ferrocénique et à la présentation des objectifs de nos travaux.

II.4. Ferrocènes possédant un motif carbénique

La majorité des travaux combinant les motifs ferrocènes et carbènes peut être rassemblée sur la base de deux objectifs principaux :

- L'étude de l'influence des groupements ferrocéniques sur la structure et la stabilité des carbènes.
- L'utilisation de la chiralité planaire du ferrocène pour la préparation de précurseurs de carbènes chiraux.

Dans le premier cas, la recherche de carbènes stables est primordiale et représente le principal objectif du travail. Dans le deuxième cas, les carbènes libres ne sont généralement pas isolés et sont convertis en complexes organométalliques dans le but d'être évalués en catalyse asymétrique. Une revue récente a rassemblé les structures existantes,¹³⁴ et, dans le cadre de cette partie, les principaux travaux seront présentés.

II.4.1. Influence des groupements ferrocènes sur la stabilité des carbènes

Les premiers travaux datent du début des années 1970, par la recherche d'intermédiaires carbéniques du type Fc-C-R.¹³⁵ Ces composés ont été détectés mais n'ont pas pu être isolés. Stimulés par la découverte de carbènes stables isolables (CNHs) par l'équipe d'Arduengo en 1991, plusieurs équipes se sont engagées vers l'étude de la stabilisation de carbènes apportée par les ferrocènes.

On peut notamment citer l'équipe de Bildstein qui a essayé de préparer et d'isoler le ferrocénylphénylcarbène **II.58** le diferrocénylcarbène **II.59** et (**figure 2.9**). Bien que les carbènes intermédiaires puissent être piégés, la caractérisation directe du carbène n'a pas été

¹³⁴ Siemeling, U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3523-3536.

¹³⁵ a) Ashkenazi, P.; Lupan, S.; Schwarz, A.; Cais, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 817-820; b) Sonoda, A.; Moritani, I.; Yasuda, S.; Wada, T. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3075-3081.

possible, et Bildstein en a conclu que les ferrocènes n'étaient pas des groupements capables de stabiliser efficacement un carbène.¹³⁶

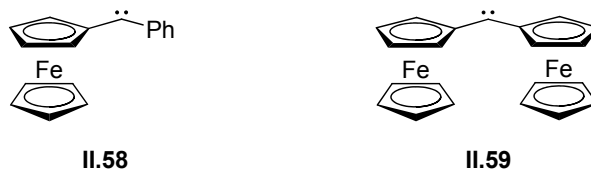


Figure 2.9 : Premiers carbènes étudiés par Bildstein

En se basant sur le fait que cet échec était certainement dû à l'utilisation de substituants uniquement σ -donneurs, induisant un faible recouvrement avec les orbitales du carbène et la formation de carbènes triplets, l'équipe de Bertrand a proposé l'utilisation de substituants π -donneurs (amines, phosphines) pour favoriser la formation de carbènes singulets.¹³⁷

A partir du ferrocène carboxaldéhyde, le sel d'iminium **II.60** a été rapidement obtenu par addition de LDA et de Tf_2O (schéma 2.43). Cependant, la déprotonation n'a pas conduit au carbène attendu, mais directement au produit de dimérisation **II.61**.

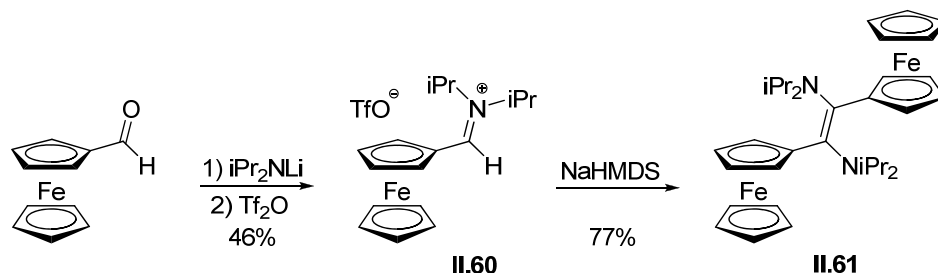


Schéma 2.43 : Synthèse de l'iminium **II.60**

L'utilisation d'un composé de départ plus encombré a permis de caractériser le carbène **II.63** par RMN (carbène : δ 315 ppm), mais n'a pas permis l'analyse par diffraction des rayons X (schéma 2.44). Cependant, l'adduit **II.64**, obtenu par ajout de soufre a pu être totalement caractérisé.

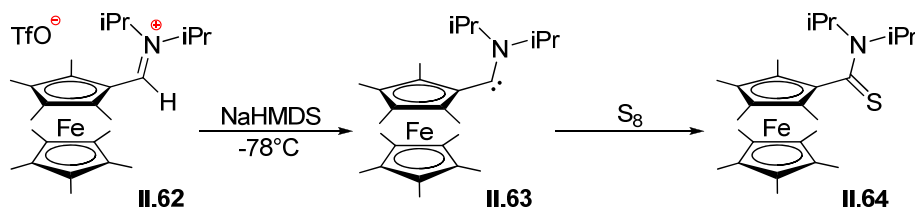


Schéma 2.44 : Synthèse du carbène **II.63**

¹³⁶ Bildstein, B. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 617-618, 28-38.

¹³⁷ DeHope, A.; Mendoza-Espinoza, D.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *New J. Chem.* **2011**, 35, 2037-2042.

Une catégorie originale de carbènes *N*-hétérocycliques a été développée par Bielawski¹³⁸ et Siemeling,¹³⁹ et fait intervenir l'atome de fer dans l'hétérocycle (**schéma 2.45**). Obtenus par déprotonation des sels d'amidinium correspondants, les carbènes **II.66a** et **II.66b** ont été obtenus, montrant un déplacement chimique caractéristique du carbène en RMN (carbène : **II.66a** δ 259,6 ppm, **II.66b** δ 260,7 ppm). Seul le composé **II.66b**, comportant des substituants adamantyle, a pu être isolé et totalement caractérisé par analyse par diffraction des rayons X.

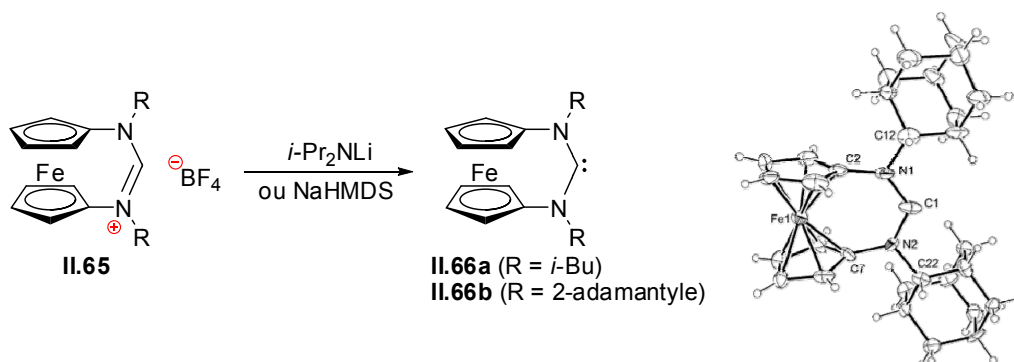


Schéma 2.45 : Synthèse du carbène **II.66**, structure moléculaire de **II.66b** dans le cristal

II.4.2. Utilisation de la chiralité planaire du ferrocène pour la préparation de précurseurs de carbènes chiraux

Du fait de l'analogie électronique entre les phosphines et les CNHs comme ligands de complexes organométalliques, la préparation de nouvelles familles de ligands possédant une chiralité planaire sur la base de composés analogues phosphorés, tels que Josiphos (**II.67**), Pigiphos (**II.68**) ou Fc-Phos (**II.69**) s'est rapidement développée (**figure 2.10**).

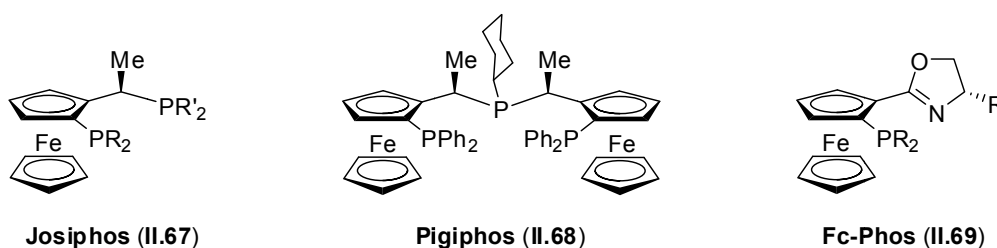


Figure 2.10

Dans cette partie, les stratégies de synthèse de ferrocènes comportant un motif imidazoli(di)niun, précurseur de CNH, seront présentées en mettant l'accent sur la synthèse de composés possédant une chiralité planaire. Les cibles peuvent être réparties en deux catégories, en fonction de la structure et des voies de synthèse correspondantes :

¹³⁸ Khramnov, D. M.; Rosen, E. L.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2267-2270.

¹³⁹ Siemeling, U.; Färber, C.; Bruhn, C. *Chem. Commun.* **2009**, 98-100.

- Composés comportant un hétérocycle directement lié au ferrocène
- Composés comportant un hétérocycle non directement lié au ferrocène

II.4.2.1. Composés comportant un hétérocycle directement lié au ferrocène

La première voie vers la synthèse de carbènes directement liés au groupement ferrocène a été présentée par l'équipe de Bildstein dès 1999, avec la préparation des sels d'imidazolium et d'imidazolinium **II.74** et **II.73** (schéma 2.46).¹⁴⁰

La stratégie repose sur la construction des hétérocycles à partir de la ferrocénylamine **II.70**. L'utilisation de glyoxal conduit à la formation de **II.71** avec un excellent rendement (95 %). Le sel d'imidazolium **II.74** a été obtenu, avec un rendement de seulement 30 %, par cyclisation avec le formaldéhyde, en présence de triflate de zinc, puis métathèse d'anion avec NaBPh₄. La réduction puis la cyclisation de **II.71** aboutit à l'imidazolidine **II.72**. L'oxydation du cycle conduit au sel d'imidazolium **II.73**.

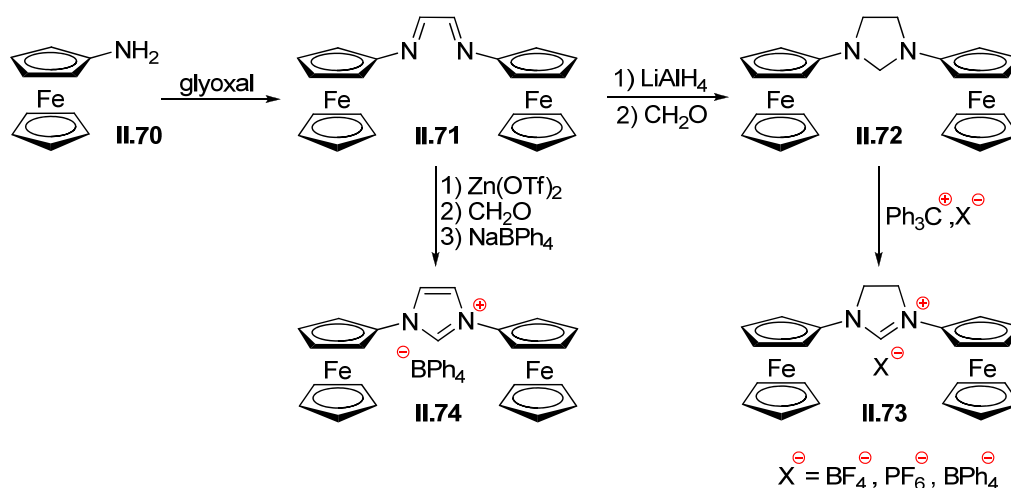


Schéma 2.46 : Synthèse des sels d'imidazolium **II.74** et d'imidazolinium **II.73**

Les différentes tentatives de formation de carbènes à partir de **II.74** ou **II.73** se sont soldées par des échecs. De même, la formation de complexes organométalliques n'a pu être obtenue, excepté dans le cas de complexes à base d'argent [L₂Ag⁺]. L'explication avancée dans le cas de **II.73** est la probable trop faible acidité de l'hydrogène en α des deux atomes d'azotes.

En 2005, l'équipe de Togni a cependant montré que le sel d'imidazolium **II.74** (avec le contre-ion iodure) pouvait conduire au carbène **II.77** par l'utilisation de *t*-BuOK dans le pentane (schéma 2.47).¹⁴¹ Ce carbène s'est révélé stable au moins 24 h dans C₆D₆ (carbène : **II.77** δ 216,1 ppm). Bien qu'utilisant le même composé de départ **II.70**, la méthode de

¹⁴⁰ Bildstein, B. ; Malaun, M.; Kopacka, H.; Wurst, K.; Mitterböck, M.; Ongaria, K.-H.; Opromolla, G.; Zanello, P. *Organometallics* **1999**, *18*, 4325-4336.

¹⁴¹ Bertogg, A.; Camponovo, F.; Togni, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 347-356.

formation du sel d'imidazolium diffère totalement de celle de Bildstein et permet un accès plus efficace au sel d'imidazolium.

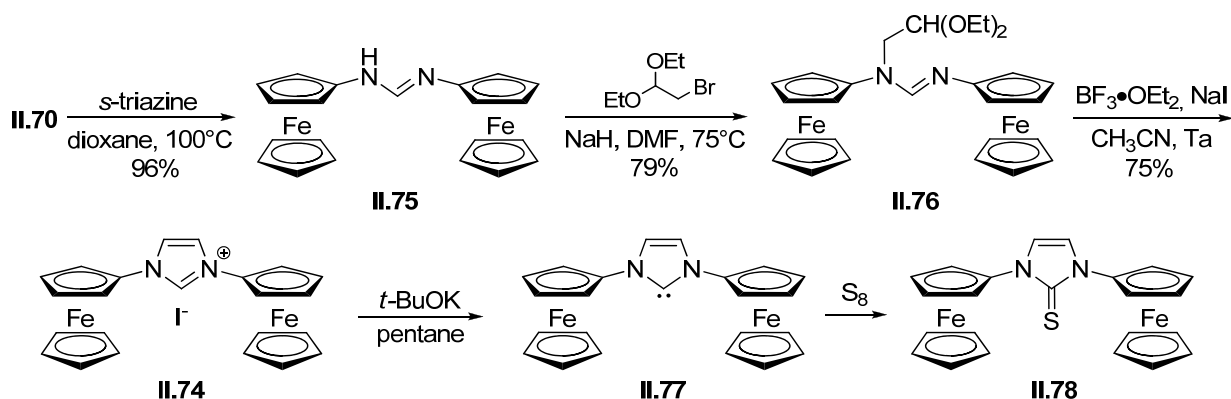


Schéma 2.47 : Synthèse de l'imidazolinylidène II.77

En suivant la même séquence, un analogue II.82, comportant une chiralité planaire, a été préparé (schéma 2.48). La brique de base, l'amine primaire à chiralité planaire II.81, a été obtenue en 6 étapes à partir de l'acétal de Kagan II.22.

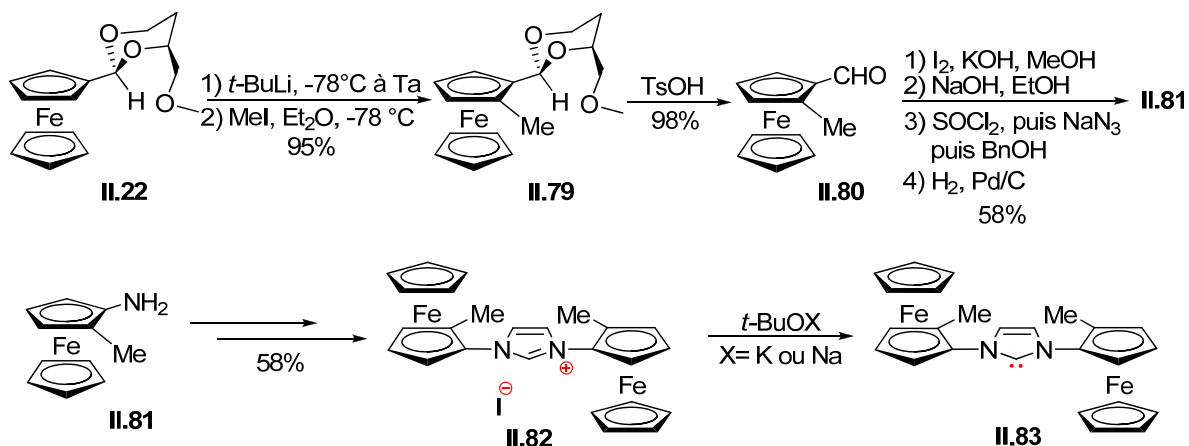


Schéma 2.48 : Synthèse de l'imidazolinylidène à chiralité planaire II.83

Des complexes à base de palladium ont aussi pu être obtenus à partir des deux ligands. L'analyse par diffraction des rayons X des complexes obtenus montre l'arrangement des groupes ferrocènes de part et d'autre du plan du complexe (Figure 2.11).

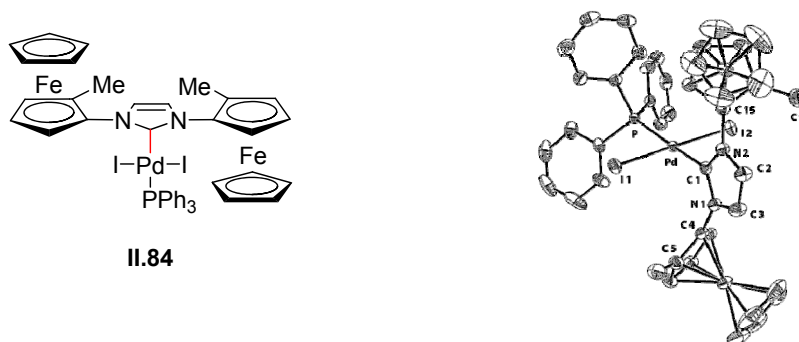


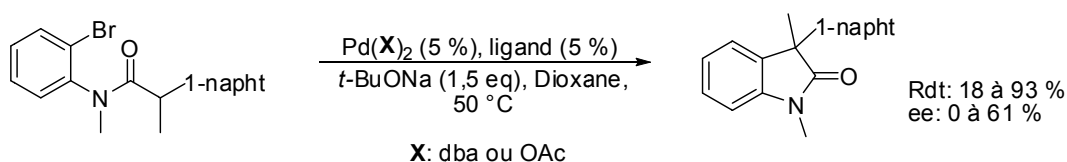
Figure 2.11 : Complexe [Pd-CNH] II.84

Ce complexe a été évalué dans la synthèse asymétrique d'oxindoles par réaction d' α -arylation d'amides (**schéma 2.49**). Dans le but de comparer l'activité de son complexe organométallique avec des complexes connus, l'équipe de Togni s'est intéressée à une étude très complète effectuée par Lee et Hartwig en 2001.²⁹

Dans cette publication, Lee et Hartwig ont comparé l'influence de différents ligands (phosphines ou carbènes) sur la réaction d' α -arylation d'amides catalysée au palladium. Dans cette étude la famille des ligands Josiphos a donné lieu aux meilleurs résultats (Rdt: 70 %, *ee*: 61 %).

En utilisant des conditions relativement proches, l'équipe de Togni a notamment montré que son complexe avait une activité catalytique intéressante (Rdt: 70 %) cependant celui-ci s'est révélé peu stéréosélectif (*ee*: 9 %).

Résultats obtenus par Lee et Hartwig



Résultats obtenus par Togni

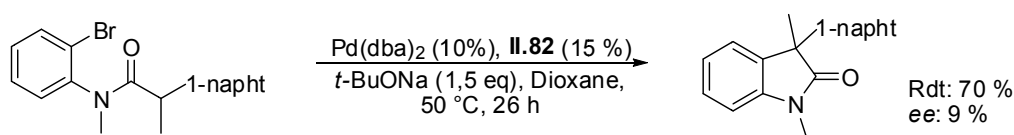


Schéma 2.49 : Réaction d' α -arylation asymétrique d'amides

Les faibles énantiosélectivités observées peuvent s'expliquer par la libre rotation qui peut s'établir entre le ferrocène et le carbène (**Figure 2.12**). Cette rotation a pour incidence de réduire en partie l'induction asymétrique apportée par le ferrocène disubstitué. Afin d'éviter cet effet, il serait intéressant de limiter au maximum cette rotation, en augmentant par exemple la taille des groupements présents sur le cycle ferrocénique.

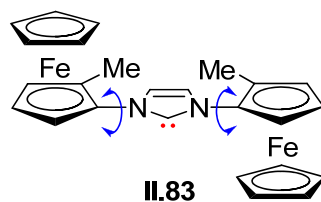
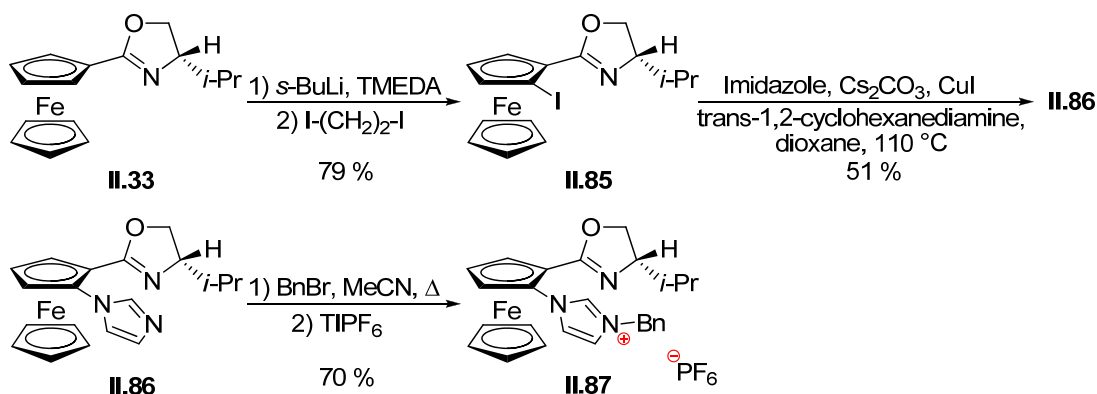
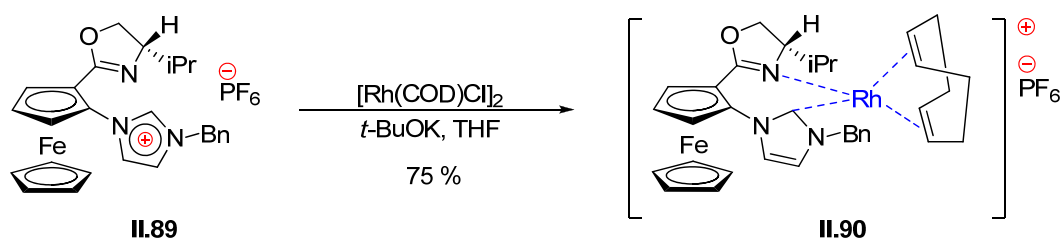


Figure 2.12 : La libre rotation probable sur le carbène **II.83**

En 2009, l'équipe de Jiang a eu l'idée de préparer un complexe organométallique rigide dans lequel la rotation entre le ferrocène et le carbène est limitée.¹⁴² Le sel d'imidazolium **II.87** est préparé en cinq étapes à partir de l'oxazoline chirale **II.33** (schéma 2.51).



Dans cette étude le carbène **II.89**, préparé à partir de **II.87** a été utilisé en tant que ligand du rhodium pour former le complexe **II.90** (schéma 2.51). Dans ce complexe on peut noter que la rotation s'établissant entre le ferrocène et l'hétérocycle est réduite par l'établissement d'une chélation entre le métal et le groupement oxazoline présent sur le ferrocène.



Ce complexe de rhodium **II.90** a été utilisé dans la réaction d'hydrosilylation asymétrique de cétones (schéma 2.52). Le complexe organométallique s'est montré particulièrement réactif sur de nombreuses cétones aromatiques (Rdt : > 59 %). Cependant ce complexe s'est révélé, comme celui décrit par Togni, peu stéréosélectif. En effet les différents alcools secondaires ont été obtenus avec des excès énantiomériques modérés (39 à 53 %).

¹⁴² Kuang, Y.; Sun, X.; Chen, H.; Liu, P.; Jiang, R. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1493-1496.

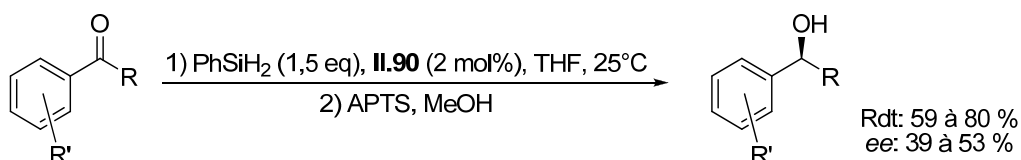


Schéma 2.52 : Réaction d'hydrosilylation asymétrique de cétones

II.4.2.2. Composés comportant un hétérocycle non directement lié au ferrocène

La première synthèse stéréocontrôlée de composés comportant un hétérocycle non directement lié au ferrocène a été publiée en 2002 par l'équipe de Bolm, en utilisant comme substrat le sulfoxyde de Kagan **II.91**.¹⁴³

La première étape est une métallation diastéréosélective, suivie d'un piégeage par le chlorotriméthylsilane pour conduire au composé **II.92** (Schéma 2.53). Le groupement sulfoxyde est ensuite remplacé par une fonction hydroxyméthyle en deux étapes. L'addition de carbonyl diimidazole (CDI) sur l'alcool **II.93** permet de greffer l'imidazole, qui est ensuite quaternisé pour former le sel d'imidazolium **II.95**. Le carbène **II.96** est obtenu par addition de NaH, en présence d'une quantité catalytique de *t*-butoxyde de potassium, mais n'a pas été isolé.

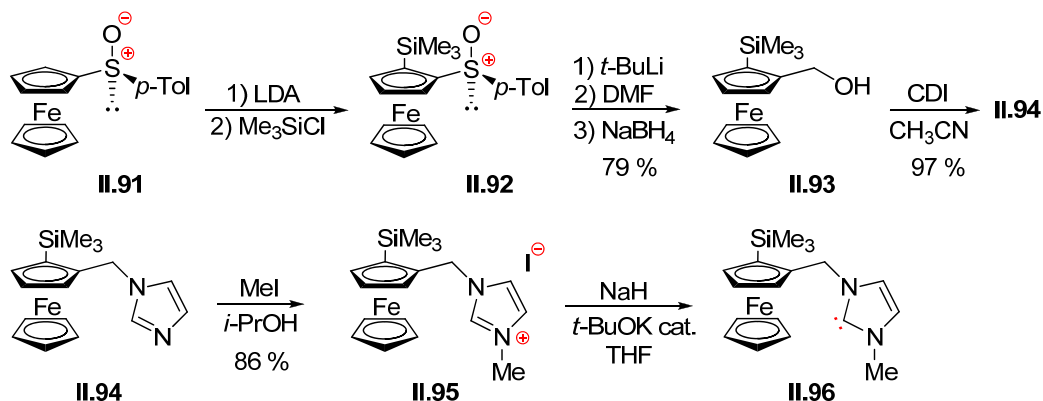
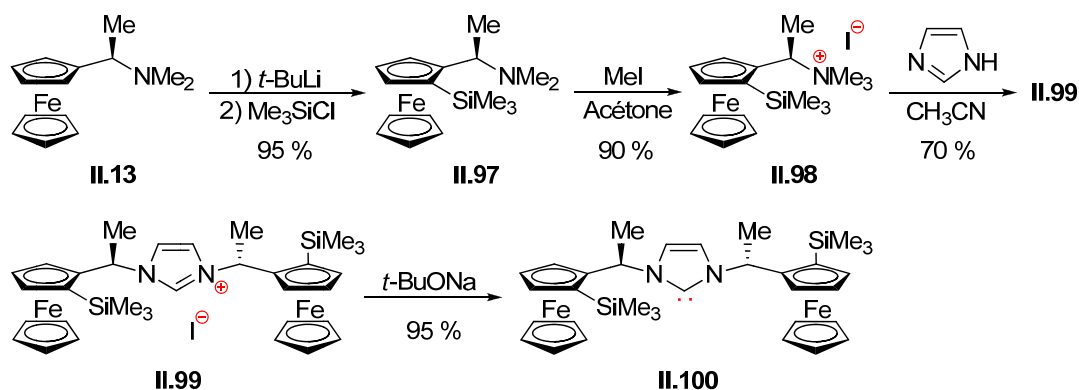


Schéma 2.53 : Synthèse de l'imidazolinylidène **II.96**

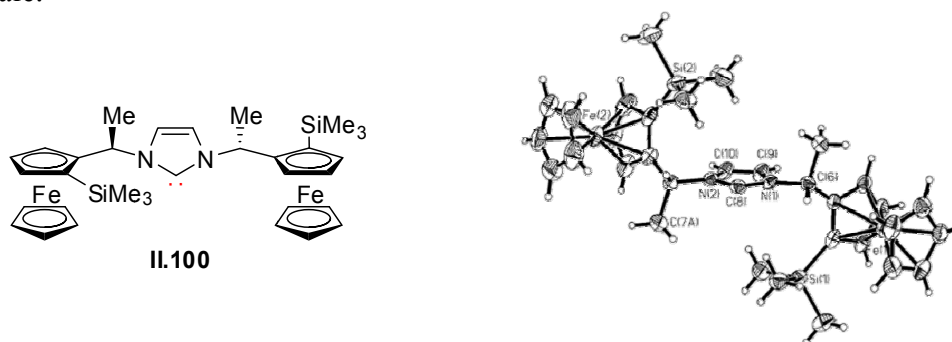
La même année, l'équipe de Togni a publié un composé comportant deux motifs ferrocène, en utilisant comme substrat de départ l'amine de Ugi **II.13** (schéma 2.54).¹⁴⁴ Après une étape de métallation et addition de chlorotriméthylsilane, le composé **II.97** est obtenu. Une addition de iodométhane conduit au sel **II.98**. Ce sel d'ammonium s'est révélé être particulièrement instable et le vinylferrocène est facilement obtenu *via* une réaction d'élimination. En présence d'imidazole, un excès de **II.98** permet l'obtention de **II.99** avec un rendement de 70%. L'obtention quantitative du carbène **II.100** peut être effectuée par l'addition de *t*-BuONa.

¹⁴³ Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 707-710.

¹⁴⁴ Brogini, D.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2518-2522.



La diffraction des rayons X a pu être menée (**figure 2.13**), conduisant à la confirmation de la nature carbénique de **II.100** (liaisons C-N allongées par rapport à un imidazolium). Une structure de symétrie C₂ est observée, les ferrocènes étant dans une position pseudo équatoriale.



Depuis cette date, l'amine de Ugi a été utilisée par différents groupes pour préparer des sels d'imidazolium avec un substituant ferrocène comportant un atome coordonnant supplémentaire, afin de former une structure rigide après complexation avec un métal.

Dès 2003, l'équipe de Chung a préparé les composés **II.102** et **II.103**, comportant respectivement un atome de soufre ou de phosphore (**schéma 2.55**).¹⁴⁵ La préparation des sulfures s'effectue en peu d'étapes, par métallation de l'amine de Ugi, suivie de l'ajout de diphényldisulfure. La quaternisation de l'amine tertiaire facilite la réaction de substitution nucléophile (avec rétention de configuration) et permet d'accéder directement aux sels d'imidazolium **II.102a** et **II.102b**.

¹⁴⁵ Seo, H.; Park, H.; Kim, B. Y.; Lee, J. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 618-620.

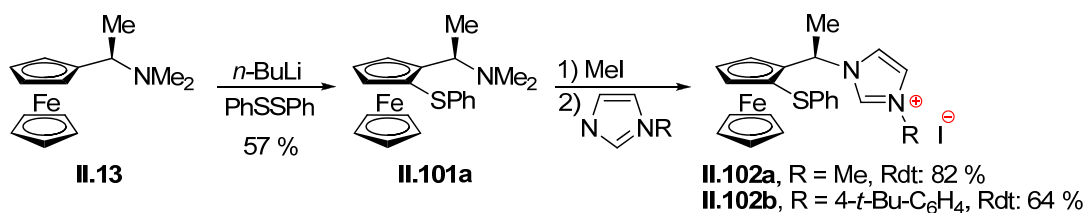


Schéma 2.55 : Synthèse des sels d'imidazolium **II.102a** et **II.102b**

Une légère adaptation de la méthode a été effectuée pour préparer les phosphines **II.103a** et **II.103b**, car la quaternisation de l'amine ne pouvait pas être effectuée sans addition sur le phosphore, et un protocole acide a été utilisé (schéma 2.56).

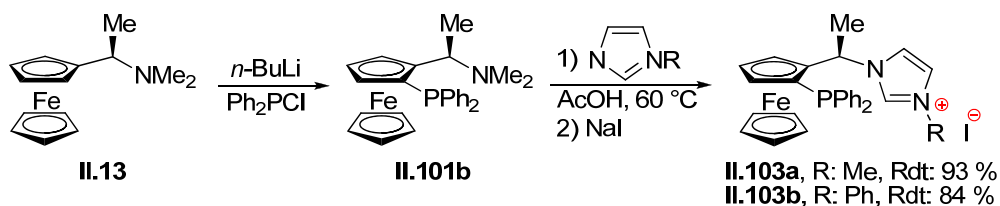


Schéma 2.56 : Synthèse des sels d'imidazolium **II.103a** et **II.103b**

La formation des carbènes n'a pas été réalisée. Cependant, des complexes de rhodium ont ainsi pu être préparés et caractérisés, montrant la double coordination du carbène et du soufre (ou du phosphore). Un essai d'application en catalyse asymétrique (hydrogénation de l'itaconate de méthyle) a conduit à des résultats plutôt décevants (*ee* de 18%).

Ces sels d'imidazolium comportant une phosphine ont été utilisés par l'équipe de Šebesta comme ligands du cuivre dans l'addition conjuguée asymétrique d'organomagnésiens sur des lactones insaturées (schéma 2.57).¹⁴⁶ Des excès énantiomériques de 90% ont été obtenus dans les cas les plus favorables.

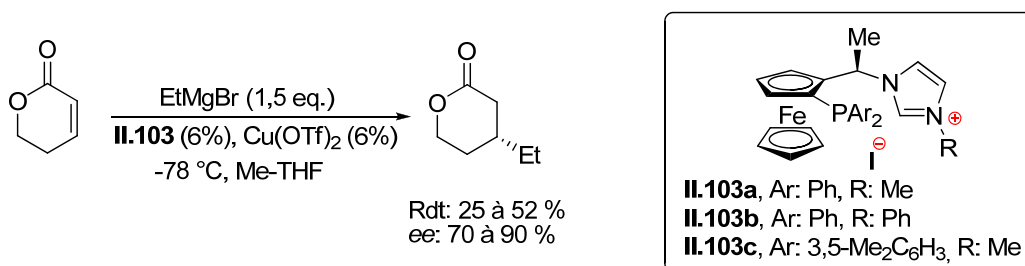


Schéma 2.57 : Addition conjuguée asymétrique d'organomagnésiens sur des lactones insaturées

Cette famille de molécules a également été utilisée sans grand succès par l'équipe de Togni dans le cadre d'une amination allylique asymétrique. Malgré la grande similitude avec le composé **II.104a**, le ligand **II.104b** s'est montré beaucoup moins efficace dans cette réaction

¹⁴⁶ Csizmadiová, J.; Mečiarová, M.; Almásy, A.; Horváth, B.; Šebesta, H. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 737, 47-52.

(schéma 2.58).¹⁴⁷ Cette différence de réactivité est expliquée par la plus forte basicité du carbène, augmentant la densité électronique au niveau du métal et du système π -allylique, et retardant l'addition de l'amine.

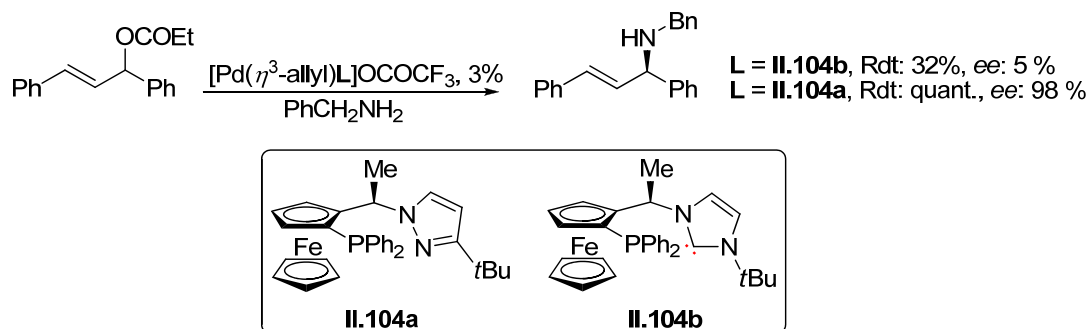


Schéma 2.58 : Réaction d'amination allylique asymétrique catalysée au palladium

En 2007, l'équipe de Labande et Poli a préparé des composés similaires **II.106**, ne présentant qu'une chiralité planaire (pas de méthyle) à partir du diméthylaminométhylferrocène **II.105** en 10 étapes (schéma 2.59).¹⁴⁸ La méthode de Kagan, bien que beaucoup plus courte, n'a pas été retenue par les auteurs. Dans le but d'obtenir les deux énantiomères du sel **II.106** sous forme énantiomériquement enrichie, une méthode plus longue avec une étape de dédoublement a été utilisée.¹⁴⁹

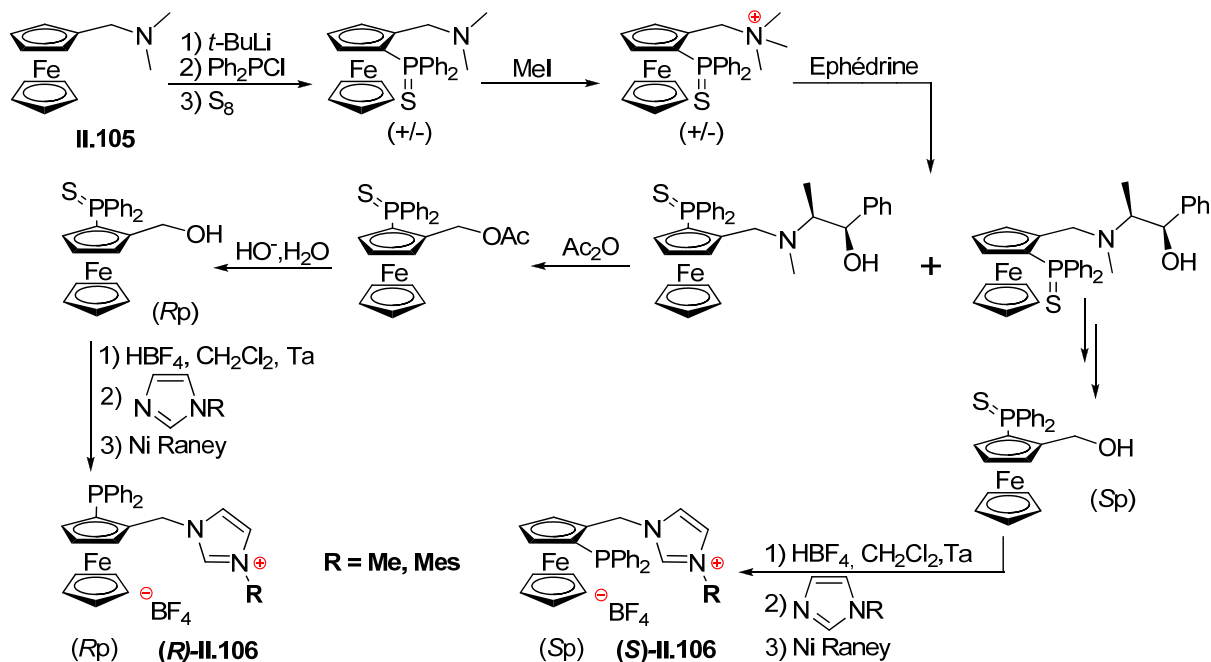


Schéma 2.59 : Synthèse des imidazolinyliène (*R*)-II.106 et (*S*)-II.106

¹⁴⁷ Visentin, F.; Togni, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 3746-3754.

¹⁴⁸ Denobo, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J-C.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, *29*, 1879-1882.

¹⁴⁹ Mateus, N.; Routaboul, L.; Daran, J-C.; Manoury, E. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2297-2310.

Les deux sels **II.106** ont été complexés au palladium, et évalués dans la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique, conduisant à une bonne réactivité, mais à une énantiosélectivité modérée ($ee \leq 42\%$).

L'équipe de Togni a présenté en 2004 un analogue tridentate **II.108** du composé **II.100** (cf. schéma 2.54, page 84) (schéma 2.60).¹⁵⁰ Contrairement à **II.100**, le carbène correspondant n'a pas pu être isolé, mais a été directement utilisé pour la formation de complexes de palladium (composé **II.109**), de ruthénium ou de cuivre.¹⁵¹

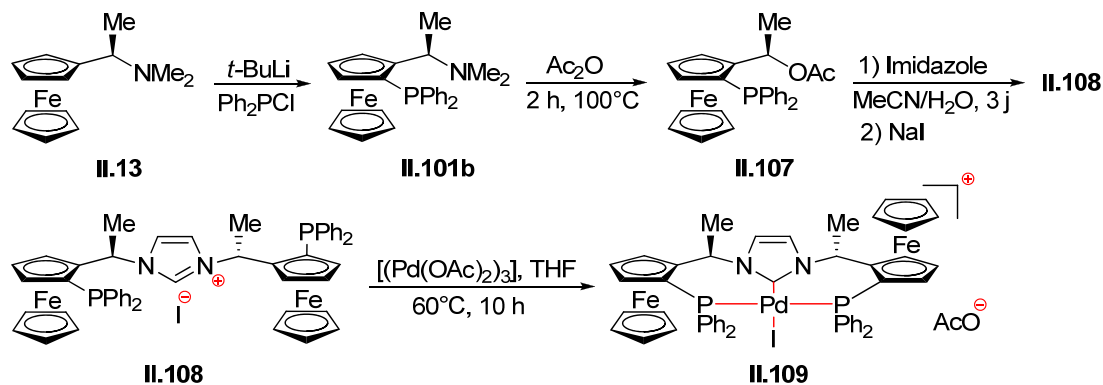


Schéma 2.60 : Synthèse du complexe **II.109**

L'application en catalyse du complexe de palladium **II.109** (addition conjuguée de la morpholine sur le méthacrylonitrile) n'a conduit qu'à un excès énantiomérique de 37%, malgré un rendement quasi quantitatif. Ce résultat est à comparer au complexe dicationique de nickel comportant le ligand Pigiphos **II.68**(cf. figure 2.10, page 78), qui, avec les mêmes substrats, conduit à un excès énantiomérique de 69%.¹⁵²

II.4.3. Conclusion

Lors de nos recherches bibliographiques, nous avons constaté qu'il n'existe aucun exemple de sels de triazolium possédant un motif ferrocénique chiral. Les sels de triazolium sont principalement utilisés comme organocatalyseurs (cf. chapitre I), par conséquent il n'existe pas d'exemple de d'organocatalyse avec le ferrocène. Cette constatation est relativement étonnante au vu des résultats obtenus par l'équipe de Fu avec son analogue du DMAP à chiralité planaire.

Seuls les carbènes *N*-hétérocycliques ferrocéniques issus des sels d'imidazolium et d'imidazolinium ont été décrits et utilisés en catalyse organométallique. On peut néanmoins remarquer, même si les conditions opératoires ne sont pas identiques, que ces composés

¹⁵⁰ Gischig, S.; Togni, A. *Organometallics* **2004**, *23*, 2479-2487.

¹⁵¹ Gischig, S.; Togni, A. *Organometallics* **2005**, *24*, 203-205.

¹⁵² Fadini, L.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2003**, 30-31.

semblent posséder une plus faible efficacité en catalyse organométallique en comparaison des phosphines. L'introduction du groupement chélatant sur le ferrocène permettant d'accroître la rigidité du complexe a permis l'obtention de résultats très satisfaisants cependant cette chélation n'est pas possible en organocatalyse. Par conséquent, si l'on souhaite utiliser ce type de composés en organocatalyse, il sera primordial d'introduire une forte rigidité dans leur structure.

II.5. Objectifs

Lors du lancement de ce projet en 2010, peu exemples d'applications de carbènes *N*-hétérocycliques porteur d'un motif ferrocénique chiral optiquement pur avaient été décrits et évalués en catalyse organométallique asymétrique et dans la plupart des cas, ces ligands se sont révélés peu énantiosélectifs. Ces résultats peuvent être expliqués par la libre rotation qui s'établit entre le squelette ferrocénique et le carbène *N*-hétérocyclique.

On peut également noter l'absence d'applications en organocatalyse asymétrique de ce type de composé.

II.5.1. Choix du projet

Dans le but d'obtenir des résultats plus intéressants, nous avons souhaité préparer une nouvelle famille de molécules dans laquelle un cycle rigide est introduit entre le carbène *N*-hétérocyclique et le motif ferrocénique afin de bloquer toute possibilité de rotation. La création de ce cycle rigide entre ces deux éléments constitue la principale et la plus importante innovation de notre projet.

Grâce aux nombreuses méthodes de préparation de ferrocènes chiraux énantiomériquement purs existantes, la synthèse de différents sels précurseurs de carbènes présentés par la figure 2.14 a été envisagée. Dans le but de bloquer la libre rotation qui peut s'établir entre le squelette ferrocénique et le carbène nous avons décidé d'utiliser un cycle rigide à six chaînons.

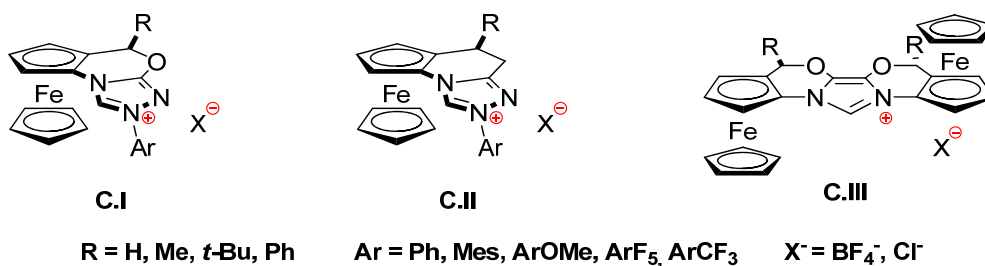


Figure 2.14 : Les sels de triazolium et d'imidazolium cibles

Les cycles à six chaînons sont généralement formés plus facilement, en raison d'une contrainte stérique plus petite. En raison de l'encombrement induit par le motif ferrocénique et l'hétérocycle, le cycle à six chaînons devrait adopter une structure relativement plane ce qui est très intéressant au niveau stérique. En effet, le ferrocène qui est un groupement très volumineux se trouvera à proximité du CNH avec le second cycle dans un plan parallèle au sel d'azolium. Ceci pourrait permettre d'obtenir une induction asymétrique intéressante en comparaison d'un centre stéréogène classique. De plus l'utilisation d'un cycle à 6 atomes permet d'avancer le groupement ferrocène vers le centre réactionnel (carbène) (**figure 2.15**).

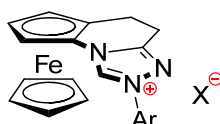


Figure 2.15 : Représentation du sel de triazolium C.II

Notre choix d'utiliser le ferrocène comme inducteur chiral est conforté par les observations suivantes:

- L'utilisation de complexes ferrocéniques chiraux en synthèse asymétrique est un concept qui a montré son efficacité dans un grand nombre de réactions (cf. II.2.1. et II.2.2.).

- La compatibilité chimique entre les carbènes *N*-hétérocycliques et le ferrocène a été établie grâce à la synthèse de ligands associant les deux structures. On peut néanmoins remarquer qu'aucune structure rigide n'a été étudiée. Par conséquent on ne peut pas prédire le comportement de ce type de structure, que ce soit au niveau de leur stabilité ou de leur efficacité.

- On peut également observer, que la structure des molécules cibles s'apparente à des systèmes biaryliques qui possèdent une réactivité différente. Cette différence de réactivité pourrait laisser entrevoir de bonnes perspectives de réactivité dans les réactions de catalyse asymétrique.

- Dans la structure des molécules cibles, le squelette ferrocénique se situe en position *ortho* de l'hétérocycle, par conséquent l'encombrement stérique induit par le ferrocène devrait orienter l'attaque des réactifs électrophiles sur le côté le moins encombré du carbène *N*-hétérocyclique.

- De plus, nous avons choisi de lier directement l'hétérocycle au ferrocène par l'intermédiaire de l'atome d'azote ce qui est particulièrement original. Par conséquent il sera très intéressant d'étudier les effets électroniques et stériques de ce type de composés. Ces effets pourront également être modulés avec l'utilisation de différents groupements aryles.

• Enfin, le caractère électronique du ferrocène pourrait être modulé par électrochimie. En effet, le passage du Fe^{II} au Fe^{III} conduirait à un groupement moins électrodonneur.

II.5.2. Applications envisagées des molécules

Les carbènes *N*-hétérocycliques cibles sont actuellement encore inconnus et possèdent un potentiel très important dans une large gamme de réactions. En effet, depuis de nombreuses années, l'utilisation de CNHs chiraux en catalyse asymétrique est devenue un domaine dense en résultats grâce à l'impulsion d'acteurs très importants dans le domaine de la catalyse (cf. chapitre I).

La synthèse de ces trois précurseurs de carbènes a été envisagée dans un premier temps. Ces différents composés sont basés sur la structure de molécules décrites dans la littérature.

II.5.2.1. Le composé C.I

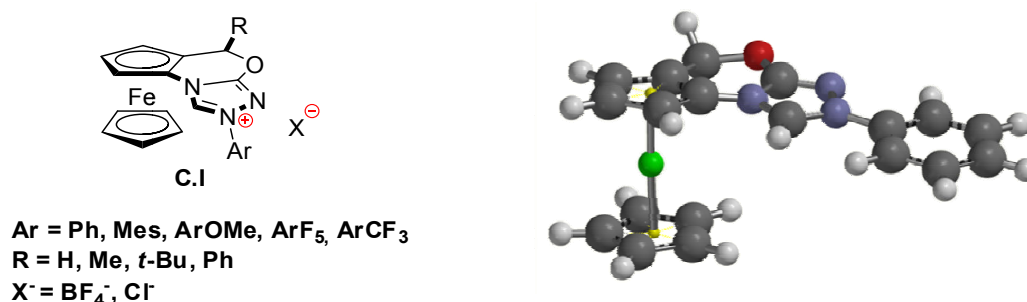


Figure 2.16 : Structure 3D du triazolium C.I (R : H, Ar : Ph)

En raison des grandes similitudes qui existent entre le sel de triazolium C.I (figure 2.16) et le sel de triazolium II.110, nous espérons obtenir des résultats comparables en organocatalyse. Le sel de triazolium II.110, développé par l'équipe de Enders¹⁵³, a notamment été utilisé avec succès dans une réaction de condensation benzoïne intramoléculaire (schéma 2.61).

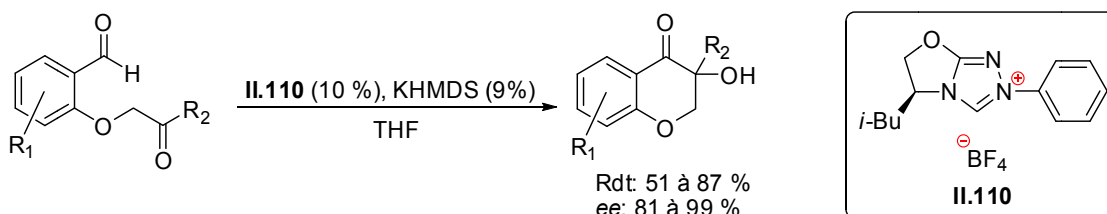


Schéma 2.61 : Condensation benzoïne intramoléculaire

¹⁵³ Enders, D.; Niemeier, O.; Raabe, G. *Synlett* **2006**, 15, 2431-2434.

II.5.2.2. Le composé C.II

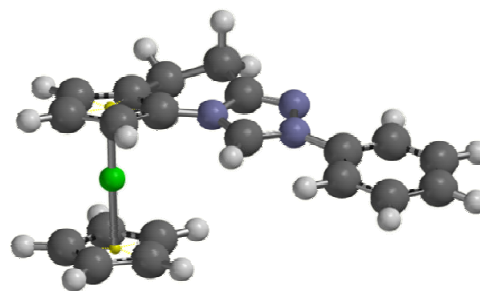
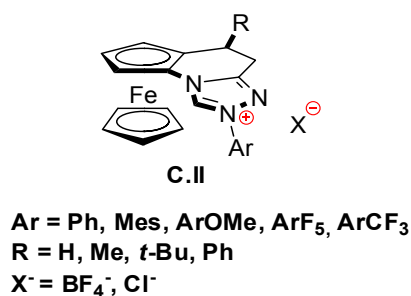


Figure 2.17 : Structure 3D du triazolium C.II (R : H, Ar : Ph)

Le sel de triazolium C.II (figure 2.17) a été conçu de façon à être un analogue à chiralité planaire du catalyseur II.111 décrit par l'équipe de Rovis en 2008.¹⁵⁴ Ce catalyseur a été utilisé comme organocatalyseur dans une réaction Stetter intramoléculaire et a permis l'obtention de bons résultats (schéma 2.62).

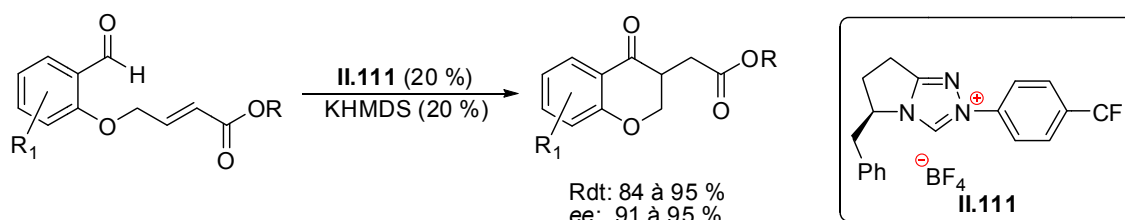


Schéma 2.62 : Réaction de Stetter intramoléculaire

II.5.2.3. Le composé C.III

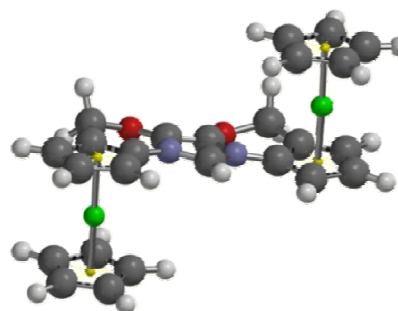
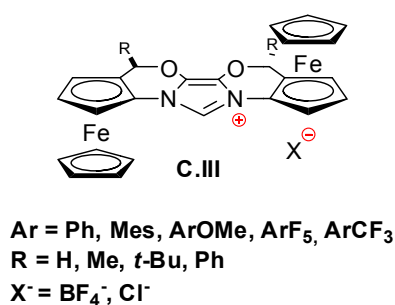


Figure 2.18 : Structure 3D de l'imidazolium C.III (R : H, Ar : Ph)

Le composé C.III (figure 2.18) possède une structure dérivée de celle présentée par l'IBiox. L'IBiox, développé par Glorius¹⁵⁵, a notamment été utilisé avec succès dans des réactions d' α -arylations catalysées au Palladium (schéma 2.63).

¹⁵⁴ Read de Alaniz, J.; Kerr, M. S.; Moore, J. L.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2033-2040.

¹⁵⁵ Würtz, S.; Lohre, C.; Fröhlich, R.; Bergander, K., Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344-8345.

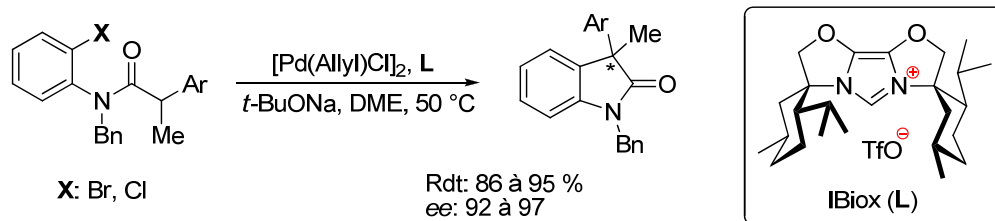
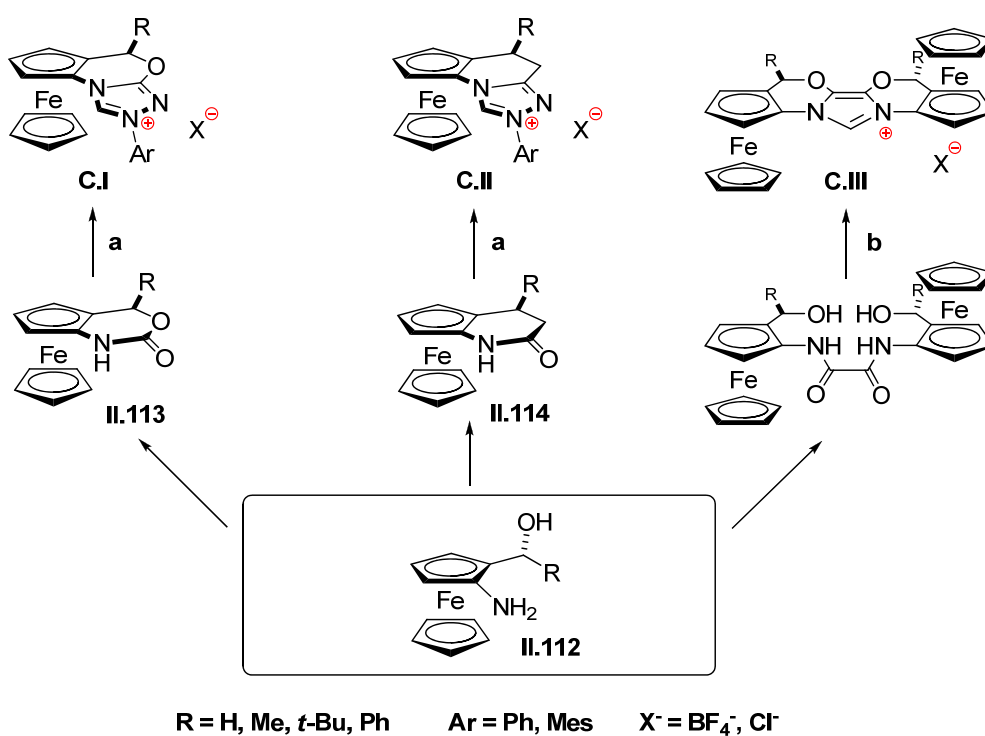


Schéma 2.63 : Réactions d' α -arylations asymétriques catalysées au Palladium

II.5.3. Stratégie de synthèse envisagée

Les différents sels **C.I**, **C.II** et **C.III** peuvent être synthétisés à partir d'un intermédiaire clef commun un aminoalcool ferrocénique chiral (**schéma 2.64**).



a: 1) Me₃OBF₄; 2) ArNHNH₂; 3) HC(OMe)₃
b: 1) SOCl₂; 2) NaOH; 3) ClCH₂OPiv, AgOTf

Schéma 2.64 : Synthèses envisagées

La préparation des composés **II.113** et **II.114**, intermédiaires très importants pour la synthèse des sels **C.I** et **C.II** peut être envisagée à partir de l'aminoalcool **II.112** (**schéma 2.65**).

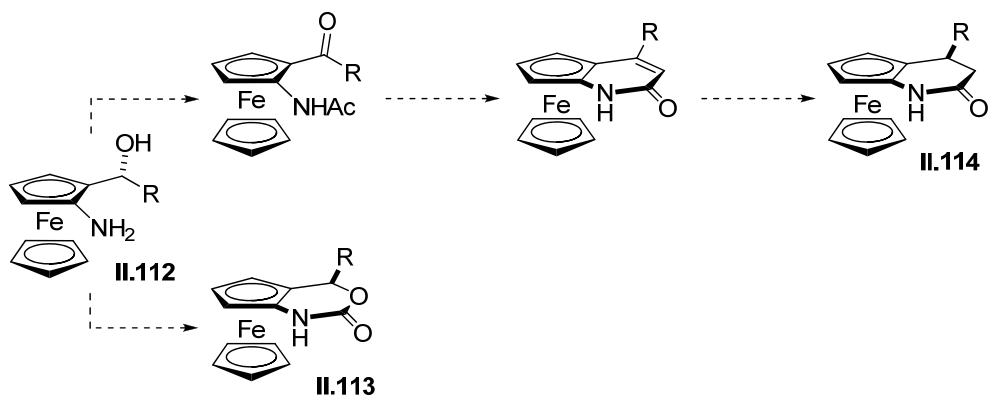


Schéma 2.65 : Synthèse envisagée pour les composés II.113 et II.114

Dans le but de construire les sels de triazolium et d'imidazolium optiquement purs à partir de l'aminoalcool ferrocénique, il est primordial d'utiliser l'une des méthodes diastéréosélectives de préparation des ferrocènes 1,2-disubstitués présentées précédemment.

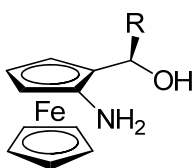
Il est également intéressant de noter que lorsque le groupement R sera différent de H , il sera primordial de contrôler la configuration de ce carbone asymétrique dans le but d'obtenir un produit optiquement pur.

Chapitre III - Synthèse de carbènes
N-hétérocycliques à chiralité planaire

III. Synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité planaire

En raison, du nombre important de méthodes d'orthométaillations diastéréosélectives mises à notre disposition, différents critères de sélection ont été définis :

- La méthode sélectionnée devra permettre l'obtention de l'intermédiaire clé en un minimum d'étapes (**figure 3.1**).
- Cette méthode doit également être capable de fonctionner sur une quantité de produit suffisante pour permettre l'évaluation des différents carbènes *N*-hétérocycliques à chiralité planaire en catalyse asymétrique.



R = H, Me, *t*-Bu, Ph

Figure 3.1: L'intermédiaire clé

Parmi toutes les méthodes de préparation des ferrocènes existantes, une méthode a rapidement attiré notre attention : la méthode développée par Weber (cf. **II.3.6**, page 73). Cette méthode permet la préparation de ferrocènes chiraux à partir du 1-ferrocényléthanol (**Schéma 3.1**).

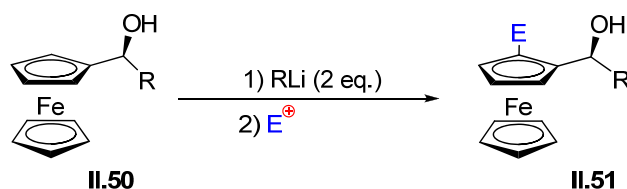


Schéma 3.1: Orthométaillation développée par Weber

L'utilisation de cette méthode pour notre projet est particulièrement intéressante à différents points de vue :

- Potentiellement cette méthode permet la préparation de l'intermédiaire clé en 4 étapes.
- Cette technique, relativement simple à mettre en place, ne nécessite pas l'utilisation de copule chirale. Par conséquent, il n'y a pas d'étapes de protection et de déprotection inhérentes aux autres méthodes existantes.

Cependant quelques points restent à éclaircir. En analysant les résultats obtenus par l'équipe de Weber on peut constater que la méthode a été testée avec des électrophiles particuliers (disulfures) donnant lieu à de bons résultats (rendements et excès diastéréomériques). Il sera

intéressant de vérifier la compatibilité de la réaction avec d'autres groupes électrophiles et avec différents groupements R.

Ces questions représentent la plus grosse interrogation de nos travaux, et ces obstacles ne semblent pas insurmontables. La synthèse de l'intermédiaire clé sera présentée dans les prochains paragraphes de ce chapitre.

III.1. Voie de Synthèse 1

À l'aide de la méthode d'orthométallation de Weber, il est possible d'envisager la synthèse de notre synthon en seulement quatre étapes à partir du ferrocène (**schéma 3.2**). L'alcool chiral utilisé lors de la réaction d'orthométallation peut être synthétisé en deux étapes (acylation et réduction asymétrique). Les conditions décrites par Weber seront alors utilisées pour introduire un groupement azoture qui sera réduit pour conduire à l'intermédiaire clé sous forme d'un aminoalcool.

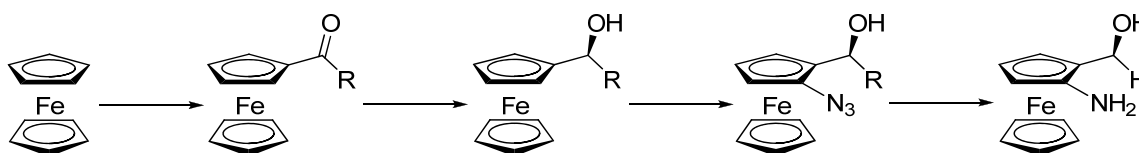


Schéma 3.2 : Stratégie envisagée pour la synthèse de l'intermédiaire clé

Nous avons choisi au début de ce projet de travailler avec trois groupes R différents (R: Me, *t*-Bu, Ph).

III.1.1. Acylation du ferrocène

Le ferrocène, en raison de sa structure originale est un composé très riche en électrons, notamment plus riche qu'un dérivé aromatique ordinaire. De ce fait la réaction de Friedel et Crafts s'effectue très facilement et l'addition d'un acide de Lewis n'est pas indispensable au bon déroulement de la réaction. Dans certains cas, dont l'acétylation du ferrocène, l'utilisation d'un acide de Brønsted (H_3PO_4) est suffisante (**schéma 3.3**).

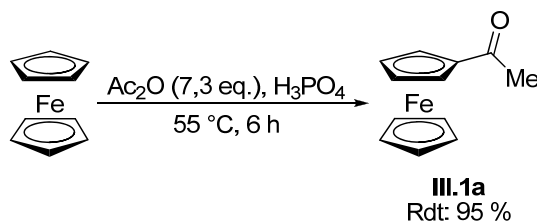


Schéma 3.3 : Acétylation du ferrocène

Dans ces conditions, l'acétylferrocène a été obtenu avec un rendement de 95 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

Des conditions d'acylation plus classiques ont été utilisées pour la préparation des cétones ferrocéniques **III.1b** et **III.1c** avec R= *t*-Bu et R=Ph (**schéma 3.4**).¹⁵⁶

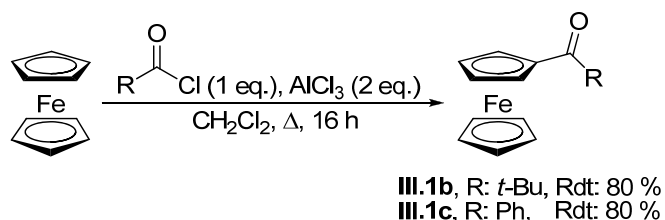


Schéma 3.4 : Acylation du ferrocène

Dans des conditions réactionnelles non optimisées, et en présence d'un acide de Lewis (chlorure d'aluminium), les deux ferrocénylcétones ont été obtenues avec des rendements très satisfaisants (80 % après purification par chromatographie sur gel de silice). Le produit diacétylé et le substrat résiduel observés dans le brut réactionnel expliquent le rendement plus faible.

III.1.2. Réduction des ferrocénylcétones

Suite à l'obtention des trois cétones ferrocéniques (**III.1**), nous avons poursuivi notre étude par la préparation des alcools issus de la réduction des cétones **III.2a**, **III.2b** et **III.2c** (**figure 3.2**).

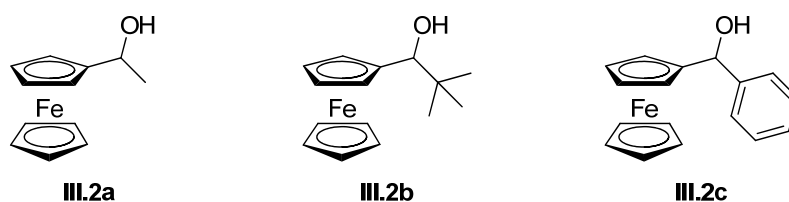


Figure 3.2 : Alcools ferrocéniques

Bien qu'il soit primordial de préparer ces alcools de manière optiquement pure, il est nécessaire de synthétiser les différents alcools racémiques dans l'objectif d'obtenir des informations essentielles (données RMN, données HPLC...).

III.1.2.1. Préparation des alcools racémiques

Les différents alcools racémiques ont été obtenus par réduction des cétones dans l'éthanol en présence du borohydrure de sodium avec d'excellents rendements (**schéma 3.5**).

¹⁵⁶ Sarhan, A. O.; Ibrahim, M.; Kamal, M.; Mitobe, K.; Izumi, T. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 315-323.

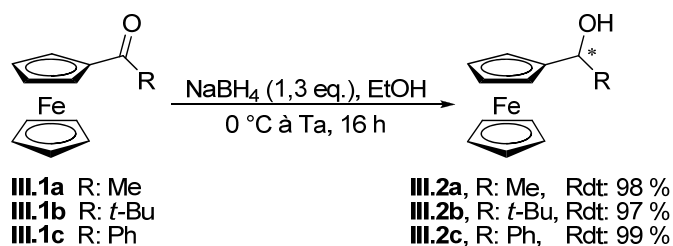


Schéma 3.5 : Préparation des alcools racémiques

III.1.2.2. Réduction asymétrique

Cette réduction, développée par l'équipe de Reeves dans le milieu des années 90, a été étudiée sur de nombreux substrats dont les trois ferrocénylcétones **III.1a**, **III.1b** et **III.1c**.¹⁵⁷ Dans cet article, plusieurs complexes chiraux du bore ont été étudiés (**figure 3.3**).

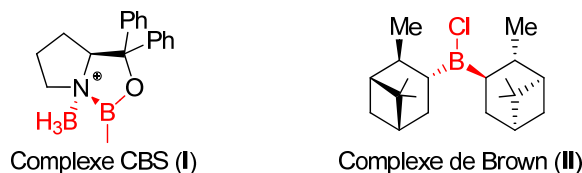
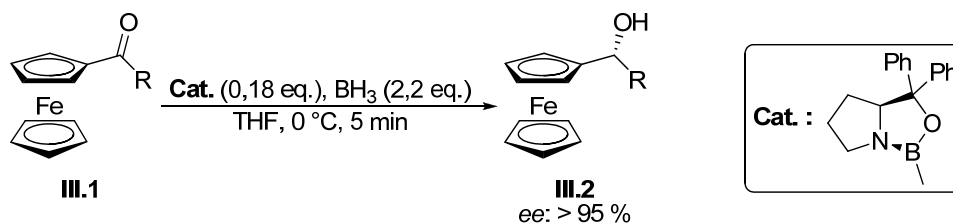


Figure 3.3 : Complexes de bore chiraux

Lors de ces travaux, le complexe développé par Corey-Bakshi-Shibata (CBS, **I**) s'est rapidement révélé être le plus performant pour les cétones ferrocéniques. Ce catalyseur peut être préparé en plusieurs étapes à partir de la proline optiquement pure.¹⁵⁸



| Entrée | Produit | Groupe R | Temps (min) | ee (%) | Rdt (%) |
|--------|---------------|--------------------|-------------|--------|---------|
| 1 | III.2a | méthyl | 5 | > 95 | 89 |
| 2 | III.2b | <i>tert</i> -butyl | 60 | - | 0 |
| 3 | III.2c | phényl | 5 | > 95 | 84 |
| 4 | III.2d | éthyl | 5 | > 95 | 81 |
| 5 | III.2e | isopropyl | 60 | > 95 | 82 |

Tableau 3.1 : Réduction asymétrique des cétones ferrocéniques catalysée par le complexe CBS¹⁵⁷

¹⁵⁷ Wright, J.; Frambes, L.; Reeves, P. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 476, 215-217.

