Les trifluoro(organo)borates de potassium : nouvelles perspectives pour la formation de liaisons carbone-carbone à l'aide de complexes du rhodium

Mathieu Pucheault

▶ **To cite this version:**

Mathieu Pucheault. Les trifluoro(organo)borates de potassium : nouvelles perspectives pour la formation de liaisons carbone-carbone à l'aide de complexes du rhodium. Chemical Sciences. Chimie ParisTech, 2004. English. NNT : . pastel-00001092

HAL Id: pastel-00001092
https://pastel.hal.science/pastel-00001092

Submitted on 2 Mar 2005

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 DE L'UNIVERSITÉ PARIS VI

Spécialité : Chimie Organique

Presentée par :
Mathieu PUCHEAULT

Pour obtenir le titre de :
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS VI

Sujet de la thèse :

LES TRIFLUORO(ORGANO)BORATES DE POTASSIUM
-
NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LA FORMATION DE LIAISONS CARBONE-CARBONE À L'AIDE DE COMPLEXES DU RHODIUM

Soutenue le 20 Décembre 2004
Devant le jury composé de :

Pr. I. MARKÓ	Université Catholique de Louvain, Belgique	*rapporteur*
Pr. M. VAULTIER	Université de Rennes 1	*rapporteur*
Pr. M. LEMAIRE	Université Claude Bernard - Lyon 1	
Dr P. MANGENEY	Université Pierre et Marie Curie - Paris VI	
Pr. G. POLI	Université Pierre et Marie Curie - Paris VI	
Pr. J.-P. GENET	Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris	
Dr. S. DARSES	Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris	

A Jacques,

A Chantal, Marc et Ludovic,

A Emilie,

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Synthèse Sélective Organique et Produits Naturels de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris sous la direction du Professeur Jean-Pierre Genêt. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements pour son accueil chaleureux et pour la confiance qu'il m'a accordée au cours de toutes ces années. Je lui suis aussi reconnaissant de l'attention qu'il a porté à mon travail pendant ces années ainsi que des nombreux conseils avisés qu'il m'a prodigués au cours de longues discussions quelques fois mouvementées.

Mes plus sincères remerciements sont aussi adressés à Monsieur István Markó, Professeur à l'Université Catholique de Louvain et à Monsieur Michel Vaultier, Professeur à l'Université de Rennes pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, ainsi qu'à Monsieur Marc Lemaire, Professeur à l'Université Claude Bernard de Lyon, à Monsieur Pierre Mangeney, Directeur de Recherche au CNRS et à Monsieur Giovanni Poli, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie pour avoir pris le temps de juger ce travail.

Ces quelques courtes lignes ne suffiront sûrement pas à exprimer tous mes sentiments les plus sincères envers le Docteur Sylvain Darses. Sa présence permanente à mes côtés, la formation scientifique exemplaire qu'il m'a fournie ainsi que les innombrables fous rires communs ont indéniablement contribué au bon déroulement de ces quatre années. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance, de mon respect et de mon amitié la plus profonde. Et surtout ne change plus rien, 2020, continue à courir partout, à aider chacun d'entre nous et à faire des blagues "fines & fortes", c'est comme ça qu'on t'aime !

Parmi les arsouilles du jaune, je voudrais remercier en premier mon Petit Scarab' Miss Michaut, la plus américaine des étudiantes du laboratoire pour ton aide précieuse et les nombreux moments de franche rigolade. Et promis j'essaierai d'arrêter de KliméroT.

Ensuite, un gros coucou à mon "réré dudu U U" en compagnie duquel j'ai passé parmi les meilleurs moments de ma thèse. Allez, maintenant je peux te l'avouer, si tu ne gagnes pas au squash, c'est que j'ai une botte secrète : je mange du canari sauce pégégé tous les matins. Le même bisou à ta petite bébère et après les bises à partager, n'oublie surtout pas le bon vieux "C…-B…"!

Au dernier venu, Rémi supporter des "Gones" et fan de Rammstein, un petit mot d'encouragement : résiste à la pression féminine et bon courage pour ta thèse ! Bienvenue aussi à Guilhem, que la force des couplages soit avec toi ! Pour finir, je n'oublie pas de faire un petit bisou à Juliette, de saluer très amicalement Marco "les gros bras" et de remercier encore Adrien.

Il me tient spécialement à cœur de saluer mes deux amis avec lesquels j'ai partagé ces trois ans et sans lesquels les bons souvenirs se seraient faits beaucoup plus rares. J'espère que notre amitié ne s'arrêtera pas de si tôt. En faisant honneur à la gente féminine, je commencerai par remercier ma petite Féline, la spécialiste des "s", de l'humeur matinale et de la cuisine végétarienne, toujours prête à rendre un service. Je me rappellerai toujours les nombreuses discussions entre la cafet', l'"Oz" et le Piano Vache. Ta compagnie parmi chameaux magiques,

Foster's et balles noires fut toujours un plaisir. Je voudrais aussi adresser mes plus sincères remerciements à Johnny-Bigouden, le roi du marathon et de l'alcool de pomme. Entre débats passionnés et 51 arrosés, entre matchs du PGG et Glenfiddich rallongés, entre buttes vallonnées et souk ensoleillés, que de bons moments partagés !

De gros bisous à la grande Méverine Peulin, la championne du robot mangeur d'hydrogène et du voyage lastminute. Je n'oublierai pas ton légendaire double appui et cet esprit impartial si masculin.

Un grand merci à Véro, depuis l'apprentissage de la CCM aux conseils avisés de la "plus grande chimiste de France" (sic). Tes rires emmêlés, tes rougissements gênés, les "casa" multipliés, ces souvenirs resteront gravés autant que mon amitié. Merci aussi pour tout ce que tu fais pour et après le laboratoire.

Parmi les anciens, je commencerai par saluer Lisouille, la frénétique du shopping et impératrice de la podo et de la carbo, importatrice officielle de saucissons de canard. Un coucou très amical au Doc' Michouelle, parti déjà depuis quelques années mais que je n'ai jamais oublié. Plus récemment, les deux sebs, le dolastatin-boy à la technique de colonne très éprouvée et le docteur dupr… parti servir le développement du fard et du shampoing. Un salut à Don Francisco de la Vega à la rythmique innée et aux très anciens, le Tricio et la Delphine aux thèses desquels tout a commencé…

Je voudrais aussi remercier l'ensemble des autres personnes du laboratoire : VV, la plus juvénile des DR, toujours tiraillée entre sandwichs grecs sans légume et chinois allégés, aux couscous légendaires et à la consommation de toluène anhydre impressionnante, Angela, à la fois discrète et italienne (comme quoi…), Pocky-Pock et Valérie pilier central de ce laboratoire, nous sauvant continuellement de débâcles administratives, aux sourires et à la gentillesse permanents. Je n'oublie pas non plus Agnès dont les progrès en chant sont à la fois prodigieux et salvateurs, Olivier, Rémi, Nicolas, Peggy, Suzelle et Francky, le dernier chasseur de crocodiles du 5ème arrondissement.

Un grand merci à Monique de m'avoir permis de réaliser mon enseignement à l'Ecole, faire ces TP fut pour moi à la fois une chance et un plaisir. J'en profite ici pour saluer l'inoubliable Faubry, et la gentille Dorothée.

Enfin, un grand merci à la MariNoyelle aux initiales si bien trouvées et à Lauriane la dernière arrivée, pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Concernant les personnes qui m'ont soutenus depuis longtemps, je voudrais maintenant remercier mes amis de longue date, compères indéfectibles dont les descentes sont aussi célèbres que leur gentillesse : God, le roi du tacle glissé et de la frappe en lucarne, et Pico, prince du squeeze et du chelem. J'y associe aussi Laure, Eliane et Daniel, jolie famille aux mots d'encouragements toujours bien trouvés.

Tout ce que je dois à mon frère et mes parents ne peut évidemment être résumé ici, mais qu'ils sachent simplement que je les aime très fort.

Enfin, ma petite chérie, merci de ton soutien, de tes encouragements et pour tout le reste aussi…

Table des matières

INTRODUCTION ..... **- 15 -**

PARTIE A ADDITIONS CONJUGUÉES ASYMÉTRIQUES CATALYSÉES PAR DES MÉTAUX DE TRANSITION - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES ..... **- 19 -**

I. ADDITIONS ÉNANTIOSÉLECTIVES D'ORGANOZINCIQUES CATALYSÉES PAR DES COMPLEXES DU CUIVRE ..... - 22 -

A. Caractéristiques de la réaction ..... *- 22 -*

B. Champ d'application de la réaction ..... *- 25 -*

1. Accepteurs de Michael utilisés ..... - 25 -
2. Limite de la réaction : la nature de l'organométallique utilisé ..... - 26 -
3. Une alternative : l'addition de réactifs de Grignards ..... - 27 -

C. Développements et extensions de la réaction ..... *- 28 -*

II. ADDITIONS CONJUGUÉES ÉNANTIOSÉLECTIVES CATALYSÉES PAR UN COMPLEXE DE RHODIUM ..... - 29 -

A. Additions conjuguées d'acides boroniques et dérivés ..... *- 30 -*

1. Addition-1,4 en série racémique ..... - 30 -
2. Addition-1,4 catalysée asymétrique ..... - 32 -
   a. Addition-1,4 sur des cétones α,β-insaturées ..... - 33 -
   b. Application à d'autres accepteurs de Michael ..... - 34 -
   c. Ligands utilisés ..... - 38 -
   d. Mécanisme proposé de la réaction d'addition-1,4 ..... - 40 -
   e. Développements et extensions de la réaction ..... - 42 -

B. Additions conjuguées d'autres organométalliques ..... *- 44 -*

1. Addition de dérivés du silicium ..... - 44 -
2. Addition de dérivés de l'étain ..... - 45 -
3. Addition de dérivés du titane ..... - 46 -
4. Addition de dérivés du zirconium ..... - 47 -

C. Addition sur des liaisons multiples carbone-carbone non activées ..... *- 48 -*

1. Réaction sur des alcènes ..... - 48 -
2. Réaction sur des alcynes ..... - 51 -

PARTIE B ADDITIONS CONJUGUÉES ÉNANTIOSÉLECTIVES DE TRIFLUORO(ORGANO)BORATES DE POTASSIUM CATALYSÉES PAR LE RHODIUM ..... **- 55 -**

I. LES TRIFLUORO(ORGANO)BORATES DE POTASSIUM, ORGANOMÉTALLIQUES EFFICACES EN CATALYSE PAR DES MÉTAUX DE TRANSITION. ..... - 57 -

A. Préparation des trifluoro(organo)borates de potassium ..... *- 57 -*

1. Préparation par fluoration directe ..... - 58 -
2. Synthèse *in situ* ..... - 59 -

B. Utilisation en catalyse organométallique ..... *- 61 -*

II. ETUDE DES PARAMÈTRES DE LA RÉACTION ..... - 63 -

A. Influence du complexe de rhodium précurseur ..... *- 63 -*

B. Influence du solvant ..... *- 64 -*

C. Influence de l'eau ..... *- 65 -*

D. Influence du ligand ..... *- 66 -*

E. Influence de la température et des additifs ..... *- 69 -*

III. APPLICATIONS DE LA RÉACTION ..... - 71 -

A. Addition sur les cétones α,β-insaturées ..... *- 71 -*

1. Addition sur les cétones - 71 -
2. Addition d'aryltrifluoroborates de potassium substitués - 73 -
3. Addition d'alcényltrifluoroborates de potassium - 75 -
B. Addition sur les esters α,β-insaturés - 77 -
C. Additions sur les amides α,β-insaturés - 79 -
IV. ETUDE DU MÉCANISME ET AMÉLIORATIONS DU SYSTÈME CATALYTIQUE - 85 -
A. Etude du mécanisme - 85 -
1. Mécanisme proposé pour l'addition de dérivés du bore trivalent - 85 -
2. Etude structurelle et d'activité de complexes du rhodium(I) - 86 -
3. Tentative de rationalisation de l'influence de la température - 89 -
B. Etude cinétique de la réaction - 92 -
1. Profil cinétique - 93 -
2. Influence des paramètres sur les cinétiques d'addition-1,4 - 93 -
3. Influence de la substitution des trifluoroborates - corrélation de Hammett - 94 -
4. Comparaison avec les acides boroniques - 97 -
V. APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE PETITES MOLÉCULES - 98 -
A. Approche synthétique de l'acide 4-hydroxypipécolique - 98 -
B. Synthèse du (-)-(R)-Baclofène - 102 -
1. Addition sur un lactame α,β-insaturé - 103 -
2. Approche par addition sur un accepteur de Michael linéaire - 105 -
C. Approche synthètique du (-)-Rolipram - 107 -
VI. CONCLUSION - 110 -

PARTIE C ARYLATION DE DOUBLES LIAISONS CARBONE-HÉTÉROATOME - 111 -

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES - 113 -
A. Arylation-1,2 catalytique énantiosélective - 114 -
1. Réaction organocatalysée - 114 -
2. Addition sur des cétones - 117 -
B. Addition-1,2 catalysée par les complexes du rhodium - 118 -
1. Addition sur les aldéhydes - 118 -
2. Mécanisme proposé pour la réaction d'addition-1,2 - 120 -
3. Addition-1,2 sur des imines - 120 -
4. Addition-1,2 asymétrique - 121 -
II. ADDITION-1,2 DE TRIFLUORO(ORGANO)BORATES DE POTASSIUM CATALYSÉE PAR DES COMPLEXES DU RHODIUM - 122 -
A. Utilisation des systèmes classiques - 123 -
B. Utilisation de ligands donneurs - 126 -
1. Les carbènes *N*-hétérocycliques comme ligands - 126 -
2. La tri-*tert*-butylphosphine, partenaire de la réaction - 129 -
C. Portées et limites de la réaction - 131 -
1. Applications à la synthèse de diarylméthanols - 131 -
2. Extension de la réaction - 134 -
3. Addition-1,2 énantiosélective - 135 -
4. Addition-1,2 sur des aldimines - 138 -
D. Conclusion - 140 -

PARTIE D ARYLACYLATION CATALYTIQUE D'ORGANOMÉTALLIQUES - FORMATION DIRECTE DE CÉTONES À PARTIR D'ALDÉHYDES - 141 -

I. RAPPELS BIBILOGRAPHIQUES - 143 -
A. Couplage avec les acides carboxyliques activés - 143 -
1. Catalyse par des complexes du palladium - 144 -
a. Utilisation de chlorures d'acide - 144 -
b. Utilisation d'anhydrides carboxyliques - 145 -

2. Catalyse à l'aide d'autres métaux de transition ... - 146 -
B. Couplage carbonylant : utilisation de monoxyde de carbone ... - 147 -
C. Formation de cétones à partir d'aldéhydes ... - 149 -
II. RÉACTION DE COUPLAGE ENTRE UN ALDÉHYDE ET UN ORGANOMÉTALLIQUE ... - 152 -
A. Mise au point du système ... - 152 -
B. Amélioration des conditions expérimentales ... - 154 -
III. SYNTHÈSE DE CÉTONES NON SYMÉTRIQUES ... - 156 -
IV. ETUDES MÉCANISTIQUES ... - 158 -
V. EXTENSION DE LA RÉACTION ... - 166 -

CONCLUSION GÉNÉRALE ... - 169 -

RÉFÉRENCES ... - 244 -

PARTIE EXPÉRIMENTALE ... - 172 -

I. GÉNÉRALITÉS ... - 174 -
II. PROCÉDURES GÉNÉRALES ... - 176 -
III. PRÉPARATION DES TRIFLUORO(ORGANO)BORATES DE POTASSIUM ... - 178 -
IV. ADDITION CONJUGUÉE ÉNANTIOSÉLECTIVE ... - 184 -
A. Préparation des accepteurs de Michael ... - 184 -
B. Produit d'addition sur les cétones α,β-insaturées ... - 186 -
C. Produit d'addition sur les amides α,β-insaturés ... - 203 -
D. Approche synthétique des 4-hydroxypipéridines ... - 215 -
E. Synthèse du (-)-(R)-Baclofène ... - 218 -
F. Approche synthétique du (-)-(R)-Rolipram ... - 227 -
G. Synthèse de complexes du rhodium ... - 228 -
V. ADDITION-1,2 ... - 231 -
VI. FORMATION DE CÉTONES ... - 238 -

ANNEXES ... - 259 -

Abréviations utilisées :

Ac : carbéthoxy

acac : acétylacétonate

Ar : aryle

(*S*)-BINAP : (*S*)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphyle

(*R*)-BINOL : (*R*)-2,2'-bis(hydroxy)-1,1'-binaphyle

(*S*)-BINEPINE : (*S*)-4,5-dihydro-3*H*-dinaphtho[2,1-*c*;1′,2′-*e*]phosphepine

Biph : biphényle

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

n-Bu : butyle

t-Bu : 2,2-diméthyléthyle

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

cod : cyclooctadiène

conv. : conversion

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

Cy : cyclohexyle

DAIB : 3-*exo*-(diméthylamino)isobornéol

DME : diméthoxyéthane

DMF : N,N-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

dpm : dipivaloylméthanato

dppb : 1,2-bis(diphénylphosphino)butane

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

dppp : 1,2-bis(diphénylphosphino)propane

e.d. : excès diastéréoisomérique

e.e. : excès énantiomérique

éq. : équivalent

Et : éthyle

HPLC : High Pressure Liquid Chromatography

IBX : Acide *ortho*-iodoxybenzoïque

LDA : di-*iso*-propylamidure de sodium

Me : méthyle

(*S*)-MeOBIPHEP : (*S*)-6,6'-diméthoxy-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényl

(*S*)-MeO-MOP : (*S*)-2-(diphénylphosphino)-2'-methoxy-1,1'-binaphtyl

nbd : norbornadiène

NMO : *N*-oxyde de 4-méthoxypyridine

Ph : phényle

Pht : phtalimide

ppm : partie par million

i-Pr : 2-méthyléthyle

n-Pr : propyle

Rdt : rendement

Réf : Référence

Rf : rapport frontal

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

T.A. : température ambiante

Taddol : (4*R*,5*R*)-2-diméthyl-α,α,α',α'-tétraphényl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol

Tf : trifluorométhylsulfoxy

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

TPPDS : triphénylphosphino-di-*meta*-sulfonate de sodium

TPPTC : triphénylphosphino-tri-*para*-carboxylate de sodium

TPPTS : triphénylphosphino-tri-*meta*-sulfonate de sodium

Ts : tosyle

(=) : (éthylène)

INTRODUCTION

La formation catalytique de liaisons carbone-carbone est depuis plus d'une vingtaine d'années un sujet majeur de recherche. Les méthodes développées ont permis un accès plus aisé à des motifs originaux, difficilement accessibles par les méthodes usuelles. Inversement, la découverte de nouvelles cibles a engendré la mise au point de nouvelles réactions permettant de simplifier les premières synthèses proposées.

Les propriétés des complexes de métaux de transition sont particulièrement bien adaptées à l'étude de réactions de création de liaisons carbone-carbone. En effet, l'environnement électronique du métal est facilement modulable par un choix approprié des ligands et ceux-ci influent à la fois sur la réactivité et sur la sélectivité des réactions. De plus, l'état d'oxydation des complexes peut être modifié par une succession d'additions oxydantes - éliminations réductrices, étapes élémentaires de nombreux processus catalytiques. Le palladium s'est révélé être un métal de choix dans la formation de liaisons simples carbone-carbone.[1] Les réactions de Mirozoki-Heck,[2] Kumada-Corriu,[3] Suzuki-Miyaura,[4] Negishi,[5] Sonogashira,[6] Tsuji-Trost,[7] Stille[8] et Hiyama[9] ont contribué par exemple à la construction de squelettes carbonés particulièrement complexes. Plus récemment, l'horizon de ces réactions de formation de liaisons carbone-carbone s'est étendu avec l'utilisation d'autres métaux de transition tels que le ruthénium[10] ou le rhodium.[11] En particulier, les complexes du rhodium se

---

[1] *Hanbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol 1-2, E. Negishi ; Ed. Wiley-VCH: Weinheim : **2002**.

[2] (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-583. (b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320-2322. Revue : (c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

[3] (a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376. (b) R. J. P Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 144-144. Revue : (c) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679.

[4] (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3457-3458. Revues : (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168. (d) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.

[5] (a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823. Revue : (b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *52*, 669-679. (c) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648.

[6] (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470. Revue : (b) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2017.

[7] (a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387-4388. (b) B. M. Trost, T.J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294. Revue : (c) B. M. Trost, D. L. Van Vrancken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.

[8] (a) D. Azarian, S. S. Dua, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *129*, C55-C55. Revue : (b) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986,** *25,* 508-524. (c) V. Farina, V. Krichnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652.

[9] (a) A. Hallberg, C. Westerlind, *Chem. Lett.* **1982**, 1993-1994. Revue : (b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845-853. (c) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994***, 66,* 1471-1489.

[10] B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096.

[11] Revue sur les réactions d'organométalliques catalysées par le rhodium : K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196.

sont avérés particulièrement adaptés dans un grand nombre de réactions en catalyse homogène ou hétérogène, hydroformylation,[12] hydroacylation,[13] cycloisomérisation,[14] réaction de Pauson-Khand[15] par exemple.

L'hydroformylation des alcènes, découverte en 1938 par Otto Roelen,[16] est l'un des procédés de catalyse homogène les plus employés industriellement. Plus de sept millions de tonnes de produits oxo sont synthétisées par an, résultant en grande partie de l'hydroformylation du propène en butanal et en butanol à l'aide d'un catalyseur de rhodium.[17]

Les réactions de cycloisomérisation ont été découvertes en utilisant des complexes de palladium ou de cobalt,[14] mais les complexes de rhodium sont *"sans aucun doute les leaders en termes d'utilisation : diversité des substrats, énantiosélectivité*[18] *et activité catalytique*".[19] La réaction de Pauson-Khand[20] a été découverte en utilisant des catalyseurs à base de cobalt ($[Co_2CO_8]$), mais les développements de cette réaction (version asymétrique[21]) sont relatifs à l'utilisation de complexes de rhodium.[22]

Ces réactions de création de liaisons carbone-carbone métallo-catalysées nécessitent la formation d'une liaison carbone-métal (C-[M_T]); celle-ci peut être obtenue par plusieurs types de réactions élémentaires (Schéma 0-1) : addition oxydante directe dans une liaison carbone-hydrogène ou carbone-hétéroatome (halogène ou oxygène), hydrométallation d'une double liaison (addition d'un complexe hydrure de rhodium), couplage oxydant.

---

[12] Pour une revue sur des développements récents en terme de chimio-, régio- et stéréosélectivité dans la réaction d'hydroformylation voir: B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1-36.

[13] (a) K. Sakai, J. Ide, O. Oda, N. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1287-1290. (b) D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1988**, *7*, 936-945. (c) X.-M. Wu, K. Funakoshi, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6331-6334. (d) R. W. Barnhart, X. Wang, P. Noheda, S. H. Bergens, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1821-1830. Revue : (e) B. Bosnich, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 667-674. (f) M. Imai, M. Tanaka, K. Tanaka, Y. Yamamoto, N. Imai-Ogata, M. Shimawatari, S. Nagumo, N. Kawahara, H. Suemune, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1144-1150 et références citées.

[14] Revue : C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.

[15] Revue : K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283.

[16] O. Roelen Brevet DE 849548, **1938**; Brevet US 2317066, **1943**.

[17] R. Gätner, B. Cornils, L. Bexten, D. Kupies pour Rührchemie A.G., Brevet DE-B3235030, **1982**.

[18] T. Makino, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395-405 et références citées.

[19] I. J. Fairlamb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43,* 1048-1052 et références citées.

[20] M.-C. P. Yeh, W.-C. Tsao, J.-S. Ho, C.-C. Tai, D.-Y. Chiou, L.-S. Tu, *Organometallics* **2004**, *23*, 792-799 et références citées.

[21] N. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771-6772.

[22] (a) Y. Koga, T. Kobayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1998**, 249-250. (b) N. Jeong, S. Lee, B. Sung, *Organometallics* **1998**, *17*, 3642-3644.

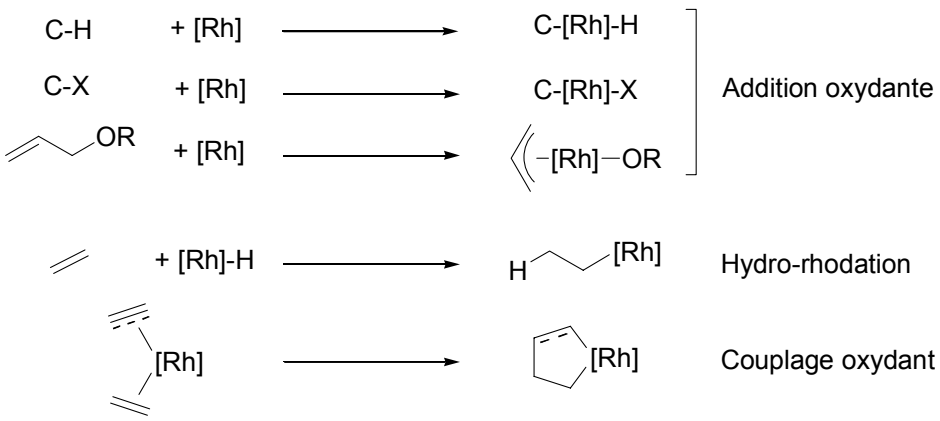


Schéma 0-1 Formation de liaisons rhodium-carbone

Mais outre ces réactions, la transmétallation d'un composé organométallique sur un complexe de rhodium conduit également à des complexes organo-rhodium. En effet, il a été montré que la transmétallation sur les complexes de rhodium, de nombreux organométalliques tels que les dérivés du bore, silicium, étain, bismuth, titane ou du plomb était très efficace. Les complexes organo-rhodium formés réalisent, dans la plupart des cas, une addition sur des insaturations.[11]

Parmi les différents organométalliques utilisés, nous nous sommes particulièrement intéressés au cours de ce travail de thèse aux dérivés du bore, car leur grande réactivité et la faible toxicité des sous produits formés leur confèrent d'indéniables avantages par rapport aux dérivés de l'étain ou du silicium. Ainsi, nous avons étudié des réactions de formation de liaisons carbone-carbone catalysées par des complexes de rhodium utilisant comme partenaires des trifluoro(organo)borates de potassium, dérivés du bore, employés depuis peu en catalyse organométallique.[23]

Parmi les réactions envisagées, la mise au point d'un système efficace pour réaliser des additions-1,4 énantiosélectives a constitué une grande part de notre étude et a conduit au développement d'un système catalytique général permettant d'obtenir une grande variété d'adduits de Michael avec de bons excès énantiomériques. La réactivité de ces réactifs vis-à-vis d'autres électrophiles tels que les aldéhydes a ensuite été évaluée et un système catalytique efficace a permis de réaliser les additions-1,2 dans des conditions très douces. Une réactivité originale de ces organométalliques a de plus été mise en évidence, et cette méthode a conduit à l'ouverture d'un large champ d'investigation.

[23] S. Darses, J. L. Brayer, J. P. Demoute, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393-4396.

Partie A

ADDITIONS CONJUGUÉES ASYMÉTRIQUES CATALYSÉES PAR DES MÉTAUX DE TRANSITION

-

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Il est connu depuis 1966, que les organocuivreux réalisent l'addition sur des énones en 1,4[24] à l'inverse des organométalliques plus durs tels que les organolithiens qui s'additionnent en 1,2.[25] La mise au point d'une version asymétrique de cette réaction a stimulé de nombreuses études depuis une trentaine d'années et plusieurs solutions ont été envisagées pour réaliser une addition stéréosélective :[26] l'utilisation de substrats portant un auxiliaire chiral (oxazolidinone chirale par exemple), l'addition de cuprates chiraux (sur la partie organique ou à l'aide de ligands externes chiraux), ou enfin la catalyse asymétrique (Schéma A-1).

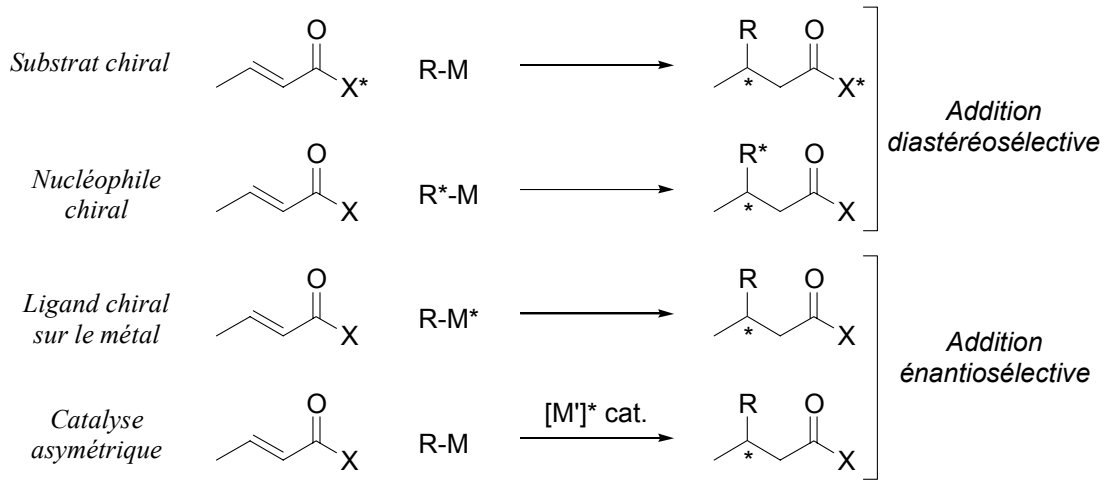


Schéma A-1 Obtention d'adduits de Michael énantiopurs – différentes approches

Une des solutions les plus élégantes en terme d'économie d'information chirale est l'emploi d'une quantité catalytique de métal de transition associé à un ligand chiral.[27] Pour l'addition catalytique de certains organométalliques, le cuivre est apparu comme le métal de choix.[28] En effet, Karasch[29] a démontré que l'ajout d'une quantité catalytique de sels de cuivre favorisait la formation de l'adduit de Michael en accélérant la réaction au dépend de l'addition-1,2. Cependant même si historiquement les organomagnésiens furent les premiers organométalliques à avoir été utilisés en addition-1,4,[30] ceux-ci se sont révélés souvent trop réactifs pour obtenir de bons excès énantiomériques. En revanche, les organozinciques, utilisés dans ce type de réaction pour la première fois par Alexakis,[31] sont désormais

[24] H. O. House, W. L. Respess, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128-3141.

[25] Pour une justification par DFT de la théorie HSAB appliquée à l'addition-1,4 *versus* addition-1,2, voir : P. Mondal, K. K. Hazarika, R. C. Deka, *Phys. Chem. Commun*. **2003**, *6*, 24-27.

[26] Pour une revue sur les additions conjuguées énantiosélectives, voir : M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061.

[27] Pour une revue sur les additions conjuguées catalytiques énantiosélectives, voir : N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171-196.

[28] Pour une revue sur les les additions conjuguées énantiosélectives catalysées par les complexes du cuivre, voir : A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236.

[29] M. S. Kharasch, P. O. Tawneyz, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.

[30] J. Munch-Petersen, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 170-174 et références citées.

[31] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430.

largement employés par la plupart des groupes, et de nombreuses revues relatant l'utilisation des dérivés du zinc dans cette réaction sont apparues depuis dans la littérature. [26,27,28,32]

Plus récemment, d'autres métaux de transition ont été utilisés avec succès. Parmi les méthodes les plus efficaces, les additions conjuguées de dérivés du bore catalysées par des complexes chiraux du rhodium se sont révélées très prometteuses (réaction de Miyaura-Hayashi). Cette méthode est complémentaire de la catalyse au cuivre, et en fonction du substrat désiré, le choix judicieux du métal permet d'obtenir facilement une grande variété d'adduits de Michael. Après un rappel succinct des caractéristiques principales de la réaction d'addition-1,4 catalysée par un complexe chiral de cuivre (paragraphe I), nous nous intéresserons plus particulièrement à la réaction de Miyaura-Hayashi (paragraphe II).

I. Additions énantiosélectives d'organozinciques catalysées par des complexes du cuivre

A. Caractéristiques de la réaction

Les organométalliques dérivés du zinc et du magnésium peuvent être utilisés en additions-1,4 catalysées par des complexes du cuivre. Actuellement, la grande majorité des méthodes disponibles dans la littérature font usage de dialkylzincs mais l'obtention des Grignards est plus aisée et le développement de systèmes efficaces catalysant l'addition asymétrique d'organomagnésiens comporterait d'indéniables avantages.

Concernant l'addition-1,4 catalysée par un complexe du cuivre, le mécanisme communément accepté fait intervenir une addition oxydante avec formation d'un intermédiaire cuivre(III) qui conduit ensuite à un énolate par une élimination réductrice. Ce mécanisme a été partiellement démontré par modélisation moléculaire avec les dérivés du lithium et a été généralisé à l'utilisation de dérivés du zinc.[33]

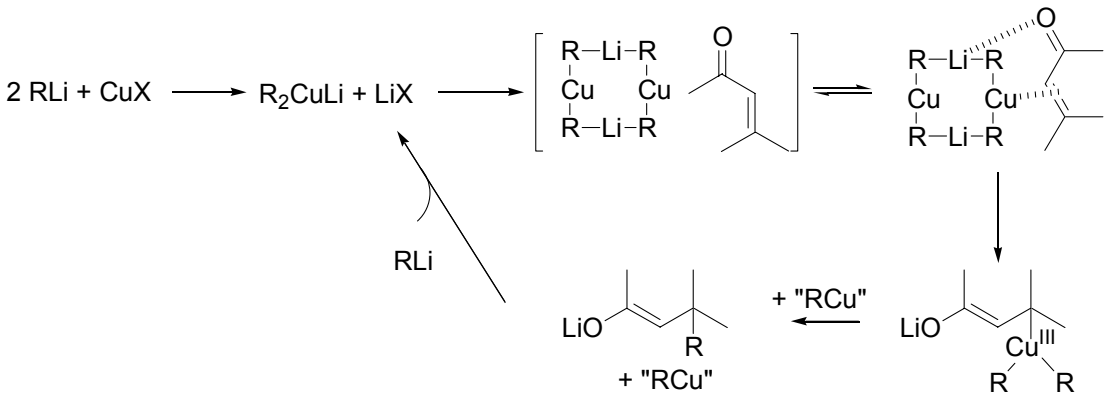


Schéma A-2 Mécanisme d'addition-1,4 des organolithiens catalysée par le cuivre

[32] (a) A. Alexakis, *Transition Metal Catalysed Reactions* (Eds.: S.-I. Murahashi, S. G. Davies), IUPAC Blackwell Science, Oxford, **1999**, 303-321. (b) K. Tomioka, Y. Nagaoka, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **2000**.

[33] E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39,* 3750-3771.

À propos des conditions expérimentales optimales, les solvants dans lesquels les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus, sont des solvants apolaires peu complexants tels que le toluène, le dichlorométhane ou l'éther diéthylique. Les solvants pouvant se lier au métal (tétrahydrofurane, acétate d'éthyle) ralentissent considérablement la réaction mais l'énantiosélectivité du produit obtenu est généralement conservée.

En ralentissant la réaction à basse température, l'addition spontanée des organozinciques est particulièrement lente et n'entre donc pas en compétition avec la réaction catalysée. Pour cette raison, les températures utilisées sont souvent de l'ordre de -30°C à -10°C, ce qui permet d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 80%.

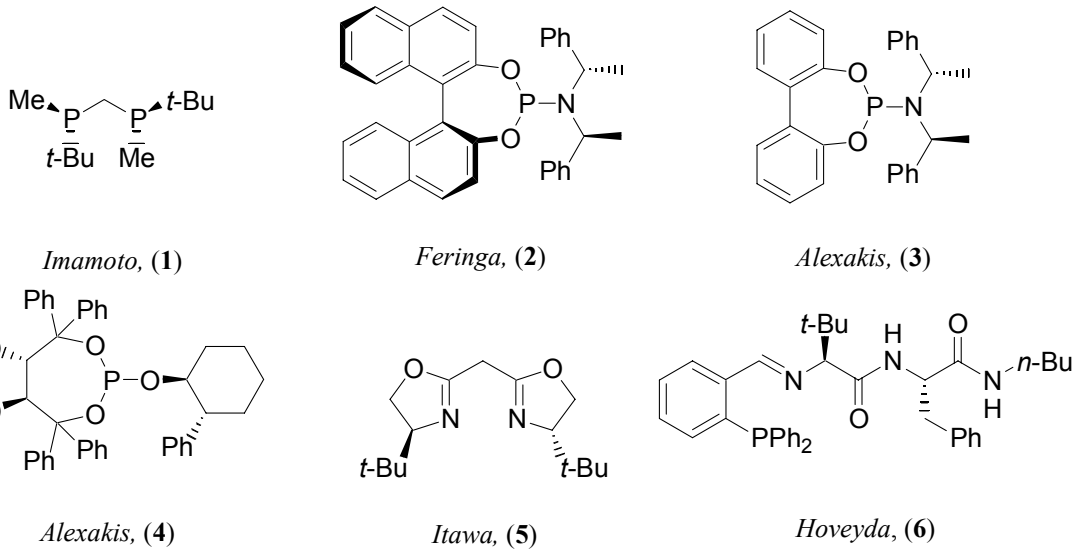
La nature du sel de cuivre n'est pas un point essentiel de la réaction. Notons que l'utilisation de sels parfaitement anhydres n'est pas nécessaire (un équivalent d'organométallique élimine l'eau).[34] Le degré d'oxydation du métal n'est pas non plus un facteur prépondérant puisque, par exemple, l'utilisation de $Cu^{I}OTf$ ou de $Cu^{II}(OTf)_2$ conduit à la même activité catalytique alors que, d'un point de vue pratique, le sel de Cu^{II} est beaucoup plus facile à utiliser que le Cu^{I} (le Cu^{II} est réduit *in situ* par un équivalent d'organométallique).[34] Le sel de cuivre le plus employé est le triflate de cuivre(II), mais il peut être avantageusement remplacé par les acétates, 2-thiophènecarboxylate ou naphténate de cuivre(II) (moins chers et plus solubles dans les solvants organiques).[34]

Les additions énantiosélectives sont le plus souvent réalisées sur des cétones α,β-insaturées. Les cétones cycliques donnent de meilleurs excès énantiomériques que les linéaires car ces dernières sont conformationellement instables (isomérisation s-*cis*/s-*trans*).

De nombreux ligands chiraux peuvent être utilisés et désormais la réaction d'addition-1,4 constitue souvent une des réactions modèles permettant de valider la synthèse d'un nouveau ligand. Trois familles de ligands présentent les meilleures caractéristiques en termes d'activité et d'énantiosélectivité : les ligands phosphorés, les sulfonamides et les bisoxazolines. La première publication concernant l'emploi de ligands phosphorés en addition-1,4 repose sur l'utilisation stœchiométrique d'une oxaphospholidine.[31] Les ligands les plus efficaces se sont généralement révélés être des ligands monodentes utilisés dans un rapport 2:1 par rapport au cuivre. La chiralité du ligand est le plus souvent portée par un biaryle chiral par atropoisomérie (biphénols ou binaphtols substitués), par des diols chiraux (dérivés de l'acide tartrique ou de glycosides), par des diamines chirales faciles d'accès ou encore par des aminoalcools dérivés des acides aminés naturels.

A partir de ces motifs, un grand nombre de combinaisons de ligands bidentes (P-N, P-S, P-P, N-N, N-S, N-O) et même tridentes (N-N-N, N-N-O, etc…) sont possibles et en 2004, plus de 350 ligands différents ont été utilisés dans cette réaction.[28] Parmi ceux-ci, les ligands les plus efficaces et/ou les plus utilisés en addition-1,4 sont de structures assez variées (Schéma A-3) :

[34] A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Humam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263.



Imamoto, (**1**) *Feringa,* (**2**) *Alexakis,* (**3**)

Alexakis, (**4**) *Itawa,* (**5**) *Hoveyda*, (**6**)

Schéma A-3 Ligands utilisés en addition-1,4 énantiosélective

- Une des seules diphosphines conduisant à de bons excès énantiomériques en addition-1,4 est le Mini-PHOS (**1**).[35]

- Les phosphoramidites développés par Feringa (**2**)[36] et Alexakis (**3**)[37] (utilisant un biphénol) donnent de bons excès énantiomériques dans l'addition sur les énones.

- Un ligand phosphite dérivé du Taddol (**4**) avec une chaîne latérale chirale (les autres isomères donnant de bien moins bons excès énantiomériques).[38]

- Une bisoxazoline chirale (**5**) préparée à partir d'un aminoalcool optiquement actif.[39]

- Enfin certains ligands sont tout simplement issus d'un criblage systématique, comme ce dipeptide (**6**)[40] utilisé avec succès dans les additions énantiosélectives sur divers accepteurs de Michael.