¹⁵⁸ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553.

La formation de ce complexe *in situ* en quantité catalytique permet l'obtention des alcools secondaires avec des rendements et des excès énantiomériques très intéressants (*ee*: > 95 %). (**tableau 3.1**).

Lors de cette étude, l'équipe de Reeves a observé que la réduction des cétones s'effectuait selon une orientation préférentielle. Cette orientation est fortement induite par le très volumineux squelette ferrocénique qui va se positionner le plus loin possible du site réactionnel et le groupe R (alkyle ou aryle) va se placer dans l'espace de façon à permettre la réduction de la cétone (**schéma 3.6**).

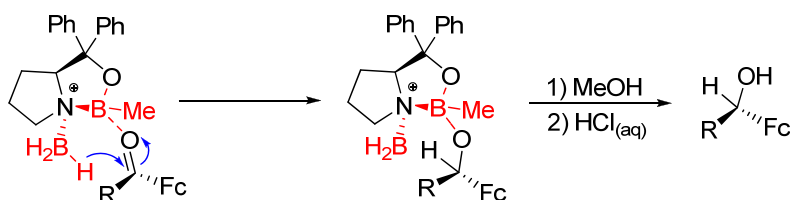


Schéma 3.6 : Mécanisme réactionnel de la réduction des cétones ferrocéniques.

Une diminution de la cinétique réactionnelle a été observée par Reeves lors de l'utilisation de cétones possédant une chaîne alkyle R volumineuse de type isopropyle ou *tert*-butyle. L'encombrement stérique induit par ces substituants rend plus difficile le rapprochement entre la cétone et le catalyseur. Cette interaction a pour effet de limiter l'activation de la fonction carbonyle et par conséquent inhibe le déroulement de la réaction.

Un allongement du temps réactionnel permet d'atténuer ce phénomène permettant la préparation du produit **III.2e** (entrée **5**, **tableau 3.1**). Cependant l'utilisation de ces conditions opératoires n'a pas permis l'obtention du composé **III.2b** (entrée **2**), celui-ci n'a pas été observé dans le brut réactionnel.

Bien que la préparation énantiosélective des alcools désirés soit connue et maîtrisée, nous avons étudié des alternatives plus économiques, dans l'optique d'une synthèse à plus grande échelle (plusieurs grammes). Cette étude permettra également de se familiariser avec la chimie du ferrocène.

Les méthodes envisagées doivent présenter deux avantages : un coût réduit et la possibilité de travailler sur grande quantité. Notre choix s'est dirigé, dans premier temps, sur l'utilisation du complexe réducteur **III** qui possède une structure similaire au complexe CBS **I**. On peut cependant noter deux différences structurales avec le complexe CBS **I** (**schéma 3.7**). La première différence entre les deux complexes se situe au niveau de l'encombrement stérique. Les deux substituants phényles présents dans la structure du catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata sont remplacés par des hydrogènes, l'encombrement stérique est ainsi réduit. La deuxième différence apparaît au niveau du site réactionnel du complexe. Dans le complexe

CBS **I**, les atomes d'oxygène et d'azote sont chélatés par le méthylborane (« CH₃-B »), dans notre complexe cible ces atomes seront complexés par le borane (« H-B »).

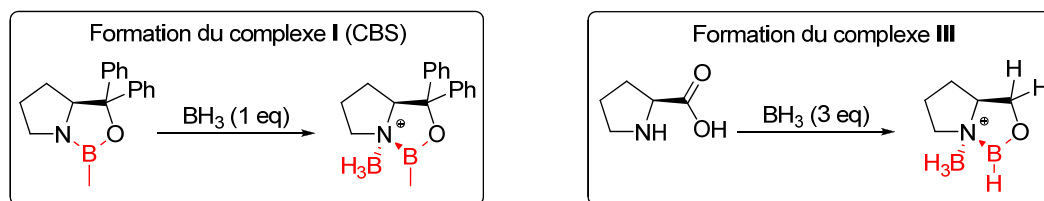
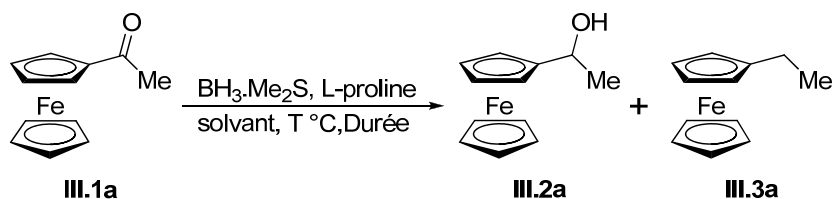


Schéma 3.7 : Présentation des complexes de Bore chiraux

Le principal avantage de ce complexe **III** réside dans sa simplicité de préparation. En effet, celui-ci peut aisément être préparé *in-situ*, en une seule étape par addition de trois équivalents de borane sur la proline optiquement pure (schéma 3.7).

Le complexe **III** a fait l'objet de plusieurs études publiées dans la littérature, notamment dans la réduction asymétrique de l'acétophénone.^{159,160} En raison d'une certaine similitude entre la structure de l'acétophénone et celle de l'acétylferrocène, nous avons supposé que ce complexe présenterait une réactivité très proche sur notre substrat. Les résultats obtenus lors de cette étude sont présentés dans le tableau 3.2.



| Entrée | Solvant | Proline | BMS | T (°C) | Durée | Rdt III.2a (%) | <i>ee</i> (%) | Rdt III.3a (%) |
|--------|---------|----------|----------|--------|--------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| 1 | THF | 0,18 eq. | 2,13 eq. | 0 | 5 min | 27 ^(b) | 18 ^(a) | 7 |
| 2 | THF | 0,18 eq. | 2,13 eq. | 0 | 30 min | 88 ^(c) | 34 ^(a) | 7 |
| 3 | Toluène | 0,1 eq. | 1,1 eq. | 110 | 15 min | - | - | quant. |
| 4 | THF | 0,1 eq. | 7 eq. | 20 | 15 min | 32 | 6 ^(a) | 68 |

(a) Mesure effectuée par HPLC chirale (colonne : Phenomenex Lux cellulose 5u); (b) conv.: 34 %; (c) conv.: 92 %.

Tableau 3.2 : Réduction asymétrique de l'acétylferrocène

Notre travail s'est concentré dans un premier temps à reproduire les conditions opératoires décrites par l'équipe de Reeves sur la réduction asymétrique des cétones ferrocéniques en utilisant le complexe réducteur (**III**) (entrées 1 et 2, tableau 3.2). Nous avons observé que ce complexe chiral était bien moins performant que le catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata.

¹⁵⁹ Brunel, J.M.; Maffei, M.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2255-2260.

¹⁶⁰ Teodorović, A. V.; Joksović, M. D.; Konstantinović, S. K.; Mojsilović, B. M.; Mihailović, M. L. *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 91-95.

D'une part, la réaction est beaucoup plus lente, un allongement du temps réactionnel est nécessaire pour obtenir une conversion convenable (entrée **2**, **tableau 3.2**). D'autre part l'excès énantiomérique obtenu n'est pas satisfaisant (*ee* : 34 %) en comparaison des résultats obtenus avec le complexe CBS dans les mêmes conditions opératoires.

Ensuite, nous avons poursuivi notre étude en reproduisant des conditions opératoires décrites par l'équipe de Buono et qui avaient donné lieu à de bons résultats sur l'acétophénone (entrée **3**).¹⁵⁹ En réalisant la réduction asymétrique dans le toluène au reflux, la conversion totale du substrat a été observée après 10 minutes. L'utilisation de ces conditions a permis de mettre en évidence la formation quantitative d'un produit secondaire détecté à l'état de trace dans les conditions décrites par Reeves. Les analyses RMN ¹H et ¹³C ont permis l'identification du composé **III.3a** comme étant l'éthylferrocène (**tableau 3.2**).

Enfin, nous avons exploré les conditions opératoires décrites par l'équipe de Teodorović qui consistent à effectuer la réduction des ferrocényl cétones dans le THF à température ambiante (entrée **4**).¹⁶⁰ Dans ces conditions, l'éthylferrocène a été obtenu majoritairement avec un rendement de 68 % en présence d'un excès de borane.

Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature par les équipes de Kim et Manoury.^{161,162} Cependant la préparation de ce type composé nécessite l'utilisation d'un large excès de borane ou d'un temps réactionnel important (>3 heures) (**schéma 3.8**).

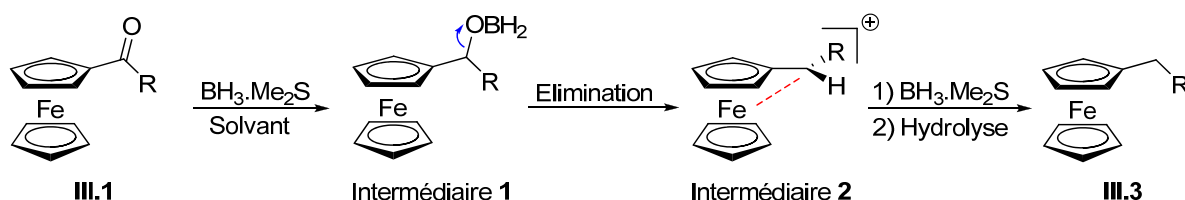


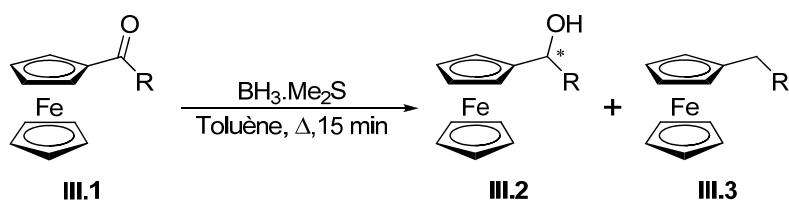
Schéma 3.8 : Mécanisme réactionnel permettant l'obtention de l'éthylferrocène

La réduction de la fonction carbonyle s'effectue dans un premier temps pour former l'intermédiaire réactionnel **1**. Cet intermédiaire, très réactif, subit une réaction d'élimination conduisant au carbocation **2** qui est fortement stabilisé, notamment grâce à la participation de l'atome de fer (cf. forme fulvalène). L'éthylferrocène **III.3a** est alors obtenu après transfert d'hydrure du borane au carbocation. De nombreux alkylferrocènes ont ainsi été synthétisés à partir des acylferrocènes ou des α -ferrocénylalcools.^{161,162}

Afin d'éviter la formation d'alkylferrocène, d'autres essais ont été effectués avec des quantités variables de borane en l'absence de proline (**tableau 3.3**).

¹⁶¹ Kim, D-H.; Ryu, E-S.; Cho, C.; Shim, S.; Kim, H-S.; Kim, T-J. *Organometallics* **2000**, *19*, 5784-5786.

¹⁶² Routaboul, L.; Chiffre, J.; Balavoine, G.; Daran, J-C.; Manoury, E. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 364-371.



| Entrée | Substrat | R | BH ₃ ·Me ₂ S | Conversion ^(a) | Rdt III.2 ^(a) | Rdt III.3 ^(b) |
|--------|---------------|--------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1 | III.1a | Me | 1 eq. | 100 % | - | quant. |
| 2 | III.1c | Ph | 1 eq. | 100 % | - | quant. |
| 3 | III.1a | Me | 0.4 eq. | 45 % | - | 43 % |
| 4 | III.1c | Ph | 0.4 eq. | 47 % | - | 45 % |
| 5 | III.1b | <i>t</i> -Bu | 1 eq. | 100 % | quant. | - |

(a) déterminé par analyse RMN ¹H, (b) rendement obtenu après purification

Tableau 3.3 : Réduction des cétones ferrocéniques par le borane

Pour R= Me et Ph, les composés **III.3a** et **III.3c** ont été obtenus quantitativement avec 1 équivalent de borane (entrées **1** et **2**, **tableau 3.3**).

L'étape d'élimination semble s'effectuer le plus rapidement. En effet lorsque le réducteur est introduit en défaut (entrées **3** et **4**), l'alcool secondaire n'est pas observé dans le brut réactionnel ce qui implique que l'alcoolate de bore n'est pas stable.

De plus, on peut constater que l'encombrement stérique de la molécule joue un rôle très important lors de l'étape d'élimination. Le produit de "surréduction" (**III.3b**) n'a pas été obtenu dans le cas de la cétone substituée par un groupement tertio-butyle (entrée **5**).

Afin de limiter la formation de l'alkylferrocène et dans le but d'accroître l'énantiosélectivité de la réaction, des tests de réduction ont été réalisés avec le composé **III.1a** dans le THF à -20 °C. Cependant nous avons rapidement constaté une diminution radicale de la cinétique de la réaction. En effet seulement 10 % du substrat a été consommé après deux heures et des traces du produit **III.3a** ont été observées dans le milieu réactionnel. De ce fait nous n'avons pas souhaité poursuivre cette étude.

III.1.2.3. Séparation par formation de diastéréoisomères

Pour palier aux problèmes rencontrés lors de la réduction asymétrique, nous avons effectué la résolution des alcools racémiques par l'introduction d'un agent de dédoublement chiral (**schéma 3.9**). Cette technique, réalisée généralement en deux étapes, permet l'obtention d'un composé chiral énantiomériquement pur via la formation de diastéréoisomères. Les diastéréoisomères possédant des propriétés physiques différentes (polarité, température

d'ébullition, ...), il est théoriquement possible de les séparer par cristallisation ou par chromatographie sur gel de silice.

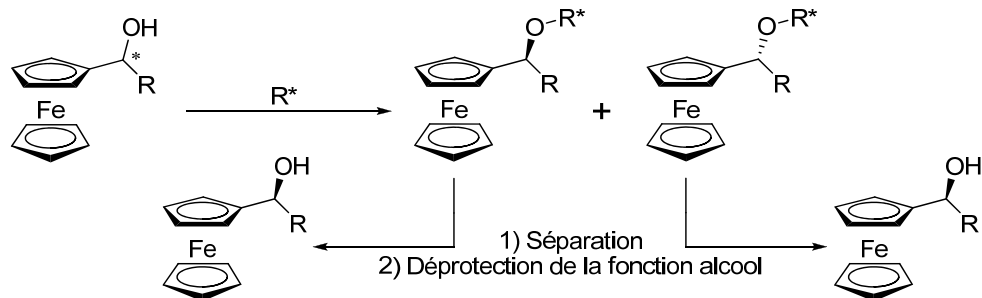


Schéma 3.9 : Stratégie de dédoublement des alcools racémiques envisagée

L'utilisation d'un agent de dédoublement énantiomériquement pur est nécessaire pour former les deux diastéréoisomères de l'alcool racémique. Après séparation des deux diastéréoisomères, qui constitue toujours une étape délicate, les copules chirales sont relarguées. Les agents de dédoublement classiques généralement utilisés avec cette méthode sont des dérivés d'acides aminés, des acides carboxyliques ou encore des alcools naturels.

III.1.2.3.1. Formation de diastéréoisomères par réaction d'estérification

Notre choix s'est dans un premier temps porté sur l'utilisation d'un acide carboxylique chiral : l'acide mandélique (**figure 3.4**).

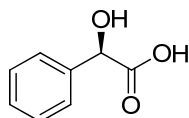
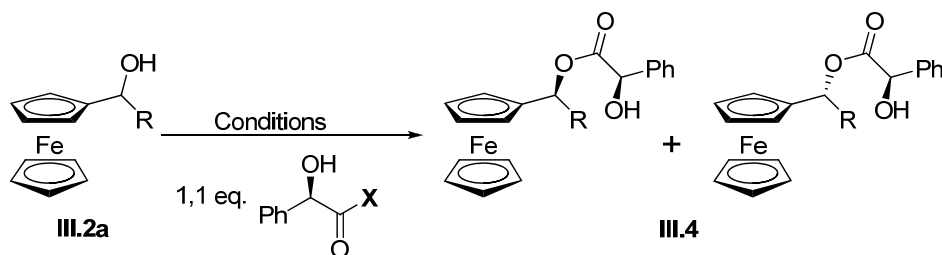


Figure 3.4 : L'acide (*R*)-mandélique

Différentes conditions opératoires ont été testées sur le composé **III.2a** dans le but de préparer les deux diastéréoisomères (**tableau 3.4**).



| Entrée | Solvant | T (°C) | X = | Conditions | Rdt III.4 (%) | Rdt III.5 (%) |
|--------|---------------------------------|------------------|-----------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | Toluène | 110 | OH | APTS 0,1 eq. | 0 | 0 |
| 2 | Toluène | 140 ^a | OH | APTS 0,1 eq. | 0 | 0 |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ | 20 | Cl | Et ₃ N 4 eq. | 0 | 80 |

a) Micro-onde : 200 W_{max}, 5 min

Tableau 3.4 : Formation de diastéréoisomères par réaction d'estérification

Les conditions d'estérification classiques (entrée **1**, **tableau 3.4**) n'ont pas permis l'obtention de l'ester puisque qu'aucune trace de celui-ci n'a été observée dans le brut réactionnel (Ce manque de réactivité peut être expliqué par une approche difficile de l'alcool sur l'acide en raison d'un encombrement stérique trop important).

Dans le but d'améliorer la réactivité, cette réaction a été soumise à des irradiations micro-ondes. Avec cet appareil il est possible, grâce au tube scellé de travailler sous pression, ce qui permet de dépasser la température d'ébullition du solvant (entrée **2**). Cependant, dans ces conditions le produit **III.4** n'a pas non plus été observé.

Un dernier test a été réalisé en utilisant le chlorure d'acide de l'acide mandélique. Dans les conditions opératoires décrites par l'entrée **3**, la conversion totale du substrat a été observée. Cependant le produit majoritairement formé ne correspond pas au produit attendu. Après purification nous avons identifié ce produit comme étant le vinylferrocène **III.5** (**figure 3.5**).

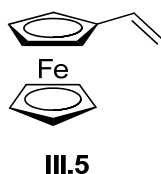


Figure 3.5 : Le vinylferrocène

L'obtention de ce produit est relativement inattendue dans les conditions opératoires utilisées. Dans la littérature, une seule publication décrit l'élimination du groupement hydroxyle en milieu acide.¹⁶³ L'obtention de l'alcène à partir de l'alcool peut être expliquée par le mécanisme réactionnel présenté par le schéma **3.10**.

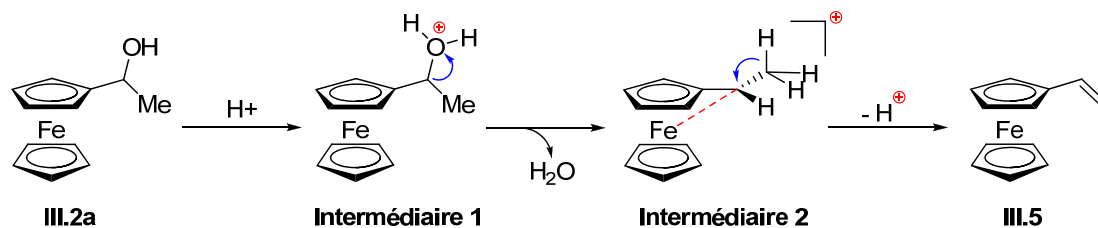


Schéma 3.10 : Mécanisme réactionnel conduisant à la formation du vinylferrocène

¹⁶³ Chen, S. C.; Lee, C. C.; Sutherland, R. G. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1977**, *6*, 565-569.

En conditions acides, l'ion hydroxonium **1** est formé par addition d'un proton sur la fonction alcool. Cette attaque est suivie par l'élimination d'une molécule d'eau conduisant à l'intermédiaire cationique très stable **2**. De nombreux alcènes ont été obtenus par traitement des alcools α -ferrocéniques avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (20%). Ces conditions particulièrement acides ont conduit à bons rendements.¹⁶³

Les conditions utilisées lors de notre étude sont relativement douces comparées à celles décrites par Sutherland. Malgré la présence d'une amine tertiaire dans le milieu réactionnel, une petite quantité de HCl a certainement été introduite dans le milieu réactionnel lors de l'ajout du chlorure d'acide (préparé à partir de plusieurs équivalents de chlorure de thionyle). L'acidité apportée par ce composé a probablement été suffisamment importante pour déclencher l'élimination de la fonction alcool et permettre l'obtention de l'alcène.

L'autre hypothèse que l'on peut également considérer est l'élimination en milieu acide après estérification, le carboxylate étant un meilleur groupe nucléofuge que l'alcoolate.

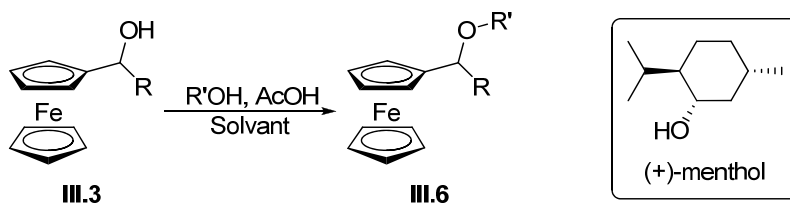
L'obtention de ces différents résultats nous a conduits à utiliser une méthode alternative pour effectuer le dédoublement des alcools ferrocéniques

III.1.2.3.2. Formation de diastéréoisomères par réaction de substitution nucléophile (S_N1)

Nous avons vu précédemment qu'il était possible d'effectuer des substitutions nucléophiles (S_N1) sur la position α du ferrocène avec rétention de configuration. Cette réactivité particulièrement originale peut être utilisée dans l'objectif d'introduire un groupement chiral sur cette position. Après séparation des deux diastéréoisomères, le groupement chiral pourrait être enlevé par une seconde réaction de substitution nucléophile.

Dans la littérature, de nombreux éthers ont été préparés par introduction d'un alcool sur la position α du ferrocène en milieu acide.¹⁶⁴ Bien que très efficace, cette méthode a principalement été utilisée pour introduire de petits groupements, tel que le groupement méthoxy. En s'appuyant sur cette méthode, nous avons souhaité introduire un alcool chiral sur cette position : le (+)-menthol. L'utilisation de cet agent de dédoublement volumineux représente un challenge très intéressant (**tableau 3.5**).

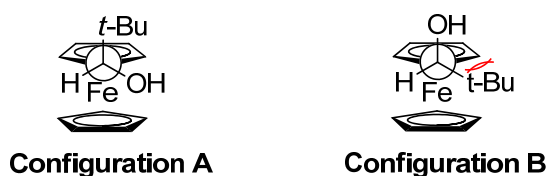
¹⁶⁴ Lotz, M.; Ireland, T.; Tappe, K.; Knochel, P. *Chirality* **2000**, *12*, 389-395.



| Entrée | Substrat | R | R' | Solvant | Temps (h) | T°C | Rdt (%) |
|--------|---------------|--------------|------------------|---------------------------------|-----------|-----|---------|
| 1 | III.3a | Me | Méthyle | MeOH | 24 | 20 | 75 |
| 2 | III.3c | Ph | Méthyle | MeOH | 48 | 20 | 82 |
| 3 | III.3b | <i>t</i> -Bu | Méthyle | MeOH | 96 | 20 | 0 |
| 4 | III.3a | Me | Menthyle (1 eq.) | CH ₂ Cl ₂ | 48 | 20 | 0 |
| 5 | III.3a | Me | Menthyle (2 eq.) | CH ₂ Cl ₂ | 48 | 20 | 0 |

Tableau 3.5 : Réaction de substitution nucléophile sur les alcools α -ferrocéniques

Nous avons dans un premier temps reproduit les résultats décrits avec le méthanol (entrées **1** à **3**, **tableau 3.5**).¹³⁶ Dans ces conditions et en utilisant le méthanol comme solvant, les différents éthers ont été obtenus avec de bons rendements à l'exception du 1-ferrocényl-1-*tert*-butylméthanol pour lequel la réaction n'a pas fonctionné malgré un temps de réaction plus long. Dans le mécanisme proposé (cf. **schéma 2.21**, page 61), la réaction s'effectue *via* la formation d'un intermédiaire carbocation de type fulvalène. Afin de permettre la formation de cet intermédiaire le groupement alcool doit se placer selon une position bien définie dans l'espace (**configuration B**, **schéma 3.11**). Le groupement *tert*-butyle, particulièrement encombrant va chercher à se placer vers la face du ferrocène la moins encombrée (**configuration A**). De ce fait, le groupement alcool ne peut se positionner de façon à permettre la réaction. Cette supposition pourrait expliquer les deux résultats précédemment obtenus avec le 1-ferrocényl-1-*tert*-butylméthanol.


Schéma 3.11

En ce qui concerne le groupement menthyle, deux conditions opératoires utilisant le dichlorométhane comme solvant ont été étudiées (entrées **4** et **5**). Ces deux conditions réactionnelles n'ont pas permis l'obtention du produit désiré, celui-ci n'a pas été détecté dans les bruts réactionnels.

Les deux stratégies envisagées pour le dédoublement des alcools racémiques n'ont pas permis l'obtention de résultats satisfaisants. Cependant ces travaux nous ont permis de cerner la

réactivité particulière de la position en α du ferrocène. En raison des résultats obtenus dans les parties suivantes, cette étude n'a pas été poursuivie.

III.1.3. Réaction d'orthométtation sur l'alcool racémique

III.1.3.1. Optimisation des conditions sur le 1-ferrocényléthanol racémiques

En parallèle de l'étude effectuée dans le cadre du dédoublement des alcools, des tests d'orthométtation sur le 1-ferrocényléthanol racémique ont été menés. Cette étude, réalisée en collaboration avec Andrew Silvanus (post doctorant dans notre équipe 6 mois), est basée sur la méthode développée par Weber (II.3.6. p 73) et a pour objectif de valider notre stratégie de synthèse.

En effectuant cette réaction sans contrôler les conditions opératoires, quatre stéréoisomères peuvent être obtenus (**figure 3.6**).

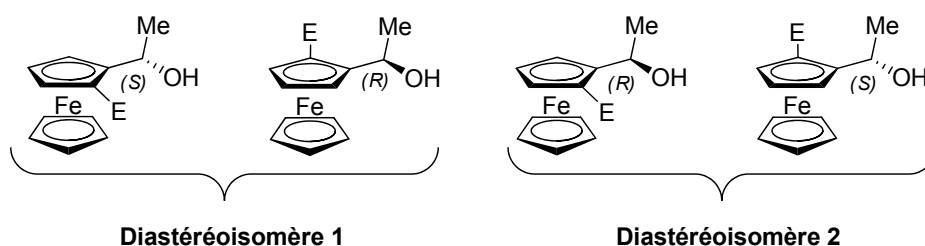


Figure 3.6 : Les quatre stéréoisomères possibles

En utilisant la méthode développée par l'équipe de Weber, à partir d'un alcool optiquement pur, il est possible d'obtenir majoritairement un des quatre stéréoisomères du ferrocène ($ed > 90\%$).

De ce fait, l'utilisation d'un alcool racémique devrait théoriquement permettre l'obtention d'un mélange racémique de l'un des deux diastéréoisomères. Dans le cas présent et d'après les résultats obtenus par Weber, les deux énantiomères du "diastéréoisomère 2" seront majoritairement obtenus. Les conditions opératoires développées par l'équipe de Weber sont particulières puisque le milieu est maintenu à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 10 heures après ajout du butyllithium dans le milieu réactionnel, cette période étant nécessaire à la formation du ferrocényllithien. Puis l'électrophile est ajouté à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**schéma 3.12**, **tableau 3.6**)

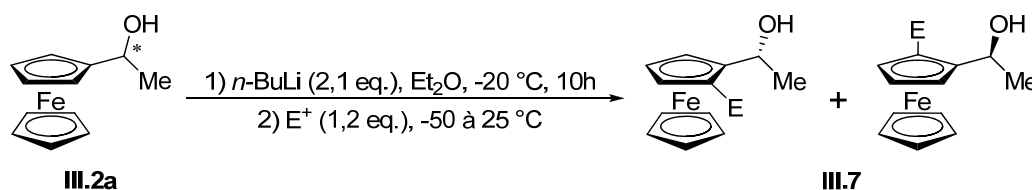


Schéma 3.12 : Orthométtation du ferrocényléthanol racémique

Durant l'étude de la réaction d'orthométtallation, la solution de *n*-BuLi est fraîchement dosée avant utilisation selon la méthode développée par l'équipe de Nielson.¹⁹¹

| Entrée | Solvant | T (°C) ^(a) | Electrophile | Conversion observée | Conversion attendue | <i>rd</i> observé | <i>rd</i> attendu |
|--------|-------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | Et ₂ O | -20 °C | I(CH ₂) ₂ I | 10 % | ----- | 1 : 1 | ---- |
| 2 | Et ₂ O | -20 °C | benzophénone | 30 % | > 75 % | 1 : 1 | 95 : 5 |
| 3 | Et ₂ O | -20 °C | MeSSMe | 20 % | > 64 % | 1 : 1 | 95 : 5 |
| 4 | Et ₂ O | -20 °C | PhSSPh | 10 % | > 79 % | 1 : 1 | 95 : 5 |

a) Température après ajout du *n*-butyllithium

Tableau 3.6 : Orthométtallation du ferrocényléthanol racémique

Nous avons initié notre étude en reproduisant les conditions opératoires décrites par l'équipe de Weber, cependant dans l'optique de notre projet, nous avons souhaité utiliser un électrophile différent de ceux décrits par Weber : le 1,2-diiodoéthane comme électrophile (entrée **1**, **tableau 3.6**). Dans ces conditions nous avons constaté que seulement 10 % du substrat a été consommé lors de la réaction. Ce résultat est particulièrement étonnant puisque la seule modification apportée au système réactionnel est l'utilisation d'un électrophile différent.

Après plusieurs essais infructueux nous avons décidé de reproduire les conditions exactes décrites dans la littérature en utilisant trois électrophiles décrits par l'équipe de Weber (benzophénone, MeSSMe, PhSSPh) de manière à observer si nous obtenions les mêmes résultats (entrées **2** à **4**). Cependant nous avons obtenu des résultats différents en termes de conversion et de diastéréosélectivité. En effet la conversion est très faible et la réaction s'effectue sans aucun contrôle asymétrique, les quatre stéréoisomères du ferrocène étant obtenus dans les mêmes proportions.

Lors de l'analyse du brut réactionnel de l'entrée **4** (**tableau 3.6**), la présence de *n*-butyl-phénylsulfure a été constatée. Ce composé est obtenu *via* une réaction de substitution nucléophile qui s'effectue entre l'organolithien et le diphenyldisulfure (**schéma 3.13**).

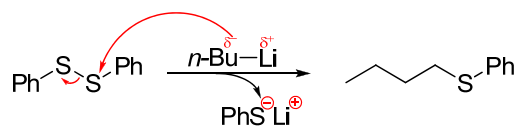


Schéma 3.13 : Formation du *n*-butyl-phénylsulfure

La formation de cette molécule apporte deux informations essentielles sur la réaction :

- D'une part, ce produit résulte de la réaction entre *n*-BuLi et l'électrophile, de ce fait on peut affirmer que les conditions anhydres nécessaires à la réaction ont été respectées puisque l'organolithien ne s'est pas décomposé.

- D'autre part la présence du *n*-butyllithium lors de l'addition de l'électrophile indique que la métallation ne s'est pas correctement effectuée.

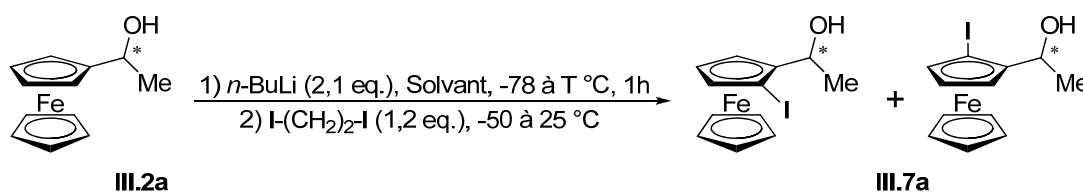
Afin d'améliorer l'efficacité de la réaction, plusieurs changements au niveau du protocole expérimental initial ont été apportés (**tableau 3.7**).

Le 1,2-diiodoéthane a été choisi comme électrophile de référence durant l'optimisation des conditions opératoires pour les raisons suivantes:

- L'introduction d'un atome d'iode sur le cycle ferrocénique est intéressante pour la suite de notre projet.

- L'utilisation de ce réactif donne généralement lieu à des extractions plus simples et des bruts réactionnels plus propres que le diiode.

- Le 1,2-diiodoéthane se solubilise plus facilement que le diiode dans les solvants organiques (THF, Et₂O).



| Entrée | Solvant | Température ^(a) | Electrophile | Produit | Conversion | <i>rd</i> |
|--------|---------|----------------------------|------------------------------------|---------------|------------|-----------|
| 1 | THF | -20 °C | I(CH ₂) ₂ I | III.7a | 30 % | 1 : 1 |
| 2 | THF | 0 °C | I(CH ₂) ₂ I | III.7a | 44 % | 1 : 1 |
| 3 | THF | Ta | I(CH ₂) ₂ I | III.7a | 69 % | 1 : 1 |
| 4 | THF | Ta | I ₂ | III.7a | 67 % | 1 : 1 |

a) Température après ajout du *n*-butyllithium.

Tableau 3.7 : Optimisation des conditions d'orthométallations sur le 1-ferrocényléthanol

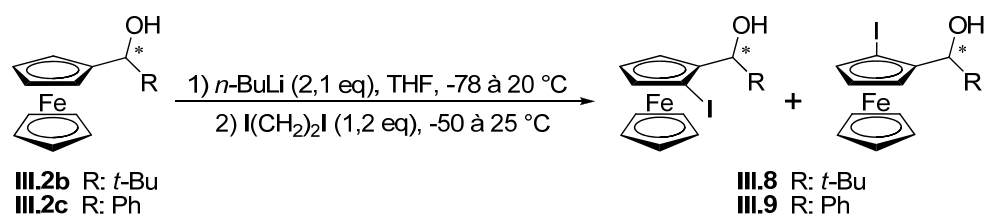
Dans les conditions initiales (Et₂O, ajout du *n*-BuLi et agitation pendant 10 heures à -20 °C avant l'ajout de l'électrophile) une conversion de 10 % a été obtenue (entrée **1**, **tableau 3.7**). La cinétique étant relativement lente dans ce solvant, nous avons choisi d'effectuer la réaction dans le THF (entrée **2**, **tableau 3.7**). Dans ces conditions, une hausse de la conversion a été observée malgré un temps réactionnel plus court après addition de l'organolithien (1 heure à la place de 10 heures).

Sur la base de ces résultats, nous avons voulu évaluer l'influence de la remontée en température après ajout du *n*-butyllithium dans le milieu réactionnel (entrées **1** à **3**). Ces essais ont mis en évidence l'importance de ce paramètre. En effet plus cette remontée en température est importante, et plus la conversion de la réaction est élevée. Les meilleurs résultats ont été obtenus après un retour à température ambiante après addition du *n*-butyllithium (entrée **3**). Dans un dernier essai nous avons également confirmé que la source d'iode n'avait pas beaucoup d'influence sur la conversion (entrée **4**).

Ces différents essais nous ont permis d'obtenir les deux diastéréoisomères racémiques du composé halogéné **III.7a**. Les deux diastéréoisomères sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice et seul le diastéréoisomère le plus apolaire a été isolé, le second diastéréoisomère possédant une polarité identique au substrat, rendant de ce fait, l'isolation de celui-ci impossible. La purification de ces deux composés étant très difficile nous avons estimé que le rendement pour chaque diastéréoisomère était de l'ordre de 30 %, ce calcul est basé sur la masse de produit récupérée après purification et l'analyse RMN qui permet de déterminer la proportion de chaque produit.

III.1.3.2. Application des conditions d'orthométtallation optimisées sur le 1-*tert*-butyl-1-ferrocénylméthanol et le 1-ferrocényl-1-phénylméthanol

Suite à l'optimisation de la réaction d'orthométtallation sur le 1-ferrocénylméthanol racémique, nous avons étudié ces conditions opératoires sur les composés **III.2b** et **III.2c** (tableau 3.8). En effectuant ces réactions, nous avons souhaité étendre notre méthode d'orthométtallation sur des alcools ferrocéniques différents, l'orthométtallation de ces composés étant actuellement non décrite dans la littérature.



| Entrée | Substrat | R | Electrophile | Conversion ^(a) | Produit majoritaire |
|--------|---------------|--------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| 1 | III.2b | Tertiobutyle | I(CH ₂) ₂ I | 67 % | III.10 |
| 2 | III.2c | Phényle | I(CH ₂) ₂ I | 21 % | III.11 |

a) Conversion déterminée par analyse RMN ¹H.

Tableau 3.8 : Application des conditions d'orthométtallation optimisées sur **III.2b** et **III.2c**

Dans un premier temps, la réaction d'orthométtallation a été réalisée sur le composé **III.2b** (entrée 2, **tableau 3.8**). L'utilisation de ces conditions opératoires a permis l'obtention d'un nouveau produit (**III.10**, **figure 3.7**), qui après analyse RMN ^1H , s'est révélé être différent du produit attendu. Ce produit s'est révélé être inséparable du substrat par chromatographie sur gel de silice, ce problème a rendu l'identification du produit difficile cependant nous avons observé que le singulet caractéristique du cycle ferrocénique non substitué n'était plus présent sur le produit obtenu.

A l'aide de cette information nous avons supposé que la réaction la métallation s'est effectuée principalement sur le cycle non substitué du ferrocène. La substitution de ce cycle peut être expliquée par l'encombrement stérique trop important généré par le groupement tertio-butyle. Cependant, ce produit n'ayant pas été isolé, la structure ne peut être confirmée.

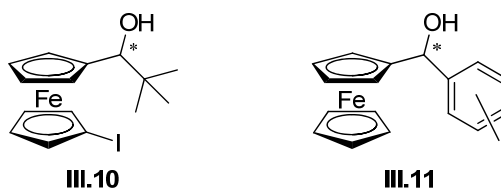


Figure 3.7 : Produits originaux obtenus après orthométtallation des composés **III.2b** et **III.2c**

Dans un deuxième temps, l'orthométtallation du composé **III.3c** a été étudiée (entrée 3, **tableau 3.8**). La réaction s'effectue de manière très lente et une faible partie du substrat est convertie durant l'opération (21 %). Néanmoins, un nouveau produit a été obtenu (**III.11**, **figure 3.7**), celui-ci s'est également révélé être inséparable du substrat par chromatographie sur gel de silice.

A l'aide de l'analyse RMN ^1H du mélange, nous avons observé des signaux aromatiques correspondant à la substitution de cycle aromatique. Ce produit est peu intéressant pour le développement de notre projet, par conséquent nous avons souhaité valoriser le produit **III.7a** précédemment obtenu en poursuivant la synthèse.

III.1.3.3. Introduction d'un azoture via la réaction de métallation

Dans le cadre de notre projet, il est important d'introduire un atome d'azote à l'aide de la réaction d'orthométtallation. Dans cette optique la préparation de l'azoture **III.7b** a donc été envisagée avec TsN_3 comme électrophile (**schéma 3.14**).

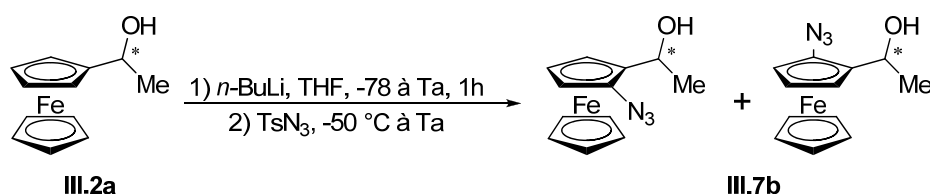


Schéma 3.14 : Préparation du produit III.7

En appliquant les conditions opératoires précédemment développées, un mélange complexe a été obtenu dans le brut réactionnel. Des produits de substitution nucléophile de l'alcool par le groupement azoture ont notamment été observés et nous en avons déduit que l'azoture de tosyloxy n'est pas un électrophile compatible lorsque l'alcool se trouve sous sa forme libre.

L'introduction du groupement azoture représentait une étape clé, par conséquent une nouvelle stratégie de synthèse a été imaginée (schéma 3.15). Lors de la mise en place de cette nouvelle stratégie, nous avons souhaité valoriser le travail effectué en utilisant des produits déjà formés. Après quelques recherches, nous avons trouvé qu'il est théoriquement possible d'obtenir une amine ferrocénique à partir de l'iodoferrocène en deux étapes en utilisant une méthode dérivée de la réaction de Gabriel.¹⁴⁰ La première étape consiste à effectuer une réaction de couplage au cuivre de façon à introduire un groupement phthalimide. Puis dans un second temps l'amine primaire peut être obtenue en faisant réagir le phthalimide avec de l'hydrazine.

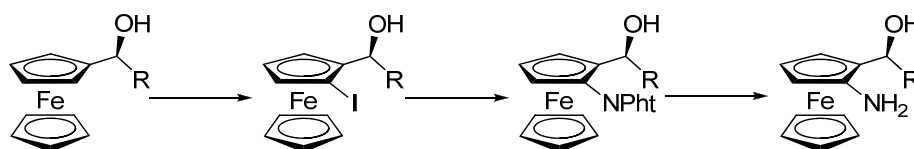
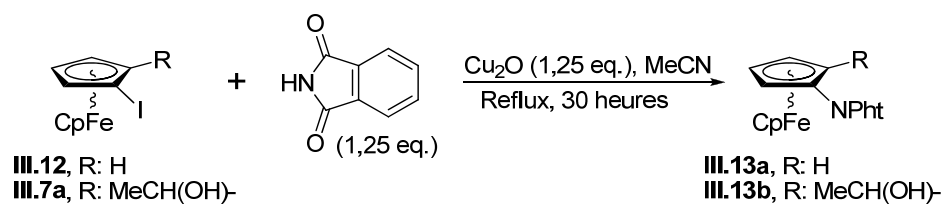


Schéma 3.15 : Nouvelle stratégie de synthèse imaginée

III.1.4. Réactions de couplages

III.1.4.1. Réaction de couplage sur le produit III.7a

Dans le but de préparer les ferrocénylamines à partir des halogénures correspondants nous avons suivi une procédure décrite par l'équipe de Bildstein.¹⁴⁰ Cette procédure permet l'obtention de l'amine *via* la formation d'un phthalimide. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le tableau 3.9.



| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) |
|--------|--------------------------------------|----------------|---------|
| 1 | III.12 | III.13a | 86 % |
| 2 | III.7a (mélange de dia) | III.13b | 84 % |
| 3 | III.7a (dia1) | III.13b | 85 % |
| 4 | III.7a (dia2) + III.2a | III.13b | 85 % |

Tableau 3.9 : Réaction de couplage catalysée au cuivre.

Les conditions de couplage ont dans un premier temps été testées sur le iodoferrocène **III.12** dans le but vérifier la reproductibilité des résultats décrits par Bildstein (entrée **1**, **tableau 3.9**). L'iodoferrocène a été préalablement préparé suivant la méthode décrite par Kubiak.¹⁶⁵ Dans ces conditions le produit **III.13a** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 86 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

Ces conditions ont ensuite été appliquées au composé **III.7a** (entrées **2** à **4**). A l'aide des résultats obtenus nous avons fait les constatations suivantes:

- La réaction s'effectue de manière similaire sur le mélange des deux diastéréoisomères que sur les diastéréoisomères engagés séparément. De plus, les deux diastéréoisomères sont « plus facilement » séparables par chromatographie à ce niveau de la synthèse en comparaison de l'étape précédente. La séparation reste cependant difficile à effectuer.

- Les rendements obtenus sont comparables à celui obtenu lors de la formation du phtalimidoferrrocène **III.13a**.

L'obtention de ce produit représente un bon résultat, puisque l'aminoalcool cible peut être obtenu en une étape à partir de cette molécule.

III.1.4.2. Réaction de couplage sur le produit **III.10**

Lors de la réaction de métallation sur le produit **III.2b**, nous avons constaté l'apparition d'un produit majoritaire inattendu. Pour confirmer sa structure, nous avons souhaité soumettre le composé aux conditions de couplage.

¹⁶⁵ Goeltz, J. C.; Kubiak, C. P. *Organometallics* **2011**, *30*, 3908-3910.

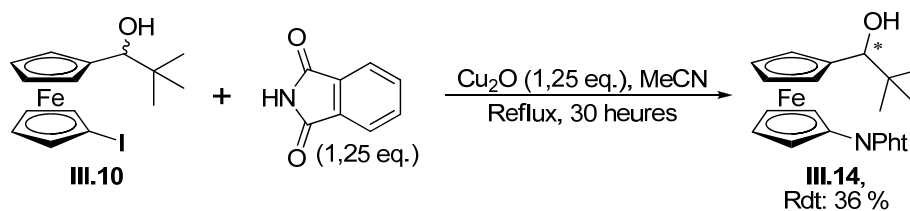


Schéma 3.16 : Réaction de couplage sur le composé **III.10**

En utilisant les mêmes conditions de couplage, le produit **III.14** a été obtenu avec un rendement modeste de 36 %. Le rendement global, en tenant compte des deux réactions: métallation et couplage, est de 24 %. Le produit **III.14** (bien que très intéressant au niveau structurel) ne possède pas d'intérêt synthétique dans le cadre de notre projet. Par conséquent nous avons consacré nos ressources sur la validation de la stratégie de synthèse à partir de l'acétylferrocène.

III.1.5. Formation des ferrocénylamines

A partir du groupement phthalimide, il est possible de générer une amine primaire en utilisant une méthode dérivée de la synthèse de Gabriel (**schéma 3.17**).¹⁴⁰ Nous avons dans un premier temps appliqué les conditions décrites par Bildstein sur le composé **III.13a** qui ont permis l'obtention quantitative de l'aminoferrocène. Cependant le produit s'est révélé être instable comme la plupart des amines ferrocéniques. En effet, une dégradation est observée lors de la purification par chromatographie sur gel de silice.

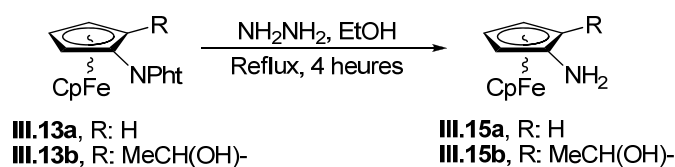


Schéma 3.17 : Formation des amines primaires ferrocéniques

Suite à l'obtention de l'aminoferrocène, nous avons soumis le produit **III.13b** aux mêmes conditions opératoires. Sous l'action de l'hydrazine, l'amine **III.15b** a été quantitativement obtenue et de manière comparable au produit **III.15a**, cette molécule s'est révélée instable aux conditions acides (silice). Le produit obtenu après traitement est relativement propre, par conséquent il est préférable de continuer la synthèse sans effectuer d'autres purifications. Le phthalimide précurseur étant quant à lui très stable, il est par conséquent possible de conserver cet intermédiaire de synthèse sous cette forme.

III.1.6. Synthèse de l'oxazolidinone III.16

Dans le chapitre précédent (paragraphe II.5.3. p92), nous avons vu que l'aminoalcool III.15b était un synthon clé pour la préparation de trois précurseurs de carbènes (figure 3.8).

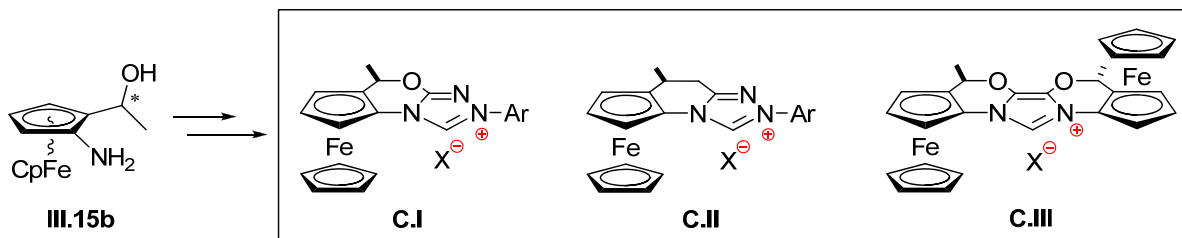


Figure 3.8 : Sels précurseurs de carbènes cibles

Pour simplifier notre travail et afin d'obtenir un précurseur de carbène rapidement nous avons choisi de préparer l'oxazolidinone III.16, en vue de synthétiser le sel de triazolium C.I (figure 3.9).

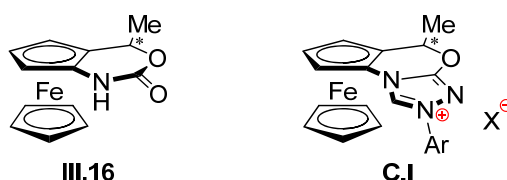


Figure 3.9

Pour ce faire l'aminoalcool III.15b a été traité par du triphosgène en présence de la base de Hunig et de triéthylamine dans le diméthylformamide (schéma 3.18).

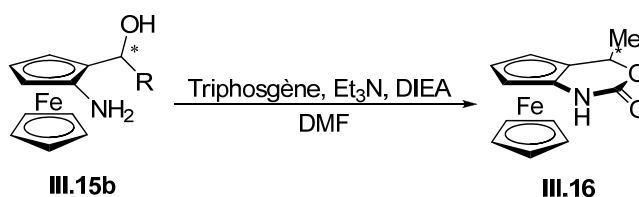


Schéma 3.18 : Formation de l'oxazolidinone III.16

Dans ces conditions, l'oxazolidinone III.16 n'a pas été obtenue. Lors de l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel nous avons constaté l'absence des pics caractéristiques du ferrocène. Cette absence de pics a pour conséquence de confirmer la dégradation du produit durant la réaction.

III.1.7. Bilan de la synthèse

Dans les paragraphes précédents, la synthèse représentée par le schéma 3.19 a été décrite.

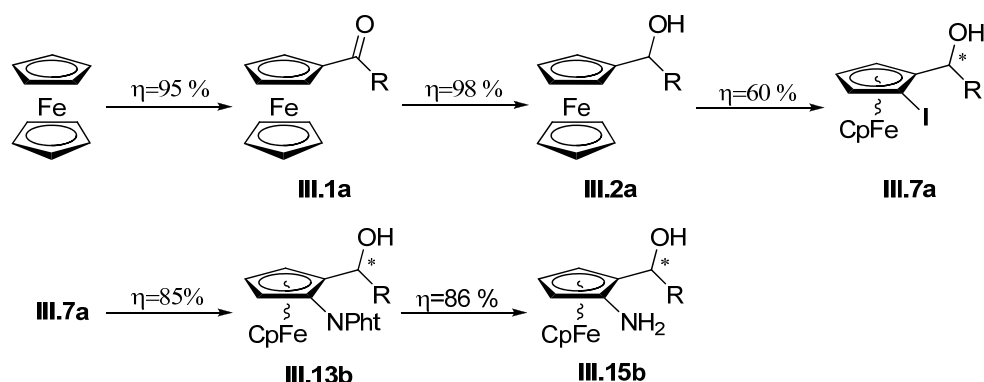


Schéma 3.19 : Synthèse effectuée à partir du ferrocène

Sur le schéma 3.19, on peut noter que le produit **III.15b** a été obtenu avec un rendement global satisfaisant (47 %). Cependant cette synthèse, à l'exception des deux premières étapes a été réalisée sur des quantités inférieures à 2 mmol. Seulement quelques milligrammes du produit **III.15b** ont été obtenus. Dans le but de valider cette stratégie de synthèse, nous devons être capables de préparer l'aminoalcool sur de plus grandes quantités.

Cependant lorsque nous avons souhaité augmenter la quantité de matière engagée lors de la réaction d'ortholithiation, nous avons observé une baisse non négligeable du rendement (40 % au lieu et place de 60 %). Malgré l'optimisation des conditions opératoires, la réaction d'orthométallation n'est pas diastéréosélective, de ce fait la séparation des diastéréoisomères est compliquée à mettre en place et difficilement applicable sur des quantités de produits importantes.

Les problèmes associés à cette mise en échelle représentent le principal inconvénient de cette stratégie et malgré nos efforts, aucune solution n'a été trouvée. A la vue des résultats obtenus sur la voie de synthèse 2, nous avons décidé d'abandonner cette stratégie.

III.2. Voie de Synthèse 2

Lors de la mise en place de la voie de synthèse 1, de nombreux problèmes ont été observés lors de la mise en échelle de la synthèse. La nouvelle stratégie devra donc répondre aux objectifs suivants :

- Une étape d'orthoméallation diastéréosélective très efficace permettant l'accès aux ferrocènes 1,2-disubstitués avec un bon degré de pureté optique. L'utilisation d'une copule chirale est envisagée afin d'éviter la séparation des diastéréoisomères.

- L'introduction et l'élimination de la copule chirale doivent s'effectuer de manière simple et avec des rendements satisfaisants (> 75 %).

- La copule chirale doit être compatible avec la fonctionnalisation souhaitée de l'intermédiaire clé, l'utilisation d'une méthode possédant le minimum d'étapes sera privilégiée.

- Il sera intéressant de synthétiser un intermédiaire clé ne présentant pas de centre stéréogène en α du ferrocène afin de limiter le nombre de réactions parasites conduisant à la racémisation de celui-ci. De plus, ce centre asymétrique important pour l'application de la méthode de Weber sera probablement inutile si l'on souhaite utiliser une autre méthode.

En tenant compte des différents critères listés précédemment, nous avons choisi d'utiliser la stratégie basée sur l'utilisation d'un acétal chiral pour orienter l'attaque de l'organolithien durant la réaction de métallation développée par Kagan (cf. paragraphe II.3.2.1. page 63). Cette procédure a notamment été reprise de nombreuses fois dans la littérature et peut s'effectuer sur des quantités satisfaisantes (plusieurs dizaines de grammes).¹¹⁷

Le seul inconvénient de cette méthode est le nombre important d'étapes à réaliser (7 étapes à partir du ferrocène, **schéma 3.20**). Trois étapes sont nécessaires pour effectuer la préparation de l'acétal de Kagan **B** à partir du ferrocène carboxaldéhyde (acétalisation, transacétalisation, alkylation). L'utilisation de l'azoture de tosyloxy comme électrophile lors de la réaction d'orthoméallation de **B** permettra l'obtention de **C**. Puis à partir de cet intermédiaire, le composé **D** pourra être obtenu après réduction de l'azoture et l'hydrolyse de l'acétal.

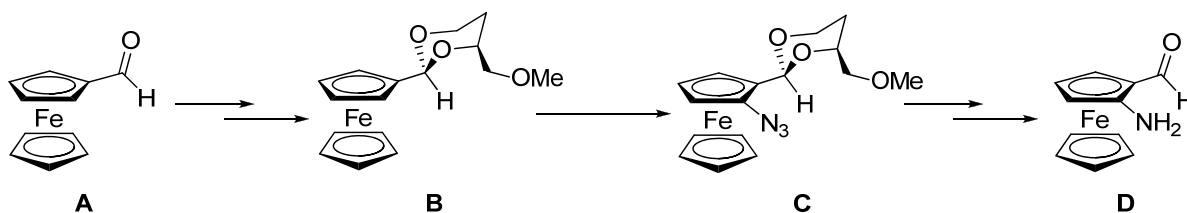


Schéma 3.20 : Nouvelle stratégie envisagée pour accéder à l'intermédiaire clé

L'utilisation de cette méthode permettrait l'accès à l'intermédiaire clé sous la forme d'un aminoaldéhyde ferrocénique. Les différentes étapes composant cette stratégie seront présentées dans les prochains paragraphes.

III.2.1. Formylation du ferrocène

Contrairement à l'acylation qui s'effectue de manière relativement simple sur le ferrocène, l'obtention du ferrocène carboxaldéhyde par une réaction de formylation est plus difficile. En effet, dans la grande majorité des cas, ce produit est obtenu soit par une réaction de métallation¹⁶⁶ ou soit par une réaction de Vilsmeier-Haack.¹⁶⁷

Un seul exemple de formylation a été décrit dans la littérature par l'équipe de Zhang en 2000.¹⁶⁸ En présence d'un large excès d'orthoformiate de triméthyle et de chlorure d'aluminium et en suivant la méthodologie développée par Zhang, le ferrocène carboxaldéhyde a été obtenu avec un rendement de 60 % (**schéma 3.21**).

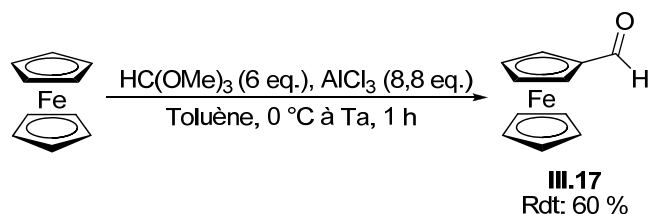


Schéma 3.21 : Synthèse du ferrocène carboxaldéhyde

Cette réaction peut s'effectuer sur des quantités relativement importantes, 9 g de ferrocène carboxaldéhyde peuvent aisément être obtenus.

III.2.2. Acétalisation du ferrocène carboxaldéhyde

La formation du ferrocène carboxaldéhyde diméthylacétal constitue la première étape développée par Kagan dans le cadre de sa méthode.

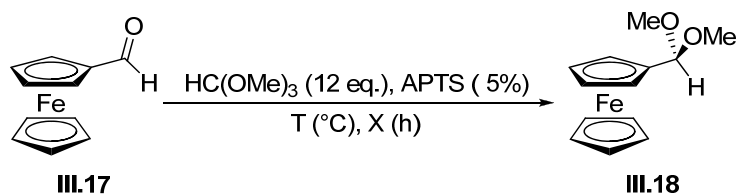
III.2.2.1. Acétalisation classique (condition thermique)

A partir des conditions décrites par Kagan, nous avons étudié la réaction d'acétalisation du ferrocène carboxaldéhyde (**tableau 3.10**).^{116,117}

¹⁶⁶ Sanders, R.; Mueller-Westerhoff, U. T. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *512*, 219-224.

¹⁶⁷ Grodner, Jacek; Sałaciński, T. *Synthesis* **2012**, *44*, 3071-3076.

¹⁶⁸ Tang, G.; Liu, X-F.; Xu, X-L.; Zhang, P-R. *Synthetic Commun.* **2000**, *30(9)*, 1657-1660.



| Entrée | Température (°C) | Durée (h) | Conversion (%) |
|--------|------------------|-----------|----------------|
| 1 | 85 | 16 | 57 % |
| 2 | 85 | 72 | 80 % |
| 3 | 140 | 16 | 73 % |

(a) résultats obtenus par Kagan

Tableau 3.10 : Réaction d'acétalisation de **III.17** par voie thermique

En utilisant les conditions décrites par Kagan, nous avons observé des problèmes de reproductibilité de la méthode. En effet, dans nos mains, une conversion de 57 % a été obtenue en lieu et place d'une réaction quantitative obtenue pour l'équipe de Kagan (entrée **1**, **tableau 3.10**).

Afin d'améliorer la conversion, deux paramètres essentiels de la réaction ont été étudiés : la température et la durée de la réaction. En augmentant la durée de la réaction, une hausse très sensible de la conversion de la réaction a été constatée (80 %, entrée **2**). En utilisant une température réactionnelle plus élevée (entrée **3**), une conversion de 73 % a été obtenue.

Suite à ces résultats décevants, une méthode de préparation alternative de cet acétal a été explorée.

III.2.2.2. Acétalisation sous irradiations micro-ondes

Dans la littérature, de nombreuses réactions chimiques ont été appliquées aux irradiations micro-ondes dans le but d'améliorer les conversions dans le cas où le chauffage thermique n'était pas suffisamment efficace.^{169,170} Étonnamment, nous avons trouvé très peu d'exemples d'acétalisation sous irradiations micro-onde.

Néanmoins un exemple de ce type de réaction a été décrit par l'équipe de Saidi en 2004 sur des aldéhydes aromatiques (**schéma 3.22**).¹⁷¹

¹⁶⁹ Le Ngoc, T.; A. Roberts, B.; R. Strauss, C. In *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2008; pp. 108-133.

¹⁷⁰ Horikoshi, S.; Serpone, N. In *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012; pp. 377-423.

¹⁷¹ Rajabi, F.; Saidi, M.R. *J. Sci. R. Iran* **2004**, 15(4), 333-337.

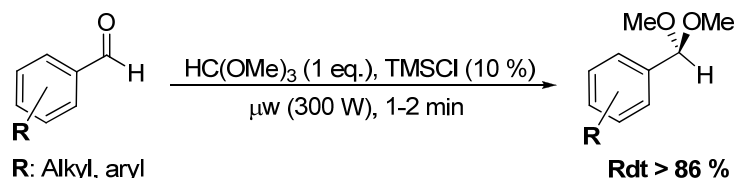


Schéma 3.22 : Réaction d'acétalisation développée par Saidi

Les différents acétals ont été obtenus avec de très bons rendements avec l'utilisation catalytique d'acide de Lewis (TMSCl ou AlCl_3). Il faut toutefois noter que les travaux décrits par Saidi ont été effectués à l'aide d'un appareil micro-onde conventionnel, par conséquent les conditions opératoires sont difficilement reproductibles. Nous avons donc étudié cette étape avec un appareil micro-onde de marque CEM dédiée à la synthèse (schéma 3.23, tableau 3.11).

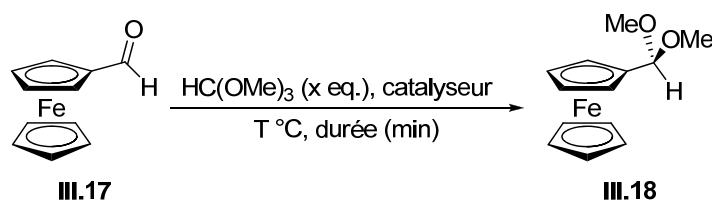


Schéma 3.23 : Réaction d'acétalisation sous irradiations micro-ondes

Durant l'optimisation des conditions opératoires, l'orthoformiate de triméthyle a été utilisé comme réactif et solvant de la réaction.

| Entrée | Température | HC(OMe)_3 | Catalyseur | Durée (min) | Conversion |
|--------|-------------|--------------------|--------------|-------------|------------|
| 1 | 100 °C | 4 eq. | TMSCl (10 %) | 5 | 34 % |
| 2 | 120 °C | 12 eq. | APTS (5 %) | 5 | 94 % |
| 3 | 120 °C | 14 eq. | APTS (5 %) | 5 | 93 % |
| 4 | 120 °C | 12 eq. | APTS (5 %) | 20 | 96 % |
| 5 | 120 °C | 14 eq. | APTS (5 %) | 20 | 98 % |
| 6 | 120 °C | 14 eq. | APTS (10 %) | 20 | 100 % |

Tableau 3.11 : Réaction d'acétalisation de III.17 sous irradiations micro-ondes

Nous avons démarré l'étude en utilisant des conditions similaires à celles décrites par l'équipe de Saidi (entrée 1, tableau 3.11). Une conversion de 34 % a été obtenue avec le chlorure de triméthylsilyle (10 %) comme catalyseur. Celle-ci, relativement faible en comparaison des résultats décrits peut être expliquée par l'utilisation d'un substrat différent, de ce fait il est nécessaire d'optimiser les conditions de la réaction.

En utilisant une quantité catalytique d'APTS (5 %), de très bons résultats ont été obtenus avec des conversions supérieures à 93 % après 5 min de réaction (entrées **2** et **3**). On peut cependant remarquer que le nombre d'équivalents d'orthoformiate de triméthyle utilisé n'a pas de grande influence sur les résultats obtenus.

Dans le but d'accroître la conversion, la durée de la réaction a été modulée (entrée **4** et **5**) et au bout de 20 minutes, une conversion de 98 % a été obtenue avec l'utilisation de 14 équivalents d'orthoformiate de triméthyle, ce qui constitue un excellent résultat.

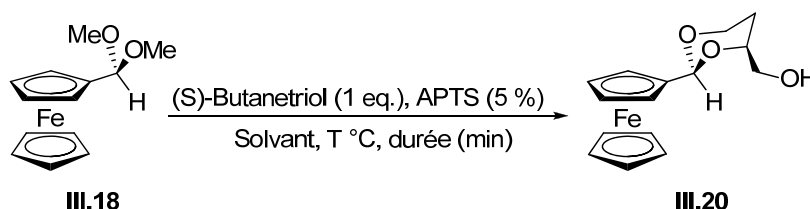
Un dernier test a été effectué avec une charge catalytique en APTS plus importante (entrée **6**). L'utilisation de ces conditions réactionnelles a permis l'obtention quantitative de l'acétal **III.18**.

Ces résultats ont été reproduits avec succès sur une échelle de 10 mmol (~ 2 g) par tube micro-onde utilisé. Il est intéressant de noter qu'aucun produit secondaire n'a été détecté durant cette étude. De plus la réaction est relativement simple à mettre en place, et compte tenu de la rapidité de la réaction, il est possible d'effectuer plusieurs réactions par jour (~ 6 réactions). Dans le but d'éviter de probables dégradations, l'acétal obtenu est directement engagé dans l'étape suivante sans être purifié.

III.2.3. Réaction de transacétalisation

III.2.3.1. Conditions de transacétalisation classique

Une réaction de transacétalisation de **III.18** en **III.20** a été réalisée suivant les travaux décrits par Kagan.¹¹⁷ La réaction catalysée par l'acide paratoluènesulfonique ou l'acide camphorsulfonique s'effectue dans le chloroforme en présence du (*S*)-butanetriol **III.19** (**tableau 3.12**). Ce triol, commercialement disponible, peut facilement être préparé à partir de l'acide L-malique,¹⁷² mais celui-ci étant particulièrement hygroscopique, des conditions anhydres strictes doivent être utilisées lors de sa préparation et des conditions de stockage et de purification adéquates doivent être appliquées.



¹⁷² Shiina, I.; Sasaki, A.; Kikuchi, T.; Fukui, H. *Chem. - Asian J.* **2008**, *3*, 462-472.

| Entrée | Température | Température | Durée (h) | Conversion |
|------------------|---------------------------------|-------------|-----------|------------|
| 1 ^(a) | CHCl ₃ | 60 °C | 2 | 80 % |
| 2 ^(a) | CHCl ₃ | 25 °C | 16 | 80 % |
| 3 | CHCl ₃ | 60 °C | 2 | 35 % |
| 4 | CHCl ₃ | 25 °C | 16 | 50 % |
| 5 | CH ₂ Cl ₂ | 25 °C | 16 | 63 % |

(a) conditions décrites par Kagan

Tableau 3.12 : Réaction de transacétalisation (conditions classiques)

Dans ces travaux, l'équipe de Kagan propose deux façons d'accéder à l'acétal **III.20** avec des conversions similaires (entrées **1** et **2**, **tableau 3.12**).

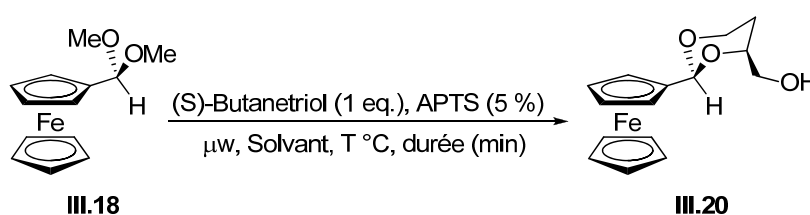
Cependant, lors de l'application de ces deux conditions opératoires, des conversions plus faibles ont été observées : respectivement 35 et 50 % au lieu de 80 % (entrées **3** et **4**).

Un changement de solvant (entrée **5**) a permis l'obtention d'une conversion de 63 %. Cependant la conversion reste relativement faible en comparaison des résultats décrits.

Nous avons donc envisagé de réaliser cette réaction dans un appareil micro-onde pour améliorer la conversion. Selon nos recherches aucune réaction de transacétalisation n'a été décrite sous irradiations micro-ondes.

III.2.3.2. Conditions de transacétalisation sous irradiations micro-ondes

La réaction de transacétalisation sous irradiations micro-ondes a été étudiée dans trois solvants différents (**tableau 3.13**).



| Entrée | Température | Solvant | Durée (min) | Conversion |
|--------|-------------|---------------------------------|-------------|------------|
| 1 | 60 °C | CH ₂ Cl ₂ | 20 | 80 % |
| 2 | 100 °C | CHCl ₃ | 20 | 0 % |
| 3 | 60 °C | THF | 20 | 55 % |
| 4 | 100 °C | THF | 20 | 70 % |
| 5 | 100 °C | THF | 30 | > 85 % |

Tableau 3.13 : Réaction de transacétalisation sous irradiations micro-ondes

Notre étude s'est dans un premier temps concentrée à transposer aux μ -ondes les conditions qui nous avaient permis l'obtention des meilleurs résultats dans les conditions classiques (entrée **1**, **tableau 3.13**) et de très bons résultats ont été obtenus. Cependant quelques problèmes ont également été rencontrés:

- Le triol est peu soluble dans le dichlorométhane, de ce fait la quantité de matière engagée dans la réaction est très faible.
- Des difficultés à contrôler la pression (surpression) ont été observées durant la réaction occasionnant un manque de reproductibilité de la méthode ainsi que de la perte de produit.

Suite à ces résultats, la réaction a été étudiée dans le chloroforme, solvant utilisé par Kagan (entrée **2**). L'usage de ce solvant n'a malheureusement pas permis l'obtention de résultats satisfaisants puisque le produit attendu n'a pas été observé dans le brut réactionnel.

L'utilisation de solvants plus polaires a donc été envisagée et le THF est apparu comme un choix raisonnable. En effet le (*S*)-butanetriol est suffisamment soluble dans ce solvant pour permettre de travailler sur des quantités intéressantes. Un premier essai a été effectué avec ce solvant (entrée **3**). Dans des conditions similaires à l'entrée **1**, une conversion de 55 % a été observée. L'augmentation de la température à 100 °C a permis d'améliorer la conversion de la réaction (entrée **4**).

Un dernier test réalisé dans le THF a permis d'accroître la conversion (85% au lieu de 70 %) grâce à l'utilisation d'un temps de réaction plus long (30 minutes au lieu de 20) (entrée **5**).

L'utilisation de l'appareil micro-onde a permis l'obtention de résultats comparables à ceux décrits par l'équipe de Kagan. Les analyses RMN ^1H et ^{13}C confirment la formation du même stéréoisomère majoritaire (**III.20**, **figure 3.10**) que celui obtenu par l'équipe de Kagan, les autres isomères étant présents à l'état de traces dans le brut réactionnel.

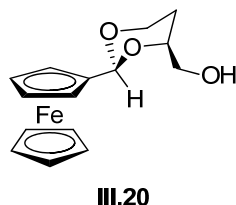


Figure 3.10 : (2*S*,4*S*)-4-hydroxyméthyl-2-ferrocényl-1,3-dioxane **III.20**

Dans la publication de Kagan, l'acétal **III.20** est purifié par recristallisation dans le toluène à basse température (-20 °C pendant 3 jours). Cette méthodologie étant relativement lente nous avons décidé de purifier ce composé par chromatographie sur gel de silice. Le produit purifié

est obtenu avec un rendement moyen de 70 %, une faible partie étant dégradée lors de l'opération.

Il est également intéressant de noter que la réaction peut s'effectuer sur la même échelle (10 mmol) que la première étape, et de la même manière, plusieurs réactions peuvent être effectuées dans la journée. Cette méthodologie permet l'accès au produit **III.20** en quantité suffisante, par conséquent nous n'avons pas souhaité poursuivre l'optimisation des conditions opératoires.

III.2.4. Alkylation de la fonction alcool

La troisième étape de cette stratégie de synthèse consiste à effectuer la protection de la fonction alcool sous forme d'éther (**schéma 3.24**).¹¹⁷

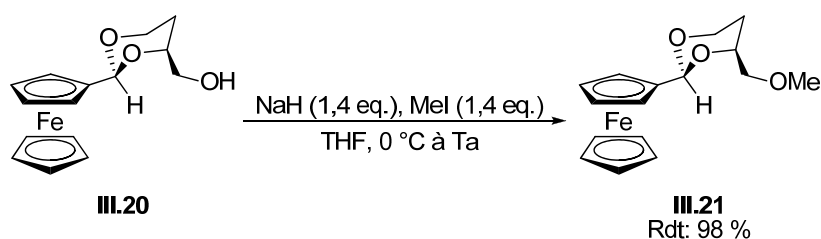


Schéma 3.24 : Protection de la fonction alcool

L'alkylation de l'alcool s'effectue facilement dans le THF en présence d'un léger excès d'hydruire de sodium et de l'iodométhane et le produit **III.21** est obtenu quantitativement après filtration sur gel de silice. Ce produit est stable sous cette forme, par conséquent il peut être stocké au congélateur et sous argon pendant plusieurs semaines.

III.2.5. Réaction d'orthométtallation sur le composé III.21

La réaction d'orthométtallation représente un des plus grands enjeux de cette stratégie de synthèse. Il est important pour notre projet que la réaction puisse s'effectuer sur grande quantité tout en conservant l'induction asymétrique observée par l'équipe de Kagan. Cette diastéréosélectivité, induite par le groupement acétal conduit à l'établissement d'un chélate chiral lors de l'ajout d'un organolithien dans le milieu réactionnel. L'addition d'un électrophile sur ce chélate conduit au ferrocène disubstitué sous la forme d'un unique diastéréoisomère (**Schéma 3.25**).

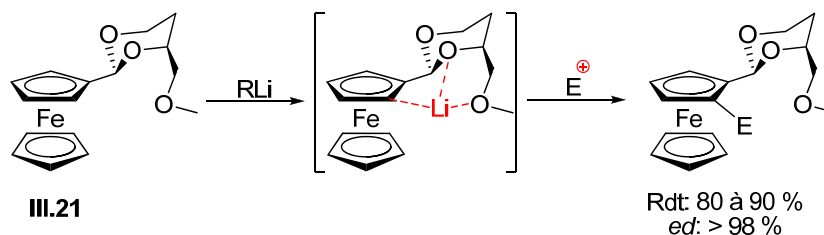


Schéma 3.25 : Mécanisme de la réaction d'orthométtallation

Une réaction modèle utilisant le 1,2-diiodoéthane comme agent électrophile, rapportée par l'équipe de Kagan a été effectuée dans un premier temps (**Schéma 3.26**).¹¹⁷

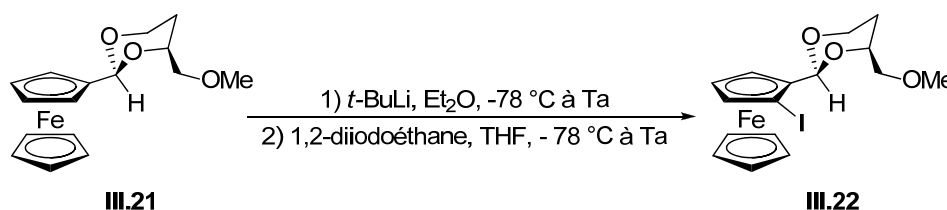


Schéma 3.26 : Utilisation du 1,2-diiodoéthane comme électrophile lors de la réaction

Dans ces conditions, des résultats comparables ont été obtenus en termes de conversion et de diastéréosélectivité. En effet un seul des deux diastéréoisomères a été observé lors de l'analyse RMN ¹H du produit brut.

Bien qu'il soit possible d'obtenir l'amine à partir du composé halogéné, nous avons souhaité tirer profit d'une méthode plus courte, publiée récemment par l'équipe de Gladiali qui consiste à passer *via* la formation d'un intermédiaire de type azoture.¹⁷³ Ce groupement est introduit lors de la réaction de métallation en utilisant l'azoture de tosylé **III.23** comme électrophile (**schéma 3.27**).

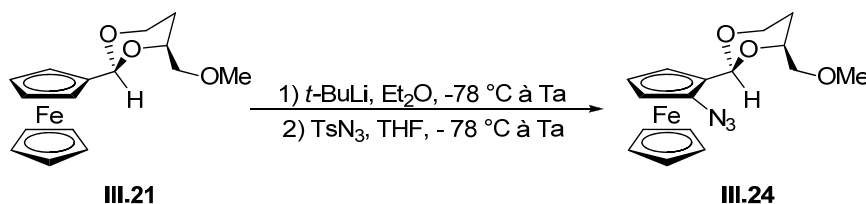


Schéma 3.27 : Utilisation de l'azoture de tosylé comme électrophile lors de la réaction

En reproduisant les conditions opératoires décrites, des résultats comparables à ceux décrits par Gladiali ont été obtenus. Une conversion de 94 % a été observée et aucun produit secondaire n'a été détecté lors de l'analyse du brut réactionnel. De manière comparable au composé halogéné **III.22**, le second diastéréoisomère n'a pas été observé lors de l'analyse RMN ¹H du produit brut.

¹⁷³ Mroczek, A.; Erre, G.; Taras, R.; Gladiali, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1921-1927.

L'azoture **III.24** peut être préparé sur grande quantité (1 à 4 g) sans variation notable de conversion (93 à 96 %). Cependant, l'azoture **III.24** n'a jamais été isolé par chromatographie sur gel de silice, celui-ci possédant une polarité identique au produit **III.21**. Par conséquent les rendements donnés sont basés sur la conversion observée par analyse RMN ¹H.

Il faut aussi noter qu'une dégradation de l'azoture **III.24** est observée après quelques jours de stockage, par conséquent il est nécessaire de l'utiliser rapidement dès son obtention.

III.2.6. Réduction de l'azoture

La réduction de l'azoture **III.24** en amine primaire a été également décrite par l'équipe de Gladiali.¹⁷³ Celle-ci s'effectue à l'aide du borohydrure de sodium en milieu biphasique (CH₂Cl₂/H₂O). Un agent de transfert de phase est utilisé en quantité catalytique dans le but d'augmenter l'efficacité de la réaction (schéma 3.28).

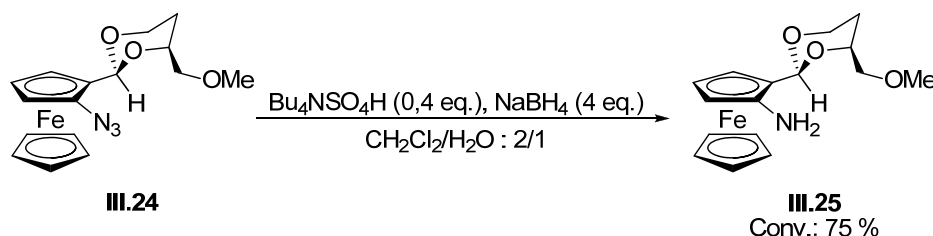
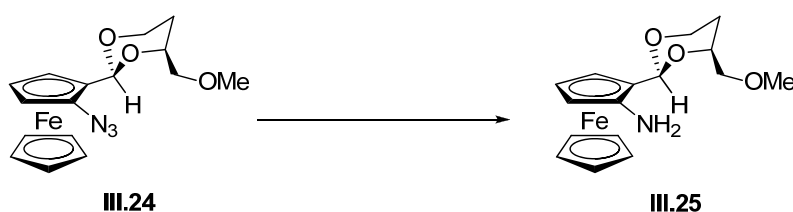


Schéma 3.28 : Réduction de l'azoture en milieu biphasique.

La réduction de l'azoture s'est effectuée de manière comparable à celle décrite par Gladiali. Une conversion de 75 % a été obtenue et aucun produit secondaire ne semble être formé durant la réaction, seuls l'amine et le substrat (**III.24**) sont observés dans le brut réactionnel.

L'amine **III.25** s'est révélée particulièrement instable, notamment face aux conditions acides. Un rendement de 60 % a été obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice, l'acidité de la silice étant suffisante pour entraîner la dégradation de l'amine.

La conversion de la réaction étant relativement modeste, nous avons souhaité développer des méthodes alternatives (tableau 3.14).



| Entrée | Réactifs | Solvant | Durée | Conversion | Produit obtenu |
|--------|-------------------------------|---------|--------|------------|----------------|
| 1 | H ₂ (3 Bars), Pd/C | MeOH | 16 h | 100 % | III.21 |
| 2 | Mg, I ₂ | MeOH | 1 h | 0 % | --- |
| 3 | NaI, FeCl ₃ | MeCN | 30 min | 100 % | III.21 |

Tableau 3.14 : Optimisation des conditions de réduction de l'azoture **III.24** en amine primaire

Dans un premier temps nous avons souhaité effectuer une réaction d'hydrogénation catalysée au palladium. En utilisant une pression de 3 bars pendant 16 heures (entrée **1**, **tableau 3.14**), la conversion totale de notre azoture a été constatée. Cependant le produit obtenu après réaction correspond au produit **III.21** (**figure 3.11**). L'obtention de ce composé est particulièrement inattendue, en effet ces conditions d'hydrogénation sont régulièrement utilisées lors de la réduction d'azotures et la coupure de la liaison C-N n'a été décrite dans aucuns des essais réalisés.¹⁷⁴ Cependant, aucun des substrats étudiés ne possédait un squelette ferrocénique.

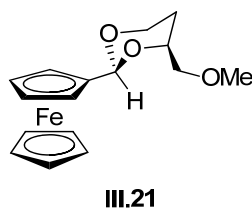


Figure 3.11 : (2*S*,4*S*)-4-(méthoxyméthyl)-2-ferrocényl-1,3-dioxane **III.21**

Des conditions plus douces, décrites par Reddy, utilisant du magnésium activé de manière catalytique par de l'iode ont été appliquées sans succès (entrée **2**, **tableau 3.14**).¹⁷⁵

Un troisième essai a été réalisé en utilisant les conditions décrites par l'équipe de Venkata Ramana¹⁷⁶ qui préconise l'utilisation un mélange NaI/FeCl₃ pour réduire quantitativement les azotures aromatiques en amines primaires. L'utilisation de ces réactifs a permis l'obtention de nombreuses amines primaires aromatiques avec de très bons rendements. Cependant, de manière comparable à l'hydrogénation catalysée au palladium, le composé **III.21** a quantitativement été obtenu (entrée **3**).

L'utilisation de méthodes alternatives n'a pas permis d'améliorer les résultats décrits par l'équipe de Gladioli. Par ailleurs des résultats étonnants ont été observés dans certaines conditions opératoires (rupture de la liaison C-N).

¹⁷⁴ Barros, T.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Gomes, M.; Pereira, H.; Brindeiro, R. M.; Neto, J. A.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. F. *Amino Acids* **2010**, *38*, 701-709.

¹⁷⁵ Maiti, S. N.; Spevak, P.; Narender Reddy, A. V. *Synthetic Commun.* **1988**, *18* (11), 1201-1206.

¹⁷⁶ Kamal, A.; Venkata Ramana, K.; Babu Ankati, H.; Venkata Ramana, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6861-6863.

III.2.7. Hydrolyse de l'acétal III.25

L'aldéhyde ferrocénique **III.26** a été préparé selon les conditions décrites par l'équipe de Gladiali.¹⁷³ L'hydrolyse de l'acétal **III.25** s'effectue de façon instantanée en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % (**schéma 3.29**).

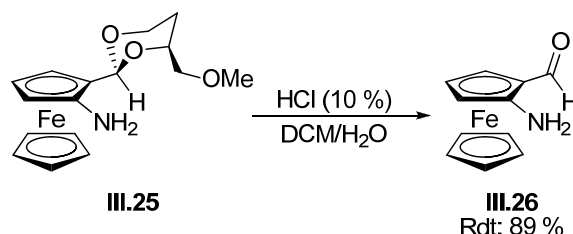


Schéma 3.29 : Hydrolyse de l'acétal **III.25**

L'aldéhyde **III.26** est obtenu avec un rendement de 89 %. La purification du composé par chromatographie sur gel de silice n'est pas nécessaire, les impuretés organiques étant éliminées lors du traitement de la réaction.

De la même manière que les produits précédents, ce composé s'est révélé particulièrement instable. Une dégradation rapide est observée dans le tube RMN après une nuit.

III.2.8. Réduction de l'aldéhyde III.26

A partir de l'aldéhyde **III.26**, il est possible de synthétiser l'aldéhyde ferrocénique **III.27** en effectuant une réaction de réduction. Nous avons choisi d'utiliser le borohydrure de sodium comme agent réducteur (**schéma 3.30**).

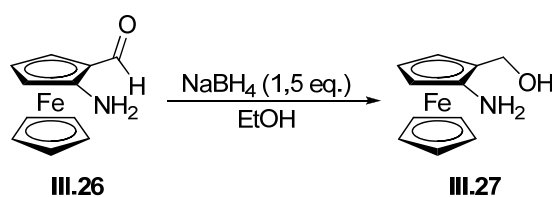


Schéma 3.30 : Réduction de l'aldéhyde **III.26**

Dans ces conditions, de nombreux produits secondaires ont été observés lors de l'analyse du brut réactionnel tandis que le produit **III.27** est détecté à l'état de traces ce qui nous a conduit à envisager une autre stratégie.

L'instabilité des produits **III.24**, **III.25** et **III.26** (**figure 3.12**) engendre une perte de produit assez conséquente. Dans le but de limiter la dégradation de ces produits et comme préconisé par Kagan nous avons envisagé de protéger l'amine dès son obtention sous forme d'amide ou de carbamate.

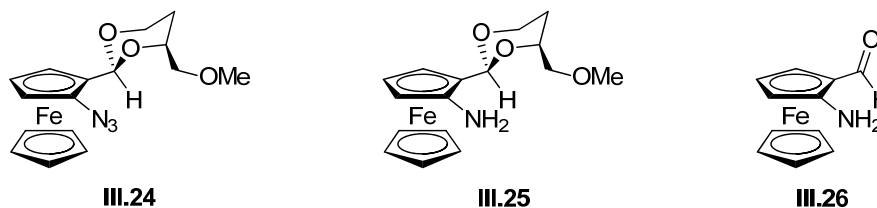


Figure 3.12 : Molécules instables

III.2.9. Protection de l'amine III.24

Au niveau stratégique, il est important, à ce niveau de la synthèse, de bien déterminer les groupements protecteurs à utiliser : ceux-ci doivent être compatibles avec les conditions opératoires envisagées et doivent pouvoir être facilement enlevés ou être intégrés dans la structure finale après modification.

- Dans un premier temps nous avons souhaité protéger l'amine sous forme d'un acétamide (**III.28a**), ce groupement a été choisi pour les deux raisons suivantes:

- Les conditions permettant l'obtention de cet amide sont déjà décrites dans la littérature
- Le groupement acétamide est utile à la préparation du lactame ferrocénique **III.45** (schéma 3.31).

- Le deuxième groupement que nous avons envisagé est le groupement éthylcarbamate. Bien que la stabilité de ce type de composé ne soit pas connue, le groupement carbamate est important en vue de synthétiser la ferrocényloxazolidinone **III.31**. La préparation de cette oxazolidinone est également envisageable en trois étapes à partir de l'acétal **III.28b** (schéma 3.31).

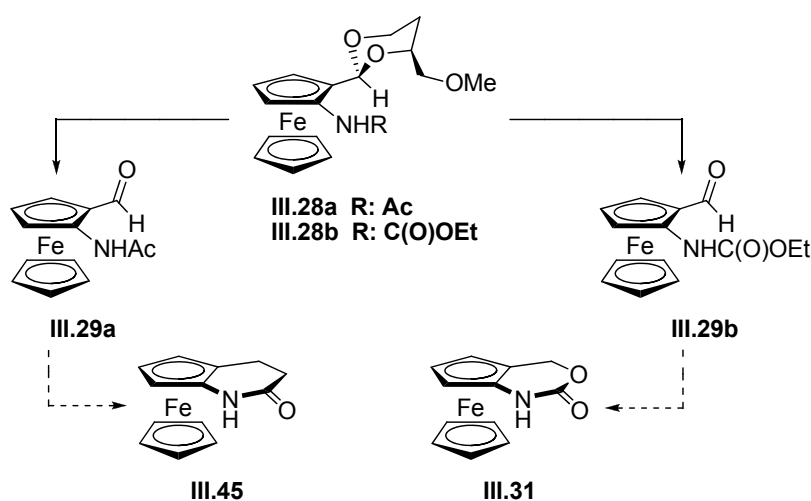


Schéma 3.31 : Choix des groupements protecteurs

La synthèse de ces composés a été envisagée par réaction de l'amine avec le chlorure d'acétyle ou du chloroformiate d'éthyle en présence d'une amine tertiaire (**schéma 3.32**).

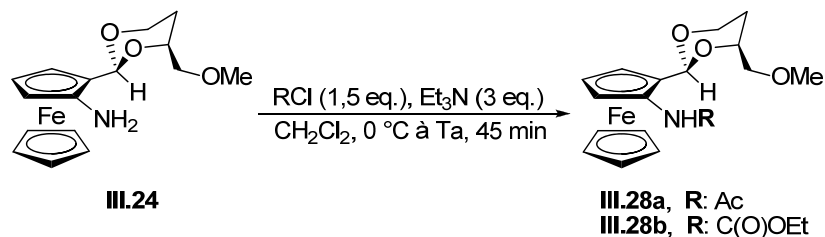


Schéma 3.32 : Protection de la fonction amine

Dans ces conditions l'amide **III.28a** a été obtenu avec un rendement de 60 %, alors que seuls des produits de dégradations ont été observés dans le brut réactionnel lors de la préparation du composé **III.28b**.

La protection de l'amine par un autre groupement carbamate a été envisagée et le groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) a été choisi. Contrairement au groupement éthylcarbamate celui-ci peut être enlevé en milieu acide ce qui pourra s'avérer utile pour la suite du projet. Le groupement Boc est généralement introduit en milieu basique en présence de carbonate de Di-*tert*-butyle (Boc_2O) (**schéma 3.33**).

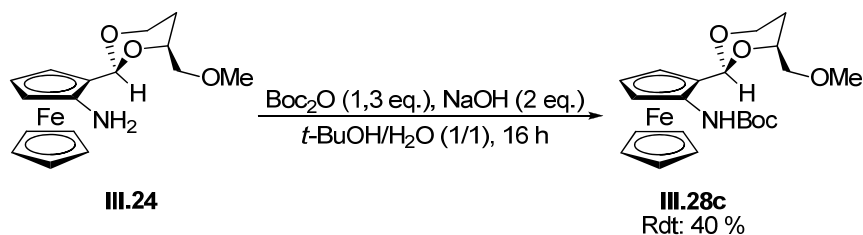


Schéma 3.33 : Protection de l'amine **III.24** par un groupement Boc

Dans ces conditions opératoires, le produit **III.28c** a été obtenu avec un rendement de 40 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Le carbamate s'est révélé être très stable, aucun signe de décomposition n'a été observé après plusieurs jours.

Durant la réaction l'intégralité du substrat a été consommé, par conséquent on peut supposer que le faible rendement obtenu est en partie dû à la dégradation de l'amine **III.24** au cours de la réaction. Pour limiter cette dégradation, nous avons recherché dans la littérature des méthodes de protection plus rapides.

En 2004, l'équipe de Krishna a décrit une méthode très rapide de protection d'amines primaires par un groupement Boc.¹⁷⁷ Cette réaction s'effectue en moins de 20 minutes grâce à

¹⁷⁷ Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6963-6965.

l'utilisation en quantité catalytique (10 %), d'un acide de Lewis : le tétrachlorure de zirconium ($ZrCl_4$) (schéma 3.34).

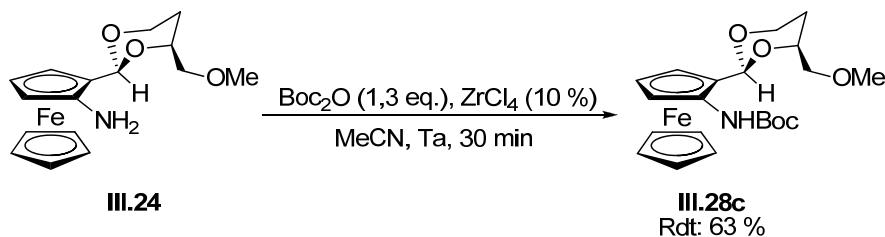


Schéma 3.34 : Protection de l'amine **III.24** catalysée par $ZrCl_4$

Dans ces conditions le produit **III.28c** a été obtenu avec un rendement de 63 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Lors de la purification, aucun produit secondaire n'a été observé.

On peut noter que les produits **III.28a** et **III.28c** sont obtenus avec des rendements comparables (60 % et 63 %).

Suite à ces résultats très satisfaisants, nous avons souhaité effectuer les trois étapes (métallation, réduction de l'azoture et protection de l'amine) sans réaliser de purification intermédiaire (schéma 3.35).

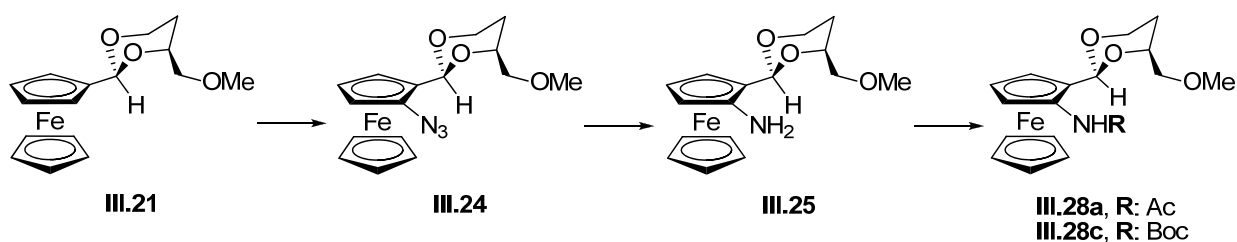


Schéma 3.35 : Voie de synthèse développée

Les résultats présentés dans le tableau 3.15 ont été obtenus. La quantité de matière des composés intermédiaires est calculée à partir de la conversion de chaque réaction, la conversion étant déterminée par analyse RMN 1H .

| Entrée | Produit | Purifications intermédiaires ? | Rdt de la dernière étape | Rdt global sur les 3 étapes |
|--------|----------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1 | III.28a | Oui | 60 % | 34 % |
| 2 | III.28a | Non | 82 % ^(a) | 62 % |
| 3 | III.28c | Oui | 63 % | 36 % |
| 4 | III.28c | Non | 83 % ^(a) | 62 % |

(a) rendement basé sur les conversions déterminées par RMN 1H

Tableau 3.15 : Etude comparative sur l'influence des purifications intermédiaires

III.3. Synthèse de l'oxazolidinone III.31

III.3.1. Stratégie 1

A partir de l'aldéhyde protégé III.29c, il est possible d'envisager la synthèse de l'oxazolidinone en 2 étapes:

- La première étape consiste en une réduction de l'aldéhyde protégé en l'aldéhol III.30. Celle-ci s'effectue dans des conditions similaires à celle décrites précédemment (schéma 3.37).

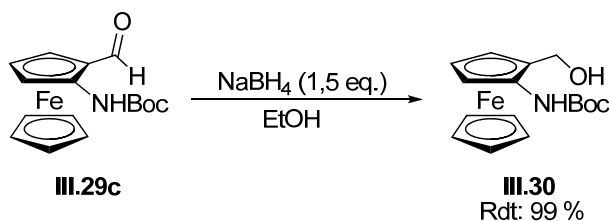


Schéma 3.37 : Réduction de l'aldéhyde III.29

L'aldéhol a été quantitativement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice et aucun signe de dégradation de ce composé n'a pas été observé.

- La seconde étape est une étape de cyclisation intramoléculaire. Cette dernière peut s'effectuer en milieu basique, cependant aucun exemple de ce type de réaction n'a été rapporté sur le ferrocène. Nous avons commencé notre travail en étudiant ce type de réaction sur un substrat modèle aromatique de notre composé III.31. L'équipe de Eguchi a décrit en 1999 la préparation de l'oxazolidinone aromatique III.33 par cyclisation intramoléculaire (schéma 3.38).¹⁷⁸

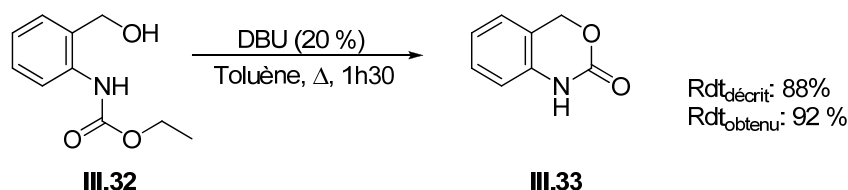


Schéma 3.38 : Préparation de l'oxazolidinone aromatique

La réaction de cyclisation s'effectue en présence d'une quantité catalytique de DBU (base organique non nucléophile) dont le mécanisme réactionnel est illustré par le schéma 3.39.

¹⁷⁸ Ohno, M.; Sato, H.; Eguchi, S. *Synlett*, **1999**, 2, 207-209.

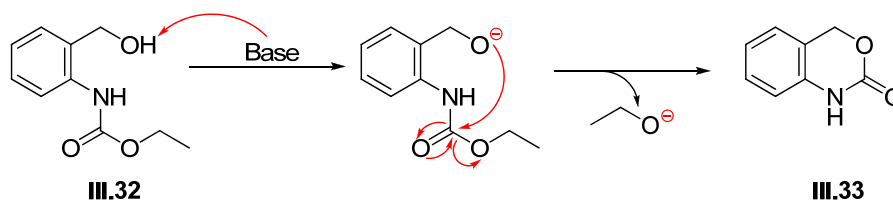
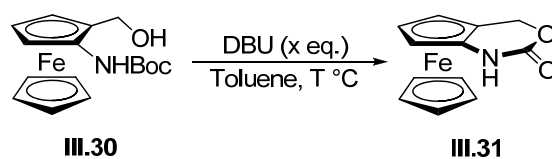


Schéma 3.39 : Mécanisme réactionnel de la réaction de cyclisation

Lors de la réaction de cyclisation, on peut observer la libération d'un anion éthanolate dans le milieu réactionnel qui va servir de base. Par conséquent l'utilisation d'une base en quantité catalytique est suffisante au bon fonctionnement de la réaction.

De plus, si la quantité de base est élevée dans le milieu réactionnel, la déprotonation du carbamate peut être observée, ce qui aura pour incidence notable de bloquer la cinétique de la réaction. La quantité de base utilisée durant la réaction, doit de ce fait être choisie judicieusement.

Nous avons préféré, avant de tester ces conditions opératoires sur notre substrat, reproduire les résultats décrits par l'équipe de Eguchi. Des résultats comparables ont été observés (schéma 3.38) et nous avons alors commencé l'étude sur notre substrat ferrocénique III.30 (tableau 3.16).



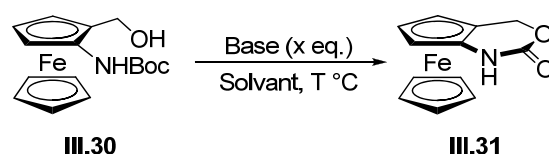
| Entrée | DBU | Température | Durée | Conversion | Rdt |
|--------|---------|-------------|-------|------------|------|
| 1 | 0,2 eq. | 110 °C | 2 h | 0 % | --- |
| 2 | 0,6 eq. | 110 °C | 3 h | 0 % | --- |
| 3 | 1 eq. | 70 °C | 16 h | > 90 % | 10 % |

Tableau 3.16 : Formation de l'oxazolidinone III.31

L'utilisation de la procédure développée par Eguchi n'a pas permis l'obtention de l'oxazolidinone (entrée 1, tableau 3.16). Aucune conversion n'a été observée après deux heures. Ce que nous expliquons par des contraintes stériques : d'une part le groupement Boc étant beaucoup plus volumineux que le groupement éthylcarbamate et des contraintes électroniques d'autre part. Nous avons souhaité modifier la quantité de base utilisée durant la réaction (entrée 2), cependant l'ajout de base dans le milieu réactionnel n'a pas permis d'observer l'initiation de la réaction.

Finalement nous avons choisi d'utiliser un équivalent de DBU et de laisser la réaction à 70 °C pendant la nuit (entrée **3**). Après 16 heures de chauffage, la conversion quasi complète du substrat a été observée, cependant la présence de nombreux produits secondaires a été observée en CCM. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'oxazolidinone **III.31** a été isolée avec un rendement de seulement 10 %.

Bien que la préparation de l'oxazolidinone ferrocénique n'ait jamais été décrite dans la littérature, ce résultat intéressant reste insuffisant dans le cadre de notre projet. De ce fait des conditions de cyclisation alternatives ont été étudiées *via* l'utilisation de différentes bases (**tableau 3.17**).



| Entrée | Base | Température | Durée | Solvant | Rdt |
|--------|---------------------------|-------------|-------|---------|------|
| 1 | NaH (1,3 eq.) | Ta | 20 h | THF | 52 % |
| 2 | NaH (1,3 eq.) | Ta | 70 h | DMF | 25 % |
| 3 | <i>t</i> -BuONa (1,3 eq.) | Ta | 20 h | THF | 25 % |

Tableau 3.17 : Optimisations des conditions opératoires

L'utilisation de l'hydrure de sodium dans le THF a dans un premier temps été envisagée (entrée **1**, **tableau 3.17**) et l'oxazolidinone a été obtenue avec un rendement de 52 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

Dans le but d'améliorer ce résultat, nous avons souhaité remplacer le THF par un meilleur solvant pour ce type de réaction: le DMF (entrée **2**). Cependant dans ces conditions, la cinétique de la réaction s'est révélée étonnamment lente comparée à celle observée dans le THF. Après 3 jours à température ambiante l'oxazolidinone **III.31** a été isolée avec un rendement de 25 %.

Nous avons choisi de modifier la base en restant dans le THF (entrée **3**). En présence du *tert*-butoxyde de sodium l'oxazolidinone ferrocénique a été synthétisée avec un rendement de 25 %.

Bien que l'utilisation de l'hydrure de sodium dans le THF ait permis l'obtention des meilleurs résultats, des problèmes de reproductibilité ont été observés (Rdt : 25-52 %). Ces problèmes associés au faible rendement obtenu nous ont conduits à envisager une approche différente.

III.3.2. Stratégie 2

Dans cette deuxième stratégie, l'utilisation d'un alcool activé a été explorée (**schéma 3.40**).

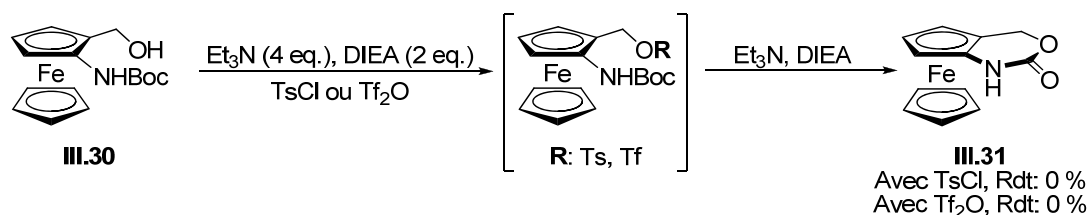


Schéma 3.40 : Deuxième stratégie envisagée

Cette stratégie de cyclisation a notamment été utilisée pour la synthèse de γ -lactames par l'équipe de Curran en 1994.¹⁷⁹ Le composé **III.31** peut être obtenu par une réaction cascade composée de deux réactions distinctes. La première réaction consiste à effectuer une réaction de substitution nucléophile sur l'alcool primaire (S_N^2). Cette réaction a pour objectif d'introduire un bon groupe partant en lieu et place de la fonction alcool. Cette position ainsi activée permet d'initier la réaction de réarrangement conduisant à la formation l'oxazolidinone. Le mécanisme réactionnel proposé par Curran est illustré par le schéma **3.41**.

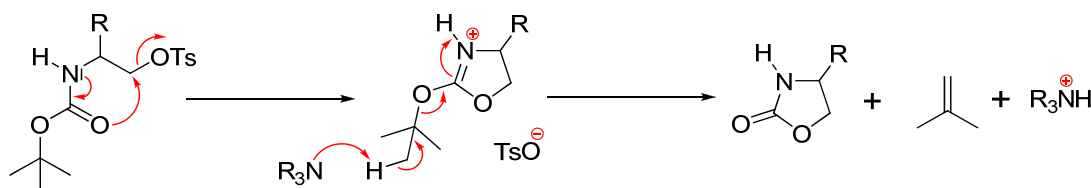


Schéma 3.41 : Mécanisme réactionnel proposé par Curran

Les conditions décrites par Curran ont été appliquées en premier lieu (**schéma 3.40**), cependant seule la dégradation partielle du composé **III.30** a été observée.

L'usage de l'anhydride triflique a été envisagé dans le but de remplacer le chlorure de tosylo (**schéma 3.40**) et de la même manière, la dégradation du substrat a été observée.

Les différentes conditions opératoires testées n'ont pas permis l'obtention de l'oxazolidinone **III.31**, seule la dégradation du substrat a été observée. Une troisième stratégie a donc été envisagée dans le but de préparer cette molécule.

III.3.3. Stratégie 3

La synthèse de l'oxazolidinone **III.31** a été envisagée à partir de l'alcool **III.30** via la formation d'une oxazolidinone protégée **III.34** (**schéma 3.42**).

¹⁷⁹ Curran, T. P.; Pollastri, M. P.; Abelleira, S. M.; Messier, R. J.; McCollum, T. A.; Rowe, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5409-5412.

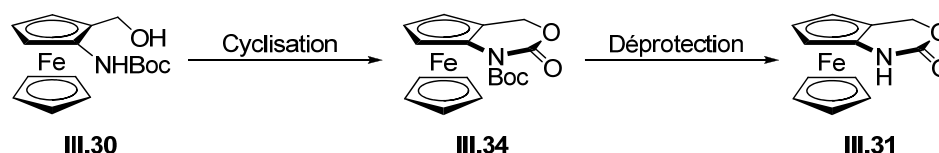


Schéma 3.42 : Troisième stratégie envisagée pour la synthèse de **III.31**

La préparation de l'oxazolidinone protégée **III.34** à partir de l'aminoalcool **III.30** a été envisagée en utilisant du triphosgène en présence de la base de Hunig (schéma 3.43).

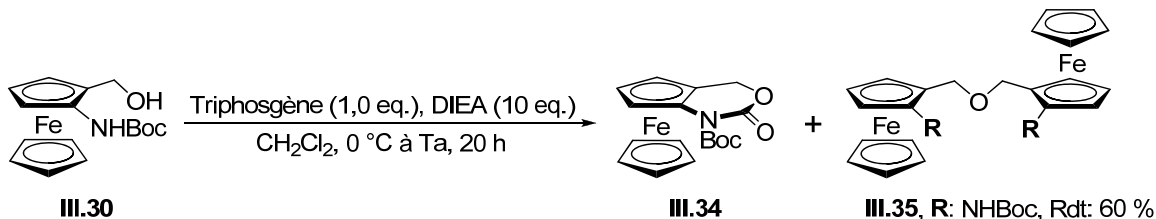


Schéma 3.43 : Conditions opératoires appliquées au composé **III.30**

Des conditions opératoires similaires à celles décrites par l'équipe de Marcantoni¹⁸⁰ ont abouti à une conversion de 65% après 20 heures de réaction. La formation d'un nouveau produit inattendu a été constatée dans le brut réactionnel. A l'aide des différentes analyses réalisées, nous pensons que le produit obtenu correspond au composé **III.35** (schéma 3.43). L'obtention de ce produit peut être expliquée par le schéma 3.44.

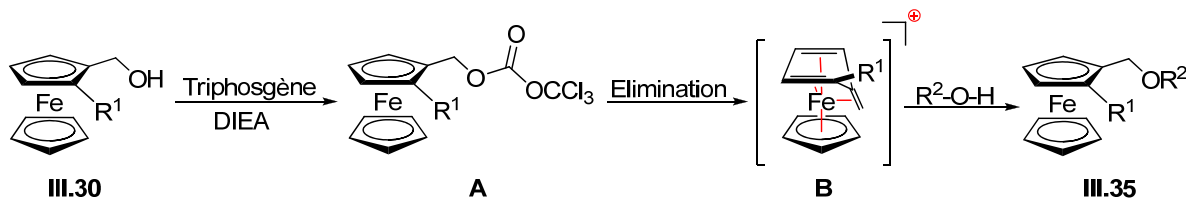


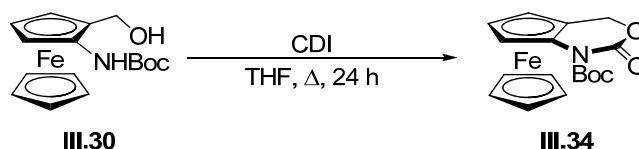
Schéma 3.44 : Proposition de mécanisme pour l'obtention du composé **III.35**

L'intermédiaire **A** est obtenu par réaction entre l'alcool **III.30** et le triphosgène en présence de DIEA. Ce dernier va évoluer vers l'intermédiaire **B** de type fulvalène *via* une réaction d'élimination. Cette molécule particulièrement réactive va réagir avec l'alcool **III.30** et conduire au composé **III.35**

Ce résultat nous a conduits à envisager l'utilisation d'une méthode alternative pour la préparation du composé **III.34**. L'équipe de Adlington, a décrit en 2004 la synthèse d'oxazolidinones encombrées protégées par un groupement Boc en utilisant le carbodiimidazole comme réactif.¹⁸¹

¹⁸⁰ Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Cortese, M.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Pela, R.; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 2359-2366.

¹⁸¹ George, J. H.; Robert M. Adlington, R. M. *Synlett*, **2008**, 14, 2093-2090.



Ces conditions opératoires n'ont pas permis l'obtention du composé **III.34** : l'intégralité du substrat a été récupérée après filtration sur gel de silice.

III.3.4. Bilan

A partir de l'acétal de Kagan **III.23**, et en utilisant la voie de synthèse illustrée par le schéma 3.45, l'oxazolidinone **III.31** a été synthétisée avec un rendement variable (de 15 et 31 %).

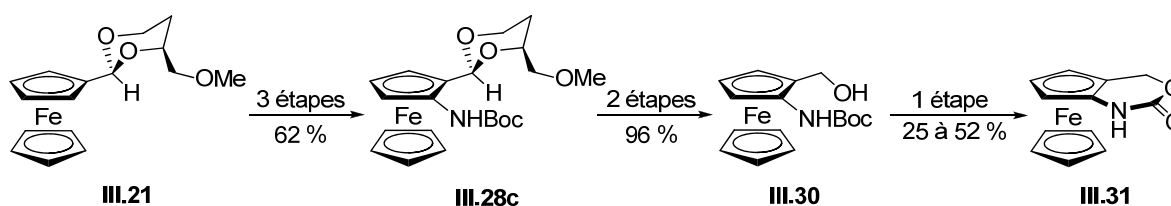


Schéma 3.45 : Synthèse totale du lactame en 6 étapes **III.31**

La dernière étape constitue la principale difficulté de cette voie de synthèse (avec des résultats non reproductibles), cependant avec cette méthode l'oxazolidinone a été obtenue en quantités suffisantes pour envisager la synthèse du sel de triazolium **C.I**

III.4. Synthèse du lactame III.45

III.4.1. Stratégie 1

Il est possible d'envisager la synthèse du lactame ferrocénique **III.45** à partir de l'aldéhyde **III.29a** en 2 étapes (schéma 3.46):

- La première étape est une étape de condensation intramoléculaire. Cette cyclisation peut s'effectuer en milieu basique mais reste cependant délicate puisque aucun exemple de ce type de réaction n'a été rapporté sur le ferrocène.

- La deuxième étape est une réduction de la double liaison qui permettrait l'obtention du lactame **III.45**.

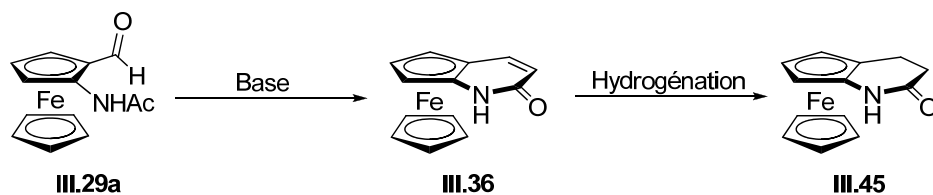


Schéma 3.46 : Stratégie de synthèse envisagée pour la préparation du produit **III.45**

Dans un premier temps nous avons souhaité étudier ce type de réaction sur un substrat modèle aromatique et nous nous sommes inspirés des travaux de l'équipe de Jung qui a décrit la synthèse de la quinolinone **III.38** (schéma 3.47).¹⁸²

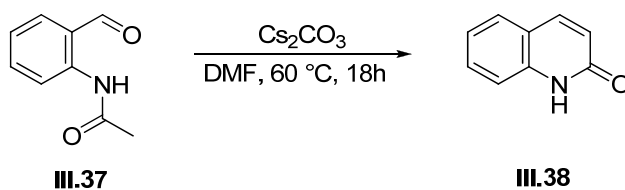


Schéma 3.47 : Synthèse de la quinolinone **III.38**

Cette quinolinone peut être obtenue à partir du composé **III.37** par une réaction de condensation suivie d'une élimination. Le mécanisme réactionnel de la réaction est expliqué par le schéma 3.48.

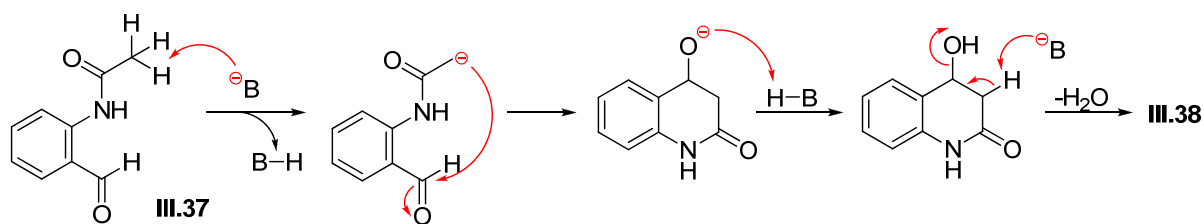
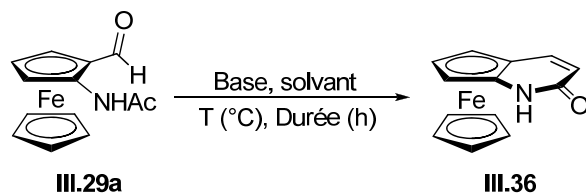


Schéma 3.48 : Mécanisme réactionnel de la réaction de condensation/crotonisation

En utilisant des conditions opératoires comparables à celles décrites par l'équipe de Jung, le lactame **III.38** a été obtenu avec un rendement de 95 %.

Nous nous sommes ensuite intéressés au substrat ferrocénique **III.29a** (tableau 3.18).



¹⁸² Park, K.K.; Jung, J.Y. *Heterocycles*, **2005**, 65, 2095-2105.

| Entrée | Base | Solvant | T (°C) | Durée | Observation |
|--------|-----------------------------------------|---------|--------|-------|-------------------------|
| 1 | Cs ₂ CO ₃ (5 eq.) | DMF | 60 °C | 16 h | Dégradation du substrat |
| 2 | <i>t</i> -BuONa (1,1 eq.) | DMF | 60 °C | 16 h | Dégradation du substrat |
| 3 | NaH (1,3 eq.) | DMF | 60 °C | 16 h | Dégradation du substrat |
| 4 | <i>t</i> -BuONa (1,1 eq.) | THF | 60 °C | 18 h | Pas de conversion |
| 5 | EtONa (1.2 eq.) | EtOH | 60 °C | 18 h | Dégradation du substrat |
| 6 | K ₂ CO ₃ (2 eq.) | MeCN | 85 °C | 30 h | Dégradation du substrat |

Tableau 3.18 : Préparation du composé III.36

Dans les conditions opératoires de Jung, la disparition de notre substrat a été constatée en CCM (entrée 1, tableau 3.18). Cependant, les signaux caractéristiques du composé III.36 n'ont pas été observés lors de l'analyse RMN ¹H.

Dans un deuxième temps, nous avons souhaité modifier la base utilisée lors de la réaction (entrées 2 et 3) et l'utilisation de ces deux bases (*t*-BuONa, NaH) a occasionné la dégradation du substrat.

Suite à cela, nous avons décidé de remplacer le DMF par le THF (entrée 4). Aucune réaction n'a été observée contrairement à la réaction effectuée dans le DMF.

Enfin, l'utilisation des couples EtONa/EtOH et K₂CO₃/MeCN ont conduit à la dégradation du substrat (entrées 5 et 6).

Bien que ces méthodes soient couramment utilisées pour ce type de réaction, nous avons observé dans la majorité des cas la décomposition du substrat ce qui nous a incités à utiliser une stratégie différente pour synthétiser le lactame.

III.4.2. Stratégie 2

Cette deuxième stratégie est basée sur l'utilisation d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour former l'ester α,β -insaturé III.38 (schéma 3.49). Cette réaction suivie de l'hydrogénation de la double liaison permettrait l'accès à l'ester III.40, précurseur du lactame III.45.

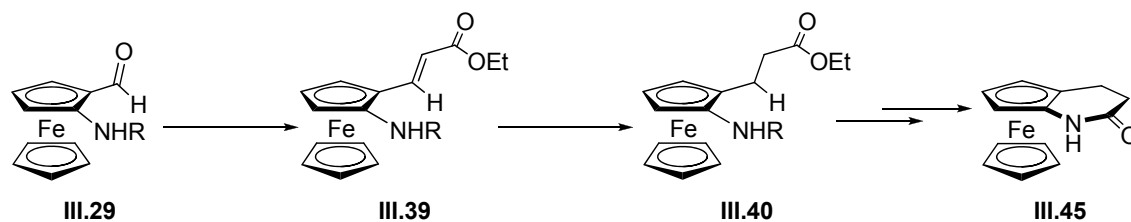


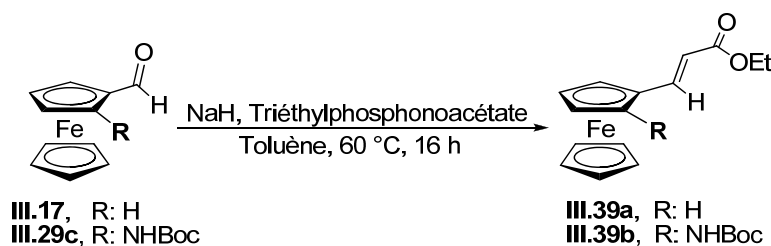
Schéma 3.49 : Nouvelle stratégie de synthèse envisagée

III.4.2.1. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons permet l'obtention d'esters α,β -insaturés à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone. Nous avons choisi de baser notre stratégie sur l'homologation de l'aldéhyde **III.29c** dont la synthèse a précédemment été décrite.

Dans la littérature, l'équipe de Štěpnička a décrit en 2008 ce type de réaction d'oléfination sur le ferrocène carboxaldéhyde¹⁸³ en utilisant le triéthylphosphonoacétate et l'hydrure de sodium. Le 3-ferrocénylpropénoate d'éthyle a été ainsi obtenu avec un rendement de 89 %.

Nous avons donc étudié cette réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (**tableau 3.19**).



| Entrée (a) | NaH | Triéthylphosphonoacétate | R | Produit | Rdt |
|------------|---------|--------------------------|-------|----------------|------|
| 1 | 2 eq. | 3 eq. | H | III.39a | 99 % |
| 2 | 2 eq. | 3 eq. | NHBoc | III.39b | 50 % |
| 3 | 1,4 eq. | 1,8 eq. | NHBoc | III.39b | 82 % |

a) Conditions: Toluène, 60 °C, 16h.

Tableau 3.19 : Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

Nous avons commencé par étudier cette réaction sur le ferrocène carboxaldéhyde **III.17** (entrée **1**, **tableau 3.19**). Dans ces conditions l'ester **III.38a** a été obtenu quantitativement.

Les mêmes conditions ont été appliquées à l'aldéhyde ferrocénique **III.29c** (entrée **2**). L'utilisation de cette méthodologie a permis l'obtention de l'ester **III.38b** avec un rendement modeste de 50 %. Il est important de noter que l'intégralité du substrat a été convertie dans ce cas.

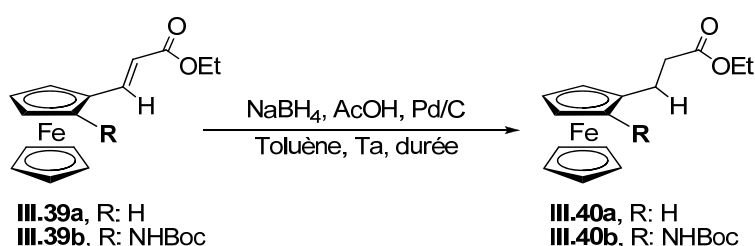
Le rendement de la réaction étant particulièrement faible comparé à celui de la réaction test, nous avons effectué la même réaction en diminuant la quantité de triéthylphosphonoacétate et d'hydrure de sodium utilisée (entrée **3**). Dans ces conditions optimisées, un rendement de 82 % a été obtenu en **III.39b** et ces résultats se sont révélés être reproductibles et applicables sur des quantités intéressantes (> 2 g).

¹⁸³ Štěpnička, P.; Lamač, M.; Císařová, I. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 446-456.

III.4.2.2. Réduction de la double liaison

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons permet d'accéder à des esters α,β -insaturés de configuration *E*. Dans le but de former la molécule cible à partir du composé **III.39b**, il primordial de réduire la double liaison en vue de la cyclisation. Suite à l'obtention de résultats très étranges lors de la réduction de l'azoture (cf. page 128), nous avons souhaité utiliser des conditions plus douces.

L'équipe de Cordes a développé une méthode d'hydrogénation de doubles liaisons pour les cétones et les esters α,β -insaturés.¹⁸⁴ Ces conditions opératoires ont été étudiées et appliquées à nos substrats (**tableau 3.20**).



| Entrée ^(a) | Pd/C | CH ₃ CO ₂ H | NaBH ₄ | Durée | R | Produit | Conversion |
|-----------------------|-------|-----------------------------------|-------------------|-------|-------|----------------|------------|
| 1 | 2.5 % | 2 eq. | 4 eq. | 3 h | H | III.40a | 67 % |
| 2 | 5 % | 3 eq. | 6 eq. | 3 h | H | III.40a | 100 % |
| 3 | 5 % | 3 eq. | 6 eq. | 3 h | NHBoc | III.40b | 30 % |
| 4 | 10 % | 6 eq. | 12 eq. | 3 h | NHBoc | III.40b | 67 % |

(a)conditions: Toluène, Ta

Tableau 3.20 : Réduction de la double liaison

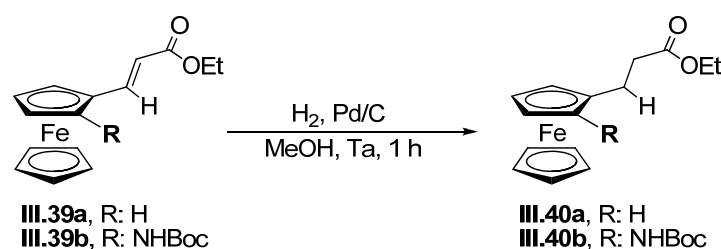
De la même façon que précédemment, la réaction a été testée sur le substrat modèle dans le but de valider la méthode (entrée **1**, **tableau 3.20**). L'utilisation de cette méthodologie a permis l'obtention du composé **III.40a** avec une conversion de 67 % après trois heures. Une augmentation du temps de la réaction n'a pas permis d'améliorer de façon significative la conversion (69 % après 5 heures).

La quantité de réactif a donc été augmentée pour améliorer la conversion et l'ester **III.40a** a été obtenu quantitativement (entrée **2**). Dans ces conditions, une perte de réactivité a été constatée sur le substrat **III.39b** (conversion de 30% après 3 heures, entrée **3**). Ceci peut s'expliquer par la présence du groupement NHBoc sur le squelette ferrocénique qui peut bloquer l'accès à la double liaison ou encore piéger le catalyseur.

¹⁸⁴ Russo, A. T.; Amezcua, K.L.; Huynh, V. A., Rousslang, Z. M.; Cordes, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6823-6826.

L'augmentation de la quantité de réactif engagée a permis de doubler la conversion et de limiter l'influence du groupement NHBoc (entrée 4).

Les produits **III.39b** et **III.40b** possèdent une polarité identique, de ce fait la séparation de ces deux molécules est impossible par chromatographie sur gel de silice. Il est par conséquent indispensable d'obtenir quantitativement l'ester **III.40b**. Des conditions d'hydrogénation plus classiques en utilisant une atmosphère de dihydrogène ont donc été étudiées (**tableau 3.21**).



| Entrée ^(a) | Pd/C | Durée | R | Produit | Conversion |
|-----------------------|-------|--------|-------|----------------|------------|
| 1 | 5 % | 20 min | H | III.40a | 100 % |
| 2 | 5 % | 20 min | NHBoc | III.40b | 100 % |
| 3 | 2,5 % | 60 min | NHBoc | III.40b | 100 % |

(a)Conditions: MeOH, température ambiante.

Tableau 3.21 : Hydrogénation sous atmosphère de dihydrogène

La réaction a dans un premier temps été étudiée sur le substrat modèle **III.39a** (entrée 1, **tableau 3.21**). Dans ces conditions, l'hydrogénation de la double liaison s'effectue quantitativement. On peut également noter que la cinétique de cette réaction, avec une charge catalytique en palladium identique, est plus élevée comparée à la méthode précédemment décrite.

L'ester **III.40b** a également été obtenu quantitativement en utilisant les mêmes paramètres expérimentaux (entrée 2). Dans la méthode d'hydrogénation précédente, nous avons constaté que la réaction était beaucoup plus lente lorsque le ferrocène était substitué, cependant dans le cas présent, aucune différence notable n'a été observée.

La réaction s'effectuant de manière très rapide, nous avons souhaité réduire la charge catalytique en palladium (entrée 3) et le produit **III.40b** est obtenu quantitativement après 1 heure de réaction avec 2,5 % de palladium. L'ester ferrocénique **III.40b** a été obtenu avec un rendement de 90 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Il est également intéressant de noter que la méthode est reproductible et réalisable sur plusieurs grammes de produit.

III.4.2.3. Synthèse du lactame

A partir de l'aminoester protégé **III.39b**, il est possible d'envisager la synthèse du lactame **III.45** (figure 3.14).

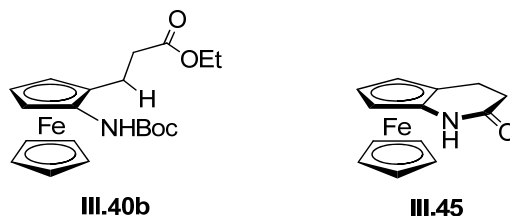


Figure 3.14 : Aminoester protégé **III.39b** et le lactame **III.45**

De nombreuses méthodologies peuvent être employées dans le but de préparer ce lactame à partir du composé **III.39b**. Ces stratégies, sont représentées sur le schéma 3.50. Les différentes étapes (déprotection de l'amine, saponification et la réaction de cyclisation) peuvent s'effectuer selon plusieurs combinaisons.

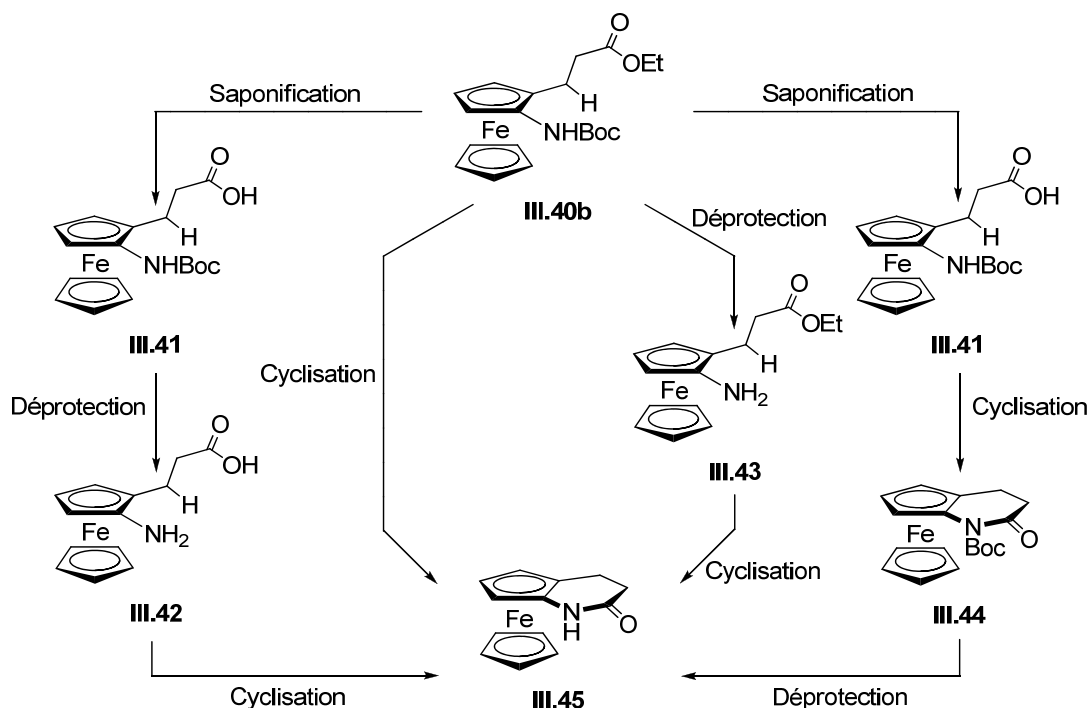


Schéma 3.50 : Les différentes méthodes permettant l'accès au lactame **III.45** à partir de **III.40b**

Toutes ces voies de synthèses ont été étudiées dans le but d'obtenir le lactame avec le meilleur rendement possible. Ces différentes voies seront présentées dans les prochains paragraphes.

III.4.2.3.1. *Méthode 1*

Dans un premier temps, nous avons envisagé d'utiliser la méthode permettant l'accès au lactame **III.45** en une étape (**schéma 3.51**). La première réaction qui s'effectue est la déprotection du groupement Boc en milieu acide. L'amine primaire générée après la déprotection du groupement Boc est très réactive et va effectuer une réaction d'aminolyse sur l'ester permettant la formation du lactame.

Cette méthodologie a notamment été utilisée avec succès par les équipes respectives de Davis et de Sams pour la préparation de δ -lactame.^{185,186}

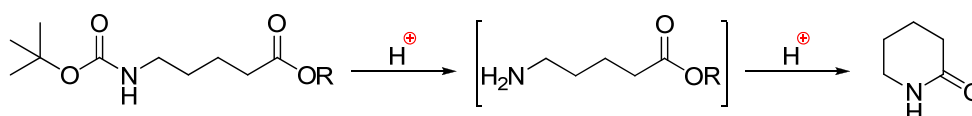
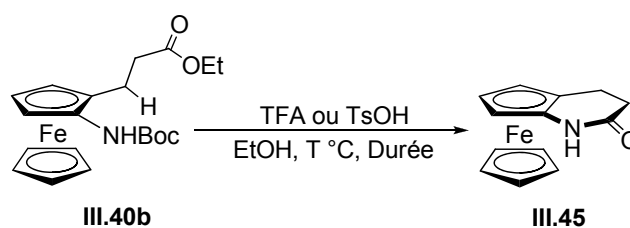


Schéma 3.51 : Réaction envisagée

Nos substrats sont généralement très sensibles faces aux conditions acides, par conséquent les conditions opératoires ont été adaptées à nos produits (**tableau 3.22**).



| Entrée | Acide | Température | Durée | Conversion |
|--------|---------------|-------------|-------|------------|
| 1 | TFA (0.6 eq.) | 60 °C | 10 h | < 10 % |
| 2 | TFA (0.6 eq.) | 80 °C | 16 h | 0 %* |
| 3 | TsOH (1 eq.) | Ta | 9 h | < 10 % |
| 4 | TsOH (1 eq.) | 45 °C | 16 h | 0 %* |

*décomposition du substrat

Tableau 3.22 : Cyclisation du composés **III.40b** en conditions acides

L'utilisation de l'acide trifluoroacétique en quantité catalytique a dans un premier temps été étudiée (entrée **1**, **tableau 3.22**). Dans ces conditions, une faible conversion a été observée.

La température de la réaction a été augmentée à 80 °C (entrée **2**) et la décomposition du substrat a été observée dans sans qu'aucune trace du lactame **III.45** n'ait été détectée dans le brut réactionnel.

¹⁸⁵ Davis, F. A.; Szwewczyk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5951-5954.

¹⁸⁶ Sams, A. G.; Larsen, K.; Mikkelsen, G. K.; Hentzer, M.; Christoffersen, C. T.; Jensen, K. G.; Frederiksen, K.; Bang-Andersen, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5134-5140.

Le remplacement de l'acide trifluoroacétique par l'acide paratoluènesulfonique n'a pas permis d'améliorer les résultats (entrées **3** et **4**). Après 9 h à température ambiante, une faible conversion est observée. De la même manière que pour l'acide trifluoroacétique l'augmentation de la température a conduit à la dégradation du substrat.

L'utilisation de ces deux acides forts n'a pas permis l'obtention de résultats concluants. Par conséquent une stratégie de synthèse différente a été étudiée.

III.4.2.3.2. Méthode 2

Cette stratégie est relativement similaire à celle étudiée précédemment (III.4.2.3.1.). Néanmoins, dans ce cas précis la préparation du lactame **III.45** sera réalisée en deux étapes distinctes (schéma 3.52).

- Dans un premier temps, la déprotection de l'amine en présence d'acide trifluoroacétique est envisagée. L'amine ainsi obtenue est probablement très instable comme la plupart des amines ferrocéniques. Par conséquent elle sera engagée directement dans l'étape suivante après le traitement de la réaction de façon à limiter au maximum la dégradation.

- L'amine ainsi obtenue sera mise en présence d'une base dans le but d'initier la réaction de cyclisation.

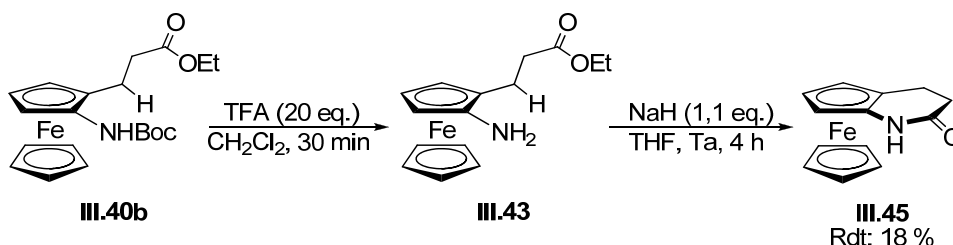


Schéma 3.52 : Synthèse du lactame **III.45**

L'utilisation de ces conditions opératoires a permis l'obtention du lactame **III.45** avec un rendement global de 18 % sur les deux étapes. Bien que le rendement soit faible, ce résultat reste cependant encourageant.

III.4.2.3.3. Méthode 3

La dernière voie de synthèse envisagée consiste à effectuer, de manière successive, la déprotection des deux fonctions (carbamates et ester) dans le but d'obtenir l'amine et l'acide carboxylique.

L'amine étant probablement plus instable que l'acide, la saponification sera effectuée préalablement à la déprotection de l'amine (schéma 3.53).

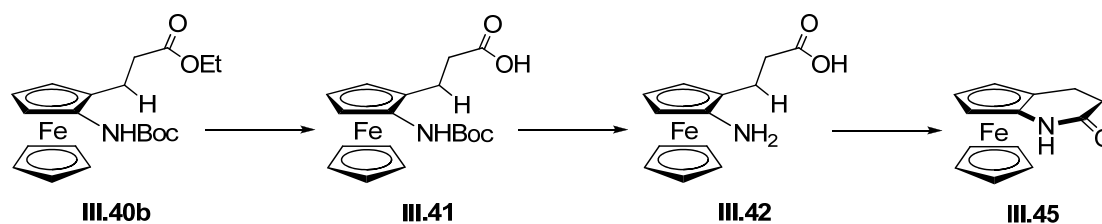
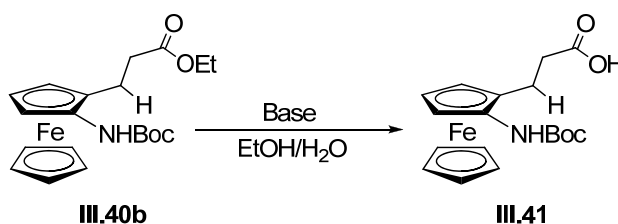


Schéma 3.53 : Troisième voie de synthèse envisagée pour la synthèse de III.45

Cette méthodologie a notamment été utilisée avec succès par les équipes respectives de Heinze et de Joullié pour la formation d'amides très encombrés.^{187,188} Deux conditions de saponification ont été testées (**tableau 3.23**).



| Entrée | Base | Température | Durée | Rdt Brut ^(a) |
|--------|---------------|-------------|--------|-------------------------|
| 1 | NaOH (40 eq.) | Ta | 15 min | 100 % |
| 2 | LiOH (5 eq.) | Ta | 2 h | 100 % |

(a) Rendement déterminé par analyse RMN ¹H

Tableau 3.23 : Saponification de l'ester III.39b

L'utilisation d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium a permis l'obtention quantitative de l'acide ferrocénique III.41 (entrée 1, **tableau 3.23**).

Des conditions plus douces ont été testées (entrée 2). L'utilisation de 5 équivalents de lithine est suffisante pour effectuer saponification de l'ester III.40b.

Dans les deux conditions opératoires utilisées, l'acide a été obtenu quantitativement, cependant il nous a été impossible de caractériser ce produit en RMN du ¹³C, la plupart des carbones quaternaires n'étant pas observés sur le spectre.

Le spectre RMN du proton étant correct, la déprotection du groupement Boc en présence de deux équivalents de TFA dans le dichlorométhane a conduit quantitativement à l'amine III.42 (**schéma 3.54**).

¹⁸⁷ Förster, C.; Kovačević, M.; Barišić, L.; Rapić, V.; Heinze, K. *Organometallics* **2012**, *31*, 3683-3694.

¹⁸⁸ Dudash, J.; Jiang, J.; Mayer, S.C.; Joullié, M.M. *Synthetic Commun.* **1993**, *23*, 349-356.

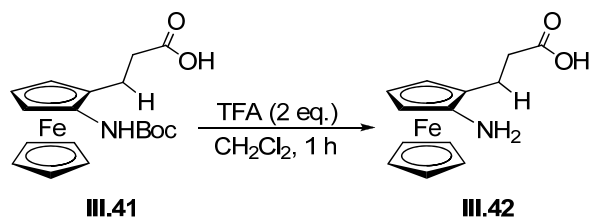
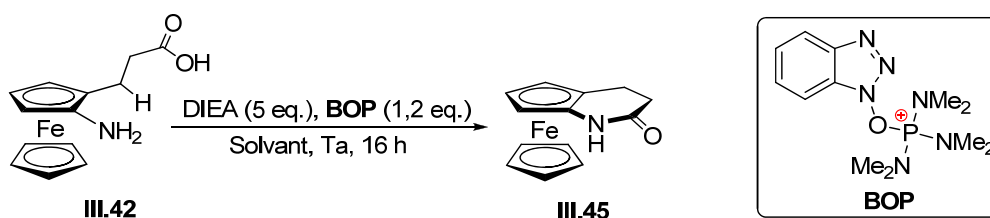


Schéma 3.54 : Déprotection du composé III.40

L'amine, potentiellement très instable, a été engagée rapidement dans l'étape de cyclisation. Deux conditions opératoires utilisant le BOP comme agent de couplage ont été étudiées (**tableau 3.24**).¹⁸⁸



| Entrée ^(a) | Solvant | Conversion | Rdt III.45 ^(a) | Rdt III.44 ^(b) |
|-----------------------|---------------------------------|------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | CH ₂ Cl ₂ | 100 % | 14 % | 0 % |
| 2 | MeCN | 100 % | 28 % | 12 % |

(a) Conditions: BOP (1,2 eq.), DIEA (5 eq.), Ta, 16 h. (b) rendement calculé à partir du produit III.39b

Tableau 3.24 : Optimisation des conditions de cyclisation (méthode 3)

L'utilisation du BOP en présence de la Base de Hunig dans le dichlorométhane a conduit au lactame III.45 avec un rendement de 14 % après purification par chromatographie sur gel de silice (entrée 1, **tableau 3.24**). L'intégralité du substrat a été convertie durant la réaction, par conséquent le faible rendement obtenu peut probablement être attribué à l'instabilité des produits intermédiaires (fonction amine).

Pour améliorer ce résultat, le dichlorométhane a été remplacé par l'acétonitrile (entrée 2, **tableau 3.24** et le lactame III.45 a été obtenu avec un rendement de 28 %. Lors de l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel, la présence d'un produit secondaire en faible quantité a été observée. Après purification du milieu réactionnel, le produit secondaire a été isolé et identifié comme étant le lactame NHBoc III.44 (**figure 3.15**).

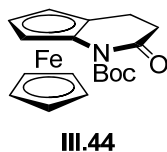


Figure 3.15 : Lactame protégé III.44

Ce produit résulte de la cyclisation entre l'amine protégée et l'acide. Cela indique que le groupement NHBoc n'était pas complètement hydrolysé lorsque le produit a été engagé dans l'étape suivante. Ce résultat montre que l'atome d'azote est suffisamment nucléophile pour effectuer la réaction malgré la présence du groupement Boc. Face à ce résultat très encourageant nous avons souhaité étudier une dernière méthode de préparation du lactame **III.45**.

III.4.2.3.4. *Méthode 4*

Le schéma **3.55** représente la dernière voie de synthèse que nous avons envisagée pour effectuer la synthèse du lactame **III.45**.