La majorité des publications récentes relatives aux additions-1,4 d'organozinciques concernent l'utilisation de nouveaux ligands. Le résultat peut consister en une augmentation des excès énantiomériques,[41] des facilités expérimentales par l'utilisation de ligands greffés sur support solide[42] ou une amélioration des conditions de température.[43]

---

[35] S. Taira, K. V. L. Crepy, T. Imamoto, *Chirality*, **2002**, *14*, 386-392.

[36] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353.

[37] A. Alexakis, S. Rosset, J. Allamand, S. March, F. Guillem, C. Benhaim, *Synlett* **2001**, 1375-1378.

[38] (a) A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, C. Benhaim, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7869-7872 (b) A. Alexakis, J.Burton, J. Vastra, C. Benhaim, X. Fournioux, A. Van den Heuvel, J.-M. Leveque, F. Maze, S. Rosset, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011-4027.

[39] J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.

[40] H. Mizutani, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779-781.

[41] Enones cycliques : (a) C. G. Arena, V. Casili, F. Faraone, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2127-2130. (b) B. Breit, A. C. Laungani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3823-3826. (c) P. Scafato, S. Labano, G. Cunsolo, C. Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3873-3877. (d) H. Zhou, W.H.Wang, Y. Fu, J.H.. Xie, W.J. Shi, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1582-1584 (e) A. Alexakis, C. L. Winn, F. Guillen, J. Pytkowicz,

B. Champ d'application de la réaction

1. Accepteurs de Michael utilisés

La problématique majeure de cette réaction est liée en fait à la difficulté de mettre en évidence un ligand universel capable de réaliser des additions-1,4 énantiosélectives sur une grande variété d'accepteurs de Michael. Afin de résoudre cette difficulté, Hoveyda a adapté le ligand au substrat en utilisant une bibliothèque de ligands à motif dipeptide dont les activités sont évaluées au moyen d'un criblage systématique de l'activité et des excès énantiomériques obtenus.[44] Ce criblage a conduit à l'amélioration des excès énantiomériques obtenus lors de l'addition sur de nombreux accepteurs de Michael. Outre l'addition sur les énones déjà décrite précédemment, la réaction d'addition sur des nitroalcènes cycliques a été réalisée avec un bon niveau d'énantiosélectivité,[44] alors que ces substrats conduisent à des excès énantiomériques moyens en présence des ligands classiques.[45] De plus, certains de ces ligands ont permis de réaliser des additions-1,4 sur de nouveaux substrats telles que les énones trisubstituées[46] et plus récemment les oxazolidinones α,β-insaturées (Schéma A-4).

Cependant, malgré cette étude systématique, une limitation existe toujours au niveau des accepteurs de Michael facilement utilisables. Mis à part l'addition sur les cétones et les nitroalcènes, les exemples d'accepteurs originaux sont rares (alkylidènemalonates,[47] lactones[48]).

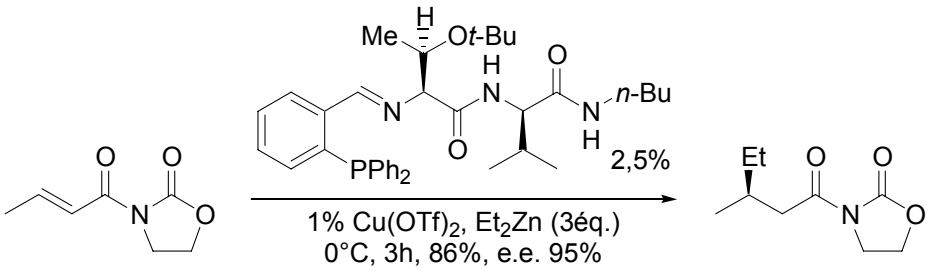


Schéma A-4 Addition-1,4 énantiosélective sur des oxazolidinones

---

S. Roland, P. Mangeney, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 345-348. (f) A. M. Arink, T. W. Braam, R. Keeris, J. T. B. H. Jastrzebski, C. Benhaim, S. Rosset, A. Alexakis, G. Van Koten, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1959-1962.

Enones acycliques. (g) R. Shintani, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2003**, *4*, 3699-3702. (h) A. Iuliano, P. Scafato, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 611-618. (i) Y. Liang, S. Gao, H. Wan, Y. Hu, H. Chen, Z. Zheng, X. Hu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3211-3217. (j) Y. Hu, X. Li, J. Wang, Z. Zhen, X. Hu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3907-3915. (k) Y. Hu, Y. Liang, J. Wang, Z. Zheng, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4542-4545. (l) H. Wan, Y. Hu, Y. Liang, S. Gao, J. Wang, Z. Zheng, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8277-8280.

[42] A. Mandoli, M. Calamante, B. L. Feringa, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3647-3650.

[43] I. J. Krauss, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3201-3203.

[44] C. A. Luchaco-Cullis, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8192-8193.

[45] (a) A. Duursma, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700-3701. Revue : (b) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877-1894.

[46] S. Degrado, H. Mitzutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13362-13363

[47] T. Wanatabe, T. F. Knopfel, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4557-4558.

[48] L. Liang, L. Su, X. Li, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7217-7220.

2. Limite de la réaction : la nature de l'organométallique utilisé

Le peu de diversité des oléfines réactives se retrouve au niveau de l'organométallique utilisé : seul le diéthylzinc est communément employé. Quelques publications sont relatives à l'emploi de diméthylzinc ou de dibutylzinc et seul un groupe a décrit l'utilisation de diphénylzinc (pourtant commercial) en addition-1,4 énantiosélective conduisant à la β-arylcyclohexanone avec un excès énantiomérique moyen de 74%.[49] Dans cette réaction, l'emploi de trois équivalents de Me_2Zn permet d'obtenir de bons rendements en générant *in situ* une espèce organozincique mixte PhZnMe qui transfère plus efficacement le groupement aryle.

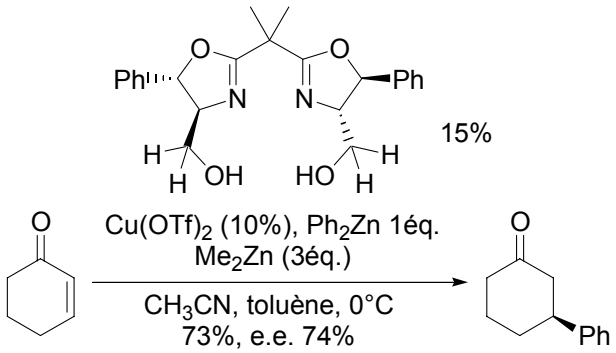


Schéma A-5 Addition-1,4 énantiosélective du diphényl zinc

Un autre inconvénient est relatif à la nature de l'organométallique, car classiquement en additionnant un dialkylzinc, un seul résidu est transféré, le deuxième est perdu. Sewald a décrit la préparation et l'utilisation en addition conjuguée catalytique d'organozinciques mixtes et fonctionnalisés.[50] Bien que la solution proposée permette d'éviter la perte d'un équivalent de la partie organique, aucune version énantiosélective de cette réaction n'est proposée. Seuls trois exemples décrivent l'addition de zinciques substitués par un groupement acétate sur des énones cycliques. Si les excès énantiomériques obtenus restent corrects, les rendements chutent énormément avec l'emploi d'un seul équivalent de zincique.[51]

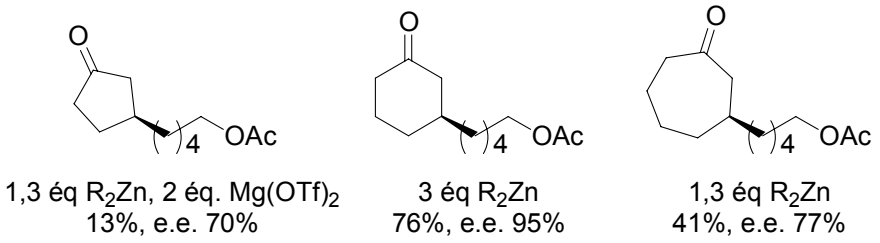


Schéma A-6 Utilisation d'organozinciques fonctionnalisés

[49] M. Schinnerl, M. Seitz, A. Kaiser, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4259-4262.

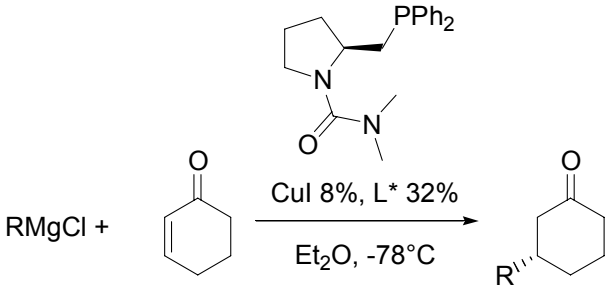
[50] A. Rimkus, N. Sewald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3289-3291.

[51] (a) S. Degrado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756. (b) I. H. Escher, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879-2888. (c) A. K. H. Knöbel, I.H. Escher, A. Pfaltz, *Synlett* **1997**, 1429-1431.

3. Une alternative : l'addition de réactifs de Grignards

Les organomagnésiens sont moins chers et plus faciles d'utilisation que les dérivés du zinc ; malheureusement, les premiers essais d'additions énantiosélectives de ces composés se sont révélés assez peu fructueux car les Grignards peuvent réaliser une addition directe conduisant au produit racémique. En 1998, Tomioka publie un exemple d'utilisation de chlorure de butylmagnésium en combinaison avec une quantité catalytique de cuivre qui conduit à l'obtention de la 3-butylcyclohexanone avec 80% d'excès énantiomérique.[52a] Une étude plus complète[52b] montre que différents organomagnésiens peuvent s'additionner avec de bons rendements sur des dérivés carbonylés α,β-insaturés cycliques. Les excès énantiomériques varient énormément en fonction du Grignard utilisé (4-92%) et une chaîne linéaire de trois atomes de carbone au moins sur l'organométallique semble nécessaire afin d'assurer des interactions stériques optimales.

Tableau 1 Addition énantiosélective de Grignards



RMgCl	Rendement	e.e.
MeMgCl	23%	5%
n-BuMgCl	92%	90%
i-PrMgCl	24%	4%

Feringa a récemment proposé un système utilisant un ligand chiral à motif ferrocène (TaniaPhos ou JosiPhos) qui permet d'obtenir avec une grande variété d'alkylmagnésiens, de bons excès énantiomériques dans l'addition sur des énones cycliques ou lactones α,β-insaturées.[53]

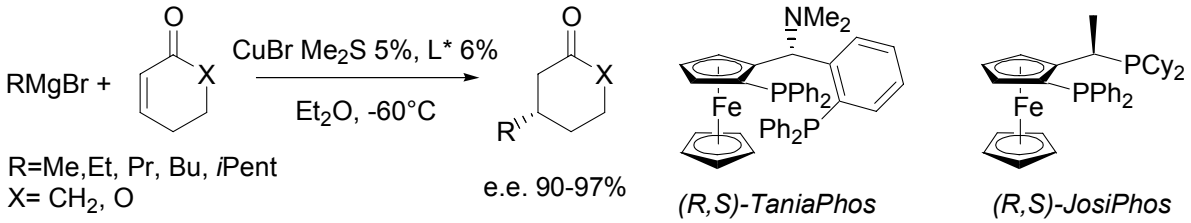


Schéma A-7 Addition asymétrique catalytique d'organomagnésiens

[52] (a) Y. Nakagawa, M. Kanai, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10295-10307. (b) M. Kanai, Y. Nakagawa, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843-3854.

[53] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Peña, S. R. Harutyunyan, A. J. Minaard, *Prod. Natl. Acad. Sciences of the USA* **2004**, *101,* 5834-5838.

C. Développements et extensions de la réaction

De nombreux systèmes catalytiques ont été développés au cours des précédentes décennies, et quelques applications sont donc naturellement apparues dans la littérature et sont le témoin de l'intérêt grandissant porté à cette réaction. Ainsi, lors d'une réaction d'addition-1,4, le produit est obtenu avant hydrolyse sous la forme d'un énolate de zinc. A partir de celui-ci, un grand nombre de réactions propres aux énolates a été envisagée par piégeage, addition ou substitution[54] : l'alkylation par des halogénures est utilisée depuis longtemps dans la synthèse des motifs prostaglandines,[55] le piégeage par le triflate de triméthylsilyle conduit à l'éther d'énol silylé.[56] Cet éther d'énol peut alors être isolé ou subir *in situ* une cyclopropanation diastéréosélective.[57]

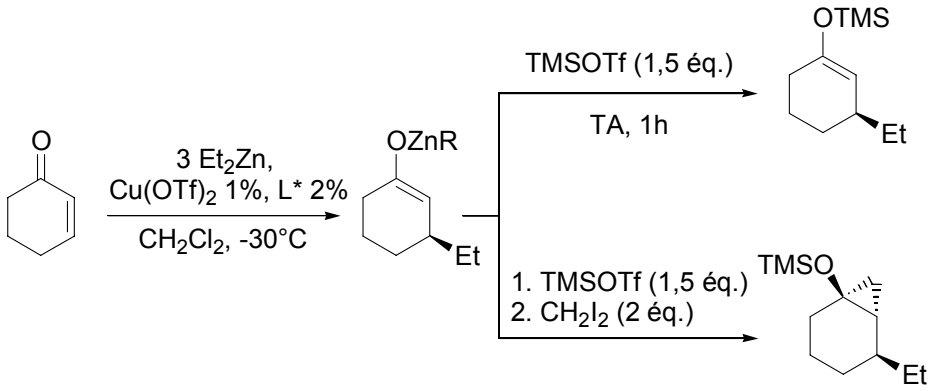


Schéma A-8 Addition-1,4 – réaction en tandem

Une synthèse totale de la (-)-Prostaglandine E_1 a été réalisée en utilisant comme étapes-clés l'addition-1,4 énantiosélective catalysée par un complexe chiral du cuivre et le piégeage de l'énolate de zinc formé par un aldéhyde fonctionnalisé.[58] En présence de 3% d'un complexe généré *in situ* à partir de $Cu(OTf)_2$ et d'un ligand chiral à motif phosphoramidite, le composé d'addition-piégeage est obtenu avec 60% de rendement sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (87/13 *trans*-thréo/*trans*-érythro) non séparables. La réduction de la cétone par $Zn(BH_4)_2$ conduit avec 95% de stéréosélectivité à l'alcool désiré. Le diastéréoisomère majoritaire peut alors être isolé avec 63% de rendement et 94% d'excès énantiomérique.

[54] (a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984,** *11,* 846-870. (b) T. Tanaka, A. Hazato, P. Bannai, N. Okamura, S. Sugiura, K. Manabe, T. Toru, S. Kurozumi, M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1987***, 43*, 813-824.

[55] G. H. Posner, C. M. Lentz, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3215-3216.

[56] O. Knopff, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3835-3837.

[57] A. Alexakis, S. March, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8753-8757.

[58] L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244-7254.

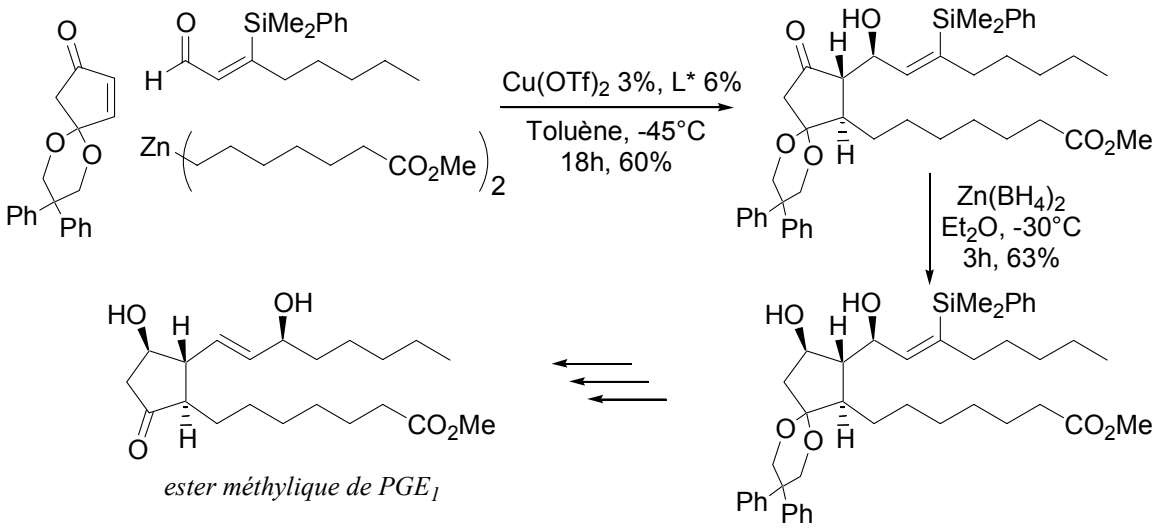


Schéma A-9 Synthèse totale de l'ester méthylique de la prostaglandine PGE_1

Cette réaction d'addition-1,4 est donc très efficace, cependant d'une manière générale, il faut adapter pour chaque adduit le système catalytique (en particulier le ligand) afin d'obtenir des conversions quantitatives et de bons excès énantiomériques. De plus, certaines limitations existent au niveau des accepteurs de Michael et des organométalliques utilisés (dans 99% des cas, le diéthylzinc). Pour palier à ces différents inconvénients, de nombreux groupes ont envisagé de nouvelles approches utilisant des complexes de métaux de la ligne inférieure tels que le rhodium en association avec des organométalliques tels que les dérivés du bore ou de l'étain.

II. Additions conjuguées énantiosélectives catalysées par un complexe de rhodium

Historiquement, les premières additions conjuguées énantiosélectives catalysées par des complexes du rhodium ont été réalisées entre des cyanopropionates et des énones. Dans cette réaction, les ligands possédant un angle de chélation important, tels que les TRAP, permettent d'obtenir de bons excès énantiomériques (Schéma A-10).[59]

[59] (a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295-8296. (b) M. Sawamura, H. Hamashima, H. Shinoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6479-6482. (c) K. Inagaki, K. Ozaki, H. Takaya, *Synlett* **1997**, 119-120. (d) Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2002,** *13,* 2968-2975. (e) J. Christopher, A. Baro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003,** *42,* 1688-1690.

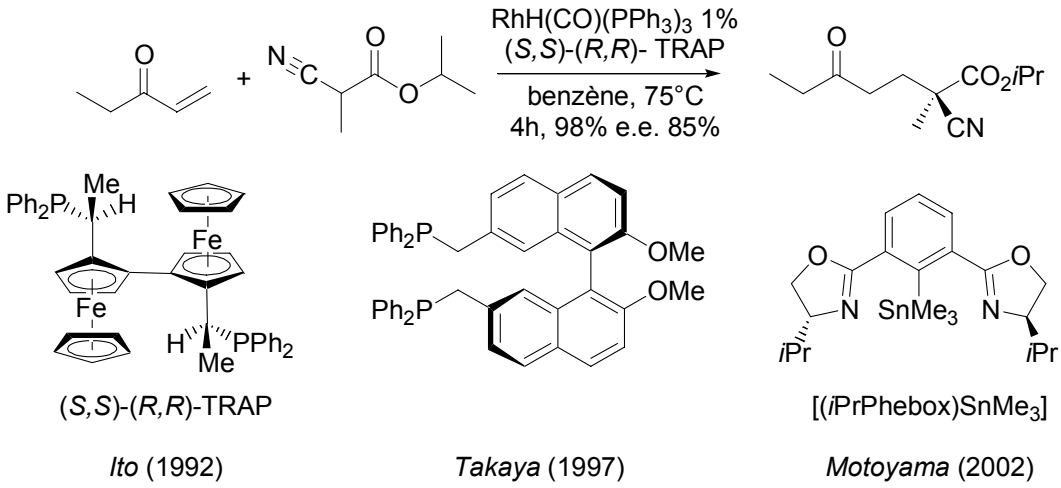


Schéma A-10 Addition conjuguée d'un cyanopropionate catalysée par le rhodium

Cette réaction permet de créer un centre quaternaire avec un bon contrôle de la stéréochimie à partir de dérivés peu fonctionnalisés, mais la présence d'un groupement alkyle en α du carbonyle est nécessaire pour éviter la racémisation. L'utilisation d'organométalliques en association avec des complexes de rhodium s'est révélée par la suite beaucoup plus prolifique.[11,60]

A. Additions conjuguées d'acides boroniques et dérivés

1. Addition-1,4 en série racémique

La première transmétallation d'un dérivé du bore sur un complexe de rhodium a été observée en 1980.[61] Aresta a démontré que le complexe [Rh(η_6-PhBPh$_3$)(dppe)] conduit après chauffage à 70°C au complexe [RhPh(dppe)] résultant de la migration d'un groupement aromatique du borate sur le métal de transition.

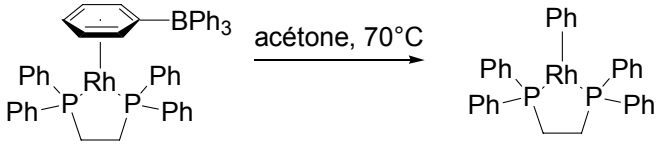


Schéma A-11 Première transmétallation d'un dérivé du bore sur un complexe de rhodium

Cette transmétallation d'un organoborane sur un complexe de rhodium n'a été utilisée en catalyse organométallique qu'à partir de 1997 par Miyaura.[62] Dans cette réaction, l'insertion de la double liaison carbone-carbone de la buténone dans la liaison carbone-rhodium du

[60] Pour des revues récentes sur les additions conjuguées d'organométalliques catalysées par des complexes de rhodium, voir : (a) T. Hayashi, *Synlett* **1997**, 879-887. (b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844. (c) T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13-21. (d) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465-474.

[61] P. Albano, M. Aresta, M. Manassero, *Inorg. Chem.* **1980**, 1069-1072.

[62] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

complexe aryl-rhodium formé conduit après hydrolyse à l'adduit de Michael correspondant avec de très bons rendements (Schéma A-12).

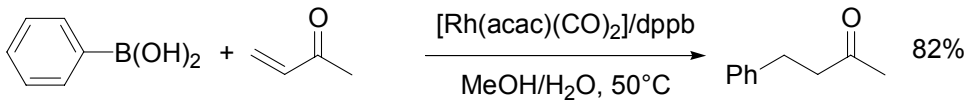


Schéma A-12 Addition conjuguée de l'acide boronique sur une énone

Ce travail a été le point de départ de recherches particulièrement fructueuses, et le développement de versions asymétriques de cette réaction conjointement par Miyaura et Hayashi a constitué un des progrès les plus notables de la chimie du rhodium de ces dernières années (Paragraphe 2).

Une grande variété de dérivés du bore peut être utilisée en association avec ce système catalytique. Des acides arylboroniques diversement fonctionalisés[62] mais aussi des alcénylboronates réagissent efficacement sur des énones, avec une conservation totale de la stéréochimie de la double liaison pour ces derniers.[63] Plus récemment, une étude[64] détaillée consacrée à l'influence de nombreux paramètres tels que le ligand, l'ajout d'un additif (base ou acide), la nature du précurseur de rhodium, montre que l'ajout d'une base et le choix judicieux du ligand permettent d'accélérer énormément les réactions d'addition-1,4.

Cette influence de la base peut être retrouvée lors de l'optimisation de la nature du complexe précurseur de rhodium. Deux systèmes d'une efficacité similaire sont basés sur l'utilisation du complexe $[Rh(cod)OH]_2$ ou du dimère $[Rh(cod)Cl]_2$. Ce dernier en présence d'une base inorganique tels que la potasse ou l'hydrogénocarbonate de sodium conduit à la formation d'une espèce hydroxo-rhodium et catalyse la réaction d'addition-1,4 avec des rapports Substrat/Catalyseur (S/C) très élevés (375000). L'avantage du dimère $[Rh(cod)OH]_2$ provient de son activité remarquable car, même à basse température (0°C), les adduits sont obtenus avec de bons rendements. Les meilleurs ligands pour cette réaction semblent être des diphosphanes ou des diènes (Schéma A-13).

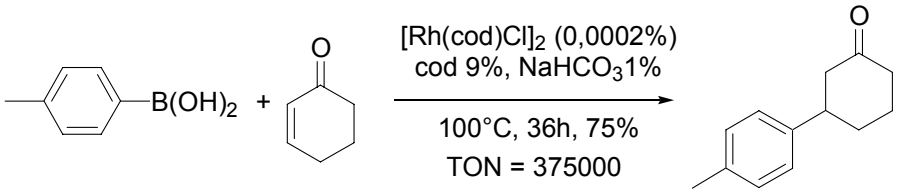
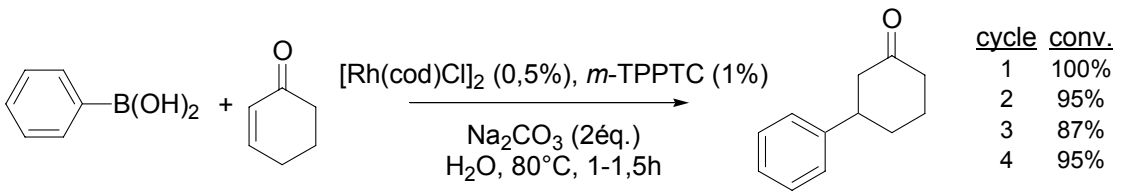


Schéma A-13 Addition-1,4 avec un taux catalytique très faible

La popularité de cette réaction a conduit au développement de systèmes fonctionnant en milieu organoaqueux.[65,66] L'emploi du dimère $[Rh(cod)Cl]_2$ permet d'obtenir en l'absence de ligand les adduits avec de bons rendements.[65] L'utilisation de ligands hydrosolubles

[63] Y. Yamamoto, M. Fujita, N. Miyaura, *Synlett* **2002**, *5*, 767-768.
[64] R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004.
[65] R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2001**, 722-723.
[66] R. Amengual, V. Michelet, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5905-5908.

(*m*-TPPTS, *m*-TPPTC) peut permettre d'augmenter considérablement la solubilité des complexes des métaux de transition dans les solvants aqueux. Il a même été possible par utilisation de ces ligands d'obtenir une solubilité quasi exclusive du complexe de rhodium dans l'eau. En effet, après extraction par le cyclohexane, la phase aqueuse contenant le catalyseur peut être réengagée dans une réaction d'addition-1,4 sans perte d'activité après quatre cycles.[66]



cycle	conv.
1	100%
2	95%
3	87%
4	95%

Schéma A-14 Recyclage en addition-1,4 en milieu organoaqueux

Dans l'objectif de faciliter les purifications, la réaction d'addition-1,4 a été réalisée avec succès en phase solide. En présence de [Rh(acac)(=)$_2$], les esters boroniques supportés réalisent l'addition conjuguée sur la buténone avec des rendements qui restent cependant assez modestes (47-60%).[67]

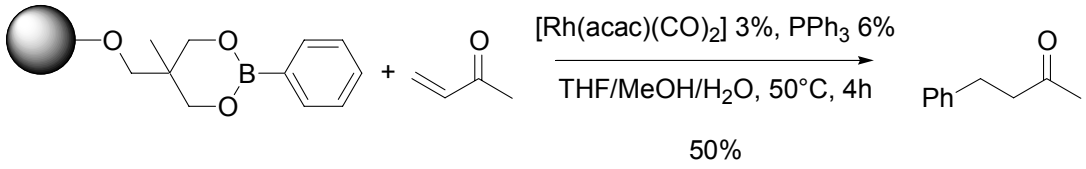


Schéma A-15 Addition d'acides arylboroniques supportés

2. Addition-1,4 catalysée asymétrique

Les additions-1,4 peuvent être menées diastéréosélectivement lorsqu'un centre asymétrique est déjà présent sur l'oléfine de départ. De cette manière, la synthèse de *C*-glycosides a été réalisée par addition conjuguée d'acides arylboroniques sur un déhydro-*C*-glycoside en présence d'un complexe cationique du rhodium avec une totale diastéréosélectivité (Schéma A-16).[68]

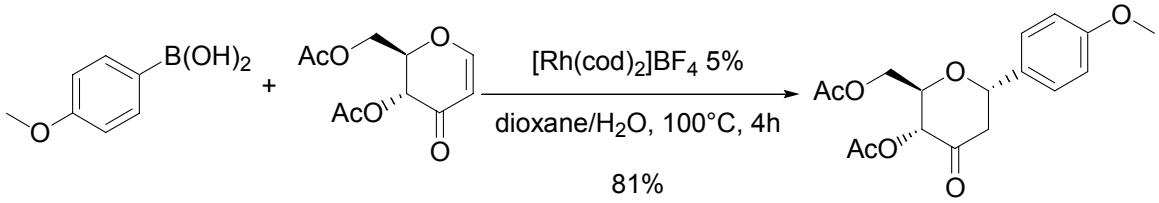


Schéma A-16 Formation diastéréosélective de *C*-glycosides par addition-1,4

Les premiers travaux concernant l'addition énantiosélective de dérivés du bore sur des cétones α,β-insaturées paraissent en 1998.[69] Miyaura et Hayashi publient conjointement un

[67] C. Pourbaix, F. Carreaux, B. Carboni, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 803-805.
[68] J. Ramnauth, O. Poulain, S. S. Bratovanov, S. Rakhit, S. P. Maddaford, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571-2573.
[69] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.

système catalytique basé sur une association entre un complexe de rhodium neutre et un diphosphane chiral par atropoisomérie, le (*R*)-BINAP. Dans le même système de solvants (dioxane/H_2O), les adduits sont obtenus après 3h de réaction à 100°C avec des énantiosélectivités supérieures à 90% (Schéma A-17).

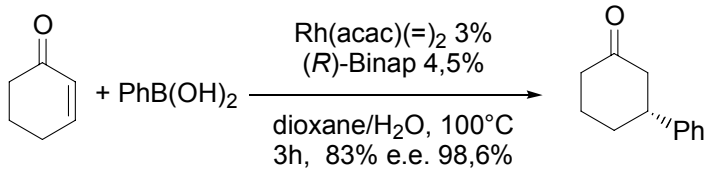


Schéma A-17 Addition-1,4 asymétrique d'acide phénylboronique

Dès lors, les développements de cette réaction avec l'utilisation d'une grande variété de dérivés du bore comme d'accepteurs de Michael ont contribué à en faire une des meilleures méthodes d'addition-1,4 énantiosélective, transposable à plus large échelle.[70]

a. Addition-1,4 sur des cétones α,β-insaturées

Le système catalytique originel est basé sur l'utilisation d'un complexe de rhodium généré *in situ* à partir de [Rh(acac)(=)$_2$] et de (*R*)-BINAP. Avec ce système, les adduits sont obtenus après 3 heures de réaction à 100°C dans le dioxane avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.[69] Ce complexe se révèle être plus performant que celui utilisé par Miyaura en série racémique ([Rh(acac)(CO)$_2$]), le solvant le plus adapté à cette réaction étant le dioxane.[71]

Plus récemment, le complexe [Rh(binap)OH]$_2$ s'est révélé être un bien meilleur catalyseur puisque à 35°C, celui-ci permet d'isoler les adduits de Michael avec des rendements quasi quantitatifs et d'excellents excès énantiomériques (99%).[72] Ce complexe, permet d'abaisser la température de la réaction ; en revanche, il est beaucoup moins stable que le précédent mais peut être avantageusement remplacé par un complexe généré *in situ* à partir de [Rh(binap)Cl]$_2$ et de KOH (Schéma A-18).[71]

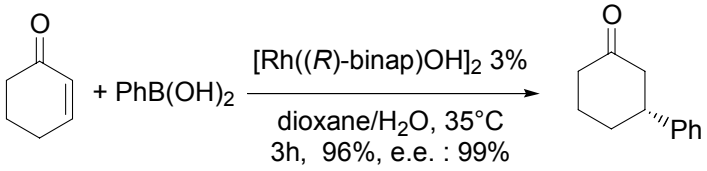


Schéma A-18 Addition-1,4 catalysée par [Rh(binap)OH]$_2$

Le principal problème de la réaction d'addition-1,4 asymétrique sur des énones réside dans l'emploi d'un excès de dérivés du bore. En effet, en compétition avec la réaction d'addition, une réaction d'hydrolyse directe du complexe aryl-rhodium est observée, en particulier dans le cas d'accepteurs de Michael peu réactifs (Partie A II.A.2.d). Plusieurs

[70] Pour un mode opératoire détaillé concernant l'addition-1,4 de dérivés du bore sur une énone, voir : T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *Org. Synth.* **2001**, *79*, 84-92.

[71] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Chirality* **2000**, *12*, 469-471.

[72] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.

solutions ont donc été proposées pour résoudre cette difficulté : l'emploi de borates de lithium générés *in situ* à partir des dérivés bromés correspondants[73] ou de boroxines $(ArBO)_3$.[71] Ces réactifs sont en fait les anhydrides des acides boroniques correspondants et sont obtenus par déshydratation de ceux-ci. La quantité d'eau ajoutée doit alors être strictement contrôlée[74] pour conserver des conversions élevées et l'emploi de 1,4 équivalents de $(PhBO)_3$ suffit alors à obtenir une addition quantitative sur la cyclohexénone. Malheureusement, dans pratiquement tous les autres cas, lors de l'addition sur de mauvais accepteurs de Michael, une quantité plus importante (2,5 à 5 équivalents) reste nécessaire pour l'obtention de bons rendements.

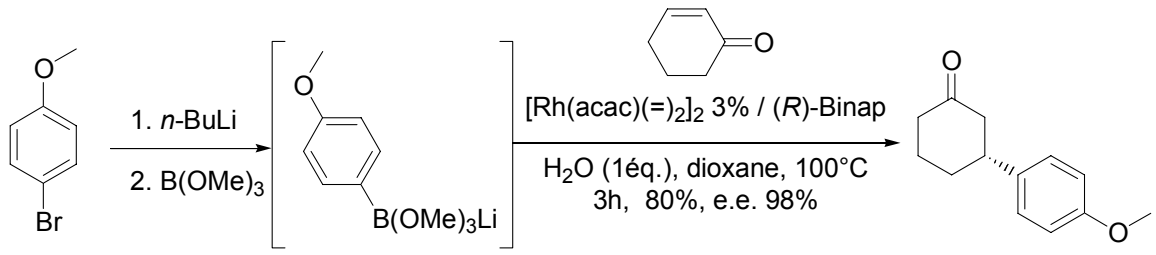


Schéma A-19 Addition-1,4 énantiosélective de borates de lithium préparés *in situ*

Dans cette réaction, il a été possible d'utiliser une grande variété d'acides boroniques, la seule limitation actuelle restant l'hybridation sp^2 du carbone substitué par le bore. Ainsi des aromatiques substitués, des hétéroaromatiques[75] tout comme des groupements alcényles[76] ont pu être additionnés avec une bonne stéréosélectivité sur de nombreux accepteurs de Michael.

b. Application à d'autres accepteurs de Michael

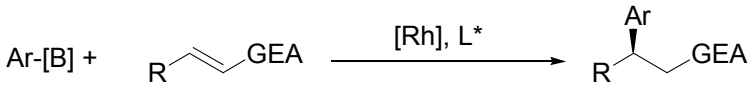
Comme nous venons de le voir, les optimisations des systèmes catalytiques ont été réalisées sur des cétones α,β-insaturées, c'est donc naturellement ces dernières qui ont été le plus étudiées. Une grande variété de ces cétones peut être utilisée en addition-1,4 et quelques constatations générales peuvent être dégagées : les cétones cycliques conduisent aux adduits attendus avec de meilleurs excès énantiomériques que les cétones linéaires et l'encombrement des chaînes latérales ralentit la réaction mais augmente légèrement les excès énantiomériques.

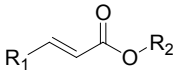
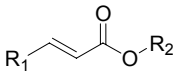
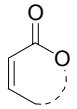
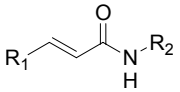
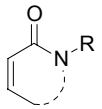
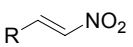
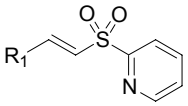
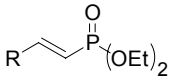
La réaction a ensuite été étendue à l'addition sur d'autres accepteurs de Michael : les esters α,β-insaturés,[77,78] les amides α,β-insaturés,[79,80] les phosphonates α,β-insaturés[81] ou encore les nitroalcènes.[82]

---

[73] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957-6959.
[74] Y. Tokunaga, H. Ueno, Y. Shimomura, T. Seo, *Heterocycles* **2002**, *57*, 787-790.
[75] K. Yoshida, T. Hayashi, *Heterocycles* **2003**, *59*, 605-611.
[76] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479-8482.
[77] Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047-4056.
[78] S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951-5955.
[79] S. Sakuma, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944-8946.
[80] T. Senda, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852-6856.

Tableau 2 Addition-1,4 énantiosélective sur différents accepteurs de Michael



Entrée	Accepteurs	Système catalytique	Ar-[B]	Rendement	e.e.	Réf
1		[Rh(acac)(=)$_2$]/BINAP dioxane/H_2O, 100°C	Ar-B(OMe)$_3$Li 2,5 éq.	64-98%	86-95%	77
2		[Rh(acac)(=)$_2$]/BINAP dioxane/H_2O, 100°C	Ar-B(OH)$_2$ 2-5 éq	26-98%	87-98%	78
3		[Rh(acac)(=)$_2$]/BINAP dioxane/H_2O, 100°C	Ar-B(OH)$_2$ 5 éq.	38-95%	96-98%	77
4		[Rh(cod)(MeCN)$_2$]/BINAP dioxane/H_2O, 100°C, K_2CO_3	Ar-B(OH)$_2$ 5 éq.	19-90%	77-95%	79
5		[Rh(acac)(=)$_2$]/BINAP dioxane, 40°C	(ArBO)$_3$/H_2O 2-5 éq.	17-75%	89-97%	80
6		[Rh(acac)(=)$_2$]/BINAP dioxane/H_2O, 100°C	Ar-B(OH)$_2$ 5-10 éq.	45-97%	61-99%	82
7		[Rh(acac)(=)$_2$]/(*S,S*)-Chiraphos dioxane/H_2O, 100°C	Ar-B(OH)$_2$ 5-10 éq.	74-97%	81-92%	83
8		[Rh(acac)(=)$_2$]/BINAP dioxane, 100°C	(ArBO)$_3$/H_2O 2,5 éq.	61-99%	86-97%	81

Hayashi et Miyaura ont publié indépendamment deux systèmes catalytiques permettant de réaliser l'addition conjuguée de dérivés du bore sur des énoates. Hayashi utilise un système identique à celui développé avec les énones (entrée 1). En présence d'un complexe de rhodium généré *in situ* à partir de [Rh(acac)(=)$_2$] et de BINAP, les borates de lithium peuvent réaliser efficacement l'addition conjuguée sur des esters α,β-insaturés linéaires. Les acides arylboroniques s'additionnent sur les mêmes substrats avec des rendements de modestes variables (21%-98%) malgré l'utilisation dans certains cas de 5 équivalents de dérivé du bore (entrée 2). Les adduits sont alors obtenus avec des excès énantiomériques dépendant de la nature de l'ester (de 86% pour les esters méthyliques, 95% pour les esters *tert*-butyliques et *iso*-propyliques). Dans ce cas, l'utilisation de borates de lithium avec ce système catalytique a permis de diminuer l'excès d'organométallique à 2,5 équivalents en conservant une bonne énantiosélectivité. En revanche, lors de l'addition sur des lactones α,β-insaturées (entrée 3), le phénomène inverse est observé et avec les borates de lithium les rendements sont plus faibles qu'avec les acides boroniques. Néanmoins, quels que soit les dérivés utilisés les lactones sont isolées avec de très bons excès énantiomériques (98%).

[81] T. Hayashi, T. Senda, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591-11592.
[82] T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716-10717.
[83] P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195-3198.

Lors de l'addition-1,4 asymétrique sur des amides α,β-insaturés, Miyaura utilise pour cette réaction un complexe généré *in situ* à partir du complexe cationique $[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$ et de BINAP (entrée 4). Dans cette réaction, l'emploi d'un excès de dérivés du bore et l'ajout d'une base sont nécessaires à l'obtention de bons rendements. Les excès énantiomériques obtenus dans l'addition sur des amides α,β-insaturés linéaires sont très bons et ne dépendent pratiquement pas de la substitution de l'amide. Hayashi s'est lui attaché à réaliser l'addition énantiosélective sur des lactames α,β-insaturés (entrée 5). Dans ce cas, la réaction n'est pas aussi efficace qu'avec les amides linéaires et même en employant des boroxines en association avec une quantité d'eau contrôlée, les rendements ne dépassent pas 75%. En revanche, l'addition peut être réalisée à plus basse température et les excès énantiomériques sont meilleurs qu'avec les amides linéaires.