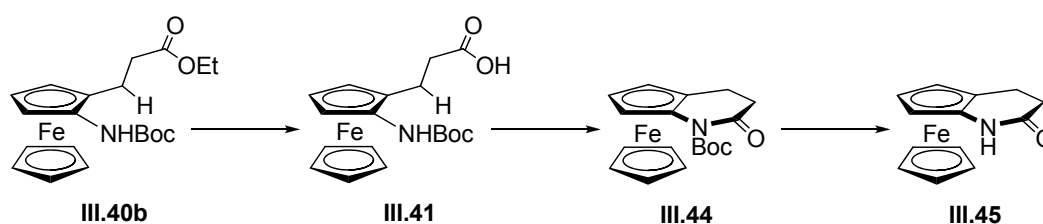
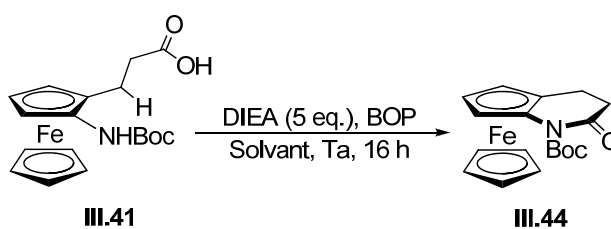


Schéma 3.55 : Stratégie envisagée (méthode 5)

Les conditions de préparation de **III.41** étant connues, le principal enjeu de cette stratégie repose sur la mise au point de conditions opératoires permettant la préparation du composé **III.44**. Différentes conditions basées sur la méthode de Joullié ont été étudiées : (tableau 3.25).



| Entrée ^(a) | BOP | Conversion | Produit | Rdt ^(b) |
|-----------------------|---------|------------|---------------|--------------------|
| 1 | 1,2 eq. | 100 % | III.44 | 67 % |
| 2 | 1,5 eq. | 100 % | III.44 | 65 % |

(a) conditions: DIEA (5 eq.), MeCN, Ta, 16 h. (b) rendement calculé à partir du produit **III.39b**.

Tableau 3.25 : Optimisation des conditions opératoires

L'utilisation du BOP en présence de la Base de Hunig a fourni le lactame protégé **III.44** avec un rendement très satisfaisant de 67 % après purification par chromatographie sur gel de silice (entrée 1, tableau 3.25).

L'augmentation de la quantité de BOP utilisée n'a pas permis d'améliorer les résultats (entrée **2**, **tableau 3.25**).

Le lactame protégé **III.44** a été obtenu avec un rendement très satisfaisant, cependant la dernière étape de cette stratégie reste encore à optimiser.

Afin d'obtenir le lactame **III.45**, les conditions de déprotection présentées par le **schéma 3.56** ont été utilisées.



Schéma 3.56 : Déprotection du lactame **III.44**

Dans ces conditions le lactame a été obtenu avec un rendement de 95 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Les différents résultats obtenus lors de l'étude de cette méthode nous ont permis de valider la stratégie de synthèse.

III.4.3. Bilan

A partir de l'acétal de Kagan **III.23**, le lactame **III.45** a été obtenu avec un rendement global de 28 % à l'aide de la synthèse illustrée par le schéma **3.57**. Le rendement global bien que modeste est particulièrement élevé si l'on tient compte du nombre d'étapes réalisées (9 étapes).

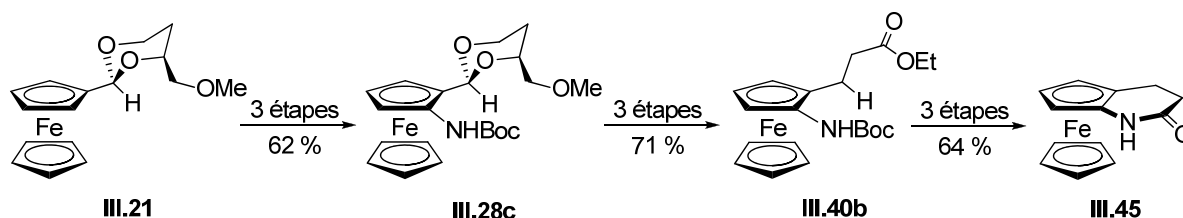


Schéma 3.57 : Synthèse totale du lactame en 9 étapes **III.44**

Cette stratégie a été validée sur des quantités de produits plus importantes, permettant ainsi l'obtention du lactame dans des quantités raisonnables pour envisager la synthèse du sel de triazolium **C.II**. De plus, il est possible de synthétiser le lactame **III.45** à partir de l'acétal de Kagan **III.21** en réalisant seulement trois purifications par chromatographie sur gel de silice.

III.5. Synthèse des sels de triazolium C.I et C.II

Dans le chapitre I, nous avons vu qu'il est possible de préparer les sels de triazolium à partir de lactames ou d'oxazolidinones. La procédure généralement utilisée s'effectue en "one-pot" suivant la procédure présentée sur le schéma 3.58.

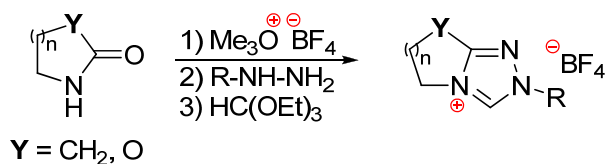


Schéma 3.58 : Procédure générale pour préparer les sels de triazolium

Dans le but de préparer les sels de triazolium à partir du lactame III.44 et de l'oxazolidinone III.31 la procédure suivante a été réalisée (schéma 3.59).

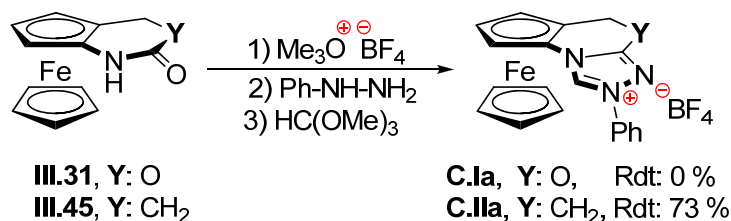


Schéma 3.59 : Synthèse des sels de triazolium ferrocénique

Dans ces conditions, le sel de triazolium issu de l'oxazolidinone III.31 n'a pas été détecté dans le brut réactionnel et aucun signal caractéristique du ferrocène n'a été identifié sur le spectre RMN ¹H. Par conséquent on peut supposer que le composé ferrocénique s'est décomposé lors de la synthèse du sel de triazolium.

Par ailleurs, dans les mêmes conditions opératoires, le sel de triazolium issu du lactame III.45 a été obtenu avec un rendement de 45 %. L'utilisation d'une hydrazine fraîchement distillée a permis l'obtention d'un rendement de 73%.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'université de Strasbourg, 100 mg de ce produit ont été envoyés afin d'être analysés par diffraction des rayons X.

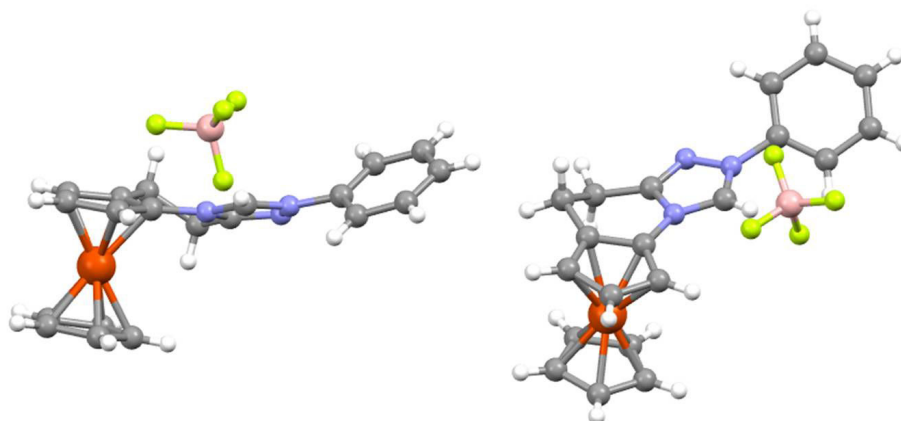


Figure 3.16 : Structure de **C.IIa** déterminée par diffraction des rayons X

Cette analyse nous a permis de confirmer l'obtention de ce produit sous la forme d'un seul énantiomère et d'apprécier la structure spatiale de la molécule comparable à celle prévue au début de ce projet.

Dans le but d'étudier différents sels de triazolium en catalyse asymétrique, nous avons décidé de modifier le groupement arylique lié à l'azote N°1. Les conditions utilisées précédemment ont été appliquées au lactame **III.45** en remplaçant la phénylhydrazine par la mésitylhydrazine.

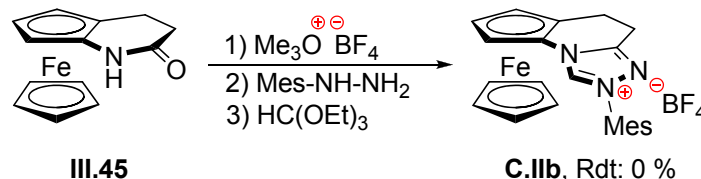


Schéma 3.60 : Synthèse du triazolium **C.IIb**

L'utilisation de ces conditions opératoires n'a pas permis l'obtention du triazolium attendu, celui-ci n'a pas été observé dans le brut réactionnel et de façon similaire à l'oxazolidinone aucun pic caractéristique du ferrocène n'a été observé lors de l'analyse RMN ^1H . Ce résultat peut être expliqué de la manière suivante:

- La Mésitylhydrazine est commercialement vendue sous forme de chlorhydrate. La neutralisation du chlorhydrate nécessite un traitement basique qui peut être responsable du résultat observé.
- La Mésitylhydrazine est plus volumineuse que la phénylhydrazine, et possède une réactivité différente. Ces deux paramètres peuvent jouer un rôle déterminant lors de la synthèse de sels de triazolium.

Il sera donc important d'effectuer une optimisation des conditions opératoires dans le but d'effectuer la préparation de différents sels de triazolium à partir du lactame.

Nous avons présenté ici la synthèse d'un sel de triazolium à chiralité planaire, ce précurseur de carbène a été obtenu avec un rendement global de 14 % sur 13 étapes à partir du ferrocène carboxaldéhyde. Bien que très longue, la synthèse est suffisamment performante pour envisager l'étude de ce précurseur de carbène en catalyse asymétrique.

III.6. Vers la synthèse du sel d'imidazolium C.III

Ce sel d'imidazolium particulier en raison de la présence de deux motifs ferrocéniques chiraux peut être préparé à partir de le l'aminoacétal **III.25** en plusieurs étapes (**schéma 3.61**).

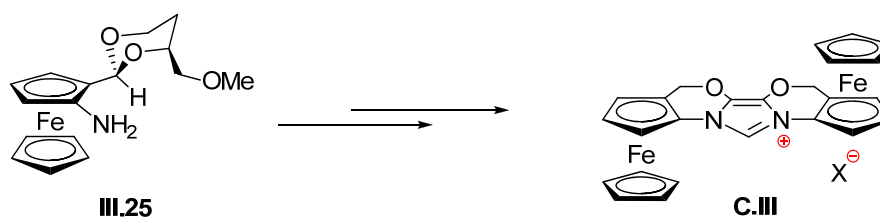


Schéma 3.61 : Synthèse de l'imidazolium C.III.

III.6.1. Stratégie envisagée

La synthèse d'une telle famille de sel d'imidazolium a été décrite dans la littérature (cf. **I.2.1.3.2**, page 19) *via* la formation de bisoxazolines intermédiaires.

Cette stratégie, initialement développée par l'équipe de Glorius selon une synthèse multi-étapes, a permis l'obtention de sels originaux **III.46** et **III.47** (**schéma 3.62**).^{38,189}

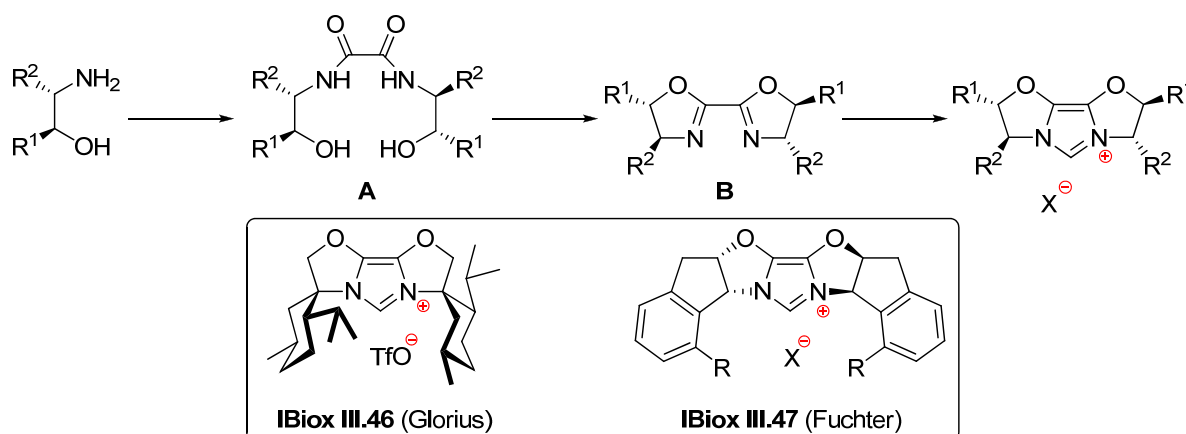


Schéma 3.62 : Synthèse utilisée pour la synthèse

¹⁸⁹ Levy, J.-N.; Latham, C. M.; Roisin, L.; Kandziora, N.; Fruscia, P. D.; White, A. J. P.; Woodward, S.; Fuchter, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 512-515.

L'oxamide **A** est obtenu par addition du chlorure d'oxalyle ou de l'oxalate de diéthyle sur l'aminoalcool de départ. A partir de ce composé il est possible d'obtenir la bisoxazoline **B** selon trois procédures (**schéma 3.63**):

- La procédure classique en deux étapes utilisée par Glorius (introduction d'un atome de chlore par réaction de substitution nucléophile sur l'alcool puis cyclisation en milieu basique).

- Une procédure en une étape développée par l'équipe de Williams (utilisation d'un réactif de fluoration (Deoxo-Fluor[®]).¹⁹⁰ Cette méthode a notamment été utilisée avec succès par l'équipe de Fuchter lors de la synthèse des ligands de type IBiox.

- Une dernière procédure peut également être envisagée, celle-ci également développée par l'équipe de Williams s'effectue en deux étapes *via* l'utilisation du DAST comme agent de fluoration et l'addition d'une base dans le milieu réactionnel.

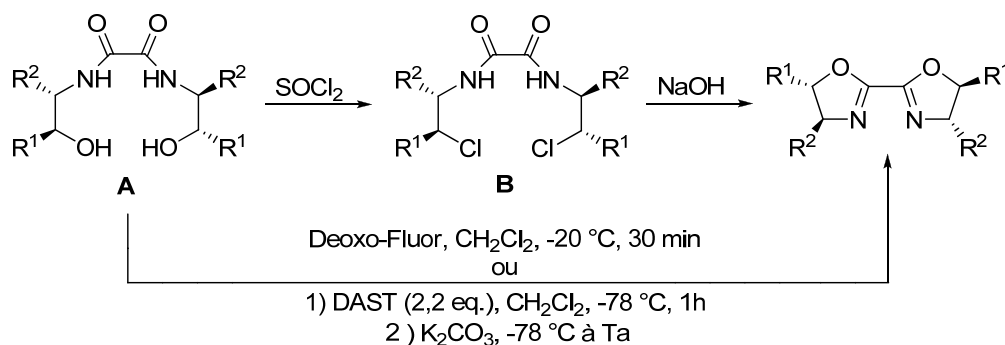


Schéma 3.63 : Stratégies envisageables pour la préparation de bisoxazolines

A l'aide de ces stratégies et en tenant compte de la stabilité des composés ferrocéniques la synthèse du sel d'imidazolium **C.III** a été envisagée en 5 étapes à partir de l'aminoacétal **III.25** (**schéma 3.64**).

¹⁹⁰ Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1165-1168.

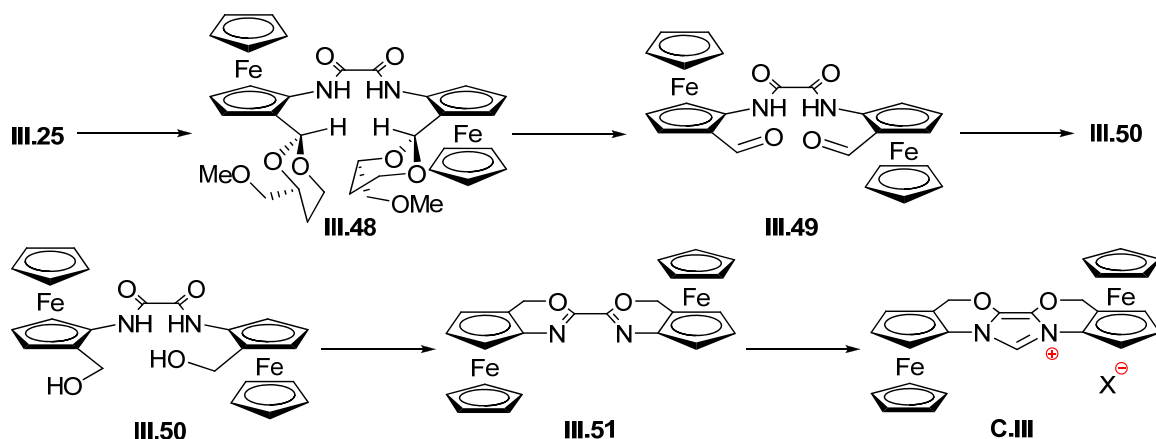


Schéma 3.64 : Synthèse envisagée pour le sel d'imidazolium C.III

Afin de limiter la dégradation propre aux ferrocénylamines, la préparation de l'oxamide **III.48** est envisagée *via* l'utilisation du chlorure d'oxalyle en présence d'une amine tertiaire. Cette étape représente certainement l'une des étapes clés de cette synthèse. En raison de l'encombrement stérique particulièrement important du produit **III.25**, il sera probablement difficile de lier les deux unités ferrocéniques par un lien oxamide.

La synthèse de l'alcool **III.50** est envisageable à partir du composé **III.48** en deux étapes : hydrolyse de l'acétal et réduction de la fonction aldéhyde. Ces deux étapes ne devraient pas poser de problème majeur puisque celles-ci ont fait l'objet d'études dans le cadre de ce projet sur des substrats similaires.

La préparation de la bisoxazoline **III.51** est envisagée selon la procédure développée par Williams *via* l'utilisation de réactif de fluorination (Deoxo-Fluor[®] ou DAST).¹⁹⁰ La procédure de cyclisation développée par Glorius sera enfin étudiée dans le but de synthétiser le sel d'imidazolium **C.III**.

III.6.2. Synthèse du sel d'imidazolium C.III

La première étape de cette synthèse consiste à effectuer le couplage de l'amine avec le chlorure d'oxalyle (**schéma 3.65**).

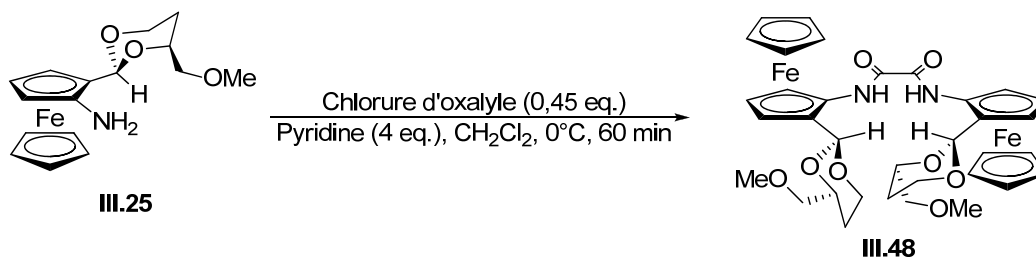


Schéma 3.65 : Préparation de l'oxamide **III.48**

En présence d'un excès de pyridine dans le dichlorométhane, le produit **III.48** a été obtenu avec un rendement de 40 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Ce résultat est satisfaisant si l'on tient compte de l'encombrement stérique de la molécule formée. On notera que par manque de temps, aucune optimisation des conditions opératoires n'a été effectuée.

Pour effectuer l'hydrolyse de la fonction de l'acétal, des conditions proches de celles de Kagan on été utilisées pour conduire à des résultats modestes (**schéma 3.66**)

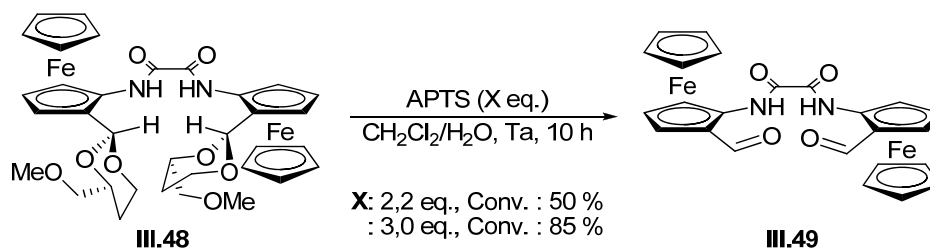


Schéma 3.66 : Hydrolyse de l'acétal **III.48** en conditions acides

La réaction d'hydrolyse s'est avérée beaucoup plus lente sur le composé **III.48** comparée à celle précédemment étudiée. Cette observation peut s'expliquer par l'encombrement stérique important de la molécule qui joue le rôle de "bouclier" et limite l'accès à la fonction acétal. Une augmentation de la quantité d'APTS à 3 équivalents a permis l'obtention de l'aldéhyde **III.49** avec un rendement de 80 % après purification. Les conditions opératoires restent cependant à optimiser dans le but d'obtenir l'aldéhyde avec un meilleur rendement.

Ensuite, le diol **III.50** a été obtenu avec un rendement de 50 % par réduction de l'aldéhyde dans l'éthanol en présence du borohydure de sodium.

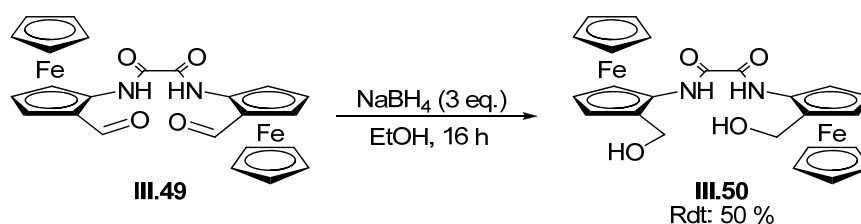


Schéma 3.67 : Réduction de la fonction aldéhyde

On peut noter que 40 % du composé **III.49** ont été récupérés lors de la purification. Dans l'optique d'améliorer le rendement de la réaction il sera intéressant d'effectuer la réaction sur une durée plus importante ou d'augmenter la quantité de NaBH_4 utilisée lors de la réaction.

En raison de la stabilité particulière des composés ferrocéniques nous avons souhaité utiliser les conditions les plus douces possibles pour effectuer la préparation de la bisoxazoline et nous nous sommes intéressés aux méthodes de Williams.

Pour des raisons de disponibilité, l'utilisation du DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure) a dans un premier temps été étudiée (**schéma 3.68**):

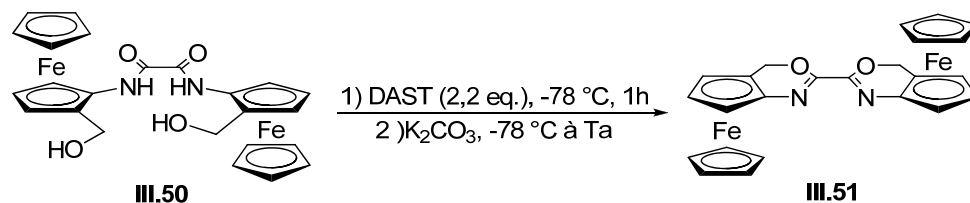
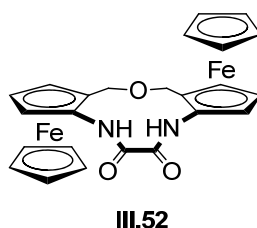


Schéma 3.68 : Formation de la bisoxazoline **III.51**

Après une heure à température ambiante, nous avons observé la disparition du substrat après analyse CCM. Les analyses RMN (¹H, ¹³C et 2D) effectuées sur le produit majoritairement formé nous ont infirmé la structure de la molécule. Un pic caractéristique d'un proton NH a été observé sur le spectre impliquant que la molécule obtenue correspondrait probablement au composé **III.52**, cependant par manque de temps l'analyse HRMS n'a pu être effectuée avant l'impression de ce manuscrit et de ce fait la structure de ce composé ne peut actuellement pas être confirmée.



III.6.3. Bilan

L'étude préliminaire consacrée à la synthèse de sels d'imidazolium à chiralité planaire a permis l'obtention de résultats très prometteurs. En effet, même si le sel d'imidazolium n'a pas été synthétisé pour le moment, celui-ci peut être obtenu en peu d'étapes à partir de l'alcool **III.51**. La synthèse présentée ici nécessite d'être complétée et optimisée afin de permettre l'obtention du précurseur de carbène et de l'étudier en catalyse asymétrique. Il est toutefois intéressant de noter que les produits intermédiaires obtenus lors de cette étude constituent des ligands intéressants pouvant être étudiés en catalyse asymétrique.

III.7. Conclusion

Lors de la mise en place de ce projet qui représentait une nouvelle thématique pour notre équipe, nous avons découvert que la chimie du ferrocène pouvait être délicate et dans certains cas imprévisible. Bien que le ferrocène soit une molécule très stable, nous avons observé tout au long de cette thèse que la présence de certains substituants pouvait entraîner sa

décomposition. La synthèse de l'intermédiaire clé, qui devait s'effectuer en quatre étapes selon la stratégie 1 s'est révélée beaucoup plus compliquée que prévu. En effet de nombreux problèmes ont été observés, dont notamment la réaction d'orthométallation qui bien que décrite dans la littérature n'a pas permis l'obtention des résultats escomptés. Les problèmes associés à cette étape ainsi que la réactivité particulière de la position "pseudobenzylque" nous ont incités à utiliser la procédure longue mais efficace développée par Kagan.

L'utilisation de la méthode d'orthométallation de Kagan a permis la synthèse de l'intermédiaire clé avec de bon rendement et une bonne énantiosélectivité, des optimisations ont cependant été nécessaires afin d'accroître l'efficacité de chaque réaction et de préparer cet intermédiaire avec des rendements acceptables.

De nombreuses voies ont été étudiées pour accéder à l'oxazolidinone et au lactame ferrocénique. Lors de ces développements, nous avons constaté que le ferrocène possédait un caractère très différent d'un composé aromatique classique. Chaque fois que nous avons souhaité optimiser une réaction sur un analogue aromatique du ferrocène afin de simplifier notre travail, nous avons constaté que l'application de ces conditions sur le ferrocène était soit totalement inefficace ou conduisait systématiquement à la décomposition du produit. Cette particularité nous a conduits à étudier la plupart des réactions directement sur le composé ferrocénique. Après de nombreux travaux et de nombreuses stratégies envisagées, l'oxazolidinone **III.31** et le lactame **III.45** chiraux ont finalement été obtenus avec un rendement suffisant pour effectuer la préparation de sels de triazolium originaux.

La synthèse des sels de triazolium a été étudiée à partir de ces deux composés. Actuellement, l'utilisation de l'oxazolidinone n'a pas permis l'obtention du triazolium. Néanmoins, le lactame a pu être converti en sel de triazolium. Ce précurseur de carbène, synthétisé avec un rendement de 73 % à partir du lactame, a été caractérisé par diffraction des rayons X. Cette analyse a confirmé la présence d'un unique énantiomère et nous a permis d'apprécier la structure tridimensionnelle de ce composé. Par manque de temps, aucun test en catalyse asymétrique n'a été effectué pour le moment avec ce précurseur de carbène. Celui-ci fera prochainement l'objet d'études dans notre équipe.

Enfin nous avons également démarré une étude concernant la préparation du sel d'imidazolium (**C.III**). Pour cela une grande partie des étapes de la synthèse a été explorée, néanmoins chaque étape nécessite encore d'être optimisée de manière à permettre l'obtention du précurseur de carbène sur des quantités raisonnables. De plus, les différents intermédiaires formés de type oxamide peuvent également constituer des ligands très intéressants en vue d'une application en catalyse asymétrique.

Chapitre III - Partie Expérimentale

-

Chapter III - Experimental Part

Experimental part: chapter III

Terms of analyzes

- All air- and moisture-sensitive manipulations were performed under argon atmosphere with anhydrous solvents in flame dried glassware. The solvents (THF, CH₂Cl₂, Et₂O) were dried by activated alumina column (glass technology GTS 100). All tertiary amines were distilled on CaH₂ prior to use.

- Thin layer chromatography was carried out on silica gel 60 F254 (0.2 mm, Macherey-Nagel) with spot detection under UV light, through KMnO₄ or Vanillin.

- Chromatographic separations were achieved on Merck silica gel column (Si 60, 0.040-0.063 mm).

Organometallic reagents

- The organolithium reagents (*n*-BuLi in solution of cyclohexane and *t*-BuLi in solution of pentane) were purchased from Aldrich Chemical Company or Acros Chemicals and were titrated periodically with the *N*-benzylbenzamide method.¹⁹¹

- The Grignard reagents were prepared from the appropriate bromide precursors and Mg turnings according the usual conditions: RX (1 eq.) + Mg (1.5 eq.) in THF or in Et₂O. The titration of the Grignard reagent was periodically done with the menthol/phenanthroline method.¹⁹²

Instrumentation

- ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded on a BRUKER DPX 200 or on a BRUKER Advance 400 spectrometer. Chemical shifts δ are reported in ppm using the residual peak of chloroform-*d* (7.26 and 77.16 ppm) as internal standard. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz). Abbreviations are used as follow: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet m = multiplet, b = broad, Cq = quaternary carbon, Cp' = cyclopentadienyl ring not substituted. The numbering used for the molecules description was arbitrarily chosen and doesn't correspond to the IUPAC numbering.

- High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) was performed on a Waters Micromass[®] GTC Premier[™] spectrometer or Bruker MicroTOF QIII spectrometer.

¹⁹¹ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. J. *Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-283.

¹⁹² Lin, H.-S.; Paquette, L. A. *Synthetic Commun.* **1994**, *24*, 2503-2506.

Chapitre III : Partie expérimentale

- InfraRed spectra (IR) were recorded on a Perkin Elmer Spectrum One spectrometer or on Thermo Scientific Nicolet IS5 spectrometer. The single-reflection diamond ATR (Attenuated Total Reflectance) unit was used, and only the strongest or structurally most important peaks are listed.

- The melting points were measured on Thermofischer IA 9300 Series apparatus and are uncorrected.

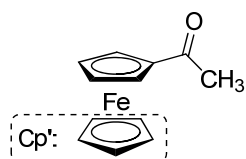
- The High-Performance Liquid Chromatography was performed on Waters E2695 with UV detector (254 nm).

- The reaction carry out under microwave irradiation was performed on CEM discover explorer 12 hybrid.

Summary

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Acetylferrocene III.1a..... | 167 |
| Pivaloylferrocene III.1b | 167 |
| Benzoylferrocene III.1c | 168 |
| General procedure for the reduction of acylferrocenes III.2..... | 169 |
| 1-ferrocenylethanol III.2a | 169 |
| 1- <i>tert</i> -butyl-1-ferrocenylmethanol III.2b | 170 |
| 1-ferrocenyl-1-phenylmethanol III.2c..... | 170 |
| General procedure for the preparation of alkylferrocene III.3..... | 171 |
| Ethylferrocene III.3a | 171 |
| Benzylferrocene III.3c | 172 |
| Vinylferrocene III.5 | 172 |
| General procedure for the nucleophilic substitution of primary alcohols III.6 | 173 |
| 1-ferrocenyl-1-methoxyethane III.6a | 173 |
| 1-ferrocenyl-1-methoxymethylbenzene III.6c | 174 |
| General procedure for the orthometallation of ferrocenyl alcohol. | 174 |
| 1-(2-iodoferrocenyl)ethanol III.7a | 175 |
| 1- <i>tert</i> butylmethanol-1'-iodoferrocene III.10 | 176 |
| Ferrocenyl iodide III.11 | 176 |
| Iodoferrocene III.12 | 176 |
| General procedure for the copper coupling | 177 |
| Phthalimidoferrocene III.13a | 177 |
| 1-(2-phthalimidoferrocenyl)ethanol III.13b..... | 178 |
| 1- <i>tert</i> -butylmethanol-1'-phthalimidoferrocene III.14..... | 179 |
| General procedure for the formation of ferrocenylamine | 179 |
| Aminoferrocene III.15a | 180 |
| 1-(2-aminoferrocenyl)ethanol III.15b | 180 |
| Ferrocene carboxaldehyde III.17 | 181 |
| Ferrocene dimethylacetal III.18 ¹¹⁵ | 182 |
| (<i>S</i>)-(-)-1,2,4-butanetriol (<i>S</i>)-III.19 | 183 |
| (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-hydroxymethyl-2-ferrocenyl-1,3-dioxane III.20 | 183 |
| (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-methoxymethyl-2-ferrocenyl-1,3-dioxane III.21 | 184 |
| Tosyl azide III.23 | 185 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| (2<i>S</i>,4<i>S</i>,<i>S</i>_p)-4-(methoxymethyl)-2-(α-azidoferrocenyl)-1,3-dioxane (<i>S</i>_p)-III.24 | 186 |
| (2<i>S</i>,4<i>S</i>,<i>S</i>_p)-4-(methoxymethyl)-2-(α-aminoferrocenyl)-1,3-dioxane (<i>S</i>_p)-III.25 | 186 |
| (<i>S</i>_p)-α-aminoferrocenecarboxaldehyde (<i>S</i>_p)-III.26 | 187 |
| (2<i>S</i>,4<i>S</i>,<i>S</i>_p)-4-(methoxymethyl)-2-(α-acetamidoferrocenyl)-1,3-dioxane (<i>S</i>_p)-III.28a | 188 |
| (2<i>S</i>,4<i>S</i>,<i>S</i>_p)-4-(methoxymethyl)-2-(α-<i>t</i>-butoxycarbonylferrocenyl)-1,3-dioxane (<i>S</i>_p)-III.28c | 189 |
| General procedure for the hydrolysis of acetals | 189 |
| (<i>S</i>_p)-α-acetamidoferrocenecarboxaldehyde (<i>S</i>_p)-III.29a | 190 |
| (<i>S</i>_p)-α-<i>t</i>-butoxycarbonylferrocenecarboxaldehyde (<i>S</i>_p)-III.29c | 190 |
| (<i>S</i>_p)-α-<i>t</i>-butoxycarbonylferrocenylmethanol (<i>S</i>_p)-III.30 | 191 |
| (<i>S</i>_p)-ferrocenyloxazolidinone (<i>S</i>_p)-III.31 | 192 |
| Ethyl-(2-hydroxymethyl)phenylcarbamate III.32 | 192 |
| 1,4-dihydro-2<i>H</i>-3,1-benzoxazin-2-one III.33 | 193 |
| Ether (<i>S</i>_p, <i>S</i>_p)-III.34 | 193 |
| Quinolin-2(1<i>H</i>)-one III.38 | 194 |
| General procedure for the Horner-Wadsworth-Emmons reaction | 195 |
| Ethyl 3-ferrocenylpropenoate III.39a | 195 |
| Ethyl (<i>S</i>_p)-α-<i>t</i>-butoxycarbonyl-3-ferrocenylpropenoate (<i>S</i>_p)-III.39b | 196 |
| General procedures for the double bond reduction | 196 |
| Ethyl 3-ferrocenylpropanoate III.40a | 197 |
| Ethyl (<i>S</i>_p)-α-<i>t</i>-butoxycarbonyl-3-ferrocenylpropanoate (<i>S</i>_p)-III.40b | 197 |
| (<i>S</i>_p)-α-<i>t</i>-butoxycarbonyl-3-ferrocenylpropanoic acid (<i>S</i>_p)-III.41 | 198 |
| (<i>S</i>_p)-<i>N</i>-<i>t</i>-butoxycarbonylferrocenyllactam (<i>S</i>_p)-III.44 | 199 |
| (<i>S</i>_p)-ferrocenyllactam (<i>S</i>_p)-III.45 | 200 |
| Triazolium salt (<i>S</i>_p)-C.IIa | 200 |
| Oxamide (<i>S</i>_p, <i>S</i>_p)-III.48 | 201 |
| Oxamide (<i>S</i>_p, <i>S</i>_p)-III.49 | 202 |
| Oxamide (<i>S</i>_p, <i>S</i>_p)-III.50 | 203 |
| Oxamide (<i>S</i>_p, <i>S</i>_p)-III.52 | 204 |

Acetylferrocene III.1a

$C_{12}H_{11}OFe$
 Mw= 228.07 g.mol⁻¹

Commercially available, CAS Number : 1271-55-2

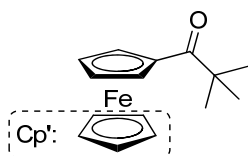
Procedure: Into a round bottomed flask were respectively added at 0°C: ferrocene (43.5 mmol, 1 eq., 8.1 g), acetic anhydride (318 mmol, 7.3 eq., 30 mL). The resulting mixture was stirred 5 minutes at 0 °C and 8.7 mL of phosphoric acid (85 %) were slowly added (over 15 min). After the complete addition of phosphoric acid, the reaction mixture was heated at 55 °C during 6 hours (the reaction was monitored by TLC). Then the reaction was quenched by addition of water (50 mL) and neutralized with a 3 M sodium hydroxide solution. The product was extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. After drying over MgSO₄ and filtration, the organic fraction was concentrated under reduced pressure. Acetylferrocene was isolated as a red solid (m= 9.45 g, 95 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 9/1).

Rf: 0.22 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.77 - 4.75 (m, 2H, CH Cp), 4.51 - 4.49 (m, 2H, CH Cp), 4.20 (s, 5H, CH Cp'), 2.39 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 202.0 (C=O), 79.4 (Cq Cp), 72.4 (2CH Cp), 69.9 (5CH Cp'), 69.7 (2CH Cp), 27.4 (CH₃).

IR (ATR): 1651, 1455, 1374, 1279, 847, 821 cm⁻¹.

Pivaloylferrocene III.1b¹⁹³

$C_{15}H_{18}OFe$
 Mw= 270.15 g.mol⁻¹

Procedure: To a cooled solution of ferrocene (11.7 mmol, 1 eq., 2.17 g) and pivaloyl chloride (11.7 mmol, 1 eq., 1.30 g) in CH₂Cl₂ (15 mL) was slowly added aluminum chloride (56 mmol, 2 eq., 7.47 g). The resulting mixture was refluxed overnight. Afterwards, the solution was poured into crush ice. The product was extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. After drying over MgSO₄ and filtration, the organic fraction was concentrated under reduced

¹⁹³ Wang, R.; Hong, X.; Shan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 636-639.

pressure. Pivaloylferrocene was isolated as a red solid (m= 2.52 g, 80 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 95/5).

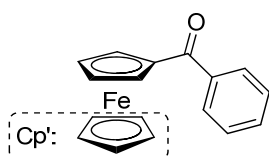
Rf: 0.57 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.85 - 4.84 (m, 2H, CH Cp), 4.47 - 4.46 (m, 2H, CH Cp), 4.18 (s, 5H, CH Cp'), 1.33 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 209.5 (C=O), 75.9 (Cq Cp), 70.3 (2CH Cp), 70.2 (2CH Cp), 68.9 (5CH Cp'), 43.4 (Cq-CH₃), 27.3 (3CH₃).

IR (ATR): 1644, 1435, 1283, 1211, 1067, 968, 877, 818 cm⁻¹.

Benzoylferrocene III.1c



C₁₇H₁₄OFe
Mw= 290.15 g.mol⁻¹

Commercially available, CAS Number : 1272-44-2

Procedure: To a cooled solution of ferrocene (28 mmol, 1 eq., 5.21g) and benzoyl chloride (3.93 g, 1 eq., 28 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was slowly added aluminum chloride (7.47 g, 2 eq., 56 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight. Afterwards, the solution was poured into crush ice. The product was extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. After drying over MgSO₄ and filtration, the organic fraction was concentrated under reduced pressure. Benzoylferrocene was isolated as a red solid (m= 6.48 g, 80 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 95/5).

Rf: 0.40 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

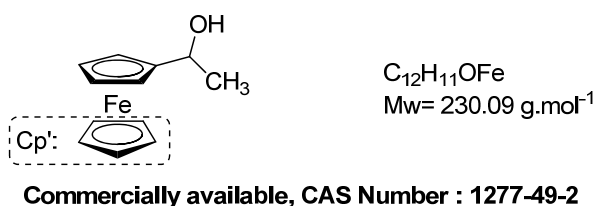
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90 - 7.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 - 7.52 (m, 1H, H_{arom}), 7.47 - 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 4.90 - 4.89 (m, 2H, CH Cp), 4.57 - 4.56 (m, 2H, CH Cp), 4.19 (s, 5H, CH Cp').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 199.1 (C=O), 140.0 (Cq_{arom}), 131.6 (CH_{arom}), 128.3 (2CH_{arom}), 128.2 (2CH_{arom}), 78.4 (1C Cp), 72.6 (2CH Cp), 71.6 (2CH Cp), 70.3 (5CH Cp').

IR (ATR): 1624, 1450, 1288, 1025, 825, 722, 695 cm⁻¹.

General procedure for the reduction of acylferrocenes III.2

Procedure: To a suspension of sodium borohydride (1.3 eq.) in ethanol (5 mL per mmol) was added by small portion the ferrocenyl ketone (1 eq.) at 0°C. After the complete addition of the ketone, the resulting mixture was stirred overnight at room temperature (20-25 °C). The reaction was quenched by addition of a saturated sodium bicarbonate solution (gas evolution was observed). The product was extracted with CH₂Cl₂ and washed with brine. After drying over MgSO₄ and filtration, the organic fraction was concentrated under reduced pressure to give an orange/yellow solid.

1-ferrocenylethanol III.2a

Procedure: The general procedure was applied to acetylferrocene **III.1a** (41.4 mmol, 1 eq., 9.45 g), sodium borohydride (52 mmol, 1.3 eq., 2 g) in ethanol (200 mL). **III.2a** was isolated as an orange solid (m = 9.39 g, 98 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 9/1).

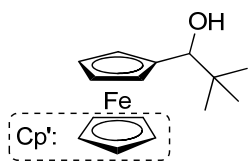
Rf: 0.17 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.55 (dq, 1H, $J_{\text{CH-CH}_3}$ = 6,4 Hz, $J_{\text{CH-OH}}$ = 4,9 Hz, CH), 4.23 – 4.20 (m, 2H, CH Cp), 4.19 (s, 5H, CH Cp'), 4.17 – 4.15 (m, 2H, CH Cp), 1.81 (d, 1H, $J_{\text{OH-CH}}$ = 4,9 Hz, OH), 1.44 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3\text{-CH}}$ = 6,4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 94.9 (Cq Cp), 68.4 (5CH Cp'), 68.1 (CH Cp), 68.0 (CH Cp), 66.3 (CH Cp), 66.2 (CH Cp), 65.7 (CH), 23.8 (CH₃).

IR (ATR): 3207, 1305, 1067, 998, 867, 805 cm⁻¹.

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isoctane/isopropanol (9/1), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer1}}$: 11.85 min, $t_{\text{enantiomer2}}$: 13.67 min.

1-tert-butyl-1-ferrocenylmethanol III.2b¹⁹⁴

$C_{15}H_{20}OFe$
 $M_w = 272.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

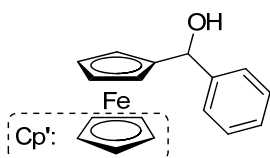
Procedure: The general procedure was applied to pivaloylferrocene **III.1b** (2.13 mmol, 1 eq., 576 mg), sodium borohydride (2.77 mmol, 1.3 eq, 104 mg) in ethanol (15 mL). The compound **III.2b** was isolated as a yellow solid (m= 563 mg, 97 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 95/5 to 9/1).

Rf: 0.63 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: $UV_{254\text{nm}}$, $KMnO_4$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.26 - 4.23 (m, 1H, CH Cp), 4.20 (s, 5H, CH Cp'), 4.17 - 4.15 (m, 2H, CH Cp), 4.14 - 4.13 (m, 1H, CH Cp), 4.01 (s, 1H, CH), 2.14 (bs, 1H, OH), 0.85 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 91.8 (Cq Cp), 78.1 (CH), 69.9 (CH Cp), 68.3 (5CH Cp'), 67.6 (CH Cp), 67.5 (CH Cp), 65.4 (CH Cp), 35.0 (C- Me_3), 26.0 (3 CH_3).

IR (ATR): 3497, 2954, 1363, 1103, 1000, 813 cm^{-1} .

1-ferrocenyl-1-phenylmethanol III.2c¹⁹⁵

$C_{17}H_{16}OFe$
 $M_w = 292.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Procedure: The general procedure was applied to benzoylferrocene **III.1c** (5.17 mmol, 1 eq., 1.5 g), sodium borohydride (6.72 mmol, 1.3 eq., 254 mg) and ethanol (26 mL). The compound **III.2c** was isolated as a yellow solid (m= 1.46 g, 97 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 95/5).

Rf: 0.30 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: $UV_{254\text{nm}}$, $KMnO_4$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 – 7.25 (m, 5H, H_{arom}), 5.47 (d, 1H, $J_{CH-OH} = 3,0 \text{ Hz}$, CH), 4.22 (s, 5H, CH Cp'), 4.21 – 4.17 (m, 4H, CH Cp), 2.46 (d, 1H, $J_{OH-CH} = 3,0 \text{ Hz}$, OH).

¹⁹⁴ Zhang, W.; Xie, F.; Yoshinaga, H.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9038- 9042.

¹⁹⁵ Asahara, M.; Natsume, M.; Kurihara, H.; Yamaguchi, T.; Erabi, T.; Wada, M. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *601*, 246-252.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143.4 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 128.3 (2CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 126.3 (2CH_{arom}), 94.4 ($\text{C}_{\text{q}} \text{Cp}$), 72.1 (CH), 68.6 ($5\text{CH} \text{Cp}'$), 68.3 (CH Cp), 68.2 (CH Cp), 67.6 (CH Cp), 66.1 (CH Cp).

IR (ATR): 3343, 1104, 998, 819, 697 cm^{-1} .

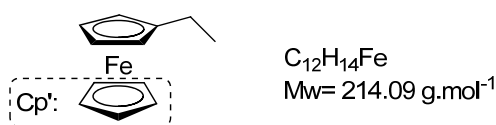
HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (98/2), flow: 1 mL/min. $\text{tr}_{\text{enantiomer}1}$: 74.30 min, $\text{tr}_{\text{enantiomer}2}$: 80.85 min.

General procedure for the preparation of alkylferrocene III.3



Procedure: To a solution of acylferrocene (1 eq.) in dry toluene (3 mL per mmol) was added dropwise a solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (as 2 M solution in THF, 1 eq.). The resulting solution was heated at 110 °C during 15 min. The methanol was slowly added to neutralize the excess of borane. Water (30 mL) was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt (3 times). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . After drying over MgSO_4 and filtration, the organic fraction was concentrated under reduced pressure.

Ethylferrocene III.3a



Commercially available, CAS Number : 1273-89-8

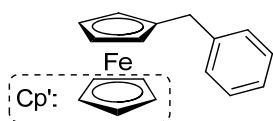
Procedure: The general procedure was applied to acetylferrocene (1 mmol, 1 eq., 228 mg), $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1 mmol, 1 eq., 0.5 mL) in toluene (3 mL). The compound **III.3a** was isolated as a red oil ($m = 212$ mg, 99 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 95/5).

Rf: 0.83 (cyclohexane/AcOEt: 98/2, revelation: UV254nm, KMnO_4).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.10 (s, 5H, CH Cp'), 4.07 - 4.02 (m, 4H, CH Cp), 2.34 (q, 2H, $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 7.5$ Hz, CH_2), 1.17 (t, 3H, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_2} = 7.5$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 91.3 ($\text{C}_{\text{q}} \text{Cp}$), 68.5 ($5\text{CH} \text{Cp}'$), 67.6 ($2\text{CH} \text{Cp}$), 67.1 ($2\text{CH} \text{Cp}$), 22.3 (CH_2), 14.7 (CH_3).

IR (ATR): 3092, 2963, 1105, 1041, 999, 814 cm^{-1} .

Benzylferrocene III.3c¹⁹⁶

$C_{17}H_{16}Fe$
 $M_w = 276.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

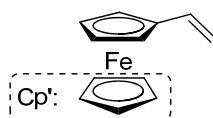
Procedure: The general procedure was applied to benzoylferrocene (1 mmol, 1 eq., 290 mg), $BH_3\cdot Me_2S$ (1 mmol, 1 eq., 0.5 mL) in toluene (3 mL). The compound **III.3c** was isolated as an orange solid ($m = 273 \text{ mg}$, 99 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 95/5).

Rf: 0.70 (cyclohexane/AcOEt: 98/2, revelation: UV_{254nm} , $KMnO_4$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.26 - 7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.18 - 7.16 (m, 3H, H_{arom}), 4.11 (s, 5H, CH Cp'), 4.09 - 4.07 (m, 4H, CH Cp), 3.69 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.7 ($C_{q_{arom}}$), 128.5 ($2CH_{arom}$), 128.4 ($2CH_{arom}$), 126.0 (CH_{arom}), 88.1 (Cq Cp), 68.8 (2CH Cp), 68.8 (5CH Cp'), 67.6 (2CH Cp), 36.2 (CH_2).

IR (ATR): 1493, 1102, 998, 811, 769, 703 cm^{-1} .

Vinylferrocene III.5

$C_{12}H_{12}Fe$
 $M_w = 212.08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Commercially available, CAS Number : 1271-51-8

Procedure: Mandelic acid (4.58 mmol, 1.08 eq., 0.97 g) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (30 mL) and thionyl chloride (10 mmol, 2.34 eq., 0.72 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was refluxed 6 hours under argon atmosphere. Then volatiles were carefully removed on reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and was slowly added at 0 °C to a solution of 1-ferrocenylethanol (4.26 mmol, 1 eq., 0.98 g), pyridine (45 mmol, 10.8 eq., 3.6 mL) in CH_2Cl_2 (50 mL). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under vacuum and the residual mixture was dissolved in AcOEt, washed with $NaHCO_3$ and brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Vinylferrocene **III.5** was isolated as an orange solid (723 mg, 80 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 95/5).

Rf: 0.85 (cyclohexane/AcOEt: 98/2, revelation: UV_{254nm} , $KMnO_4$).

¹⁹⁶ Zhang, H.; Bian, Z. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 5687-5689.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.45 (dd, 1H, *J* = 10.8 Hz, *J* = 17.5 Hz, CH_{vinyl}), 5.33 (dd, 1H, *J* = 17.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, CH_{2vinyl}), 5.02 (dd, 1H, *J* = 10.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, CH_{2vinyl}), 4.36 - 4.34 (m, 2H, CH Cp), 4.21 - 4.20 (m, 2H, CH Cp), 4.11 (s, 5H, CH Cp').

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 134.8 (CH_{vinyl}), 111.2 (CH_{2vinyl}), 83.7 (Cq Cp), 69.4 (5CH Cp'), 68.9 (2CH Cp), 66.9 (2CH Cp).

IR (ATR): 2921, 1631, 1102, 999, 894, 822, 726 cm⁻¹.

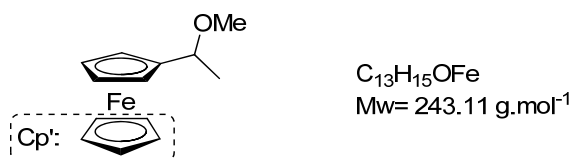
General procedure for the nucleophilic substitution of primary alcohols

III.6



Procedure: To a solution of ferrocenylalcohol (1 eq.) in methanol (6 mL per mmol) was added acetic acid (0.8 mL). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent were removed under reduced pressure. The remaining residue was taken up in AcOEt, washed with saturated potassium carbonate solution and brine. After drying over MgSO₄ and filtration, the organic fraction was concentrated under reduced pressure.

1-ferrocenyl-1-methoxyethane III.6a¹⁹⁷



Procedure: The general procedure was applied to ferrocenylalcohol **III.2a** (1.3 mmol, 1 eq., 300 mg), acetic acid (3.64 mmol, 2.8 eq., 0.2 mL) in methanol (8 mL). The product was isolated as orange oil (302 mg, 95 %) after silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 9/1).

Rf: 0.48 (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

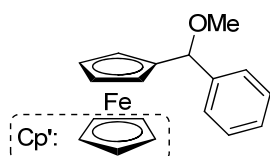
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.21 - 4.15 (m, 3H, H₂ CH Cp and CH), 4.14 (s, 5H, CH Cp'), 3.26 (s, 3H, CH₃O), 1.54 (d, 3H, *J*_{CH₃-CH} = 6.4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 89.2 (Cq Cp), 75.1 (CH Cp), 68.8 (5CH Cp'), 68.1 (CH Cp), 67.8 (CH Cp), 65.9 (CH Cp), 55.8 (CH₃O), 20.2 (CH₃).

¹⁹⁷ Jiang, R.; Zhang, Y.; Shen, Y.-C.; Zhu, X.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4073-4078.

IR (ATR): 2973, 1731, 1367, 1236, 1105, 999, 814 cm^{-1} .

1-ferrocenyl-1-methoxymethylbenzene III.6c¹⁹⁷



$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{OFe}$
 $\text{Mw} = 307.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Procedure: The general procedure was applied to ferrocenylalcohol **III.2c** (5 mmol, 1 eq., 1.46 g), acetic acid (14 mmol, 2.8 eq., 0.8 mL) in methanol (30 mL). The product was isolated as orange solid (80 %) after crystallization in methanol (1.23 g, 80 %).

Rf: 0.53 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation : $\text{UV}_{254\text{nm}}$, KMnO_4).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.41 - 7.35 (m, 4H, H_{arom}), 7.31 - 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 5.00 (s, 1H, CH-OMe), 4.25 (bs, 1H, CH Cp), 4.12 (bs, 1H, CH Cp), 4.07 (bs, 1H, CH Cp), 4.04 (s, 5H, CH Cp'), 3.95 (bs, 1H, CH Cp), 3.29 (s, 3H, CH_3O).

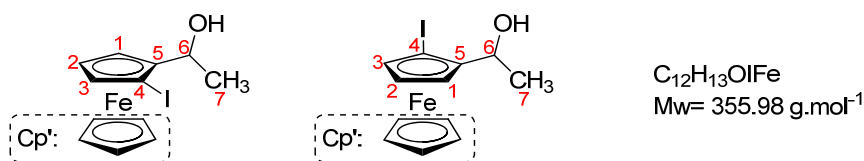
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 141.6 (C_{qarom}), 128.3 (2CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 127.4 (2CH_{arom}), 90.3 ($\text{C}_{\text{q Cp}}$), 82.7 (CH- OCH_3), 68.8 ($5\text{CH Cp}'$), 68.0 (CH Cp), 68.0 (CH Cp), 67.9 (CH Cp), 67.1 (CH Cp), 57.0 (CH Cp).

IR (ATR): 2814, 1070, 1026, 944, 812, 738, 706, 631 cm^{-1} .

General procedure for the orthometallation of ferrocenyl alcohol.



Procedure: The ferrocenyl alcohol **III.2** (1 eq.) was dissolved in dry THF (7-8 mL per mmol) and stirred at -20°C for 30 min under argon atmosphere. Then *n*-BuLi (2.2 eq. as a 1.6 M solution in cyclohexane) was added dropwise over 20 min. After 30 min of stirring at -20°C , the mixture was slowly warmed up to room temperature and stirring was continued during four hour. The mixture was cooled again to -50°C and a solution of diiodoethane (1.5 eq.) in THF (2-3 mL per mmol) was added dropwise. The mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight resulting in a bright red solution. Saturated aqueous solution $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with brine dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

1-(2-iodoferrocenyl)ethanol III.7a¹⁹⁸

Procedure: The general procedure was used. Reagents: 1-ferrocenylethanol (0.87 mmol, 1 eq., 200 mg), *n*-BuLi (1.91 mmol, 2.2 eq. as 1.6 M solution in cyclohexane), diiodoethane (1.3 mmol, 1.5 eq., 368 mg) in THF (11 mL). The NMR analysis of the crude product showed the presence of the two diastereoisomers in equal proportions (conversion 69 %).

The first diastereoisomer was isolated as a yellow solid (53 mg, 17 %) after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt: 9/1). A second fraction is collected with the two diastereoisomers, the starting material and a regioisomer. The two fractions were engaged in the next step without further purification.

Diastereoisomer 1: (the less polar)

Rf: 0.40 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.62 (dq, 1H, $J_{6-OH} = 1.9$ Hz, $J_{6-7} = 6.4$ Hz, H6), 4.46 - 4.45 (m, 1H, H3), 4.33 - 4.32 (m, 1H, H1), 4.22 - 4.21 (m, 1H, H2), 4.21 (s, 5H, Cp'), 2.00 (d, 1H, $J_{OH-6} = 1.9$ Hz, OH), 1.34 (d, 3H, $J_{7-6} = 6.4$ Hz, H7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 95.5 (C5), 74.6 (C3), 71.3 (5CH Cp'), 68.8 (C2), 66.7 (C6), 63.9 (C1), 42.0 (C4), 24.0 (C7).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M]⁺: C₁₂H₁₃OIFe, calculated: 355.9361, found: 355.9372.

IR (ATR): 3259, 2966, 1369, 1098, 1007, 881, 816 cm⁻¹.

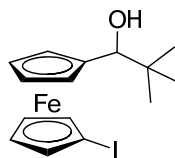
Melting point: 70 °C.

Diastereoisomer 2: (the more polar)

Rf: 0.30 (cyclohexane/ethyl acetate: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

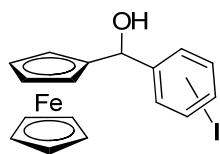
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.44 - 4.41 (m, 1H, H6), 4.46 - 4.46 (m, 1H, H3), 4.31 - 4.29 (m, 1H, H1), 4.18 - 4.16 (m, 1H, H2), 4.16 (s, 5H, Cp'), 1.82 (d, 1H, $J_{OH-6} = 1.8$ Hz, OH), 1.62 (d, 3H, $J_{7-6} = 6.5$ Hz, H7).

¹⁹⁸ Yucel, B.; Sanli, B.; Soylemez, H.; Akbulut, H. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 704, 49-64.

1-tertbutylmethanol-1'-iodoferrocene III.10

Procedure: The general procedure was applied to 1-ferrocenyl-1-tertbutylmethanol (0.74 mmol, 1 eq., 200 mg), *n*-BuLi (1.62 mmol, 2.2 eq as 1.6 M solution in cyclohexane), diiodoethane (1.11 mmol, 1.5 eq., 312 mg) in dry THF (9 mL). The crude NMR analysis shows the presence of the starting material and the compound **III.10** (conversion 67 %). The separation of the two compounds was impossible by flash chromatography on silica gel.

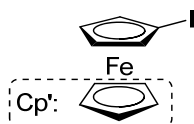
Rf: 0.63 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

Ferrocenyl iodide III.11

C₁₈H₁₈IOFe
Mw= 433.09 g.mol⁻¹

Procedure: The general procedure was applied to 1-ferrocenyl-1-phenylmethanol (0.68 mmol, 1 eq., 200 mg), *n*-BuLi (1.51 mmol, 2.2 eq. as 1.6 M solution in cyclohexane), diiodoethane (1.02 mmol, 1.5 eq., 288 mg) in dry THF (10 mL). The crude NMR analysis shows the presence of the starting material and the compound **III.11** (conversion 20 %). The separation of the two compounds was not possible by flash chromatography on silica gel.

Rf: 0.33 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

Iodoferrocene III.12¹⁶⁵

C₁₀H₉IOFe
Mw= 311.93 g.mol⁻¹

Procedure: To a solution of ferrocene (5.37 mmol, 1 eq., 1 g) in dry THF (35 mL) was added dropwise a solution of *t*-BuLi (6.98 mmol, 1.3 eq. as 1.6 M in cyclohexane) at -10 °C under argon atmosphere (Time addition ≈ 15 minutes). The resulting mixture was stirred 30 minutes and cooled at -78 °C. After 15 minutes at -80 °C a solution of iodine (5.37 mmol, 1 eq., 1.36 g) in THF (10 mL) was carefully added to reaction mixture. Then the reaction was slowly allowed to reach the room temperature and was stirred for 16 additional hours. The

reaction was quenched by addition of saturated sodium thiosulfate solution. The product was extracted with Et₂O, washed with water and dried over sulfate magnesium. The solvent was removed on the rotary evaporator to give a black solid. The product was taken up in pentane and repeatedly washed with saturated aqueous ferric chloride solution until the aqueous layer no longer took on blue-green color of ferrocenium. With this procedure the pure iodoferrocene was obtained as yellow solid (305 mg, 18 %)

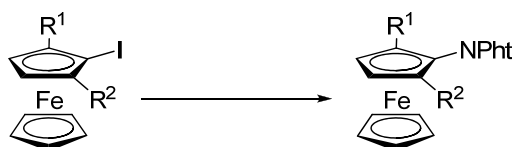
Rf: 0.30 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.41 - 4.39 (m, 2H, CH Cp), 4.18 (s, 5H, CH Cp'), 4.16 - 4.14 (m, 2H, CH Cp).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 74.5 (2 CH Cp), 71.1 (5 CH Cp'), 68.9 (2 CH Cp), 39.8 (Cq Cp).

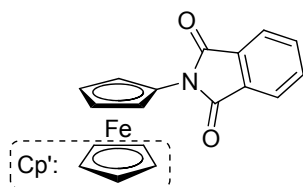
IR (ATR): 3092, 2915, 2847, 1402, 1377, 1338, 1104, 1019, 999, 816 cm⁻¹.

General procedure for the copper coupling



Procedure: To a solution of iodoferrocene derivative (1 eq.) and phthalimide (1.25 eq.), in acetonitrile (3-4 mL per mmol) was added copper oxide (1.25 eq.). The resulting suspension was heated under reflux conditions during 30 hours. The solvent was removed under reduced pressure to give dark red solid. The solid was dissolved in ethyl acetate and filtrated on short path of silica gel to eliminate the residual copper oxide. The solvent was evaporated again under reduced pressure.

Phthalimidoferrocene III.13a¹⁴⁰



C₁₈H₁₃NO₂Fe
Mw= 331.15 g.mol⁻¹

Procedure: The general procedure applied to iodoferrocene (16 mmol, 1 eq., 5 g) phthalimide (20 mmol, 1.25 eq., 2.94 g), copper oxide (20 mmol, 1.25 eq., 2.86 g) in acetonitrile (60 mL). The product was isolated as a red solid (m= 4.55 g, 86 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 9/1).

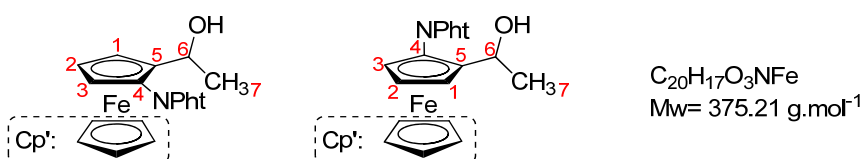
Rf: 0.37 (cyclohexane/AcOEt: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.88 - 7.86 (m, 2H, CH Pht), 7.74 - 7.72 (m, 2H, CH Pht), 5.00 - 4.99 (m, 2H, CH Cp), 4.21 (s, 5H, CH Cp'), 4.19 - 4.18 (m, 2H, CH Cp).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.1 (2C=O Pht), 134.2 (2CH Pht), 132.0 (2Cq Pht), 123.3 (2CH Pht), 88.8 (Cq Cp), 69.6 (5CH Cp'), 65.6 (2CH Cp), 63.0 (2CH Cp).

IR (ATR): 1709, 1475, 1360, 1064, 877, 806, 712, 671 cm⁻¹.

1-(2-phthalimidoferrocenyl)ethanol III.13b



Procedure: The general procedure was applied to 1-(2-iodoferrocenyl)ethanol (0.12 mmol, 1 eq., 40 mg), phthalimide (0.15 mmol, 1.25 eq., 21 mg), Copper oxide (0.15 mmol, 1.25 eq., 22 g) and acetonitrile (2 mL). The product was isolated as a red solid (m = 38 mg, 85 %) after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt: 8/2).

IR (ATR): 3459, 2926, 1712, 1466, 1370, 1066, 1001; 880, 709 cm⁻¹.

Diastereoisomere 1: (less polar)

Rf: 0.22 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.91 - 7.88 (m, 2H, CH Pht), 7.77 - 7.75 (m, 2H, CH Pht), 4.51 (q, 1H, *J*₆₋₇ = 6.6 Hz, H6), 4.42 - 4.41 (m, 1H, H3 or H1), 4.40 (s, 5H, CH Cp'), 4.36 - 4.35 (m, 1H, H1 or H3), 4.29 - 4.28 (m, 1H, H2), 2.72 (bs, 1H, OH), 1.36 (d, 3H, *J*₇₋₆ = 6.6 Hz, H7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.7 (2C=O Pht), 134.4 (2CH Pht), 132.0 (2Cq Pht), 123.6 (2CH Pht), 90.7 (C5), 85.3 (C4), 70.2 (5CH Cp'), 66.4 (C1 or C3), 65.4 (C6), 65.4 (C2), 63.3 (C3 or C1), 23.2 (C7).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M]⁺: C₂₀H₁₇O₃NFe, calculated: 375.0558, found: 375.0566.

Diastereoisomere 2: (more polar)

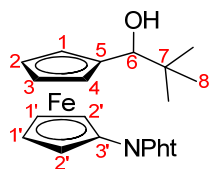
Rf: 0.12 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.91 - 7.89 (m, 2H, CH Pht), 7.78 - 7.76 (m, 2H, CH Pht), 4.64 (q, 1H, *J*₆₋₇ = 6.5 Hz, H6), 4.41 - 4.40 (m, 1H, H3 or H1), 4.32 (s, 5H, CH Cp'), 4.31 - 4.30 (m, 1H, H1 or H3), 4.20 - 4.19 (m, 1H, H2), 3.62 (bs, 1H, OH), 1.60 (d, 3H, *J*₇₋₆ = 6.5 Hz, H7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.3 (2C=O Pht), 134.6 (2CH Pht), 132.0 (2Cq Pht), 123.7 (2CH Pht), 88.3 (C5), 85.9 (C4), 70.7 (5CH Cp'), 66.2 (C1 or C3), 65.7 (C6), 64.4 (C2), 63.8 (C3 or C1), 22.4 (C7).

HRMS (TOF MS Cl^+): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NFe}$, calculated: 375.0558, found: 375.0561.

1-tert-butylmethanol-1'-phthalimidoferrocene III.14



$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Fe}$
Mw = 417.29 g.mol $^{-1}$

Procedure: The general procedure was applied to 1-tertbutylmethanol-1'-iodoferrocene (0.5 mmol, 1eq., 200 mg), phthalimide (0.63 mmol, 1.25 eq., 93 mg), Copper oxide (0.63 mmol, 1.25 eq., 90 mg) in acetonitrile (5 mL) The product **III.14** was isolated as a red solid (76 mg, 36 %, 24 % over the two steps) after purification by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt: 95/5 to 8/2).

Rf: 0.36 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: $\text{UV}_{254\text{nm}}$, KMnO_4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.91 - 7.89 (m, 2H, H Pht), 7.76 - 7.74 (m, 2H, H Pht), 5.14 - 5.13 (m, 1H, H2 or H3), 4.98 - 4.97 (m, 1H, H3 or H2), 4.24 - 4.22 (m, 3H, H2' and H1 or H4), 4.19 - 4.17 (m, 3H, H1' and H1 or H4), 4.10 (d, 1H, $J_{6-\text{OH}} = 1.6$ Hz, H6), 3.00 (d, 1H, $J_{\text{OH}-6} = 1.6$ Hz, OH), 0.84 (s, 9H, H8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 167.3 (2C=O Pht), 134.4 (2CH Pht), 132.0 (2Cq Pht), 123.5 (2CH Pht), 93.0 (C5), 89.4 (C3'), 78.0 (C6), 70.4 (C1 or C4), 68.7 (2C2'), 67.4 (C4 or C1), 65.8 (2C1'), 63.5 (C2 or C3), 62.6 (C3 or C2), 35.4 (C7), 26.0 (3C8).

HRMS (TOF MS Cl^+): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Fe}$, calculated: 417.1027, found: 417.1067.

IR (ATR): 3501, 2949, 1708, 1483, 1368, 1072, 839, 717, 676 cm^{-1} .

Melting point: 141 $^\circ\text{C}$.

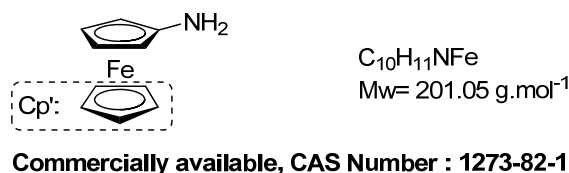
General procedure for the formation of ferrocenylamine



Procedure: To a solution of phthalimidoferrocene derivative (1 eq.) in ethanol (20-25 mL per mmol) was added hydrazine monohydrate (10 eq.). The resulting solution was heated under

reflux until the complete consumption of the starting material (4-6 hours). Then the reaction was cooled and water was added. The aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic phases was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure.

Aminoferrocene III.15a



Procedure: The general procedure was applied to phthalimidoferrocene **III.13a** (9 mmol, 1 eq., 3 g), hydrazine monohydrate (90 mmol, 10 eq., 5 mL) in ethanol (220 mL). The aminoferrocene was isolated as black red solid (1.2 g, 66 %) after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt: 1/2). Nevertheless the crude product is sufficiently pure to be used without further purification.

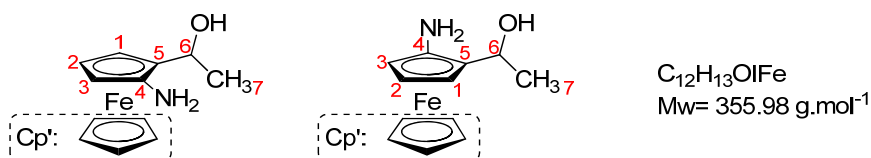
Rf: 0.38 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.10 (s, 5H, CH Cp'), 4.00 - 3.99 (m, 2H, CH Cp), 3.85 - 3.83 (m, 2H, CH Cp), 2.56 (bs, 2H, NH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 106.3 (Cq Cp), 69.1 (5CH Cp'), 63.7 (2CH Cp), 58.6 (2CH Cp).

IR (ATR): 3391, 1323, 2921, 1614, 1494, 1101, 997, 798 cm⁻¹.