Parmi les accepteurs de Michael couramment utilisés, les nitroalcènes ont été employés avec le même succès (entrée 6). Dans le cas du 1-nitrocyclohexène, la stéréochimie relative des deux centres créés peut être contrôlée. Le centre en β est contrôlé par un transfert préférentiel sur l'une des deux faces du nitroalcène, le second centre étant déterminé lors de l'étape de protonation. Les excès énantiomériques obtenus dans cette réaction sont très bons; néanmoins, les excès diastéréoisomériques dépendent beaucoup des substrats et peuvent varier de -66% à 78%. Il est cependant possible d'épimériser très simplement l'adduit obtenu en présence d'une base ($NaHCO_3$) au reflux de l'éthanol pour conduire majoritairement à l'isomère *trans* avec une bonne diastéréosélectivité (97/3) (Schéma A-20).

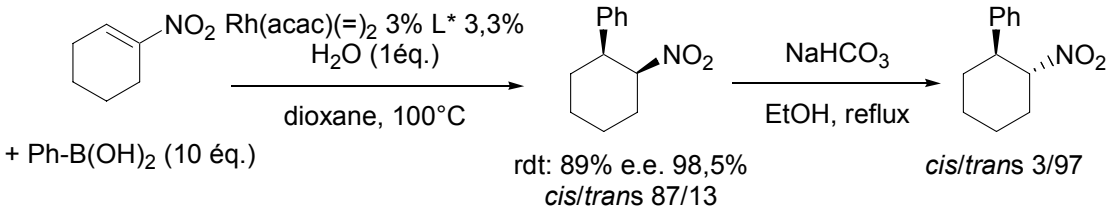
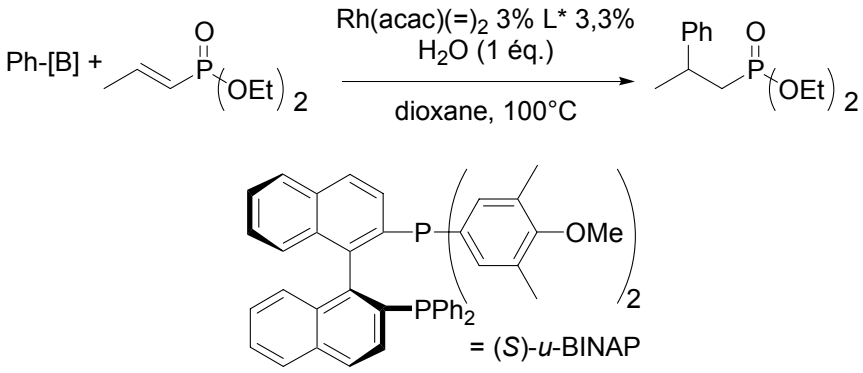


Schéma A-20 Addition conjuguée énantiosélective sur les nitroalcènes

Enfin, les sulfones α,β-insaturées peuvent réaliser le même type de réaction (entrée 7). Pour obtenir de bons rendements, la chaîne latérale de la sulfone doit comporter un motif hétéroaromatique azoté (imidazole ou 2-pyridine) qui selon les auteurs, stabilise intermédiairement le complexe de rhodium par complexation intramoléculaire. Dans ce cas, les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec le Chiraphos comme ligand.

Concernant la réaction d'addition-1,4 sur des oléfines de stéréochimie *cis*, Hayashi a étudié l'addition d'acides boroniques sur des phosphonates α,β-insaturés (entrée 8). Ces substrats sont préparés par un couplage catalytique entre le phosphonate de diéthyle et le bromure éthylénique correspondant, ce qui permet un accès facile et sélectif aux accepteurs (*Z*) ou (*E*). Là encore, l'emploi de boroxine est nécessaire à l'obtention de bons rendements, les excès énantiomériques obtenus sont toujours très bons.

Tableau 3 Addition-1,4 sur des phosphonates α,β-insaturés



Entrée	Phosphonate	Ph-[B]	Ligand	Rdt	e.e.
1	(*E*)	Ph-B(OH)$_2$	(*S*)-BINAP	44%	84% (*R*)
2	(*E*)	(Ph-BO)$_3$/H$_2$O	(*S*)-BINAP	94%	96% (*R*)
3	(*Z*)	(Ph-BO)$_3$/H$_2$O	(*S*)-BINAP	23%	97% (*S*)
4	(*Z*)	(Ph-BO)$_3$/H$_2$O	(*S*)-*u*-BINAP	98%	92% (*S*)

La réaction menée sur les deux isomères (*Z*) et (*E*) avec le même système catalytique [Rh(acac)(=)$_2$]/(*S*)-BINAP conduit au même adduit mais avec une configuration opposée, ce qui montre qu'une chaîne alkyle peu encombrante en position β du phosphonate n'est pas le facteur qui détermine le sens de l'énantiosélectivité. Le groupement se transfère sur la même face du phosphonate (Schéma A-21), quelle que soit la stéréochimie de la double liaison. L'utilisation dans cette réaction d'un analogue du BINAP, le *u*-BINAP permet d'augmenter les rendements mais au détriment des excès énantiomériques (entrées 3-4).

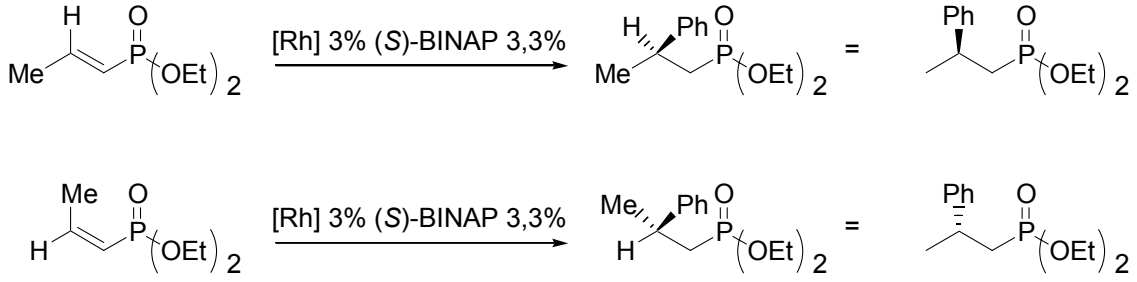


Schéma A-21 Influence de la stéréochimie de l'oléfine

Nous pouvons donc constater que les réactions d'additions conjuguées de dérivés du bore peuvent être menées sur un grand nombre d'accepteurs de Michael avec obtention des adduits avec de bons rendements et excès énantiomériques. Néanmoins, le système catalytique doit être adapté finement à la nature de l'oléfine (Tableau 2) afin d'obtenir des excès énantiomériques satisfaisants. De plus, l'isolement des adduits avec de bons rendements nécessite l'emploi d'un large excès de dérivé du bore (jusqu'à 10 équivalents) quelle que soit la nature de l'accepteur. Dans certains cas, pour observer des conversions acceptables, la

réaction doit être menée en milieu anhydre, en associant les boroxines et une faible quantité d'eau, ce qui limite alors la réaction compétitive de réduction de l'organométallique (voir Partie A II.A.2.d).

c. Ligands utilisés

Les études précédentes ont montré que les diphosphanes chiraux par atropoisomérie conduisaient aux adduits de Michael avec de bons rendements et surtout de bons excès énantiomériques. D'autres ligands chiraux ont été évalués en addition-1,4 mais les excès énantiomériques sont souvent beaucoup plus faibles que ceux obtenus avec le BINAP.[78,79] Seuls quelques ligands permettent d'obtenir un niveau d'énantiosélectivité comparable et sont pour la plupart structurellement très proches du BINAP.

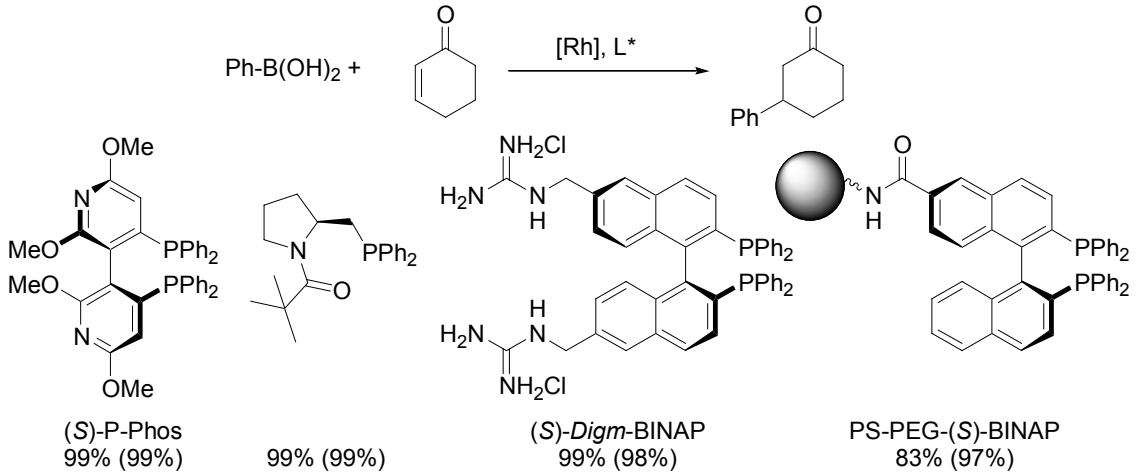


Schéma A-22 Phosphanes chiraux utilisés en addition-1,4

Parmi les ligands chiraux par atropoisomérie, l'utilisation de ligand à motif bipyridine[84] permet d'obtenir les adduits avec d'excellents rendements et de très bons excès énantiomériques. Au laboratoire, un ligand hydrosoluble (*R*)-*Digm*-BINAP[85] a été utilisé en association avec une base dans l'éthylène glycol ce qui a permis de diminuer le taux catalytique de la réaction tout en conservant des excès énantiomériques corrects (88-98%). Plus récemment, Hayashi propose un ligand BINAP supporté sur une résine permettant de recycler le ligand plusieurs fois lorsque la réaction d'addition est menée dans l'eau pure.[86]

Tomioka est le premier à utiliser un ligand monodente, un amidophosphane hémilabile, en addition-1,4.[87] Ce ligand très simple est facilement synthétisable à partir de la proline en quelques étapes et permet d'obtenir une très bonne énantiosélectivité dans cette réaction.

---

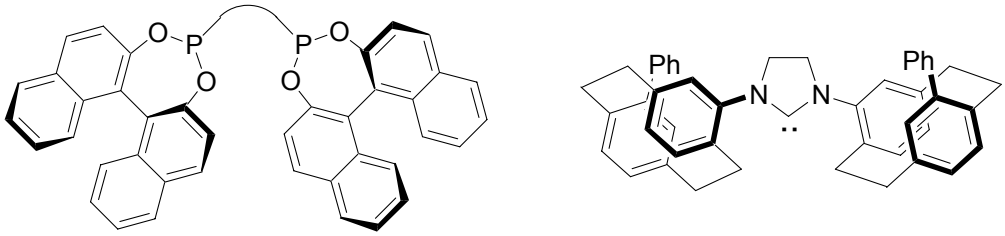
[84] Q. Shi, L. Xu, X. Li, X. Jia, R. Wang, T. T.-L. Au-Yeung, A. S. C. Chan, T. Hayashi, R. Cao, M. Hong, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6505-6508.

[85] R. Amengual, V. Michelet, J.-P. Genet, *Synlett* **2002**, 1791-1794.

[86] Y. Otomani, T. Senda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, sous presse.

[87] (a) M. Kuriyama, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 921-923. (b) M. Kuriyama, K. Nagai, K.-I. Yamada, Y. Miwa, T. Taga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8932-8939.

D'autres ligands monodentes possédant un motif aisément fonctionnalisable ont été testés dans cette réaction, en particulier le motif phosphoramidite qui donnait de très bons résultats en addition conjuguée catalysée par les complexes de cuivre.[88,89] Les réactions peuvent alors être conduite à plus basse température (45°C) avec de bons rendements et excès énantiomériques. Enfin, des ligands bisphosphonites[90] ou encore carbènes *N*-hétérocycliques[91] donnent de très bons résultats dans ce type de réactions.



99% (99%) 83% (94%)

Schéma A-23 Diphosphonites et carbènes *N*-hétérocycliques utilisés en addition 1,4

Ayant constaté que le cyclooctadiène pouvait être utilisé comme ligand en addition-1,4 (Partie A II.A.1), Hayashi a remplacé élégamment les diphosphanes chiraux par un diène chiral. [92] En effet, les diènes sont de très bons ligands du rhodium et cette caractéristique a été exploitée pour tenter de mettre au point un système catalytique efficace d'addition-1,4 énantiosélective. La réaction menée à 30°C dans un mélange dioxane/eau en présence de potasse permet d'isoler les adduits avec de très bons rendements et excès énantiomériques. Ce dième chiral (L^1) est synthétisé à partir du norbornadiène en 9 étapes avec un rendement global de 13%.

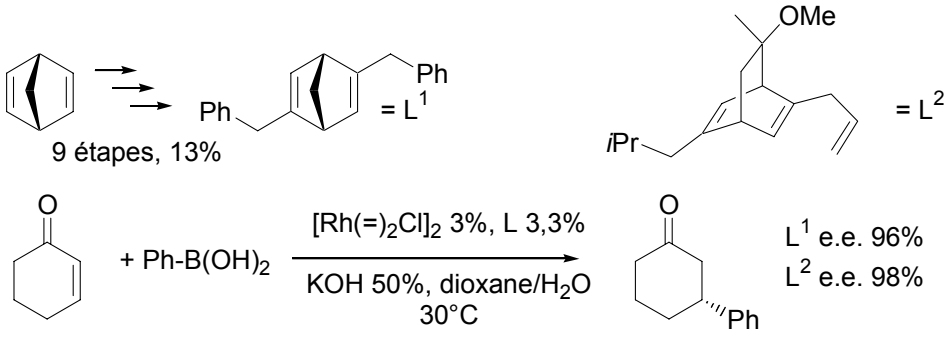


Schéma A-24 Utilisation d'un dième chiral comme ligand

Un ligand de structure similaire (mésityles comme groupements aromatiques) a permis de réaliser l'addition d'acides arylboroniques avec de bons excès énantiomériques sur des esters fumariques et maléiques, substrats conduisant à des produits quasiment racémique en

---

[88] (a) J.-G. Boiteau, R. Imbos, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 681-684. (b) J.-G. Boiteau, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9481-9484.

[89] Y. Iguchi, R. Itooka, N. Miyaura, *Synlett* **2003**, 1040-1042.

[90] M. T. Reetz, D. Moulin, A. Gosberg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4083-4085.

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

[92] T. Hayashi, K.Ueyama, N. Tokugana, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508-11509.

utilisant des diphosphanes chiraux (e.e. < 20%).[93] Plus récemment, Carreira a montré qu'un ligand diène (L^2) préparé en 4 étapes à partir de la carvone pouvait aussi convenir à cette réaction.[94]

d. Mécanisme proposé de la réaction d'addition-1,4

Trois étapes principale ont été proposées pour le mécanisme de cette réaction :[72]

-La transmétallation de l'acide phénylboronique sur le complexe de rhodium(I) conduisant à une espèce phényl-rhodium.

-Le transfert du groupement phényle sur l'accepteur de Michael.

-L'hydrolyse du complex oxa-π-allyl-rhodium obtenu qui conduit au produit d'addition-1,4 avec régénération du complexe hydroxo-rhodium.

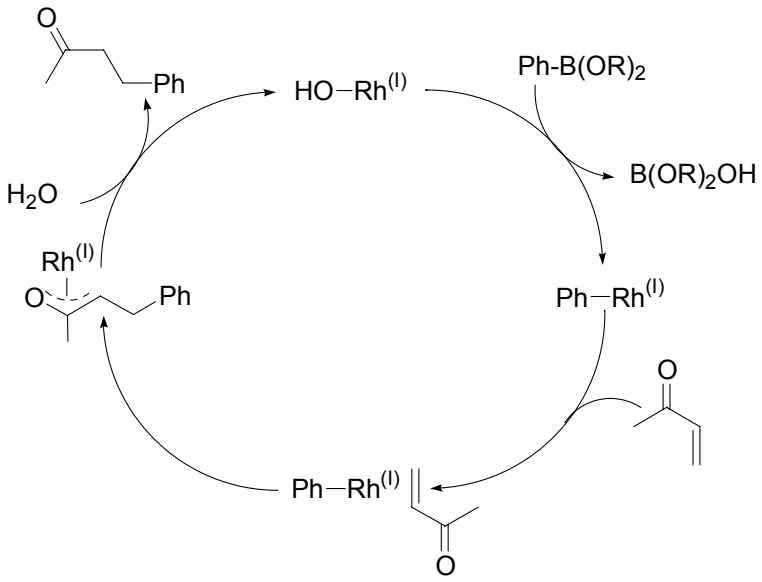


Schéma A-25 Mécanisme proposé pour l'addition-1,4 d'acides boroniques sur les énones

Une étude par RMN ^{31}P a permis de montrer l'existence de certaines espèces du cycle catalytique,[72] en reconstituant successivement toutes les étapes du cycle catalytique (Schéma A-26) :

- A partir du complexe [RhPh(binap)PPh_3], la réaction avec la 4,4-diméthylpent-1-én-3-one conduit aux deux diastéréoisomères de l'énolate de rhodium.

- L'hydrolyse de cet énolate conduit au complexe [Rh(binap)OH]$_2$.

- Le complexe initial est régénéré par transmétallation de l'acide phénylboronique.

Tous ces intermédiaires ont été synthétisés indépendamment en employant des méthodes classiques de fonctionnalisation des complexes de rhodium.

---

[93] R. Shintani, K. Ueyama, I. Yamada, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, asap .

[94] C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873-3876.

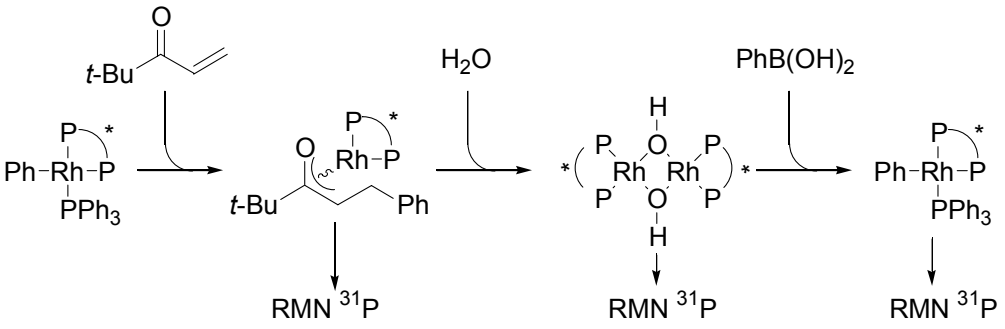


Schéma A-26 Etude par RMN ^{31}P du cycle catalytique

Ces expériences montrent l'existence de ces intermédiaires dans le cycle catalytique mais ne justifient en aucun cas l'origine de l'énantiosélectivité de cette réaction. En effet, si les espèces catalytiques décrites peuvent faire partie du cycle, leur caractérisation n'exclue pas la formation d'autres entités intermédiaires difficilement caractérisables. En particulier, les études RMN ne permettent pas d'étudier le complexe dans lequel la double liaison carbone-carbone de la cétone est complexée au rhodium.

C'est en se basant sur la structure hypothétique de cette espèce que Hayashi et Miyaura[69] justifient le sens de l'énantiosélectivité. Dans ce complexe de rhodium, une complexation de l'énone minimisant les interactions entre le groupement carbonyle et le groupement phényle du ligand en position pseudo-axiale pourrait permettre de justifier l'énantiosélectivité de la réaction (Schéma A-27).

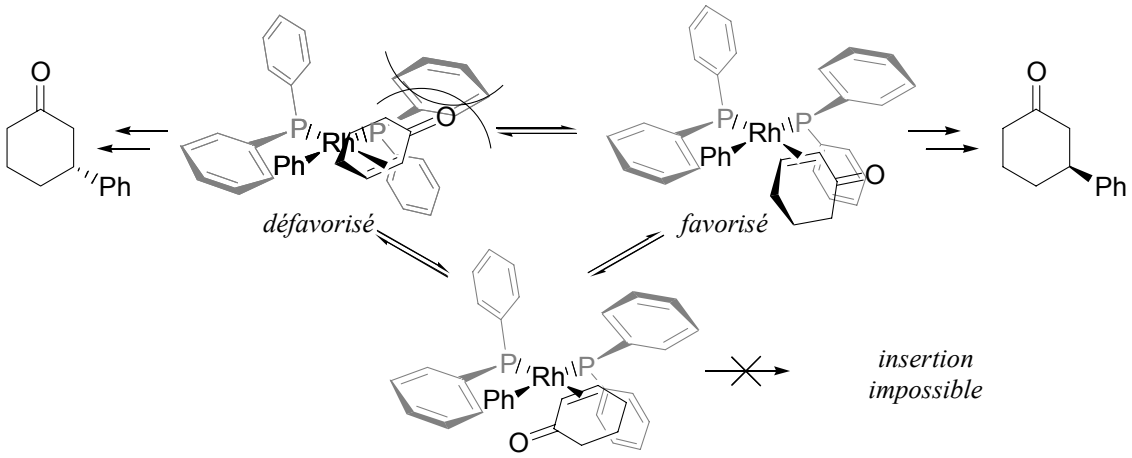


Schéma A-27 Origine de l'énantiosélectivité

Nous pouvons remarquer que la présence d'eau est indispensable pour achever le cycle catalytique. Comme en catalyse au palladium,[4] la transmétallation des dérivés trivalents du bore pourrait être favorisée par la formation d'un ate-complexe entre le dérivé du bore trivalent et l'atome d'oxygène du complexe hydroxo-rhodium (Schéma A-28).

Cependant, l'eau peut aussi directement réduire le complexe aryl-rhodium formé après transmétallation. Dans ce cas, l'arène réduit est obtenu et le complexe hydroxo-rhodium est régénéré (Schéma A-28). Ceci constitue une voie non productive du cycle catalytique conduisant à la consommation de l'organométallique sans formation du produit d'addition et justifie l'ajout d'un large excès de réactif pour obtenir une conversion acceptable.

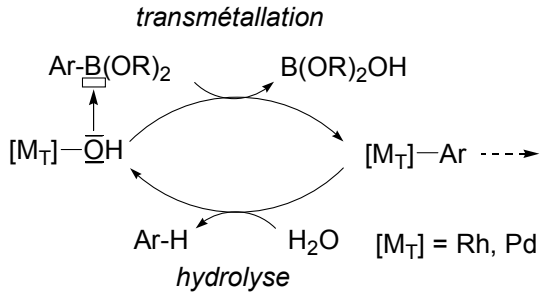


Schéma A-28 Réduction compétitive du complexe aryl-rhodium

e. Développements et extensions de la réaction

Dans le cycle catalytique, l'énolate de rhodium formé est hydrolysé pour conduire à l'adduit de Michael. Afin d'étendre le champ d'application de cette méthode, il est envisageable de piéger l'énolate de rhodium intermédiaire par un électrophile.

Cet électrophile peut être l'eau (hydrolyse, voir plus haut) ou un autre réactif (groupement carbonyle). Dans des conditions strictement anhydres, Hayashi a montré que les dialkylarylboranes dérivés du 9-BBN pouvaient réaliser efficacement la transmétallation sur l'énolate de rhodium, pour régénérer le complexe aryl-rhodium et un énolate de bore.[95] Ce dernier est alors isolé avec de bons rendements et peut être alors utilisé comme précurseur énantiopur dans de nombreuses réactions, de manière similaire à l'énolate de zinc résultant de l'addition-1,4 de dialkylzinc catalysée par un complexe de cuivre.

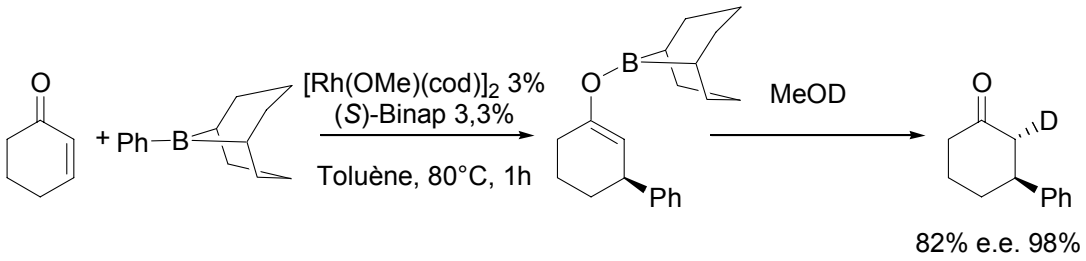


Schéma A-29 Addition-1,4 d'organoborane dérivé du 9-BBN

Le piégeage peut être réalisé *in situ* par un groupement carbonyle tel qu'un aldéhyde et conduire aux produits d'addition-aldolisation avec d'excellents rendements et de très bonnes diastéréosélectivités. Malheureusement lors de l'utilisation d'un ligand chiral, parmi les quatres stéréoisomères possibles, le produit d'addition-piégeage *anti* est isolé avec 94% d'excès énantiomérique mais la réaction conduit aussi à la formation d'un produit *syn* en quantité quasi équivalente avec un excès énantiomérique plus faible (e.e. 41%, e.d. 11%).[96]

[95] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1901-1905.
[96] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10984-10985.

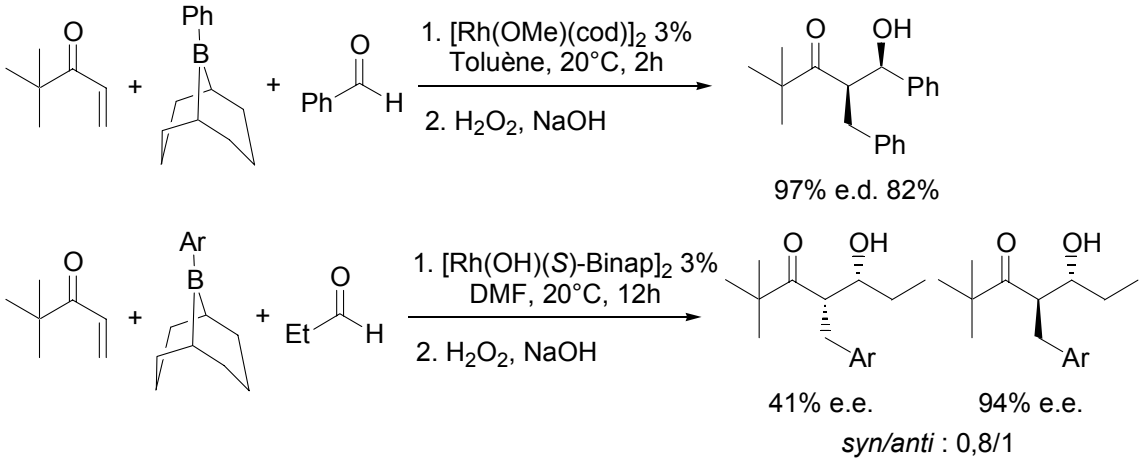


Schéma A-30 Addition – aldolisation d'organoborane sur des acroléines substituées

Le piégeage peut être réalisé de manière intramoléculaire par une cétone. Le produit résulte alors de la formation diastéréo- et énantiosélective de 3 centres contigus dont un centre quaternaire.[97]

La synthèse d'acides α-aminés par addition conjuguée sur des déhydroaminoesters constitue une des applications possibles de cette réaction. Cependant, le centre asymétrique n'est pas créé en β du carbonyle mais en α de celui-ci et les systèmes classiques ne permettent pas d'isoler les produits avec de bons excès énantiomériques. Reetz décrit l'addition d'acide phénylboronique sur le *N*-acétamidoacrylate de méthyle qui en présence d'un catalyseur formé *in situ* à partir d'un ligand diphosphonite et de [Rh(acac)(=)$_2$] conduit à la phénylalanine avec un excès énantiomérique de 77%.[90] Plus récemment, Frost a réalisé une étude complète du catalyseur et du ligand mais n'est pas parvenu pas à améliorer les excès énantiomériques observés par Reetz.[98]

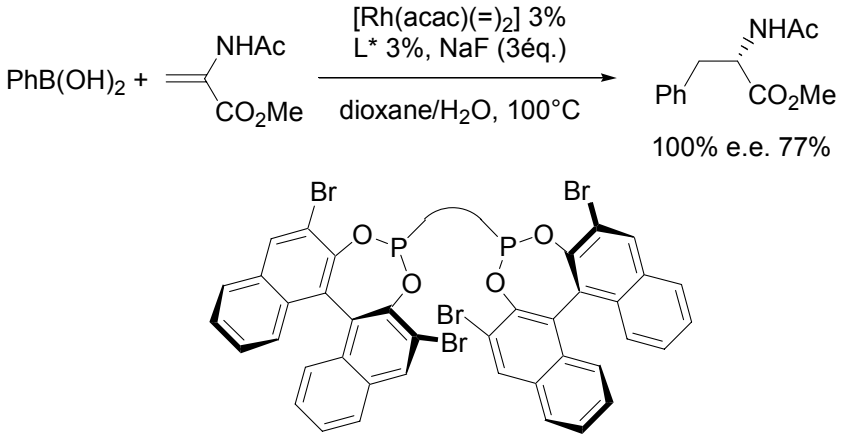


Schéma A-31 Synthèse d'acides aminés par addition-1,4

[97] (a) D. A. Cauble, J. D. Gipson, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1110-1111. (b) B. M. Bocknack, L. C. Wang, M. J. Krische, *Proc. Nat. Acad. Sciences of the USA* **2004**, *101*, 5421-5424.

[98] C. J. Chapman, K. J. Wadsworth, C. G. Frost, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 206-211.

Enfin très récemment, des pyrrolidines substituées ont pu être synthétisées en utilisant comme étape clé, une addition conjuguée énantiosélective catalysée par un complexe Rh/BINAP.[99]

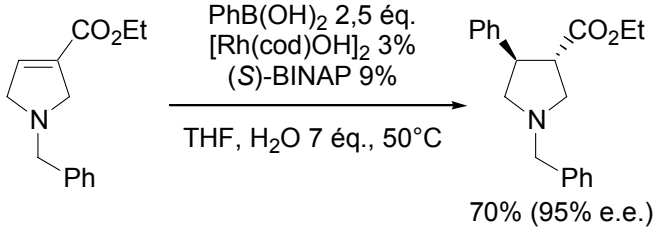


Schéma A-32 Synthèse de pyrrolidines par addition-1,4

B. Additions conjuguées d'autres organométalliques

Afin de limiter les inconvénients liés à cette réaction (emploi d'un excès de réactif, d'une base, etc…) certains groupes ont remplacé des dérivés du bore trivalent classiquement utilisés par d'autres organométalliques plus stables ou plus réactifs.

1. Addition de dérivés du silicium

Parmi les organométalliques fréquemment utilisés dans des réactions de couplage, les dérivés du silicium sont connus pour être assez stables, peu coûteux et peu toxiques. Leur utilisation dans des réactions d'addition-1,4 est donc apparue naturellement dans la littérature. Lorsque l'éthylphénylsilanediol et l'acrylate de butyle sont mis en présence d'une quantité catalytique de rhodium(I), la formation attendue de l'adduit de Michael n'est pas observée. En revanche, le produit résultant de la β-élimination de l'énolate de rhodium est obtenu avec de bons rendements.[100] La réaction d'addition-1,4 n'est sélective qu'avec les arylsiloxanes qui, en présence d'un complexe cationique de rhodium, fournit les adduits sur des oléfines activées (cétones, esters, amides, nitriles) avec des rendements bons voire excellents (70-97%).[101]

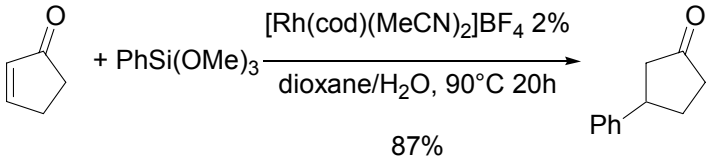


Schéma A-33 Addition conjuguée d'organosiloxanes catalysée par le rhodium

[99] K. M. Belyk, C. D. Beguin, M. Palucki, N. Grinberg, J. Da Silva, D. Askin, N. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3265-3268.
[100] A. Mori, Y. Danda, T. Fujii, K. Hirabayashi, K. Osakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10774-10775.
[101] S. Oi, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 667-669.

D'autres dérivés du silicium activés par des substituants halogénés ($PhSiCl_2Me$) peuvent réaliser le même type de réaction. Cependant, les rendements obtenus sont équivalents et les avantages liés à la stabilité des siloxanes sont largement amoindris.[102]

Concernant les versions asymétriques de cette réaction, les aryl- et alcénylsiloxanes, en présence d'un complexe cationique chiral, s'additionnent sur des énones pour conduire aux adduits de Michael avec de bons rendements et excès énantiomériques.[103] Ceux-ci peuvent être générés *in situ* par hydrosilylation des alcynes correspondants. Dans ce cas, les produits sont toujours obtenus avec de bons excès énantiomériques (78-98%) et des ratios *E/Z* très corrects (91:9-100:0).[104]

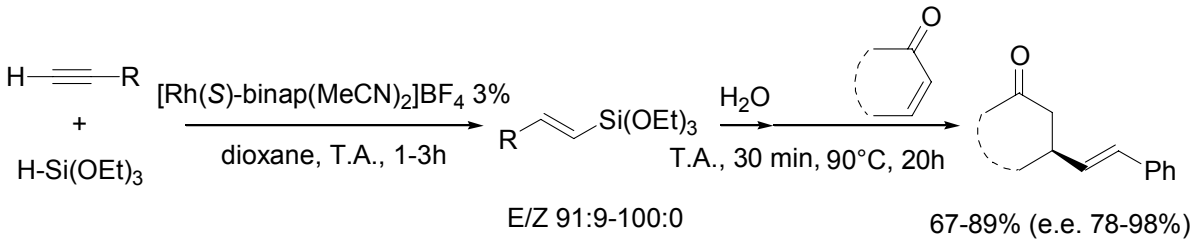


Schéma A-34 Addition énantiosélective d'organosiloxanes préparés *in situ* par hydrosilylation

En dépit des nombreux avantages liés à la non toxicité des dérivés du silicium, les études d'addition de ces composés ne sont pas fréquentes dans la littérature. Celles-ci ont tout de même conduit au développement de méthodes efficaces permettant d'isoler les adduits avec des rendements et excès énantiomériques satisfaisants.

2. Addition de dérivés de l'étain

Contrairement aux acides boroniques, la transmétallation des dérivés de l'étain peut être réalisée en milieu anhydre et l'absence d'eau diminue l'importance de la réaction de réduction compétitive (Schéma A-28). De plus, il est connu depuis 1972, que les organostannanes peuvent réaliser efficacement une transmétallation sur les complexes de rhodium.[105] Par conséquent, ces composés ont été testés en addition-1,4 malgré la grande toxicité des sels d'étain.[106] La majorité des publications est relative à l'addition d'aryltriméthylstannane en version racémique.

---

[102] T.-S. Huang, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2001,** 2348-2349.

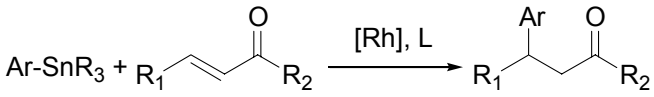
[103] S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 97-99.

[104] Y. Otomaru, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2647-2651.

[105] B. Cetinkaya, M. F. Lappert, J. McMeeking, D. E. Palmer, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *34*, C37-C40.

[106] (a) S. Oi, M. Moro, S. Ono, Y. Inoue, *Chem. Lett.* **1998**, 83-84. (b) S. Venkatraman, Y. Meng, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4459-4462. (c) S. Oi, M. Moro, H. Ito, Y. Honma, S. Miyano, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91-97. (d) T.-S. Huang, Y. Meng, S. Venkatraman, D. Wang, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7451-7452.

Tableau 4 Addition-1,4 d'organostannanes catalysée par le rhodium



Entrée	Ar-SnR_3	Système	Rdt	Réf
1	R = Me	$[Rh(cod)(CH_3CN)_2]BF_4$, THF, 60°C	58-91%	106a
2	R = Me	$[Rh(cod)Cl]_2$, eau, 50°C	30-77%	106b
3	R= Me	$[Rh(cod)(CH_3CN)_2]BF_4$, THF, 60°C	23-95%	106c
4	R = Cl	$[Rh(cod)_2]BF_4$, eau, KOH, TA	92%	106d

Il est à noter que dans certains cas, l'emploi de ces réactifs dans des conditions douces permet de réaliser efficacement l'addition sur d'autres accepteurs de Michael (esters[106a,b,c] ou aldéhydes α,β-insaturés[106c]).

3. Addition de dérivés du titane

Des dérivés du titane, en présence du même catalyseur que dans la réaction avec les acides boroniques, conduisent à température ambiante aux produits d'addition sur les énones cycliques ou non avec de très bons excès énantiomériques.[107] L'utilisation de ces dérivés organométalliques en milieu strictement anhydre conduit intermédiairement aux énolates de titane qui peuvent être piégés par le chlorure de triméthylsilyle ou hydrolysés par du méthanol.

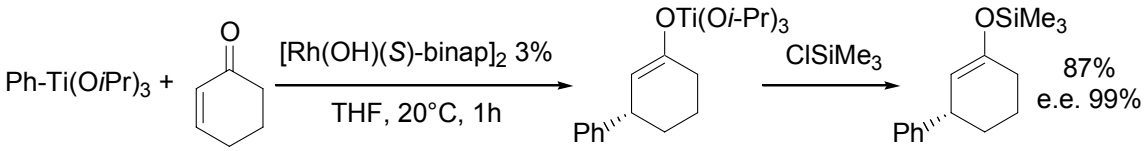


Schéma A-35 Addition énantiosélective de dérivés du titane sur une énone

Cette réaction peut être menée sur d'autres accepteurs de Michael en particulier sur des sulfones α,β-insaturées. Mais plutôt que le produit d'addition attendu,[83] un autre produit résultant de l'élimination d'un groupement sulfinate est obtenu avec de bons rendements. Le mécanisme proposé comporte comme étape clé une migration d'un atome d'hydrogène par l'intermédiaire d'un complexe oléfine/hydrure de rhodium.[108]

[107] T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102-12103.
[108] K. Yoshida, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2872-2873.

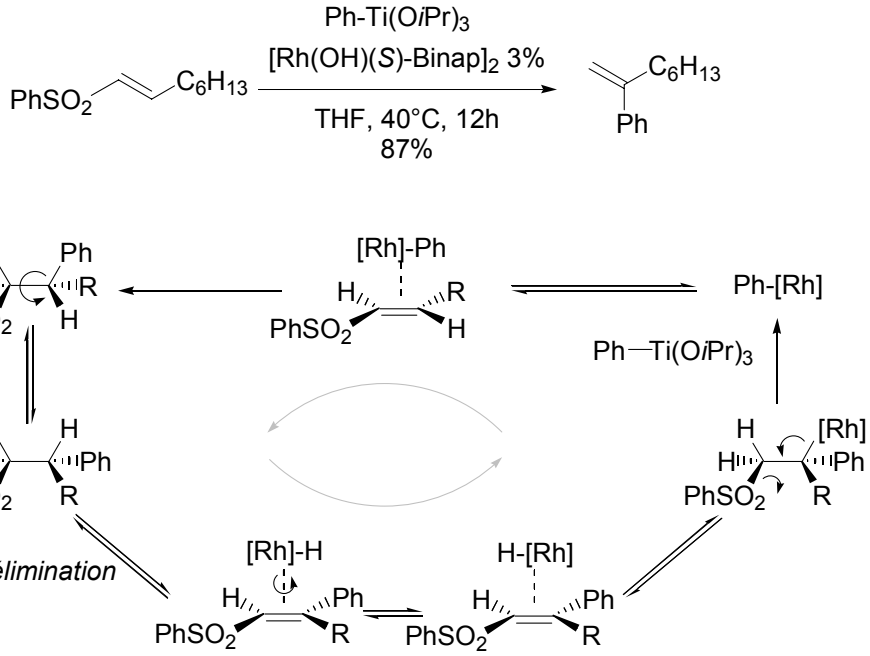


Schéma A-36 *cine*-substitution de sulfones α,β-insaturées

4. Addition de dérivés du zirconium

Très récemment, le premier exemple d'addition conjuguée d'alcénylzirconocènes sur une grande variété d'accepteurs de Michael est apparu dans la littérature. L'addition est réalisée dans des conditions très douces (T.A.), en présence du dimère $[Rh(cod)Cl]_2$ et sans ajout ni de base, ni de ligand.[109] Les produits sont obtenus avec de bons rendements, et il est important de noter que grâce à cette méthode, un centre quaternaire a pu être obtenu. Ceci constitue un des seuls exemples d'addition catalytique d'un organométallique sur une oléfine trisubstituée.