1-(2-aminoferrocenyl)ethanol III.15b



Procedure: The general procedure was applied to Phthalimidoferrocene **III.13b** (1.2 mmol, 1 eq., 450 mg), hydrazine monohydrate (12 mmol, 10 eq., 0.7 mL) in ethanol (25 mL). **III.15b** was isolated as an orange oil (252 mg, 86 %) after purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt: 1/3). Nevertheless the crude product is sufficiently pure to be used without further purification.

Diastereoisomere 1: (less polar)

Rf: 0.08 (cyclohexane/ethyl acetate: 6/4, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.50 (bs, 1H, H6), 4.17 (s, 5H, CH Cp'), 4.03 (bs, 1H, H3), 3.88 (bs, 1H, H1), 3.85 (bs, 1H, H2), 2.86 (bs, 2H, NH₂), 2.41 (bs, 1H, OH), 1.45 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 104.1 (C4), 83.5 (C5), 68.8 (5CH Cp'), 63.8 (C6), 62.6 (C1), 61.4 (C2), 59.1 (C3), 23.1 (C7).

HRMS (TOF MS Cl⁺): [M]⁺: C₁₂H₁₃OIFe, calculated: 245.0496 found: 245.0503.

Diastereoisomere 2: (more polar)

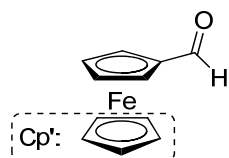
Rf: 0.08 (cyclohexane/AcOEt: 6/4, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.73 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz, H6), 4.10 (s, 5H, CH Cp'), 3.99 (bs, 1H, H3), 3.87 (bs, 1H, H1), 3.82 - 3.81 (m, 1H, H2), 2.90 (bs, 2H, NH₂), 2.34 (bs, 1H, OH), 1.49 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 104.0 (C4), 81.5 (C5), 69.2 (5CH Cp'), 66.5 (C6), 62.7 (C1), 61.7 (C2), 59.5 (C3), 22.4 (C7).

IR (ATR): 3381, 2966, 1614, 1489, 1284, 1103, 1060, 995, 878, 868, 808, 689 cm⁻¹.

Ferrocene carboxaldehyde III.17



C₁₁H₁₀OFe
Mw : 214.04 g.mol⁻¹

Commercially available : CAS 12093-10-6

Procedure: Ferrocene (72.5 mmol, 1 eq., 13.5 g) was charged in a three necked flask and dissolved in anhydrous toluene (160 mL). The flask equipped with a drying tube was cooled to 0 °C with an ice-water bath. After 10 minutes of stirring aluminum chloride powder (639 mmol, 8.8 eq, 85 g) was added cautiously followed by the slow addition of triethylorthoformate (435 mmol, 6 eq., 47.6 mL). After the addition, the mixture was kept at room temperature during 1 h, and poured into ice-cold Na₂S₂O₄ solution and extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were washed with Na₂S₂O₄ saturated solution, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a dark solid. **III.17** was

isolated as a red solid (m= 9.29 g, 60 %) after purification by flash chromatography on silica (cyclohexane/AcOEt: 95/5) to give a red solid.

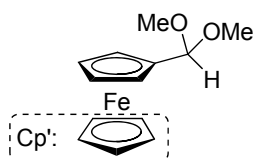
Rf: 0.46 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.95 (s, 1H, CH aldehyde), 4.80 - 4.78 (m, 2H, CH Cp), 4.61 - 4.59 (m, 2H, CH Cp), 4.27 (s, 5H, CH Cp').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 193.6 (C=O), 79.6 (C Cp), 73.4 (2CH Cp), 69.2 (5CH Cp'), 69.2 (2CH Cp).

IR (ATR): 1659, 1452, 1243, 821, 741 cm⁻¹.

Ferrocene dimethylacetal III.18¹¹⁷



C₁₃H₁₆O₂Fe
Mw : 260.12 g.mol⁻¹

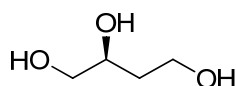
Procedure: In a microwave tube were respectively placed ferrocene carboxaldehyde **III.17** (10 mmol, 1 eq., 2.14 g), trimethylorthoformate (140 mmol, 14 eq., 15.4 mL) in presence of a catalytic amount of paratoluenesulfonic acid monohydrate (1 mmol, 0.1 eq., 190 mg). The resulting mixture was homogenized and subjected to microwave irradiation (200 W_{max}, 120 °C, 20 min.). Then anhydrous potassium carbonate (5 mmol, 0.5 eq., 690 mg) was added and stirring was maintained while the solution was cooled. The resulting mixture was dissolved in dry ether and filtered on celite. After concentration under reduced pressure, the crude acetal **III.18** was quantitatively isolated as a red oil and was used directly in the next reaction step without further purification.

Rf: 0.64 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (200 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) 5.41 (s, 1H, CH Acetal), 4.28 - 4.26 (m, 2H, CH Cp), 4.14 (s, 5H, CH Cp'), 4.13 - 4.12 (m, 2H, CH Cp), 3.22 (s, 6H, CH₃-O).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.40 (s, 1H, CH Acetal), 4.31 - 4.29 (m, 2H, CH Cp), 4.15 (s, 5H, CH Cp'), 4.14 - 4.13 (m, 2H, CH Cp), 3.28 (s, 6H, CH₃-O).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 102.5 (CH Acetal), 85.1 (Cq Cp), 69.0 (5CH Cp'), 68.0 (CH Cp), 67.4 (CH Cp), 52.4 (CH₃-O).

(S)-(-)-1,2,4-butanetriol (S)-III.19

$C_4H_{10}O_3$
Mw : 106.12 g.mol⁻¹

Commercially available : CAS 42890-76-6

Procedure: To a solution of malic acid (37.3 mmol, 1 eq., 5g) in dry THF (50 mL) was added trimethylborate (78.33 mmol, 2.1 eq., 9 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C with ice-water bath and solution of borane dimethylsulfide complex (BMS) in THF (2 M) (112 mmol, 3 eq., 56 mL) was added dropwise under argon. The reaction was slowly warmed up to room temperature and was stirred overnight. The reaction was stopped by addition of methanol at 0 °C. The solvent was removed by evaporation and then the residue was filtered through a short pad of silica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 4/1). The filtrate was concentrated, and the residue was filtered again through a short pad of absorbent cotton eluting with CH₂Cl₂/MeOH: 9/1. Evaporation of the solvent gave quantitatively (S)-(-)-1,2,4-butanetriol as colorless oil. The triol was dried in a dean stark installation during two days, concentrated, dried in vacuum one night and was used directly in the next step.

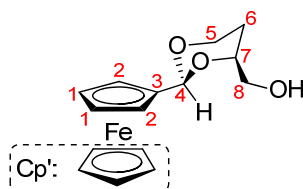
Rf: 0.31 (cyclohexane/AcOEt: 6/4, revelation: vanillin).

¹H NMR (200 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.87 - 3.81 (m, 1H, CH), 3.74 - 3.71 (m, 2H, CH₂), 3.63 (dd, 1H, *J* = 11.7 Hz, *J* = 3.8 Hz, CH₂), 3.60 (dd, 1H, *J* = 11.7 Hz, *J* = 3.8 Hz, CH₂), 1.79 - 1.59 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (50 MHz, D₂O): δ (ppm) 66.8 (CH), 65.6 (CH₂), 58.3 (CH₂), 34.7 (CH₂).

IR (ATR): 1332, 1302, 1278, 1252, 1164, 1054 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: -17.2 (C=1, MeOH).

(2S,4S)-4-hydroxymethyl-2-ferrocenyl-1,3-dioxane III.20¹¹⁷

$C_{15}H_{18}O_3Fe$
Mw : 302.15 g.mol⁻¹

Procedure: A microwave tube was quickly charged with ferrocenyl dimethylacetal **III.18** (10 mmol, 1 eq., 2.60 g) and (S)-(-)-1,2,4-butanetriol (11 mmol, 1.1 eq., 1.16 g) freshly dried and a catalytic amount of paratoluenesulfonic acid monohydrate (0.5 mmol, 0.05 eq., 95 mg) in THF (14 mL). The resulting mixture was homogenized and subjected to microwave

irradiation (200 W_{max}, 100 °C, 30 min.). Then anhydrous potassium carbonate (5 mmol, 0.5 eq, 690 mg) was added and stirring was maintained while the solution was cooled. The resulting mixture was dissolved in CH₂Cl₂ and filtered on celite. Filtration and concentration yielded a dark brown solid containing a mixture of 4-hydroxymethyl-2-ferrocenyl-1,3-dioxane **III.20** and ferrocene aldehyde **III.17**. The product **III.20** was isolated as a brown solid (m= 2.09 - 2.41 g, 70 - 80 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 9/1 to 7/3) to give a brown solid

Rf: 0.10 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

Rf: 0.38 (cyclohexane/AcOEt: 6/4, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

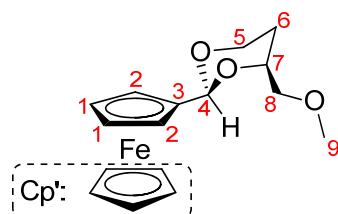
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.40 (s, 1H, H4), 4.35 - 4.32 (m, 2H, H2), 4.27 - 4.19 (m, 1H, H5a), 4.17 (s, 5H, CH Cp'), 4.14 - 4.13 (m, 2H, H1), 3.96 - 3.87 (m, 2H, H5b and H7), 3.70 - 3.58 (m, 2H, H8), 2.15 - 2.12 (m, 1H, OH), 1.89 - 1.79 (m, 1H, H6b), 1.42 - 1.37 (m, 1H, H6a).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 100.3 (C4), 85.9 (C3), 69.0 (5CH Cp'), 68.5 (C2), 68.1 (C1), 66.8 (C7), 66.6 (C8), 65.9 (C5), 27.1 (C6).

[α]_D²⁰: -15 (C= 0.051, CHCl₃).

IR (ATR): 3334, 1120, 1086, 1016, 990, 900, 813, 802 cm⁻¹.

(2S,4S)-4-methoxymethyl-2-ferrocenyl-1,3-dioxane **III.21**¹¹⁷



C₁₆H₂₀O₃Fe
Mw : 316.18 g.mol⁻¹

Procedure: A shlenck tube was charged with sodium hydride (21.55 mmol, 1.4 eq., 811 mg) in mineral oil and dry THF (150 mL). The resulting grey suspension was cooled with an ice-water bath under argon atmosphere. A solution of **III.20** (15.39 mmol, 1 eq., 4.65 g) in THF (30 mL) was added dropwise at 0 °C via a syringe. Neat iodomethane (21.55 mmol, 1.4 eq., 1.45 mL) was then introduced and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Excess sodium hydride was destroyed at 0 °C with methanol and the reaction mixture was quenched with water. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic phase was washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The product was isolated as a red oil (4.76g, 98 %) after purification by flash chromatography on silica gel (Et₂O: 100 %).

Rf: 0.43 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄)

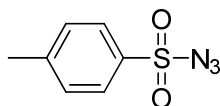
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.37 (s, 1H, H4), 4.35 - 4.33 (m, 2H, H2), 4.22 (ddd, 1H, $J_{5a-6b} = 1.3$ Hz, $J_{5a-6a} = 4.9$ Hz, $J_{5a-5b} = 11.8$ Hz, H5a), 4.17 (s, 5H, CH Cp'), 4.11 - 4.10 (m, 2H, H1), 4.02 - 3.96 (m, 1H, H7), 3.90 (ddd, 1H, $J_{5b-6b} = 2.4$ Hz, $J_{5b-6a} = 12.0$ Hz, $J_{5b-5a} = 11.8$ Hz, H5b), 3.53 (dd, 1H, $J_{8a-7} = 6.1$ Hz, $J_{8a-8b} = 10.3$ Hz, H8a), 3.42 (dd, 1H, $J_{8b-7} = 4.5$ Hz, $J_{8b-8a} = 10.3$ Hz, H8b), 3.42 (s, 3H, H9), 1.83 - 1.72 (m, 1H, H6a), 1.51 - 1.46 (m, 1H, H6b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 100.3 (C4), 86.2 (C3), 76.2 (C7), 75.8 (C8), 69.0 (5CH Cp'), 68.0 (C1), 66.9 (C5), 66.8 (C2), 59.6 (C9), 28.2 (C6).

[α]_D²⁰: -28 (C= 0.048, CHCl₃).

IR (ATR): 2848, 1102, 995, 815 cm⁻¹.

Tosyl azide III.23



C₇H₇N₃O₂S
Mw : 197.21 g.mol⁻¹

Commercially available, CAS Number : 941-55-9

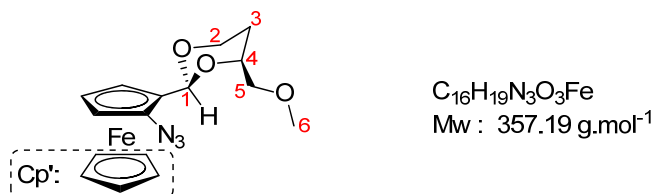
Procedure: To a solution of tosyl chloride (20 mmol, 1 eq., 3.83 g) was dissolved in anhydrous acetone (15 mL) was added sodium azide (30 mmol, 1.5 eq., 1.95 g). The resulting suspension was stirred overnight under argon atmosphere. The solution was filtrated thought cotton in order to remove sodium chloride and the residual sodium azide. The solid was washed with acetone and the filtrate was concentrated under reduced pressure. **III.22** was obtained as a colorless oil (m=3.9 g, 99 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.88 - 7.82 (m, 2H, H_{arom}), 7.44 - 7.38 (m, 2H, H_{arom}), 2.49 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 146.4 (C_{qarom}), 135.7(C_{qarom}), 130.5 (2CH_{arom}), 127.8 (2CH_{arom}), 22.0 (CH₃).

IR (ATR): 2354, 2123, 1596, 1367, 1164, 1088, 815, 745, 659 cm⁻¹.

(2*S*,4*S*,*S*_p)-4-(methoxymethyl)-2-(α -azidoferrocenyl)-1,3-dioxane
(*S*_p)-III.24¹⁷³

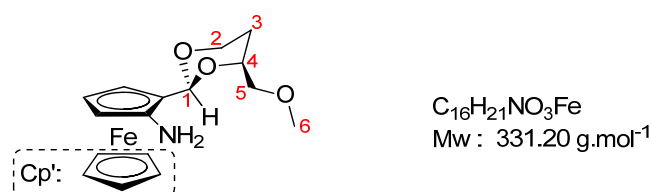


Procedure: III.21 (11.7 mmol, 1 eq., 3.7 g) was dissolved in ether (58 mL, 5-10 mL of ether per 2 mmol of acetal) and stirred at -78 °C for 30 min under argon. *t*-BuLi (12.87 mmol, 1.1 eq. as a 1.4 M solution) was added dropwise, yielding after few minutes a bright yellow precipitate. After 30 min of stirring at -78 °C, the mixture was allowed to warm up to room temperature and stirring was continued during one hour. The mixture was cooled again to -78 °C and at this temperature a solution of anhydrous tosyl azide (18.7 mmol, 1.6 eq., 3.7 g) in THF (24 mL) was added via a syringe. The mixture was warmed up to room temperature and left stirring overnight resulting in a bright red solution. The reaction was quenched with water and the solvent removed on the rotary evaporator. The resulting mixture was diluted with water and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and the solvent was evaporated under reduced pressure to give dark oil. NMR analysis of this product showed the presence of the desired product impure of starting material and excess tosyl azide (average conversion: 94 %). The crude compound can be used in the next step without further purification. The ferrocenylazide could be isolated with the starting material by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 9/1). Some degradation of the ferrocenylazide was observed after few days.

Rf: 0.38 (cyclohexane/AcOEt: 8/2 revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.47 (s, 1H, H1), 4.31 - 4.27 (m, 1H, H2a), 4.28 (s, 5H, CH Cp'), 4.26 - 4.25 (m, 2H, CH Cp), 4.05 - 3.98 (m, 1H, H4), 4.01 - 4.00 (m, 1H, CH Cp), 3.97 - 3.92 (m, 1H, H2b), 3.54 - 3.51 (m, 1H, H5a), 3.42 - 3.39 (m, 1H, H5b), 3.38 (s, 3H, H6), 1.88 - 1.78 (m, 1H, H3a), 1.53 - 1.48 (m, 1H, H3b).

(2*S*,4*S*,*S*_p)-4-(methoxymethyl)-2-(α -aminoferrocenyl)-1,3-dioxane
(*S*_p)-III.25¹⁷³



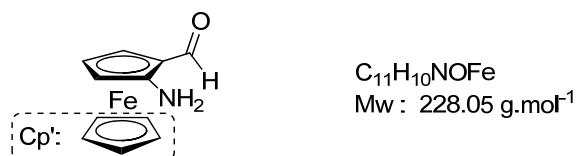
Procedure: At first NaBH₄ (43.5 mmol, 4 eq., 1.65 g), in distilled H₂O (11.5 mL) was added to a solution of **III.24** (10.88 mmol, 1 eq., 3.89 g) in CH₂Cl₂ (30 mL). The resulting biphasic solution was cooled to 0 °C and Bu₄NHSO₄ (4.35 mmol, 0.4 eq., 1.49 g) was added by small portions. After 15 min the reaction mixture was allowed to reach the room temperature. The resulting two-phase solution was vigorously stirred overnight. The reaction mixture was then diluted with equal volume of brine, extracted three times with CH₂Cl₂, dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated. The crude was analyzed by ¹H NMR. The analysis showed the presence of the desired product, some unreacted starting material and traces of the parent acetal (average conversion: 80 %). The pure product was isolated after flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt/Et₃N: 80/20/4 to 60/40/4) (m= 2.16 g, 60 %). Fast degradation of the amine **III.25** is observed under acidic conditions.

Rf: 0.13 (cyclohexane/AcOEt: 6/4 revelation: UV_{254nm}, KMnO₄)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.43 (bs, 1H, H1), 4.28 - 4.19 (m, 1H, H2a), 4.11 (s, 5H, CH Cp'), 4.05 - 3.85 (m, 2H, H2b and 4), 3.97 - 3.94 (m, 2H, CH Cp), 3.78 - 3.76 (m, 1H, CH Cp), 3.62 - 3.50 (m, 2H, H5), 3.45 (s, 3H, H6), 3.03 (bs, 2H, NH₂), 1.95 - 1.74 (m, 1H, H3a), 1.56 - 1.46 (m, 1H, H3b).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₁₆H₂₁NO₃Fe, calculated: 332.0949, found 332.0941

(S_p)-α-aminoferrocenecarboxaldehyde (S_p)-III.26¹⁷³

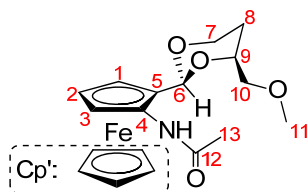


Procedure: At first, 10 % HCl (6.5 mL) was added to a solution of (2S,4S,Sp)-4-(methoxymethyl)-2-(α-aminoferrocenyl)-1,3-dioxane (0.33 mmol, 1 eq., 108 mg) in CH₂Cl₂ (6.5 mL) in a separatory funnel. The resulting biphasic solution was stirred vigorously. The organic layer, initially orange become immediately colorless while the aqueous phase becomes dark red, indicating the almost instantaneous deprotection. The aqueous phase was separated, made alkaline with NaOH (10 %) and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting red product (66 mg, 89 %) was used directly in the next step without further purification. Fast degradation of the product is observed under acidic conditions.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.00 (s, 1H, CHO), 4.42 - 4.41 (m, 1H, CH Cp), 4.34 - 4.33 (m, 1H, CH Cp), 4.21 - 4.20 (m, 1H, CH Cp), 4.16 (s, 5H, CH Cp'), 3.82 (bs, 2H, NH₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 195.8 (C=O), 110.7 (Cq-CHO), 70.1 (5CH Cp'), 67.3 (CH Cp), 65.9 (Cq-NH₂), 65.8 (CH Cp), 60.3 (CH Cp).

(2*S*,4*S*,*S*_p)-4-(methoxymethyl)-2-(α -acetamidoferrocenyl)-1,3-dioxane
(*S*_p)-III.28a¹¹⁷



$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Fe}$
 Mw : 373.23 g.mol⁻¹

Procedure: To a solution of **III.25** (2.07 mmol, 1 eq., 685 mg) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added triethylamine (6.21 mmol, 3 eq., 870 μL) under argon. The resulting solution was cooled to 0 °C and acetyl chloride (3.1 mmol, 1.5 eq., 220 μL) was slowly added. The solution was stirred during 15 min and was warmed up to room temperature. After 30 min the reaction was quenched with water. The product was extracted with CH_2Cl_2 and washed with aqueous saturated NaHCO_3 solution. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. **III.28a** was isolated as a red oil (m= 634 mg, 82 %) after purification by silica gel chromaography (cyclohexane/AcOEt/ Et_3N : 90/10/4 to 70/30/4).

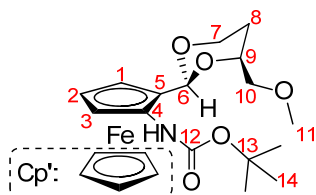
Rf: 0.10 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: $\text{UV}_{254\text{nm}}$, KMnO_4)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.07 (bs, 1H, NH), 5.63 (s, 1H, H6), 5.24 - 5.34 (m, 1H, H3), 4.25 - 4.21 (m, 1H, H7a), 4.14 (s, 5H, CH Cp'), 4.10 - 4.05 (m, 1H, H9), 4.05 - 4.03 (m, 1H, H1), 3.97 - 3.96 (m, 1H, H2), 3.95 - 3.89 (m, 1H, H7b), 3.60 (dd, 1H, $J_{10a-10b} = 10.4$ Hz, $J_{10a-9} = 3.4$ Hz, H10a), 3.52 (dd, 1H, $J_{10b-10a} = 10.4$ Hz, $J_{10b-9} = 5.5$ Hz, H10b), 3.46 (s, 3H, H11), 2.04 (s, 3H, H13), 1.98 - 1.91 (m, 1H, H8a), 1.51 - 1.46 (m, 1H, H8b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.1 (C12), 101.2 (C6), 94.0 (C4), 75.8 (C9), 75.4 (C10), 74.0 (C5), 70.1 (5CH Cp'), 66.6 (C7), 64.3 (C2), 63.1 (C1), 62.6 (C3), 59.5 (C11), 27.4 (C8), 24.4 (C13).

HRMS (TOF MS Cl^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Fe}$, calculated 374.1055, found 374.1053

(2*S*,4*S*,*S*_p)-4-(methoxymethyl)-2-(α -*t*-butoxycarbonylferrocenyl)-1,3-dioxane (*S*_p)-III.28c¹¹⁷



C₂₁H₂₉NO₅Fe
Mw : 431.31 g.mol⁻¹

Procedure: to a solution of **III.25** (7.94 mmol, 1 eq., 2.6 g) in acetonitrile (50 mL) was successively added: di-*tert*-butyl dicarbonate (10.32 mmol, 1.3 eq., 2.25 g) and zirconium tetrachloride (0.79 mmol, 0.1 eq., 185 mg). The resulting solution was stirred 30 min at room temperature. The product was extracted with AcOEt and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated. **III.28c** was isolated as a red oil (m= 2.85 g, 85 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 95/5 to 8/2).

Rf: 0.41 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.94 (bs, 1H, NH), 5.54 (s, 1H, H6), 5.01 (bs, 1H, H3), 4.26 - 4.22 (m, 1H, H7a), 4.15 (s, 5H, CH Cp'), 4.09 - 4.03 (m, 1H, H9), 4.03 - 4.01 (m, 1H, H1), 3.95 - 3.89 (m, 1H, H7b), 3.93 - 3.92 (m, 1H, H2), 3.58 - 3.51 (m, 2H, H10), 3.48 (s, 3H, H11), 1.94 - 1.83 (m, 1H, H8a), 1.53 - 1.48 (m, 1H, H8b), 1.51 (s, 9H, H14).

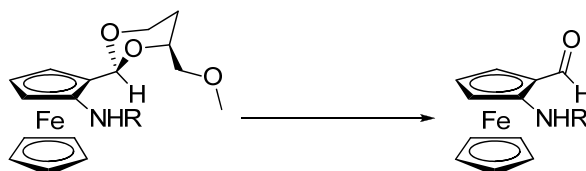
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.3 (C12), 101.0 (C6), 95.5 (C4), 79.6 (C13), 76.4 (C9), 75.6 (C10), 74.0 (C5), 70.0 (5CH Cp'), 66.7 (C7), 63.7 (C2), 63.1 (C1), 61.1 (C3), 59.8 (C11), 28.5 (C14), 27.8 (C8).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₂₁H₃₀NO₅Fe, calculated 432.1473, found 432.1472

[α]_D²⁰ = -420 (C = 0.101, CHCl₃).

IR (ATR): 1723, 1538, 1365, 1231, 1160, 1098, 1048, 987, 814 cm⁻¹.

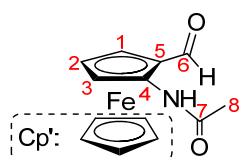
General procedure for the hydrolysis of acetals



Procedure: The ferrocenylacetal was dissolved in mixture of CH₂Cl₂/H₂O (ratio: 4/1, ~ 2.5 mL per mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate was added (1.1 eq.). The reaction mixture became instantly dark red. The resulting mixture was stirred at room temperature

under argon until the complete conversion of the starting material (3-6 hours). The resulting solution was diluted by water and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over sodium sulfate and concentrated.

(S_p)- α -acetamidoferrocenecarboxaldehyde (S_p)-III.29a¹¹⁷



C₁₃H₁₃NO₂Fe
Mw : 271.10 g.mol⁻¹

Procedure: General procedure was applied to **III.28a** (0.8 mmol, 1eq, 300 mg), PTSA (0.89 mmol, 1.1 eq, 168 mg), in CH₂Cl₂ (2 mL) and H₂O (0.5 mL). **III.29a** was isolated as a red oil which crystallized upon standing (210 mg, 97 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 7/3). Nevertheless the crude product is sufficiently to be used in the next step without further purification.

Rf: 0.41 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

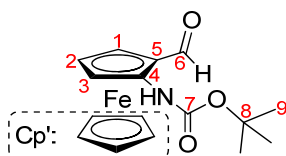
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.06 (s, 1H, H6), 8.68 (bs, 1H, NH), 5.81 (s, 1H, H3), 4.43 - 4.41 (m, 2H, H1 and H2), 4.25 (s, 5H, CH Cp'), 2.13 (s, 3H, H8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 197.1 (C6), 169.1 (C7), 98.1 (C4), 70.8 (5CH Cp'), 69.6 (C1 or C2), 67.1 (C1 or C2), 67.0 (C5), 66.5 (C3), 24.5 (C8).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₁₃H₁₃NO₂Fe, calculated 272.0374, found 272.0376

IR (ATR): 3349, 1651, 1531, 1384, 1274, 818 cm⁻¹.

(S_p)- α -*t*-butoxycarbonylferrocenecarboxaldehyde (S_p)-III.29c



C₁₆H₁₉NO₃Fe
Mw : 329.18 g.mol⁻¹

Procedure: General procedure was applied to **III.28c** (6.58 mmol, 1eq., 2.84 g), PTSA (7.24 mmol, 1.1 eq., 1.38 g) in CH₂Cl₂ (4 mL) and H₂O (1 mL). **III.29c** was isolated as a red oil (2.09 g, 96 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2). Nevertheless the crude product is sufficiently to be used in the next step without further purification.

Rf: 0.53 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

Rf: 0.80 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.03 (s, 1H, H6), 7.76 (bs, 1H, NH), 5.57 (s, 1H, H3), 4.40 - 4.39 (m, 1H, H2 or H1), 4.37 - 4.36 (m, 1H, H1 or H2), 4.24 (s, 5H, CH Cp'), 1.53 (s, 9H, H9).

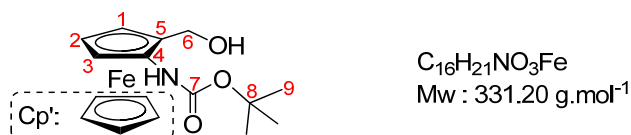
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.7 (C6), 153.5 (C7), 100.1 (C4), 80.6 (C8), 70.7 (5CH Cp'), 69.1 (C1 or C2), 67.0 (C5), 66.9 (C3), 28.5 (C9).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₁₆H₂₀NO₃Fe, calculated: 330.0793, found: 330.0793.

[α]_D²⁰: -1470 (C= 0.046, CHCl₃).

IR (ATR): 1661, 1533, 1048, 801 cm⁻¹.

(S_p)-α-t-butoxycarbonylferrocenylmethanol (S_p)-III.30



Procedure: To a suspension of sodium borohydride (2.53 mmol, 1.5 eq., 96 mg) in ethanol (25 mL) was added a solution of **III.29c** (1.69 mmol, 1 eq., 555 mg) in ethanol (5 mL) at 0°C. After the complete addition of the aldehyde the resulting mixture was stirred two hours at room temperature (20-25 °C). The reaction was quenched by addition of a saturated sodium bicarbonate solution (gas evolution was observed) and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure. **III.30** was isolated as a yellow/orange solid (558 mg, 99 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2).

Rf: 0.50 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.01 (bs, 1H, NH), 5.27 (d, 1H, J_{6a-6b} = 12.6 Hz, H6a), 5.18 (d, 1H, J_{6b-6a} = 12.6 Hz, H6b), 4.22 (s, 5H, CH Cp'), 4.22 (s, 5H, CH Cp'), 4.04 - 4.03 (m, 1H, H1), 3.93 - 3.92 (m, 1H, H2), 1.49 (s, 9H, H9).

¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) 155.6 (C7), 95.4 (C4), 82.5 (C5), 80.1 (C8), 70.3 (CH Cp'), 66.4 (C1 or C2), 64.4 (C1 or C2), 63.2 (C3), 59.5 (C6), 28.6 (3C9).

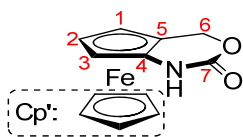
[α]_D²⁰: -148 (C= 0.116, CHCl₃).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M]⁺: C₁₆H₂₁NO₃, calculated: 331.0871, found: 331.0878

IR (ATR): 3315, 2928, 1689, 1537, 1365, 1245, 1159, 998, 806 cm⁻¹.

Melting Point: 124 °C

(S_p)-ferrocenyloxazolidinone (S_p)-III.31



C₁₂H₁₁NO₂Fe
Mw : 257.07 g.mol⁻¹

Procedure: To a cold (0 °C) suspension of sodium hydride (1.27 mmol, 1.3 eq., 51 mg) in dry THF (2.5 mL) was added dropwise a solution of **III.30** in THF (7.5 mL). The resulting mixture was kept at this temperature during 15 min and was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in AcOEt, washed with aqueous saturated NaHCO₃ solution. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The oxazolidinone **III.31** was isolated as a yellow solid (130 mg, 52 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt/Et₃N: 90/5/5 to 70/25/5).

Rf: 0.11 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.01 (bs, 1H, NH), 5.27 (d, 1H, J_{6a-6b} = 12.6 Hz, H6a), 5.18 (d, 1H, J_{6b-6a} = 12.6 Hz, H6b), 4.22 (s, 5H, CH Cp'), 4.22 (s, 5H, CH Cp'), 4.04 - 4.03 (m, 1H, H1), 3.93 - 3.92 (m, 1H, H2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.5 (C7), 94.7 (C4), 70.2 (5CH Cp'), 68.4 (C6), 67.9 (C5), 63.1 (C2), 60.3 (C2), 55.6 (C3).

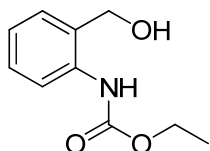
[α]_D²⁰: +365 (C= 0.052, CHCl₃).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₁₂H₁₂NO₂Fe, calculated: 258.0217, found: 258.0210.

IR (ATR): 3188, 2922, 1693, 1390, 1301, 1037, 822, 793, 760, 606 cm⁻¹.

Melting point: 162 °C

Ethyl-(2-hydroxymethyl)phenylcarbamate III.32¹⁷⁸



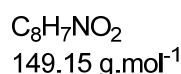
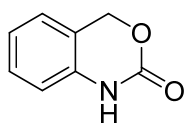
Mw = 195.09 g.mol⁻¹
C₁₀H₁₃NO₃

Procedure: 2-aminobenzyl alcohol (40.6 mmol, 1 eq., 5 g) was dissolved in 120 mL of dry MeCN. Pyridine (44.66 mmol, 1.1 eq. 3.6 mL) was added and the resulting mixture was cooled at 0 °C under argon atmosphere. Then ethyl chloroformate (40.6 mmol, 1 eq., 3.86

mL, 40.6 mmol) was added slowly to the reaction mixture. The solution was allowed to warm up to room temperature and stirred during 15 hours. Then the solution was refluxed during 2 hours. After concentration **III.32** was obtained quantitatively as beige solid (7.90 g, 99 %). The product was sufficiently pure to be used in the next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.94 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.85 (bs, 1H, NH), 7.30 - 7.35 (m, 1H, H_{arom}), 7.16 - 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.05 - 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 4.71 (s, 2H, CH₂), 4.23 (q, 2H, *J*_{CH₂-CH₃} = 7.1 Hz, CH₂), 1.74 (bs, 1H, OH), 1.32 (t, 3H, *J*_{CH₃-CH₂} = 7.1 Hz, CH₃).

1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-one III.33¹⁷⁸



Procedure: Ethyl-(2-hydroxymethyl)phenylcarbamate **III.32** (40.6 mmol, 1 eq., 7.90 g) was dissolved in dry toluene (125 mL) under argon atmosphere. Then DBU (8.12 mmol, 0.2 eq., 1.24 mL) was added and the resulting solution was refluxed during 1.5 hours. The toluene was removed under reduced pressure and the residue was taken up in AcOEt. The organic phase was washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated on reduced pressure. **III.33** was isolated as white solid after crystallization (CH₂Cl₂/heptane).

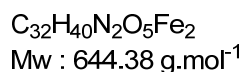
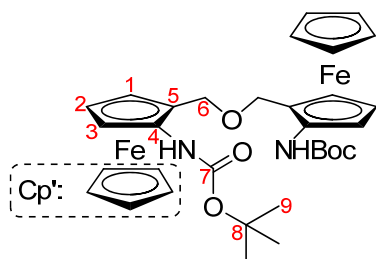
Rf: 0.11 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.38 (bs, 1H, NH), 7.23 - 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.08 - 7.10 (m, 1H, H_{arom}), 7.02 - 7.06 (m, 1H, H_{arom}), 6.91 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 5.33 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.1 (C=O), 135.6 (CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 124.1 (CH_{arom}), 123.3 (CH_{arom}), 117.8 C_qarom, 114.4 C_qarom, 68.8 (CH₂).

IR (ATR): 3102, 1724, 1605, 1444, 1414, 1297, 1058, 739 cm⁻¹.

Ether (S_p, S_p)-III.34



Procedure: To a cold (0 °C) solution of **III.30** (0.15 mmol, 1eq., 50 mg) and DIEA (1.5 mmol, 10 eq., 260 µL) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added triphosgene (0.15 mmol, 1 eq., 44.5 mg). The réaction was warmed up to room temperature and was stirred overnight at room temperature (20 h). The réaction was quenched by addition of aqueous saturated NaHCO₃ solution and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The product **III.34** was isolated as an orange solid (m= 29 mg, 60 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 9/1 to 7/3).

Rf: 0.73 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

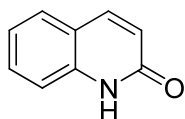
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.11 (bs, 2H, NH), 4.82 (bs, 2H, H3), 4.59 (d, 2H, *J*_{6a-6b} = 11.9 Hz, H6a), 4.23 (d, 2H, *J*_{6b-6a} = 11.9 Hz, H6b), 4.14 (s, 10H, CH Cp'), 3.98 - 3.97 (m, 2H, H2), 3.96 - 3.95 (m, 2H, H1), 1.50 (s, 18H, H9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.4 (2C7), 96.1 (2C4), 80.2 (2C8), 74.1 (2C5), 69.7 (10CH Cp'), 66.4 (2C3), 65.4 (2C6), 63.7 (2C1), 61.6 (2C2), 28.5 (6C9).

[α]_D²⁰: -462 (C= 0.046, CHCl₃)

HRMS (TOF MS FD⁺): [M+H]⁺: C₃₂H₄₀N₂O₅Fe₂, calculated: 644.1636, found: 644.1600.

Quinolin-2(1H)-one III.38¹⁸²



C₉H₇NO
145.16 g.mol⁻¹

Procedure: To a solution of *N*-(2-formyl-phenyl)-acetamide (1.23 mmol, 1 eq., 200 mg) in dry DMF (6 mL) was added Cs₂CO₃ (6.15 mmol, 5 eq., 2 g). The resulting suspension was heated at 60 °C during 16 hours. DMF was evaporated under reduced pressure and the residue was taken up in dichloromethane, washed with aqueous saturated NH₄Cl solution and water. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Quinolin-2(1H)-one was isolated as a white solid (169 mg, 95 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 6/4).

Rf: 0.09 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.10 (bs, 1H, NH), 7.76 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H_{ethylene}), 7.55 - 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 - 7.35 (m, 1H, H_{arom}), 7.29 - 7.25 (m, 1H, H_{arom}), 7.10 - 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 6.41 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H_{ethylene}).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 163.2 (C=O), 141.2 (CH_{ethylene}), 140.0 (C_{qarom}), 131.2 (CH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 122.9 (CH_{arom}), 122.8 (CH_{arom}), 120.5 (C_{qarom}), 116.0 (CH_{ethylene}).

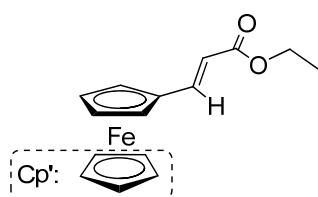
IR (ATR): 2920, 2850, 1640, 1425 833, 755 cm^{-1} .

General procedure for the Horner-Wadsworth-Emmons reaction



Procedure: Triethylphosphonacetate was slowly added to an ice-cooled suspension of sodium hydride in dry toluene (8 mL per mmol). The hydride dissolved quickly with copious gas evolution (hydrogen) to give a clear and colorless solution. After stirring 15 min at 0°C, a solution of aldehyde in toluene (1 mL per mmol) was added. The resulting mixture was heated at 60 °C during 16 hours. The reaction was quenched with water and diluted in AcOEt. The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

Ethyl 3-ferrocenylpropenoate III.39a¹⁸³



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Fe}$
Mw : 284.14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

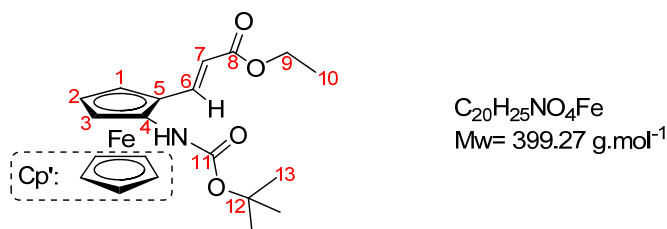
Procedure: The general procedure was applied to ferrocene carboxaldehyde (1.4 mmol, 1 eq., 300 mg) triethylphosphonoacetate (4.2 mmol, 3 eq., 0.834 mL), sodium hydride (2.8 mmol, 2 eq., 112 mg), in toluene (20 mL). **III.39a** was isolated as red oil ($m = 395$ mg, 99 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2).

Rf: 0.67 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: $\text{UV}_{254\text{nm}}$, KMnO_4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.57 (d, 1H, $J_{\text{CH-CH}} = 15.7$ Hz, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.03 (d, 1H, $J_{\text{CH-CH}} = 15.7$ Hz, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 4.49 - 4.48 (m, 2H, CH Cp), 4.40 - 4.39 (m, 2H, CH Cp), 4.22 (q, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7.1$ Hz, CH_2), 4.15 (s, 5H, CH Cp'), 1.33 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 167.4 (C=O), 145.7 ($\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 115.1 ($\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 78.8 (Cq Cp), 70.9 (CH Cp), 69.8 (5CH Cp'), 68.8 (CH Cp), 60.4 (CH_2), 14.6 (CH_3).

IR (ATR): 2923, 1700, 1633, 1310, 1199, 807 cm^{-1} .

Ethyl (*S_p*)- α -*t*-butoxycarbonyl-3-ferrocenylpropenoate (*S_p*)-III.39b

Procedure: The general procedure was applied to **III.29c** (6.75 mmol, 1 eq., 2.22 g), triethylphosphonoacetate (12.15 mmol, 1.8 eq., 2.4 mL), sodium hydride (9.45 mmol, 1.4 eq., 379 mg) in toluene (60 mL). **III.39b** was obtained as a red oil (m= 2.21 g, 82 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2).

Rf: 0.46 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.66 (d, 1H, $J_{7-6} = 15.7$ Hz, H7), 6.09 (d, 1H, $J_{6-7} = 15.7$ Hz, H6), 5.86 (bs, 1H, NH), 4.93 (bs, 1H, H3), 4.41 - 4.40 (m, 1H, H1), 4.31 - 4.30 (m, 1H, H2), 4.24 (q, 2H, $J_{9-10} = 7.1$ Hz, H9), 4.14 (s, 5H, CH Cp'), 1.50 (s, 9H, H13), 1.34 (t, 3H, $J_{10-9} = 7.1$ Hz, H10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.3 (C8), 153.4 (C11), 142.4 (C7), 115.4 (C6), 95.8 (C4), 80.6 (C12), 70.7 (5CH Cp'), 70.7 (C5), 67.0 (C1), 65.8 (C3), 62.7 (C2), 60.3 (C9), 28.3 (3C13), 14.4 (C10).

$[\alpha]_D^{20} = +650$ (C= 0.036, CHCl₃).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M]⁺: C₂₀H₂₅NO₄Fe, calculated: 399.1133, found: 399.1125.

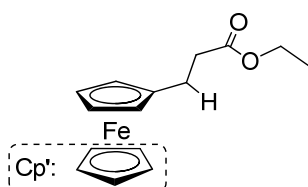
IR (ATR): 1689, 1622, 1366, 1264, 1155, 1037, 734 cm⁻¹.

General procedures for the double bond reduction

Procedure A: α,β -unsaturated carbonyl compounds (1 eq.) was dissolved in dry toluene (4 mL per mmol). To this solution was respectively added Pd/C (5 mol%), NaBH₄ (6 eq.) and acetic acid (3 eq.). The resulting mixture was stirred three hours. The reaction mixture was filtered through celite and diluted with ethyl acetate and water. The organic phase was washed with aqueous saturated NaHCO₃ solution, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the desired product as yellow compound.

Procedure B: α,β -unsaturated carbonyl compounds (1 eq) was dissolved in dry methanol (4 mL per mmol). To this solution was added Pd/C (X mol%) and the resulting mixture was stirred 15 min under hydrogen atmosphere (balloon). The solution was filtered through Celite and a short path of silica gel (100 % AcOEt) to give the desired product as yellow compound.

Ethyl 3-ferrocenylpropanoate III.40a¹⁹⁹



$C_{15}H_{18}O_2Fe$
Mw : 286.15 g.mol⁻¹

Procedure: This product was obtained with the procedure **A** and **B** with the same yield. Ethyl 3-ferrocenylpropanoate was purified by silica gel chromatography (Cyclohexane/AcOEt: 8/2).

A: Reagents: **III.39a** (0.35 mmol, 1 eq., 100 mg), NaBH₄ (2.1 mmol, 6 eq., 80 mg), AcOH (1.05 mmol, 3 eq., 60 μ L), Pd/C (5 %) in toluene (5 mL) (m=97 mg, 97 %).

B: Reagents: **III.39a** (0.38 mmol, 1eq., 109 mg), Pd/C (5 %) in dry methanol (m=108 mg, 98 %).

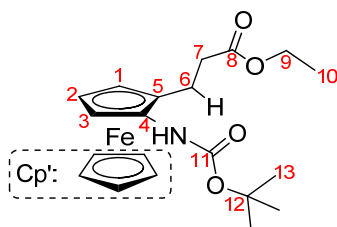
Rf: 0.67 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.14 (q, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂), 4.11 (s, 5H), 4.06 (m, 4H), 2.71 - 2.48 (m, 4H, CH₂), 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.4 (C=O), 87.7 (Cq Cp), 68.7 (5CH Cp'), 68.1 (CH Cp), 67.6 (CH Cp), 60.6 (CH₂), 35.9 (CH₂), 25.1 (CH₂), 14.5 (CH₃).

IR (ATR): 2924, 1731, 1176, 1104, 1039, 1001, 816 cm⁻¹.

Ethyl (*S_p*)- α -*t*-butoxycarbonyl-3-ferrocenylpropanoate (*S_p*)-III.40b



$C_{20}H_{27}NO_4Fe$
Mw : 401.29 g.mol⁻¹

¹⁹⁹ Gnoatto, S.; Dassonville-Klimpt, A.; Da Nascimento, S.; Galéra, P.; Boumediene, K.; Gosmann, G.; Sonnet, P.; Moslemi, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1865-1877.

Procedure: The procedure **B** was applied to **III.39b** (5.54 mmol, 1 eq., 2.21 g), Pd/C (0.14 mmol, 2.5 %, 200 mg) in methanol (25 mL). **III.40b** was isolated as a yellow oil (m= 2 g, 90 %) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 8/2).

Rf: 0.60 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

Rf: 0.71 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.19 (bs, 1H, NH), 4.91 - 4.91 (m, 2H, H1 and H2), 4.63 (bs, 1H, H3), 4.14 (q, 2H, *J*₉₋₁₀ = 7.1 Hz, H9), 4.09 (s, 5H, CH Cp'), 2.76 - 2.45 (m, 4H, H6 and H7), 1.51 (s, 9H, H13), 1.25 (t, 3H, *J*₁₀₋₉ = 7.1 Hz, H10).

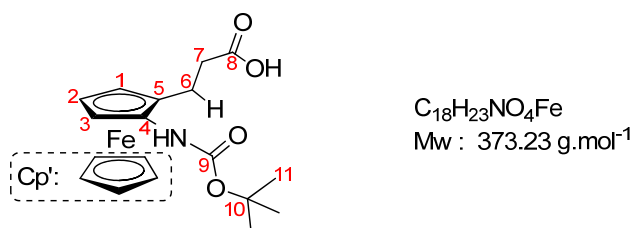
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.6 (C8), 153.9 (C11), 94.2 (C4), 79.8 (C12), 69.7 (5CH Cp'), 68.0 (C5), 64.6 (C1), 63.4 (C2), 61.9 (C3), 60.6 (C9), 35.2 (C7), 28.4 (3C13), 22.4 (C6), 14.3 (C10).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M]⁺: C₂₀H₂₇NO₄Fe, calculated: 401.1289, found: 401.1289.

[α]_D²⁰: -273 (C= 0.048, CHCl₃).

IR (ATR): 1716, 1692, 1365, 1242, 1156, 1104, 1050 cm⁻¹

(S_p)-α-t-butoxycarbonyl-3-ferrocenylpropanoic acid (S_p)-III.41



Procedure: To a ice-cooled solution of **III.40b** (2.67 mmol, 1 eq., 1.07 g) in a mix of ethanol/water (11.5/3.5 mL) was added LiOH (6.68 mmol, 5 eq., 320 mg). After 5 minutes of stirring at 0 °C the reaction was warmed up to room temperature and was stirred for 2 additional hours. The reaction mixture was quenched with water. The product was extracted with water (3 times). Then HCl 3M was added (pH=1) and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 times), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. An orange solid was quantitatively obtained (m= 990 mg), the product was engaged in the next step without further purification.

Rf: 0.28 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

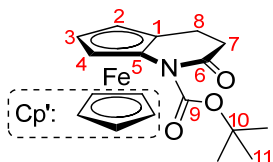
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.88 (bs, 1H, OH), 6.16 (bs, 1H, NH), 4.60 (bs, 1H, H3), 4.15 (s, 5H, CH Cp'), 3.95 (bs, 2H, H1 and H2), 2.80 - 2.56 (m, 4H, H6 and H7), 1.53 (s, 9H, H11).

HRMS (TOF MS Cl^+): $[M]^+$: $C_{18}H_{23}NO_4Fe$, calculated: 373.0976, found: 373.0974.

IR (ATR): 1704, 1391, 1365, 1157 cm^{-1} .

Melting point: 85 °C

(*S_p*)-*N*-*t*-butoxycarbonylferrocenyllactam (*S_p*)-III.44



$C_{18}H_{21}NO_3Fe$
Mw : 355.22 $g \cdot mol^{-1}$

Procedure: To a suspension of **III.41** (2.67 mmol, 1 eq., 1 g) in acetonitrile (21 mL) was added DIEA (13.4 mmol, 5 eq., 2.3 mL). The resulting solution was stirred 15 min at room temperature. Then BOP reagent (3.2 mmol, 1.2 eq., 1.42 g) was added and the reaction mixture was stirred overnight under light protection. Then the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic phase was washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ solution, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give an orange dark oil. **III.44** was isolated as orange solid (m= 610 mg, 67 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 95/5 to 9/1).

Rf: 0.44 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm} , $KMnO_4$).

Rf: 0.71 (cyclohexane/AcOEt: 6/4, revelation: UV_{254nm} , $KMnO_4$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.45 - 4.44 (m, 1H, H4), 4.10 (s, 5H, CH Cp'), 3.96 - 3.94 (m, 1H, H2), 3.89 - 3.88 (m, 1H, H3), 3.05 - 2.96 (m, 1H, H7a), 2.74 - 2.59 (m, 2H, H7b and 8b), 2.51 - 2.44 (m, 1H, H8a), 1.54 (s, 9H).

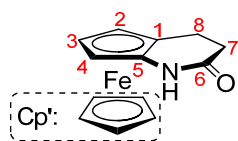
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.9 (C6), 150.8 (C9), 96.8 (C5), 84.1 (C10), 74.5 (C1), 69.9 (5CH Cp'), 63.3 (C2), 63.1 (C3), 59.5 (C4), 34.9 (C7), 28.1 (3C11), 20.5 (C8).

$[\alpha]_D^{20}$: -125 (C= 0.115, $CHCl_3$).

HRMS (ESI): $[M]^+$: $C_{18}H_{21}NO_3Fe$, calculated: 355.0865, found: 355.0856.

IR (ATR): 1709, 1247, 1153, 1129 cm^{-1} .

Melting Point: 62 °C

(S_p)-ferrocenyllactam (S_p)-III.45

C₁₃H₁₃NOFe
Mw : 255.10 g.mol⁻¹

Procedure: To a ice-cooled solution of **III.44** (1.72 mmol, 1 eq., 610 mg) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added dropwise trifluoroacetic acid (6.88 mmol, 4 eq., 527 μL). When the addition is completed, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO₃ solution and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phase was washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. **III.45** was isolated as a yellow solid (m= 402 mg, 92 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2 to 6/4).

Rf: 0.07 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

Rf: 0.11 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.88 (bs, 1H, NH), 4.16 (s, 5H, CH Cp'), 4.10 - 4.09 (m, 1H, H4), 3.98 - 3.97 (m, 1H, H2), 3.91 - 3.90 (m, 1H, H3), 2.98 (ddd, 1H, *J*_{7a-7b} = 16.2 Hz, *J*_{7a-6b} = 12.3 Hz, *J*_{7a-6a} = 7.7 Hz, H7a), 2.70 (ddd, 1H, *J*_{7b-7a} = 16.2 Hz, *J*_{7b-6b} = 5.9 Hz, *J*_{7b-6a} = 2.7 Hz, H7b), 2.66 (ddd, 1H, *J*_{6a-6b} = 15.3 Hz, *J*_{6a-7a} = 7.7 Hz, *J*_{6a-7b} = 2.7 Hz, H6a), 2.35 (ddd, 1H, *J*_{6b-6a} = 15.3 Hz, *J*_{6b-7a} = 12.3 Hz, *J*_{6b-7b} = 5.9 Hz, H6b).

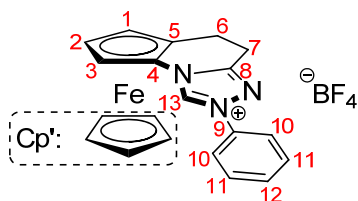
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.1 (C6), 97.0 (C5), 72.5 (C1), 69.8 (5CH Cp'), 62.6 (C2), 62.4 (C3), 56.2 (C4), 32.3 (C7), 20.6 (C8).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₁₃H₁₃NOFe, calculated: 256.0425, found: 256.0419.

[α]_D²⁰: +334 (C= 0.115, CHCl₃).

IR (ATR): 1673, 1629, 1382, 1363, 1259, 1170, 1104, 998, 799, 750, 631 cm⁻¹.

Melting point: 185 °C

Triazolium salt (S_p)-C.IIa

C₂₀H₁₈N₃FeBF₄
Mw= 443.04 g.mol⁻¹

Procedure: Trimethyloxonium tetrafluoroborate (1.18 mmol, 1.2 eq., 175 mg) was added to a solution of lactam **III.45** (0.98 mmol, 1 eq., 250 mg) in dry CH₂Cl₂ (8 mL) and stirred for 24

h at room temperature under argon atmosphere. Freshly distilled phenylhydrazine (1.08 mmol, 1.1 eq., 106 μ L) was added to the reaction mixture and stirred for a further 15 hours at rt under argon atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure on the rotary evaporator then on the vacuum pump. The residue was dissolved in dry methanol (2 mL) and trimethyl orthoformate (14 mL). The resulting red solution was stirred for 20 hours at 80 °C. Then the solvent was removed under reduced pressure. The triazolium salt was isolated as orange solid (319 mg, 73 %) after purification by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Acetone: 98/2 to 80/20).

Rf: 0.40 (CH₂Cl₂/iPrOH: 95/5, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.51 (s, 1H, H13), 7.97 - 7.94 (m, 2H, H10), 7.59 - 7.50 (m, 3H, H11 and 12), 5.41 (bs, 1H, H3), 4.38 - 4.35 (m, 2H, H1 and H2), 4.30 (s, 5H, CH Cp'), 3.59 (ddd, 1H, J_{7a-7b} = 16.6 Hz, J_{7a-6b} = 5.9 Hz, J_{7a-6a} = 2.2 Hz, H7a), 3.40 (ddd, 1H, J_{7b-7a} = 16.6 Hz, J_{7b-6b} = 12.7 Hz, J_{7b-6a} = 7.2 Hz, H7b), 3.00 (ddd, 1H, J_{6a-6b} = 15.7 Hz, J_{6a-7b} = 7.2 Hz, J_{6a-7a} = 2.2 Hz, H6a), 2.76 (ddd, 1H, J_{6b-6a} = 15.7 Hz, J_{6b-7b} = 12.7 Hz, J_{6b-7a} = 5.9 Hz, H6b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 152.0 (C8), 135.5 (C13), 134.9 (C9), 130.9 (C12), 130.4 (C11), 120.6 (C12), 87.0 (C4), 77.0 (C5), 71.3 (5CH Cp'), 66.8 (C2 or C1), 66.1 (C1 or C2), 59.7 (C3), 21.6 (C7), 19.6 (C6).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -151.52 (F-¹⁰B), -151.57 (F-¹¹B),

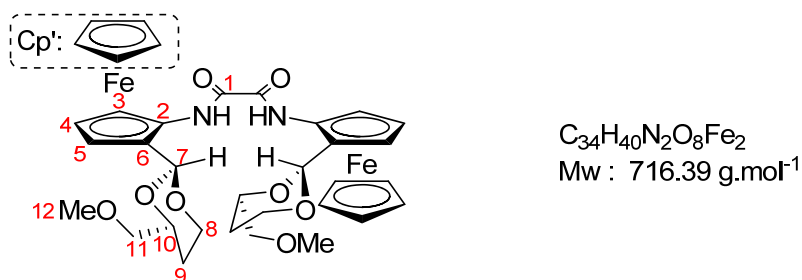
HRMS (TOF MS CI⁺): [M-BF₄]⁺: C₂₀H₁₈N₃Fe, calculated: 356.0850, found: 356.0841.

IR (ATR): 3106, 1595, 1225, 1058, 1021, 770, 692 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: 98 (C= 0.06, CDCl₃).

Melting Point: 128 °C

Oxamide (*S_p*, *S_p*)-III.48



Procedure: to a solution of (2*S*,4*S*,*S_p*)-4-(methoxymethyl)-2-(α -aminoferrocenyl)-1,3-dioxane **III.25** (1.78 mmol, 1 eq. , 590 mg) in dichloromethane was added dropwise pyridine

(5.479 mmol, 3.3 eq, 450 μ L) under argon. The resulting solution was maintained to 20 °C and oxalyle chloride (0.89 mmol, 0.5 eq., 80 μ L) was slowly added over 1 hour. After 60 min the reaction was quenched with water. The product was extracted with CH_2Cl_2 and washed with NaHCO_3 saturated solution. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Oxamide **III.49** was isolated as a red solid (m= 256 mg, 40 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 9/1 to 6/4).

Rf: 0.43 (cyclohexane/AcOEt: 6/4, revelation: $\text{UV}_{254\text{nm}}$, KMnO_4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.80 (s, 2H, NH), 5.57 (s, 2H, H7), 5.30 - 5.29 (m, 2H, H3), 4.30 (ddd, 2H, $J_{8a-9a} = 12.0$ Hz, $J_{8a-9b} = 12.0$ Hz, $J_{8a-8b} = 2.5$ Hz, H8a), 4.23 (s, 10H, CH Cp'), 4.14 - 4.13 (m, 2H, H5), 4.08 - 4.07 (m, 2H, H4), 3.79 (dd, 2H, $J_{11a-11b} = 10.4$ Hz, $J_{11a-10} = 6.5$ Hz, H11a), 3.61 (dd, 2H, $J_{11b-11a} = 10.4$ Hz, $J_{11b-10} = 4.4$ Hz, H11b), 3.53 (s, 6H, H12), 1.95 - 1.84 (m, 2H, H9a), 1.59 - 1.54 (m, 2H, H9b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 157.8 (2C1), 100.3 (2C7), 91.6 (2C2), 76.6 (2C10), 75.9 (2C6), 75.8 (2C11), 70.5 (10CH Cp'), 66.9 (2C8), 64.8 (2C4), 64.2 (2C5), 62.9 (2C3), 59.6 (2C12), 28.2 (2C9).

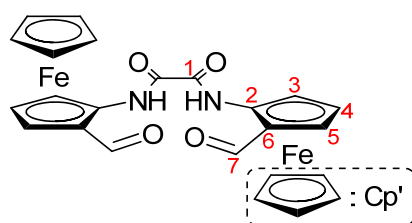
HRMS (ESI): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{Fe}_2$, calculated: 716.1479, found: 716.1468.

$[\alpha]_D^{20}$: -1189 (C= 0.11, CHCl_3).

IR (ATR): 3306, 2873, 1674, 1538, 1132, 1095, 1020, 978, 808 cm^{-1} .

Melting point: 165 °C

Oxamide (S_p, S_p)III.49



$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Fe}_2$
Mw : 512.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Procedure: The bis-ferrocenylacetal **III.48** (0.36 mmol, 1 eq., 256 mg) was dissolved in mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (ratio: 6/1, ~ 1.5 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.08 mmol, 3 eq., 210 mg) was added. The reaction mixture became instantly dark red. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon during 10 hours. The resulting solution was diluted by water and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution, dried over sodium sulfate and concentrated. **III.49** was isolated as an orange/red solid (150 mg, 80 %) after purification by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 9/1 to 6/4).

Rf: 0.43 (cyclohexane/AcOEt: 6/4, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.42 (bs, 2H, NH), 10.16 (s, 2H, H7), 5.87 (bs, 2H, H3), 4.56 (bs, 2H, H5), 4.51 (bs, 2H, H4), 4.32 (s, 10H, CH Cp').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.2 (2C7), 158.0 (2C1), 95.4 (2C2), 71.1 (10CH Cp'), 69.8 (2C4), 68.2 (2C6), 68.0 (2C5), 66.5 (2C3).

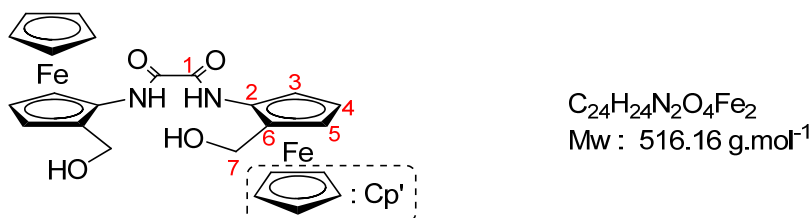
HRMS (ESI): [M+Na]⁺: C₂₄H₂₀N₂O₄Fe₂Na, calculated: 535.0015, found: 535.0007.

[α]_D²⁰: - 2603 (C= 0.0515, CHCl₃).

IR (ATR): 1652, 1528, 1384, 746, 643 cm⁻¹

Melting point: > 400 °C (decomposition)

Oxamide (S_p, S_p)III.50



Procedure: To a suspension of sodium borohydride (0.51 mmol, 3 eq., 20 mg) in ethanol (1 mL) was added a solution of **III.49** (0.17 mmol, 1 eq., 90 mg) in ethanol (1.5 mL) at 0°C. After the complete addition of the aldehyde the resulting mixture was stirred 16 hours at room temperature (20-25 °C). The reaction was quenched by addition of aqueous saturated NaHCO₃ solution (gas evolution was observed). The product was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The product **III.50** was isolated as an orange solid (m= 45 mg, 50 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2 to 6/4).

Rf: 0.24 (cyclohexane/AcOEt: 6/4, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.12 (bs, 1H, NH), 4.79 - 4.78 (m, 2H, H3), 4.55 - 4.43 (m, 4H, H7), 4.22 (s, 10H, CH Cp'), 4.20 - 4.18 (m, 2H, H5), 4.15 - 4.14 (m, 2H, H4), 3.09 - 3.06 (m, 2H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158.5 (2C1), 90.7 (2C2), 81.2 (2C6), 69.9 (10CH Cp'), 66.8 (2C5), 65.4 (2C4), 63.4 (2C3), 59.6 (2C7).

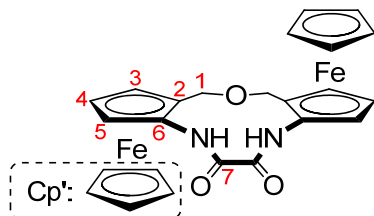
HRMS (TOF MS CI⁺): [M]⁺: C₂₄H₂₄N₂O₄Fe, calculated: 516.0435, found: 516.0430.

[α]_D²⁰: -858 (C= 0.045, CHCl₃).

IR (ATR): 3490, 3306, 2850, 1658, 1537, 1105, 996, 797 cm⁻¹.

Melting point: >400 °C (decomposition)

Oxamide (S_p, S_p)III.52



$C_{24}H_{22}N_2O_3Fe_2$
Mw : 498.15 g.mol⁻¹

Procedure: Diethylaminosulfure trifluoride (0.104 mmol, 2.2 eq, 14 μ L) was added dropwise to a cold (-78 °C) solution of **III.50** (0.047 mmol, 1 eq., 24 mg) in CH_2Cl_2 (3 mL). After stirring for 1 h at -78 °C, anhydrous K_2CO_3 (0.14 mmol, 3 eq., 20 mg) was added in one portion and the mixture was allowed to warm up to rt. The reaction was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ and the biphasic mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. **III.52** was isolated as an orange solid (m=13 mg, 55 %) after purification by silica gel chromatography.

Rf: 0.69 (cyclohexane/AcOEt: 6/4, revelation: UV_{254nm} , $KMnO_4$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.50 (bs, 2H, NH), 4.92 - 4.91 (m, 2H, H5), 4.55 (d, 2H, $J_{1a-1b} = 11.7$ Hz, H1a), 4.17 (d, 2H, $J_{1b-1a} = 11.7$ Hz, H1b), 4.09 - 4.07 (m, 4H, H3 and H4), 4.05 (s, 10H, CH Cp').

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 156.9 (2C7), 91.0 (2C6), 74.2 (2C2), 68.9 (10CH Cp'), 65.6 (C1), 65.3 (C2 or C3), 64.2 (C3 or C2), 63.4 (C5).

$[\alpha]_D^{20} = -932$ (C= 0.048, $CHCl_3$).

Melting point: >400 °C (decomposition).

Chapitre IV - Synthèse de carbènes
N-hétérocycliques chiraux à motif
spirocyclique

IV. Synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques chiraux à motif spirocyclique

Le quatrième chapitre de cette thèse est dédié à la présentation d'une étude préliminaire qui a été développée au sein de notre équipe. Cette étude consiste à valider une méthodologie de synthèse pouvant potentiellement permettre la préparation d'une nouvelle famille de sels de triazolium chiraux possédant un motif cyclopropane. Cette étude préliminaire a été menée en parallèle des travaux effectués sur le squelette ferrocénique et s'intègre dans la thématique de cette thèse.

La première partie de ce chapitre sera consacrée à la présentation des différents objectifs fixés et à la présentation de la stratégie envisagée. Puis nous ferons une brève présentation de la chimie du titane et plus particulièrement de la réaction de cyclopropanation. La troisième partie de ce chapitre sera dédiée à la synthèse de sels de triazolium comportant un motif cyclopropane. Enfin nous ferons la présentation des différentes méthodes permettant l'accès aux substrats sous forme énanti enrichie et nous présenterons les résultats que nous avons obtenus dans ce domaine.

IV.1. Objectifs

IV.1.1. Présentation du sujet

Dans les chapitres précédents, nous avons vu qu'il était possible de préparer des sels de triazolium chiraux à partir de lactames et d'oxazolidinones en suivant une procédure "one pot".

Depuis quelques années, notre équipe a développé une méthode permettant la préparation d'oxazolidinones et de lactames possédant un motif cyclopropane *via* l'utilisation d'une réaction de cyclopropanation de nitriles s'effectuant en présence d'organomagnésiens et de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.²⁰⁰ A l'aide de cette méthodologie, il est possible d'obtenir, en une seule étape, le lactame **IV.3** et l'oxazolidinone **IV.4** (schéma 4.1).

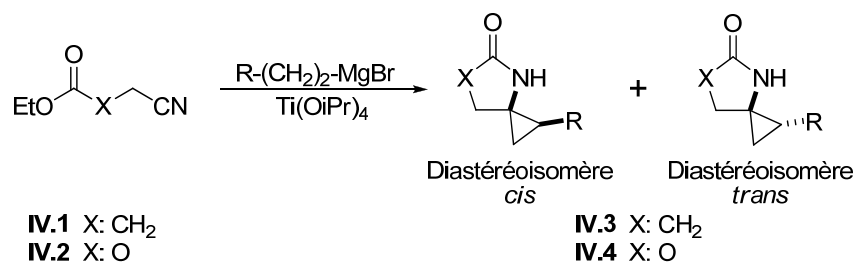


Schéma 4.1: Préparation du lactame **IV.1** et de l'oxazolidinone **IV.2**

²⁰⁰ Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3482-3487.

Les molécules obtenues *via* la réaction de cyclopropanation possèdent une structure spirocyclique très intéressante au niveau structural. Les deux cycles se trouvent dans des plans orthogonaux, par conséquent, l'utilisation de ces composés dans la préparation de sels de triazolium chiraux pourrait apporter une induction asymétrique originale.

A partir du lactame **IV.3** et de l'oxazolidinone **IV.4**, la synthèse des sels de triazolium **IV.5** et **IV.6** est envisageable (**figure 4.1**). Ces molécules constituent des homologues spirocycliques des composés développés par Rovis¹⁵⁴ et Enders¹⁵³. En choisissant une substitution de configuration *cis* sur le motif cyclopropane (N et R en position *cis*), l'encombrement stérique induit par le groupement R peut potentiellement agir comme une sorte de bouclier et ainsi encombrer l'une des faces du CNH. De ce fait, ces composés pourraient induire une bonne énantiosélectivité.

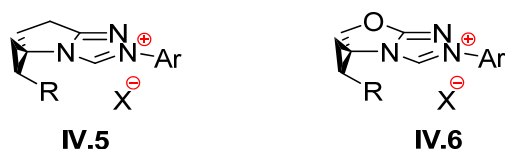


Figure 4.1 : Les sels de triazolium cibles

La préparation de ces structures nécessite l'utilisation des précurseurs spiro lactame et spirooxazolidinone possédant la configuration appropriée (*cis*).

Lors du lancement de ce projet, nous avons choisi de baser notre travail sur les composés **IV.3a** et **IV.4a** comportant un substituant vinyle (**figure 4.2**).

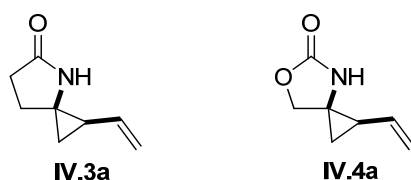


Figure 4.2 : Composé **IV.3a** et **IV.4a**

Ces deux composés (**IV.3a** et **IV.4a**) ont été choisis pour les raisons suivantes:

- En utilisant des conditions opératoires adéquates, ces deux molécules peuvent être obtenues sous la forme d'un seul diastéréoisomère, le diastéréoisomère *cis* étant exclusivement formé lors de la réaction. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'effectuer la séparation des deux diastéréoisomères.

- Les produits obtenus possèdent une chaîne vinylique, par conséquent il est possible d'effectuer de nombreuses réactions de fonctionnalisation sur la double liaison (hydroboration, ozonolyse, réaction de métathèse, ...) (**schéma 4.2**).

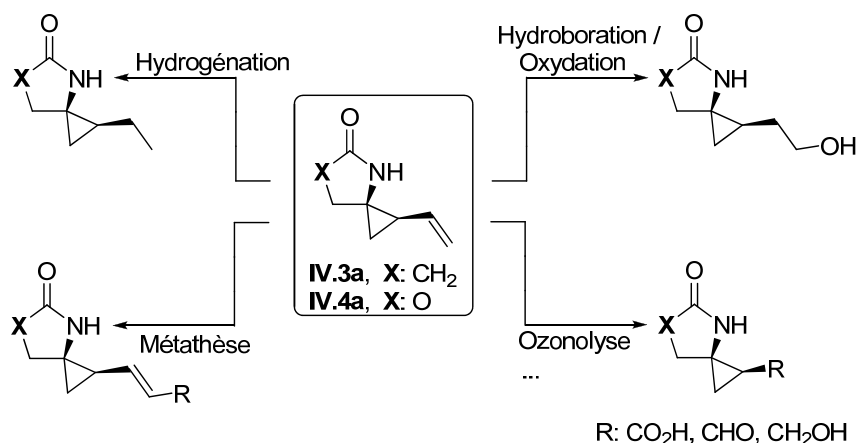


Schéma 4.2 : Réactions envisageables sur les substrats.

IV.1.2. Enjeux et intérêts de cette étude préliminaire

La préparation de carbènes *N*-hétérocycliques possédant un motif spirocyclopropane pose plusieurs interrogations qui devront être levées.

La préparation des sels de triazolium à partir d'un spirolactame ou d'une spirooxazolidinone possédant un motif cyclopropane n'est pas décrite dans la littérature. Il sera de ce fait, nécessaire de déterminer si ce motif cyclopropane est compatible avec les conditions opératoires utilisées lors de la formation de sels de triazolium.