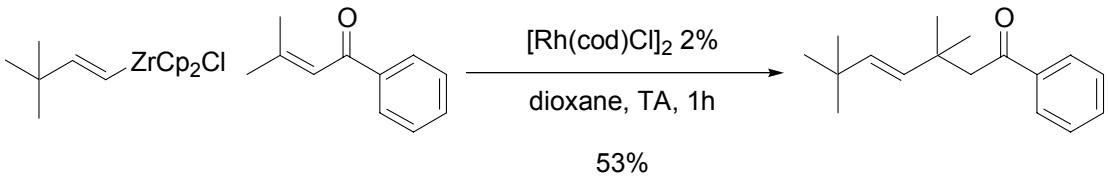


Schéma A-37 Addition d'alcénylzirconocènes

Une version diastéréosélective de cette réaction a été proposée avec l'emploi d'une copule chirale dérivée du sultame d'Oppolzer,[110] le produit est alors obtenu avec un excès diastéréoisomérique de 88% (configuration non déterminée).

[109] A. Kakuuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1293-1299.
[110] W. Oppolzer, A. J.Kingma, G. Poli, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 91, 479-488.

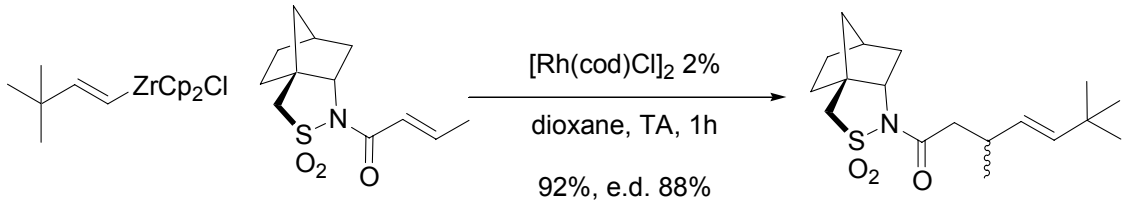


Schéma A-38 Addition diastéréosélective d'alcénylzirconocènes

Enfin des dérivés du plomb et du bismuth ont permis d'obtenir les mêmes adduits en présence d'un complexe cationique de rhodium(I), les réactions peuvent alors être menées sous atmosphère aérobie dans un mélange de solvants organoaqueux tout en maintenant des conversions élevées.[106d,111]

C. Addition sur des liaisons multiples carbone-carbone non activées

1. Réaction sur des alcènes

La réaction de Michael est favorisée lorsque les oléfines utilisées sont pauvres en électrons. Il est cependant envisageable d'utiliser des alcènes non activés et de réaliser une étape d'insertion de cette double liaison. Miura rapporte en 2000, le premier exemple d'addition d'un organométallique sur une double liaison carbone-carbone non activée.[112] La formation d'un produit d'insertion est observée; cependant la sélectivité de cette réaction est assez faible. Celle-ci dépend de l'acide arylboronique utilisé et des produits de di-, tri- ou même tétra-alkylation sont obtenus. Cela peut s'expliquer par l'addition oxydante de l'espèce organo-rhodium formée dans la liaison C-H de l'arène; l'élimination réductrice fournit, d'une part l'alcane attendu et d'autre part une espèce aryle-rhodium qui peut à nouveau être la cible de l'insertion d'un alcène.[112]

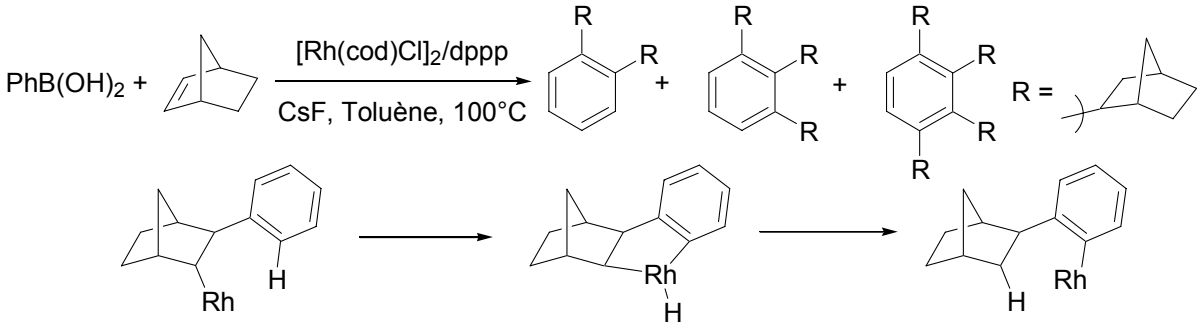


Schéma A-39 Addition d'acide phénylboronique sur le norbornène

[111] Bi : (a) S. Venkatraman, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 781-784. Pb : (b) R. Ding, Y.-J. Chen, D. Wang, C.-J. Li, *Synlett* **2001**, *9*, 1470-1472.

[112] K. Oguma, M. Miura, T. Satoh, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10464-10465.

Cette insertion peut être évitée par addition intramoléculaire sur une oléfine activée,[113] conduisant à un tétracycle avec une diastéréosélectivité supérieure à 90%. Le système catalytique est basé sur un complexe de rhodium préparé *in situ* à partir de $[Rh(cod)Cl]_2$ et d'un ligand azoté hydrosoluble; l'ajout d'une base et d'un surfactant dans un mélange hétérogène permet d'obtenir des rendements quasi quantitatifs.

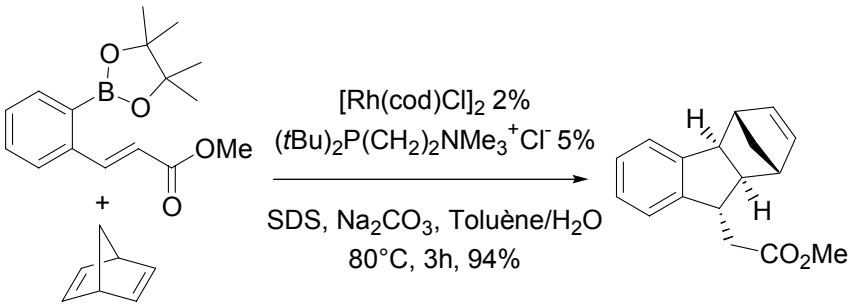


Schéma A-40 Addition-piégeage intramoléculaire d'un ester boronique sur un alcène

La réaction a ensuite été menée en présence d'oléfines terminales substituées par un groupement aromatique (ou hétéroaromatique).[114] Dans ce cas, la réaction entre une oléfine et un dérivé du bore peut conduire (en présence d'une quantité catalytique du dimère $[Rh(cod)Cl]_2$ et d'un ligand hydrosoluble) aux produits de Heck avec de bons rendements. Le produit d'addition est obtenu seulement avec des oléfines substituées par un groupement pyridine. Ces résultats ont été montrés par Lautens[114] et au laboratoire conduisant aux mêmes résultats en utilisant les ligands hydrosolubles *m*-TPPDS,[114] *m*-TPPTS,[66] *m*-TPPTC.[66]

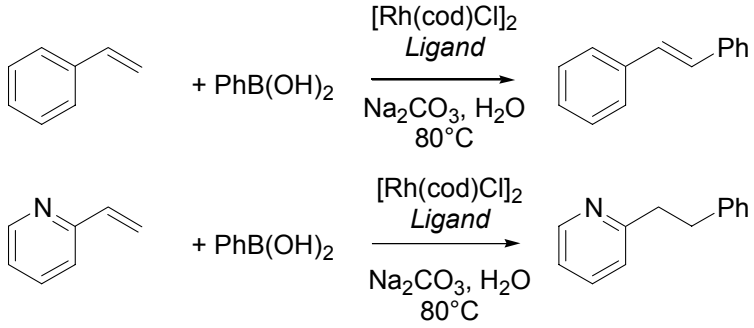


Schéma A-41 Addition d'organoboroniques sur des styrènes et vinylpyridines

En fonction des substrats utilisés, deux sortes de produits peuvent être isolés, soit le produit d'addition, soit le produit de type Heck. Le premier provient de l'hydrolyse du complexe organo-rhodium formé après addition alors que le deuxième résulte de la β-élimination. La sélectivité de la réaction pourrait s'expliquer par une différence de réactivité entre les noyaux aromatiques. La vinylpyridine se comporterait plutôt comme un accepteur de Michael.

[113] (a) M. Lautens, J. Mancuso, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2105-2108. (b) M. Lautens, J. Mancuso, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3478-3487.

[114] M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Martin-Matute, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358-5359.

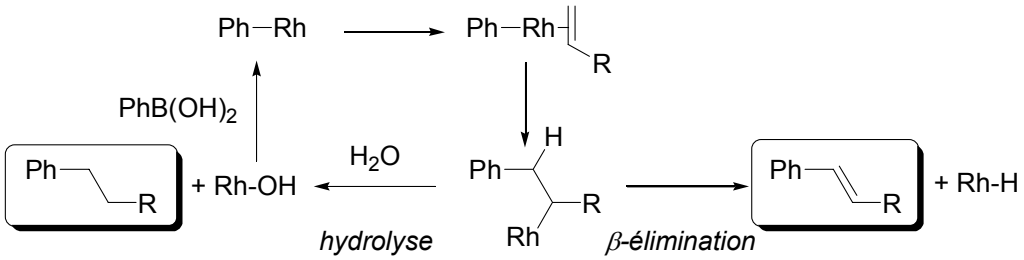


Schéma A-42 Réaction d'addition sur des oléfines

De même, la réaction peut être menée sur des oléfines activées; le produit obtenu est alors exclusivement issu de la réaction de Heck entre l'acide phénylboronique et un acrylate de méthyle.[115]

Lorsque l'oléfine est un oxanorbornène, une réaction d'ouverture de cycle se réalise en tandem de l'addition sur l'oléfine et un cyclohexène substitué est obtenu.[116] Cette ouverture de cycle peut se réaliser de manière énantiosélective lorsqu'un ligand chiral est utilisé. Lautens[117] et Murakami[118] ont publié le même système catalytique basé sur la formation *in situ* d'un complexe de rhodium à partir de $[Rh(cod)Cl]_2$ et d'un ligand chiral à motif ferrocène de la famille des Josiphos.[119] Grâce à ce système, il est possible d'obtenir de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

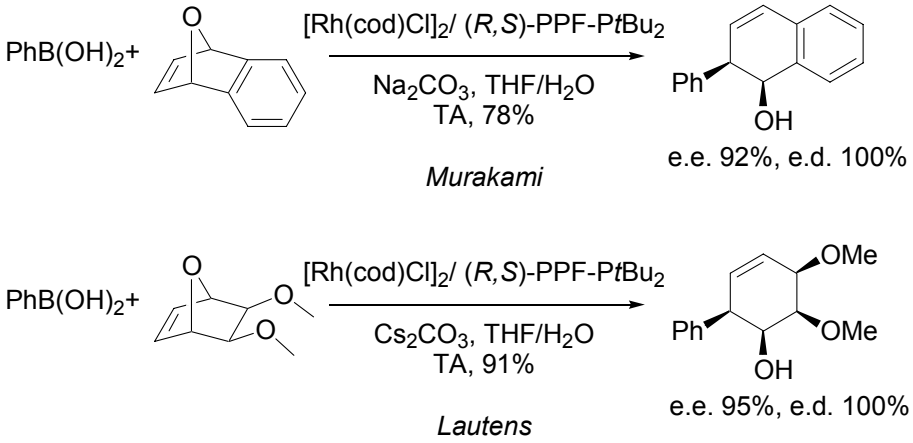


Schéma A-43 Ouverture de cycle asymétrique catalysée par le rhodium

Le mécanisme proposé par les deux groupes commence par la formation de l'espèce aryle-rhodium qui chélate le bicycle par la face *exo* la plus accessible. L'insertion de l'alcène dans la liaison carbone-rhodium conduit après ouverture de cycle à un alcoolate de rhodium. Celui-ci régénère après hydrolyse, l'espèce active catalytique. Cette réaction permet en une étape de contrôler de manière énantiosélective deux centres stéréogènes contigus.

---

[115] G. Zhou, Z. Wang, J. Zhu, J. Tang, *Chem. Commun.* **2003**, 2483-2484.

[116] Revue : M. Lautens, K. Fagnou, S. Hiebert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48-58.

[117] M. Lautens, C. Dockendorff, K. Fagnou, A. Malicki, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1311-1314.

[118] M. Murakami, H. Igawa, *Chem. Commun.* **2002**, 390-391.

[119] (a) A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1475–1477; (b) A. Togni, M. L. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 497–526.

2. Réaction sur des alcynes

De manière similaire aux oléfines, les triples liaisons carbone-carbone riches en électrons sont de bons ligands du rhodium et pourraient *a priori* réaliser le même type de transformation. Hayashi publie le premier, un système catalytique simple ([Rh(acac)(=)$_2$]/dppb) permettant de réaliser l'addition de dérivés du bore (boroxine ou acide arylboronique) sur une grande variété d'alcynes symétriques ou non.[120] Au moyen d'expériences de deutération, il montre aussi que le complexe vinyl-rhodium intermédiaire s'insère dans la liaison carbone-hydrogène de l'aromatique (comme l'avait observé Miura),[112] avant de donner après hydrolyse une espèce pouvant subir une transmétallation.

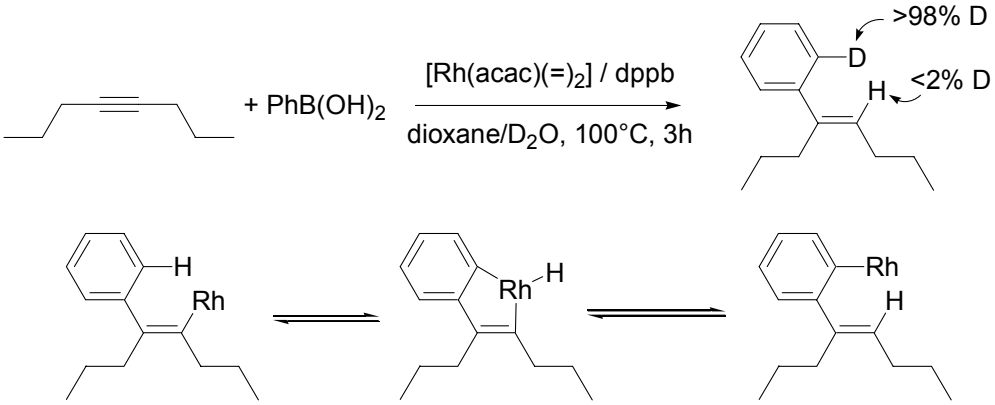


Schéma A-44 Addition sur un alcyne symétrique

Un système légèrement modifié par rapport à celui utilisé pour les additions sur les vinyl-pyridines[113] permet d'effectuer l'addition d'acides arylboroniques sur des alcynyl-pyridines en milieu aqueux. Dans cette réaction, la *m*-TTPTS n'est pas très efficace mais l'utilisation d'un ligand mixte pyridine-sulfonate aromatique conduit en présence de surfactant aux oléfines trisubstituées avec de bons rendements.[121]

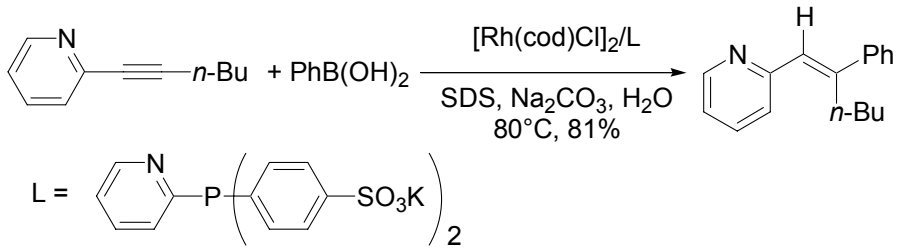


Schéma A-45 Réaction d'addition sur les alcynes disymétriques

Au laboratoire, l'utilisation du ligand *m*-TPPTC, plus basique que la *m*-TTPTS,[122] a permis d'obtenir par réaction sur des alcynes non fonctionnalisés une bonne régiosélectivité

[120] T. Hayashi, K. Inoue, N. Taniguchi, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9918-9919.

[121] (a) M. Lautens, M. Yoshida, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 123-125. (b) M. Lautens, M. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 762-766.

[122] E. Genin, R. Amengual, V. Michelet, M. Savignac, A. Jutand, L. Neuville, J.-P. Genet, *Adv. Synth Catal.* **2004**, *689*, 3820-3830.

lors de l'addition en milieu organo-aqueux. Les oléfines trisubstituées sont alors isolées avec de bons rendements.[123]

D'autres organométalliques sont susceptibles de montrer une réactivité similaire : les organosilanols tout comme les organostannanes ont été utilisés avec succès dans cette réaction. Avec ces réactifs, en présence d'une quantité catalytique du dimère $[Rh(cod)OH]_2$, les oléfines sont obtenues avec des rendements corrects.[124]

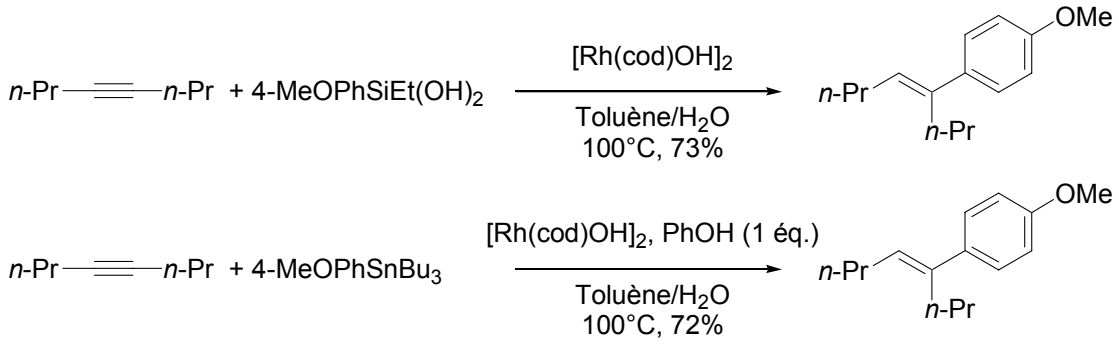


Schéma A-46 Addition de dérivés du silicium et de l'étain sur un alcyne symétrique

D'autres métaux ont été utilisés comme catalyseur en addition-1,4 d'organométalliques (cobalt,[125] nickel,[126] lanthane,[127] aluminium,[128] ruthénium[129]), principalement afin de répondre à des besoins spécifiques sur un type de substrat. Ainsi, les méthodes développées ces dernières années en additions-1,4 catalysées par des métaux de transition peuvent permettre d'accéder à une grande variété d'adduits. En effet, les deux méthodes en catalyse à l'aide de complexes cuivre et du rhodium sont complémentaires et permettent respectivement d'introduire énantiosélectivement des groupements alkyles et aryles ou alcènyles.

En revanche, l'obtention de bons rendements est toujours liée à l'emploi d'un large excès d'organométalliques, que la réaction se déroule en présence d'une base ou non. Cela est dû à la réaction d'hydrolyse compétitive du complexe organo-rhodium formé par l'eau présente dans le milieu réactionnel afin d'achever le cycle catalytique par hydrolyse de l'énolate formé. Une des solutions proposées consiste à contrôler précisément la quantité d'eau introduite en association avec l'emploi de boroxines. Malheureusement, dans de nombreux cas, l'utilisation de tels composés est assez délicate car leur hydrolyse est très rapide en présence d'eau. De plus, la réussite de cette alternative semble tout à fait relative puisque excepté pour les

---

[123] (a) E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4157-4161. (b) E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genet, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3820-3830.

[124] T. Fujii, T. Koike, A. Mori, K. Osakada, *Synlett* **2002**, 295-297.

[125] A. H. M. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1377-1378.

[126] (a) P. E. Tong, P. Lei, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2301-2304. (b) U. Shadakshari, S. D. Nayak, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8185-8188

[127] Y. S. Kim, S. Matsugana, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506-6507.

[128] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204-11205.

[129] T. Ikariya, H. Wang, M. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1377-1381.

groupements peu fonctionalisés (phényle), trois à cinq équivalents de dérivés du bore doivent toujours être ajoutés pour obtenir de bons rendements.

Plus généralement, la purification de dérivés trivalents du bore est quelques fois délicate et la stabilité des produits obtenus vis-à-vis de l'air et de l'humidité est imparfaite. En effet, si les acides arylboroniques sont relativement stables à température ambiante, les dérivés oléfiniques le sont beaucoup moins. Par exemple, l'acide vinylboronique n'est isolable qu'en solution à -20°C sous forme de son ester pinacolique et l'absence de solvant conduit à un produit pyrophorique en présence d'air.[130] Nous avons donc voulu utiliser dans cette réaction des dérivés du bore plus stables, les trifluoro(organo)borates de potassium.

[130] D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4228-4233.

Partie B

ADDITIONS CONJUGUÉES ÉNANTIOSÉLECTIVES DE TRIFLUORO(ORGANO)BORATES DE POTASSIUM CATALYSÉES PAR LE RHODIUM

Les additions conjuguées énantiosélectives d'acides boroniques (ou dérivés) catalysées par le rhodium sont d'excellentes réactions mais comportent encore certains inconvénients limitant leur application en synthèse par exemple. Ceux ci sont essentiellement liés à la faible stabilité des dérivés du bore trivalent et à l'importance trop grande de la réaction de réduction compétitive de l'organométallique. Afin de palier à ces problèmes, nous avons voulu utiliser dans cette réaction d'addition conjuguée des dérivés du bore tétravalent possédant de nombreux avantages pratiques : les trifluoro(organo)borates de potassium ($R\text{-}BF_3K$).

Au laboratoire, nous avons montré en 1997 que les trifluoro(organo)borates de potassium pouvaient réaliser une transmétallation efficace sur des complexes du palladium[23] et présentaient une alternative intéressante aux dérivés du bore trivalent en termes de réactivité et de stabilité.[131]

Les trifluoro(organo)borates de potassium sont des dérivés particulièrement stables puisqu'ils peuvent être stockés à l'air et à température ambiante sans dégradation notable au bout de plusieurs années. De plus, la synthèse ainsi que la purification de ces composés sont très faciles et leur confèrent une facilité d'emploi appréciable. Ces composés se sont révélés être particulièrement réactifs dans des réactions de couplage catalysées par des complexes du palladium, et il semble que la transmétallation sur le palladium se réalise plus rapidement avec les aryltrifluoroborates de potassium qu'avec les acides arylboroniques correspondants.

Ces caractéristiques, à la fois de stabilité et de grande réactivité, font des organotrifluoborates de potassium de bons candidats dans leur utilisation éventuelle comme partenaires efficaces dans des réactions d'addition-1,4 catalysées par des complexes chiraux du rhodium.

I. Les trifluoro(organo)borates de potassium, organométalliques efficaces en catalyse par des métaux de transition.

A. Préparation des trifluoro(organo)borates de potassium

Le premier trifluoro(organo)borate de potassium a été synthétisé en 1960 par Chambers.[132] Celui-ci est préparé à partir de trifluorométhyl(triméthyl)stannane par réaction du trifluorure de bore, sous forme de gaz, dans le tétrachlorométhane. Le mélange de produits formés intermédiairement est alors piégé par le fluorure de potassium dans l'eau pour conduire au trifluoro(trifluorométhyl)borate de potassium.

[131] Revue sur les trifluoro(organo)borates de potassium : S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.

[132] (a) R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298-5301. (b) R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *Prod. Chem. Soc.* **1960**, 114-115.

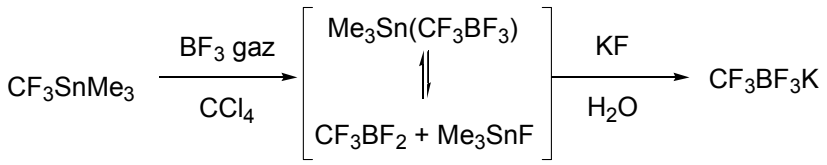


Schéma B-1 Première synthèse d'un trifluoro(organo)borate de potassium

Des méthodes similaires sont alors apparues dans la littérature. Celles-ci reposent pour la plupart sur une fluoration par le fluorure de potassium de dérivés dihaloboranes, composés particulièrement réactifs et instables.[133]

1. Préparation par fluoration directe

Ce n'est qu'en 1995 qu'apparaît la première méthode simple, générale et efficace de synthèse de ces composés. Ayant constaté que le fluorure de potassium seul ne suffisait pas à transformer efficacement les acides boroniques, Vedejs préconise l'utilisation d'hydrogénodifluorure de potassium (KHF_2) comme agent fluorant.[134] Ce sel facilement manipulable et peu coûteux permet de déplacer les groupements alkoxyles des dérivés trivalents du bore usuellement employés. De cette manière, la réaction dans le méthanol aqueux entre un acide boronique et KHF_2 conduit avec de bons rendements à une grande variété d'aryltrifluoroborates de potassium.[23,135]

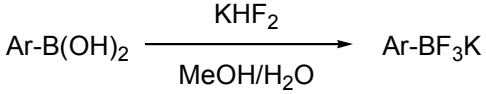


Schéma B-2 Synthèse à l'aide de KHF_2

Dans cette réaction, les boroxines $(RBO)_3$ qui sont souvent présents lors de l'isolement d'acides boroniques, sont fluorés de la même manière et conduisent aussi aux trifluoroborates de potassium. Il est également possible d'utiliser pour cette réaction les bruts réactionnels obtenus lors de la synthèse des acides boroniques par les méthodes usuelles.[136]

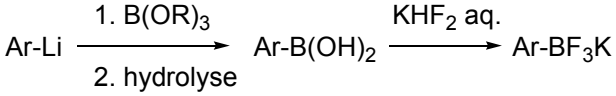


Schéma B-3 Utilisation d'acides boroniques non purifiés

---

[133] (a) R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *Chem. Ind. (London)* **1960**, 76-77. (b) S. L. Stafford, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 807-808. (c) R. D. Chambers, T. Chivers, D. A. Pyke, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5144-5145. (d) S. L. Stafford, M. Township, M. County, Brevet US 3185730, **1965**. (e) T. Chivers, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 3856-3859. (f) G. Pawelke, F. Heyder, H. Bürger, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 1-4. (g) D. J. Brauer, H. Bürger, G. Pawelke, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 305-315. (h) G. Bir, W. Schacht, D. Kaufmann, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 267- 271.

[134] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.

[135] (a) E. Vedejs, S. C. Fields, R. Hayashi, S. R. Hitchcock, D. R. Powell, M. R. Schrimpf, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470 (b) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883. (c) G. A. Molander, B. Biolatto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870. (d) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.

[136] H. J. Frohn, H. Franke, P. Fritzen, V. V. Bardin, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 127-135.

2. Synthèse *in situ*

Nous avons montré au laboratoire que l'étape d'hydrolyse conduisant à l'obtention de l'acide boronique en mélange avec le boroxine est inutile. En effet, l'hydrogénodifluorure de potassium déplace aussi les groupements alkoxyles de l'aryltriméthoxyborate généré *in situ* par boronation de l'organométallique.[135b] L'obtention de ces composés est donc très simple et peut être aisément menée *in situ* en peu d'étapes à partir des bromures d'aryles.

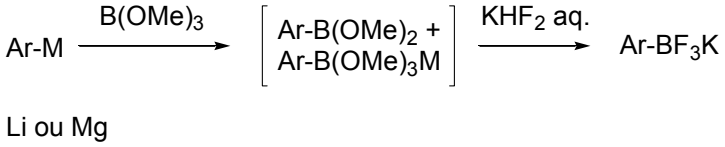


Schéma B-4 Synthèse de trifluoro(organo)borates de potassium *in situ*

Une grande variété de trifluoro(organo)borates de potassium peuvent être synthétisés par la même voie de synthèse générale boration-fluoration d'un organométallique généré *in situ*. Mais la chimie du bore autorise d'autres réactions pour accéder facilement à ces organométalliques. Ainsi, les alcén-1-yltrifluoroborates de potassium peuvent être obtenus par hydroboration catalysée ou non par un complexe du rhodium des alcynes correspondants. Lorsque cette réaction est suivie par un traitement avec une solution aqueuse d'hydrogénodifluorure de potassium, le trifluoro(organo)borate de potassium est isolé avec de bons rendements.[137] La stéréochimie de la double liaison est conservée lors du traitement fluorant et le dérivé de stéréochimie (*Z*) peut être obtenu sélectivement par hydroboration catalysée par un complexe de rhodium dans des conditions expérimentales particulières.[138]

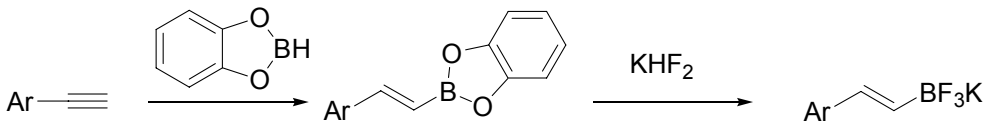


Schéma B-5 Synthèse d'alcényltrifluoroborates de potassium

De manière tout à fait remarquable, le vinyltrifluoroborate de potassium peut être synthétisé à partir de chlorure de vinylmagnésium commercial. Celui-ci est additionné à -60°C sur une solution de triméthylborate dans le THF, le mélange est ensuite directement hydrolysé par une solution aqueuse saturée d'hydrogénodifluorure de potassium. Après purification, le sel de potassium est isolé avec 84% de rendement.[23,135b] Le composé obtenu est, comme tous les alcényltrifluoroborates de potassium, stable à température ambiante et stockable indéfiniment à l'air.

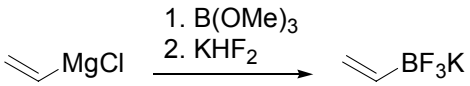


Schéma B-6 Synthèse du trifluorovinylborate de potassium

[137] N. A. Petasis, A. K.Yudin, I. A. Zavialov, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Synlett* **1997**, 606-608.
[138] T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990-4991.

Les alkyltrifluoroborates de potassium peuvent être synthétisés grâce aux mêmes réactions à partir des alcènes ou des bromures d'alkyle, le traitement par une solution d'hydrogénodifluorure de potassium fournit alors l'alkyltrifluoroborate de potassium.[139]

Les alcynyltrifluoroborates de potassium sont obtenus par déprotonation des alcynes vrais, suivie d'une boronation et du traitement classique de fluoration.[140]

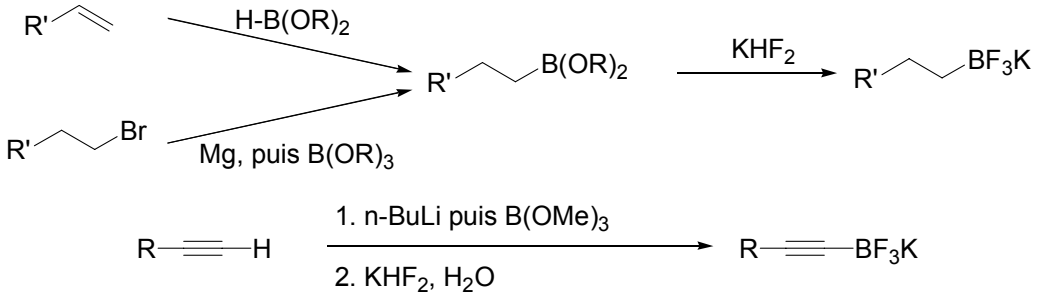
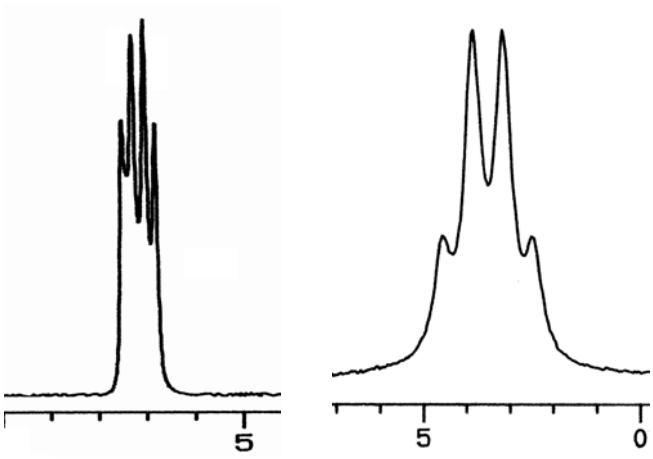


Schéma B-7 Synthèse d'alkyl- et alcynyl-trifluoroborates de potassium

Tous ces composés sont très stables et peuvent être facilement caractérisés par une RMN du ^{11}B et du ^{19}F. En RMN du ^{11}B, un signal sortant sous la forme d'un quadruplet 1:3:3:1 est obtenu entre -2 ppm (alcynyltrifluoroborates de potassium) et 5 ppm (aryl- et alkyltrifluoroborates de potassium).[141] Dans le cas de la RMN du ^{19}F, un quadruplet 1:1:1:1 est obtenu entre -150 et -132 ppm.[142]



RMN ^{19}F [141] **RMN ^{11}B** [141]

Schéma B-8 Aspect des signaux RMN ^{11}B et ^{19}F du trifluoro(vinyl)borate de potassium

En résumé, les trifluoro(organo)borates peuvent facilement être obtenus à l'aide de la chimie classique du bore (échange halogène-métal suivi d'une boronation, réaction

[139] G. A. Molander, T. I. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393–396.

[140] (a) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883. (b) G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouki, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416–8423

[141] Référence : $BF_3 \bullet Et_2O$.

[142] Référence : $CFCl_3$.

d'hydroboration catalysée ou non,…) suivie d'un traitement fluorant par une solution de KHF_2.

La purification de ces composés est particulièrement aisée puisqu'une simple évaporation des solvants suivie d'une extraction du résidu par un solvant approprié (généralement de l'acétone) fournit le trifluoro(organo)borate de potassium avec de bons rendements. Le solide peut alors être recristallisé par dissolution dans l'acétone suivie d'une précipitation par ajout d'éther; les sels inorganiques issus de la réaction (KF, KHF_2, KBF_4) étant insolubles dans l'acétone et l'éther.

B. Utilisation en catalyse organométallique

Au laboratoire, nous avons montré pour la première fois que ces composés pouvaient être utilisés en catalyse organométallique et que la transmétallation des trifluoro(organo)borates de potassium sur des complexes de métaux de transition était réalisable.[23] Ces dérivés du bore ont alors été utilisés comme substituts des acides boroniques dans toutes les réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura (Schéma B-9). [23,143]

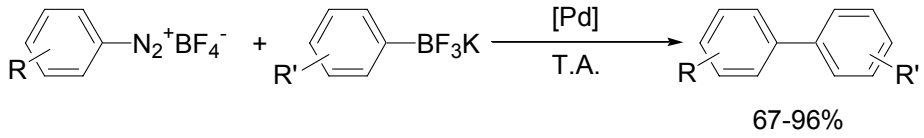


Schéma B-9 Couplage entre les sels d'arènediazonium et les aryltrifluoroborates de potassium

En présence d'une quantité catalytique d'un complexe de palladium, les biaryles sont obtenus avec de bons rendements à partir des aryltrifluoroborates de potassium et des sels stables d'arènediazonium.[23,132b,144] Ces derniers sont préparés par diazotation des anilines commerciales et peu coûteuses. Dans cette réaction, les trifluoro(organo)borates de potassium se sont révélés beaucoup plus réactifs que les acides boroniques. Ce résultat a été justifié par une meilleure transmétallation des sels de potassium que des dérivés trivalents du bore.

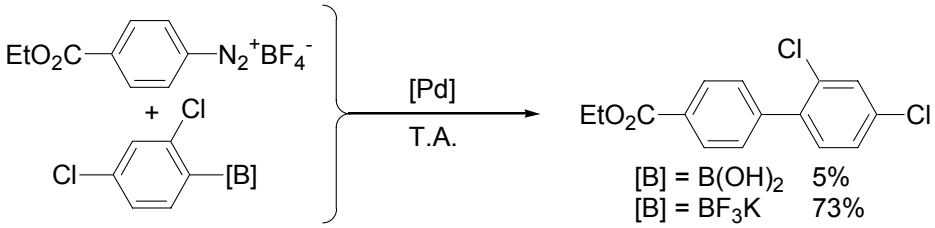


Schéma B-10 Réactivités comparées des dérivés du bore

Cette réaction a permis de réaliser des réactions de vinylation d'aromatiques à l'aide de vinyltrifluoroborate de potassium. Le palladacycle formé à partir d'acétate de palladium et de tri-*o*-tolylphosphane catalyse efficacement la réaction et les styrènes diversement substitués

[143] G. A. Molander, C.-S. Yun, M. Ribagorda, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2004**, *68*, 5534-5539 et références citées.

[144] S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5045-5048.

sont obtenus avec de très bons rendements avec des taux Substrat/Catalyseur très élevés (TON = 1000).[135b]

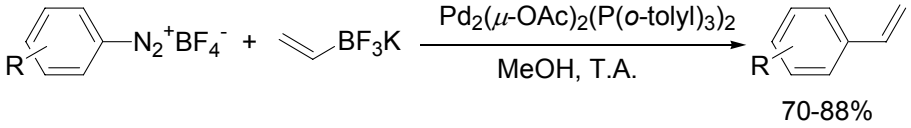
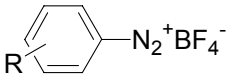
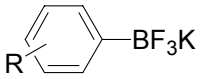
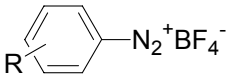
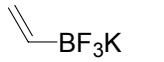
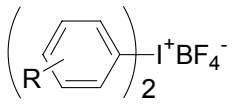
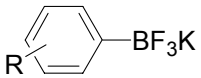
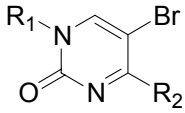
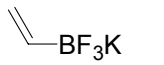
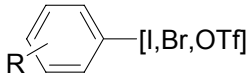
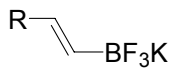
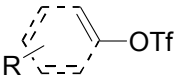
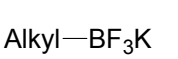
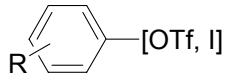
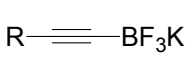


Schéma B-11 Vinylation des sels d'arènediazonium

D'autres groupes ont depuis développé l'utilisation d'autres partenaires de couplage dans ces réactions : dérivés halogénés ou pseudo halogénés, ainsi que des trifluoro(organo)borates de potassium d'hybridation différente (alcynyl- et alkyl-), mais dans ce cas la présence d'une base est nécessaire à l'obtention de bons rendements. Industriellement, un brevet européen décrit le couplage du trifluoro(vinyl)borate de potassium sur une halopyrimidine en présence de $PdCl_2$dppf et d'une base (Et_3N) au reflux du propanol.[145]

Tableau 5 Couplage de type Suzuki-Miyaura utilisant les trifluoro(organo)borates de potassium

Ar-X	R-BF_3K	Système	Rdt	Réf
		$Pd(OAc)_2$, dioxane ou $Pd_2(\mu\text{-}OAc)_2(P(o\text{-}tolyl)_3)_2$, MeOH	67-96%	23,144
		$Pd_2(\mu\text{-}OAc)_2(P(o\text{-}tolyl)_3)_2$, MeOH	70-80%	144b
		$Pd(OAc)_2$, DME	82-99%	146
		$PdCl_2(dppf)$, *n*-PrOH, Et_3N, reflux	-	145
		$PdCl_2(dppf)$, *n*-PrOH, Et_3N, reflux	55-99%	147
		$PdCl_2(dppf)$, Cs_2CO_3, THF/H_2O, reflux	50-96%	148
		$PdCl_2(dppf)$, Cs_2CO_3, THF/H_2O, reflux	38-98%	149

Batey a montré que l'addition de trifluoro(organo)borates de potassium sur des énones pouvait être catalysée par des complexes de rhodium.[150] De bons rendements sont obtenus en présence d'une quantité catalytique de $[Rh(acac)(CO)_2]$ et d'un ligand diphosphane (dppp ou dppf). Dans cette réaction, les trifluoro(organo)borates de potassium réagissent plus

[145] K. Puentener, M. Scalone pour Hoffmann-La Roche AG, brevet européen EP1057831A2, **2000**.

[146] M. Xia, Z. C. Chen, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2457-2465.

[147] (a) G. A. Molander, M. R. Rivero, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107-109. (b) G. A. Molander, C. R. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424-8429.

[148] (a) G. A. Molander, T. I. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393-396. (b) G. A. Molander, C. S. Yun, M. Ribagorda, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, 6*8*, 5534-5539.

[149] G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouki, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423.

[150] R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683-1686.

rapidement que les acides boroniques correspondants. La transmétallation des sels de bore serait plus facile qu'avec les dérivés trivalents et conduirait donc plus rapidement à la formation de l'espèce réactive organo-rhodium. En conséquence, les adduits sont obtenus avec de meilleurs rendements qu'avec les acides boroniques.