Il est indispensable de préparer les différents sels de triazolium chiraux sous forme optiquement pure. Par conséquent une méthode d'obtention des substrats sous forme énantiométrique doit être utilisée.

Il est à noter que la préparation des produits **IV.3a** et **IV.4a**, sous forme optiquement pure, sera également utile dans le cadre d'une autre thématique développée au sein de notre équipe. Celle-ci a pour objectif de développer des analogues fonctionnalisés de l'acide aminocyclopropanecarboxylique (ACC, **figure 4.3**), un acide aminé non-protéinogénique naturel^{201,202} précurseur de l'éthylène dans les plantes.

Les analogues de l'ACC ont fait l'objet de nombreuses études,²⁰³ certains d'entre eux se sont révélés être des molécules biologiquement actives ou des intermédiaires de choix pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

²⁰¹ Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J Chem Soc Trans* **1922**, 121, 1177-1198.

²⁰² Vähätalo, M-L.; Virtanen, A. I. *Acta. Chem. Scand.* **1957**, 11,741-743.

²⁰³ Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4493-4537.



Figure 4.3 : L'Acide aminocyclopropanecarboxylique ACC et l'homologue IV.7

La synthèse du composé IV.6 (figure 4.3) sous forme diastéréopure a notamment été publiée en 2010 par notre équipe.²⁰⁴ Dans le cadre de notre projet, la préparation des analogues de l'ACC IV.7 et IV.8 sous forme énanti enrichie pourrait être envisageable (schéma 4.3).

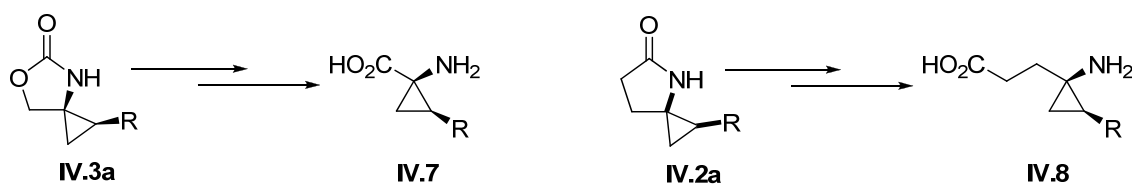


Schéma 4.3 : Préparation des analogues optiquement purs de l'ACC

Comme il n'existe aucun modèle ni règle permettant de déterminer la stabilité de nos molécules face aux conditions utilisées pour la synthèse des sels de triazolium, ce point devra être vérifié expérimentalement dès le début de ce projet par la préparation des sels de triazolium sur les composés racémiques modèles.

Dans l'optique d'obtenir des molécules utilisables en catalyse asymétrique, il est évidemment nécessaire de trouver une voie d'accès permettant de les obtenir avec la meilleure pureté énantiomérique possible. Actuellement seule une synthèse diastéréosélective a été décrite dans la littérature, par conséquent il sera important de développer une voie asymétrique.

IV.2. La réaction de cyclopropanation au titane

Avant d'effectuer la présentation des conditions opératoires permettant d'accéder aux produits IV.3 et IV.4, il nous a semblé utile d'effectuer une rapide présentation de la chimie du titane et notamment de la réaction de cyclopropanation catalysée au titane en mettant l'accent sur les versions asymétriques.

IV.2.1. Généralités

IV.2.1.1. Le Titane

Le Titane, découvert en 1791 par William Gregor, est un métal léger et très résistant notamment face à la corrosion. Ce métal est présent dans de nombreux minerais dont le rutile

²⁰⁴ Pearson-Long, M. S. M.; Beauseigneur, A.; Karoyan, P.; Szymoniak, J.; Bertus, P. *Synthesis* **2010**, 3410-3414.

(TiO₂) et l'ilménite (FeTiO₃). Le titane est un élément appartenant au groupe IV de la classification périodique des éléments. Comme la plupart des métaux des groupes III, IV et V, il est considéré comme un élément pauvre en électrons. Il a pour configuration électronique [Ar] 3d² 4s² et possède trois degrés d'oxydation stables : les degrés (II), (III) et (IV).

IV.2.1.2. Les complexes oléfiniques de Titane

Un complexe oléfinique peut s'établir entre un métal de transition et un alcène grâce aux interactions électroniques mises en jeu. Ces interactions peuvent être représentées par le modèle de Dewar-Chatt-Ducanson (**figure 4.4**).²⁰⁵

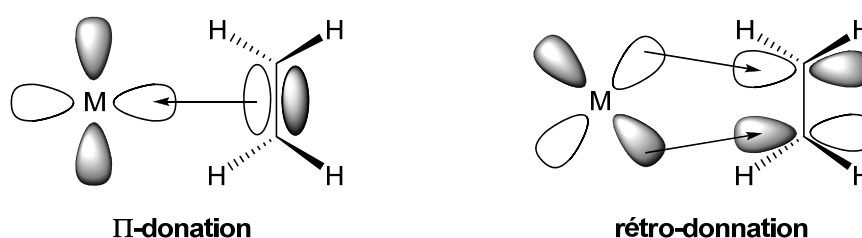


Figure 4.4 : Transferts électroniques entre un métal et un alcène selon Dewar-Chatt-Ducanson

La liaison métal-alcène existe grâce à l'établissement de deux transferts d'électrons :

- de l'orbitale π de l'alcène vers une orbitale d vacante du métal (π -donation) \rightarrow liaison σ .
- d'une orbitale d occupée haute en énergie du métal vers les orbitales antiliantes π^* de l'alcène (rétro-donation) \rightarrow liaison π en retour.

La rétro-donation implique un allongement de la liaison C=C et une perte de planéarité de l'éthylène (hybridation des carbones de sp^2 à sp^3). Dans le cas des complexes oléfiniques de titane (II), la rétro-donation du métal vers l'alcène est très importante. Par conséquent, ces complexes peuvent être assimilés à la fois comme des complexes π -alcènes **A** et comme des métallacycles **B** (**figure 4.5**).

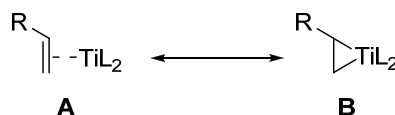


Figure 4.5 : Représentation des complexes oléfiniques de titane

Selon la structure considérée, le titane ne possède pas le même degré d'oxydation (2 pour la forme **A** et 4 pour la forme **B**). Dans le but de déterminer la structure des complexes

²⁰⁵ Bochmann, M. *Organometallics 2: Complexes with Transition Metal–Carbon π -Bonds*; Davies, S. G.; Compton, R. G.; Evans, J.; Gladden, L. F. Ed.; Oxford University Press: New York, 1994; pp 9-11.

oléfiniques de titane, l'équipe de Bercaw a isolé et caractérisé en 1983 le complexe $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_4)$ par diffraction des rayons X.²⁰⁶ A l'aide de la géométrie du complexe obtenue, Bercaw a situé le complexe entre un métallacyclopropane et un complexe π -alcène, et confirma de ce fait la forte retro-donation du métal.

Une analogie est régulièrement faite entre le complexe obtenu par Bercaw et les complexes oléfiniques de type $(\text{RO})_2\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_4)$. Les complexes du type $(\text{RO})_2\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_4)$ n'ayant jamais pu être isolés, cette analogie est communément acceptée, cependant elle n'a jamais été prouvée. Par conséquent ces complexes peuvent être représentés sous les deux formes limites.

Ces complexes sont généralement formés par l'enchaînement de deux réactions de transmétallation effectuées à l'aide d'un réactif de grignard sur un complexe de titane de type $\text{Ti}(\text{OR})_4$ suivies d'une étape de β -fragmentation spontanée (**schéma 4.4**). La réaction de β -fragmentation nécessite la présence d'un hydrogène en β du titane sur un des groupements alkyles.

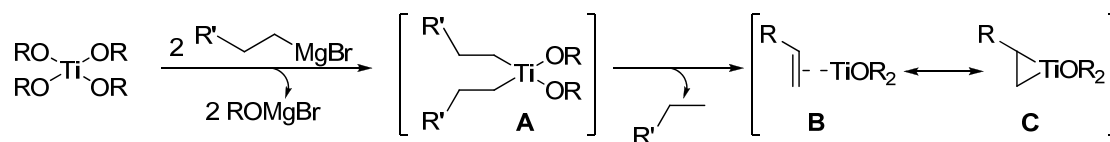


Schéma 4.4 : Formation des complexes oléfiniques de titane

IV.2.1.3. Réactivité des complexes oléfiniques de titane

Les complexes oléfiniques peuvent réagir de deux façons différentes avec les molécules comportant une insaturation, chacune correspondant à l'une des deux natures du complexe de titane (**schéma 4.5**).

- une insertion 1,2 dans le cyclopropane (**réaction 1**).
- un échange de ligand dans le but de former un autre complexe π -alcène (**réaction 2**).

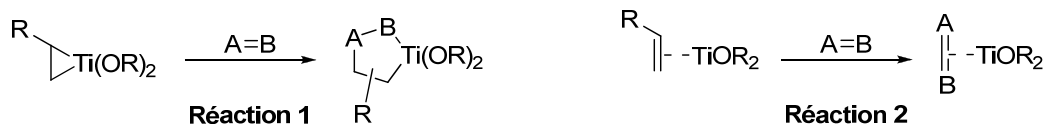


Schéma 4.5 : Réactivité des complexes oléfiniques de titane avec les composés insaturés

Les complexes oléfiniques de titane ont été particulièrement utilisés dans les réactions de cyclopropanation, et nous décrirons les trois principales méthodes de synthèse de cyclopropanols et cyclopropylamines.

²⁰⁶ Cohen, S. A.; Auburn, P. R.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1136-1143.

IV.2.2. Réaction de cyclopropanation sur les esters

IV.2.2.1. Version racémique

En 1989, l'équipe de Kulinkovich fut la première à proposer l'existence d'un complexe oléfinique de titane dans la réaction de cyclopropanation.²⁰⁷ Kulinkovich a notamment observé que les esters pouvaient être transformés en cyclopropanols en présence de ce complexe (**schéma 4.6**).

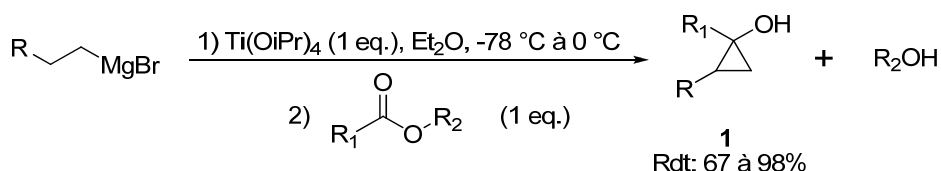


Schéma 4.6 : Synthèse de cyclopropanols

L'utilisation de ces conditions opératoires a permis l'obtention de cyclopropanols avec de bons rendements. De façon intéressante, l'utilisation de réactifs de Grignard possédant une chaîne alkyle constituée de plus de deux atomes de carbone permet l'obtention de cyclopropanols 1,2-disubstitués.²⁰⁸ Le mécanisme de la réaction peut être illustré par le schéma 4.7.

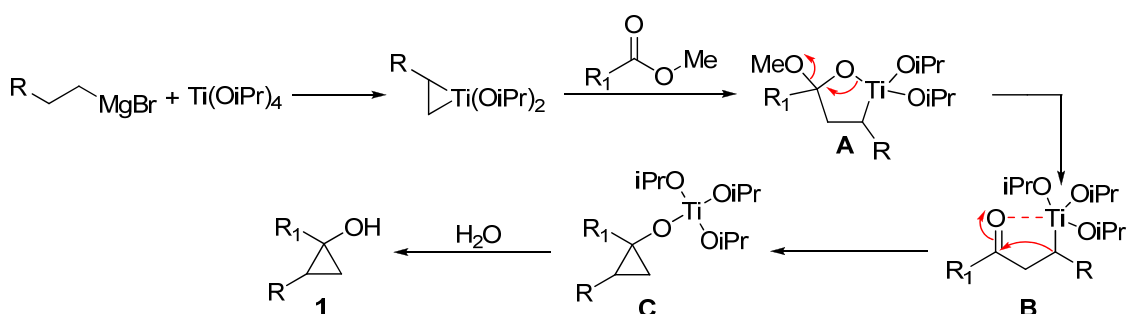


Schéma 4.7 : Mécanisme réactionnel de la réaction de cyclopropanation d'esters

En présence du complexe oléfinique de titane, l'ester va s'insérer dans le complexe et former l'oxatitanacyclopentane **A**. Cet intermédiaire va subir l'élimination d'un alcoolate permettant l'obtention de la cétone métallée **B**. Le carbone nucléophile lié à l'atome de titane va s'ajouter sur le groupement carbonyle, permettant ainsi l'obtention du motif cyclopropane. L'hydrolyse de l'intermédiaire **C** conduit à la formation du cyclopropanol **1**.

²⁰⁷ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1989**, *25*, 2027-2028.

²⁰⁸ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Savchenko, A. I.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1991**, *27*, 250-253.

Il est également intéressant de noter que la réaction peut s'effectuer avec une quantité catalytique de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (schéma 4.8).²⁰⁹

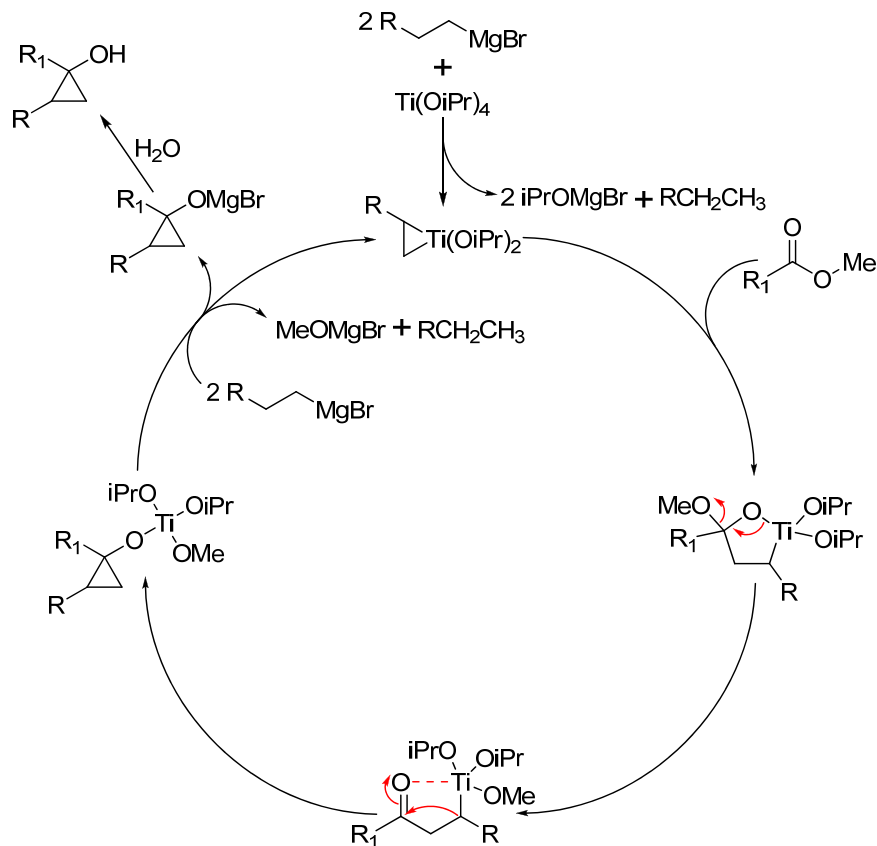


Schéma 4.8 : Cycle catalytique proposé par Kulinkovich

IV.2.2.2. Version asymétrique

En 1994, l'équipe de Corey fut la première à décrire une variante de la réaction de cyclopropanation des esters par catalyse asymétrique.²¹⁰ Dans le but d'effectuer cette réaction de manière asymétrique, l'utilisation d'un complexe de titane chiral dérivé du Taddol a été décrite (figure 4.6).

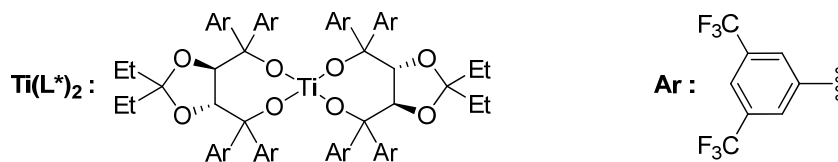


Figure 4.6 : Complexe de titane chiral étudié par Corey

²⁰⁹ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A. *Synthesis* **1991**, 234-236.

²¹⁰ Corey, E. J.; Achyuta Rao, S.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345-9346.

L'utilisation du Taddol comme ligand chiral fait suite aux travaux effectués par l'équipe de Seebach dans le domaine des complexes de titane chiraux.²¹¹ L'utilisation de ce catalyseur a permis l'obtention du cyclopropanol **2** avec un bon rendement (65 à 72 %) et une énantiosélectivité allant de 70 à 78 % (schéma 4.9).

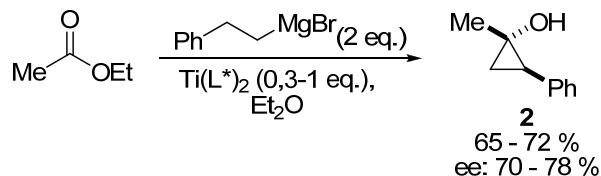


Schéma 4.9 : Synthèse du 1-méthyl-2-phényl-cyclopropanol

Curieusement, après cette étude préliminaire très intéressante, aucun autre article sur la synthèse asymétrique de cyclopropanols n'a été reporté par l'équipe de Corey dans la littérature. Ceci est particulièrement étonnant, puisque les limites et les différentes possibilités de cette réaction n'ont pas été explorées.

IV.2.3. Réaction de cyclopropanation sur les amides

IV.2.3.1. Version racémique

En 1996, de Meijere a utilisé des conditions similaires à celles développées par Kulinkovich pour la transformation d'amides tertiaires en cyclopropylamines **3** (schéma 4.10).²¹²

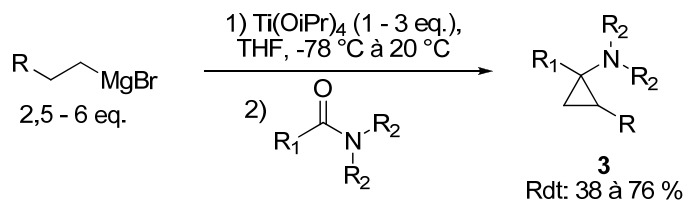


Schéma 4.10 : Synthèse de cyclopropylamines tertiaires

Dans le THF, les différentes cyclopropylamines tertiaires sont obtenues avec des rendements variables (38 à 76 %). En raison de l'encombrement stérique des amides, la quantité de Ti(OiPr)_4 et de réactif de grignard doit être modulée dans le but d'obtenir des rendements convenables. La réaction de cyclopropanation au titane s'effectue sur les amides en suivant un mécanisme réactionnel présenté sur le schéma 4.11 .

²¹¹ a) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 99-101; b) Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.; Petter, W. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2171-2209.

²¹² Chaplinski, V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 413-414.

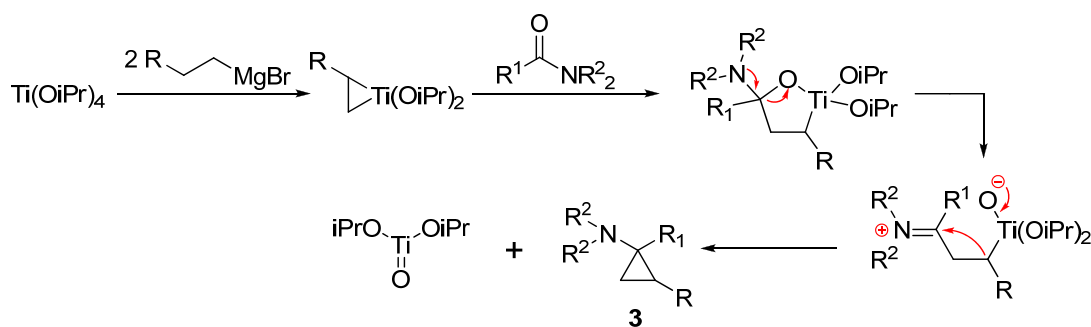


Schéma 4.11 : Mécanisme de cyclopropanation des amides

Du fait de la formation d'oxyde de titane, la réaction n'est pas catalytique en complexe de titane. Cependant de Meijere décrit quelques années plus tard la possibilité d'effectuer la réaction avec une quantité catalytique de titane en présence de chlorure de triméthylsilyle.²¹³

IV.2.3.2. Version asymétrique

De Meijere a présenté en 2004, ses premiers travaux concernant la cyclopropanation asymétrique d'amides tertiaires.^{214,215} La réaction de cyclopropanation des amides en cyclopropylamines tertiaires est une réaction particulièrement difficile à transposer en version asymétrique, par conséquent le développement s'est effectué en deux temps:

- Afin de faciliter la mise au point de la réaction, l'équipe de de Meijere a commencé par utiliser une quantité stœchiométrique de complexe chiral de titane en utilisant une réaction modèle (**schéma 4.12**). Le bromure d'héxylmagnésium a été utilisé comme réactif de grignard de référence.

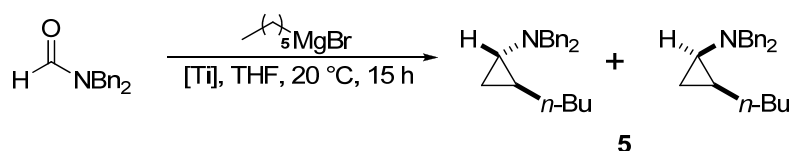


Schéma 4.12 : Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'amides asymétrique

Différents complexes de titane, préparés à partir de différentes familles de ligands (sulfonamides, binol), ont été évalués lors de cette étude. Cependant, seuls les ligands chiraux dérivés du Taddol ont permis l'obtention de résultats intéressants (**figure 4.7**).

²¹³ de Meijere, A.; Winsel, H.; Stecker, B. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 14-19.

²¹⁴ de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Savchenko, A. I. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2033-2055

²¹⁵ De Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; Stecker, B.; Gazizova, V.; Savchenko, A. I.; Boese, R.; Schill, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13862-13875.

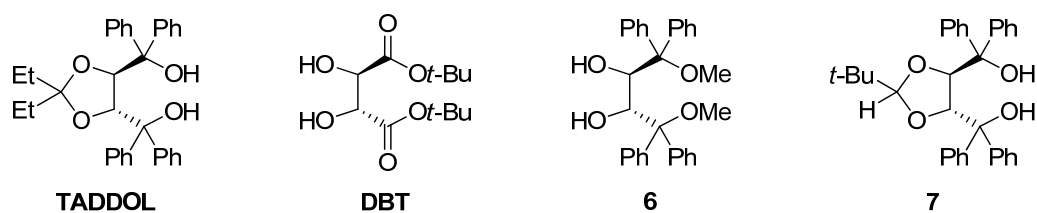


Figure 4.7 : Ligands chiraux utilisés lors de la réaction de cyclopropanation d'amides asymétrique

L'optimisation des conditions opératoires a été effectuée à partir du Taddol et divers paramètres ont été étudiés (**schéma 4.12, tableau 4.1**):

| Entrée | Ligand | Complexe | rd | $ee_{dia\ minor.}$ (%) | $ee_{dia\ major.}$ (%) | Rdt 5 (%) |
|--------|------------|-------------------------------|---------|------------------------|------------------------|------------------|
| 1 | Taddol | [Ti]: L-Ti(OiPr) ₂ | 2 : 1 | 41 | 35 | 59 |
| 2 | Taddol | [Ti]: L ₂ Ti | 5 : 1 | 66 | 42 | 66 |
| 3 | DBT | [Ti]: L ₂ Ti | 2,9 : 1 | 70 | 59 | 41 |
| 4 | 6 | [Ti]: L ₂ Ti | 2,5 : 1 | 55 | 50 | 45 |
| 5 | 7 | [Ti]: L ₂ Ti | 3 : 1 | 84 | 77 | 47 |

Tableau 4.1 : Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'amides asymétrique

Le complexe constitué de deux ligands Taddol (L₂Ti) s'est avérée beaucoup plus performante que le complexe de type L-Ti(OiPr)₂ (entrées **1** et **2**, **tableau 4.1**). Suite à cette observation, seuls les ligands de type L₂Ti ont été étudiés. Il est intéressant de noter que le diastéréoisomère formé minoritairement possède un meilleur excès énantiomérique que celui formé majoritairement.

Différents analogues du Taddol ont été utilisés par l'équipe de de Meijere (modification du groupement aryle, modification du groupement acétal, ...). Les ligands **DBT** et **6** ont permis d'observer une amélioration sensible de l'énantiosélectivité du diastéréoisomère formé majoritairement (entrées **3** et **4**).

Cependant une amélioration assez marquée des résultats a été observée lorsque la substitution du groupement acétal a été modifiée (entrée **5**). Les meilleurs résultats ont été obtenus lors de l'utilisation du ligand **7** (Rdt: 47 %, ee : 77 et 84 %).

• Ensuite, l'équipe de de Meijere a proposé une version catalytique de cette réaction. Cette version a été rendue possible grâce à l'ajout d'un équivalent de chlorure de triméthylsilyle dans le milieu réactionnel. Ce réactif a pour rôle de recycler le complexe de titane.²¹⁵

Dans ces conditions, l'utilisation d'une quantité catalytique de complexe de titane a permis l'obtention de la cyclopropylamine tertiaire (**schéma 4.13**).

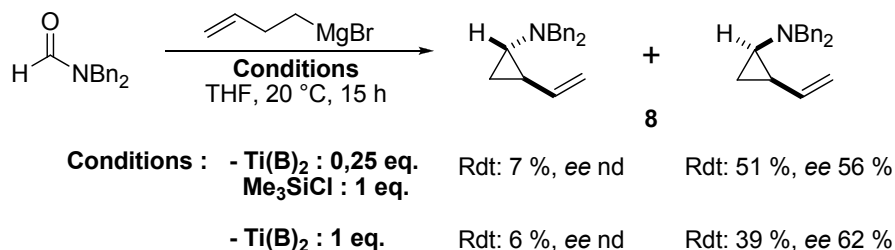


Schéma 4.13 : Réaction de cyclopropanation asymétriques d'amides (catalytique en titane)

La version asymétrique a été réalisée en présence du bromure de but-3-énylmagnésium et a permis de préparer la cyclopropylamine **8** avec un rendement très satisfaisant et un excès énantiomérique intéressant.

IV.2.4. Réaction de cyclopropanation sur les nitriles

L'application des conditions décrites par Kulinkovich sur les nitriles conduit à la formation majoritaire de la cétone **10**, la cyclopropylamine **9** étant obtenue avec de faibles rendements (**schéma 4.14**).

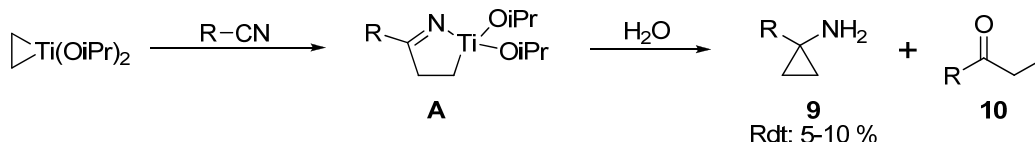


Schéma 4.14 : Réaction de cyclopropanation de nitriles dans les conditions de Kulinkovich

L'intermédiaire **A** formé par l'insertion de la fonction nitrile dans le complexe oléfinique de titane ne subit pas spontanément de contraction de cycle, et reste stable jusqu'à l'hydrolyse du milieu réactionnel conduisant à la formation de la cétone.

L'équipe de Szymoniak et Bertus a observé que l'addition d'un acide de Lewis dans le milieu réactionnel permettait de favoriser la formation du cyclopropane, probablement par activation de la liaison C=N (**schéma 4.15**).²¹⁶

²¹⁶ Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792-1793.

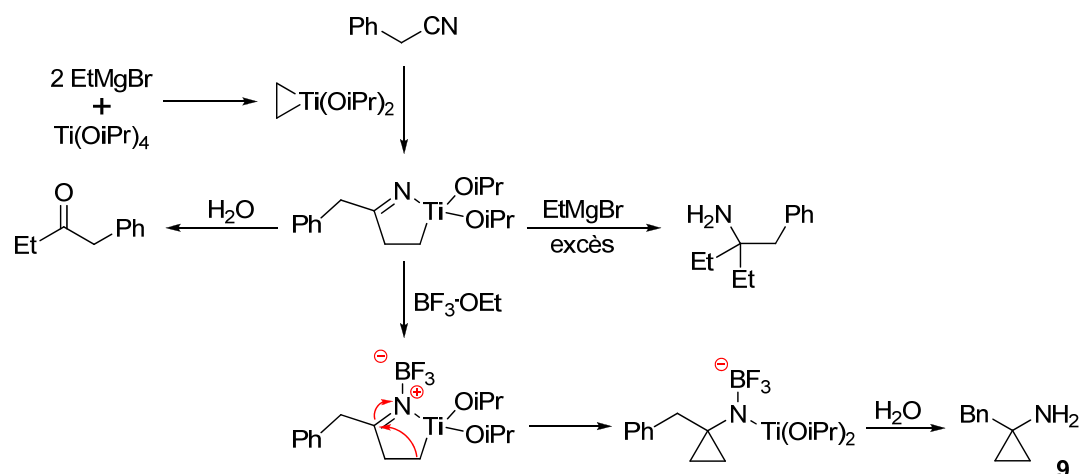


Schéma 4.15 : Réaction de cyclopropanation de nitriles en présence d'acide de Lewis.

L'utilisation de deux équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a permis la synthèse de différentes familles de cyclopropylamines **9** avec des rendements très intéressants.^{216,217} Comme pour la réaction utilisant les amides, cette réaction n'est pas catalytique en complexe de titane.

IV.2.5. Réaction de cyclopropanation sur les β -cyanoesters

IV.2.5.1. Version racémique

En 2005, l'équipe de Bertus et Szymoniak a appliqué la réaction de cyclopropanation sur des β -cyanoesters.²⁰⁰ Cette famille de composés possède deux fonctions pouvant potentiellement réagir avec un complexe oléfinique de titane : la fonction nitrile et la fonction ester. Cette étude a montré que la réaction s'effectue dans un premier temps sur la fonction nitrile puis sur la fonction ester. Le mécanisme réactionnel de la cyclopropanation des cyanoesters peut être illustré par le schéma 4.16

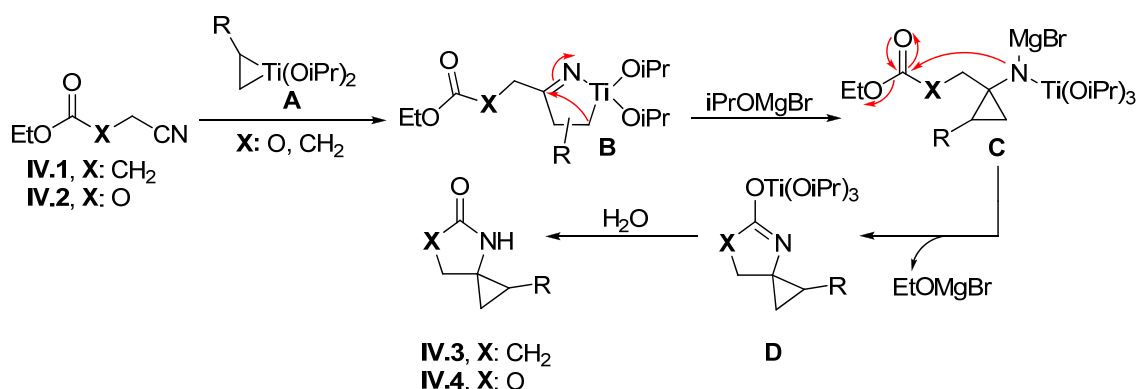


Schéma 4.16 : Mécanisme réactionnel de la réaction de cyclopropanation sur les β -cyanoesters

²¹⁷ Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7133-7136.

Le titanacyclopropane **A**, formé *in situ* réagit sélectivement avec la fonction nitrile du cyanoester permettant la formation de l'azatitanacycle **B**. Une contraction de cycle s'effectue sur cet intermédiaire qui évolue en cyclopropylamine métallée **C**. L'azote nucléophile lié à l'atome de titane va s'additionner sur le groupement carbonyle, permettant ainsi l'obtention du bicyclic **D**. Le spirolactame et la spirooxazolidinone sont obtenus après hydrolyse du milieu réactionnel. Cette réaction peut même être effectuée avec une quantité catalytique de titane sans perte de rendement.

IV.2.5.2. Version asymétrique

La réaction de cyclopropanation asymétrique de nitriles a été amorcée dans le cadre de la thèse de doctorat de Christophe Laroche.²¹⁸ Cette étude préliminaire a été effectuée sur le cyanopropanoate d'éthyle **IV.1a**. Cette réaction possède l'avantage d'être déjà décrite en version catalytique en titane.²⁰⁰

Lors de cette étude, différents complexes de titane TiL_2 , dérivé du TADDOL ont été utilisés en quantité catalytique (0,2 eq.). Les résultats obtenus sont présentés sur le **schéma 4.17**.

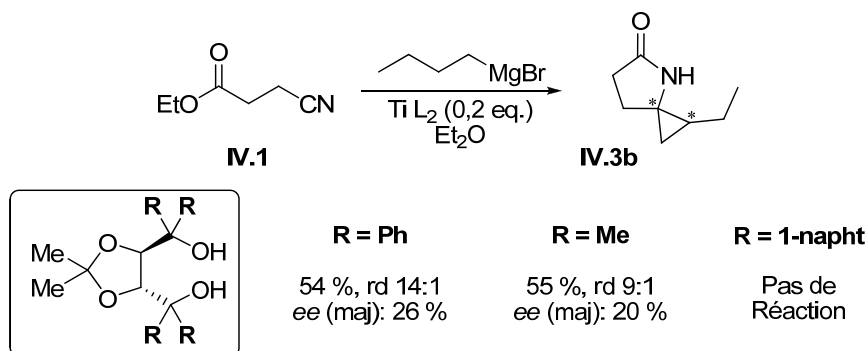


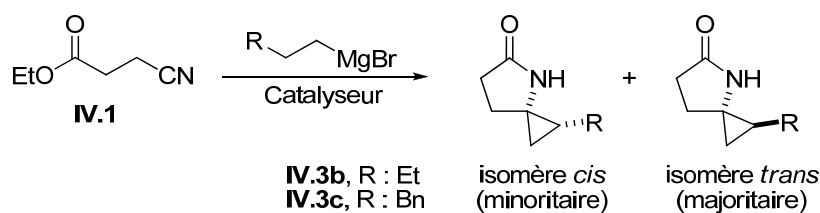
Schéma 4.17 : Réaction de cyclopropanation asymétrique sur les cyanoesters

Les résultats préliminaires ont permis d'observer un certain degré d'énantiosélectivité de la réaction. Suite à ces résultats intéressants, les travaux initiés par Christophe Laroche ont été poursuivis dans le cadre de la thèse de doctorat de Paul Setzer.²¹⁹

Lors de cette étude, destinée à être plus complète, deux organomagnésiens ont été choisis : le bromure de *n*-butylmagnésium et le bromure de 3-phénylpropylmagnésium (**tableau 4.2**).

²¹⁸ Laroche, C., Développements de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines; thèse de l'université de Reims, **2006**.

²¹⁹ Setzer, P., Complexes oléfiniques de titane : synthèse asymétrique et applications; thèse de l'université du Maine, **2012**.



| Entrée | Catalyseur | R | <i>rd</i> | <i>ee</i> dia mino. (%) | <i>ee</i> dia maj. (%) | Rdt (%) |
|--------|-----------------------------------|----|-----------|-------------------------|------------------------|---------|
| 1 | Ti(OiPr) ₄ | Et | 4,3 : 1 | --- | --- | 64 |
| 2 | | Bn | 8,5 : 1 | --- | --- | 53 |
| 3 | Ti(TADDOL) ₂ | Et | 7,3 : 1 | 37 | 24 | 29 |
| 4 | | Bn | 5,3 : 1 | 34 | 23 | nd |
| 5 | Ti(OiPr) ₄ + | Et | 5,9 : 1 | 40 | 29 | 53 |
| 6 | TADDOL | Bn | 9 : 1 | 48 | 26 | nd |
| 7 | Me-Ti(OiPr) ₃ + TADDOL | Et | 5,9 : 1 | 39 | 27 | 64 |
| 8 | | Bn | 9,5 : 1 | 42 | 25 | nd |

Tableau 4.2 : Optimisation des conditions opératoires (complexes utilisés)

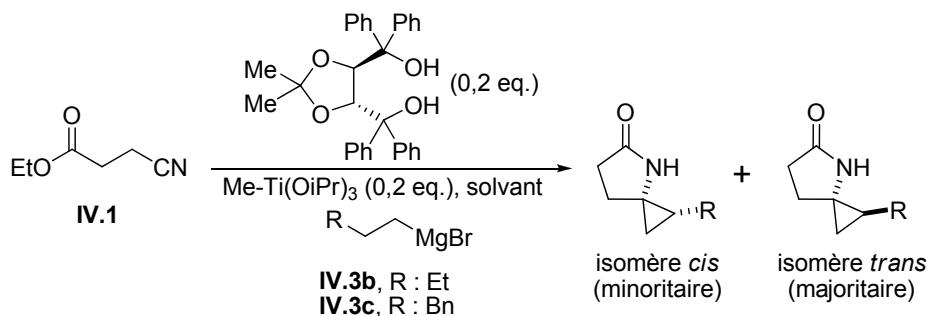
De façon à déterminer l'influence des catalyseurs chiraux utilisées, les deux réactions ont été préalablement effectuées en l'absence de ligand chiral pour servir de référence (entrées **1** et **2**, **tableau 4.2**).

La comparaison de l'activité catalytique entre les complexes TiL₂ et L-Ti(OiPr)₂ a été effectuée en premier lieu (entrées **3** à **6**). De façon surprenante, le complexe de type "monoTADDOLate" s'est révélé être plus performant que le complexe de type "bisTADDOLate". Les rendements, les excès diastéréomériques et les excès énantiomériques obtenus sont plus intéressants.

Dans un dernier temps, une méthode alternative de préparation du "monoTADDOLate" de titane a été évaluée (entrées **7** et **8**). En utilisant le Me-Ti(OiPr)₃, la formation du complexe de titane s'effectue de manière plus efficace et on peut constater que les conditions de formation du complexe ont peu d'influence sur l'efficacité de la réaction. On peut cependant observer une légère augmentation du rendement lorsque le complexe est préparé à partir de Me-Ti(OiPr)₃.

Il est également intéressant de noter que l'excès énantiomérique du diastéréoisomère minoritaire est supérieur à celui du majoritaire.

Suite à ces résultats, l'influence du solvant utilisé pour la réaction de cyclopropanation a été étudiée. Lors de l'expérimentation le complexe de titane a été formé à partir de Me-Ti(OiPr)₃ et du TADDOL (**tableau 4.3**).



| Entrée | Solvant | R | <i>rd</i> | <i>ee</i> dia mino (%) | <i>ee</i> dia maj (%) | Rdt (%) |
|--------|-------------------|----|-----------|------------------------|-----------------------|---------|
| 1 | Et ₂ O | Et | 5,9 : 1 | 39 | 27 | 64 |
| 2 | Et ₂ O | Bn | 9,5 : 1 | 42 | 25 | nd |
| 3 | THF | Et | -- | < 5 | < 5 | < 10 |
| 4 | THF | Bn | 2,1 : 1 | 9 | 19 | nd |
| 5 | Toluène | Et | 5,6 : 1 | 42 | 27 | 50 |
| 6 | Toluène | Bn | 8,5 : 1 | 41 | 26 | nd |

Tableau 4.3 : Influence des solvants utilisés lors de la réaction de titanacyclopropanation asymétrique

Le THF a dans un premier temps été envisagé pour remplacer le diéthyléther (entrée **3** et **4**, **tableau 4.3**). Cependant, dans ce solvant, des résultats très décevants ont été obtenus. Le THF semble perturber le fonctionnement de la réaction et n'est donc pas un solvant viable pour ce type de réaction. En revanche, en utilisant le toluène comme solvant, des résultats similaires à ceux obtenus avec le diéthyléther ont été observés (entrée **5** et **6**).

L'optimisation des conditions a été poursuivie dans l'éther diéthylique et différents paramètres ont été étudiés:

- Le ratio TADDOL/Me-Ti(OiPr)₃ a été évalué.
- Différents analogues du TADDOL ont été testés dans les conditions optimales (modification des groupements **R**₁, **R**₂ et **R**₃ (**figure 4.8**)).
- Le Binol a été utilisé en lieu et place du TADDOL.

Cependant toutes ces modifications n'ont pas permis d'améliorer les résultats précédemment obtenus.

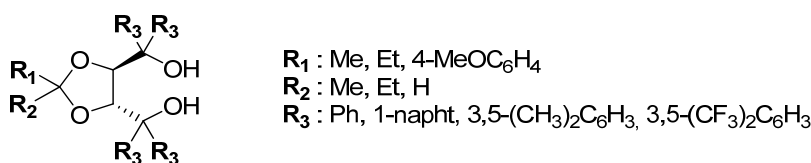


Figure 4.8 : Modification structurale du TADDOL

Les valeurs des excès énantiomériques obtenus avec le TADDOL restent modestes, et aucune modification de structure n'a permis de les améliorer. Les résultats obtenus dans ce domaine, bien que très intéressants sont insuffisants pour être utilisés dans le cadre de ce projet. Par conséquent il est nécessaire de trouver une méthode plus facile à mettre au point.

IV.3. Préparation des substrats sous forme énanti enrichie

Diverses méthodes permettraient d'accéder à des lactames et des oxazolidinones sous forme énanti enrichie:

- La première méthode, qui est certainement la plus élégante, consiste à préparer ces molécules par catalyse asymétrique. Cependant, comme nous l'avons précédemment présenté, cette méthode n'est actuellement pas au point et nécessite d'être préalablement optimisée.

- La deuxième méthode consiste à effectuer un dédoublement du mélange racémique. Cette voie, plus simple à mettre en place a été envisagée dans le cadre de ce projet. Les principales méthodes permettant le dédoublement de ce type de molécules ont donc été développées dans cette partie.

IV.3.1. Méthodes de dédoublement de lactames et d'oxazolidinones racémiques

Le dédoublement du mélange racémique représente une des voies privilégiées pour la préparation de lactames et d'oxazolidinones énanti enrichis. De part leur structure, les deux énantiomères sont principalement séparés *via* la formation de dérivés *N*-acyles. La présentation des différentes méthodes qui sera effectuée dans les prochains paragraphes ne constitue pas une liste exhaustive de toutes les méthodes existantes.

IV.3.1.1. Dédoublement cinétique catalytique

Cette méthode de dédoublement consiste à effectuer une transformation chimique d'un mélange d'énantiomères durant laquelle l'un des deux énantiomères ne réagit pas à la même vitesse avec un réactif ou catalyseur chiral. Par conséquent l'un des deux énantiomères est formé préférentiellement lors de cette transformation.

IV.3.1.1.1. Utilisation d'enzymes

Ce type de méthode, généralement basée sur l'utilisation d'enzymes, a permis l'obtention de très bon résultats sur les alcools²²⁰ et les amines²²¹ racémiques par transfert d'acyles. Cependant, à notre connaissance aucun dédoublement enzymatique de lactame ou d'oxazolidinone n'a été décrit dans la littérature.

IV.3.1.1.2. Utilisation de catalyseurs non-enzymatiques

Dans le but de trouver des méthodes plus universelles, des catalyseurs non-enzymatiques ont été développés ces dernières années permettant la *O*-acylation d'alcools.²²² Cependant, au contraire des alcools, très peu d'exemples de dédoublement cinétiques catalytiques par *N*-acylation de lactames ou d'oxazolidinones ont été décrits.²²³

• Exemple d'application sur les oxazolidinones

En 2006, l'équipe de Birman fut la première à décrire cette catégorie de réaction de dédoublement sur les oxazolidinones.²²⁴ Dans cette étude, Birman présente le dédoublement d'oxazolidinones α -aryliques par réaction de *N*-acylation. L'utilisation de trois bases chirales aromatiques de type amidine a été envisagée dans le but de créer des interactions de type " π -stacking" entre le substrat et le catalyseur (**figure 4.9**).

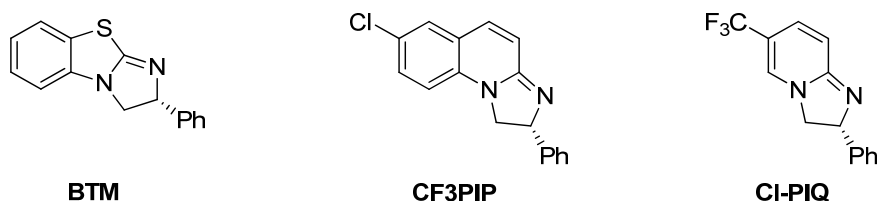


Figure 4.9 : Catalyseurs utilisés par l'équipe de Birman

L'établissement d'interactions entre ces deux composés permet d'introduire une stéréosélectivité dans la réaction (**tableau 4.4**).

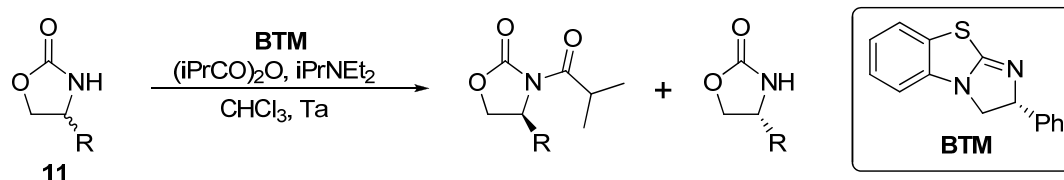
²²⁰ a) Sih, C. J.; Wu, S.-H. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63-125; b) Klivanov, A. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114-120; c) Schoffers, E.; Golebiowski, A.; Johnson, C. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769-3826.

²²¹ Van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 501-519.

²²² a) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974-4001; b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; c) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012.

²²³ Arai, S.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 234-236.

²²⁴ Birman, V. B.; Jiang, H.; Li, X.; Guo, L.; Uffman, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536-6537.



| Entrée | R | ee_{substrat} (%) | ee_{produit} (%) | Conversion (%) |
|------------------|-----------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| 1 ^(b) | Ph | 89,6 | 96,4 | 48 |
| 2 ^(a) | 1-Napht | 71,6 | 99,1 | 42 |
| 3 ^(a) | 2-Napht | 87,6 | 97,8 | 47 |
| 4 ^(a) | 2-Thiényl | 96,0 | 98,2 | 49 |
| 5 ^(b) | iPr | --- | --- | 0 |

(a) conditions: substrat (0,2 M), (iPrCO)₂O (0,75 eq.), iPrNEt₂, (0,75 eq.) (R)-BTM (4 %), (b) conditions: substrat (0,2 M), (iPrCO)₂O (1,5 eq.), iPrNEt₂, (1,5 eq.) (R)-BTM (8 %)

Tableau 4.4 : Dédoublment cinétique d'oxazolidinones α -aryliques

La base chirale **BTM** a permis l'obtention des meilleurs résultats, les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le **tableau 4.4**. L'équipe de Birman a observé que plus l'interaction π est entre le substrat et le catalyseur est élevée, plus la sélectivité de la réaction est importante.

Cependant comme l'illustre l'entrée **5**, cette méthode est totalement inefficace avec les oxazolidinones ne comportant pas un groupe aromatique en position α de l'azote (absence de π stacking).

- Exemple d'application sur les lactames

L'équipe de Birman a souhaité étendre la méthodologie utilisée pour le dédoublement cinétique d'oxazolidinones à d'autres classes d'amides secondaires et a décrit le premier exemple d'application de dédoublement cinétique de β -lactames (**schéma 4.18**).²²⁵

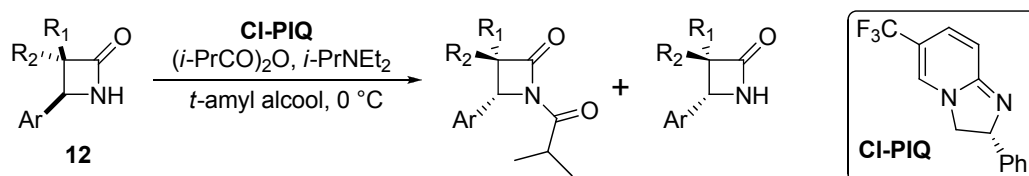


Schéma 4.18 : Dédoublment cinétique de lactames α -aryliques

De la même manière, des lactames α -aryliques ont été choisis lors de cette étude de dédoublement cinétique. Le **BTM**, catalyseur utilisé précédemment sur les oxazolidinones s'est révélé être inefficace. Cependant l'utilisation du catalyseur **CI-PIQ** a permis l'obtention

²²⁵ Yang, X.; Bumbu, V. D.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4755-4757.

de résultats intéressants. Dans ce cas également, l'établissement d'interaction de type " π -stacking" entre le substrat et le catalyseur a permis l'obtention de très bons résultats, comparables à ceux obtenus avec l'oxazolidinone.

Les deux méthodes développées par l'équipe de Birman représentent les seules méthodes permettant le dédoublement catalytique de lactames et d'oxazolidinones. Cependant ces méthodes nécessitent l'utilisation de substrats porteurs d'un groupement aromatique, par conséquent elles ne pourront pas s'appliquer à nos substrats (**IV.3a** et **IV.4a**).

IV.3.1.2. Dédoublement cinétique parallèle

Dans le cas d'un dédoublement cinétique, la sélectivité de la réaction diminue progressivement au cours de la réaction, l'énantiomère réagissant le moins vite devenant majoritaire au fil de l'évolution de la réaction. L'augmentation de sa concentration dans le milieu réactionnel a pour incidence d'éroder l'excès énantiomérique du produit obtenu.

Le dédoublement cinétique parallèle a été développé dans le but de surmonter ce problème. Ce type de dédoublement fait intervenir deux réactions différentes, chacune s'effectuant spécifiquement sur un énantiomère. Par conséquent les deux énantiomères sont généralement obtenus sous forme masquée avec un bon degré de pureté optique.

Cette méthodologie a notamment été utilisée par l'équipe de Yohannes dans le dédoublement d'oxazolidinones d'Evans racémiques.^{226,227} Dans le cadre de son étude, l'équipe de Yohannes a testé ces conditions de dédoublement cinétique parallèle en utilisant des esters activés chiraux de type pentafluorophényle préparés à partir de l'acide 2-phénylpropanoïque et du naproxène (**figure 4.10**)

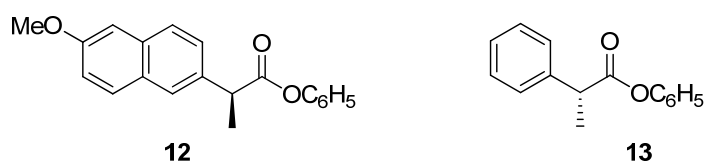
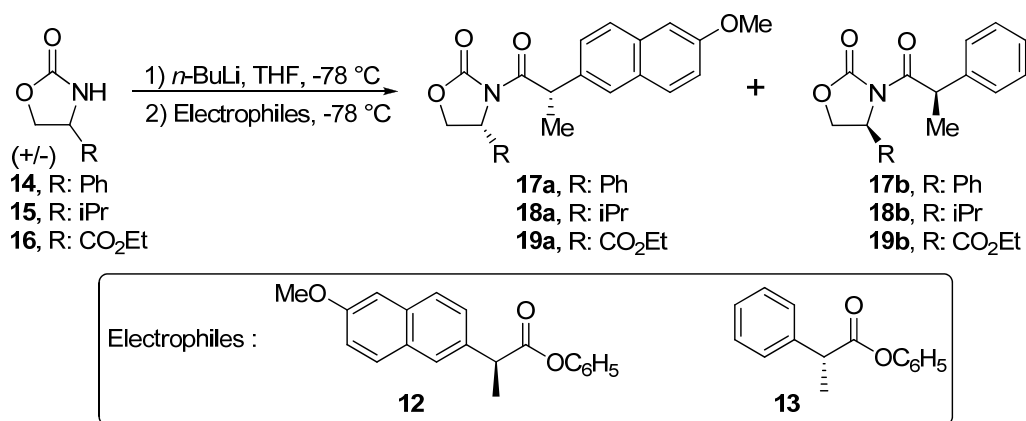


Figure 4.10 : Esters activés utilisés par l'équipe de Yohannes

Ces esters activés ont été utilisés comme électrophiles dans la réaction de dédoublement cinétique parallèle des oxazolidinones **14**, **15** et **16** (**tableau 4.5**)

²²⁶ a) Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Northen, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2897-2902; b) Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Motevalli, M.; Northen, J.; Yohannes, Y. *Synlett* **2006**, *1*, 101-105.

²²⁷ Shaye, N. A.; Chavda, S.; Coulbeck, E.; Eames, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 439-463.



| Entrée | Oxazolidinone | R | Electrophile : 12 | | Electrophile : 13 | |
|--------|---------------|--------------------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|
| | | | Rdt | rd | Rdt | rd |
| 1 | 14 | Ph | 65 % | 95 : 5 | 61 % | 95 : 5 |
| 2 | 15 | iPr | 57 % | 95 : 5 | 59 % | 95 : 5 |
| 3 | 16 | CO ₂ Et | 55 % | 95 : 5 | 59 % | 95 : 5 |

Tableau 4.5 : Dédoublage cinétique parallèle développé par Yohannes

L'ajout d'un mélange équimolaire de chaque ester activé **12** et **13** sur l'amidure généré à partir des oxazolidinones a permis l'obtention des produits **17**, **18** et **19** avec de bons rendements et de bons excès diastéréomériques (**tableau 4.5**).

Après séparation par chromatographie sur gel de silice, l'hydrolyse en milieu basique et en présence d'eau oxygénée permet l'obtention des différentes oxazolidinones énanti enrichies (**schéma 4.19**).

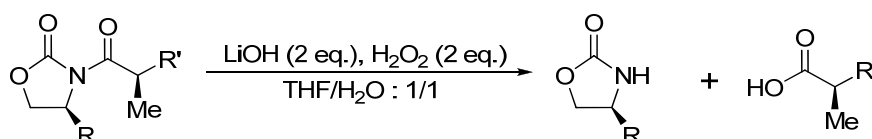


Schéma 4.19 : Hydrolyse de la copule chirale

IV.3.1.3. Dédoublage dans les conditions classiques

Le dédoublement chimique permet la séparation des deux énantiomères en trois principales étapes. La première étape est une réaction de couplage avec un agent de dédoublement optiquement pur permettant l'obtention de deux diastéréoisomères. Ceux-ci doivent ensuite être séparés par différentes techniques de séparation classiques (chromatographie, recristallisation, distillation, ...). Enfin, l'auxiliaire chiral doit être éliminé pour permettre l'obtention de chaque énantiomère sous forme énanti enrichie.

Cette méthode a notamment été utilisée par l'équipe d'Escalante pour le dédoublement de γ -lactames.²²⁸ Lors de cette étude, un chlorure d'acide dérivé de l'alanine a été utilisé, celui-ci étant préparé en deux étapes à partir de l'acide aminé énantiopur (**schéma 4.20**).

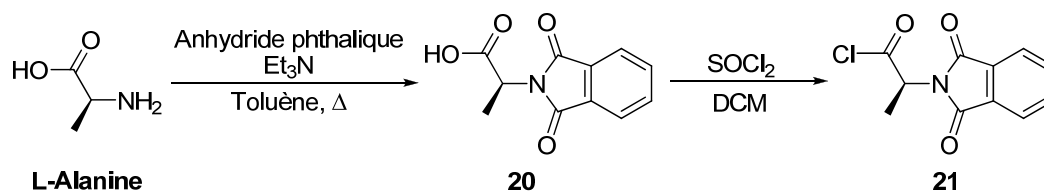


Schéma 4.20 : Préparation du Chlorure de (*S*)-*N*-phthaloylalanine

La réaction de couplage s'effectue entre le lactame et le chlorure d'acide *via* la formation *in situ* d'un amidure de lithium (**schéma 4.21**).

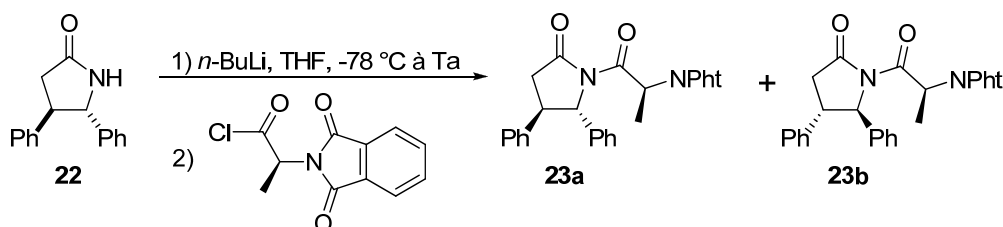


Schéma 4.21 : Réaction de couplage

Les deux diastéréoisomères ont été séparés par cristallisation fractionnée puis la liaison amide entre l'auxiliaire chiral et le lactame a été facilement hydrolysée présence de lithine (**schéma 4.22**).

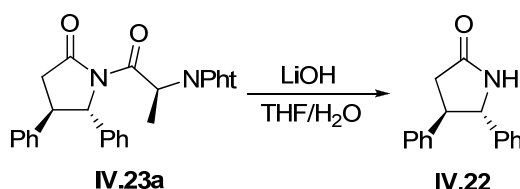


Schéma 4.22 : hydrolyse de l'agent de dédoublement

Le lactame est obtenu avec un rendement de 86 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Cette méthode est relativement simple à mettre en œuvre. Cependant la copule chirale doit être choisie de façon à permettre une séparation aisée des diastéréoisomères.

IV.3.2. Bilan

Dans les paragraphes précédents, différentes méthodes permettant le dédoublement de lactames et d'oxazolidinones ont été présentées. Dans le cadre de ce projet et dans le but

²²⁸ Escalante, J.; González-Tototzin, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 981-985.

d'obtenir des résultats rapidement, nous avons souhaité effectuer dans un premier temps le dédoublement dans les conditions classiques décrites par Escalante, cette méthode étant par ailleurs la plus économique.

IV.4. Résultats

Après la description de la synthèse des composés spirocycliques racémiques, nous étudierons les deux points clefs de la synthèse des sels de triazolium chiraux, à savoir la possibilité de formation des sels de triazolium (à partir des composés racémiques), et le dédoublement des composés spirocycliques pour obtenir ceux-ci de manière énantiopure.

La préparation des nitriles a été effectuée à l'aide de procédures établies dans notre équipe:

- Le β -cyanoester **IV.1** est obtenu par une réaction d'addition de l'ion cyanure sur l'acrylate d'éthyle (**schéma 4.23**).²²⁹

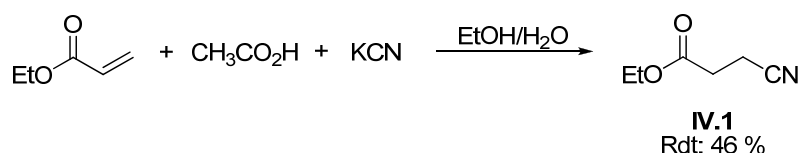


Schéma 4.23 : Préparation du cyanoester **IV.1**

Il a été isolé avec un rendement de 46 % après distillation sous pression réduite.

- Le β -cyanocarbonate **IV.2** est obtenu à partir de cyanure, de formaldéhyde et de chloroformiate d'éthyle (**schéma 4.24**).²⁰⁰

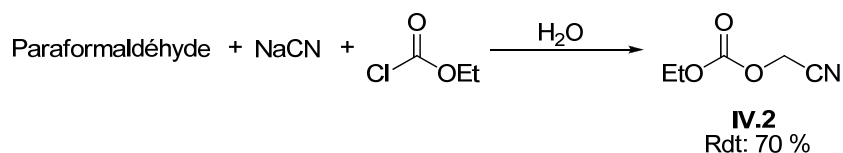


Schéma 4.24 : Préparation du cyanoester **IV.2**

Il a été isolé avec un rendement de 70 % après distillation sous pression réduite.

Les synthèses du spirolactame **IV.3a** et de l'oxazolidinone **IV.4a** sont décrites dans la littérature.²³⁰ Cependant, pour des raisons de montée en échelle, nous avons voulu modifier la procédure utilisée en changeant les conditions de formation du complexe oléfinique de titane.

Lorsque les dérivés halogénés précurseurs des réactifs de Grignard sont relativement coûteux (cas du 4-bromobutène), il est avantageux de remplacer un équivalent de ce réactif par un

²²⁹ Shrestha-Dawadi, P. B.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 4654-4663.

²³⁰ Bertus, P.; Menant, C.; Tanguy, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 777-780.

équivalent de bromure de méthylmagnésium, car cela conduit à la formation du même titanacyclopropane (**schéma 4.25**).

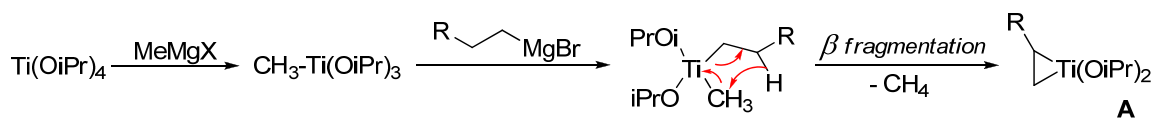


Schéma 4.25 : Formation du complexe oléfinique de titane

Le bromure de méthylmagnésium, en présence de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, permet d'effectuer une réaction première réaction de transméallation conduisant au complexe stable $\text{Me-Ti}(\text{OiPr})_3$. Lorsque ce complexe est formé celui-ci peut subir une seconde réaction de transméallation avec le bromure de méthylmagnésium. Le complexe $\text{Ti}(\text{OiPr})_2(\text{Me})_2$, inactif dans le milieu réactionnel ne permet pas l'obtention du complexe oléfinique de titane par β -fragmentation spontanée puisque celle-ci nécessite la présence d'un hydrogène en β du titane sur un des groupements alkyle. Le complexe oléfinique est obtenu seulement après ajout d'un réactif de Grignard possédant au minimum deux carbones. La suite du mécanisme reste inchangé (**schéma 4.26**).

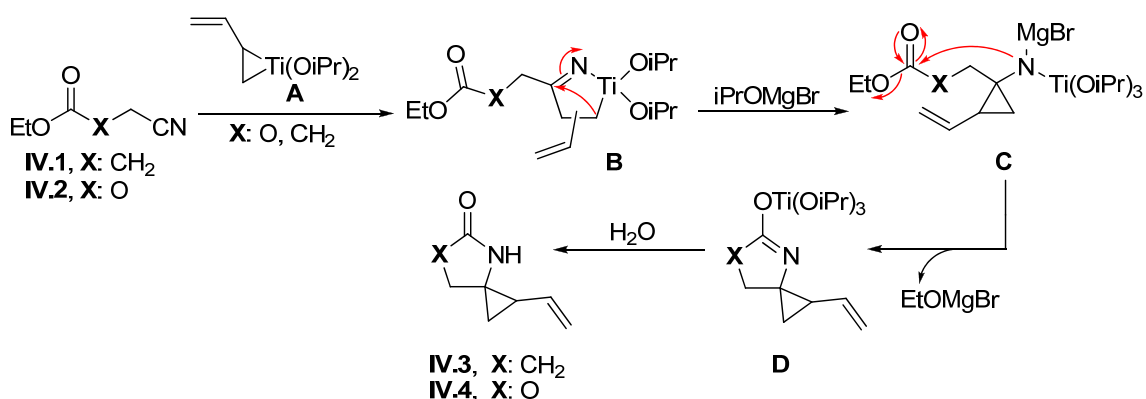


Schéma 4.26 : Mécanisme réactionnel de la réaction de cyclopropanation des cyanoesters

Lors de cette procédure, 1,1 eq. de bromure de méthylmagnésium et 1,2 eq. de bromure de but-3-énylmagnésium ont été utilisés. Comme il a été montré dans la partie précédente (cf. **IV.1.1**, page 208), un seul diastéréoisomère, de configuration *cis* est obtenu dans le THF (**schéma 4.27**).

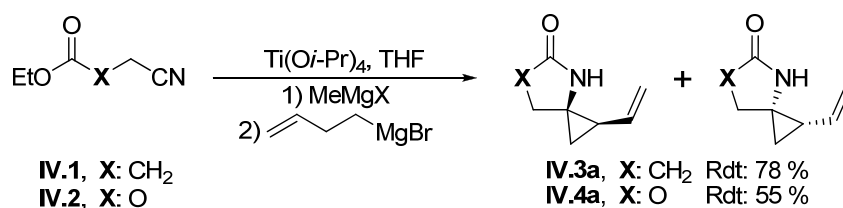


Schéma 4.27 : Préparation des composés **IV.3a** et **IV.4a**

Les deux composés ont été obtenus avec des rendements satisfaisants après purification par chromatographie sur gel de silice. Ces deux composés serviront de matière première pour les deux études suivantes, à savoir la formation de sels de triazolium et le dédoublement.

IV.4.1. Synthèse des sels de triazolium à structure bicyclique

Au début de ce projet, plusieurs interrogations ont été posées concernant la compatibilité du motif vinylcyclopropane avec les conditions opératoires utilisées pour former les sels de triazolium. Ainsi, différents substrats racémiques ou achiraux porteurs un motif cyclopropane ont été préparés dans le but d'effectuer la synthèse des sels de triazolium correspondants.

IV.4.1.1. Synthèse racémique de spirooxazolidinones et de spirolactames

IV.4.1.1.1. Synthèse du 4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.10

Dans le but de synthétiser un sel de triazolium ne possédant pas de groupement sur le motif cyclopropane, nous avons préparé le lactame **IV.10**. Ce composé peut facilement être obtenu par réaction de cyclopropanation sur le cyanoester **IV.1** (schéma 4.28).

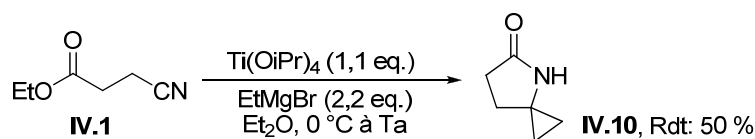


Schéma 4.28 : Synthèse du lactame **IV.10**

Le lactame **IV.10** a été obtenu avec un rendement de 50 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

IV.4.1.1.2. Synthèse des composés IV.3b et IV.4b

Afin de déterminer l'influence d'une insaturation sur la réaction de cyclisation, les composés **IV.3b** et **IV.4b** peuvent être obtenus respectivement à partir de **IV.3a** et **IV.4a** par hydrogénation de la double liaison. L'utilisation d'une quantité catalytique de palladium (Pd/C) en présence d'une atmosphère de dihydrogène a conduit à la dégradation du composé, probablement par l'ouverture du cyclopropane. En présence d'une quantité catalytique d'oxyde de platine, la double liaison est quantitativement réduite (schéma 4.29).

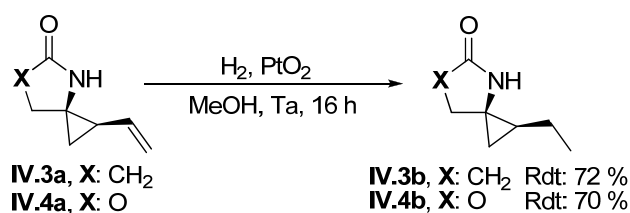


Schéma 4.29 : Hydrogénation de la double liaison

L'analyse par RMN ¹H du produit brut confirme l'absence de produits secondaires, et après purification sur gel de silice les composés **IV.3b** et **IV.4b** sont obtenus avec des rendements respectifs de 72 et 70 %.

IV.4.1.2. Synthèse de sels de triazolium

Nous avons commencé nos travaux par étudier la réaction sur un substrat modèle : le lactame **IV.10**. L'absence de substitution sur le cyclopropane devrait limiter l'encombrement stérique du substrat et favoriser la réaction.

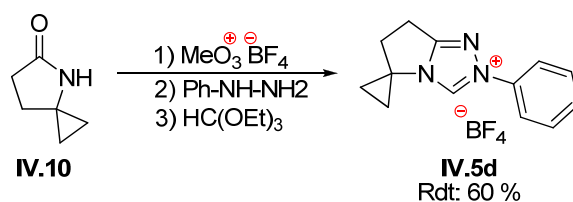
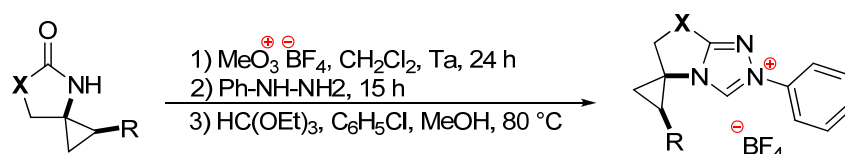
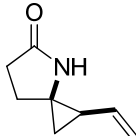
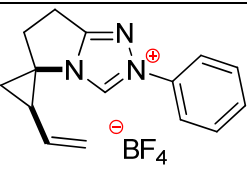
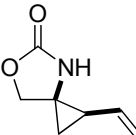
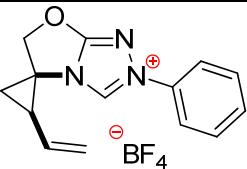
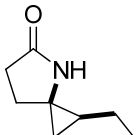
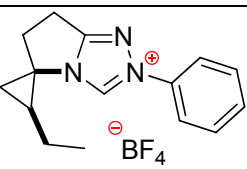
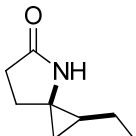
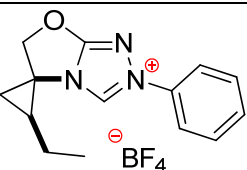
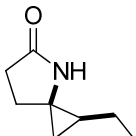
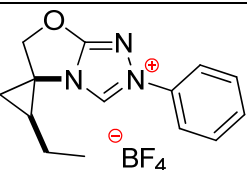


Schéma 4.30 : Synthèse de sels de triazolium à structure bicyclique

Dans les conditions habituelles de formation de sel de triazolium, le sel **IV.5d** a été obtenu avec un rendement très intéressant de 60 % après purification par chromatographie sur gel de silice, confirmant la compatibilité du motif cyclopropane avec les conditions utilisées.

L'influence du groupement présent sur le cycle à trois chaînons a ensuite été étudiée. Ainsi, quatre substrats racémiques comportant des substituants éthyle et vinyle ont été testés dans les mêmes conditions que précédemment (**tableau 4.6**).



| Entrée | Substrat | Produit | Rendement |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 |  IV.3a |  IV.5a | 0 % |
| 2 |  IV.4a |  IV.6a | 0 % |
| 3 |  IV.3b |  IV.5b | 20 % |
| 4 |  IV.4b |  IV.6b | < 10 % |
| 5 |  IV.4b |  IV.6b | 45 % ^(a) |

a) Rendement estimé en utilisant des conditions expérimentales différentes, voir texte

Tableau 4.6 : Préparation de différents sels de triazolium possédant un motif cyclopropane

L'utilisation de substrat **IV.3a** et **IV.4a** possédant une chaîne vinylique sur le motif cyclopropane n'a pas permis l'obtention des sels de triazolium correspondants (entrées **1** et **2**, **tableau 4.6**). Lors de l'analyse RMN ¹H du produit brut nous avons observé la disparition des signaux caractéristiques du groupement vinyle et du motif cyclopropane. La décomposition observée peut être expliquée par la présence du groupement vinylique qui pourrait favoriser l'ouverture du cyclopropane.