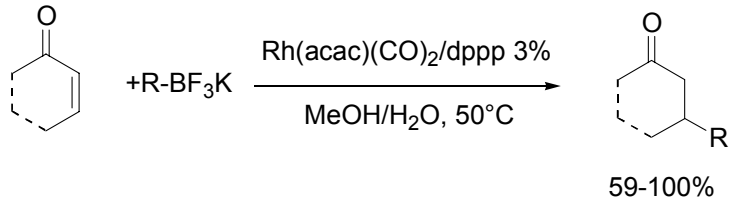


Schéma B-12 Addition-1,4 de trifluoro(organo)borates de potassium

La version énantiosélective de cette réaction pourrait être une alternative intéressante à l'utilisation des dérivés trivalents du bore. Nous avons donc tenté de proposer un système catalytique permettant de réaliser l'addition-1,4 énantiosélective de trifluoro(organo)borates de potassium sur divers accepteurs de Michael.

II. Etude des paramètres de la réaction

A. Influence du complexe de rhodium précurseur

Notre objectif a donc consisté à mettre au point un système catalytique permettant d'obtenir à la fois des rendements et des excès énantiomériques satisfaisants. Nous avons choisi un système modèle avec la cyclohexénone et le trifluoro(phényl)borate de potassium, facilement obtenu à partir du bromobenzène à grande échelle (0,25 mole; 46 grammes).

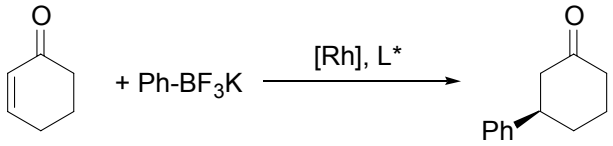
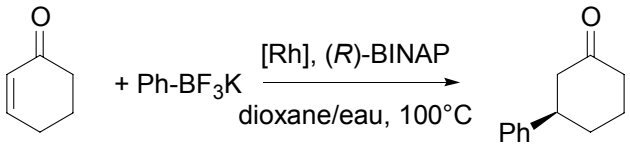


Schéma B-13 Addition du trifluoro(phényl)borate de potassium sur la cyclohexenone

Notre étude a commencé à partir des systèmes catalytiques utilisés par Miyaura[69] et Hayashi[72] [Rh(acac)(=)$_2$] dans les réactions d'addition d'acides boroniques. Nos essais préliminaires ont été conduits avec le BINAP qui est préconisé dans ce type de réaction pour l'obtention de bons excès énantiomériques. Malheureusement, ces systèmes catalytiques se révèlent totalement inactifs dans notre réaction puisque après 24 heures dans le dioxane à 100°C, seule une très faible conversion (<5%) est obtenue (entrées 1 et 2).

Tableau 6 Influence du complexe précurseur



Entrée	Précurseur	Temps	Conversion[a]	e.e.[b]
1	$[Rh(cod)Cl]_2$	24 h	<3 %	-
2	$Rh(acac)(=)_2$	24 h	<1 %	-
3	$[Rh(cod)_2]OTf$	2 h	100 %	15 %
4	$[Rh(cod)_2]BF_4$	2 h	100 %	23 %
5	$[Rh(cod)_2]PF_6$	2 h	100 %	31-42 %
6	$[Rh(cod)_2]ClO_4$	2 h	100 %	34 %

[a] Déterminées par CPG. [b] Déterminés par HPLC Chirale : Chiralpak AS-H.

En revanche, l'utilisation de complexes cationiques du rhodium(I) (entrées 3-6) associés à un diphosphane chiral par atropoisomérie tel que le (*R*)-BINAP permet d'obtenir une conversion quantitative à 100°C en deux heures. Différents complexes cationiques ont donc été testés et l'activité du catalyseur est très peu modifiée. En revanche, il semble que la taille du contre ion influence les excès énantiomériques, un contre ion plus volumineux engendrant de meilleures sélectivités. Lorsque la réaction est menée dans un mélange dioxane/eau à 100°C, avec le précurseur ayant un contre ion triflate, les excès énantiomériques sont faibles (15%, entrée 3). Ceux-ci peuvent être augmentés par l'utilisation d'ions tétrafluoroborates (23%, entrée 4) mais les meilleurs résultats sont obtenus avec les ions perchlorates (34%, entrée 6) et hexafluorophosphates (31-42%).[151]

Cette observation n'est pas isolée dans la littérature et dans certaines réactions (addition-1,2 par exemple),[152] la taille du contre ion est étroitement liée à l'activité du catalyseur. Certains d'entre eux ont même été développés spécialement afin de limiter leur complexation sur le métal par une augmentation de la taille et/ou une délocalisation de la charge. On peut citer par exemple l'utilisation de borates très encombrés ($BArf_4$)[153] en hydrogénation asymétrique de doubles liaisons carbone-carbone catalysée par un complexe chiral de rhodium.

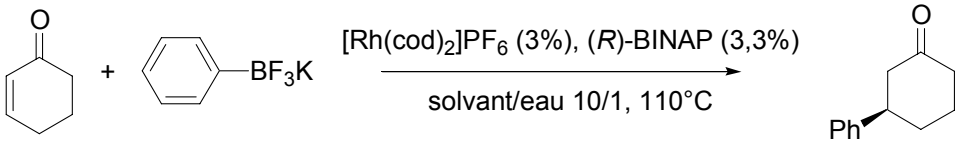
B. Influence du solvant

Nous avons ensuite cherché la meilleure combinaison de solvants tout en conservant le système $[Rh(cod)_2]PF_6$/BINAP. Afin d'assurer à la fois une reproductibilité des manipulations et l'obtention des bons excès énantiomériques, une quantité d'eau suffisante est ajoutée aux

[151] (a) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3089-3090. (b) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2397-2407.
[152] G. Zhao, X.-G. Li, X.-R. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399-403.
[153] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pflatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998,** *37,* 2897-2899.

solvants étudiés (voir ci-dessous). Le solvant le plus utilisé dans les réactions d'addition 1,4 énantiosélectives est le dioxane. Dans notre cas (entrée 1), il conduit à l'obtention du produit d'addition avec de bons rendements mais de faibles excès énantiomériques (31-42%).

Tableau 7 Optimisation du solvant de la réaction



Entrée	Solvant	Temps	Conversion [a]	e.e. [b]
1	Dioxane	2 h	100 %	31-42 %
2	MeOH	4 h	80 %	13 %
3	*i*PrOH	20 h	100 %	50 %
4	CH_3CN	20 h	100 %	10 %
5	DMF	0,5 h	100 %	2 %
6	Toluène	2 h	100 %	98 %
7	Heptane	4 h	85 %	69 %
8	PhCl	1 h	100 %	35 %

[a] Déterminées par CPG. [b] Déterminés par HPLC Chirale : Chiralpak AS-H.

Les solvants protiques tels le méthanol ou l'isopropanol (entrées 2 et 3) ne permettent pas d'améliorer de manière significative les excès énantiomériques. Dans le cas de solvants très polaires tels que l'acétonitrile ou le *N,N*-diméthylformamide (entrées 4 et 5) qui peuvent aussi être complexants, les excès énantiomériques sont quasi nuls. On notera cependant que la réaction est très rapide lorsqu'elle est menée dans le *N,N*-diméthylformamide puisque après une demi heure de réaction, le produit est obtenu quantitativement. Des essais de réaction à plus basse température ont conduit, à 80°C à une réaction plus lente (1h pour obtenir une conversion totale, e.e. = 0%), et à 50°C à une absence totale de réactivité du catalyseur.

En revanche, l'utilisation de solvants apolaires, aprotiques peu complexants tels que l'heptane ou le toluène (entrées 6 et 7) permet d'obtenir le produit d'addition avec des énantiosélectivités allant de modérées (69%) à excellentes (98%). L'utilisation d'un solvant aromatique halogéné, le chlorobenzène (entrée 8) fournit la 3-phénylcyclohexanone avec une énantiosélectivité de 35%.

Le toluène se révèle donc être le solvant de choix pour l'addition-1,4 énantiosélective; l'adduit de Michael est alors obtenu quantitativement avec un excès énantiomérique de 98% en moins d'une heure.

C. Influence de l'eau

La présence d'eau est indispensable à la réaction car elle permet de poursuivre le cycle catalytique en hydrolysant l'énolate de rhodium qui génère le complexe hydroxo-rhodium. Mais dans le cas de l'addition d'acides boroniques, l'eau limite souvent les rendements par hydrolyse du complexe aryl-rhodium obtenu après transmétallation (Schéma A-28).

Nous avons donc voulu déterminer dans notre cas, le meilleur rapport toluène/eau. En effet, ayant établi que la réaction est assez peu efficace dans des solvants polaires et/ou protiques, l'eau pouvant essentiellement nuire à la fois aux rendements et aux excès énantiomériques. Différentes réactions ont donc été effectuées avec des quantités d'eau croissantes afin d'optimiser les conditions expérimentales.

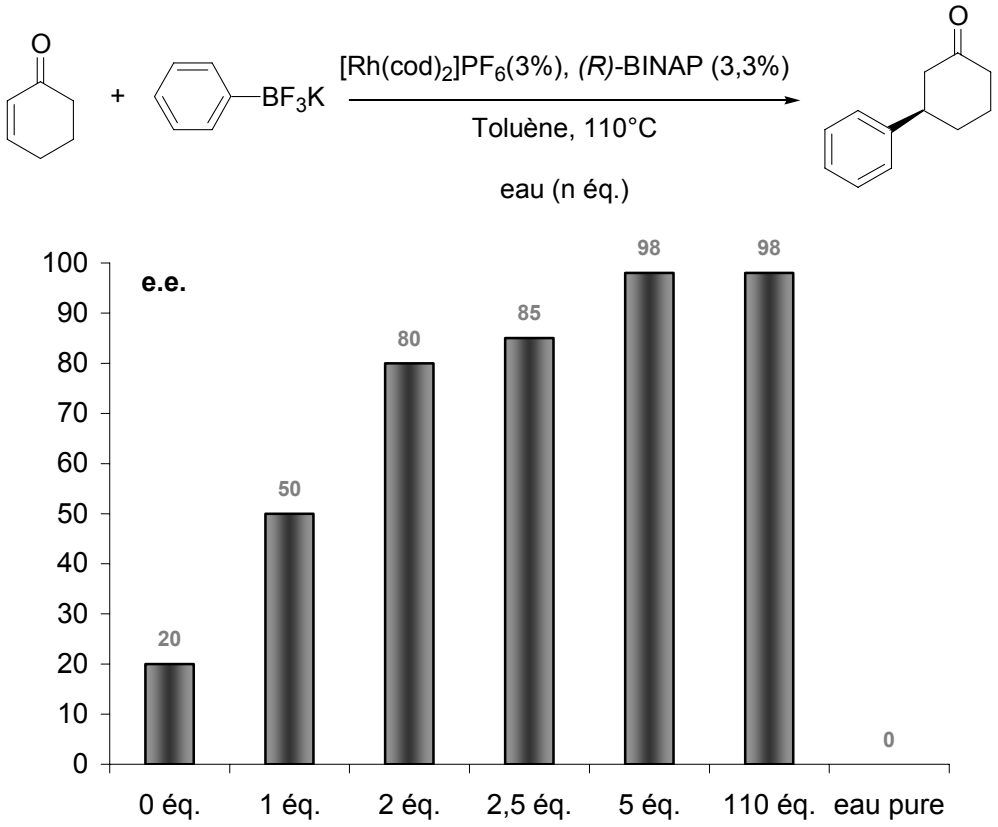


Figure 1 Influence de la quantité d'eau introduite

La présence d'eau est un facteur essentiel pour le succès de cette réaction, en effet, par augmentation de la quantité d'eau dans le milieu réactionnel, les excès énantiomériques sont considérablement améliorés. En milieu totalement anhydre, la réaction est lente et les excès énantiomériques sont faibles (20%). En revanche, ceux-ci sont largement améliorés avec l'ajout d'un ou deux équivalents d'eau (50% et 80%). Enfin, 5 équivalents d'eau voire un large excès énantiomérique (110 éq) permettent d'atteindre des excès énantiomériques très satisfaisant (98%) et garantissent la reproductibilité de la manipulation. Lorsque la réaction est menée dans l'eau pure, la réaction est très lente (60% en 24 heures) et ne conduit qu'à l'obtention du produit sous forme racémique, ce qui rejoint les résultats obtenus avec des solvants polaires et protiques. L'emploi d'un mélange toluène/eau avec un excès d'eau (> 10 équivalents) a donc été conservé pour la suite de l'étude.

D. Influence du ligand

L'association entre le $[Rh(cod)_2]PF_6$ et le BINAP s'est révélée fructueuse (98% d'excès énantiomérique) mais de manière générale, les propriétés électroniques et stériques des

ligands ont une grande influence en catalyse sur les excès énantiomériques obtenus. Afin d'évaluer la dépendance de la réaction envers ce paramètre, la réaction a été menée dans les mêmes conditions en associant le catalyseur avec différents ligands chiraux.

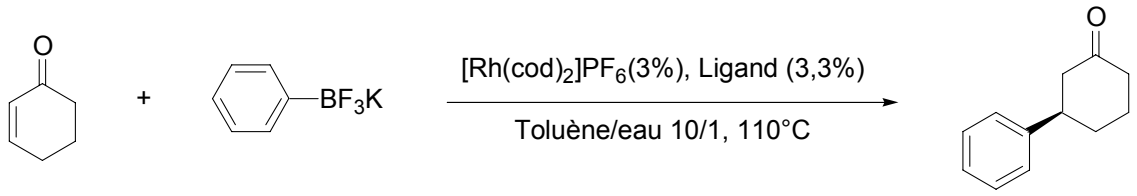


Schéma B-14 Evaluation des ligands chiraux en addition 1,4

Les diphosphanes chiraux par atropoisomérie tels le BINAP,[154] le MeO-BIPHEP[155] ou ses dérivés ont des propriétés structurelles très voisines, cependant les excès énantiomériques des produits de la réaction varient énormément. Bien que l'utilisation du BINAP ou du MeO-BIPHEP conduise à une énantiosélectivité élevée (98%), une faible modification des propriétés électroniques des groupements phosphines (groupement donneur sur le groupement phényle ou furyle) engendre une chute de ces excès énantiomériques (17% avec les deux dérivés du MeO-BIPHEP[156]).

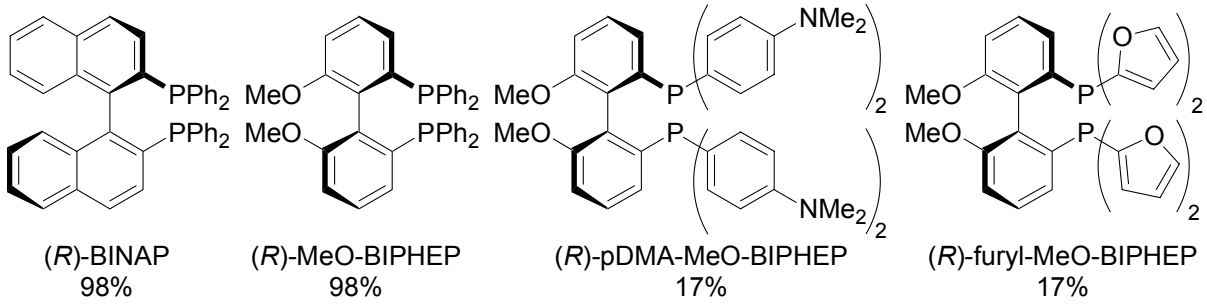


Schéma B-15 Bistriarylphosphanes évalués en addition-1,4

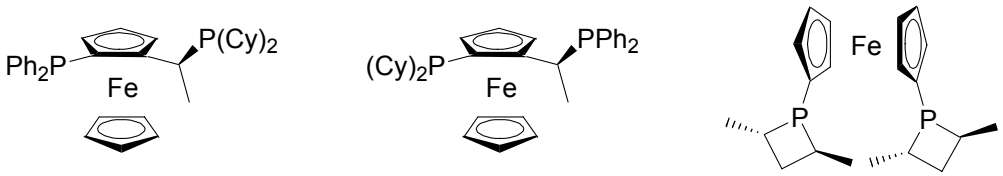
D'autres diphosphanes à motif ferrocène tel le Josiphos[119] ou des analogues ont également été testés dans cette réaction. Le (*R,S*)-Josiphos[119] a permis d'obtenir de très bons excès énantiomériques (99%) alors qu'une chute des excès énantiomériques est observée avec l'analogue présentant une inversion des substituants sur les phosphores (31% d'excès énantiomérique). Le (*R,R*)-diméthylferrotane développé au laboratoire[157] de symétrie C_2 portant la chiralité en α du phosphore conduit à l'obtention en 2 heures de la phénylcyclohexanone avec 6% d'excès énantiomérique

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

[155] (a) R. Schmid, M. Cereghtti, B. Heiser, P. Schonholzer, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897-901. (b) R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghtti, P. Schonholzer, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370-371. (c) R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghtti, Y. Crameri, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Muller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131-137.

[156] Nous remercions la société Hoffmann-La Roche pour le don de ces deux ligands dérivés du MeO-BIPHEP.

[157] A. Marinetti, F. Labrue, J.-P. Genet, *Synlett* **1999**, 1975-1978.



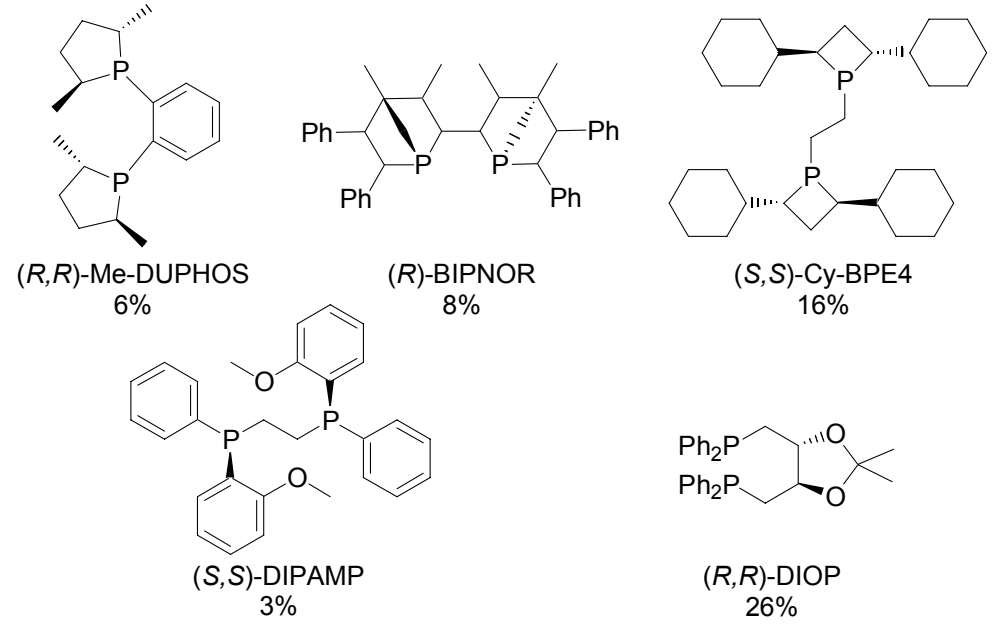
(*R,S*)-JOSIPHOS 99%

(*R,S*)-Cy_2PF-PPh_2 31%

(*S,S*)-diméthylferrotane 6%

Schéma B-16 Diphosphanes à motif ferrocène évalués en addition-1,4

D'autres diphosphanes de symétrie C_2 ont été engagés dans la réaction d'addition conjuguée en présence de $[Rh(cod)_2]PF_6$. Le (*R,R*)-Me-DUPHOS[158] (100% de conversion en 3 heures, 6% d'excès énantiomérique), la (*R*)-BIPNOR[159] (100% de conversion en 1 heure, 3% d'excès énantiomérique) ou le (*S,S*)-Cy-BPE4[160] (100% de conversion en 2 heures, 16% d'excès énantiomérique) montrent une faible stéréodifférenciation lors de cette réaction. Les diphosphanes plus classiques en catalyse asymétrique tels que la (*R,R*)-DIPAMP[161] (30% de conversion en 24 heures, 12% d'excès énantiomérique) ou la (-)-DIOP[162] (100% de conversion en 1 heure, 26% d'excès énantiomérique) conduisent au produit désiré avec une énantiosélectivité très modeste, qui pourrait être justifiée dans le cas de la DIPAMP par une possible racémisation du ligand à 110°C.



(*R,R*)-Me-DUPHOS 6%

(*R*)-BIPNOR 8%

(*S,S*)-Cy-BPE4 16%

(*S,S*)-DIPAMP 3%

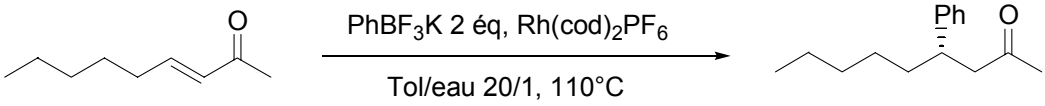
(*R,R*)-DIOP 26%

Schéma B-17 Diphosphanes de symétrie C_2 évalués en addition-1,4

[158] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10127.
[159] F. Robin, F. Mercier, L. Ricard, F. Mathey, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1365-1370.
[160] A. Marinetti, S. Jus, J.-P. Genet, L. Ricard, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 162-166.
[161] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1968**, 1445-1446.
[162] H. B. Kagan, T. P. Dang, Brevet français pour l'IFP, FR7044632, **1970**.

Les diphosphanes développés au laboratoire ((*S*)-SYNPHOS®,[163] (*R*)-DIFLUORPHOS®,[164] (*S*)-MeONAPhePHOS[165]) ont été engagés dans une réaction d'addition-1,4 sur un substrat test dont l'excès énantiomérique obtenu avec le BINAP (92%) permet d'observer une différence de comportement entre les ligands. En effet, les différences obtenues sur un produit avec 98% d'excès énantiomérique sont trop peu significatives pour des comparaisons entre des ligands de structures similaires.

Tableau 8 Evaluation de phosphanes chiraux dans l'addition-1,4 sur le nonénone



Entrée	Catalyseur	Ligand	Conversion	Temps	e.e.
1	$Rh(cod)_2PF_6$	(*S*)-BINAP	96%	4h	92%
2	$Rh(cod)_2PF_6$	(*S*)-MeO-BIPHEP	100%	1h	89%
3	$Rh(cod)_2PF_6$	(*S*)-SYNPHOS®	90%	4h	35%
4	$Rh(cod)_2PF_6$	(*R*)-DIFLUORPHOS®	94%	4h	21%
5	$Rh(cod)_2PF_6$	(*S*)-MeONAPhePHOS	91%	1h	49%

L'entrée 1 correspond à la réaction test avec le BINAP qui est quasiment totale en 4h et dont les excès énantiomériques dépassent 90%. Les diphosphanes chiraux par atropoisomérie donnent des résultats comparables au niveau de la conversion mais les excès énantiomériques varient énormément. (entrées 2- 4) et sont toujours inférieurs à ceux obtenus avec le BINAP. Ceux-ci semblent augmenter lorsque l'angle dièdre du ligand augmente. Le diphosphane non symétrique (*S*)-MeONAPhePhos engendre une conversion comparable à celle obtenue pour le BINAP mais l'excès énantiomérique du produit est bien inférieur à la moyenne de ceux obtenus avec le BINAP et le MeO-BIPHEP.

En définitive, le BINAP semble donc être un des meilleurs ligands pour cette réaction d'addition-1,4 et toutes les études seront donc menées avec ce ligand.

E. Influence de la température et des additifs

D'une manière générale en catalyse organométallique, différents paramètres tels que la température ou l'ajout d'additifs jouent souvent des rôles primordiaux dans l'obtention à la fois des rendements et excès énantiomériques satisfaisants.

---

[163] S. Duprat de Paule, N. Champion, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, P. Dellis Brevet français pour Synkem FR2830254, **2001**.

[164] S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, P. Dellis, N. Champion, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43,* 320-325.

[165] G. Michaud, M. Buillard, L. Ricard, J.-P. Genet, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327-3330.

C'est pourquoi nous avons tenté d'améliorer le système catalytique en diminuant la température de la réaction. A 110°C, la conversion est quantitative en 1h avec 98% d'excès énantiomérique. A 90°C, la phénylcyclohexanone est obtenue sous forme racémique. Cette observation surprenante est à rapprocher de l'influence de la température étudiée par Miyaura lors de l'addition sur les esters α,β-insaturés. A 60°C, les excès énantiomériques sont faibles (33%) et sont améliorés avec l'utilisation d'une température plus élevée. Une tentative de rationalisation de cet effet de température sera apportée par la suite (Partie B IV.A.3).

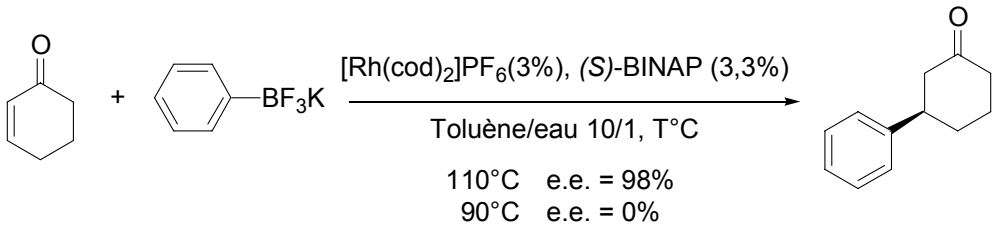
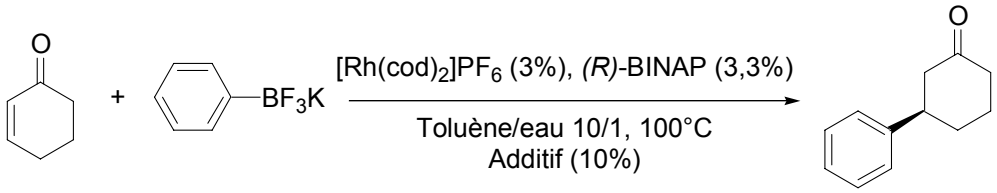


Schéma B-18 Influence de la température

Les additions-1,4 de dérivés du bore trivalent sont souvent favorisées par l'ajout d'une base[78] et nous avons étudié l'influence de celle-ci (ou plus généralement d'additifs) sur notre système catalytique. En présence d'une base telle que les ions acétates ou la pyridine (entrées 1 et 2), l'activité du catalyseur est totalement inhibée. Cela pourrait être expliqué par une coordination de ces molécules sur le complexe du rhodium le rendant inactif.

Tableau 9 Influence des additifs sur la réaction d'addition-1,4



Entrée	Additif	Temps	Rendement [a]	e.e. [b]
1	CH_3COOK	24 h	0	-
2	Pyridine	24 h	0	-
3	$KHCO_3$	5 h	85 %	85 %
4	KOH	24 h	91 %	30 %
5	K_2CO_3	24 h	10 %	-
6	CsF	24 h	0	-
7	HCl	24 h	0	-
8	CH_3CO_2H	24 h	0	-

[a] en produit isolé [b] Déterminé par HPLC Chirale : Chiralpak AS-H.

En revanche, l'ajout d'une base minérale tel que l'hydrogénocarbonate de potassium ne modifie que légèrement le système puisque qu'une bonne conversion et des excès énantiomériques corrects sont observés (entrée 3). En revanche, l'utilisation de bases plus fortes tels que la potasse ou le carbonate de potassium (entrées 4 et 5) conduit à une chute de

l'activité et des excès énantiomériques. Les ions fluorures (entrée 6) dégradent totalement le catalyseur puisque avant même le chauffage, un dépôt noir se forme sur la paroi du réacteur et aucune conversion n'est obtenue. L'ajout d'un acide inorganique (entrée 7) ou organique (entrée 8) ne permet pas d'obtenir de conversion pour des raisons analogues. Finalement, l'emploi de conditions neutres semble être le meilleur compromis pour obtenir de bons rendements et excès énantiomériques.

III. Applications de la réaction

A. Addition sur les cétones α,β-insaturées

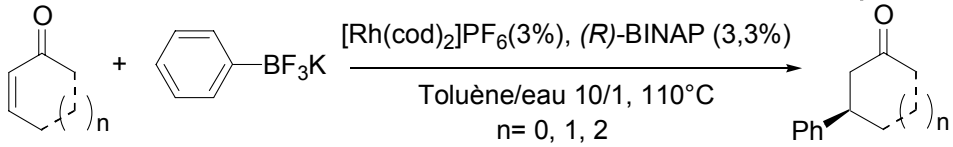
1. Addition sur les cétones

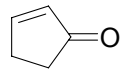
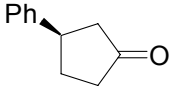
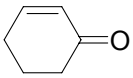
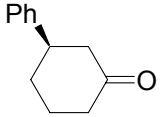
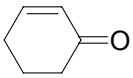
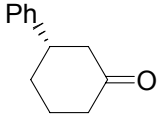
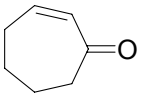
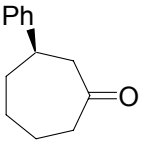
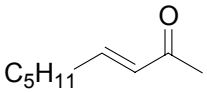
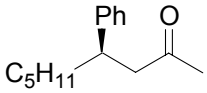
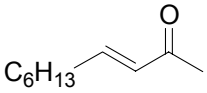
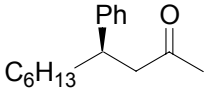
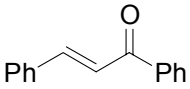
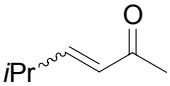
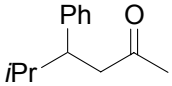
L'addition du trifluoro(phényl)borate de potassium a été réalisée sur les énones commerciales cycliques de 5 à 7 chaînons en présence de $[Rh(cod)_2]PF_6$/(*R*)-BINAP dans un mélange toluène/eau à 110°C.

La réaction entre la cyclohepténone et le trifluoro(phényl)borate de potassium fournit la phénylcétone avec un rendement de 98% et une très bonne pureté énantiomérique (entrée 4). On notera que la réaction sur la cyclopenténone (entrée 1), particulièrement mauvais accepteur de Michael dans les conditions usuelles de catalyse par le cuivre,[28] conduit à la cyclopentanone substituée avec un rendement quasi-quantitatif et un excès énantiomérique de 95%. Les énones précédemment étudiées possèdent toutes une géométrie conformationnelle bloquée en *trans* et une stéréochimie de la double liaison (*Z*). En revanche, les oléfines linéaires sont conformationellement instables et la stéréochimie de la double liaison est souvent (*E*).

La non-3-én-2-one et le trifluoro(phényl)borate de potassium en présence du précurseur $Rh(cod)_2PF_6$ et du ligand (*S*)-BINAP conduisent en une heure à l'adduit attendu avec un rendement de 99% et un excès énantiomérique de 92% (entrée 5). La conversion reste donc très bonne sur ce type de substrat avec des temps de réaction relativement courts mais l'énantiosélectivité de la réaction diminue légèrement par rapport aux substrats cycliques. La décénone fournit la 4-phényldécan-2-one avec des rendements et des excès énantiomériques du même ordre de grandeur (entrée 6). La réaction sur la chalcone (Entrée 7) ne conduit à aucun produit d'addition. Ce résultat pourrait s'expliquer par un trop grand encombrement stérique au niveau de l'énone ainsi qu'une trop grande délocalisation de la double liaison sur les noyaux aromatiques qui diminue le pouvoir accepteur du substrat. La réaction menée en série racémique sur la 5-méthylhex-3-én-2-one conduit au composé attendu avec une conversion quantitative (entrée 8). Ce substrat est commercialisé sous forme d'un mélange d'isomères (*Z*) et (*E*) impossible à séparer en proportion 30/70. Toutefois sans pouvoir mesurer les excès énantiomériques obtenu avec chaque isomère, le catalyseur demeure toujours actif avec ce substrat encombré par un groupement isopropyle.

Tableau 10 Addition de trifluoro(phényl)borate de potassium sur des cétones α,β-insaturées



Entrée	Enone	Produit[166]	Temps	Rendement[a]	e.e.
1			1h	98%	95%[b]
2			1h	99%	99%[b]
3			1h	99%	99%[b],[c]
4			1h	98%	95%[d]
5			1h	92%	92%[b]
6			1h	95%	95%[c]
7		-	24h	0%	-
8			2h	100%[e]	-

[a] Isolé après purification sur gel de silice. [b] Déterminé par HPLC Chirale: Chiralpak AS-H. [c] Réaction menée en présence de (*S*)-BINAP. [c] Déterminé par HPLC Chirale : Chiralcel OJ.[e] Réaction menée avec du *rac*-BINAP.

A l'aide de ce système $[Rh(cod)_2]PF_6$/BINAP, un abaissement du taux catalytique (substrat/catalyseur de 2000) a été réalisé. La réaction est achevée en moins de 15 heures avec 90% de rendement, ce qui correspond à un TON de 1800 et un TOF de 120.

[166] Pour tous les produits synthétisés, la configuration du centre asymétrique a été déterminée soit par comparaison du pouvoir rotatoire spécifique mesuré, avec les données de la littérature pour les produits déjà décrits, soit en supposant qu'un ligand de stéréochimie donné induit la même configuration absolue quel que soit l'accepteur de Michael utilisé pour les produits originaux.

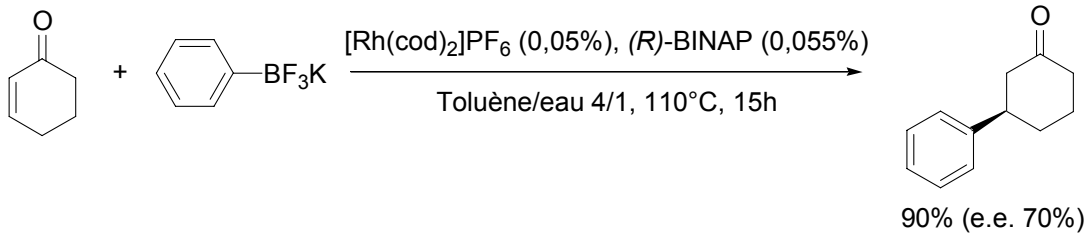


Schéma B-19 Abaissement du taux catalytique

Le complexe préparé *in situ* à partir de $Rh(cod)_2PF_6$ et de (*S*)-BINAP catalyse donc efficacement la réaction d'addition-1,4 du trifluoro(phényl)borate de potassium sur différentes énones. Nous avons donc évalué la généralité de cette réaction en faisant varier les propriétés stériques et électroniques des trifluoro(organo)borates de potassium.

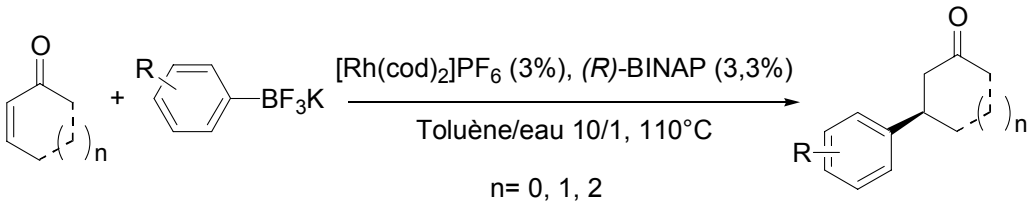
2. Addition d'aryltrifluoroborates de potassium substitués

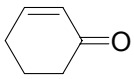
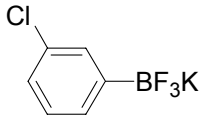
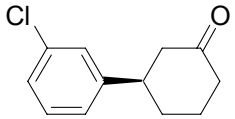
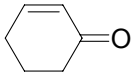
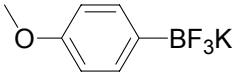
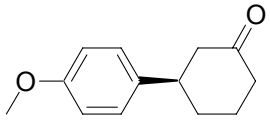
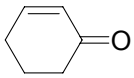
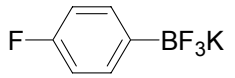
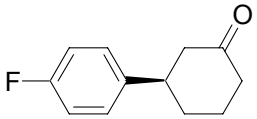
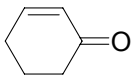
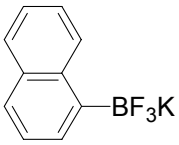
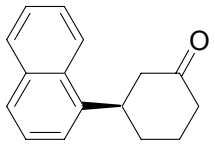
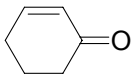
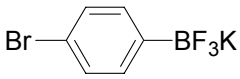
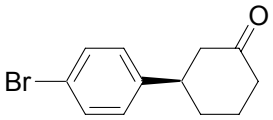
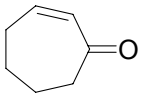
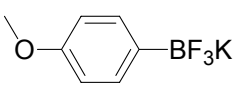
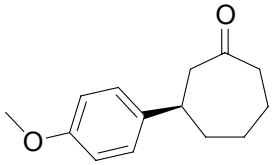
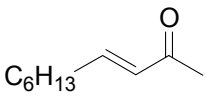
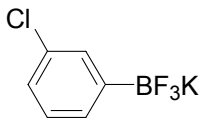
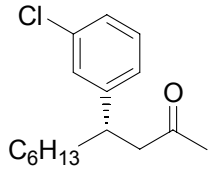
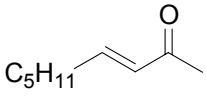
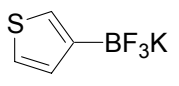
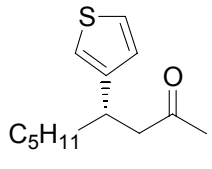
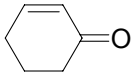
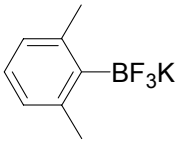
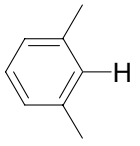
Différents aryltrifluoroborates de potassium ont été préparés au moyen des méthodes décrites précédemment (Partie B I.A.2). Ceux-ci ont ensuite été engagés en addition-1,4 sur des cétones α,β-insaturées cycliques et linéaires en présence du système $[Rh(cod)_2]PF_6$/BINAP dans un mélange toluène/H_2O à 110°C.

Dans cette réaction, il est possible d'utiliser une grande variété d'aryltrifluoroborates de potassium diversement substitués. Par réaction d'addition sur la cyclohexénone (entrées 1-9), des groupements aryles portant un substituant électrodonneur (méthoxy, entrée 3) ou attracteur (fluor, entrée 5; brome, entrée 9) en *para* du trifluoroborate, peuvent être introduits avec une bonne énantiosélectivité. De même, les cyclohexanones sont isolées avec de très bons rendements et excès énantiomériques lorsque le noyau aromatique est substitué en position *ortho* (entrée 7) ou *méta* (entrée 1). De cette manière, la (*R*)-3-(napht-1-yl)-cyclohexanone est obtenue avec 90% de rendement et 98% d'excès énantiomérique à partir de trifluoro(napht-1-yl)borate de potassium et de cyclohex-2-énone. L'addition sur des énones avec un cycle plus grand (entrée 10) ou linéaire (entrée 11) se réalise aussi avec de bons rendements et excès énantiomériques. Des trifluorohétéroarylborates de potassium peuvent être utilisés dans cette réaction. Par exemple, l'addition de trifluoro(2-thiényl)borate de potassium sur la non-3-én-2-one en présence de $[Rh(cod)_2]PF_6$ et de (*S*)-BINAP conduit à la (*S*)-4-(3-thiényl)-nonan-2-one avec 84% de rendement et 90% d'excès énantiomérique (entrée 12).

Dans certains cas (entrées 1-4), il est nécessaire d'utiliser une quantité plus importante de trifluoro(organo)borate de potassium pour obtenir de bons rendements. En particulier, les aryltrifluoroborates de potassium très encombrés (ortho-ortho disubstitués) sont totalement réduits sans réaliser l'addition-1,4 (entrée 13).

Tableau 11 Addition d'aryltrifluoroborates de potassium



Entrée	Enone	$ArBF_3K$	Produit	Temps	Rdt [a]	e.e.[d]
1				3h	96%[b]	97%
2				20h	89%	96%
3				6h	97%[b]	90%
4				20h	82%	90%
5				2h	95%[c]	98%
6				20h	46%	-
7				20h	90%[c]	98%
8				20h	53%	87%
9				20h	90%	98%
10				3h	75%	94%
11				2h	73%	87%
12				2h	84%	90%
13				24h	0%	-

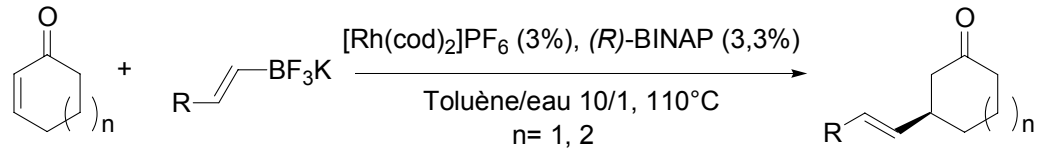
[a] Rendement en produit isolé. [b] 3 équivalents de BF_3K. [c] 5 équivalents de BF_3K. [d] Déterminés par HPLC Chirale.

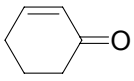
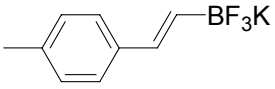
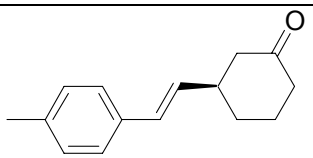
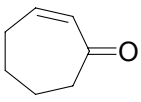
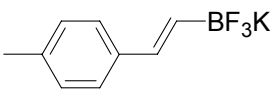
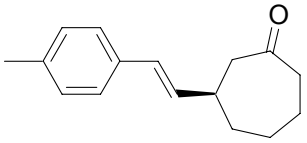
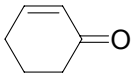
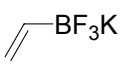
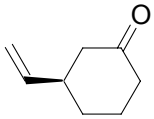
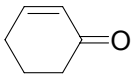
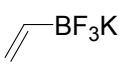
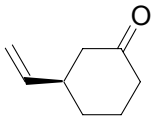
3. Addition d'alcényltrifluoroborates de potassium

L'introduction de groupements oléfiniques par addition-1,4 asymétrique est assez rare dans la littérature.[73,76,103] Nous avons donc voulu voir si nos conditions étaient aussi adaptées à ces organométalliques. Ainsi, les alcényltrifluoroborates de potassium ont été engagés dans la réaction d'addition-1,4 sur les cétones α,β-insaturées.

Dans notre cas, les sels de bore sont beaucoup plus stables que les acides boroniques correspondants et peuvent être préparés, purifiés puis stockés très facilement. Les résultats obtenus sont tout à fait comparables à ceux observés lors de l'addition d'aryltrifluoroborates de potassium. Cependant, la réduction compétitive de l'organométallique est beaucoup plus importante qu'avec les dérivés aromatiques et une plus grande quantité d'alcényltrifluoroborates doit être utilisée pour obtenir de bons rendements.

Tableau 12 Addition d'alcényltrifluoroborates de potassium



Entrée	Enone	$ArBF_3K$	Produit	Temps	Rdt [a]	e.e. [d]
1				7h	93%[b]	99%
2				1h	70%[c]	95%
3				2h	99%[c]	92%
4				2h	83%[c,e]	89%

[a] Rendement en produit isolé. [b] 3 équivalents de RBF_3K. [c] 4 équivalents de RBF_3K. [d] Déterminé par HPLC Chirale. [e] En présence de (*R*)-MeO-BIPHEP.

En présence de 3% de $[Rh(cod)_2]PF_6$ et de 3,3% de ligand chiral, les adduits sont isolés avec de bons rendements (70-99%) et de bons excès énantiomériques (92-95%). La substitution de la double liaison par un groupement aromatique n'influe pas sur les résultats de la réaction. Il est à noter que le produit résultant de l'addition du vinyltrifluoroborate de potassium sur la cyclohexénone peut être isolé avec un rendement quasi-quantitatif et un très bon excès énantiomérique (entrée 3). Les produits obtenus par cette méthode sont des synthons particulièrement valorisables dans le cadre d'une synthèse totale. En effet, la réduction par hydrogénation de la double liaison ainsi formée peut conduire à l'obtention de chaînes aliphatiques. Il est même envisageable de réaliser une réduction *in situ* de la double liaison à l'aide du catalyseur au rhodium déjà présent dans le milieu.

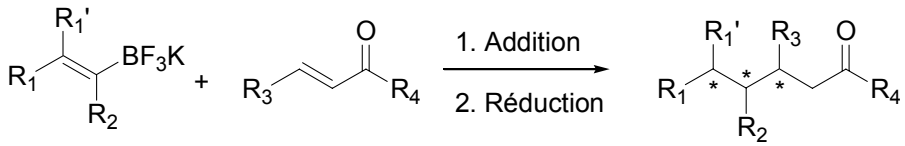


Schéma B-20 Addition-réduction asymétrique en tandem

Cette réduction par un complexe chiral du rhodium pourrait alors permettre en une seule étape de former trois centres stéréogènes contigus en fonction de la nature de l'alcényltrifluoroborate de potassium. Cette réaction a été donc menée sous atmosphère d'hydrogène mais aucune conversion n'a été observée probablement à cause d'une dégradation du complexe de rhodium actif en addition-1,4. Afin de remédier à ce problème, un test catalytique a été réalisé au cours duquel l'hydrogène n'est introduit dans la manipulation qu'une fois l'addition effectuée (contrôle par chromatographie en phase gazeuse). Dans ce cas, le produit isolé est bien un adduit de Michael, mais aucune réduction de la double liaison n'est observée.

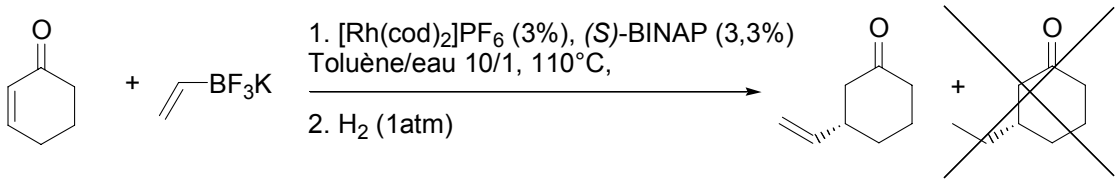


Schéma B-21 Addition-hydrogénation *in situ*

Il serait intéressant de pouvoir réaliser la même réaction avec des sels de potassium dont le carbone lié au bore est hybridé *sp* ou sp^3 ce qui constitueraient des exemples originaux en addition-1,4. Cette réaction est envisageable avec les trifluoro(organo)borates de potassium à l'inverse des autres dérivés du bore trivalent. En effet, les organométalliques correspondants peuvent être facilement préparés sous forme de trifluoroborates de potassium alors que les acides boroniques correspondants sont très instables. Malheureusement, les essais menés avec ces substrats n'ont pas permis d'observer de conversion. Plusieurs causes peuvent être évoquées pour expliquer cet échec : dans les cas des alkyltrifluoroborates de potassium, si la transmétallation est bien réalisée, une β-élimination du complexe alkyl-rhodium formé pourrait conduire à un complexe de rhodium inactif en addition-1,4. Cependant, le benzyltrifluoroborate de potassium ne s'additionne pas non plus sur la cyclohexénone, alors qu'aucune β-élimination n'est envisageable avec ce substrat. Ceci tendrait à prouver que la transmétallation des alkyltrifluoroborates de potassium ne se réalise pas efficacement avec ce système catalytique.

De même, les alcynyltrifluoroborates de potassium dégradent immédiatement le catalyseur, même à température ambiante, probablement car la triple liaison complexe le métal et réagit ensuite en dégradant le complexe obtenu.

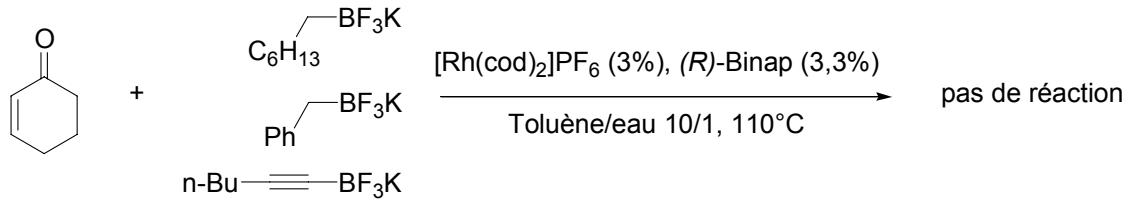
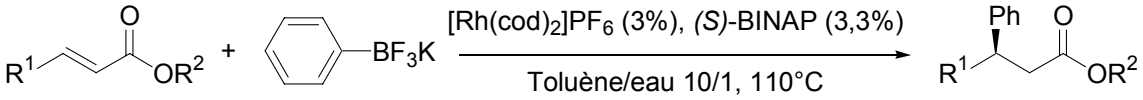
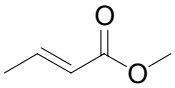
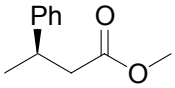
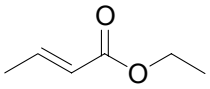
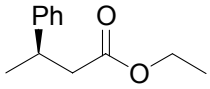
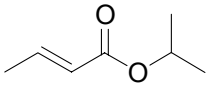
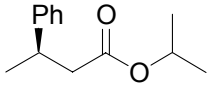
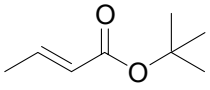
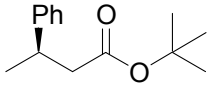
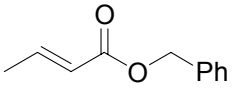
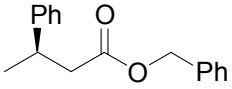
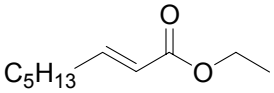
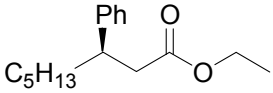
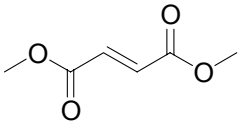
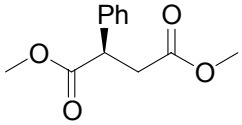
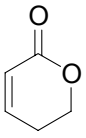
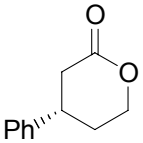
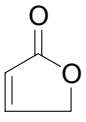
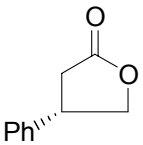
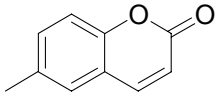


Schéma B-22 Addition d'alkyl- et alcynyltrifluoroborates de potassium

B. Addition sur les esters α,β-insaturés

Tableau 13 Addition sur des esters α,β-insaturés



Entrée	Enoate	Produit	Temps	Rdt [a]	e.e. [b]
1			1h	98%	87%
2			1h	97%	90%
3			1h	95%	93%
4			1h	93%	93%
5			1h	91%	84%
6			1h	90%	86%
7			2h	90%	5%
8			5h	80%	91%
9			24h	56%	95%
10		-	20h	0%	-

[a] Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice. [b] Déterminé par HPLC Chirale.

Nous avons voulu étendre la réaction à d'autres accepteurs de Michael et le système catalytique mis au point pour les énones a été testé avec les esters α,β-insaturés : avec le même précurseur ($[Rh(cod)_2]PF_6$), le même ligand (BINAP), la même combinaison de

solvants (toluène/eau 10/1), les aryltrifluoroborates de potassium s'additionnent efficacement à 110°C sur divers esters et conduisent aux adduits avec de bons rendements et excès énantiomériques.

Tout d'abord, nous pouvons constater une diminution générale des excès énantiomériques obtenus par rapport aux réactions sur les énones. Cependant, le niveau d'énantiosélectivité obtenu avec les esters linéaires (entrées 1-7) est comparable à celui observé précédemment lors de l'addition sur la nonénone et la décénone. En revanche, pour les lactones α,β-insaturées (entrées 8-10), les excès énantiomériques sont en moyenne inférieurs de 5% à ceux obtenus avec les cycloalcénones. Les excès énantiomériques des β-arylesters sont supérieurs à 85% et correspondent tout à fait aux excès obtenus avec les autres méthodes décrites dans la littérature.[77,78]

Une augmentation des excès énantiomériques est observée lorsque l'encombrement de l'ester α,β-insaturé augmente. En effet, les adduits dérivés de l'acide crotonique (entrées 1-4) sont isolés avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques compris entre 87% (ester méthylique, entrée 1) et 93% (ester isopropylique, entrée 3). Cependant, lorsque la taille de ces chaînes latérales devient trop importante, l'accepteur de Michael se complexe plus difficilement au métal. Par conséquent, la réduction compétitive de l'organoborane devient plus importante et les rendements diminuent légèrement (entrées 4 et 6).

Concernant les lactones, la réaction entre la 5*H*-furan-2-one et le trifluoro(phényl)borate de potassium conduit en présence de 3% de $[Rh(cod)_2]PF_6$ et de (*R*)-Binap à la 4-phényl-dihydrofuran-2-one avec 56% de rendement et 95% d'excès énantiomérique (entrée 9). Lorsque le fumarate de diméthyle (symétrique) est engagé dans cette réaction, l'adduit est obtenu avec une conversion quantitative mais l'excès énantiomérique est très faible (5%, entrée 7). En revanche, aucune réaction n'est observée lors de l'addition de trifluoro(phényl)borate de potassium sur la 4-méthylcoumarine (entrée 10), cela pourrait être expliqué par un encombrement trop important de la position en alpha de la double liaison.

L'étude de cette réaction a été poursuivie avec d'autres trifluoro(organo)borates de potassium, en particulier des aryltrifluoroborates de potassium.[167] De plus, ces additions peuvent être menées sur des substrats portant d'autres fonctionnalités avec de bons rendements et excès énantiomériques (voir la synthèse du Baclofène - Partie B V.B et du Rolipram - Partie B V.C).

Lors de l'addition sur tous les accepteurs de Michael, si la double liaison n'est pas substituée en β mais en α du groupement carbonyle, il est possible d'accéder à la formation d'une nouvelle famille de molécules chirales. Plusieurs substrats se prêtent facilement à cette

[167] L. Navarre, DEA de l'Université Paris VI (UPMC, ENSCP) **2001**.

réaction, les déhydroaminoesters,[168] mais aussi des esters α,β-insaturés plus classiques tels que le métacrylate de méthyle, l'itaconate de diméthyle ou le 5-exométhylène-furan-2-one.

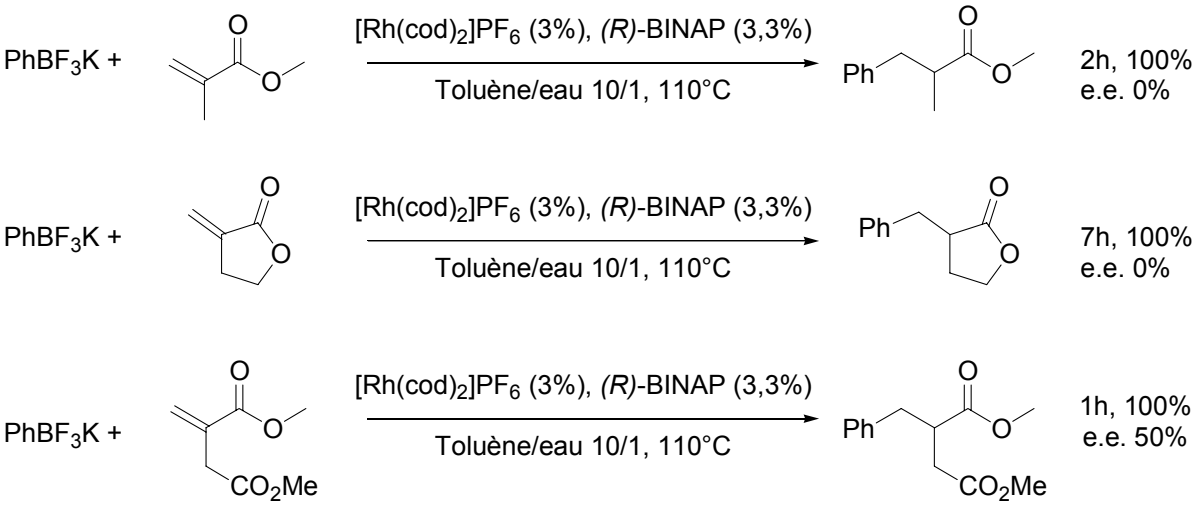


Schéma B-23 Création d'un centre en α du carbonyle

Dans ces derniers cas, les conversions sont quantitatives, mais la réaction est plus lente avec l'exométhylène-furanone probablement à cause de la conformation bloquée en *s-cis*. Un excès énantiomérique non nul a pu être observé sur le produit d'addition sur l'itaconate de diméthyle mais celui-ci est assez faible (50%) et la manipulation peu reproductible. Très récemment, ce résultat a été confirmé par l'équipe de Frost par addition d'aryltrifluoroborates de potassium sur divers acrylates.[169] La mise au point de conditions expérimentales permettant une protonation énantiosélective de l'énolate représente un travail à part entière et l'étude de ces systèmes fait actuellement l'objet des recherches d'une autre thèse au laboratoire.[168]

C. Additions sur les amides α,β-insaturés

Après avoir validé le système catalytique en réalisant les additions sur des esters α,β-insaturés, nous nous sommes intéressés aux amides.[170] Ces oléfines sont connues pour être de très mauvais accepteurs de Michael. En effet, malgré l'emploi stœchiométrique d'une base (K_2CO_3) et d'un large excès d'organométallique (jusqu'à 5 équivalents), Miyaura constate que l'addition d'acides boroniques riches en électrons se réalise très difficilement sur les amides linéaires.[79] De manière similaire, l'addition sur des lactames α,β-insaturés est très difficile et l'emploi d'un grand nombre d'équivalents de boroxine en association avec une quantité très contrôlée d'eau (1 équivalent = 18 μL) limite la réaction de réduction compétitive mais ne permet pas d'obtenir des rendements supérieurs à 75%.[80]

---

[168] (a) L. Navarre, Thèse de l'Université Paris VI (UPMC), R. Martinez, DEA de l'Université Paris VI (UPMC, ENSCP) **2004**. (b) L. Navarre, S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 69-71. (b) L. Navarre, S. Darses, J.-P. Genet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43, 719-721.*

[169] R. J. Moss, K. J. Wadsworth, C. J. Chapman, C. G. Frost, *Chem. Commun.* **2004**, 1984-1985.

[170] V. Michaut, DEA de l'Université Paris VI (UPMC, ENSCP) **2003**.

Outre les résultats d'Hayashi et Miyaura, seul Feringa rapporte l'utilisation catalytique d'un complexe cuivre-phosphoramidite permettant de réaliser efficacement avec de bons excès énantiomériques, l'addition de dialkylzincs sur les lactames α,β-insaturés.[171] Deux exemples sont décrits et les adduits sont obtenus respectivement avec 90% et 95% d'excès énantiomérique.

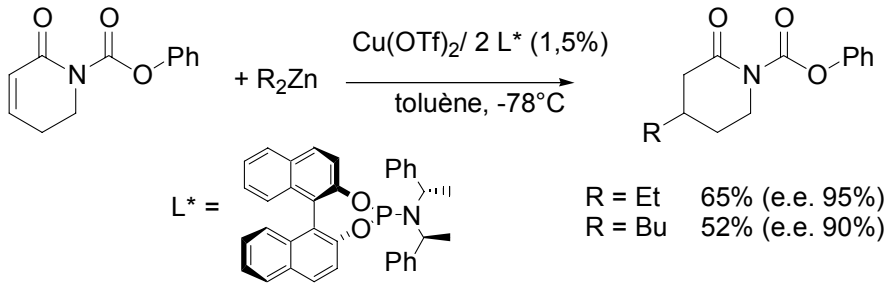


Schéma B-24 Addition catalytique de dialkylzinc sur un lactame α,β-insaturé

Dans la majorité des autres cas, les additions procèdent de manière diastéréosélective. L'information chirale est souvent issue de la chaîne latérale de l'amide, dérivée d'un acide aminé.[172] Il existe donc très peu de méthodes efficaces pour réaliser une addition énantiosélective de manière catalytique sur ces accepteurs et le développement d'une méthode pratique pour réaliser les additions-1,4 sur des amides est apparue par conséquent fortement valorisable. Avant d'évaluer la réaction avec un ligand chiral, une étude de l'activité du complexe $[Rh(cod)_2]PF_6$ associé à divers ligands a été menée en série racémique (Tableau 14). Le meilleur des ligands testés est le BINAP racémique (entrée 1); en effet, le dppp (entrée 2) ou la triphénylphosphine (entrée 3) conduisent à des temps de réaction élevés et les rendements obtenus avec ces ligands sont inférieurs à ceux observés avec le BINAP.

Tableau 14 Addition catalysée par un complexe achiral

Entrée	Ligand	Rdt[a]	Temps
1	*rac*-BINAP	99%	2h
2	dppp	70%	18h
3	PPh_3 (2 éq.)	65%	20h
4	-	85%	5h

[a] En produit isolé.

Ces conditions réactionnelles sont semblables à celles optimisées avec les cétones et les esters α,β-insaturés. En revanche, contrairement aux autres accepteurs de Michael, l'addition

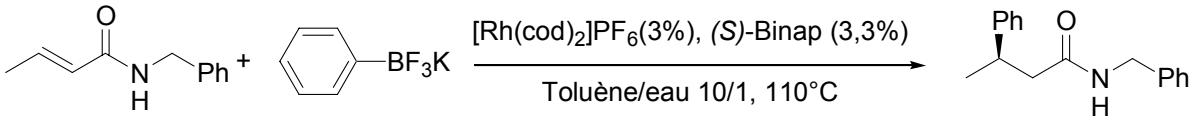
[171] M. Pineschi, F. Del Moro, F. Gini, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1244-1245.

[172] (a) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett* **1981**, 913-916. (b) S. Hanessian, W. A. L. van Otterlo, I. Nilson, U. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1995-1998. (c) J. Dambacher, R. Annes, P. Pollock, M. Bergdahl, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2057-2110 et références citées.

peut être réalisée en l'absence de ligand (entrée 4). Nous avons donc testé cette réaction en utilisant le BINAP sous forme énantiopure. Avec le trifluoro(phényl)borate de potassium, le système catalytique précédemment mis au point s'est révélé être particulièrement efficace et l'adduit sur le crotonamide de *N*-benzyle est isolé avec un rendement quasi quantitatif et un excès énantiomérique de 93%. Il est à noter que la réaction est totale sans ajout de base avec des excès énantiomériques comparables à ceux observés par Miyaura lors de l'addition sur des amides linéaires.[79]

L'influence d'additifs sur cette réaction a ensuite été testée car l'ajout d'une base permet une amélioration importante des rendements et excès énantiomériques dans la réaction d'addition de dérivés du bore trivalent.[79]

Tableau 15 Influence d'additifs en l'addition-1,4 sur les énamides



Entrée	Additifs	Temps	Conv.	e.e.
1	-	2h	100%	93%
2	$KHCO_3$ (10%)	5h	100%	48%
3	K_2CO_3 (10%)	2h	99%	92%
4	KF (10%)	2h	98%	64%

Dans notre cas, l'ajout d'une base inorganique telle que l'hydrogénocarbonate de potassium ($KHCO_3$, entrée 2) ou le carbonate de potassium (K_2CO_3, entrée 3) ne permet pas d'accélérer la réaction, voire la ralentit (entrée 2). Une forte diminution des excès énantiomériques peut être constatée lors de l'ajout de $KHCO_3$, baisse qui n'apparaît pas avec K_2CO_3. Lors de l'addition de trifluoro(organo)borates de potassium, l'ajout de base inorganique se révèle parfaitement inutile contrairement à l'utilisation de dérivés du bore trivalent. L'emploi d'acides ou de bases organiques, conduisant à une inhibition totale du catalyseur (Partie B II.E), n'a pas été testé avec ces substrats.

La présence d'ions fluorures peut être inhérente à une mauvaise purification du trifluoro(organo)borate de potassium. Il est donc apparu intéressant de tester l'influence de ce réactif sur la réaction. Ainsi, lorsque 10% de fluorure de potassium sont ajoutés au milieu réactionnel, les excès énantiomériques sont diminués tout en conservant une bonne conversion après deux heures de réaction (entrée 4). Il est donc indispensable d'utiliser dans cette réaction des sels de bore sans trace d'ions fluorures.

En conclusion le système développé précédemment avec les cétones et esters α,β-insaturés est aussi efficace avec les amides α,β-insaturés. Ces conditions ont donc été appliquées à l'addition de différents trifluoro(organo)borates de potassium sur divers énamides.

Les énamides linéaires sont synthétisés facilement à partir des acides carboxyliques correspondants. De cette manière, les crotonates de *N*-benzyle et de *N*-isopropyle sont obtenus avec de bons rendements. La recristallisation de ces composés fournit les oléfines (*E*) avec un rapport (*E*)/(*Z*) de 100/0 (pouvant être nécessaire à l'obtention de bonnes énantiosélectivités).

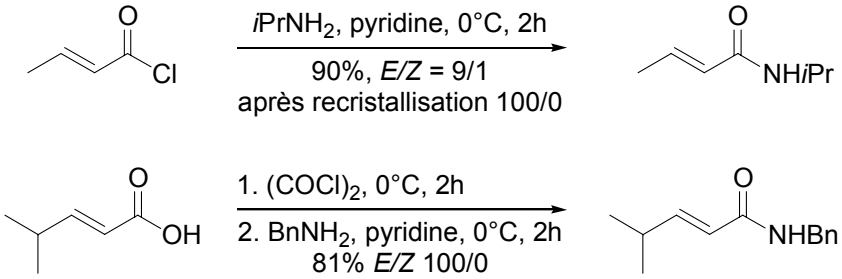


Schéma B-25 Préparation d'amides α,β-insaturés

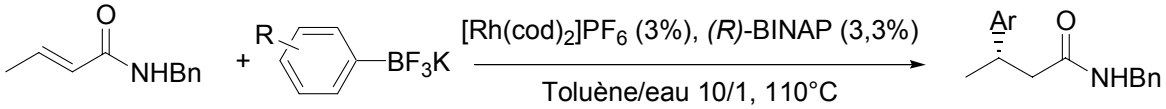
L'addition de divers aryltrifluoroborates de potassium a été réalisée en utilisant les conditions mises au point précédemment, en présence d'un complexe généré *in situ* à partir de [Rh(cod)$_2$]PF$_6$ et de (*R*)-BINAP, dans un mélange toluène/eau à 110°C. Ceux-ci s'additionnent efficacement sur le crotonamide de *N*-benzyle avec des excès énantiomériques compris entre 86 et 95%.

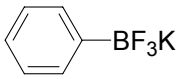
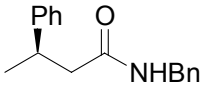
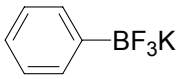
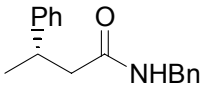
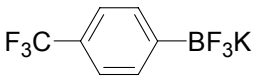
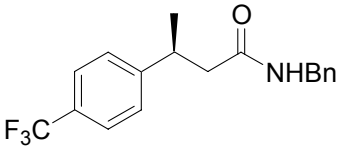
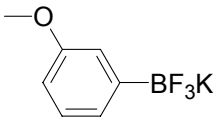
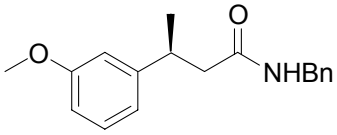
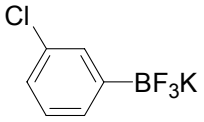
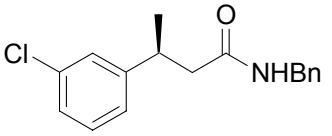
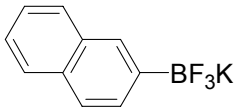
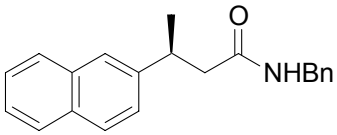
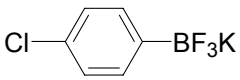
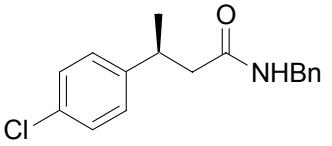
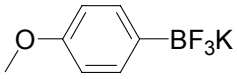
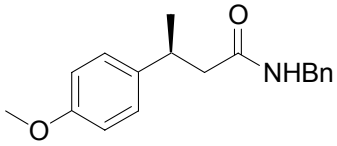
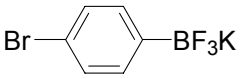
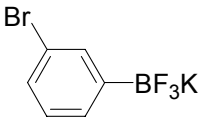
Avec ce système catalytique, la substitution des aromatiques introduits a peu d'influence sur les résultats obtenus. En effet, le (4-trifluorométhylphényl)trifluoroborate de potassium (groupement électroattracteur, entrée 3) s'additionne efficacement sur le crotonamide de *N*-benzyle pour conduire quantitativement au produit d'addition avec 91% d'excès énantiomérique. Ce résultat est similaire à celui observé par Miyaura qui obtient ce produit avec la même énantiosélectivité mais un rendement plus faible.[79]

En revanche, avec les groupements électrodonneurs tel que le groupement méthoxy en position 3 ou 4 (entrées 4 et 8), les adduits sont obtenus avec de bien meilleurs excès énantiomériques (respectivement 86 et 95%) et rendements (93 et 94%) qu'en utilisant les acides arylboroniques. En effet, l'addition de l'acide 4-méthoxyphénylboronique sur le crotonamide de benzyle conduit à l'adduit avec un faible rendement (50%) et un excès énantiomérique modeste de 77%.[79]

Les borates réagissent efficacement qu'ils soient substitués en position *méta* (entrée 5) ou *para* (entrée 7). D'autres groupes tels que les naphtyles peuvent être introduits en contrôlant le centre créé avec une bonne sélectivité (entrée 6). En revanche, une des limites de cette réaction semble être liée à l'utilisation d'aryltrifluoroborates de potassium substitués par un brome qui ne s'additionnent pas sur les amides α,β-insaturés. Ce résultat peut être expliqué par une addition oxydante du complexe de rhodium dans la liaison carbone-brome qui ne conduit pas à une espèce active dans le cycle catalytique.

Tableau 16 Addition sur le crotonamide de *N*-benzyle

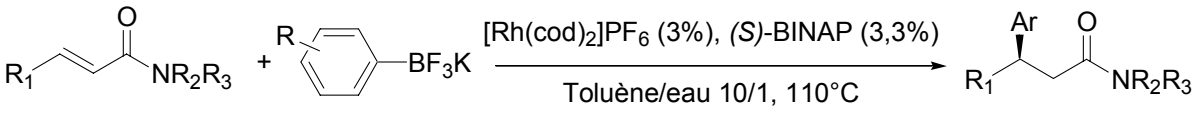


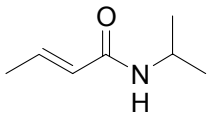
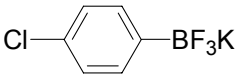
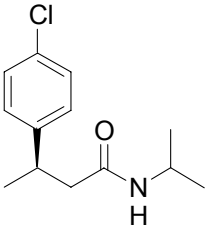
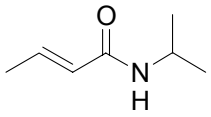
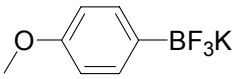
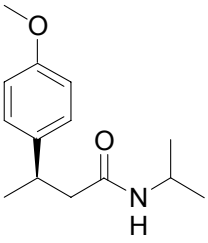
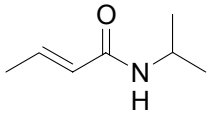
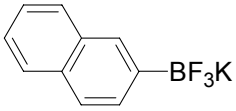
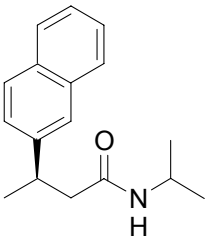
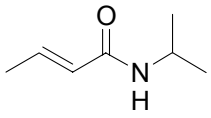
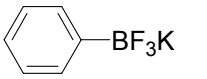
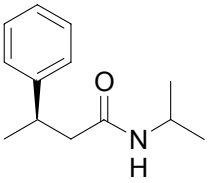
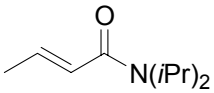
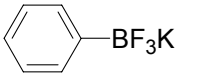
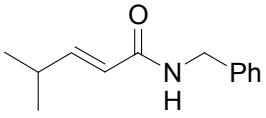
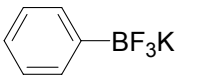
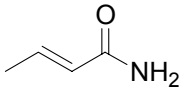
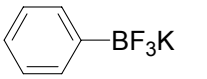
Entrée	$ArBF_3K$	Produit	Rdt [a]	e.e. [b]
1			86%	93%[c]
2			87%	93%
3			100%	91%
4			93%	86%
5			81%	93%
6			100%	88%
7			91%	94%
8			94%	95%
9		-	0%	-
10		-	0%	-

[a] En produit isolé. [b] Déterminé par HPLC. [c] En présence de (*S*)-BINAP.

Afin d'évaluer l'influence de la chaîne latérale, d'autres amides α,β-insaturés ont été engagés en addition-1,4 (Tableau 17). Le crotonamide de *N*-propyle réagit de manière tout à fait similaire au dérivé benzylique.

Tableau 17 Addition sur les amides α,β-insaturés



Entrée	Enamide	$ArBF_3K$	Produit	Rdt [a]	e.e. [b]
1				97%	92%
2				87%	94%
3				87%	94%
4				99%	>90%[c]
5			-	0%	-
6			-	0%	-
7			-	0%	-

[a] En produit isolé. [b] Déterminé par HPLC. [c] Séparation des deux énantiomères délicate en HPLC.

Les aryltrifluoroborates de potassium substitués en position 4 (chloro, entrée 1; méthoxy, entrée 2) s'additionnent efficacement et conduisent aux adduits de Michael avec de bons rendements (94 et 97%) et excès énantiomériques (92 et 94%). L'addition du

trifluoro(phényl)borate de potassium sur cet accepteur conduit au produit avec un excellent rendement (entrée 4). Cependant il n'a pas été possible de doser précisément l'excès énantiomérique du composé obtenu avec les colonnes HPLC et CPG dont nous disposons au laboratoire, mais celui-ci est supérieur à 90%. Concernant des substrats plus encombrés tels que le crotonamide de *N,N*-di*iso*propyle (entrée 5) ou le 4-méthylpent-2-énamide de *N*-benzyle, après 16h de chauffage, aucune conversion n'est obtenue malgré l'emploi de 5 équivalents de dérivés du bore. Le crotonamide ne permet pas non plus d'obtenir l'adduit de Michael. En effet même après 16h au reflux du mélange toluène/eau, aucune conversion n'est observée en CPG.

IV. Etude du mécanisme et améliorations du système catalytique

A. Etude du mécanisme

1. Mécanisme proposé pour l'addition de dérivés du bore trivalent

Le mécanisme décrit par Hayashi pour l'addition d'acides boroniques sur des cétones α,β-insaturées a été corroboré par des études RMN des complexes intermédiaires formés.[72] Il se déroulerait en trois étapes principales : la transmétallation du groupement aryle de l'acide boronique sur le complexe de rhodium(I), l'insertion de l'énone dans la liaison C_{Ar}-Rh pour former un complexe oxa-π-allyle du rhodium(I), l'hydrolyse de l'énolate qui libère le produit de la réaction et régénère l'espèce hydroxo-rhodium(I).

Ce mécanisme est tout à fait envisageable pour l'addition des trifluoro(organo)borates de potassium, mais il ne permet pas d'expliquer plusieurs résultats expérimentaux (effet de la température, non activité des catalyseurs classiques).

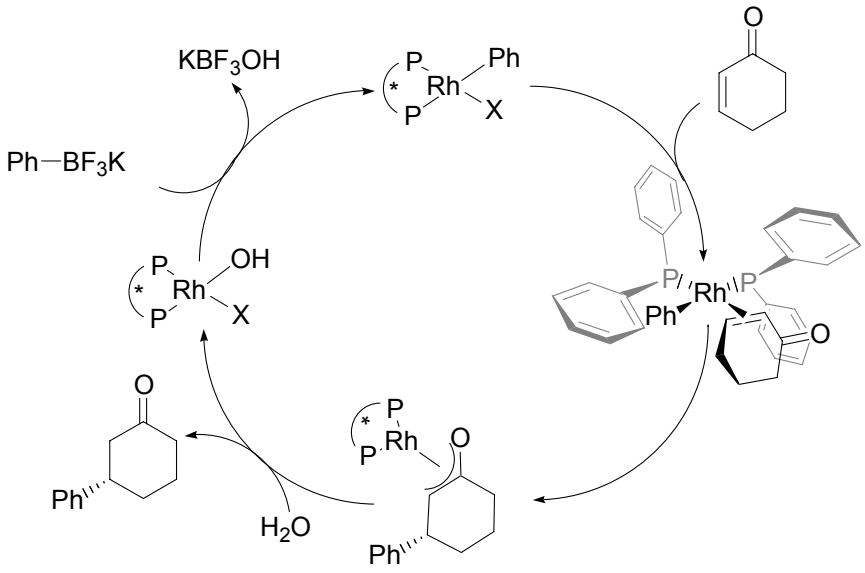


Schéma B-26 Mécanisme envisageable pour l'addition-1,4 de trifluoro(organo)borates de potassium

2. Etude structurelle et d'activité de complexes du rhodium(I)

Le système catalytique que nous avons mis au point dans la réaction d'addition des trifluoro(organo)borates de potassium sur les différents accepteurs de Michael donne d'excellents résultats. Ce système est généré *in situ* par réaction entre $[Rh(cod)_2]PF_6$ et le ligand BINAP. Cependant, la nature exacte du complexe réactif n'est pas connue et une compréhension plus fine du cycle catalytique pourrait permettre d'améliorer à la fois rendements, excès énantiomériques et conditions expérimentales (abaissement de la température, solvant plus adapté).

Ainsi, nous avons voulu identifier les complexes de rhodium présents dans le milieu réactionnel lors de la formation du catalyseur. Pour cela, une réaction entre le complexe $[Rh(cod)_2]PF_6$, le BINAP et le trifluoro(phényl)borate de potassium a été effectuée dans des conditions stœchiométriques. Après 5 minutes de chauffage à 90°C dans le benzène-d_6, le mélange est analysé par RMN ^{31}P. Les signaux correspondant à trois complexes distincts sont observés sous forme de doublets indiquant une complexation du BINAP sur le rhodium (Schéma B-30).

Afin d'identifier ces espèces, différents complexes pouvant être obtenus lors de cette expérience ont été préparés séparément. Le premier complexe synthétisé est le complexe de rhodium résultant de l'échange d'une molécule de cyclooctadiène par une molécule de (*S*)-BINAP.[173] Ceci est réalisé par réaction à température ambiante dans le dichlorométhane d'un équivalent de (*S*)-BINAP avec une molécule de $[Rh(cod)_2]PF_6$. Le complexe [Rh(cod)((*S*)-binap)]PF_6 (***A***) est obtenu avec 95% de rendement sous forme de cristaux rouges foncés. L'échange d'un deuxième ligand est beaucoup plus difficile car il faut chauffer à 80°C le complexe $[Rh(cod)_2]PF_6$ en solution dans le THF en présence de deux équivalents de BINAP afin que la conversion soit quantitative.[173] De cette manière, le complexe $[Rh((S)\text{-binap})_2]PF_6$ (***B***) est obtenu avec 91% de rendement (Schéma B-27).

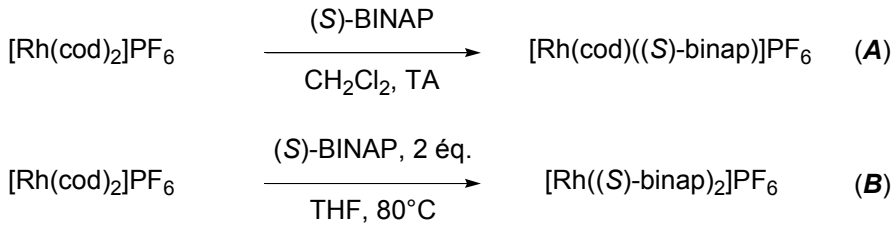


Schéma B-27 Synthèse de complexes de rhodium(I)

L'hydrogénation sous faible pression d'hydrogène du complexe [Rh(cod)((*S*)-binap)]PF_6 (***A***) devrait permettre d'échanger plus facilement le cyclooctadiène avec d'autres ligands, le cyclooctane ne se complexant plus au rhodium. Ainsi, par analogie avec l'hydrogénation du complexe $[Rh(nbd)(diop)]BF_4$ dans le benzène,[174,175] fournissant le complexe

[173] (a) R. Schmidt, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schönholzer, *Helvetica Chim. Acta* **1991**, *74*, 370-389. (b) J. M. Townsend, J. F. Blount, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 269-270.

[174] J. M. Brown, P. A. Chalonner, A. G. Kent, B. A. Murrer, P. N. Nicholson, D. Paker, P. J. Sidebottom, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 263-276.

[Rh(benzène)(diop)]BF_4 après 16 heures de réaction à température ambiante, l'hydrogénation dans le toluène du complexe [Rh(cod)(*S*)-binap]PF_6 (***A***) conduit à la formation de cristaux grenats correspondant au complexe [Rh(η_6-toluène)(*S*)-binap]PF_6 (***C***) (Schéma B-28).

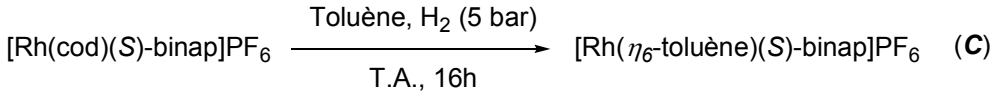


Schéma B-28 Formation de [Rh(η_6-toluène)(*S*)-binap]PF_6.