L'utilisation de substrat **IV.3b** et **IV.4b** possédant une chaîne éthyle a permis d'observer la présence des deux sels dans le brut réactionnel (entrées **3** et **4**). Dans ces conditions, le sel de triazolium **IV.5b** issu du lactame a été isolé avec un modeste rendement de 20 %. Le sel **IV.6b** issu de l'oxazolidinone n'a par contre pas pu être isolé par chromatographie sur gel de silice. L'analyse des bruts réactionnels nous a montré que la dernière étape (étape de cyclisation) ne s'est pas totalement effectuée, des quantités importantes de produits non cyclisés étant observées (**figure 4.11**).

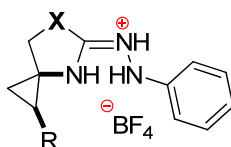


Figure 4.11 : Produit non cyclisé observé lors de l'analyse RMN ^1H

A la suite de l'optimisation des conditions opératoires effectuées dans la partie **III**, un nouvel essai a été réalisé avec l'oxazolidinone **IV.4b** (entrée **5**). Dans ces nouvelles conditions, le chlorobenzène, solvant principal a été remplacé par un excès d'orthoformiate de triméthyle. Le sel de triazolium a été obtenu dans ce cas avec un rendement estimé de 45%. Le produit n'a pas pu être isolé car il a été obtenu en mélange avec le produit ouvert après une première purification par chromatographie sur gel de silice. Lors d'une seconde purification, le composé s'est complètement dégradé.

IV.4.1.3. Bilan

A l'aide de cette étude nous avons montré qu'il était possible de synthétiser des sels de triazolium porteurs d'un motif cyclopropane. La réaction s'effectue avec de bons rendements dans le cas du cyclopropane **IV-5d** non substitué. Par contre, nous avons constaté une notable diminution de l'efficacité de la réaction avec des substrats possédant un cyclopropane substitué. La présence d'un groupement vinyle sur le cyclopropane s'est révélée être un mauvais choix, néanmoins des résultats prometteurs ont été observés lors la préparation de sel de triazolium porteur d'un motif éthylcyclopropane. Bien que la synthèse de ces différents sels nécessite encore une optimisation, ces résultats ont montré que la préparation de précurseurs de carbènes porteurs d'un motif cyclopropane est possible. Nous avons donc poursuivi notre projet en réalisant l'étude du dédoublement du lactame **IV.3a** et de l'oxazolidinone **IV.4a**

IV.4.2. Dédoublement du lactame et de l'oxazolidinone

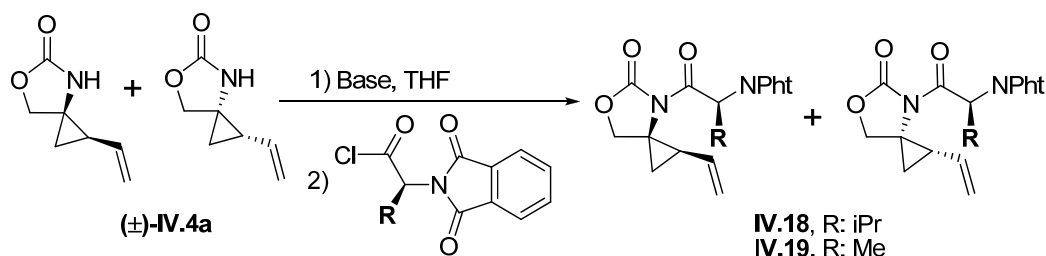
Sur la base des différentes méthodes de dédoublement présentées précédemment (cf. **IV.3.1.** page 223), nous avons procédé à l'étude du dédoublement de nos deux composés bicycliques. Ce travail a été effectué en commun avec Hélène Guyon dans le cadre de son stage de Master 2. Notre travail s'est dans un premier temps concentré sur le dédoublement de l'oxazolidinone **IV.4a**.

IV.4.2.1. Dédoubllement de l'oxazolidinoneIV.4.2.1.1. Réaction de Couplage

Nous avons choisi en premier lieu de nous inspirer des travaux effectués par l'équipe d'Escalante. Cette méthode possède plusieurs avantages:

- La réaction de couplage et d'hydrolyse s'effectuent avec de bons rendements.
- L'agent de dédoublement peut facilement être préparé en deux étapes à partir d'un acide aminé énantio-pur. Cette copule chirale est par conséquent très économique en comparaison des copules chirales utilisées par Yohannes.

Dans un premier temps, pour des raisons de disponibilité, le chlorure d'acide dérivé de la valine **IV.11** a été utilisé à la place du chlorure d'acide dérivé de l'alanine.



Afin de pouvoir étudier l'efficacité de la réaction, la préparation du composé **IV.18** a été effectuée avec le chlorure d'acide racémique, ce qui nous a permis de déterminer le temps de rétention des différents stéréoisomères en chromatographie liquide. Le produit **IV.18**, formé à partir de l'oxazolidinone **IV.4a**, (déprotonné à température ambiante avec NaH) et du chlorure d'acide **IV.13** a été obtenu avec un rendement de 57 % (mélange équimolaire des deux diastéréoisomères) (entrée **1**, **tableau 4.7**).

| Entrée | Base | Electrophile | R | Rdt | rd | <i>ee</i> _{dia 1} | <i>ee</i> _{dia 2} |
|------------------|----------------|----------------------------|-----|-------|---------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | NaH | (±)- IV.13 | iPr | 57 % | 50 : 50 | 0 % | 0 % |
| 2 ^(a) | <i>n</i> -BuLi | (<i>S</i>)- IV.13 | iPr | 50 % | 06 : 94 | 0 % | 0 % |
| 3 ^(a) | <i>n</i> -BuLi | (<i>S</i>)- IV.14 | Me | 50 % | 20 : 80 | < 5 % | < 5 % |
| 4 ^(b) | <i>n</i> -BuLi | (<i>S</i>)- IV.13 | iPr | < 5 % | nd | nd | nd |

(a) conditions : *n*-BuLi (1.1 eq.), -78 °C à Ta, 1h30. (b) Solution maintenue 2 h à -78°C après addition de l'électrophile.

Tableau 4.7 : Dédoubllement de l'oxazolidinone **IV.4a**

La réaction a ensuite été effectuée avec le chlorure d'acide énantio-pur (entrée **2**).

L'oxazolidinone est déprotonnée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ par addition de *n*-BuLi, puis l'électrophile est ajouté à cette même température. La solution est ensuite remontée graduellement à température ambiante en 1 h 30, puis hydrolysée. Dans ces conditions, un des deux diastéréoisomères est majoritairement obtenu (entrée **2**), contrairement à la réaction effectuée avec NaH.

Deux explications peuvent être envisagées :

- La réaction s'effectue plus rapidement avec l'un des deux énantiomères et par conséquent nous sommes face à une situation de dédoublement cinétique.
- La copule chirale racémise dans les conditions opératoires.

Après analyse HPLC du produit obtenu, nous avons observé quatre pics correspondants à quatre stéréoisomères possibles, ce qui implique une racémisation du centre stéréogène situé en position α de la fonction carbonyle de la copule chirale.

Un essai a été effectué avec l'électrophile dérivé de l'alanine **IV.14**, utilisé par l'équipe de Escalante (entrée **3**). De façon comparable, la complète racémisation du centre stéréogène de la copule chirale a également été observée.

Ces résultats, à priori surprenants, pourraient s'expliquer par une racémisation de la copule chirale *via* la formation d'un intermédiaire cétène (schéma **4.31**).

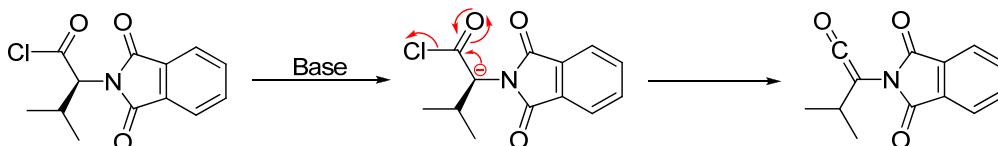


Schéma 4.31 : Mécanisme réactionnel supposé conduisant à la racémisation du centre asymétrique

Le proton en α du chlorure d'acide, dont l'acidité est renforcée par l'effet attracteur du phthalimide, peut être arraché par l'action d'une base, pour conduire à la formation d'un cétène achiral. Lors de la réaction, l'amidure de lithium formé à partir de l'oxazolidinone peut se comporter comme une base (encombrée) et expliquer cette réaction secondaire. L'addition de l'oxazolidinone sur le cétène conduit ensuite à la formation du mélange racémique.

De façon à limiter cette racémisation, la température a été maintenue deux heures à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ après addition de l'électrophile, comme Yohannes l'a effectué sur des substrats similaires (entrée **4**, **tableau 4.7**). Après hydrolyse à cette température, une très faible conversion de l'oxazolidinone a été observée en RMN ^1H ($< 5\%$). Cette absence de réactivité peut être expliquée par une température trop basse ou une durée de réaction trop courte.

La racémisation de la copule chirale est un problème que nous n'avions pas prévu au début de ce projet car ce phénomène n'avait pas été observé par l'équipe de Escalante dans des

conditions similaires. Cependant la cinétique de la réaction semble particulièrement faible sur notre substrat, comparé aux résultats décrits par Yohannes. L'amidure de lithium formé à partir de l'oxazolidinone, en raison du fort encombrement stérique, ne va pas être suffisamment nucléophile pour réagir avec le chlorure d'acyle, son caractère basique sera prédominant pour conduire à la formation du cétène.

Afin de mieux cerner les paramètres conduisant dans notre cas à la racémisation de la copule chirale, nous avons décidé d'utiliser les conditions décrites par Yohannes. Dans ces conditions, des esters de pentafluorophényle sont utilisés permettant une réaction sans racémisation. Nous avons commencé par effectuer la réaction de couplage sur 1,3-oxazolidin-2-one et la 2-pyrolidinone, tous deux non substitués et achiraux, en utilisant l'ester activé du naproxène **IV.17** comme électrophile (**Schéma 4.32**).

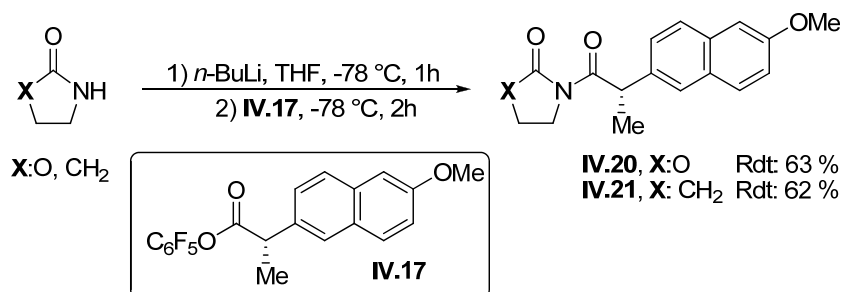
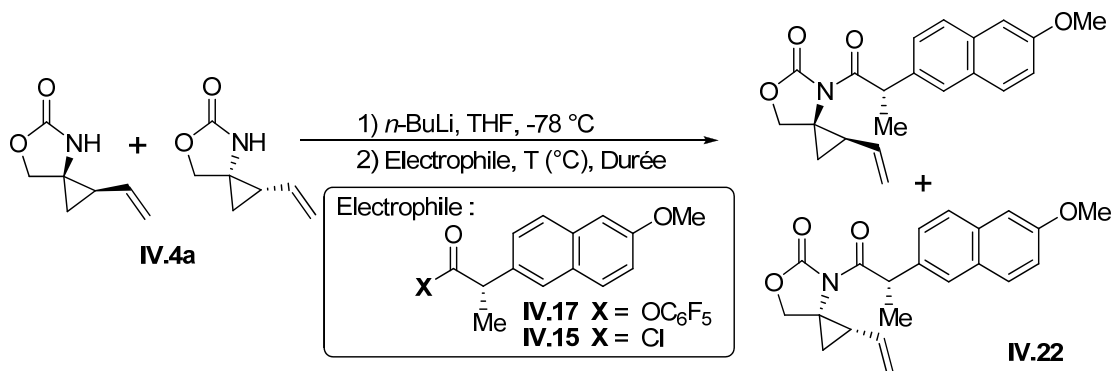


Schéma 4.32 : Optimisation des conditions opératoires

Dans ces conditions, les deux composés ont été obtenus avec un rendement satisfaisant. Lors de l'analyse HPLC de ces deux molécules, aucun signe de racémisation n'a été observé. Ces résultats sont en accord avec les résultats décrits par l'équipe de Yohannes et semblent montrer que la structure de nos composés a une incidence sur la réactivité.

Ces conditions ont été reprises avec la spirooxazolidinone **IV.4a** en présence de différents électrophiles dérivés du naproxène optiquement pur (**tableau 4.8**).



| Entrée ^(a) | T (°C) ^(b) | Durée | Electrophile | Rdt (%) | dr | <i>ee</i> _{dia 1} | <i>ee</i> _{dia 2} |
|-----------------------|-----------------------|-------|------------------|---------|---------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | -78 | 2 h | (S)-IV.17 | <10 % | nd | -- | -- |
| 2 | -78 | 16 h | (S)-IV.17 | <10 % | nd | -- | -- |
| 3 | -50 | 2 h | (S)-IV.17 | 13 % | 50 : 50 | -- | -- |
| 4 | -50 | 16 h | (S)-IV.17 | 60 % | 55 : 45 | nd | 98 % |
| 5 | -50 | 16 h | (±)-IV.17 | 53 % | 54 : 46 | nd | 0 % |
| 6 | 0 | 16 h | (S)-IV.17 | 71 % | 57 : 43 | nd | 87 % |
| 7 | -50 | 16 h | (S)-IV.15 | 71 % | 63 : 37 | nd | 99 % |

(a) conditions: 1) *n*-BuLi (1.1 eq.) THF, -78 °C, 1h; 2) Electrophile, -78 °C à T. (b) température après addition de l'électrophile

Tableau 4.8 : Optimisation des conditions opératoires sur l'oxazolidinone IV.3a

Dans les conditions utilisées par Yohannes, c'est-à-dire ajout de l'ester activé à -78 °C, et maintien de cette température pendant deux heures avant hydrolyse (entrée **1**, **tableau 4.8**), la conversion de la réaction s'avère très faible en comparaison de celle observée sur la 1,3-oxazolidin-2-one. La faible réactivité montre l'importance de l'encombrement stérique de notre molécule. Afin d'augmenter la réactivité et permettre l'obtention de résultats plus encourageants, deux solutions ont été envisagées:

- Augmenter la durée de la réaction.
- Augmenter la température après addition de l'électrophile, afin d'accroître la réactivité de l'organolithien et par conséquent augmenter la conversion.

L'augmentation du temps de réaction après ajout de l'électrophile n'a pas permis d'améliorer la conversion (entrée **2**). Par contre, un début de réactivité a été constaté en augmentant la température à -50 °C après addition de l'électrophile (entrée **3**).

Des résultats plus intéressants ont été obtenus lorsque la température est maintenue à -50 °C pendant la nuit après ajout de l'électrophile (entrée **4**). Après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 60 %. Afin de déterminer l'excès énantiomérique, la réaction a été reproduite avec l'auxiliaire chiral racémique (entrée **5**). Dans ces conditions, les deux diastéréoisomères ont été obtenus avec un rendement de 53 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Après injection sur colonne HPLC, la mesure de l'excès énantiomérique du premier diastéréoisomère ne peut pas être calculée, les deux énantiomères sortant avec un temps de rétention trop proche (**image 4.3**). Par contre, les deux énantiomères du second diastéréoisomère sont très bien séparés.

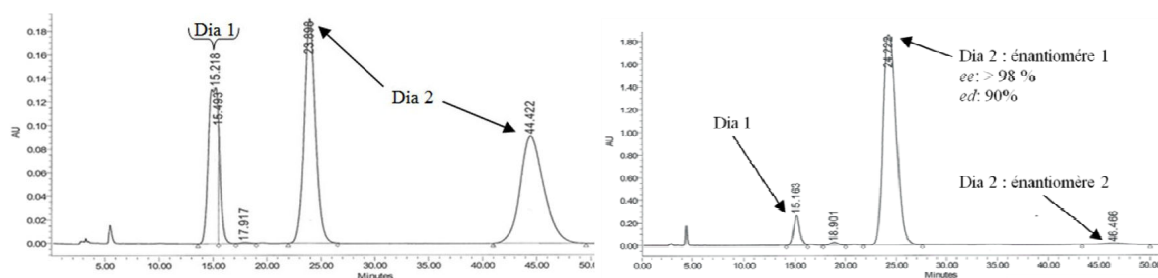


Image 4.2 : Analyse HPLC du composé **IV.22** racémique (à gauche) et obtenu selon l'entrée 4 (à droite)

L'analyse HPLC du produit de couplage de l'entrée **4** a permis de confirmer que la racémisation de la copule chirale n'avait pratiquement pas eu lieu, l'énantiomère minoritaire étant obtenu à moins de 1% (**image 4.3**).

Comme il était à craindre, une racémisation partielle est observée lorsque la température après addition de l'électrophile devient trop élevée (entrée **6**, **tableau 4.8**). En effet, à 0 °C, un excès énantiomérique de 87 % a été déterminé, bien que le rendement obtenu soit plus élevé.

Les esters activés formés à partir du pentafluorophénol étant particulièrement coûteux, nous avons donc décidé d'effectuer une dernière réaction en utilisant le chlorure d'acide du naproxène (entrée **7**). Dans ces conditions, d'excellents résultats ont été obtenus. Aucune racémisation n'a été observée malgré l'utilisation d'un chlorure d'acyle et le rendement de la réaction a été sensiblement amélioré. Ceci peut s'expliquer par une plus grande réactivité du chlorure d'acyle à basse température.

Les deux diastéréoisomères **IV-22** ont de plus l'avantage d'être séparables par chromatographie sur gel de silice.

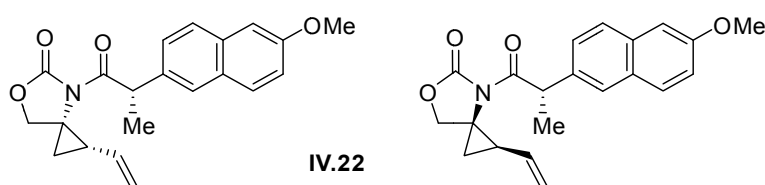


Figure 4.12 : Les deux diastéréoisomères du produit **IV.22**

Le diastéréoisomère le moins polaire étant un solide (**IV.22a**), contrairement au deuxième (huile), nous avons réussi à obtenir un monocristal qui a été analysé par diffraction des rayons X (**figure 4.13**). Le cristal ne comprend qu'un seul énantiomère. Sur la représentation en trois dimensions de notre composé, nous pouvons constater que les deux carbonyles sont dans le même plan et se placent le plus loin possible l'un de l'autre afin de limiter leur interaction.

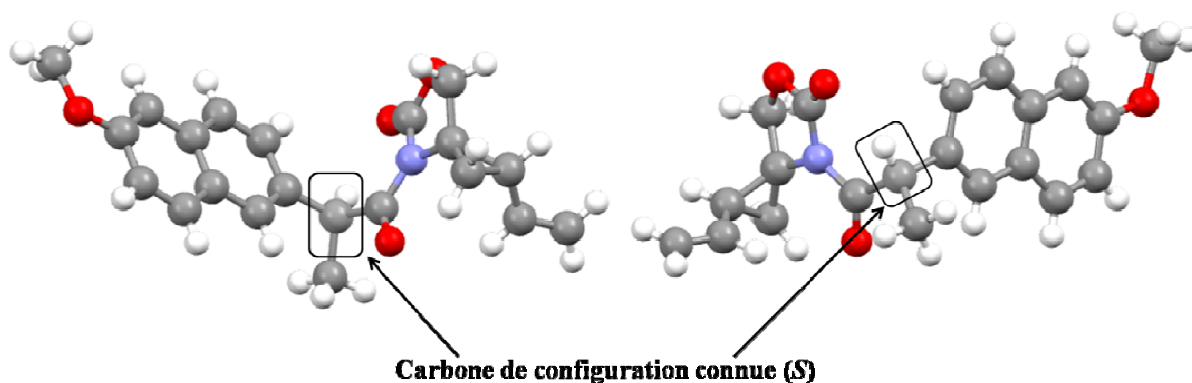


Figure 4.13 : Représentation du composé IV.22a déterminée par diffraction des rayons X

A l'aide du carbone asymétrique de configuration connue (*S*) porté par l'agent de dédoublement, nous avons pu avoir accès à la configuration absolue de tous les centres asymétriques présents sur la molécule. Ainsi, nous avons déterminé que le diastéréoisomère IV.22a (le moins polaire) possédait la configuration suivante : (figure 4.14)



Figure 4.14 : Configuration absolue du diastéréoisomère IV.22a.

Afin de confirmer que la racémisation de l'auxiliaire chiral est principalement due au choix de l'auxiliaire chiral, nous avons effectué une dernière réaction de couplage dans les conditions optimisées en utilisant comme électrophile le chlorure d'acide dérivé de la valine IV.13 (schéma 4.33).

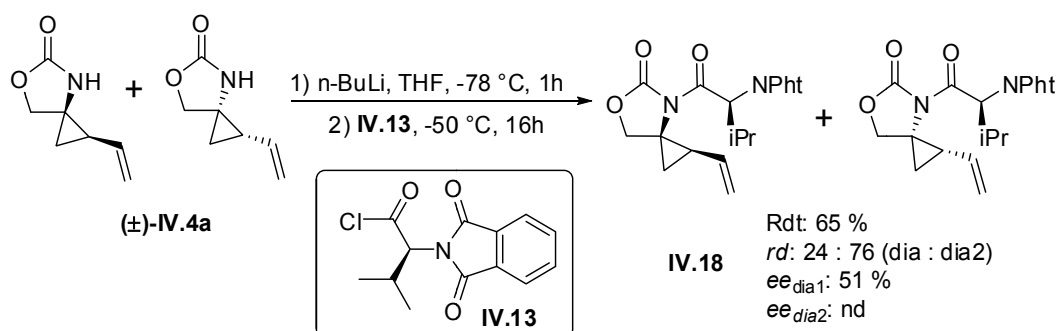


Schéma 4.33 : Réaction de couplage dans les conditions optimales en utilisant le dérivé IV.13 comme électrophile

Une racémisation partielle a été observée (*ee*: 51 %) lors de l'utilisation du dérivé de la valine **IV.13**. La racémisation, visiblement plus marquée lorsque l'on utilise des dérivés d'acides phtaloylés comme agents de dédoublement, nous a conduits à oublier ce type d'auxiliaire chiral pour la suite de cette étude.

IV.4.2.1.2. Coupure de l'agent de dédoublement

Dans le but récupérer l'oxazolidinone énantiorenrichie, une réaction de coupure de l'agent de dédoublement doit être envisagée. De nombreuses méthodes permettent d'effectuer cette opération.

Nous avons commencé nos travaux en reproduisant la technique utilisée par Yohannes (**schéma 4.34**).²²⁶ Cette technique permet de récupérer l'oxazolidinone **IV.4a** et le naproxène qui peut être réutilisé lors d'une autre étape de dédoublement.

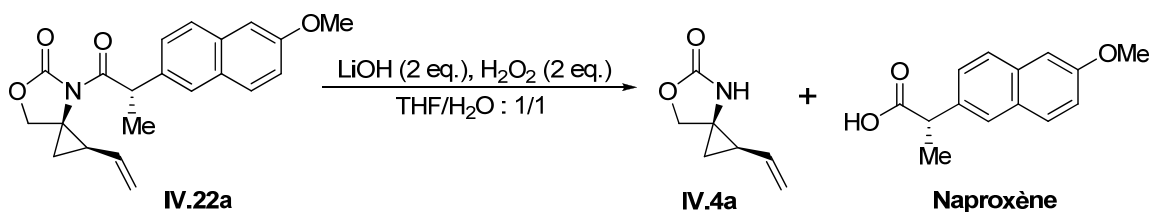


Schéma 4.34 : Hydrolyse de l'agent de dédoublement (LiOH/H₂O₂)

Cependant après plusieurs essais, aucune évolution de la réaction n'a été observée. Le substrat **IV.22a** étant récupéré intact après chaque essai.

Suite à ces résultats, la réduction sélective de la fonction amide a été envisagée à l'aide du borohydrure de lithium (**schéma 4.35**).

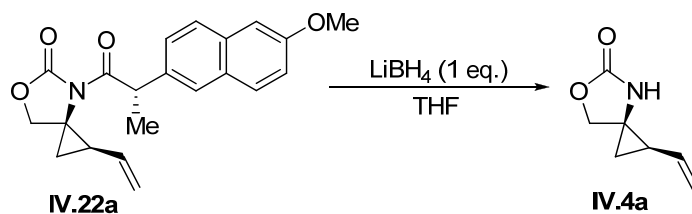


Schéma 4.35 : Hydrolyse de l'agent de dédoublement (LiBH₄)

L'utilisation d'un équivalent de borohydrure de lithium permet de réduire quantitativement le composé **IV.22a**. L'oxazolidinone énantiorenrichie **IV.4a** a été obtenue avec un rendement de 70 % après purification sur gel de silice. La réaction s'effectue de façon comparable sur les deux diastéréoisomères.

IV.4.2.2. Dédoublé sur le spirolactame

Suite aux résultats intéressants obtenus avec l'oxazolidinone, nous avons choisi d'effectuer le dédoublement du lactame en utilisant des conditions opératoires optimisées précédemment sur l'oxazolidinone. La structure du lactame **IV.3a** est comparable à celle de l'oxazolidinone **IV.4a**. Cependant les lactames sont connus pour être de moins bon nucléophiles que les oxazolidinones et par conséquent la cinétique de la réaction risque d'être modifiée.

Nous avons dans un premier temps effectué la réaction avec un ester activé racémique de façon à obtenir les temps de rétentions des quatre stéréoisomères en HPLC.

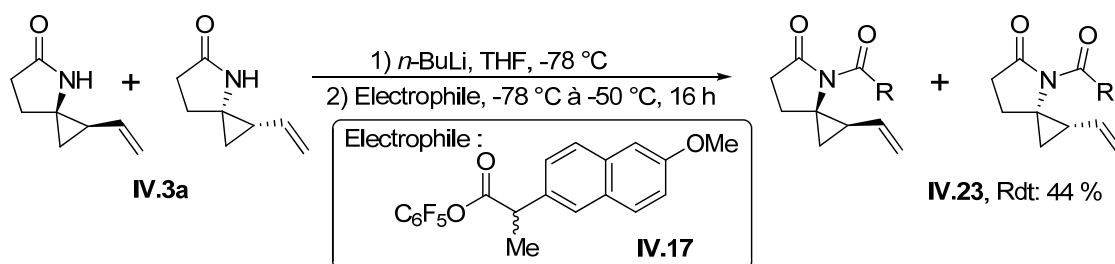


Schéma 4.36 : Utilisation de l'ester activé racémique dans la réaction de couplage

Le produit de couplage **IV.23** a été obtenu avec un rendement de 44 % après purification par chromatographie sur gel de silice. La mesure de l'excès énantiomérique du premier diastéréoisomère ne peut pas être calculée avec précision, les deux énantiomères éluant avec un temps de rétention trop proche. Cependant les deux énantiomères du second diastéréoisomère sont très bien séparés (**image 4.1**).

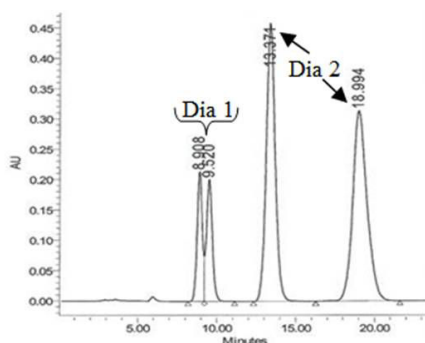
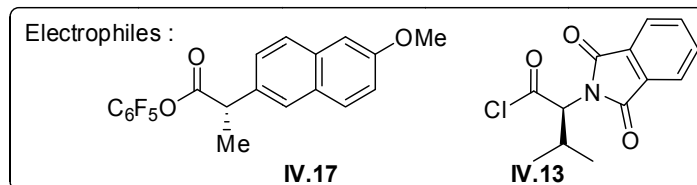
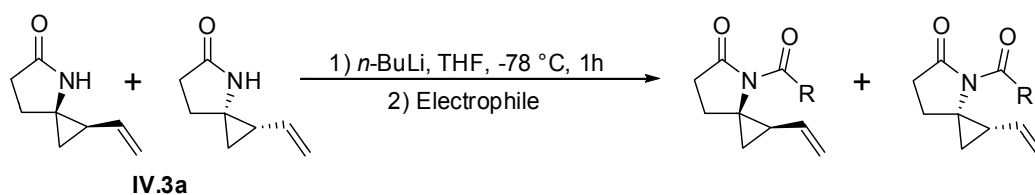


Image 4.1 : Analyse HPLC du composé **IV.23** (racémique)

Ensuite différentes conditions de couplage ont été étudiées avec des électrophiles optiquement purs (**tableau 4.9**).



| Entrée ^(a) | T (°C) ^(b) | Durée | Electrophile | Rdt (%) | dr | <i>ee</i> _{dia 1} | <i>ee</i> _{dia 2} |
|-----------------------|-----------------------|--------|------------------|---------|---------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | -50 | 16 h | (S)-IV.17 | 55 % | 77 : 23 | nd | 53 % |
| 2 | -78 | 16 h | (S)-IV.17 | 10 % | nd | -- | -- |
| 3 ^(c) | Ta | 1 h 30 | (S)-IV.13 | 55 % | 90 : 10 | < 5 % | < 5 % |

(a) conditions: 1) *n*-BuLi (1.1 eq.) THF, -78 °C, 1h; 2) Electrophile, -78 °C à T. (b) température après addition de l'électrophile. (c) conditions décrites par Escalante

Tableau 4.9 : Dédoublément du lactame **IV.3a** (étude préliminaire)

Nous avons commencé nos travaux en reproduisant les conditions opératoires précédemment développées sur l'oxazolidinone (entrée **1**, **tableau 4.9**). Dans ces conditions, nous avons observé un rendement correct, mais l'analyse HPLC montre une racémisation partielle du centre asymétrique du groupement naproxène (**image 4.2**). Ce résultat particulièrement décevant ne peut s'expliquer que par la plus faible réactivité du lactame comparée à celle de l'oxazolidinone.

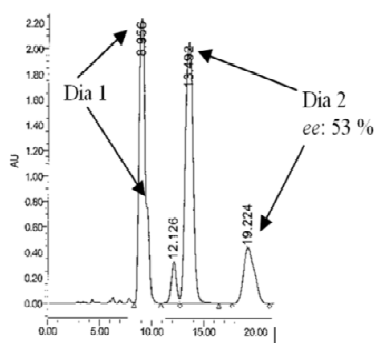


Image 4.2 : Analyse HPLC du composé **IV.23** (énantioenrichi)

Un second essai a été réalisé en maintenant la température à -78 °C après addition de l'électrophile (entrée **2**, **tableau 4.9**). De manière comparable à l'oxazolidinone, la conversion de la réaction est très faible dans ces conditions.

Le dérivé de la valine **IV.13** (entrée **3**) a été aussi utilisé. Comme on pouvait s'y attendre, la racémisation de l'agent de dédoublement a été observée et a confirmé de ce fait l'inefficacité de ce type de copule chirale sur nos substrats.

Lors de l'optimisation des conditions opératoires sur le lactame **IV.3a**, une racémisation partielle ou totale a donc été observée, que ce soit avec le dérivé du naproxène ou avec le dérivé de la valine. Il donc nécessaire de trouver un agent de dédoublement chirale dont le centre chirale ne pourra pas être racémisable durant la réaction.

L'utilisation d'un agent de dédoublement chirale porteur d'un centre stéréogène en position β de la fonction acide a donc été envisagée de façon à éliminer toute possibilité de racémisation, même lors de la formation du cétène.

Très peu de composés appartenant à cette famille d'acides sont commercialement disponibles, et la plupart d'entre eux sont relativement coûteux. L'acide (*S*)-2-phénylbutanoïque (**figure 4.15**) s'est révélé être le meilleur compromis prix/structure pour notre projet (5 mL = 159 Euros).

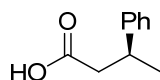
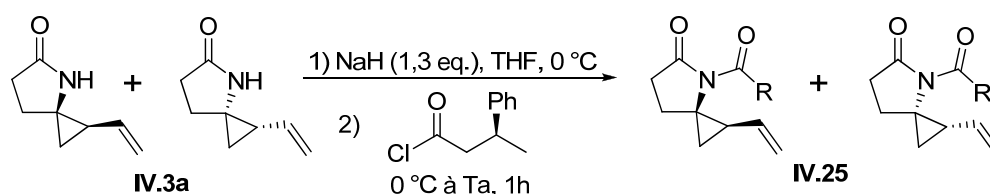


Figure 4.15 : Acide (*S*)-2-phénylbutanoïque

Le centre chirale, ne pouvant pas être racémisé, des conditions opératoires très simples à mettre en place ont été utilisées (**tableau 4.10**).



| Entrée | Durée ^(a) | Rendement | <i>ee</i> _{dia 1} | <i>ee</i> _{dia 2} |
|--------|----------------------|-----------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 15 min | 40 % | -- | -- |
| 2 | 30 min | 70 % | > 99 % | > 99 % |

(a) durée après addition de la base.

Tableau 4.10 : Réaction de couplage avec le chlorure de l'acide (*S*)-2-phénylbutanoïque

Nous avons commencé par reproduire les conditions précédemment utilisées sur l'oxazolidinone (entrée **1**, **tableau 4.10**). Dans ces conditions le produit **IV.25** a été obtenu avec un rendement de 40 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Ce rendement est particulièrement faible comparé à celui obtenu sur l'oxazolidinone dans des

conditions similaires (57 %). Nous avons envisagé que le temps de contact entre la base et le lactame était insuffisant et pouvait expliquer ce rendement.

Nous avons donc augmenté la durée de la réaction après ajout de la base (entrée 2,). En doublant cette période le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 70 % après purification par chromatographie sur gel de silice. Les analyses HPLC nous ont permis d'observer l'absence de phénomène de racémisation lors de la réaction de couplage (**image 4.3**).

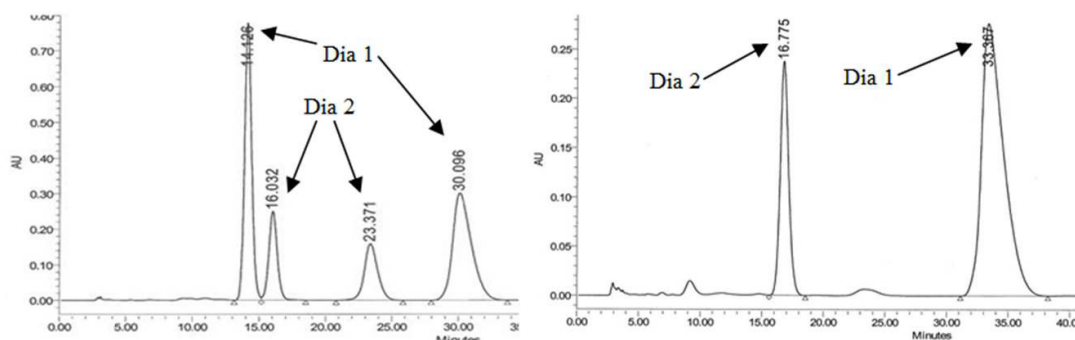


Image 4.3 : Analyse HPLC du composé **IV.25** (racémique à gauche, énantiopur à droite)

L'excès énantiomérique de chaque diastéréoisomère obtenu est comparable à l'excès énantiomérique de l'acide (*S*)-2-phénylbutanoïque.

L'utilisation de l'acide (*S*)-2-phénylbutanoïque comme agent de dédoublement a permis l'obtention d'excellents résultats, aucune racémisation n'étant observée. Cependant les deux diastéréoisomères obtenus se sont révélés être inséparables par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation. La séparation des deux composés a également été tentée sur un appareil de chromatographie flash automatique sans obtenir plus de succès. A l'heure actuelle nous sommes toujours à la recherche d'un agent de dédoublement non racémisable permettant l'obtention de deux diastéréoisomères séparables.

Conclusion

Cette étude était dédiée à la mise en place d'une méthode de synthèse de sels de triazolium chiraux, à partir d'un lactame ou d'oxazolidinones obtenues actuellement de façon racémique. Lors de cette étude, nous avons montré que la préparation de sels de triazolium porteurs d'un motif cyclopropane était possible. Cette préparation s'est révélée particulièrement efficace en l'absence de substituants sur le cyclopropane. En présence de substituants sur ce motif, une baisse significative du rendement a été observée et dans certains cas le sel de triazolium n'a pas été obtenu, notamment lorsqu'un substituant vinyle était présent sur le cyclopropane. Des

travaux complémentaires devront cependant être menés dans le but d'optimiser les conditions de préparation des sels de triazolium.

Nous avons aussi étudié la réaction de dédoublement de l'oxazolidinone **IV.4a**. La faible réactivité de l'amidure nous a conduits à étudier plus avant la réaction de formation de diastéréoisomères acyl oxazolidinones à partir de dérivés acyles chiraux. En effet, l'utilisation de dérivés d'acides aminés *N*-phtaloylés comme agents de dédoublement a dans un premier temps été envisagée. Ces agents de dédoublement se sont révélés particulièrement sensibles aux conditions réactionnelles utilisées occasionnant leur racémisation durant la réaction de couplage. Ce résultat décevant nous a conduits à utiliser un dérivé du naproxène lors du dédoublement de l'oxazolidinone. De très bons résultats ont été obtenus lors de l'utilisation de cet agent de dédoublement : la racémisation ne s'effectue pas à basse température (-50°C) et les deux diastéréoisomères ont été isolés après purification avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques. L'un des deux diastéréoisomères a notamment été analysé par diffraction des rayons X permettant ainsi la détermination de la configuration absolue de tous les centres asymétriques présents sur la molécule. L'obtention de ce résultat a permis d'initier la synthèse d'analogues énantioenrichis de l'ACC dans notre équipe. Ce travail effectué par Hélène Guyon, dans le cadre de son stage de master II, a permis la synthèse d'aminoalcools chiraux sous forme énantio pure, une étape supplémentaire (oxydation) étant nécessaire à l'obtention d'un analogue énantioenrichi de l'ACC.

Dans l'optique d'effectuer le dédoublement du lactame **IV.3a**, les conditions de dédoublement développées sur l'oxazolidinone ont dans un premier temps été appliquées, mais la racémisation de l'agent de couplage a été observée. Pour solutionner ce problème, l'utilisation d'un acide β -substitué chiral a été étudiée sans succès. En effet, même si aucun signe de racémisation n'a été observé, les deux diastéréoisomères sont inséparables par chromatographie sur gel de silice ou par cristallisation. La séparation des deux diastéréoisomères n'étant pas possible par les moyens conventionnels, il sera nécessaire d'explorer l'utilisation de nouveaux agents de couplage afin d'effectuer la préparation de triazoliums à partir du lactame **IV.3a**.

Chapitre IV - Partie Expérimentale

-

Chapter IV - Experimental Part

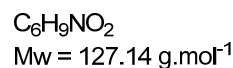
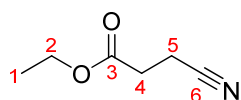
Experimental part : chapter IV**Terms of analyzes**

For instrumentation and materials, see experimental part of the chapter **III** (page 163).

Summary

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Ethyl 3-cyanopropanoate IV.1 | 251 |
| Ethyl cyanomethylcarbonate IV.2 | 251 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-1-vinyl-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.3a | 252 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)- 4-aza-1-ethylspiro[2,4]heptan-5-one IV.3b | 253 |
| 4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.10 | 253 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.4a | 254 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-1-ethyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.4b | 255 |
| General procedure for the triazolium salt synthesis | 256 |
| 6',7'-dihydro-2'-phenyl-spiro[cyclopropane-1,5'-pyrrolo[2,1-c][1,2,4] triazol-2-ium] tetrafluoroborate IV.5c | 256 |
| 6',7'-dihydro-2-ethyl-2'-phenyl-spiro[cyclopropane-1,5'-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium] tetrafluoroborate IV.5a | 257 |
| General procedure for the preparation of phthaloylamino acids | 257 |
| (<i>S</i>)-<i>N</i>-phthaloyl-2-amino-3-methylbutanoic acid (<i>S</i>)-IV.11 | 258 |
| (<i>S</i>)-<i>N</i>-phthaloyl-2-amino-3-methylpropanoic acid (<i>S</i>)-IV.12 | 258 |
| General procedure for preparation of acid chloride | 259 |
| (<i>S</i>)-<i>N</i>-phthaloyl-2-amino-3-methylbutanoyl chloride (<i>S</i>)-IV.13 | 259 |
| (<i>S</i>)-<i>N</i>-phthaloyl-2-amino-3-methylpropanoyl chloride (<i>S</i>)-IV.14 | 260 |
| (<i>S</i>)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl chloride (<i>S</i>)-IV.15 | 260 |
| (<i>S</i>)-3-phenylbutanoyl chloride (<i>S</i>)-IV.16 | 261 |
| Pentafluorophenyl (<i>S</i>)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate (<i>S</i>)-IV.17 | 261 |
| General procedures for the N-Acyl coupling of oxazolidinones and lactams | 262 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-4-(<i>N</i>-phthaloyl-2-amino-3-methylbutanoyl)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan- 5-one IV.18 | 263 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-4-(<i>N</i>-phthaloyl-2-amino-3-methylpropanoyl)-1-vinyl-6-oxa-4- azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.19 | 264 |
| (<i>S</i>)-3-(2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)oxazolidin-2-one (<i>S</i>)-IV.20 | 266 |
| (<i>S</i>)-1-(2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)pyrrolidin-2-one (<i>S</i>)-IV.21 | 266 |
| | 249 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)4-((<i>S</i>)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.22 | 267 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-4-((<i>S</i>)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)-4-Aza-1-vinylspiro[2.4]heptan-5-one IV.23 | 269 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-4-(<i>N</i>-phthaloyl-2-amino-3-methylbutanoyl)-4-Aza-1-vinylspiro[2.4]heptan-5-one IV.24 | 271 |
| (1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-4-(3-phenylbutanoyl)-4-Aza-1-vinylspiro[2.4]heptan-5-one IV.25 | 272 |

Ethyl 3-cyanopropanoate IV.1²²⁹

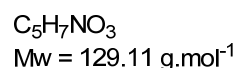
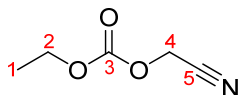
Procedure: To a solution of ethyl acrylate (100 mmol, 1 eq., 9.40 mL) in acetic acid (110 mmol, 1.1 eq., 6.10 mL) was added at 0 °C over 4 hours a solution of potassium cyanide (125 mmol, 8.14 g) in mixture of water (20 mL) and ethanol (40 mL). The reaction mixture was stirred 24 hours under argon and was quenched by addition of water and ethyl acetate. The product was extracted with AcOEt (three times). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated. The product was purified by distillation (b.p. = 72 °C/0.9 mbar). Colorless liquid was obtained (5.85 g, 46 %).

Rf: 0.30 (cyclohexane/AcOEt: 85/15, revelation: vanillin).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.21 (q, 2H, $J_{2-1} = 7.2$ Hz, H2), 2.68 - 2.66 (m, 4H, H4 and H5), 1.29 (t, 3H, $J_{1-2} = 7.2$ Hz, H1).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.2 (C3), 118.7 (C6), 61.6 (C2), 30.2 (C4), 14.3 (C1), 13.1 (C5).

IR (ATR): 2985, 2252, 1732, 1421, 1378, 1201, 1018 cm⁻¹.

Ethyl cyanomethylcarbonate IV.2²⁰⁰

Procedure: To a solution of sodium cyanide (108 mmol, 1eq., 5.27 g) in water (10.5 mL) was slowly added paraformaldehyde (108 mmol, 1 eq., 3.23g). The temperature was maintained at 20 °C using water bath. After 15 minutes a yellow solution was obtained and ethyl chloroformate (108 mmol, 1 eq., 10.3 mL) was added dropwise. During the addition a white precipitate was observed and the resulting mixture was stirred overnight. The reaction was quenched by addition of water and ethyl acetate. The product was extracted with AcOEt (three times). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated. The product was purified by distillation (b.p. = 81 °C/0.9 mbar). Colorless liquid was obtained (9.72 g, 70 %).

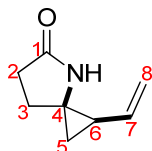
Rf: 0.40 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: vanillin)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.77 (s, 2H, H4), 4.30 (q, 2H, $J_{2-1} = 7.2$ Hz, H2), 1.36 (t, 3H, $J_{1-2} = 7.2$ Hz, H1).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 153.9 (C3), 114.1 (C5), 65.9 (C2), 51.5 (C4), 14.3 (C1).

IR (ATR): 2989, 1763, 1431, 1380, 1263, 1011 cm^{-1} .

(1*R,3*R**)-1-vinyl-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.3a**²³⁰



$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$
Mw = 137.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Procedure: To a solution of ethyl 3-cyanopropionate (3.88 g, 30.5 mmol) in THF (75 mL) was added $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (33.6 mmol, 1.1 eq., 10 mL) under argon atmosphere. The reaction was cooled to 0 °C with a ice-bath and solution of methylmagnesium bromide in diethylether (33.6 mmol, 1.1 eq., 2.22 M, 15.27 mL) was added drop by drop via a dropping funnel. The solution became yellow (gold). Then solution of but-3-enyl-magnesium bromide in THF (36.6 mmol, 1.2 eq., 0.73 M, 50.10 mL) was added dropwise (time addition = 2 hours). During the addition the solution became orange then dark orange. When the addition was completed the reaction mixture was warmed up to room temperature over one hour. Then the reaction was precautiously quenched with water followed by addition of HCl (1 M, 10 mL) and ethyl acetate. The resulting suspension was placed in a separating funnel and a solution of HCl was added until the complete vanishing of the aqueous precipitate (pH: <2). The product was extracted with AcOEt (3 times), washed with NaHCO_3 saturated solution and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed on the rotary evaporator. Lactame **IV.3a** was isolated as a yellow solid (m= 3.25 g, 78 %) after purification by silica gel chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$: 95/5).

Rf: 0.49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$: 95/5, revelation: vanillin).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.38 (bs, 1H, NH), 5.61 (ddd, 1H, $J_{7-6} = 8.5$ Hz, $J_{7-8a} = 10.3$ Hz, $J_{7-8b} = 17.0$ Hz, H7), 5.14 (dd, 1H, $J_{8b-8a} = 1.5$ Hz, $J_{8b-7} = 17.0$ Hz, H8b), 5.09 (dd, 1H, $J_{8a-8b} = 1.5$ Hz, $J_{8a-7} = 10.3$ Hz, H8a), 2.56 - 2.42 (m, 2H, H2), 2.25 - 2.07 (m, 2H, H3), 1.60 (ddd, 1H, $J_{6-5a} = 6.4$ Hz, $J_{6-5b} = 6.5$ Hz, $J_{6-7} = 8.5$ Hz, H6), 1.02 (dd, 1H, $J_{5a-5b} = 6.5$ Hz, $J_{5a-6} = 6.5$ Hz, H5a), 0.94 (t, 1H, $J_{5b-5a} = 6.5$ Hz, $J_{5b-6} = 6.5$ Hz, H5b).

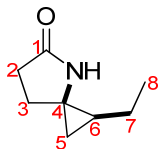
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 178.6 (C1), 135.8 (C7), 115.6 (C8), 45.0 (C4), 31.1 (C2), 30.2 (C3), 27.2 (C6), 17.3 (C5).

IR (ATR): 3073, 1658, 1369, 1284, 1041 cm^{-1} .

Melting point: 102 °C

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (9/1), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer1}}$: 15.61 min, $t_{\text{enantiomer2}}$: 18.08 min.

(1*R,3*R**)- 4-aza-1-ethylspiro[2,4]heptan-5-one IV.3b**²⁰⁰



$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$
Mw = 139.19 g.mol⁻¹

Procedure: **IV.3a** (1.46 mmol, 1 eq., 200 mg) was dissolved in dry methanol (4 mL per mmol). To this solution was added PtO₂ (2.5 mol%) and the resulting mixture was stirred overnight under hydrogen atmosphere (1 atm). The solution was filtered through celite and a short path of silica gel (100 % AcOEt). **IV.3b** was isolated as a colorless oil (m= 145 mg, 72 %) after purification by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/iPrOH: 98/2).

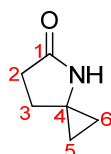
Rf: 0.49 (AcOEt: 100 %, revelation: vanillin).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.29 (bs, 1H, NH), 2.49 - 2.43 (m, 2H, H2), 2.20 - 2.13 (m, 1H, H3a), 2.02 - 1.97 (m, 1H, H3b), 1.38 - 1.31 (m, 2H, H7), 0.99 (t, 3H, $J_{8-7} = 7.3$ Hz, H8), 0.78 - 0.73 (m, 2H, H6 and H5a), 0.44 - 0.42 (m, 1H, H5b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 179.1 (C1), 43.5 (C4), 31.2 (C2), 30.5 (C3), 24.8 (C6), 22.6 (C7), 16.3 (C8), 13.9 (C5).

IR (ATR): 3208, 1693, 1462, 1365, 1283 cm⁻¹.

4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.10²⁰⁰



$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$
Mw = 111.14 g.mol⁻¹

Procedure: To an ice-bath cooled solution of ethyl 3-cyanopropanoate (6 mmol, 1. eq., 763 mg) and Ti(OiPr)₄ (6.6 mmol, 1.1 eq., 1.95 mL) in Et₂O (35 mL) was added dropwise a solution of EtMgBr (13.2 mmol, 2.2 eq., 2 M in Et₂O). The resulting solution was stirred during two hours at rt. The reaction was cautiously quenched with water followed by addition of HCl (1 M, 10 mL) and ethyl acetate. The resulting suspension was placed in a separating funnel and a solution of HCl was added until the complete vanishing of the aqueous precipitate (pH < 2). The aqueous phase was extracted with AcOEt (4 times). The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. **IV.10** was

isolated as a colorless oil (334 mg, 50 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 9/1 to 8/2).

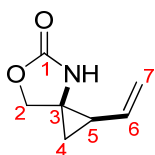
Rf: 0.15 (Et₂O: 100 %, revelation: vanillin)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.60 (bs, 1H, NH), 2.55 - 2.47 (m, 2H, H2), 2.16 - 2.08 (m, 2H, H3), 0.95 - 0.74 (m, 2H, H5a and H6a), 0.72 - 0.61 (m, 2H, H5b and H6b).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 178.5 (C1), 39.6 (C4), 31.7 (C2), 29.4 (C3), 11.2 (C5 and C6).

IR (ATR): 3241, 1682 cm⁻¹.

(1*R,3*R**)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.4a**²³⁰



C₇H₉NO₂
Mw = 139.15 g.mol⁻¹

Procedure A: To a solution of cyanomethylethylcarbonate (15.1 mmol, 1 eq., 1.95 g) in THF (75 mL) was added Ti(OiPr)₄ (16.6 mmol, 1.1 eq., 4.9 mL) under argon atmosphere. The reaction mixture was cooled to 0 °C using a ice-bath and solution of methylmagnesium bromide in diethylether (16.6 mmol, 1.1 eq., 2.22 M, 7.55 mL) was added drop by drop via a dropping funnel. The solution became yellow (gold). The solution of but-3-enyl-magnesium bromide in THF (18.12 mmol, 1.2 eq., 0.73 M, 24.82 mL) was added dropwise. During the addition the solution became orange then dark orange. When the addition was completed the reaction mixture was warmed up to room temperature over one hour. Then the reaction was cautiously quenched with water followed by addition of HCl (1 M, 10 mL) and ethyl acetate. The resulting suspension was placed in separating funnel and a solution of HCl was added until the complete vanishing of the aqueous precipitate. The product was extracted with AcOEt (3 times), washed with NaHCO₃ saturated solution and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed on the rotary evaporator. Oxazolidinone **IV.4a** was isolated as a colorless oil (m=1.17 g, 55 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2).

Procedure B: To a cooled solution of **IV.22** (0.59 mmol, 1 eq., 207 mg) in dry THF (3.3 mL) was added dropwise under argon atmosphere a solution of LiBH₄ in THF (2 M solution, 0.59 mmol, 1 eq., 0.15 mL). The resulting solution was stirred 15 min at 0 °C then 1 h at room temperature. The reaction was quenched with addition of methanol and water. The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 times) and the combined organic phases were dried over

magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Oxazolidinone **IV.4a** was isolated as a colorless oil (m=58 mg, 70 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2).

Rf: 0.13 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: vanillin).

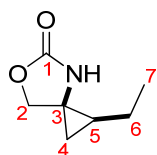
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.30 (bs, 1H, NH), 5.50 (ddd, 1H, $J_{6-7a} = 17.0$ Hz, $J_{6-7b} = 10.1$ Hz, $J_{6-5} = 8.1$ Hz, H6), 5.12 (dd, 1H, $J_{7a-6} = 17.0$ Hz, $J_{7a-7b} = 1.8$ Hz, H7a), 5.07 (dd, 1H, $J_{7b-6} = 10.1$ Hz, $J_{7b-7a} = 1.8$ Hz, H7b), 4.31 (dd, 2H, $J_{2a-2b} = 8.8$ Hz, $J_{2b-2a} = 8.8$ Hz, H2), 1.64 (q, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Hz, $J_{5-4a} = 8.1$ Hz, $J_{5-4b} = 8.1$ Hz, H5), 1.08 (d, 2H, $J_{4-5} = 8.1$ Hz, H4a and H4b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 160.3 (C1), 139.9 (C6), 116.9 (C7), 71.7 (C2), 43.1 (C3), 26.1 (C5), 15.9 (C4).

IR (ATR): 3261, 1731, 1387, 1026 cm⁻¹.

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (9/1), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer1}}$: 24.45 min, $t_{\text{enantiomer2}}$: 32.59 min.

(1*R,3*R**)-1-ethyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.4b**²⁰⁴



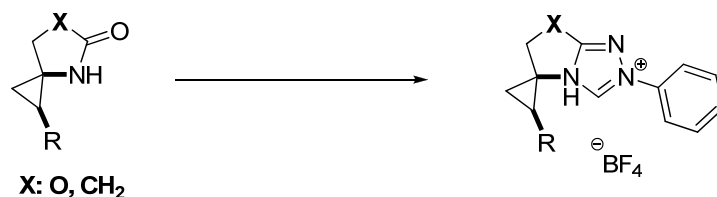
C₇H₁₁NO₂
Mw = 141.17 g.mol⁻¹

Procedure: **IV.4a** (1.9 mmol, 1eq., 265 mg) was dissolved in dry methanol (4 mL per mmol). To this solution was added Pt/C (5 mol%) and the resulting mixture was stirred overnight under hydrogen atmosphere (1 atm). The solution was filtered through celite and a short path of silica gel (100 % AcOEt). **IV.4b** was obtained as a colorless oil (m= 188 mg, 70 %) after purification by silica gel chromatography.

Rf: 0.12 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: vanillin).

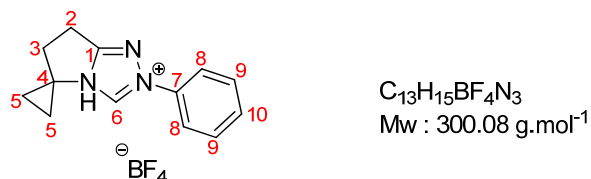
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.19 (bs, 1H, NH), 4.33 (dd, 2H, $J_{2a-2b} = 8.7$ Hz, $J_{2b-2a} = 8.7$ Hz, H2), 1.52 - 1.30 (m, 2H, H6), 1.02 (t, 3H, $J_{7-6} = 7.2$ Hz, H7), 0.88 - 0.74 (m, 2H, H5 and H4a), 0.66 - 0.53 (m, 1H, H4b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.0 (C1), 72.3 (C2), 41.8 (C3), 23.6 (C5), 22.4 (C6), 16.0 (C4), 13.8 (C7).

General procedure for the triazolium salt synthesis

Procedure: Trimethyloxonium tetrafluoroborate (1.2 eq.) was added to a solution of lactam or oxazolidinone (1 eq.) in dry dichloromethane (8 mL per mmol) and stirred for 24 h at room temperature under argon atmosphere. Phenylhydrazine (1.1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for further 15 hours at rt under argon atmosphere. The solvent was evaporated and chlorobenzene (10 mL) was added, followed by triethyl orthoformate (5 eq.). The flask was fitted with a reflux condenser and the reaction was heated to 80 °C and stirred at this temperature for 16 hours. Then the solvent was removed under reduced pressure.

6',7'-dihydro-2'-phenyl-spiro[cyclopropane-1,5'-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium] tetrafluoroborate IV.5c



Procedure: The general procedure was applied to 4-azaspiro[2.4]heptan-5-one (2.1 mmol, 1 eq., 232 mg), trimethyloxonium tetrafluoroborate (2.51 mmol, 1.2 eq., 371 mg), phenylhydrazine (2.31 mmol, 1.1 eq., 230 μ L), trimethylorthoformate (0.3 mL). **IV.5c** was isolated (m= 378 mg, 60 %) after purification by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 1/0 to 98/2).

Rf: 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) 10.21 (s, 1H, H6), 7.94 - 7.92 (m, 2H, H8), 7.70 - 7.63 (m, 3H, H9 and H10), 3.57 - 3.53 (m, 2H, H2), 3.07 - 3.03 (m, 2H, H3), 1.79 - 1.76 (m, 2H, H5), 1.43 - 1.40 (m, 2H, H5).

¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) 163.9 (C1), 137.0 (C7), 135.2 (C6), 131.4 (C10), 131.1 (2C9), 121.6 (2C8), 45.9 (C4), 35.1 (C3), 22.6 (C2), 14.3 (C5).

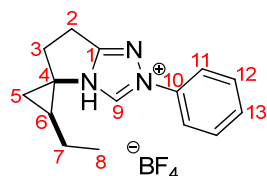
¹⁹F NMR (376 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) -152.02 (F-¹⁰B), -152.08 (F-¹¹B),

HRMS (ESI): [M-BF₄]⁺: C₁₃H₁₄N₃, calculated: 212.1182, found: 212.1184.

IR (ATR): 3138, 1592, 1520, 1235, 1058, 1013 cm^{-1} .

Melting Point: 144 °C.

6',7'-dihydro-2-ethyl-2'-phenyl-spiro[cyclopropane-1,5'-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium] tetrafluoroborate IV.5a



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BF}_4\text{N}_3$
Mw : 328.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Procedure: The general procedure was applied to **IV.3b** (1.44 mmol, 1 eq., 200 mg), trimethyloxonium tetrafluoroborate (1.72 mmol, 1.2 eq., 371 mg), phenylhydrazine (1.58 mmol, 1.1 eq., 145 μL), trimethylorthoformate (0.2 mL).

Rf: 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1, revelation: $\text{UV}_{254\text{nm}}$, KMnO_4).

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ (ppm) 10.22 (s, 1H, H9), 7.84 - 7.81 (m, 2H, H11), 7.56 - 7.48 (m, 3H, H12 and 13), 3.49 - 3.39 (m, 1H, H2a), 3.37 (ddd, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 9.3$ Hz, $J = 3.2$ Hz, H2b), 3.07 (ddd, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 9.3$ Hz, $J = 3.2$ Hz, H3a), 2.75 - 2.69 (m, 1H, H3b), 1.56 - 1.40 (m, 5H, H5, H6 and H7), 0.86 (t, 3H, $J_{8-7} = 6.8$ Hz, H8).

^{19}F NMR (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ (ppm) 24.11 (F^{-10}B), 24.06 (F^{-11}B),

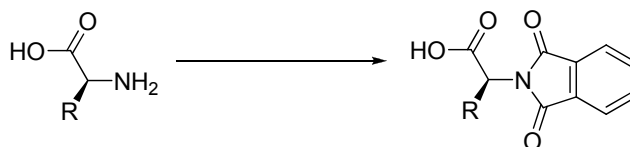
^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ (ppm) 164.6 (C1), 137.0 (C9), 136.0 (C10), 131.5 (C13), 131.1 (C11), 121.9 (C12), 51.1 (C4), 37.0 (C3), 28.9 (C7), 22.4 (C2), 21.8 (C5), 18.1 (C6), 13.8 (C8).

HRMS (APCI): $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3$, calculated: 240.1501, found: 240.1494.

IR (ATR): 3127, 2969, 1592, 1520, 1383, 1236, 1020 cm^{-1} .

Melting point: 152 °C.

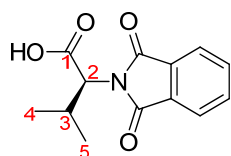
General procedure for the preparation of phthaloylamino acids



Procedure: Into a flask equipped with a Dean-Stark adaptor, a condenser and a magnetic stirrer was dissolved the amino acid (1 eq.), phthaloyl anhydride (1.1 eq.) in toluene. Then triethylamine (1.1 eq.) was added and the resulting suspension was refluxed until the solution

became clear. The reaction mixture was cooled down to room temperature, poured into a separatory funnel and washed with 2M HCl aq. then brine. The aqueous layers were combined and extracted with toluene (3 times). The organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

(S)-N-phthaloyl-2-amino-3-methylbutanoic acid (S)-IV.11²³¹



C₁₃H₁₃NO₄
Mw : 247.25 g.mol⁻¹

Procedure: The general procedure was applied to L-valine (25.6 mmol, 1 eq., 3 g), phthaloyl anhydride (28.2 mmol, 1.1 eq., 4.17 g), triethylamine (28.2 mmol, 1.1 eq., 4 mL) in toluene (70 mL) to afford **IV.11** as white crystals (6 g, 95 %) after purification by crystallization from CH₂Cl₂/heptane.

Rf: 0.54 (CH₂Cl₂/iPrOH: 95/5, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄)

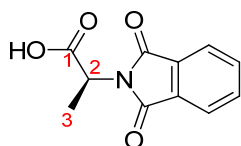
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.59 (bs, 1H, OH), 7.88 - 7.86 (m, 2H, Pht), 7.76 - 7.73 (m, 2H, Pht), 4.63 (d, 1H, J_{2,3} = 8.4 Hz, H2), 2.82 - 2.70 (m, 1H, H3), 1.16 (d, 3H, J_{4,3} = 6.7 Hz, H4), 0.92 (d, 3H, J_{5,3} = 6.7 Hz, H5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.5 (C1), 167.8 (2C=O Pht), 134.3 (2Cq Pht), 131.6 (2CH Pht), 123.7 (2CH Pht), 57.6 (C2), 28.4 (C3), 20.9 (C4), 19.5 (C5).

IR (ATR): 3210, 2967, 1690, 1390, 1390, 1194 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: -42 (C = 1.01, CH₂Cl₂).

(S)-N-phthaloyl-2-amino-3-methylpropanoic acid (S)-IV.12²³²



C₁₁H₉NO₄
Mw : 219.19 g.mol⁻¹

Procedure: The general procedure was applied to L-alanine (16.8 mmol, 1 eq., 1.5 g), phthaloyl anhydride (18.5 mmol, 1.1 eq., 2.74 g), triethylamine (18.5 mmol, 1.1 eq., 2.6 mL) in toluene (40 mL) to afford **(S)-IV.12** as white crystals (3.47 g, 95 %) after silica gel filtration CH₂Cl₂/iPrOH (9/1).

²³¹ Achmatowicz, M.; Szumna, A.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9031-9041.

²³² McArthur, C. R.; Worster, P. M.; Okon, A. U. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 311-318.

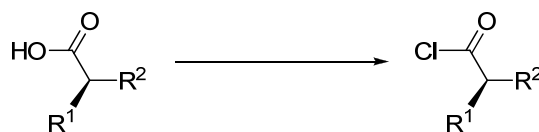
Rf: 0.34 (CH₂Cl₂/iPrOH: 95/5, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.12 (bs, 1H, OH), 7.89 - 7.83 (m, 2H, Pht), 7.78 - 7.71 (m, 2H, Pht), 5.04 (q, 1H, *J*₂₋₃ = 7.3 Hz, H2), 1.72 (d, 3H, *J*₃₋₂ = 7.3 Hz, H3).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.6 (C1), 167.5 (2C=O), 134.4 (2CH Pht), 131.9 (2Cq Pht), 123.7 (2CH Pht), 47.4 (C2), 15.1 (C3).

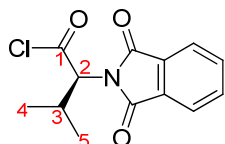
IR (ATR): 1703, 1381, 1271, 1098 cm⁻¹.

General procedure for preparation of acid chloride



Procedure: Amino acid (1 eq.) was dissolved in dry dichloromethane (4-5 mL/mmol) and thionyl chloride (1.36 eq.) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was refluxed overnight under argon atmosphere. The dichloromethane was removed on the rotary evaporator. The residue was washed three times with toluene to eliminate the residual thionyl chloride and evaporated and used without any purification for the next step.

(S)-N-phthaloyl-2-amino-3-methylbutanoyl chloride (S)-IV.13²³³



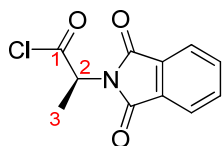
C₁₃H₁₂ClNO₃
Mw : 265.69 g.mol⁻¹

Procedure: The general procedure was applied to carboxylic acid (S)-IV.11 (5.4 mmol, 1 eq., 1.34 g), thionyl chloride (7.35 mmol, 1.36 eq., 0.6 mL) in dichloromethane (24 mL) to afford (S)-IV.13 as a white solid (1.43 g, 99 %) after evaporation of the solvent under reduced pressure.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.97 - 7.90 (m, 2H, Pht), 7.86 - 7.79 (m, 2H, Pht), 4.75 (d, 1H, *J*₂₋₃ = 8.4 Hz, H2), 2.81 - 2.70 (m, 1H, H3), 1.16 (d, 3H, *J*₄₋₃ = 6.6 Hz, H4), 0.92 (d, 3H, *J*₅₋₃ = 6.9 Hz, H5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.0 (C1), 167.1 (2C=O Pht), 134.8 (2CH Pht), 131.5 (2Cq Pht), 111.1 (2CH Pht), 66.5 (C2), 29.3 (C3), 20.5 (C4), 19.2 (C5).

²³³ Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1640-1646.

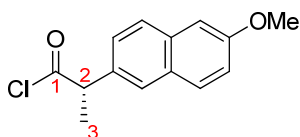
(S)-N-phthaloyl-2-amino-3-methylpropanoyl chloride (S)-IV.14²³⁴

C₁₁H₈ClNO₃
Mw : 237.64 g.mol⁻¹

Procedure: The general procedure was applied to carboxylic acid **(S)-IV.12** (0.6 mmol, 1 eq., 130 mg), thionyl chloride (0.81, 1.36 eq., 65 μ L) in dichloromethane (3 mL) to afford **(S)-IV.14** as a white solid (142 mg, 99 %) after evaporation of the solvent under reduced pressure.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.95 - 7.89 (m, 2H, Pht), 7.84 - 7.78 (m, 2H, Pht), 5.17 (q, 1H, $J_{\text{CH-CH}_3}$ = 7.2 Hz, H2), 1.79 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3\text{-CH}}$ = 7.2 Hz, H3).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.2 (C1), 166.8 (2C=O), 134.8 (2CH Pht), 131.7 (2Cq Pht), 124.0 (2CH Pht), 56.1 (C2), 15.6 (C3).

(S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl chloride (S)-IV.15²³⁵

C₁₄H₁₃ClO₂
Mw : 248.70 g.mol⁻¹

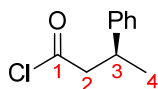
Procedure: The general procedure was applied to naproxene with a catalytic amount of DMF. Reagents: 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid (2.5 mmol, 1 eq., 576 mg), thionyl chloride (3.5 mmol, 1.36 eq., 700 μ L), DMF (3 drops) in CH₂Cl₂ (10 mL). Acid chloride **(S)-IV.15** was isolated as a pale yellow solid (621 mg, 99 %) after evaporation of the solvent under reduced pressure.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.78 - 7.68 (m, 3H, H_{arom}), 7.38 - 7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.20 - 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 4.25 (q, 1H, $J_{\text{CH-CH}_3}$ = 7.0 Hz, H2), 3.93 (s, 3H, CH₃O), 1.67 (d, 3H, $J_{\text{H}_3\text{-CH}}$ = 7.0 Hz, H3).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.8 (C1), 158.2 (C_{q,arom}), 134.3 (C_{q,arom}), 132.5 (C_{q,arom}), 129.5 (CH_{arom}), 129.0 (C_{q,arom}), 127.8 (CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 126.0 (CH_{arom}), 119.5 (CH_{arom}), 105.7 (CH_{arom}), 57.5 (C2), 55.5 (CH₃O), 18.8 (C3).

²³⁴ Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Kodess, M. I.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 859-862.

²³⁵ Stefanko, M. J.; Gun'ko, Y. K.; Rai, D. K.; Evans, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10132-10139.

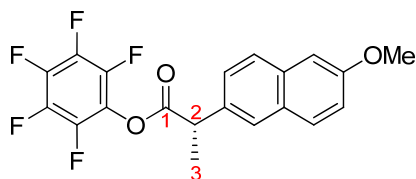
(S)-3-phenylbutanoyl chloride (S)-IV.16²³⁶

C₁₀H₁₁ClO
Mw : 182.6 g.mol⁻¹

Procedure: The general procedure was applied to (S)-3-phenylbutanoic acid with a catalytic amount of DMF. Reagents: 3-phenylbutanoic acid (1.2 mmol, 1 eq., 184 μL), Thionyl chloride (1.63 mmol, 1.36 eq., 120 μL), DMF (one drop) and CH₂Cl₂ (5 mL). Acid chloride **(S)-IV.16** was isolated as colorless oil (219 mg, 99 %) after evaporation of the solvent under reduced pressure.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.37 - 7.18 (m, 5H, H_{arom}), 3.45 - 3.23 (m, 1H, H3), 3.18 - 3.11 (m, 2H, H2), 1.34 (d, 3H, J_{4,3} = 6.8 Hz, H4).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.5 (C1), 144.0 (C_{q,arom}), 128.9 (2CH_{arom}), 127.1 (2CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 55.2 (C2), 36.8 (C3), 21.4 (C4).