Les caractéristiques RMN ^{31}P montrent un couplage ^{31}P-^{103}Rh de 203 Hz (δ = 42,8 ppm), valeur particulièrement élevée, observée dans le cas de complexe [Rh(P-P)(η_6-arène)]X^-.[175] En revanche, le déplacement chimique dépend essentiellement de la nature du ligand; il n'a donc pas pu être comparé avec des données de la littérature (P-P = Et-DuPHOS, δ = 93,0 ppm, $J_{P\text{-}Rh}$ = 202 Hz; P-P = DIPAMP, δ = 72,2 ppm, $J_{P\text{-}Rh}$ = 207 Hz). En ^{1}H RMN, cette hypothèse est renforcée par la présence de signaux à 4,35 ppm qui correspondraient aux protons aromatiques en *meta* du toluène complexé.

La même réaction menée dans le THF en présence de trifluoro(phényl)borate de potassium sous atmosphère d'hydrogène (5 bar) conduit à un complexe de rhodium dont les caractéristiques RMN ^{31}P (δ = 44,6 ppm, $J_{P\text{-}Rh}$ = 204 Hz) sont similaires à celles observées pour le complexe [Rh(η_6-toluène)(binap)]PF_6 (***C***) (Schéma B-29). La structure de complexe (***D***) pourrait alors être attribuée à une espèce de type [Rh(η_6-$PhBF_3K$)((*S*)-binap)]PF_6 (ou [Rh(η_6-$PhBF_3$)((*S*)-binap)]) structurellement très proche d'un complexe [Rh(η_6-$PhBPh_3$)(dppe)] déjà décrit dans la littérature.[61,176]

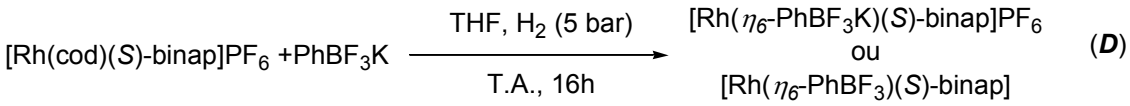


Schéma B-29 Formation de [Rh(η_6-$PhBF_3K$)(*S*)-binap]PF_6.

Il apparaît donc que la réaction entre le [Rh(cod)$_2$]PF_6, le BINAP et le trifluoro(phényl)borate de potassium conduit à un mélange de trois complexes [Rh(cod)((*S*)-binap)]PF_6 (***A***), [Rh(binap)$_2$]PF_6 (***B***) et [Rh(η_6-$PhBF_3K$)((*S*)-binap)]PF_6 (***D***) (Schéma B-30). Ce dernier possède une structure similaire au complexe [Rh(η_6-$PhBPh_3$)(dppe)] obtenu par Aresta,[61] qui après chauffage à 70°C dans l'acétone réalise la transmétallation (Schéma A-11).

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que ce complexe conduira après transmétallation à une espèce active. Nous n'avons toutefois jamais observé cette étape de transmétallation en RMN ^{31}P car l'espèce tricoordinée alors obtenue [RhPh(binap)]PF_6 est probablement très instable. Pour l'isoler, Hayashi ajoute par exemple un équivalent de PPh_3 afin de combler le site de coordination vacant.

---

[175] D. Heller, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Heller, J. You, W. Baumann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41,* 777-780.

[176] R. R. Shrock, J. A. Osborn, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2339-2344.

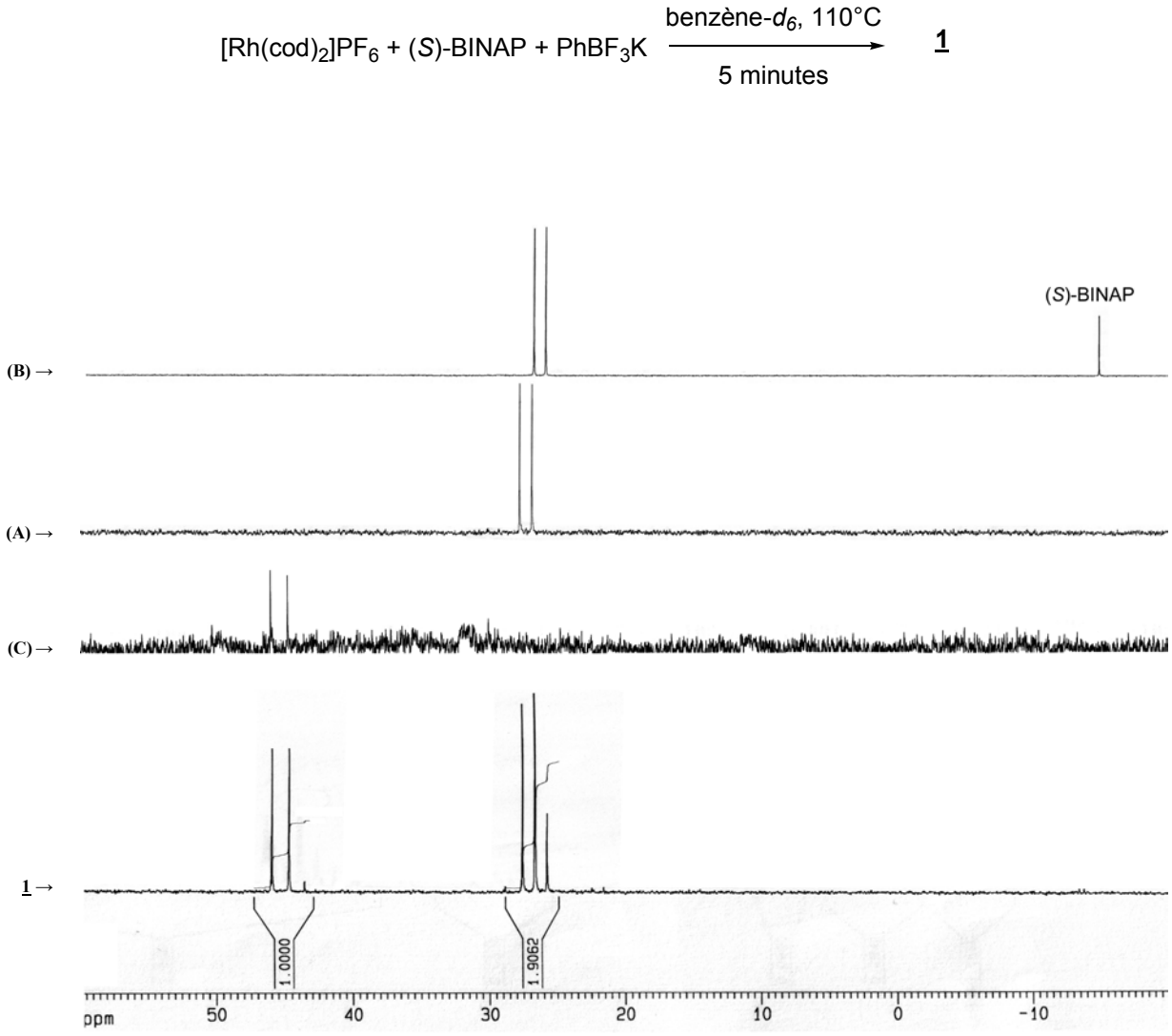
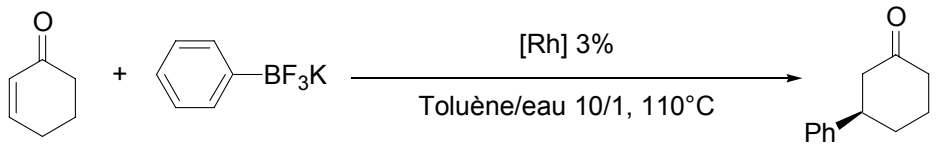


Schéma B-30 RMN ^{31}P des complexes du rhodium(I)

Certains de ces complexes ont ensuite été évalués en addition-1,4. Le complexe de référence formé *in situ* à partir de $[Rh(cod)_2]PF_6$ et de (*S*)-BINAP conduit quantitativement à la formation de la phénylcyclohexanone avec un excès énantiomérique de 98% (entrée 1). Le complexe $[Rh(cod)((S)\text{-binap})]PF_6$ (***A***) induit une énantiosélectivité plus faible (40%, entrée 2), ce qui est particulièrement surprenant puisque ce complexe est directement obtenu à température ambiante par réaction de $[Rh(cod)_2]PF_6$ et de (*S*)-BINAP. Le complexe $[Rh((S)\text{-binap})_2]PF_6$ (***B***) est beaucoup moins actif puisque la réaction n'est quantitative qu'après 4 heures de réaction, mais l'énantiosélectivité n'est pas améliorée (48%). Le complexe $[Rh(\eta_6\text{-toluène})((S)\text{-binap})]PF_6$ (***C***)qui permet d'obtenir une meilleure énantiosélectivité est en revanche beaucoup moins actif que les complexes (***A***) et (***B***). En effet, la phénylcyclohexanone est isolée avec ce système avec 40% de rendement après 24h de réaction.

Tableau 18 Evaluation des complexes en addition-1,4



Entrée	Complexe	Temps	Rdt[a]	e.e.[b]
1	$[Rh(cod)_2]PF_6$ + (*S*)-BINAP (1,1 éq)	1h	98%	97,5%
2	[Rh(cod)((*S*)-binap)]PF_6	1h	95%	40%
3	$[Rh((S)\text{-binap})_2]PF_6$	4h	98%[c]	48%
4	[Rh(η_6-toluène)((*S*)-binap)]PF_6	24h	40%[c]	88%

[a] En produit isolé. [b] Déterminé par HPLC. [c] Préparé *in situ.*

En conclusion, nous n'avons pas isolé le complexe actif permettant de réaliser efficacement l'addition-1,4 avec une bonne énantiosélectivité. Ces résultats sont cependant à prendre avec précaution étant donnée la fragilité des complexes obtenus, qui ont été utilisés sans purification supplémentaire. Des expériences complémentaires devront être menées afin d'approfondir ces résultats.

3. Tentative de rationalisation de l'influence de la température

Comme précédemment indiqué, les excès énantiomériques obtenus à 90°C sont nuls dans cette réaction alors qu'à 110°C, ils peuvent atteindre 98%.

Une justification naturelle, justifiant *a priori* l'absence d'énantiosélectivité, serait de penser qu'un complexe actif du rhodium n'est pas coordiné par la diphosphine chirale. Mais à 100°C, lorsque le ligand est mis en présence de $[Rh(cod)_2]PF_6$ dans le benzène-d_6, le signal correspondant à la phosphine libre (-13,8 ppm) disparaît complètement, ce qui semble infirmer cette hypothèse.

Néanmoins, lors de cette expérience, les signaux correspondant aux complexes [Rh(cod)(binap)]PF_6 et $[Rh(binap)_2]PF_6$ apparaissent en quantités équivalentes. Ce résultat implique forcément que l'échange de ligand n'est pas total et que le complexe $[Rh(cod)_2]PF_6$ demeure présent dans le milieu réactionnel.

Une fois la transmétallation effectuée, deux espèces peuvent être postulées pour le complexe de rhodium intermédiaire dans lequel le BINAP et le cyclooctadiène se chélatent compétitivement sur le métal (Schéma B-31). L'énone doit alors se complexer au rhodium et dans un cas, le complexe [RhPh(énone)(binap)]PF_6 est obtenu intermédiairement et conduit à de bons excès énantiomériques, dans l'autre cas, le complexe [RhPh(énone)(cod)]PF_6 n'induit aucune énantiosélectivité.

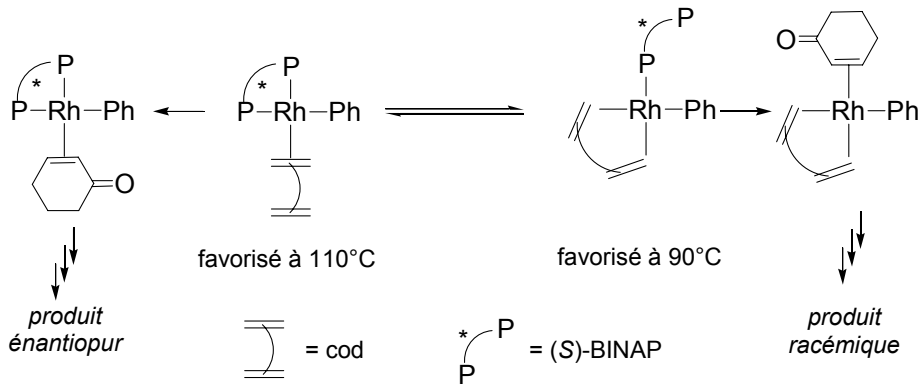
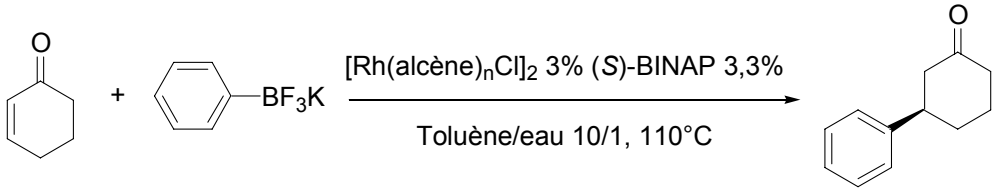


Schéma B-31 Rationalisation de l'effet de température

Ce complexe [RhPh(diène)(énone)] est d'ailleurs postulé comme intermédiaire dans le cycle catalytique lors de l'utilisation d'un diène chiral en addition-1,4 (Partie A II.A.2.c). Dans cette réaction, l'obtention de bons excès énantiomériques à 40°C confirme que le diène reste bien complexé au rhodium.[92] Dans notre cas, il y aurait donc une compétition entre le cyclooctadiène et le BINAP. A 90°C, le diène se chélaterait préférentiellement au rhodium, alors qu'à 110°C, le ligand chiral serait complexé et assurerait de bons excès énantiomériques.

Nous avons donc voulu confirmer cette hypothèse et afin de nous affranchir de la présence d'un diène, le ligand cyclooctadiène a été remplacé dans le complexe précurseur par l'éthylène. Cette alternative pourrait éventuellement nous permettre de diminuer la température de la réaction.

Tableau 19 Activité des catalyseurs $[Rh(oléfine)_nCl]_2$



Entrée	catalyseur	Temps	Rdt[a]	e.e.[b]
1	$[Rh(cod)Cl]_2$	24h	3%	-
2	$[Rh(=)_2Cl]_2$	1h	98%	98,2%

[a] En produit isolé. [b] Déterminé par HPLC.

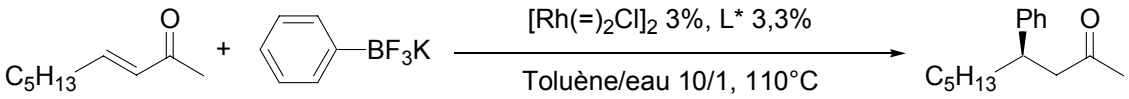
Comme précédemment évoqué (Partie B II.A), le dimère $[Rh(cod)Cl]_2$ ne présente aucune activité catalytique même à 110°C dans un mélange toluène/eau. En revanche, le dimère $[Rh(=)_2Cl]_2$ permet d'isoler la 3-phénylcyclohexanone avec un rendement quantitatif et surtout un excès énantiomérique équivalent à celui observé avec le système $[Rh(cod)_2]PF_6$/BINAP. La même expérience peut être réalisée à 80°C avec une faible conversion (20% en 24h) mais des excès énantiomériques comparables (98%) ce qui confirme

l'hypothèse selon laquelle le cyclooctadiène se chélate au rhodium en compétition avec le BINAP et empêche l'obtention d'une bonne stéréodifférenciation.

Comme lors de l'étude de l'influence du ligand en association avec $[Rh(cod)_2]PF_6$ (Partie B II.D), la réaction a été menée sur la non-3-èn-2-one qui fournit l'adduit avec des excès énantiomériques plus faibles (environ 90%). Ainsi, les différences entre les ligands pourraient être accrues par rapport aux énones cycliques. En utilisant le système $[Rh(=)_2Cl]_2$/BINAP, l'énantiosélectivité observée (93%) est similaire à celle obtenue avec le système précédent (entrée 1).

Du point de vue du ligand, d'autres diphosphanes ont été testés avec ce précurseur mais les excès énantiomériques se sont révélés toujours inférieurs à ceux obtenus avec le BINAP (entrées 2-4). Il ne semble pas cependant que les excès énantiomériques soient corrélés à l'angle dièdre du ligand. Enfin avec le Josiphos, contrairement à ce que nous avions observé avec le complexe $[Rh(cod)_2]PF_6$ (Partie B II.D), les excès énantiomériques obtenus sont très moyens (entrée 5).

Tableau 20 Influence du ligand en addition-1,4 catalysée par $[Rh(=)_2Cl]_2$

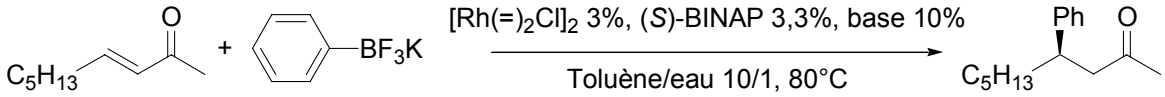


Entrée	Ligand	Temps	Rdt[a]	e.e.[b]
1	(*S*)-BINAP	1h	99%	93%
2	(*S*)-MeO-BIPHEP	1h	98%	87%
3	(*S*)-DIFLUORPHOS	4h	77%	85%
4	(*S*)-SYNPHOS	16h	49%	76%
5	(*R,S*)-JOSIPHOS	16h	44%	37%

[a] En produit isolé. [b] Déterminé par HPLC.

Lorsque la réaction est menée à plus basse température, les excès énantiomériques sont légèrement meilleurs mais la conversion est bien plus faible (Tableau 21, entrée 1). Cependant, l'ajout d'une base inorganique ($KHCO_3$ ou KOH) permet dans ce cas d'obtenir à la fois une bonne conversion (95% et 93% respectivement) et de bons excès énantiomériques (93 et 92%). En revanche, la réaction ne conduit à aucune conversion à plus basse température (50°C ou température ambiante) même en présence de base inorganique.

Tableau 21 Addition-1,4 énantiosélective à plus basse température



Entrée	Ligand	Temps	Rdt[a]	e.e.[b]
1	-	1h	20%	94%
2	$KHCO_3$	1h	95%	93%
3	KOH	16h	93%	92%

[a] En produit isolé. [b] Déterminé par HPLC.

Ces études peuvent nous conduire à proposer un mécanisme pour la réaction d'addition-1,4 de trifluoro(organo)borates de potassium sur des énones. La structure générale du cycle catalytique est identique à celui postulé par Hayashi, et plusieurs éléments peuvent être apportés pour expliquer certains résultats expérimentaux.

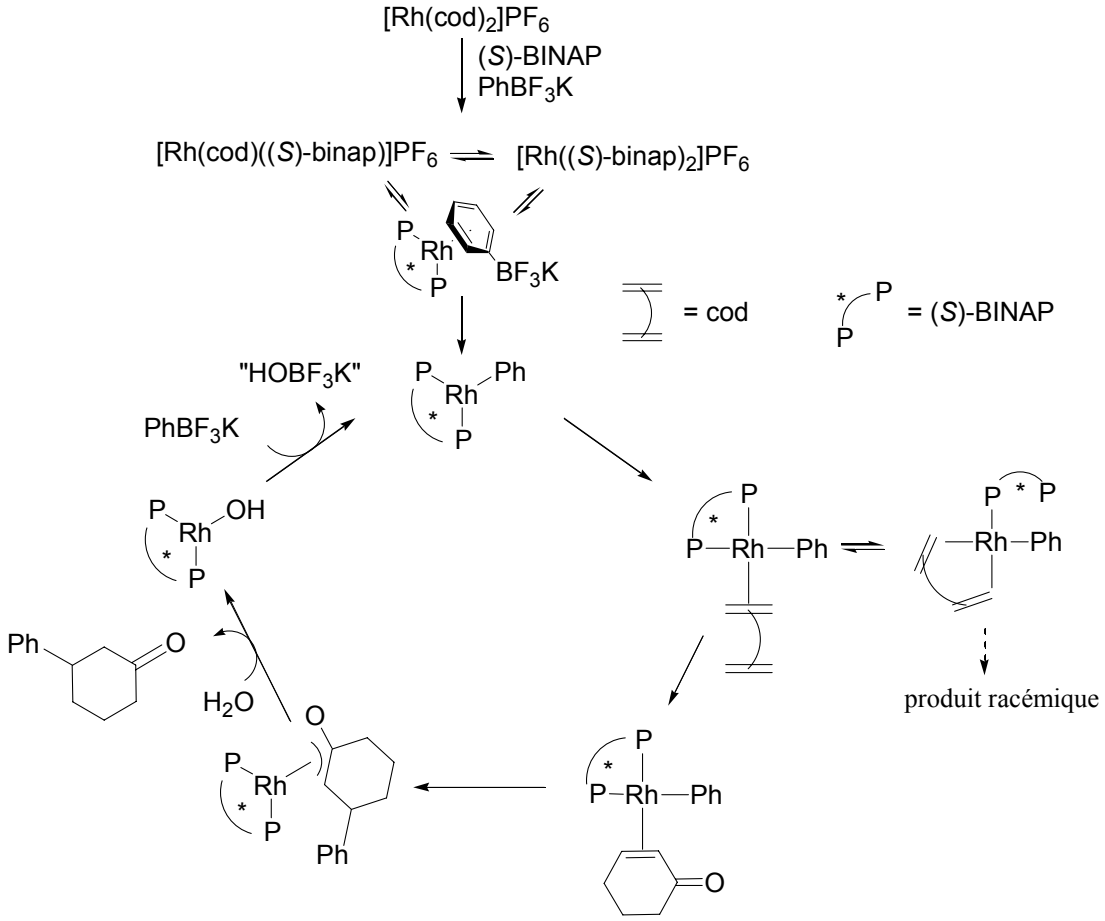


Schéma B-32 Mécanisme proposé pour la réaction d'addition-1,4

B. Etude cinétique de la réaction

1. Profil cinétique

La cinétique de la réaction a été évaluée lors de l'addition de trifluoro(phényl)borate potassium sur le crotonate de méthyle, celui-ci a été choisi car il réagit très rapidement pour conduire au 3-phénylbutenoate de méthyle avec de bons rendements et excès énantiomériques (Tableau 13).

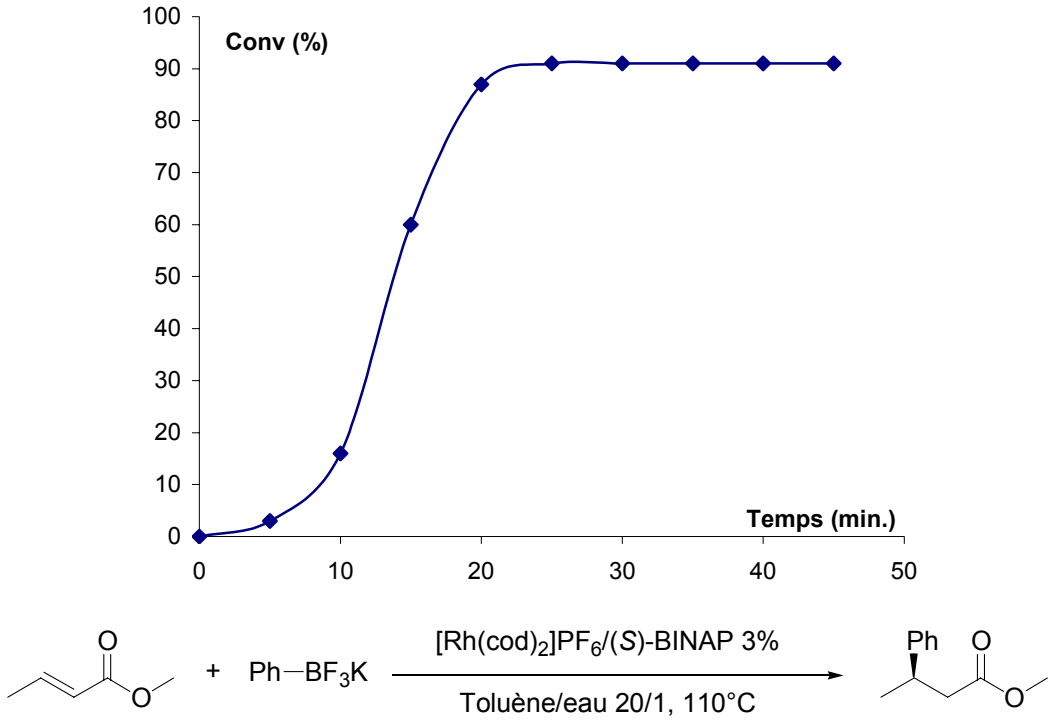


Figure 2 Profil cinétique de l'addition-1,4

Dans tous les cas que nous avons examinés, la réaction présente initialement un temps de latence de dix minutes environ pendant lequel la conversion reste assez faible (moins de 15%). Cette observation confirme l'hypothèse selon laquelle l'espèce catalytique efficace ne se forme qu'après un certains temps de chauffage à 110°C (en favorisant l'échange cyclooctadiène-BINAP par exemple).

Après ce temps initial pendant lequel moins de 15% de conversion sont obtenus après 10 minutes de réaction, le régime stationnaire est atteint avec une vitesse de l'ordre de 7% par minute. La réaction est totale après 20 minutes.

2. Influence des paramètres sur les cinétiques d'addition-1,4

La présence d'eau comme cosolvant de la réaction est un facteur primordial dans l'obtention de bons excès énantiomériques et même de rendements corrects. Nous avons donc voulu savoir qu'elle était l'influence de la quantité d'eau sur la cinétique de ce système. [177] Une

[177] A. Meglio, stage de magistère de l'Ecole Normale Supérieure, **2003**.

diminution de la quantité d'eau permet d'augmenter la vitesse de la réaction (Figure 3). Ceci peut être lié à un ordre négatif par rapport à ce réactif ou à une différence de solubilité des réactifs qui ralentit la réaction.

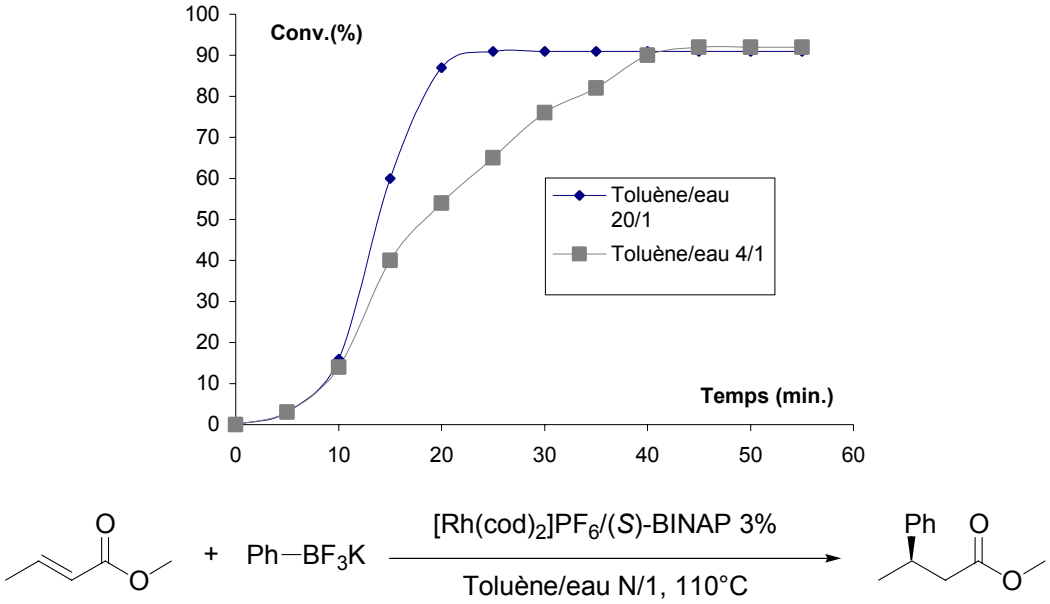


Figure 3 Influence de la quantité d'eau sur la cinétique de la réaction

La vitesse de la réaction en régime stationnaire dans un mélange toluène/eau 20/1 est de 7 % par minute alors qu'elle est de environ 2,5% par minute dans un mélange 4/1. On a donc divisé la vitesse de réaction par 3. La solubilité maximale de l'eau dans le toluène est de 0,15 % en volume à 110°C.[178] Donc, quelle que soit la proportion d'eau introduite au départ dans le milieu (4/1 = 20%; 20/1 = 4,7%), la quantité d'eau effectivement présente dans la phase du catalyseur est identique. Cependant, le trifluoro(phényl)borate de potassium est soluble dans l'eau et la présence de 0,5 mL d'eau pourrait solubiliser préférentiellement le borate de potassium dans la phase aqueuse et donc ralentir légèrement la réaction avec le complexe de rhodium.

3. Influence de la substitution des trifluoroborates - corrélation de Hammett

Afin de déterminer l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique, nous avons examiné l'influence de la substitution du groupement aromatique de l'aryltrifluoroborate de potassium, en étudiant la cinétique de leur addition sur la non-3-én-2one. La relation de Hammett[179] pour des réactions de composés aromatiques peut s'exprimer en terme de constantes d'équilibre ou de constantes de vitesse :

[178] H. Stephen, T. Stephen in *Solubilities of inorganic and organic compounds* Vol. 1. Pergamon Press : Oxford **1963**, 476.

[179] (a) L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96-103. Revue : (b) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

$$\log\left(\frac{K}{K_0}\right) = \sigma\rho$$

$$\log\left(\frac{k}{k_0}\right) = \sigma\rho$$

Équation 1 Relations de Hammett

Il a été remarqué que de nombreuses réactions pouvaient suivre ce type de loi (hydrolyse des benzoates, pKa des acides benzoïques ou des phénols par exemple) et la valeur de la constante de réaction $\rho = 1$ a été choisie pour la réaction d'ionisation des acides benzoïques. A partir de cette référence, les coefficients de Hammett des différents substituants (σ) ainsi que les constantes des diverses réactions ont pu être déterminés.

Différents aryltrifluoroborates de potassium ont été choisis pour leurs propriétés électroniques variées qui induisent des coefficients σ_p régulièrement répartis entre -0.12 et 0.53. Les cinétiques des réactions ont donc été évaluées simultanément pour les quatre composés dans exactement les mêmes conditions expérimentales ($ArBF_3K$, 1 mmol; nonénone, 0,5 mmol; $[Rh(cod)_2]PF_6$ 3%; (*S*)-BINAP 3,3%; toluène, 2 mL; eau, 100 µL, 110°C).

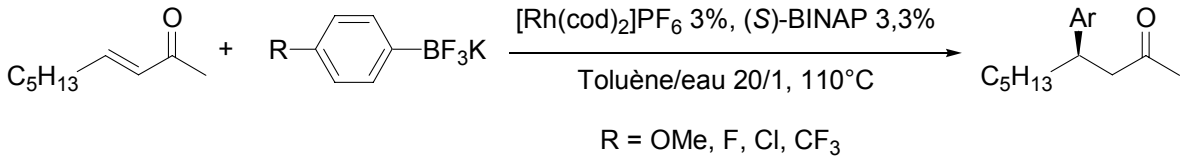
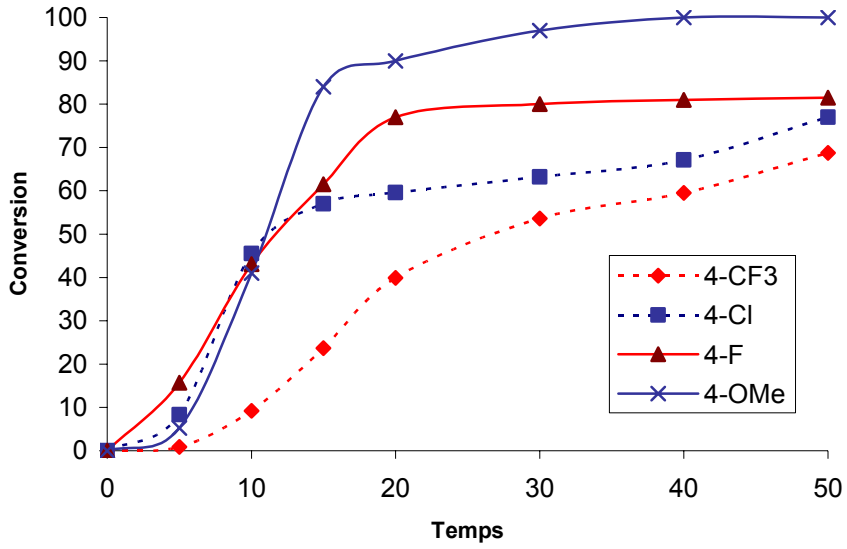


Schéma B-33 Addition-1,4 sur la non-2-én-3-one - corrélation de Hammett

La cinétique de ces réactions se déroule globalement selon le profil décrit au paragraphe 1 avec un temps d'induction de 5 à 10 minutes suivi de la réaction sous régime permanent très rapide (70% de conversion en 10 à 20 minutes).



Entrée	Substituant	σ_p	$k_{stationnaire}$
1	4-OMe	-0,12	7,9 min^{-1}
2	4-F	0,15	5,6 min^{-1}
3	4-Cl	0,24	4,7 min^{-1}
4	4-CF_3	0,53	3,1 min^{-1}

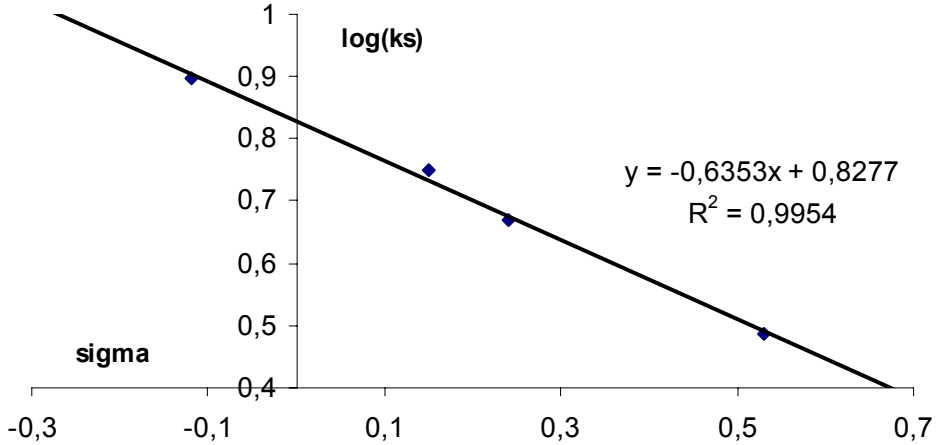


Figure 4 Corrélation de Hammett pour la réaction d'addition-1,4

Afin d'obtenir les valeurs les plus fiables, les vitesses retenues pour le tracé de la courbe sont la moyenne des vitesses mesurées en régime permanent. Ainsi, en traçant $\log(k_s)$ en fonction de σ_P, une droite de pente négative est obtenue ce qui indique que la réaction est favorisée par les groupements électrodonneurs et défavorisée par les groupements électroattracteurs. Ce résultat semble confirmer que l'étape cinétiquement déterminante de la

réaction est la transmétallation du trifluoro(organo)borate de potassium et que cette transmétallation est favorisée par des aromatiques riches en électrons.

4. Comparaison avec les acides boroniques

Il paraît également intéressant de comparer la réactivité des acides boroniques et des trifluoroborates de potassium. En effet, une différence de vitesse de transmétallation de ces organométalliques est souvent avancée pour justifier la plus grande réactivité des sels de bore par rapport aux dérivés du bore trivalent. Dès lors, les cinétiques des réactions d'addition des deux composés ont été étudiées avec le même catalyseur dans les mêmes conditions expérimentales.

La première étude concerne la réaction entre un ester α,β-insaturé, l'octénoate d'éthyle et les deux dérivés du bore que sont le trifluoro(phényl)borate de potassium et l'acide phénylboronique. La réaction a été conduite dans un mélange toluène/eau 20/1, en présence du complexe $[Rh(cod)_2]PF_6$ / (*R*)-BINAP.

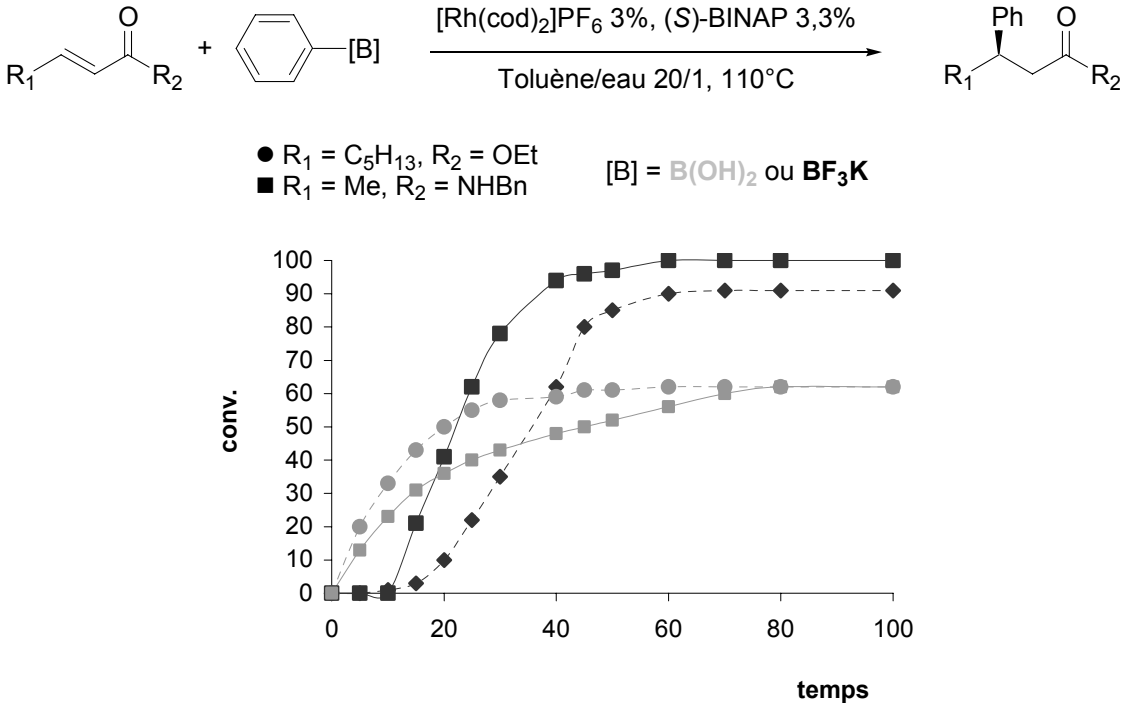


Figure 5 Comparaison de réactivité entre $PhBF_3K$ et $PhB(OH)_2$ - Amides ■ et esters ●

L'acide phénylboronique s'additionne efficacement sur les esters α,β-insaturés dans ces conditions expérimentales. Il apparaît alors que l'addition se fait sans période d'induction mais que la conversion atteint rapidement un maximum de 60%. En revanche, avec le trifluoro(phényl)borate de potassium, même si la réaction conserve un temps de latence de 15 minutes, la conversion est quantitative après une heure de réaction. Dans les deux cas, la vitesse de la réaction en régime stationnaire est quasiment identique.

Afin de vérifier ces observations, la même étude a été menée avec les amides α,β-insaturés et conduit pratiquement aux mêmes conclusions : absence de période d'induction

avec les acides boroniques, conversion maximale de 60% avec l'acide phénylboronique, conversion quantitative sans ajout de base avec le trifluoroborate en 1 heure.

En revanche dans le cas des amides, la vitesse de réaction est bien plus grande avec le trifluoro(phényl)borate de potassium (3% par minute) qu'avec l'acide phénylboronique (0,6% par minute). Ce résultat confirme que le système catalytique $[Rh(cod)_2]PF_6$/BINAP est particulièrement bien adapté aux cétones et amides α,β-insaturés mais un peu moins aux esters α,β-insaturés.

En addition-1,4, les acides boroniques semblent donc réaliser une transmétallation plus rapide sur les complexes de rhodium(I) puisque la réaction démarre dès l'ajout des réactifs (donc à température ambiante). En revanche, ce constat expérimental permet d'expliquer l'inconvénient majeur de l'utilisation des dérivés du bore trivalent puisque l'espèce aryl-rhodium se formant rapidement, elle est réduite très facilement en présence d'eau, ce qui limite généralement les conversions obtenues.