Pentafluorophenyl (S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate
(S)-IV.17²²⁷

C₂₀H₁₃F₅O₃
Mw : 396.31 g.mol⁻¹

Procedure: To a solution of naproxen (5.43 mmol, 1 eq., 1.25 g) in dry dichloromethane (4 mL) was added DCC (5.97 mmol, 1.1 eq., 1.23 g). The solution was stirred at room temperature during 15 min. Then a solution of pentafluorophenol (5.43 mmol, 1 eq., 1 g) in dichloromethane (4 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred overnight. The resulting precipitate was filtered and water was added to the filtrate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 times). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. **(S)-IV.17** was isolated as a white solid (2.06 g, 96 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 95/5).

Rf: 0.64 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

²³⁶ Bussas, R.; Muenster, H.; Kresze, G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2828-2832.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.77 - 7.72 (m, 3H, H_{arom}), 7.45 - 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 - 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 4.21 (q, 1H, $J_{2-3} = 7.1$ Hz, H₂), 3.92 (s, 3H, CH₃O), 1.72 (d, 3H, $J_{3-2} = 7.1$ Hz, H₃).

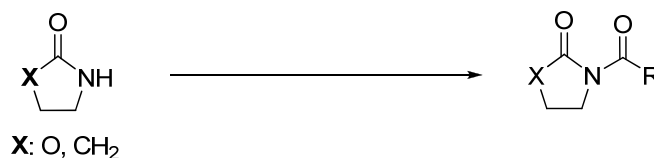
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.8 (C₁), 158.0 (C_q_{arom}), 141.2 (m, 2CF, CF_{ortho}), 139.4 (m, 2CF, CF_{para}), 137.9 (m, 2CF, CF_{meta}), 134.1 (C_q_{arom}), 133.9 (C_q_{arom}), 129.4 (CH_{arom}), 129.0 (C_q_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 126.3 (CH_{arom}), 125.1 (m, C_q_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 119.4 (CH_{arom}), 105.7 (CH_{arom}), 55.3 (CH₃O), 45.1 (C₂), 18.6 (C₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -153.6 (d, 2F, $^3J_{F-F} = 17.2$ Hz, F_{ortho}), -159.1 (t, 1F, $^3J_{F-F} = 21.8$ Hz, F_{para}), -163.5 (dd, 2F, $^3J_{Fmeta-Fortho} = 17.2$ Hz, $^3J_{Fmeta-Fpara} = 21.8$ Hz, F_{meta})

IR (ATR): 2944, 1782, 1515, 1230, 1105, 1059, 1033 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: + 87.5 (C= 1.43, CHCl₃).

General procedures for the N-Acyl coupling of oxazolidinones and lactams



Procedure A: To an ice-bath cooled solution of lactam or oxazolidinone (1 eq.) in THF (3 mL/mmol) was slowly added NaH as mineral oil (1.3 eq.). After 15 min of stirring the solution was warmed up to rt over 15 minutes. The solution was then cooled to 0 °C and the acid chloride (1.2 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred 30 min at room temperature and then quenched with water. The aqueous phase was extracted with AcOEt, washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure.

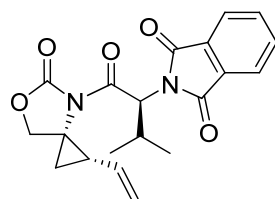
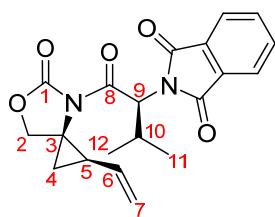
Procedure B: *n*-BuLi (1.6 M solution in hexane, 1.1 eq.) was slowly added to a stirred solution of lactam or oxazolidinone in THF (3 mL/mmol) at -78 °C. After stirring for 1 hour, a solution of pentafluorophenyl ester (1.1 eq.) in THF (3 mL/mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 2 h at -78 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 times). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure.

Procedure C: *n*-BuLi (1.6 M solution in hexane, 1.1 eq.) was slowly added to a stirred solution of lactam or oxazolidinone in THF (3 mL/mmol) at -78 °C. After stirring for 1 hour,

a solution of acid chloride (1.2 eq.) or pentafluorophenyl ester (1.1 eq.) in THF (3 mL/mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred overnight at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 times). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure.

Procedure D: *n*-BuLi (1.6 M solution in hexane, 1.1 eq.) was slowly added to a stirred solution of lactam or oxazolidinone in THF (3 mL/mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 min and a solution of acid chloride (1.2 eq.) in THF (3 mL/mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 min and at room temperature for further 90 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 times). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure.

(1*R,3*R**)-4-(*N*-phthaloyl-2-amino-3-methylbutanoyl)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.18**



$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$
Mw : 368.38 g.mol⁻¹

Procedure: The procedure **D** was applied to oxazolidinone **IV.4a** (1 mmol, 1 eq., 139 mg), acid chloride **IV.13** (1.1 mmol, 1.1 eq., 292 mg), *n*-BuLi (1.1 mmol, 1.1 eq.) in THF (6 mL) to give a crude 24 : 76 mixture (m= 240 mg, 65 %) of the two diastereoisomer (dia 1 : dia 2) which were partially separable by crystallization (MeOH).

Diastereoisomer 1: IV.18a (less polar)

Rf: 0.23 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: $\text{UV}_{254\text{nm}}$, KMnO_4).

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.88 - 7.81 (m, 2H, Pht), 7.76 - 7.70 (m, 2H, Pht), 5.67 (d, 1H, $J_{9-10} = 9.5\text{ Hz}$, H9), 5.61 (ddd, 1H, $J_{6-7a} = 17.1\text{ Hz}$, $J_{6-7b} = 10.3\text{ Hz}$, $J_{6-5} = 9.1\text{ Hz}$, H6), 5.09 (dd, 1H, $J_{7a-6} = 17.1\text{ Hz}$, $J_{7a-7b} = 1.8\text{ Hz}$, H7a), 4.90 (dd, 1H, $J_{7b-6} = 10.3\text{ Hz}$, $J_{7b-7a} = 1.8\text{ Hz}$, H7b), 4.41 (d, 1H, $J_{2a-2b} = 8.4\text{ Hz}$, H2a), 3.99 (d, 1H, $J_{2b-2a} = 8.4\text{ Hz}$, H2b), 3.04 - 2.86 (m, 1H, H10), 2.93 (t, 1H, $J_{4a-5} = 6.9\text{ Hz}$, $J_{4a-4b} = 6.9\text{ Hz}$, H4a), 1.69 (ddd, 1H, $J_{5-4b} = 10.0\text{ Hz}$, $J_{5-6} = 9.1\text{ Hz}$, $J_{5-4a} = 6.9\text{ Hz}$, H5), 1.12 (dd, 1H, $J_{4b-5} = 10.0\text{ Hz}$, $J_{4b-4a} = 6.9\text{ Hz}$, H4b), 1.09 (d, 3H, $J_{11-10} = 6.8\text{ Hz}$, H11), 0.96 (d, 3H, $J_{12-10} = 6.8\text{ Hz}$, H12).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 169.8 (C8), 167.7 (2C=O Pht), 154.2 (C1), 134.6 (C6), 134.2 (2CH Pht), 131.8 (2Cq Pht), 123.6 (2CH Pht), 117.4 (C7), 71.9 (C2), 59.1 (C9), 47.6 (C3), 30.9 (C5), 28.4 (C10), 20.0 (C11), 19.3 (C12), 13.6 (C4).

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (9/1), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer}1}$: 18.25 min, $t_{\text{enantiomer}2}$: 25.46 min.

Diastereoisomer 2: IV.18b (more polar)

Rf: 0.19 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: $\text{UV}_{254\text{nm}}$, KMnO_4).

Aspect: White solid

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.88 - 7.84 (m, 2H, Pht), 7.76 - 7.73 (m, 2H, Pht), 5.78 (ddd, 1H, $J_{6-7a} = 17.2$ Hz, $J_{6-7b} = 10.4$ Hz, $J_{6-5} = 9.0$ Hz, H6), 5.59 (d, 1H, $J_{9-10} = 8.2$ Hz, H9), 5.23 (dd, 1H, $J_{7a-6} = 17.2$ Hz, $J_{7a-7b} = 1.5$ Hz, H7a), 5.10 (dd, 1H, $J_{7b-6} = 10.4$ Hz, $J_{7b-7a} = 1.5$ Hz, H7b), 4.28 (d, 1H, $J_{2a-2b} = 8.3$ Hz, H2a), 3.90 (d, 1H, $J_{2b-2a} = 8.3$ Hz, H2b), 2.90 (t, 1H, $J_{4a-4b} = 7.1$ Hz, $J_{4a-5} = 7.1$ Hz, H4a), 2.92 - 2.82 (m, 1H, H10), 1.72 (ddd, 1H, $J_{5-4b} = 10.0$ Hz, $J_{5-6} = 9.0$ Hz, $J_{5-4a} = 7.1$ Hz, H5), 1.10 (d, 3H, $J_{11-10} = 6.8$ Hz, H11), 1.05 (dd, 1H, $J_{4b-5} = 10.0$ Hz, $J_{4b-4a} = 7.1$ Hz, H4b), 0.96 (d, 3H, $J_{12-10} = 6.8$ Hz, H12).

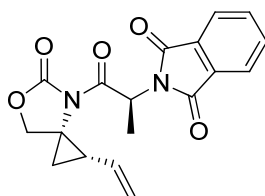
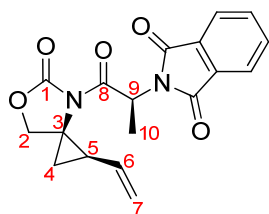
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.9 (C8), 166.8 (2C=O Phth), 153.3 (C1), 133.8 (C6), 133.4 (2CH Phth), 130.6 (2Cq Phth), 122.7 (2CH Phth), 116.8 (C7), 71.2 (C2), 57.7 (C9), 47.3 (C3), 29.6 (C5), 27.9 (C10), 19.1 (C11), 18.2 (C12), 9.9 (C4).

IR (ATR): 2968, 1776, 1712, 1379, 1306, 1079 cm^{-1} .

Melting Point: 96 °C

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (9/1), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer}1}$: 45.80 min, $t_{\text{enantiomer}2}$: 47.72 min.

(1*R,3*R**)-4-(*N*-phthaloyl-2-amino-3-methylpropanoyl)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.19**



$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$
Mw : 340.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Procedure: The procedure **D** was applied to oxazolidinone **IV.4a** (1 mmol, 1 eq., 139 mg), acid chloride **IV.14** (1.1 mmol, 1.1 eq., 262 mg), *n*-BuLi (1.1 mmol, 1.1 eq.) in THF (6 mL).

to give a crude 20 : 80 mixture (m= 169 mg, 50 %) of the two diastereoisomer (dia 1 : dia 2) which were inseparable by silica gel chromatography or by crystallization.

Rf: 0.15 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}).

IR (ATR): 1171, 1702, 1310, 1174, 1057, 691 cm⁻¹.

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₁₈H₁₇N₂O₅, calculated: 341.1137, found: 341.1145.

Diastereoisomer 1: IV.19a

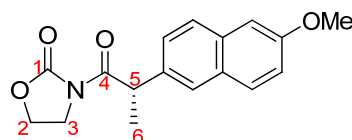
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 - 7.84 (m, 2H, Pht), 7.74 - 7.71 (m, 2H, Pht), 5.88 (q, 1H, $J_{9-10} = 7.3$ Hz, H9), 5.63 (ddd, 1H, $J_{6-7a} = 17.1$ Hz, $J_{6-7b} = 10.3$ Hz, $J_{6-5} = 9.0$ Hz, H6), 5.25 (dd, 1H, $J_{7a-6} = 17.1$ Hz, $J_{7a-7b} = 1.5$ Hz, H7a), 5.18 (dd, 1H, $J_{7b-6} = 10.3$ Hz, $J_{7b-7a} = 1.5$ Hz, H7b), 4.43 (d, 1H, $J_{2a-2b} = 8.4$ Hz, H2a), 4.01 (d, 1H, $J_{2b-2a} = 8.4$ Hz, H2b), 2.83 (t, 1H, $J_{4a-5} = 7.0$ Hz, $J_{4a-4b} = 7.0$ Hz, H4a), 1.76 (d, 3H, $J_{10-9} = 7.3$ Hz, H10), 1.72 (ddd, 1H, $J_{5-4b} = 10.0$ Hz, $J_{5-6} = 9.0$ Hz, $J_{5-4a} = 7.0$ Hz, H5), 1.13 (dd, 1H, $J_{4b-5} = 10.0$ Hz, $J_{4b-4a} = 7.0$ Hz, H4b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.2 (C8), 167.7 (2C=O), 154.1 (C1), 134.5 (C6), 134.2 (2CH Pht), 131.8 (2Cq Pht), 123.5 (2CH Pht), 118.3 (C7), 72.1 (C2), 50.6 (C9), 47.3 (C3), 30.3 (C5), 15.4 (C10), 12.6 (C4).

Diastereoisomer 2: IV.19b

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 - 7.84 (m, 2H, Pht), 7.74 - 7.71 (m, 2H, Pht), 5.98 (q, 1H, $J_{9-10} = 7.3$ Hz, H9), 5.63 (ddd, 1H, $J_{6-7a} = 17.1$ Hz, $J_{6-5} = 10.3$ Hz, $J_{6-7b} = 9.0$ Hz, H6), 5.19 (dd, 1H, $J_{7a-6} = 17.1$ Hz, $J_{7a-7b} = 1.5$ Hz, H7a), 5.05 (dd, 1H, $J_{7b-6} = 10.3$ Hz, $J_{7b-7a} = 1.5$ Hz, H7b), 4.48 (d, 1H, $J_{2a-2b} = 8.3$ Hz, H2a), 4.02 (d, 1H, $J_{2b-2a} = 8.3$ Hz, H2b), 2.84 (t, 1H, $J_{4a-5} = 7.0$ Hz, $J_{4a-4b} = 7.0$ Hz, H4a), 1.82 (d, 3H, $J_{10-9} = 7.3$ Hz, H10), 1.73 (ddd, 1H, $J_{5-4b} = 10.0$ Hz, $J_{5-6} = 9.0$ Hz, $J_{5-4a} = 7.0$ Hz, H5), 1.08 (dd, 1H, $J_{4b-5} = 10.0$ Hz, $J_{4b-4a} = 7.0$ Hz, H4b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.8 (C8), 167.8 (2C=O Pht), 154.1 (C1), 134.4 (C6), 134.1 (2CH Pht), 131.9 (2Cq Pht), 123.5 (2CH Pht), 117.8 (C7), 72.2 (C2), 50.4 (C9), 48.0 (C3), 30.9 (C5), 15.3 (C10), 11.7 (C4).

(S)-3-(2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)oxazolidin-2-one**(S)-IV.20**²³⁷

C₁₇H₁₇NO₄
Mw= 299.32 g.mol⁻¹

Procedure: The procedure **B** was applied to 1,3-oxazolidin-2-one (1 mmol, 1 eq., 87 mg), **(S)-IV.17** (1.1 mmol, 1.1 eq., 430 mg), *n*-BuLi (1.1 mmol, 1.1 eq.) in THF (6 mL) to afford **(S)-IV.20** as a white solid (189 mg, 63 %) after purification by silica gel chromatography (9/1 to 8/2).

Rf: 0.26 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

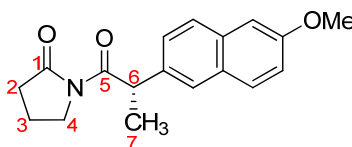
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.74 - 7.73 (m, 1H, H_{arom}), 7.71 - 7.68 (m, 2H, H_{arom}), 7.49 - 7.46 (m, 1H, H_{arom}), 7.14 - 7.09 (m, 2H, H_{arom}), 5.24 (q, 1H, *J*₅₋₆ = 7.0 Hz, H₅), 4.39 - 4.32 (m, 1H, H_{3a}), 4.29 - 4.22 (m, 1H, H_{3b}), 4.10 - 4.03 (m, 1H, H_{2a}), 3.94 - 3.89 (m, 1H, H_{2b}), 3.90 (s, 3H, CH₃O), 1.56 (d, 3H, *J*₆₋₅ = 7.0 Hz, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.9 (C₄), 157.8 (C₁), 153.2 (C_q_{arom}), 135.6 (C_q_{arom}), 133.8 (C_q_{arom}), 129.5 (CH_{arom}), 129.0 (C_q_{arom}), 127.2 (CH_{arom}), 126.9 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 119.0 (CH_{arom}), 105.6 (CH_{arom}), 61.8 (C₂), 55.4 (CH₃O), 43.0 (C₃), 42.8 (C₅), 19.4 (C₆).

IR (ATR): 2924, 1785, 1682, 1376, 1360, 1252, 1198, 1118, 1028 cm⁻¹.

[α]_D²²: + 73 (C= 1.08, CHCl₃).

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (9/1), flow: 1 mL/min. *t*_{enantiomer (R)}: 25.23 min, *t*_{enantiomer (S)}: 38.48 min.

(S)-1-(2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)pyrrolidin-2-one**(S)-IV.21**

C₁₈H₁₉NO₃
Mw= 297.35 g.mol⁻¹

Procedure: The procedure **B** was applied to pyrrolidin-2-one (1 mmol, 1 eq., 85 mg), **(S)-IV.17** (1.1 mmol, 1.1 eq., 430 mg), *n*-BuLi (1.1 mmol, 1.1 eq.) in THF (6 mL) to afford

²³⁷ Harvey, J. S.; Simonovich, S. P.; Jamison, C. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13782-13785.

(S)-IV.21 as a white solid (185 mg, 62 %) after purification by silica gel chromatography (9/1 to 8/2).

Rf: 0.40 (cyclohexane/AcOEt: 7/3, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.70 - 7.67 (m, 3H, H_{arom}), 7.48 - 7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.13 - 7.09 (m, 2H, H_{arom}), 5.20 (q, 1H, *J*_{6,7} = 7.0 Hz, H6), 3.90 (s, 3H, CH₃O), 3.89 - 3.84 (m, 1H, H4a), 3.77 - 3.71 (m, 1H, H4b), 2.56 - 2.46 (m, 2H, H2), 1.93 - 1.84 (m, 2H, H3), 1.53 (d, H, *J*_{7,6} = 7.0 Hz, H7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.6 (C5), 174.9 (C1), 157.6 (C_qarom), 136.2 (C_qarom), 133.7 (C_qarom), 129.4 (CH_{arom}), 129.0 (C_qarom), 127.2 (CH_{arom}), 127.0 (CH_{arom}), 126.6 (CH_{arom}), 118.8 (CH_{arom}), 105.6 (CH_{arom}), 55.3 (CH₃O), 46.3 (C4), 44.3 (C6), 33.9 (C2), 19.5 (C7), 16.9 (C3).

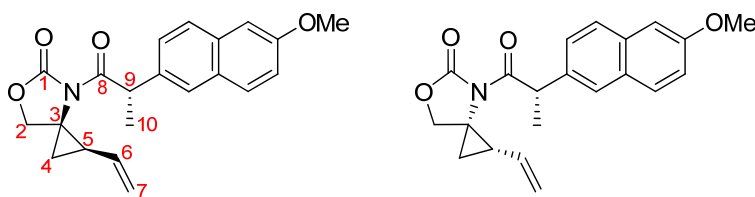
IR (ATR): 2971, 1732, 1682, 1209, 1026 cm⁻¹.

[α]_D²²: + 29 (C= 1.08, CHCl₃).

HRMS (APCI): [M+H]⁺: C₁₈H₂₀NO₃, calculated: 298.1438, found: 298.1449.

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (9/1), flow: 1 mL/min. tr_{enantiomer (S)}: 18.01 min, tr_{enantiomer (R)}: 22.60 min.

(1R*,3R*)4-((S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one IV.22



C₂₁H₂₁NO₄
Mw : 351.40 g.mol⁻¹

Procedure: The procedure C was applied to oxazolidinone **IV.4a** (1 mmol, 1 eq., 139 mg), acid chloride **IV.15** (1.1 mmol, 1.1 eq., 273 mg), *n*-BuLi (1.1 mmol, 1.1 eq.) in THF (6 mL) to give a crude 63:37 mixture of the two diastereoisomers (dia 1 : dia 2). The two diastereoisomers (m= 251 mg, 71 %) **IV.22** were separated by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 95/5 to 9/1).

Diastereoisomer 1: IV.22a, (1R,3R)4-((S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one

Rf: 0.34 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}).

Aspect: white solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.72 - 7.67 (m, 3H, H_{arom}), 7.42 - 7.40 (m, 1H, H_{arom}), 7.15 - 7.12 (m, 2H, H_{arom}), 5.74 (ddd, 1H, $J_{6-7a} = 17.2$ Hz, $J_{6-7b} = 10.3$ Hz, $J_{6-5} = 9.0$ Hz, H6), 5.25 (q, 1H, $J_{9-10} = 7.0$ Hz, H9), 5.24 (dd, 1H, $J_{7a-6} = 17.2$ Hz, $J_{7a-7b} = 1.6$ Hz, H7a), 5.12 (dd, 1H, $J_{7b-6} = 10.3$ Hz, $J_{7b-7a} = 1.6$ Hz, H7b), 4.16 (d, 1H, $J_{2a-2b} = 8.3$ Hz, H2a), 3.91 (s, 3H, CH₃O), 3.82 (d, 1H, $J_{2b-2a} = 8.3$ Hz, H2b), 2.90 (t, 1H, $J_{4a-5} = 6.9$ Hz, $J_{4a-4b} = 6.9$ Hz, H4a), 1.70 (ddd, 1H, $J_{5-4b} = 9.9$ Hz, $J_{5-6} = 9.0$ Hz, $J_{5-4a} = 6.9$ Hz, H5), 1.51 (d, 3H, $J_{10-9} = 7.0$ Hz, H10), 0.99 (dd, 1H, $J_{4b-5} = 9.9$ Hz, $J_{4b-4a} = 6.9$ Hz, H4b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.2 (C8), 157.8 (C1), 154.6 (Cq_{arom}), 135.8 (Cq_{arom}), 134.6 (C6), 133.8 (Cq_{arom}), 129.4 (CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 129.0 (Cq_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 126.7 (CH_{arom}), 119.0 (CH_{arom}), 117.7 (C7), 105.7 (CH_{arom}), 71.4 (C2), 55.4 (CH₃O), 47.8 (C3), 44.4 (C9), 30.5 (C5), 19.7 (C10), 11.8 (C4).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₂₁H₂₂NO₄, calculated: 352.1549, found: 352.1548.

[α]_D²²: + 241 (C = 1.04, CHCl₃).

IR (ATR): 2932, 1773, 1686, 1604, 1391, 1356, 1265, 1224, 1173, 1099, 1061, 1028 cm⁻¹.

Melting Point : 100 °C

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (95/5), flow: 1 mL/min. tr_{enantiomer1}: 15.22 min, tr_{enantiomer2}: 15.49 min.

Diastereoisomer 2: IV.22b, (1S,3S)4-((S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)-1-vinyl-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one

Rf: 0.27 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}).

Aspect: colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.69 - 7.66 (m, 3H, H_{arom}), 7.45 - 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.13 - 7.09 (m, 2H, H_{arom}), 5.33 (ddd, 1H, $J_{6-7a} = 17.1$ Hz, $J_{6-7b} = 10.3$ Hz, $J_{6-5} = 9.0$ Hz, H6), 5.22 (q, 1H, $J_{9-10} = 7.0$ Hz, H9), 4.96 (dd, 1H, $J_{7a-6} = 17.1$ Hz, $J_{7a-7b} = 1.6$ Hz, H7a), 4.67 (dd, 1H, $J_{7b-6} = 10.3$ Hz, $J_{7b-7a} = 1.6$ Hz, H7b), 4.38 (d, 1H, $J_{2a-2b} = 8.3$ Hz, H2a), 3.91 (s, 3H, CH₃O), 3.89 (d, 1H, $J_{2b-2a} = 8.3$ Hz, H2b), 2.93 (t, 1H, $J_{4a-5} = 7.0$ Hz, $J_{4a-4b} = 7.0$ Hz, H4a), 1.61 (ddd, 1H, $J_{5-4b} = 9.9$ Hz, $J_{5-6} = 9.0$ Hz, $J_{5-4a} = 7.0$ Hz, H5), 1.52 (d, 3H, $J_{10-9} = 7.0$ Hz, H10), 1.09 (dd, 1H, $J_{4b-5} = 9.9$ Hz, $J_{4b-4a} = 7.0$ Hz, H4b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.3 (C8), 157.7 (C1), 154.3 (Cq_{arom}), 135.7 (Cq_{arom}), 134.0 (C6), 133.7 (Cq_{arom}), 130.0 (Cq_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 127.0 (CH_{arom}), 126.7 (CH_{arom}), 118.8 (CH_{arom}), 115.5 (C7), 105.7 (CH_{arom}), 71.5 (C2), 55.4 (CH₃O), 47.1 (C3), 44.5 (C9), 30.8 (C5), 19.2 (C10), 13.7 (C4).

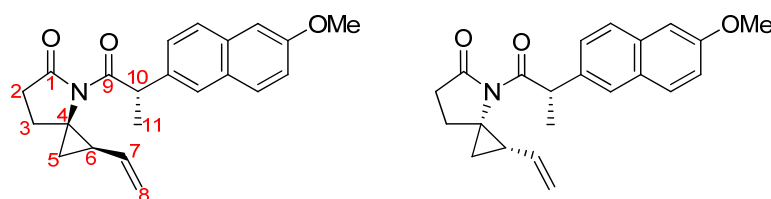
HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₂₁H₂₂NO₄, calculated: 352.1549, found: 352.1546.

$[\alpha]_D^{22}$: -33.8 (C= 1.0, CHCl₃).

IR (ATR): 2931, 1778, 1698, 1604, 1356, 1265, 1177, 1085, 1059, 1030 cm⁻¹.

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (95/5), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer}1}$: 23.89 min, $t_{\text{enantiomer}2}$: 44.42 min.

(1R*,3R*)-4-((S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)-4-Aza-1-vinylspiro[2.4]heptan-5-one IV.23



C₂₂H₂₃NO₃
Mw : 349.42 g.mol⁻¹

Procedure: The procedure **C** was applied to lactam **IV.3a** (1 mmol, 1 eq., 139 mg), acid chloride **IV.15** (1.1 mmol, 1.1 eq., 273 mg), *n*-BuLi (1.1 mmol, 1.1 eq.) in THF (6 mL) to give a crude 1:1 mixture of the two diastereoisomers. The two diastereoisomers (m= 207 mg, 55 %) **IV.23** were separated by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 95/5 to 9/1).

Diastereoisomer 1: IV.23a, (1R,3R)-4-((S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)-4-Aza-1-vinylspiro[2.4]heptan-5-one

Rf: 0.39 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}).

Aspect: brown solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.71 - 7.67 (m, 2H, H_{arom}), 7.64 - 7.63 (m, 1H, H_{arom}), 7.40 - 7.38 (m, 1H, H_{arom}), 7.14 - 7.10 (m, 2H, H_{arom}), 5.73 (ddd, 1H, $J_{7-8a} = 17.1$ Hz, $J_{7-8b} = 10.3$ Hz, $J_{7-6} = 9.0$ Hz, H7), 5.19 (q, 1H, $J_{10-11} = 7.0$ Hz, H10), 5.16 (dd, 1H, $J_{8a-7} = 17.1$ Hz, $J_{8a-8b} = 1.8$ Hz, H8a), 5.03 (dd, 1H, $J_{8b-7} = 10.3$ Hz, $J_{8b-8a} = 1.8$ Hz, H8b), 3.90 (s, 3H, CH₃O), 2.83 (t, 1H, $J_{5a-6} = 6.3$ Hz, $J_{5a-5b} = 6.3$ Hz, H5a), 2.59 (ddd, 1H, $J = 17.4$ Hz, $J = 12.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H2a), 2.28 (dd, 1H, $J = 17.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H2b), 2.09 (td, 1H, $J = 12.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H3a), 1.59 (ddd, 1H, $J_{6-5b} = 9.5$ Hz, $J_{6-7} = 9.0$ Hz, $J_{6-5a} = 6.3$ Hz, H6), 1.48 (d, 3H, $J_{11-10} = 7.0$ Hz, H11), 1.40 (dd, 1H, $J = 12.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H3b), 0.98 (dd, 1H, $J_{5b-6} = 9.5$ Hz, $J_{5b-5a} = 6.3$ Hz, H5b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 177.4 (C9), 177.1 (C1), 157.7 (C_qarom), 136.7 (C_qarom), 136.4 (C7), 133.7 (C_qarom), 129.5 (CH_{arom}), 129.1 (C_qarom), 127.1 (2CH_{arom}), 126.6 (CH_{arom}), 118.9 (CH_{arom}), 116.1 (C8), 105.7 (CH_{arom}), 55.8 (CH₃O), 51.4 (C4), 45.9 (C10), 32.1 (C2 and C3), 29.0 (C6), 19.9 (C11), 15.0 (C5).

HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₂₂H₂₄NO₃, calculated: 350.1756, found: 350.1752.

IR (ATR): 2937, 1736, 1691, 1602, 1341, 1260, 1141, 1025 cm⁻¹.

Melting Point: 99 °C.

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (95/5), flow: 1 mL/min. tr_{enantiomer1}: 8.91 min, tr_{enantiomer2}: 9.52 min.

Diastereoisomer 2: IV.23b, (1*S*,3*S*)-4-((*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl)-4-Aza-1-vinylspiro[2.4]heptan-5-one

Rf: 0.36 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}).

Aspect: brown solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.67 - 7.65 (m, 3H, H_{arom}), 7.45 - 7.42 (m, 1H, H_{arom}), 7.12 - 7.08 (m, 2H, H_{arom}), 5.20 (q, 1H, J₁₀₋₁₁ = 6.9 Hz, H10), 5.17 (ddd, 1H, J_{7-8a} = 17.1 Hz, J_{7-8b} = 10.3 Hz, J₇₋₆ = 9.0 Hz, H7), 4.86 (dd, 1H, J_{8a-7} = 17.1 Hz, J_{8a-8b} = 1.8 Hz, H8a), 4.49 (dd, 1H, J_{8b-7} = 10.3 Hz, J_{8b-8a} = 1.8 Hz, H8b), 3.90 (s, 3H, CH₃O), 2.79 (t, 1H, J_{5a-6} = 6.3 Hz, J_{5a-5b} = 6.3 Hz, H5a), 2.60 (ddd, 1H, J = 17.1 Hz, J = 12.3 Hz, J = 8.3 Hz, H2a), 2.48 - 2.34 (m, 2H, H2b and 3a), 1.52 (d, 3H, J₁₁₋₁₀ = 6.9 Hz, H11), 1.51 (ddd, 1H, J_{6-5b} = 9.5 Hz, J₆₋₇ = 9.0 Hz, J_{6-5a} = 6.3 Hz, H6), 1.47 - 1.43 (m, 1H, H3b), 1.11 (dd, H, J_{5b-6} = 9.5 Hz, J_{5b-5a} = 6.3 Hz, H5b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 177.1 (C9), 176.8 (C1), 157.5 (Cq_{arom}), 136.2 (Cq_{arom}), 135.6 (C7), 133.6 (Cq_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 129.0 (Cq_{arom}), 127.3 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 126.7 (CH_{arom}), 118.7 (CH_{arom}), 115.7 (C8), 105.6 (CH_{arom}), 55.3 (CH₃O), 50.6 (C4), 45.9 (C10), 32.4 (C2), 32.3 (C3), 29.5 (C6), 19.2 (C11), 17.0 (C5).

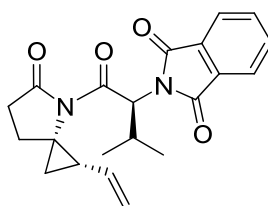
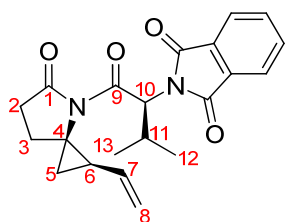
HRMS (TOF MS CI⁺): [M+H]⁺: C₂₂H₂₄NO₃, calculated: 350.1756, found: 350.1755.

IR (ATR): 2928, 1743, 1684, 1628, 1604, 1259, 1210, 1156, 1031 cm⁻¹.

Melting Point: 102 °C

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (95/5), flow: 1 mL/min. tr_{enantiomer1}: 13.37 min, tr_{enantiomer2}: 18.99 min.

(1*R,3*R**)-4-(*N*-phthaloyl-2-amino-3-methylbutanoyl)-4-Aza-1-vinylspiro[2.4]heptan-5-one IV.24**



C₂₁H₂₂N₂O₄
Mw : 366.41 g.mol⁻¹

Procedure: The procedure **C** was applied to lactam **IV.3a** (1 mmol, 1 eq., 139 mg), acid chloride **IV.15** (1.1 mmol, 1.1 eq., 292 mg), *n*-BuLi (1.1 mmol, 1.1 eq.) in THF (6 mL) to give a crude 95 : 5 mixture of the two diastereoisomers (dia 1 : dia 2). The second diastereoisomers **IV.24b** was isolated as white solid (m= 198 mg, 55 %) after purification by silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2 to 7/3).

Diastereoisomer 1: IV.24a

Rf: 0.22 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (95/5), flow: 1 mL/min. tr_{enantiomer1}: 17.41 min, tr_{enantiomer2}: 21.41 min.

Diastereoisomer 2: IV.24b

Rf: 0.16 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

Aspect: White solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 - 7.85 (m, 2H, Pht), 7.75 - 7.73 (m, 2H, Pht), 5.82 (ddd, 1H, *J*_{7-8a} = 17.3 Hz, *J*_{7-8b} = 10.3 Hz, *J*₇₋₆ = 9.0 Hz, H7), 5.60 (d, 1H, *J*₁₀₋₁₁ = 7.9 Hz, H10), 5.15 (dd, 1H, *J*_{8a-7} = 17.3 Hz, *J*_{8a-8b} = 1.8 Hz, H8a), 5.00 (dd, 1H, *J*_{8b-7} = 10.3 Hz, *J*_{8b-8a} = 1.8 Hz, H8b), 2.89 - 2.80 (m, 1H, H11), 2.81 (t, 1H, *J*_{5a-6} = 6.5 Hz, *J*_{5a-5b} = 6.5 Hz, H5a), 2.56 (ddd, 1H, *J* = 16.9 Hz, *J* = 12.8 Hz, *J* = 8.0 Hz, H2a), 2.22 (dd, 1H, *J* = 16.9 Hz, *J* = 8.0 Hz, H2b), 2.19 (td, 1H, *J* = 12.8 Hz, *J* = 8.0 Hz, H3a), 1.60 (ddd, 1H, *J*_{6-5b} = 9.5 Hz, *J*₆₋₇ = 9.0 Hz, *J*_{6-5a} = 6.5 Hz, H6), 1.49 (dd, 1H, *J* = 12.9 Hz, *J* = 8.0 Hz, H3b), 1.09 (d, 3H, *J*₁₂₋₁₁ = 6.8 Hz, H12), 1.02 (dd, 1H, *J*_{5b-6} = 9.5 Hz, *J*_{5b-5a} = 6.5 Hz, H5b), 0.94 (d, 3H, *J*₁₃₋₁₁ = 6.8 Hz, H13).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.9 (C1), 170.9 (C9), 167.9 (2C=O), 136.6 (C7), 134.3 (2CH Pht), 131.7 (2Cq Pht), 123.6 (2CH Pht), 116.0 (C8), 59.9 (C10), 51.9 (C4), 32.6 (C3), 31.7 (C2), 29.0 (C6), 28.9 (C11), 20.3 (C12), 19.3 (C13), 13.7 (C5).

HRMS (TOF MS FI⁺): [M]⁺: C₂₁H₂₂N₂O₄, calculated: 366.1580, found: 366.1611.

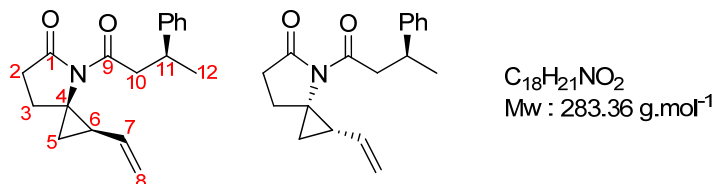
IR (ATR): 2970, 1737, 1705, 1384, 1287, 717 cm⁻¹.

Melting Point: 90 °C

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (95/5), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer1}}$: 26.83 min, $t_{\text{enantiomer2}}$: 31.15 min.

(1*R,3*R**)-4-(3-phenylbutanoyl)-4-Aza-1-vinylspiro[2.4]heptan-5-one**

IV.25



Procedure: The procedure **A** was applied to lactam **IV.3a** (1 mmol, 1 eq., 139 mg), acid chloride **IV.16** (1.1 mmol, 1.2 eq., 237 mg), NaH (1.3 mmol, 1.3 eq., 52 mg) in THF (6 mL) to give a crude mixture 1 : 1 of the two diastereoisomers. The two diastereoisomers **IV.25** (m= 198 mg, 70 %) were inseparable by chromatography on silica gel or by crystallization.

Rf: 0.54 (cyclohexane/AcOEt: 8/2, revelation: UV_{254nm}).

HRMS (APCI): $[M+H]^+$: $C_{18}H_{22}NO_2$, calculated: 284.1645, found: 284.1657.

IR (ATR): 2967, 1735, 1693 1268, 1158 cm⁻¹.

Diastereoisomer 1: IV.25a (less polar)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.30 - 7.23 (m, 4H, H_{arom}), 7.20 - 7.16 (m, 1H, H_{arom}), 5.53 (ddd, 1H, $J_{7-8a} = 17.1$ Hz, $J_{7-8b} = 10.3$ Hz, $J_{7-6} = 9.0$ Hz, H7), 5.11 (dd, 1H, $J_{8a-7} = 17.1$ Hz, $J_{8a-8b} = 1.8$ Hz, H8a), 4.96 (dd, 1H, $J_{8b-7} = 10.3$ Hz, $J_{8b-8a} = 1.8$ Hz, H8b), 3.36 - 3.27 (m, 2H, H11 and H10a), 3.11 - 3.04 (m, 1H, H10b), 2.77 (t, 1H, $J_{5a-6} = 6.3$ Hz, $J_{5a-5b} = 6.3$ Hz, H5a), 2.63 (ddd, 1H, $J = 17.3$ Hz, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H2a), 2.39 (dd, 1H, $J = 17.3$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H2b), 2.20 (td, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H3a), 1.56 (ddd, 1H, $J_{6-5b} = 9.5$ Hz, $J_{6-7} = 9.0$ Hz, $J_{6-5a} = 6.3$ Hz, H6), 1.45 (dd, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H3b), 1.29 (d, 3H, $J_{12-11} = 7.0$ Hz, H12), 0.97 (dd, 1H, $J_{5b-6} = 9.5$ Hz, $J_{5b-5a} = 6.3$ Hz, H5b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 177.4 (C1), 174.4 (C9), 146.2 (C_{qarom}), 136.3 (C7), 128.5 (2CH_{arom}), 127.2 (2CH_{arom}), 126.3 (CH_{arom}), 116.0 (C8), 50.9 (C4), 46.4 (C10), 36.3 (C11), 32.2 (C2 and C3), 29.0 (C6), 22.3 (C12), 15.5 (C5).

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (99/1), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer1}}$: 16.45 min, $t_{\text{enantiomer2}}$: 24.08 min.

Diastereoisomer 2: IV.25b (more polar)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.30 - 7.22 (m, 5H, H_{arom}), 5.13 (ddd, 1H, $J_{7-8a} = 17.1$ Hz, $J_{7-8b} = 10.3$ Hz, $J_{7-6} = 9.0$ Hz, H7), 5.00 (dd, 1H, $J_{8a-7} = 17.1$ Hz, $J_{8a-8b} = 2.1$ Hz, H8a), 4.75 (dd, 1H, $J_{8b-7} = 10.3$ Hz, $J_{8b-8a} = 2.1$ Hz, H8b), 3.36 - 3.24 (m, 2H, H11 and H10a), 3.11 (dd, 1H, $J_{10b-11} = 16.8$ Hz, $J_{10b-10a} = 6.6$ Hz, H10b), 2.71 (t, 1H, $J_{5a-6} = 6.3$ Hz, $J_{5a-5b} = 6.3$ Hz, H5a), 2.65 (ddd, 1H, $J = 17.2$ Hz, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H2a), 2.45 (dd, 1H, $J = 17.2$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H2b), 2.35 (td, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H3a), 1.51 (ddd, 1H, $J_{6-5b} = 9.5$ Hz, $J_{6-7} = 9.0$ Hz, $J_{6-5a} = 6.3$ Hz, H6), 1.45 (dd, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H3b), 1.29 (d, 3H, $J_{12-11} = 6.8$ Hz, H12), 1.03 (dd, 1H, $J_{5b-6} = 9.5$ Hz, $J_{5b-5a} = 6.3$ Hz, H5b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 177.3 (C1), 174.2 (C9), 146.4 (C_q_{arom}), 135.9 (C7), 128.4 (2CH_{arom}), 127.2 (2CH_{arom}), 126.3 (CH_{arom}), 116.0 (C8), 50.7 (C4), 46.8 (C10), 35.6 (C11), 32.3 (C2 or C3), 32.2 (C3 or C2), 29.0 (C6), 22.2 (C12), 16.2 (C5).

HPLC: Column: Phenomenex Lux cellulose 5u, eluent: isooctane/isopropanol (99/1), flow: 1 mL/min. $t_{\text{enantiomer1}}$: 14.56 min, $t_{\text{enantiomer2}}$: 31.74 min.

Conclusion générale

Dans le cadre de ce travail nous avons montré le potentiel grandissant des carbènes *N*-hétérocycliques en catalyse asymétrique. Cette famille de composés, utilisée en tant que ligand d'un métal de transition ou directement en tant qu'organocatalyseur a permis l'obtention de résultats très prometteurs ces dernières années. Des recherches sont menées à travers le monde dans le but de développer de nouveaux systèmes catalytiques universels pouvant s'appliquer sur une plus large gamme de réaction.

Dans ce contexte nous avons souhaité développer deux nouvelles familles de carbènes *N*-hétérocycliques originaux :

- La première famille de CNHs étudiée comporte une chiralité planaire apportée par un motif ferrocénique énantiomériquement pur lié directement sur l'hétérocycle imidazolium ou triazolium. Plusieurs stratégies ont été envisagées et étudiées afin de préparer l'oxazolidinone **III.31** et le lactame **III.45**, précurseurs de sels de triazolium (**schéma 1**).

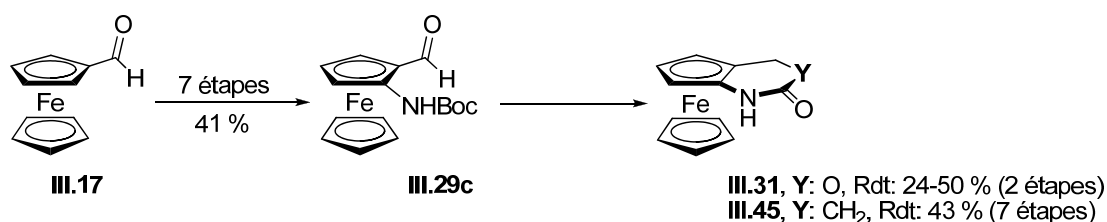


Schéma 1 : Synthèse des précurseurs des sels de triazolium C.I et C.II

La synthèse du lactame **III.45**, a notamment permis l'obtention d'un sel de triazolium optiquement pur dont la structure a été confirmée par analyse par diffraction des rayons X. Actuellement l'utilisation de l'oxazolidinone **III.31** n'a pas conduit à l'obtention du sel de triazolium correspondant, l'optimisation des conditions opératoires devant être effectuée.

Parallèlement à ce travail, nous avons réalisé une étude préliminaire consacrée à la synthèse du sel d'imidazolium **C.III** à partir de l'amine **III.25** (**Schéma 2**). Cette étude nous a permis de valider de nombreuses étapes nécessaires à la préparation de l'imidazolium. Néanmoins, ce travail devra être complété et optimisé pour étudier ce précurseur de carbène en catalyse asymétrique.

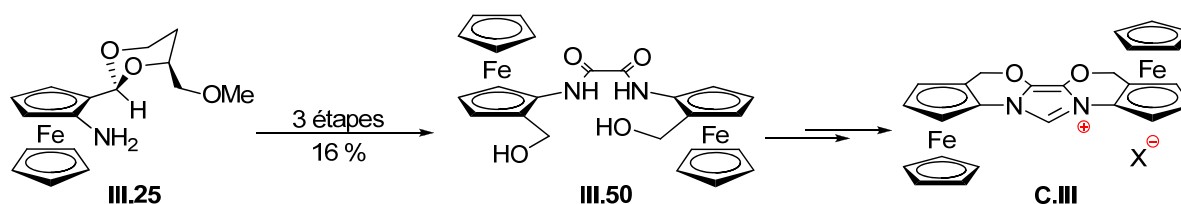


Schéma 2 : Etude préliminaire consacrée à la préparation du sel d'imidazolium **C.III**

Conclusion générale

• La deuxième famille de CNHs considérée durant ce travail de thèse est basée sur l'utilisation de structures spirocycliques originales obtenues par une réaction de cyclopropanation de cyanoesters en présence d'un complexe de titane. Ce travail a notamment permis de valider l'utilisation de spirooxazolidinones et de spiro lactames comme briques élémentaires pour la synthèse de sels de triazolium. Deux sels de triazolium ont notamment été isolés à partir de lactames (**figure 1**). Cependant, aucun sel de triazolium issu d'une oxazolidinone portant un motif cyclopropane n'a pour le moment été isolé. Des études complémentaires devront être menées afin d'optimiser les conditions de préparation des sels de triazolium.

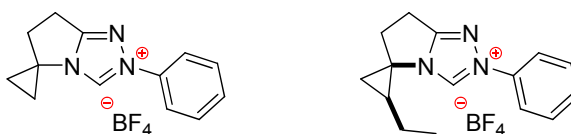


Figure 1 : Sels de triazolium isolés après chromatographie sur gel de silice

Nous avons montré que la préparation de sels de triazolium porteur d'un motif cyclopropane était possible. Suite à ces résultats nous nous sommes intéressés à la préparation de la spirooxazolidinone **IV.4a** et du spiro lactame **IV.3a** sous forme énanti enrichie. Lors de cette opération, différents agents de dédoublement énantiopurs ont été testés. D'excellents résultats ont été obtenus pour le dédoublement de l'oxazolidinone *via* l'utilisation d'un dérivé de naproxène comme agent de couplage chiral. Les deux diastéréoisomères se sont révélés être séparables par chromatographie sur gel de silice et l'un des deux diastéréoisomères a notamment été analysé par diffraction des rayons X permettant ainsi la détermination de la configuration absolue de tous les centres asymétriques présents sur la molécule. L'obtention de ce résultat a permis d'initier la synthèse d'analogues énanti enrichis de l'ACC dans notre équipe. Ce travail effectué par Hélène Guyon, dans le cadre de son stage de master II, a permis la synthèse d'aminoalcools chiraux sous forme énantiopure, une étape supplémentaire (oxydation) étant nécessaire à l'obtention d'un analogue énanti enrichi de l'ACC.

Des problèmes de racémisation de l'agent de dédoublement ont été rencontrés particulièrement sur le lactame en raison de la plus faible réactivité de ce composé comparée à celle de l'oxazolidinone. Dans cette optique, l'utilisation d'un acide comportant un centre asymétrique en position β comme agent de dédoublement a permis d'éviter la racémisation. Toutefois, les deux diastéréoisomères obtenus se sont révélés inséparables. L'utilisation de nouveaux agents de dédoublement devra être envisagée afin de préparer les sels de triazolium chiraux en vue d'une évaluation en catalyse asymétrique.

Bibliographie

- 1 Documentations sur la catalyse asymétrique : R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York, **1994**, pp. 1 -93 ; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis III*, Ed. Springer: New-York, **1999** ; I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed, Ed. Wiley: New-York, **2000** ; B. M. Trost, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5348-5355.
- 2 Ostwald, W. *Phys. Z.* **1901**, *3*, 313-322.
- 3 Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491-492.
- 4 Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.
- 5 Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsuhashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288-8289.
- 6 Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- 7 Corey, E. J.; Grogan, M. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
- 8 List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- 9 a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244. b) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- 10 a) de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862-892 ; b) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, . *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.
- 11 Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43.
- 12 Wanzlick, H.-W.; Schönherr, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 141-142.
- 13 Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
- 14 Díez-González, S; Marion, N; Nolan S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.
- 15 Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719-3726.
- 16 a) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874-883; b) Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407-5413; c) Strassner, T. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 1-20.
- 17 Benhamou, L.; Chardon E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2705-2733.
- 18 Arduengo, A. J., III U.S. Patent, 5,077,414, **1991**.
- 19 Saba, S.; Brescia, A.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5031-5034.
- 20 Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2-15.
- 21 a) *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; S. P. Nolan, Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany **2006**; b) *NHeterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; F. Glorius, Ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany **2007**; c) H. Clavier, S. P. Nolan, *Annu. Rep. Chem., Sect. B* **2007**, *103*, 193-222.
- 22 a) N. Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988-3000; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.
- 23 Cesar, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem Soc Rev* **2004**, *33*, 619-636.
- 24 Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2805-2807.
- 25 Arduengo, A. J. I, U. S. Patent Nu 5.182.405, **1993**.
- 26 Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217-1221.
- 27 Enders, D.; Gielen, H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 70-80.
- 28 Knight, R. L.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1891-1894.

Bibliographie

- 29 Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.
- 30 Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228.
- 31 Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.
- 32 Tiede, S.; Berger, A.; Schlesiger, D.; Rost, D.; Lühl, A.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3972-3975.
- 33 Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1969-1972.
- 34 Bonnet, L. G.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187-4189.
- 35 Bonnet, L. G.; Douthwaite, R. E.; Hodgson, R. *Organometallics* **2003**, *22*, 4384-4386.
- 36 Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *Organometallics*, **1998**, *17*, 2162-2168.
- 37 Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878-8879.
- 38 Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2704-2705.
- 39 a) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360; b) Peer, M.; Jong, J. C. de; Kiefer, M.; Langer, T.; Rieck, H.; Schell, H.; Sennhenn, P.; Sprinz, J.; Steinhagen, H.; Wiese, B.; Helmchen, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7547-7583.
- 40 Arnold, P. L.; Rodden, M.; Davis, K. M.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2004**, 1612-1613.
- 41 Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1125-1128.
- 42 Duan, W.-L.; Shi, M.; Rong, G.-B. *Chem. Commun.* **2003**, 2916-2917.
- 43 Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.
- 44 Scarborough, C. C.; Popp, B. V.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6143-6155.
- 45 Ma, Y.; Song, C.; Ma, C.; Sun, Z.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5871-5874.
- 46 a) Andrus, M. B.; Song, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3761-3764; b) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079-2082.
- 47 Zhao, L.; Ma, Y.; Duan, W.; He, F.; Chen, J.; Song, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5780-5783.
- 48 Wang, F.; Liu, L.; Wang, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 804-853.
- 49 Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3070.
- 50 Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.
- 51 a) Fujimura, O.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499-2500; b) Fujimura, O.; de la Mata, F. J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1996**, *15*, 1865-1871.
- 52 Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- 53 Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502-12508.
- 54 Bappert, E.; Helmchen, G. *Synlett* **2004**, 1789-1793.
- 55 Albrecht, M.; Crabtree, R. H.; Mata, J.; Peris, E. *Chem. Commun.* **2002**, 32-33.
- 56 Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014-1017.
- 57 Magrez, M.; Le Guen, Y.; Baslé, O.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1199-1203.
- 58 Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440-1449.
- 59 Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J. G.; Vinas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074-4086.
- 60 Wang, H. *Chirality* **2010**, *22*, 827-837.
- 61 Kozlowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193-3207.

Bibliographie

- 62 a) Moore, J. L.; Rovis, T. *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 77-144; b) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511-3522; Izquierdo, J.; Hutson, G. E.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686-11698.
- 63 Wohler, F.; Liebig, J. *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249-282.
- 64 Ugai, T.; Tanaka, S.; Dokawa, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296-300 (*Chem. Abstr.* **1951**, *45*, 5148).
- 65 Sheehan, J.; Hunneman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666-3667.
- 66 Sheehan, J.; Hara, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196-1199.
- 67 Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743-1745.
- 68 Enders, D.; Niemeier, O. *Synlett* **2006**, *15*, 2431-2434.
- 69 Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298-10299.
- 70 Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284-6289.
- 71 Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876-8877.
- 72 Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3989-3991.
- 73 DiRocco, D. A.; Oberg, K. M.; Dalton, D. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872-10874.
- 74 Enders, D.; Han, J. *Synthesis* **2008**, 3864-3868.
- 75 Jousseau, T.; Wurz, N. E.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410-1414.
- 76 Wurz, N. E.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16297-16301.
- 77 a) Nair, V.; Vellalath, S.; Babu, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691-2698; b) Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Jose, A.; Sreekumar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336-5346.
- 78 Sohn, S. S.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873-3876.
- 79 a) Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205-6208; b) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370-14371.
- 80 He, M.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131-3134.
- 81 Burstein, C.; Tschan, S.; Xie, X.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, *14*, 2418-2439.
- 82 Cardina-David, B.; Raup, D. E. A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345-5347.
- 83 Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736-8737.
- 84 Chiang, P.-C.; Kaeobamrung, J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520-3521.
- 85 a) Verma, P.; Patni, P. A.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5606-5613; b) Wadamoto, M.; Philips, E. M.; Reynolds, T. E.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10098-10099.
- 86 He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418-8420.
- 87 Rovis, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 2-7.
- 88 Mahatthananchai, J.; Bode, J. W. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 192-197.
- 89 Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature* **1951**, *168*, 1039-1040.
- 90 Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125-2126.
- 91 Dunit, J.D.; Orgel, L.E.; Ritch, A. *Acta Crystallogr.* **1956**, *9*, 373-375.
- 92 Sakakida, M.; Ichinose, K.; Uemura, T.; Uehara, M.; Kajiwara, K.; Miyata, T.; Shichiri, M.; Ishihara, K.; Nakabayashi, N. *Med. Prog. Technol.* **1995**, *21*, 91-103.
- 93 Pandey, P.C.; Upadhyay, S.; Upadhyay, B. *Anal Biochem* **1997**, *252*, 36-142
- 94 Foulds, N. C.; Lowe, C. R. *Bioessays*, **1985** *3*, 129-132.
- 95 Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.
- 96 Collet, A.; Crassous, J.; Dutasta, J-P. ; Guy, L. *Molécules chirales : stéréochimie et propriétés*; EDP Sciences, **2006**, chap 5.

Bibliographie

- 97 a) Hayashi, T.; Katsumura, A.; Konishi, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 425-428; b) Hayashi, T.; Kanehira, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4417-4420; c) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7-12; d) Blaser, H-U.; Chen, W.; Camponovo, F.; Togni, A. *Ferrocenes Ligands, Materials and biomolecules*, Stepnicka Editor, J. Wiley, **2008**, chap 6, 205-235.
- 98 Hayashi, T.; Kawamura, N.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5969-5972.
- 99 Hayashi, T.; Kawamura, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7876-7878.
- 100 Togni, A.; Spindler, F.; Zanetti, N.; Tijani, A. EP0564406-A1, **1993**.
- 101 Blaser, H-U.; Brieden, W.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M.; Togni, A. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3-16.
- 102 Blaser, H-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17-31.
- 103 Ruble, C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230-7231.
- 104 Wiskur, S.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6176-6177.
- 105 Ruble, C.; Latham, H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493.
- 106 Lee, S. Y.; Murphy, J. M.; Ukai, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15149-15153.
- 107 Price, D.; Simpkin, N.S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6135-6136.
- 108 Nishibayashi, Y.; Arikawa, Y.; Ohe, K.; Uemera, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1172-1174.
- 109 Tsukazaki, M.; Tinkl, M.; Roglans, A.; Chapell, B.J.; Taylor, N.J.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685-686.
- 110 Thomson, B.J. *Tetrahedron Lett.* **1959**, *6*, 26-27.
- 111 Woodward, R.B.; Kohman, T.P.; Harris, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *63*, 120-124.
- 112 Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389-5393.
- 113 Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 371-372.
- 114 Gokel, G.; Marquarding, D.; Ugi, I. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3052-3058.
- 115 Ireland, T.; Almena Perea, J.J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1457-1460.
- 116 Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835-5836.
- 117 Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733-6745.
- 118 Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991-5999.
- 119 Rebiere, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 568-570.
- 120 Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511-3514.
- 121 Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 10-11.
- 122 Richards, C.J.; Damalidis, T.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett.* **1995**, 74-76.
- 123 Nishibayashi, Y., Uemura, S. *Synlett.* **1995**, 79-81.
- 124 Lutomski, K. A.; Meyers, A. I. In asymmetric synthesis; Morrison, J.D., Ed.; academic: San Diego, **1984**, Vol.3, Part B, Chapter 3.
- 125 Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
- 126 Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. *Synlett* **1997**, 1462-1464.
- 127 Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2421-2423.
- 128 Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Raabe, G.; Runsink, J.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3399-3426.
- 129 Ferber, B.; Top, S.; Herson, P.; Jaouen, G. *Organometallics* **2007**, *26*, 1686-1691.
- 130 Ueberbacher, B. J.; Griengl, H.; Weber, H. *Chem. Commun.* **2008**, 3287-3289.
- 131 Dayaker, G.; Sreeshailam, A.; Chevallerier, F.; Roisnel, T.; Radha Krishna, P.; Mongin, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2862-2864.

Bibliographie

- 132 Sreeshailam, A.; Dayaker, G.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Krishna, P. R.; Mongin, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 3715-3718.
- 133 Sreeshailam, A.; Dayaker, G.; Ramana, D. V.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Komagawa, S.; Takita, R.; Uchiyama, M.; Krishna, P. R.; Mongin, F. *RSC Adv.* **2012**, 2, 7030-7032.
- 134 Siemeling, U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3523-3536.
- 135 a) Ashkenazi, P.; Lupan, S.; Schwarz, A.; Cais, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 817-820; b) Sonoda, A.; Moritani, I.; Yasuda, S.; Wada, T. *Tetrahedron* **1970**, 26, 3075-3081.
- 136 Bildstein, B. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 617-618, 28-38.
- 137 DeHope, A.; Mendoza-Espinoza, D.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *New J. Chem.* **2011**, 35, 2037-2042.
- 138 Khrarnov, D. M.; Rosen, E. L.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2267-2270.
- 139 Siemeling, U.; Färber, C.; Bruhn, C. *Chem. Commun.* **2009**, 98-100.
- 140 Bildstein, B.; Malaun, M.; Kopacka, H.; Wurst, K.; Mitterböck, M.; Ongaria, K.-H.; Opromolla, G.; Zanello, P. *Organometallics* **1999**, 18, 4325-4336.
- 141 Bertogg, A.; Camponovo, F.; Togni, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 347-356.
- 142 Kuang, Y.; Sun, X.; Chen, H.; Liu, P.; Jiang, R. *Catal. Commun.* **2009**, 10, 1493-1496.
- 143 Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, 21, 707-710.
- 144 Broggini, D.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 2518-2522.
- 145 Seo, H.; Park, H.; Kim, B. Y.; Lee, J. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, 22, 618-620.
- 146 Csizmadiová, J.; Mečiarová, M.; Almássy, A.; Horváth, B.; Šebesta, H. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 737, 47-52.
- 147 Visentin, F.; Togni, A. *Organometallics* **2007**, 26, 3746-3754.
- 148 Denobo, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, 29, 1879-1882.
- 149 Mateus, N.; Routaboul, L.; Daran, J.-C.; Manoury, E. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2297-2310.
- 150 Gischtig, S.; Togni, A. *Organometallics* **2004**, 23, 2479-2487.
- 151 Gischtig, S.; Togni, A. *Organometallics* **2005**, 24, 203-205.
- 152 Fadini, L.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2003**, 30-31.
- 153 Enders, D.; Niemeier, O.; Raabe, G. *Synlett* **2006**, 15, 2431-2434.
- 154 Read de Alaniz, J.; Kerr, M. S.; Moore, J. L.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2033-2040.
- 155 Würtz, S.; Lohre, C.; Fröhlich, R.; Bergander, K.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8344-8345.
- 156 Sarhan, A. O.; Ibrahim, M.; Kamal, M.; Mitobe, K.; Izumi, T. *Monatsh. Chem.* **2009**, 140, 315-323.
- 157 Wright, J.; Frambes, L.; Reeves, P. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 476, 215-217.
- 158 Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553.
- 159 Brunel, J.M.; Maffei, M.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2255-2260.
- 160 Teodorović, A. V.; Joksović, M. D.; Konstantinović, S. K.; Mojsilović, B. M.; Mihailović, M. L. *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 91-95.
- 161 Kim, D.-H.; Ryu, E.-S.; Cho, C.; Shim, S.; Kim, H.-S.; Kim, T.-J. *Organometallics* **2000**, 19, 5784-5786.
- 162 Routaboul, L.; Chiffre, J.; Balavoine, G.; Daran, J.-C.; Manoury, E. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 364-371.
- 163 Chen, S. C.; Lee, C. C.; Sutherland, R. G. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1977**, 6, 565-569.
- 164 Lotz, M.; Ireland, T.; Tappe, K.; Knochel, P. *Chirality* **2000**, 12, 389-395.
- 165 Goeltz, J. C.; Kubiak, C. P. *Organometallics* **2011**, 30, 3908-3910.
- 166 Sanders, R.; Mueller-Westerhoff, U. T. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 512, 219-224.

Bibliographie

- 167 Grodner, Jacek; Sałaciński, T. *Synthesis* **2012**, *44*, 3071-3076.
- 168 Tang, G.; Liu, X-F.; Xu, X-L.; Zhang, P-R. *Synthetic Commun.* **2000**, *30(9)*, 1657-1660.
- 169 Le Ngoc, T.; A. Roberts, B.; R. Strauss, C. In *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2008; pp. 108-133.
- 170 Horikoshi, S.; Serpone, N. In *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012; pp. 377-423.
- 171 Rajabi, F.; Saidi, M.R. *J. Sci. R. Iran* **2004**, *15(4)*, 333-337.
- 172 Shiina, I.; Sasaki, A.; Kikuchi, T.; Fukui, H. *Chem. - Asian J.* **2008**, *3*, 462-472.
- 173 Mroczek, A.; Erre, G.; Taras, R.; Gladiali, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1921-1927.
- 174 Barros, T.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Gomes, M.; Pereira, H.; Brindeiro, R. M.; Neto, J. A.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. F. *Amino Acids* **2010**, *38*, 701-709.
- 175 Maiti, S. N.; Spevak, P.; Narender Reddy, A. V. *Synthetic Commun.* **1988**, *18 (11)*, 1201-1206.
- 176 Kamal, A.; Venkata Ramana, K.; Babu Ankati, H.; Venkata Ramana, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6861-6863.
- 177 Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6963-6965.
- 178 Ohno, M.; Sato, H.; Eguchi, S. *Synlett*, **1999**, *2*, 207-209.
- 179 Curran, T. P.; Pollastri, M. P.; Abelleira, S. M.; Messier, R. J.; McCollum, T. A.; Rowe, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5409-5412.
- 180 Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Cortese, M.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Pela, R.; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 2359-2366.
- 181 George, J. H.; Robert M. Adlington, R. M. *Synlett*, **2008**, *14*, 2093-2090.
- 182 Park, K.K.; Jung, J.Y. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 2095-2105.
- 183 Štěpnička, P.; Lamač, M.; Císařová, I. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 446-456.
- 184 Russo, A. T.; Amezcua, K.L.; Huynh, V. A.; Rousslang, Z. M.; Cordes, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6823-6826.
- 185 Davis, F. A.; Szwewczyk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5951-5954.
- 186 Sams, A. G.; Larsen, K.; Mikkelsen, G. K.; Hentzer, M.; Christoffersen, C. T.; Jensen, K. G.; Frederiksen, K.; Bang-Andersen, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5134-5140.
- 187 Förster, C.; Kovačević, M.; Barišić, L.; Rapić, V.; Heinze, K. *Organometallics* **2012**, *31*, 3683-3694.
- 188 Dudash, J.; Jiang, J.; Mayer, S.C.; Joullié, M.M. *Synthetic Commun.* **1993**, *23*, 349-356.
- 189 Levy, J.-N.; Latham, C. M.; Roisin, L.; Kandziora, N.; Fruscia, P. D.; White, A. J. P.; Woodward, S.; Fuchter, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 512-515.
- 190 Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165-1168.
- 191 Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-283.
- 192 Lin, H.-S.; Paquette, L. A. *Synthetic Commun.* **1994**, *24*, 2503-2506.
- 193 Wang, R.; Hong, X.; Shan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 636-639.
- 194 Zhang, W.; Xie, F.; Yoshinaga, H.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9038-9042.
- 195 Asahara, M.; Natsume, M.; Kurihara, H.; Yamaguchi, T.; Erabi, T.; Wada, M. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *601*, 246-252.
- 196 Zhang, H.; Bian, Z. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5687-5689.
- 197 Jiang, R.; Zhang, Y.; Shen, Y-C.; Zhu, X.; Xu, X-P.; Ji, S-J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4073-4078.
- 198 Yucel, B.; Sanli, B.; Soylemez, H.; Akbulut, H. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *704*, 49-64.
- 199 Gnoatto, S.; Dassonville-Klimpt, A.; Da Nascimento, S.; Galéra, P.; Boumediene, K.; Gosmann, G.; Sonnet, P.; Moslemi, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1865-1877.

Bibliographie

- 200 Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3482-3487.
- 201 Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J Chem Soc Trans* **1922**, *121*, 1177-1198.
- 202 Vähätalo, M-L.; Virtanen, A. I. *Acta. Chem. Scand.* **1957**, *11*, 741-743.
- 203 Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493-4537.
- 204 Pearson-Long, M. S. M.; Beauseigneur, A.; Karoyan, P.; Szymoniak, J.; Bertus, P. *Synthesis* **2010**, 3410-3414.
- 205 Bochmann, M. *Organometallics 2: Complexes with Transition Metal–Carbon π -Bonds*; Davies, S. G.; Compton, R. G.; Evans, J.; Gladden, L. F. Ed.; Oxford University Press: New York, 1994; pp 9-11.
- 206 Cohen, S. A.; Auburn, P. R.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1136-1143.
- 207 Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1989**, *25*, 2027-2028.
- 208 Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Savchenko, A. I.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1991**, *27*, 250-253.
- 209 Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A. *Synthesis* **1991**, 234-236.
- 210 Corey, E. J.; Achyuta Rao, S.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345-9346.
- 211 a) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 99-101; b) Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.; Petter, W. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2171-2209.
- 212 Chaplinski, V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 413-414.
- 213 de Meijere, A.; Winsel, H.; Stecker, B. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 14-19.
- 214 de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Savchenko, A. I. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2033-2055
- 215 de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; Stecker, B.; Gazizova, V.; Savchenko, A. I.; Boese, R.; Schill, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13862-13875.
- 216 Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792-1793.
- 217 Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7133-7136.
- 218 Laroche, C., Développements de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines; thèse de l'université de Reims, **2006**.
- 219 Setzer, P., Complexes oléfinitiques de titane : synthèse asymétrique et applications; thèse de l'université du Maine, **2012**.
- 220 a) Sih, C. J.; Wu, S.-H. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63-125; b) Klivanov, A. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114-120; c) Schoffers, E.; Golebiowski, A.; Johnson, C. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769-3826.
- 221 Van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 501-519.
- 222 a) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974-4001; b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; c) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012.
- 223 Arai, S.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 234-236.
- 224 Birman, V. B.; Jiang, H.; Li, X.; Guo, L.; Uffman, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536-6537.
- 225 Yang, X.; Bumbu, V. D.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4755-4757.
- 226 a) Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Northen, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2897-2902; b) Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Motevalli, M.; Northen, J.; Yohannes, Y. *Synlett* **2006**, *1*, 101-105.
- 227 Shaye, N. A.; Chavda, S.; Coulbeck, E.; Eames, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 439-463.
- 228 Escalante, J.; González-Tototzin, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 981-985.
- 229 Shrestha-Dawadi, P. B.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4654-4663.

Bibliographie

- 230 Bertus, P.; Menant, C.; Tanguy, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 777-780.
- 231 Achmatowicz, M.; Szumna, A.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9031-9041.
- 232 McArthur, C. R.; Worster, P. M.; Okon, A. U. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 311-318.
- 233 Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1640-1646.
- 234 Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Kodess, M. I.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 859-862.
- 235 Stefanko, M. J.; Gun'ko, Y. K.; Rai, D. K.; Evans, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10132-10139.
- 236 Bussas, R.; Muenster, H.; Kresze, G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2828-2832.
- 237 Harvey, J. S.; Simonovich, S. P.; Jamison, C. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13782-13785.

Thèse de Doctorat

Gwénaél FORCHER

Vers la synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques chiraux

Towards the synthesis of chiral *N*-heterocyclic carbene

Résumé

Depuis une dizaine d'années, les carbènes *N*-hétérocycliques (CNHs) ont prouvé leur efficacité en organocatalyse et comme ligands en catalyse organométallique. Dans ce contexte nous avons souhaité développer deux nouvelles familles de carbènes *N* hétérocycliques originaux :

- La première famille de CNHs étudiée comporte une chiralité planaire apportée par un motif ferrocénique énantiomériquement pur lié directement sur l'hétérocycle imidazolium ou triazolium. Diverses stratégies ont été envisagées et étudiées afin de préparer des précurseurs de CNH à chiralité planaire. Ces travaux ont notamment permis l'obtention d'un sel de triazolium énantio pur, dont la structure a été confirmée par diffraction des rayons X. Une étude préliminaire a également été amorcée pour la préparation d'un sel d'imidazolium à chiralité planaire.

- La deuxième famille de CNHs considérée durant ce travail de thèse est basée sur l'utilisation de structures spirocycliques originales obtenues par une réaction de cyclopropanation de cyanoesters en présence d'un complexe de titane. Ce travail a été consacré à valider l'utilisation de spirooxazolidinones et de spirolactames comme briques élémentaires pour la synthèse de sels de triazolium originaux, ainsi qu'à étudier le dédoublement d'oxazolidinones et de lactames racémiques.

Mots clés

- Carbène *N*-hétérocyclique
- Catalyse asymétrique
- Triazolium
- Chiralité planaire
- Ferrocène
- Cyclopropanation
- Dédoublement

Abstract

Since the beginning of 21st century, *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) proved their efficiency in asymmetric organocatalysis and as ligands in enantioselective organometallic catalysis. In this context, we developed two families of original NHCs:

- The first one displays a planar chirality afforded by an enantiopure ferrocene scaffold directly grafted on an imidazolium or triazolium heterocycle. Different strategies have been investigated towards the preparation of these chiral targets. This work allowed the synthesis of an enantiopure triazolium salt and its structure was confirmed by X-ray analysis. A preliminary study concerning the preparation of an imidazolium salt bearing a planar chirality has been initiated.

- The second NHC family considered during this project relies in the use of original spirocyclic structures obtained from a cyanoester cyclopropanation reaction catalyzed by a titanium complex. The main goal was to validate the use of spirooxazolidinones and spirolactams as building blocks for the synthesis of original triazolium salts, and to study the resolution of racemic lactams and oxazolidinones.

Key Words

- *N*-heterocyclic carbene
- Asymmetric catalysis
- Triazolium
- Planar chirality
- Ferrocene
- Cyclopropanation
- Resolution