V. Application à la synthèse de petites molécules

L'addition-1,4 énantiosélective permet d'introduire avec une grande sélectivité un centre asymétrique en β d'un groupement carbonyle. Cette réaction est catalysée par un complexe de rhodium et permet d'obtenir les adduits avec de bons rendements à condition que la chaîne introduite soit aromatique ou oléfinique. De plus, les motifs obtenus (double liaison carbone-carbone et groupement carbonyle) peuvent être aisément fonctionalisés consécutivement à la réaction d'addition-1,4. C'est pourquoi nous avons pensé valoriser cette méthode en proposant des voies d'accès originales à des composés d'intérêt biologique.

A. Approche synthétique de l'acide 4-hydroxypipécolique

Tout d'abord, une approche de produits comportant le motif 4-hydroxypipéridine peut comporter comme étape clé, l'addition conjuguée énantiosélective d'alcényltrifluoroborates de potassium sur une pipéridone α,β-insaturée. L'acide 4-hydroxypipécolique constitue un synthon clé de nombreuses synthèses de produits biologiquement actifs.[180] Par exemple, il est utilisé dans la synthèse du Palinavir, inhibiteur de la protéase HIV.[181] Le (-)-SS20846A est une substance naturelle isolée de *Streptomyces sp.* possédant des propriétés anticonvulsives et antibactériennes.[182]

L'acide 4-hydroxypipécolique pourrait être obtenu par réduction asymétrique du céto-acide protégé. Celui-ci pourrait être synthétisé par ozonolyse du dérivé éthylénique lui même provenant de l'addition-1,4 de trifluoro(vinyl)borate de potassium sur la pipéridone

[180] J. T. Romeo, L. A. Swain, A. B. Bleeker, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1615-1617.

[181] P. L. Beaulieu, P. Lavallée, A. Abraham, P. C. Anderson, C. Boucher, Y. Bousquet, J.-S. Duceppe, J. Gillard, V. Gorys, C. Grand-Maître, L. Grenier, Y. Guindon, I. Guse, L. Plamondon, F. Soucy, S. Valois, D. Wernic, C. Yoakim, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3440-3448.

[182] C. Maul, I. Sattler, M. Zerlin, C. Hinze, C. Koch, A. Maier, S. Grabley, R. Thiericke, *J. Antiobiot.* **1999**, *52*, 1124-1127.

α,β-insaturée. En suivant le même schéma rétrosynthétique, le (-)-SS-20846-A pourrait être obtenu par la même séquence d'addition-1,4 suivie d'une réduction de l'adduit de Michael.

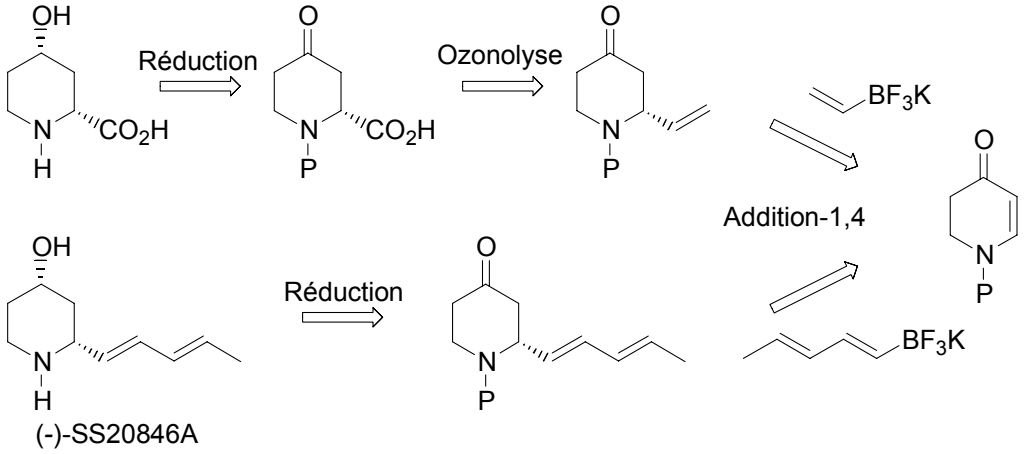


Schéma B-34 Rétrosynthèse envisagée pour l'acide 4-hydroxypipécolique et le *SS*-20846-A

Nous avons envisagé de synthétiser la pipéridone α,β-insaturée à partir de la pipéridone correspondante par déshydrogénation à l'aide du complexe IBX-NMO.[183] Ce réactif[184] permet de réaliser une grande variété de réactions parmi lesquelles la déshydrogénation de cétones possédant deux hydrogènes en α et β du carbonyle.

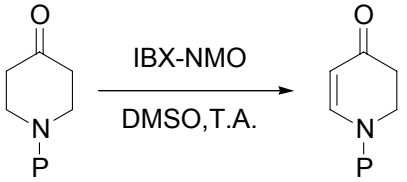


Schéma B-35 Synthèse envisagée de la pipéridone α,β-insaturée

La déshydrogénation de la *N*-benzylpipéridin-4-one conduit, en présence du complexe IBX-NMO formé *in situ* au produit désiré avec un rendement moyen de 54%. Ce faible rendement est dû à la difficulté de purification. En effet, outre la présence de DMSO, la stœchiométrie de l'oxydation impose l'ajout de 2 équivalents d'IBX et de 2 équivalents de NMO ce qui représente 6 grammes de réactif pour 320 mg du produit attendu.

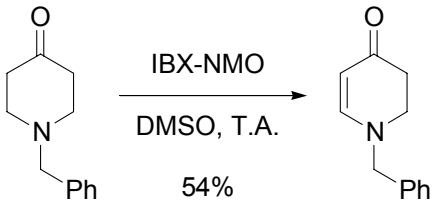


Schéma B-36 Déshydrogénation de la *N*-benzylpipéridin-4-one

[183] (a) K.C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258 (b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002,** *41,* 993-1000 et références citées.

[184] Pour une synthèse efficace de l'IBX, voir : M. Frigerio, M. Sangostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

L'addition du trifluoro(phényl)borate de potassium sur cet accepteur a été testée dans les conditions classiques d'addition-1,4 ($[Rh(cod)_2]PF_6$, (*S*)-BINAP, toluène/eau, 110°C). Malgré les différents essais, aucune conversion n'a pu être observée. Pour expliquer ce phénomène, il est possible d'évoquer une délocalisation du doublet libre de l'azote conduisant au zwitterion. Cette hypothèse est corroborée par la forte polarité du composé (Rf = 0,1 éluant cyclohexane/AcOEt 1/1) comparée à celle du produit de départ (Rf = 0,9 éluant cyclohexane/AcOEt 1/1).

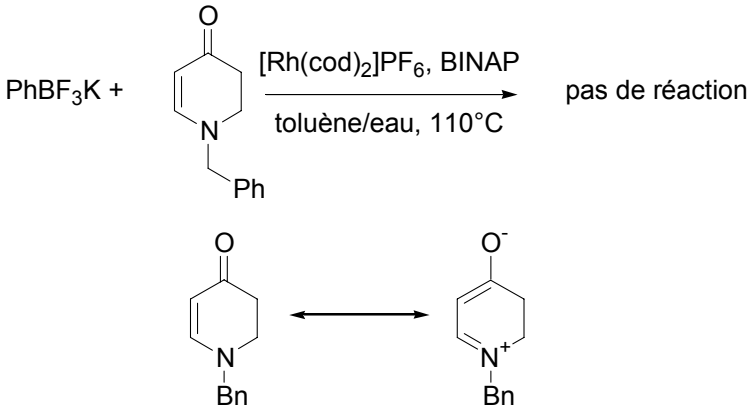


Schéma B-37 Addition-1,4 sur la pipéridone α,β-insaturée

Afin de diminuer l'importance relative de la forme mésomère zwitterionnique de l'accepteur de Michael, il a été envisagé de changer de groupement protecteur. La présence d'une fonction carbonyle permettrait alors de diminuer la délocalisation de ce doublet. Deux pipéridones α,β-insaturées ont été préparées suivant la même méthode de déshydrogénation. L'une est commerciale sous sa forme saturée (*N*-carbéthoxy-pipéridin-4-one), l'autre doit être synthétisée en deux étapes à partir du monohydrate de l'hydrochlorure de pipéridin-4-one.[185]

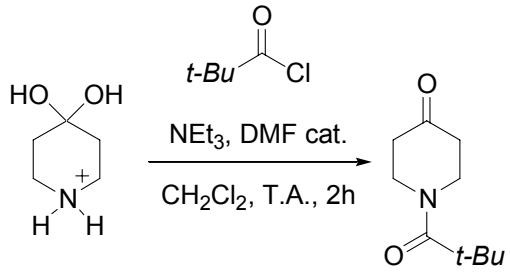
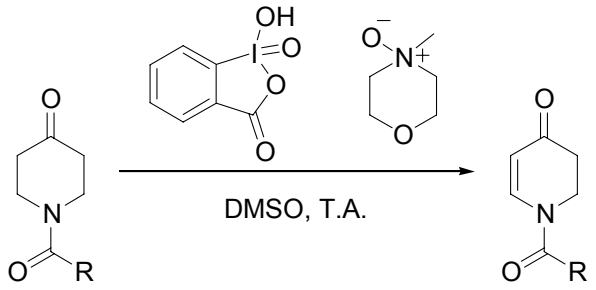


Schéma B-38 Synthèse de la *N-tert*-butylcarbonylpipéridone

Malheureusement, les étapes de déshydrogénation ne sont pas aussi efficaces que précédemment, et il faut ajouter 4 équivalents du complexe IBX-NMO pour obtenir des conversions quantitatives. De surcroît, la présence de nombreux produits de dégradation rend la purification très délicate et les produits sont isolés avec de faibles rendements.

[185] F. Picard, E. Baston, W. Reichert, R. W. Hartmann, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1479-1487.

Tableau 22 Déshydrogénation des pipéridones protégées par un groupement carbonyle



Entrée	R	IBX-NMO	Conv	Rdt
1	t-Bu	2 éq.	43 %	-
2	t-Bu	4 éq.	100 %	30 %
3	OEt	2 éq.	70 %	-
4	OEt	4 éq.	100 %	17 %

Il a tout de même été possible d'isoler les deux composés α,β-insaturés (entrées 2 et 4) afin d'évaluer leur réactivité en addition-1,4.

Le groupement éthoxycarbonyle ne semble pas assez électroattrateur et le trifluoro(phényl)borate ne s'additione pas sur ce composé à 110°C. En revanche, avec la *N*-*tert*-butylcarbonylpipéridin-4-one, l'adduit est isolé avec un faible rendement mais sans aucune induction asymétrique.

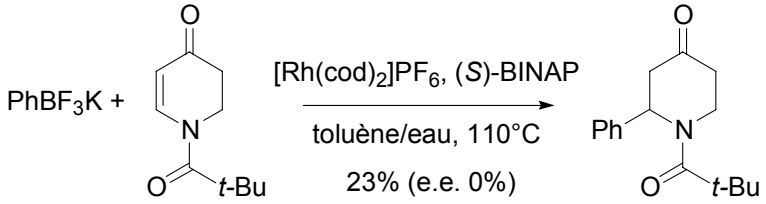


Schéma B-39 Addition-1,4 sur une pipéridone α,β-insaturée

D'autres conditions réactionnelles ont été testées en utilisant le dimère $[Rh(=)_2Cl]_2$, en présence de base ou non, mais ce résultat n'a pas pu être amélioré. Il serait envisageable de modifier encore le groupement protecteur ou d'optimiser le système catalytique pour cette réaction, mais la synthèse de l'acide hydroxypipécolique semble donc assez difficile à réaliser par cette voie synthétique. De plus, compte tenu de la difficulté d'obtention des substrats, une nouvelle voie d'accès aux composés α,β-insaturés devra être développée en parallèle

(formation du sélenoxyde puis oxydation[186] ou oxydation de Tsuji catalysée par un complexe de palladium[187]).

B. Synthèse du (-)-(*R*)-Baclofène

Nous avons envisagé la synthèse d'une autre molécule par addition-1,4, le (-)-(*R*)-Baclofène. Cette molécule (acide γ-amino-β-(4-chlorophényl)-butanoïque) est un agoniste du GABA dont il est dérivé. Chez les mammifères, le GABA est un inhibiteur de la neurotransmission au niveau du système nerveux central et réduit l'effet excitant des benzodiazépines et des barbituriques.[188]

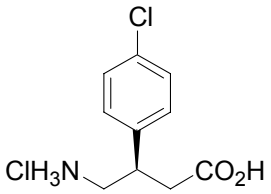


Schéma B-40 *(-)-(R)*-Baclofène

Le Baclofène est prescrit dans le traitement des spasmes musculaires résultant d'un dysfonctionnement de la moelle épinière.[189] Bien que le Baclofène soit commercialisé sous sa forme racémique (Liorésal®, Baclon®), il est prouvé que son activité biologique n'est due qu'à l'énantiomère (*R*)[190] et plusieurs synthèses de celui-ci sont proposées dans la littérature.[191] Parmi les synthèses utilisant une quantité catalytique d'un métal de transition, une voie synthétique utilise comme étape clé une hydrogénation asymétrique d'un β-cétoester qui conduit à un β-hydroxyester chiral avec un excès énantiomérique de 96%. Après fonctionnalisation, le Baclofène est obtenu avec 26% de rendement global sur 6 étapes.[191]

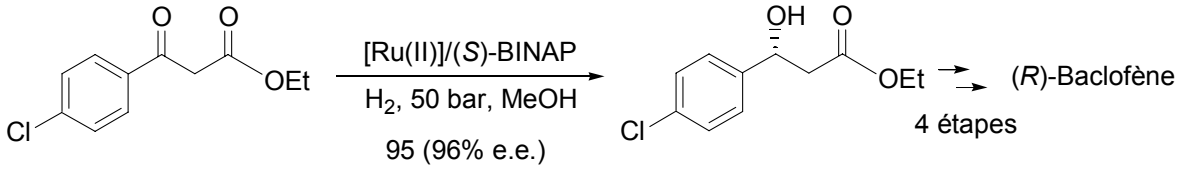


Schéma B-41 Réduction énantiosélective d'un β-cétoester

[186] D. H. Hua, F. Zhang, J. Chen, P. D. Robinson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5084-5087.

[187] (a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5635-5638. (b) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5639-5640. (c) J. Tsuji, K. Takahashi, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4783-4786.

[188] (a) N. G. Bowery, D. R. Hill, A. L. Hudson, A. Doble, N. D. Middemiss, J. Shaw, *Nature* **1980**, *283*, 92-93. (b) A. Mann, T. Boulanger, B. Brandau, F. Durant, G. Evrard, M. Haeulme, E. Desaulles, C.G. Wermuth, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1307-1321.

[189] V. N. Goka, G. Schlewer, J. M. Linget, J. Chambon, C. G. Wermuth, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2547-2561.

[190] H.-R. Olpe, H. Demieville, W. L. Baltzer, W. Koella, P. Wolf, H. L. Hass, *Eur. J. Pharmacol*. **1978**, *52*, 133-137.

[191] V. V. Thakur, D. Nikalje, A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 581-586 et références citées.

Une autre approche consiste en une addition énantiosélective de nitrométhane sur une cétone α,β-insaturée à l'aide d'auxiliaires chiraux dérivés d'alcaloïdes.[192] La γ-nitrocétone optiquement pure conduit après réduction et fonctionnalisation au (-)-(*R*)-Baclofène avec un rendement global de 65% et un excès énantiomérique de 95%.

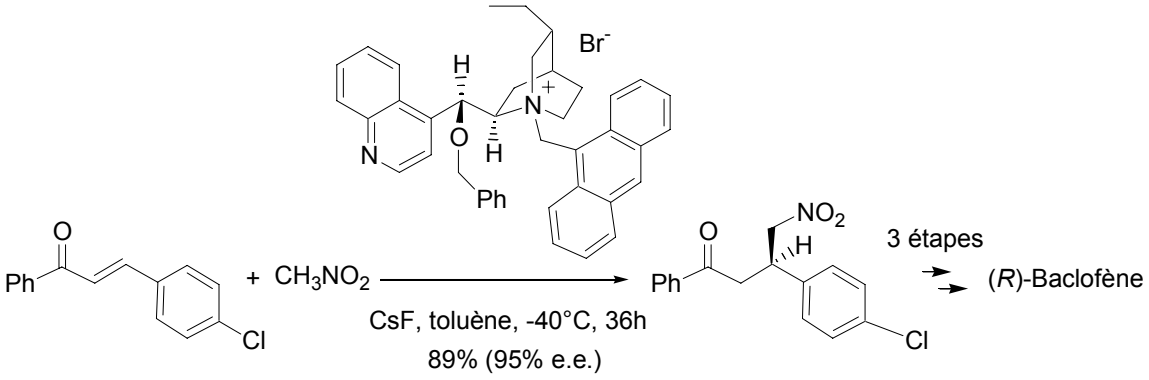


Schéma B-42 Addition de nitrométhane sur une cétone α,β-insaturée

Notre approche rétrosynthétique comporte une addition énantiosélective d'un aryltrifluoroborate de potassium comme étape clé introduisant le centre chiral. Le Baclofène pourrait provenir de l'hydrolyse en milieu acide du lactame obtenu par déprotection de l'amide. Celui-ci pourrait être synthétisé par addition conjuguée du 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium sur un lactame α,β-insaturé.

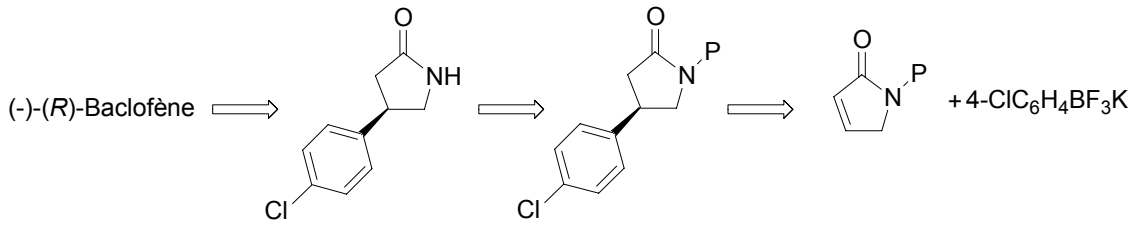


Schéma B-43 Rétrosynthèse envisagée du (-)-(*R*)-Baclofène

1. Addition sur un lactame α,β-insaturé

Afin de sysnthétiser ce lactame, une approche consiste en la déshydrogénation du lactame saturé à l'aide du complexe IBX-NMO comme décrit précédemment.[183] Malheureusement après plusieurs tentatives, en utilisant des pyrolidinones protégées ou non, il ne nous a pas été possible d'obtenir le lactame α,β-insaturé.

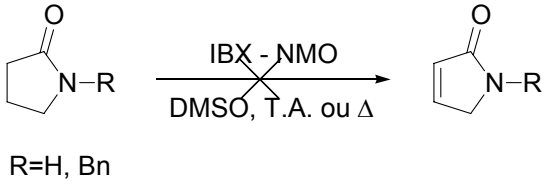


Schéma B-44 Déshydrogénation de pyrolidinones

[192] E. J. Corey, F. Y. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, *26*, 4257-4259.

Nous avons donc tenté une approche décrite par l'équipe de J. Royer[193] par condensation d'une amine primaire sur un dérivé du dimaléaldéhyde protégé sous la forme de diacétal diméthylique.

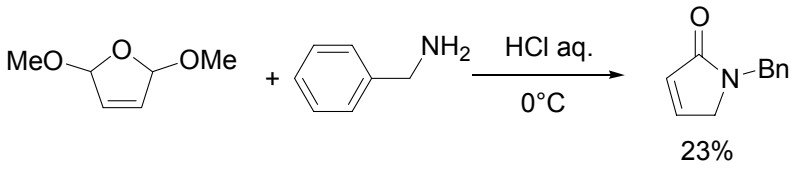
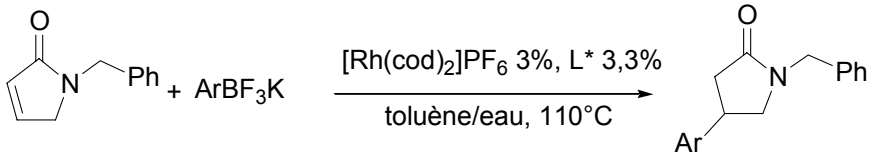


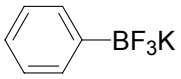
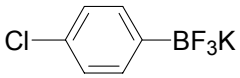
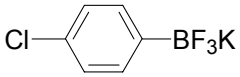
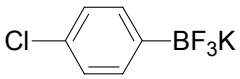
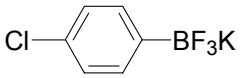
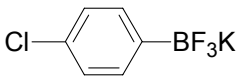
Schéma B-45 Condensation d'une amine primaire sur le dimaléaldéhyde

Cette méthode nous a permis d'obtenir le composé désiré. Cependant même après une optimisation des conditions opératoires (réaction à 0°C, addition très lente du diméthoxyfurane), le produit est isolé sous forme d'un mélange de deux isomères α,β-insaturé et β,γ-insaturé avec un polymère de maléaldéhyde. Après séparation, le lactame α,β-insaturé est obtenu avec un faible rendement (23%) mais en quantité suffisante pour réaliser quelques tests d'addition-1,4.

Avec le système catalytique développé précédemment dans le cas des cétones, esters et amides α,β-insaturés ([Rh(cod)$_2$]PF$_6$/BINAP, toluène/eau), les premiers essais d'addition-1,4 sur ce lactame α,β-insaturé sont assez décevants.

Tableau 23 Addition-1,4 sur un lactame α,β-insaturé



Entrée	$ArBF_3K$	Ligand	Rdt[a]	e.e.[b]
1		(*S*)-BINAP	52%	55%
2		(*R*)-BINAP	35%	42%
3		(*R*)-BINEPINE	55%	3%
4		(*S*)-MeO-BIPHEP	77%	73%
5		(*S*)-SYNPHOS	46%	30%
6		(*S*)-DIFLUORPHOS	43%	80%

[a] En produit isolé. [b] Déterminé par HPLC.

Bien que les rendements soient moyens dans les conditions classiques (entrées 1 et 2), une optimisation a été réalisée directement sur le 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium.

[193] I. Baussane, C. Travers, J. Royer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 797-804.

Les excès énantiomériques obtenus avec le BINAP[154] sont relativement modeste (42%, entrée 2). Avec le MeO-BIPHEP,[155] le rendement est correct (77%, entrée 4) mais l'excès énantiomérique reste moyen (73%). Le ligand DIFLUORPHOS®[164] permet d'isoler l'adduit de Michael avec un excès énantiomérique de 80% mais le rendement est, dans ce cas, beaucoup plus faible qu'avec les autres ligands (43%, entrée 6).

Ces résultats peu probants nous ont encouragés, vu la difficulté d'obtention des lactames et de réalisation de l'addition-1,4, à nous tourner vers une autre voie d'approche pour la synthèse du Baclofène.

2. Approche par addition sur un accepteur de Michael linéaire

Même si lors de la mise au point du système catalytique le niveau d'énantiosélectivité obtenu est plus faible avec les accepteurs de Michael linéaires qu'avec les composés cycliques, la difficulté de réaliser une addition-1,4 sur une lactone ou un lactame à cinq chaînons, nous a conduit à envisager l'addition sur un dérivé α,β-insaturé carbonylé linéaire. La fonction ester a été choisie comme précurseur de l'acide carboxylique, et la fonction amine protégée par un groupement clivable en milieu acide.

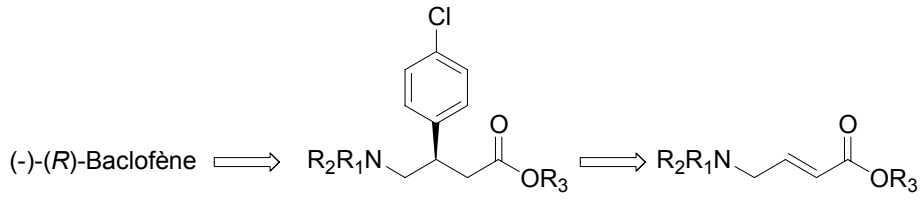


Schéma B-46 Rétrosynthèse alternative du (-)-(*R*)-Baclofène

L'obtention de l'oléfine peut être facilement réalisée en une étape par une addition-1,5 de l'amine sur le butynoate, catalysée par la triphénylphosphine. Cette réaction, décrite par Trost,[194] permet de synthétiser élégamment l'ester α,β-insaturé sous forme d'un mélange de deux isomères *Z/E* (rapport 1/9) avec un excellent rendement (R = Me, 96%; R = *i*-Pr, 88%).

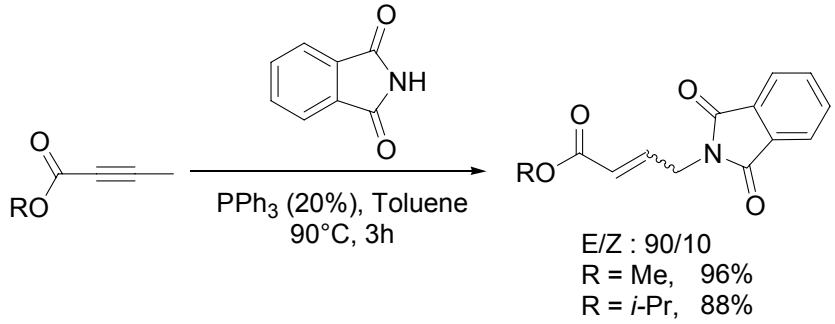


Schéma B-47 Addition-1,5 du phtalimide sur le butynoate

Après purification, l'isomère (*E*) majoritaire peut être engagé dans une réaction d'addition-1,4. Ici, le système mis au point précédemment permet d'obtenir d'excellents rendements. Le 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium s'additionne efficacement sur

[194] B. M. Trost, G. Dake, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5670-5671.

l'ester α,β-insaturé en présence du complexe formé *in situ* à partir de $[Rh(cod)_2]PF_6$ et de (*S*)-BINAP, pour conduire au reflux d'un mélange toluène/eau à l'adduit de Michael avec un rendement quantitatif et un bon excès énantiomérique (R = Me 87%, R = *i*-Pr 88%). Dans ce cas précis, l'utilisation d'un ester isopropylique ne conduit qu'à une faible différence d'excès énantiomérique.

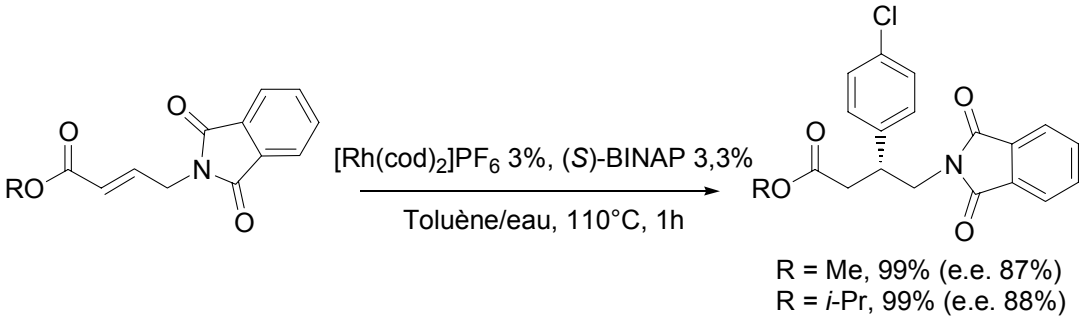


Schéma B-48 Addition du 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium sur l'ester α,β-insaturé

Disposant de l'oléfine de stéréochimie (*Z*), l'influence de la stéréochimie de la double liaison a été évaluée en addition-1,4. Le rendement de la réaction d'addition est toujours bon (85%) et avec la même configuration de ligand, l'autre énantiomère est obtenu avec un excès énantiomérique moins élevé (40%). Cela peut s'expliquer de deux manières : soit par une moins bonne stéréodifférenciation des deux faces de l'oléfines, soit par une isomérisation de la double liaison dans le milieu réactionnel. La première hypothèse semble moins probable puisque Hayashi obtient des excès énantiomériques comparables lors de l'addition sur un phosphonate α,β-insaturé (*Z*) ou (*E*).[81] En revanche, il est possible que l'oléfine (*Z*) thermodynamiquement moins stable s'isomérise à 110°C en présence d'une trace d'acide ou de base.

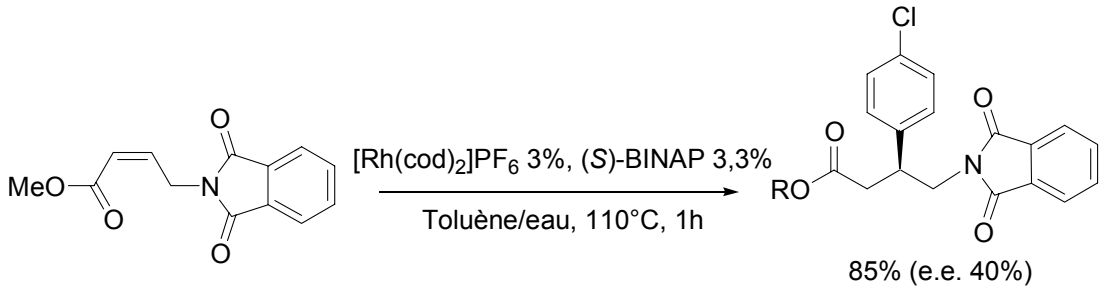


Schéma B-49 Addition-1,4 sur un ester α,β-insaturé de stéréochimie (*Z*)

L'hydrolyse des deux groupements protecteurs en milieu acide fournit le (-)-(*R*)-Baclofène avec un rendement quantitatif.

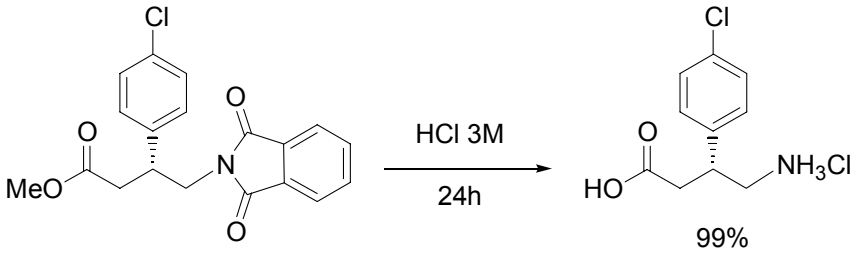


Schéma B-50 Obtention du (-)-(*R*)-Baclofène

Nous avons pu synthétiser le (-)-(*R*)-Baclofène par une voie directe avec un rendement de 84% sur 3 étapes et un excès énantiomérique de 88%.

Durant notre étude, la même approche synthétique a été publiée avec comme étape clé l'addition énantiosélective d'acide 4-chlorophénylboronique sur le dérivé *N*-protégé par un groupement benzyloxycarbonyle.[195] L'addition de l'acide boronique est cependant moins efficace (rendement 59%, e.e. 80%). Le rendement global est de 45% sur 5 étapes et le produit est obtenu avec 87% d'excès énantiomérique.

C. Approche synthètique du (-)-Rolipram

Suivant le même schéma synthétique, nous pouvons proposer une approche synthétique du (-)-Rolipram. Ce composé synthétique est un inhibiteur sélectif de la PDE IV[196] (une phosphodiesterase spécificique de l'AMP cyclique) et est actuellement en phase II d'essais cliniques dans le traitement des scléroses multiples ainsi que pour son activité antidépressive.[197]

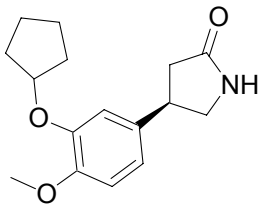


Schéma B-51 (-)-(*R*)-Rolipram

Très peu de synthèses asymétriques de ce produit étaient proposées au début de notre étude. La première repose sur un dédoublement par un auxiliaire chiral utilisé en quantité stœchiométrique pour séparer deux β-aryl-γ-nitro-esters énantiomères (Schéma B-52).[198] L'emploi d'un complexe chiral du nickel en quantité catalytique permet d'obtenir un produit analogue avec 94% d'excès énantiomérique.[199]

---

[195] O. Meyer, J. M. Becht, G. Helmchen, *Synlett* **2003**, *10*, 1539-1541.

[196] A. Diaz, J. G. Siro, J. L. Garcià-Navio, J. J. Alvarez-Builla, *Synthesis* **1997**, 559-563.

[197] M. Nibuya, E. J. Nestler, R. S. Duman, *J. Neurosci.* **1996**, *16*, 2365-2372.

[198] J. Demnitz, L. L. Vecchia, E. Bacher, T. H. Keller, T. Müller, F. Schürch, H. P. Weber, E. Pombo-Villar, *Molecules* **1998**, 3, 107-119.

[199] K. Itoh, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394-13395.

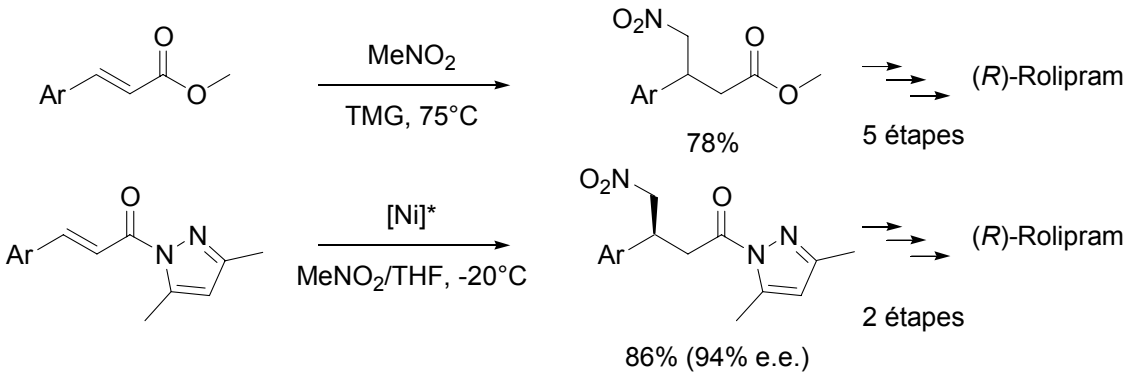


Schéma B-52 Addition de nitrométhane sur des dérivés de l'acide cinnamique

Les autres synthèses sont basées sur des additions-1,4 diastéréosélectives de cuprates,[200] ou énantiosélectives de dérivés 1,3-dicarbonylés[201]. Enfin, le produit peut aussi être obtenu par cycloaddition [3+2] diastéréosélective entre un carbène de Fisher chiral et un ylure d'azométhine.[202]

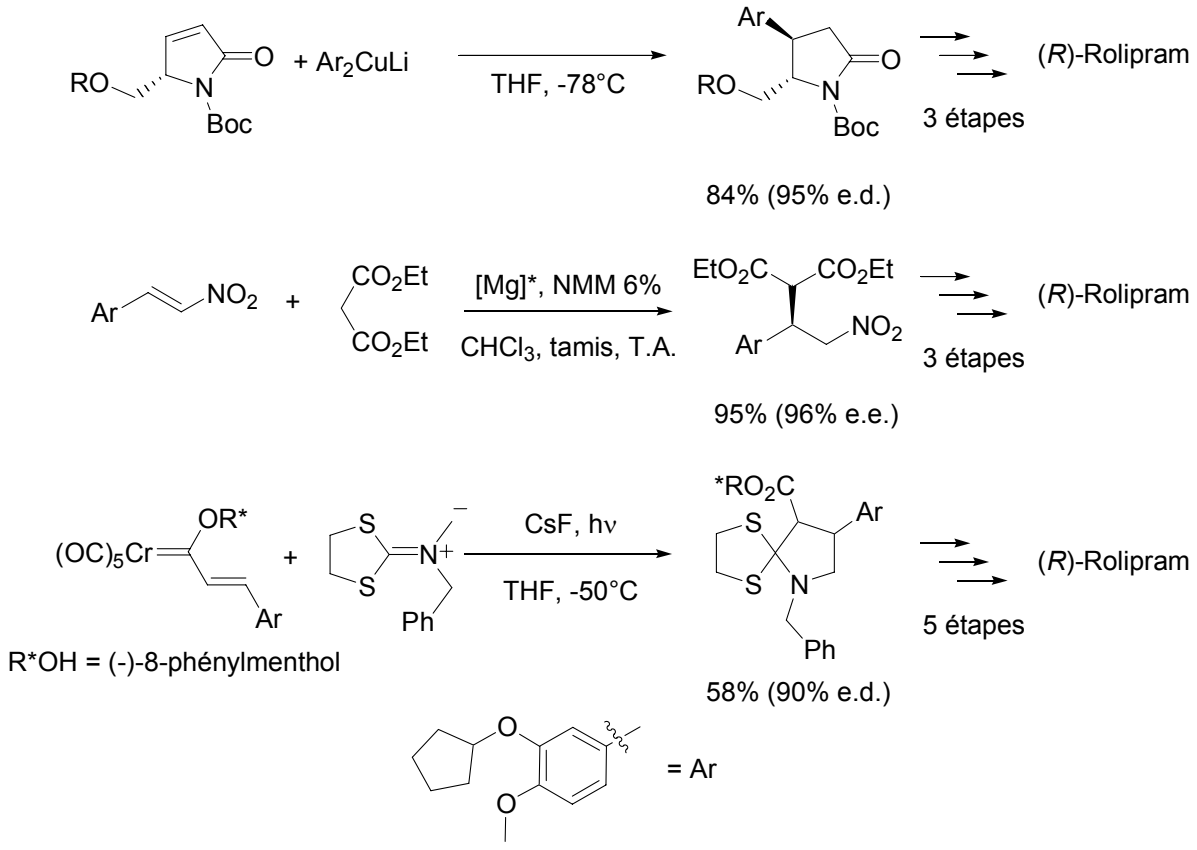


Schéma B-53 Etape-clé dans la synthèse du Rolipram

[200] A. Diaz, J. G. Siro, J. L. Garcià-Navío, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *Synthesis* **1997**, 559-562.

[201] D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097-13105.

[202] J. Barluenga, M. A. Fernandez-Rodriguez, E. Aguilar, F. Fernandez-Mari, A. Salinas, B. Olano, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3533-3544.

La réaction d'addition-1,4 se prête donc bien à la synthèse de ce composé et pour notre part, nous proposons une rétrosynthèse dont l'étape clé est une addition-1,4 énantiosélective d'un aryltrifluoroborate de potassium sur un lactame α,β-insaturé ou un ester α,β-insaturé.

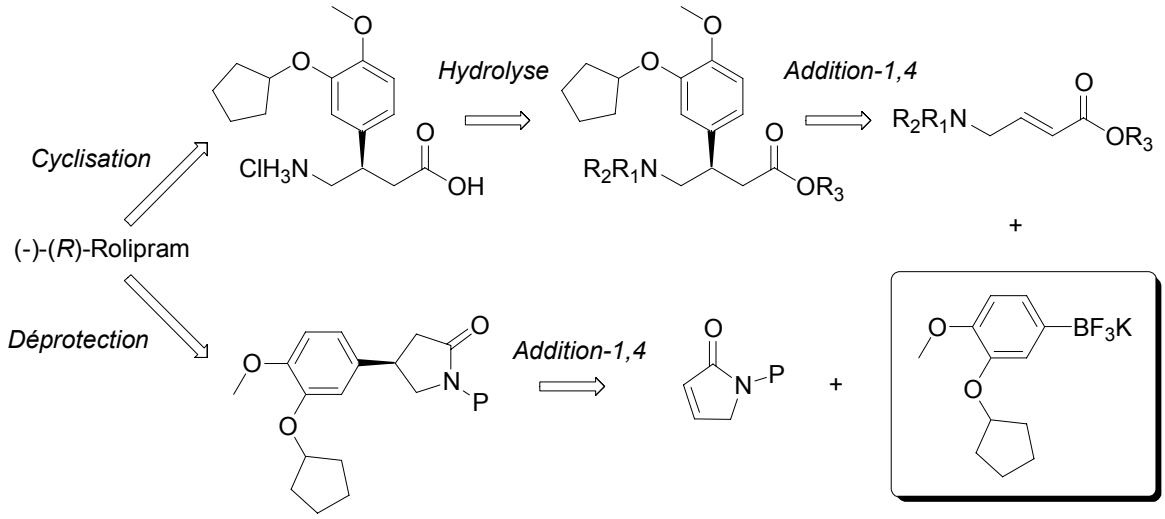


Schéma B-54 Rétrosynthèses du Rolipram

La première étape, quelle que soit la voie adoptée, est la synthèse de l'aryltrifluoroborate de potassium. Il peut être obtenu à partir du guaiacol en 5 étapes. La protection par un groupement benzoate est nécessaire pour la régiosélectivité de la réaction de bromation.[200] La saponification et *O*-alkylation *in situ* est décrite mais aucune conversion n'a été observée dans ces conditions. Il a donc été nécessaire de saponifier par une solution de potasse au reflux de l'éthanol pour obtenir le phénol avec 78% de rendement. L'alkylation à l'aide de bromure de cyclopentyle en présence de carbonate de potassium au reflux de l'acétone fournit alors le dérivé bromé attendu avec un rendement de 73%.

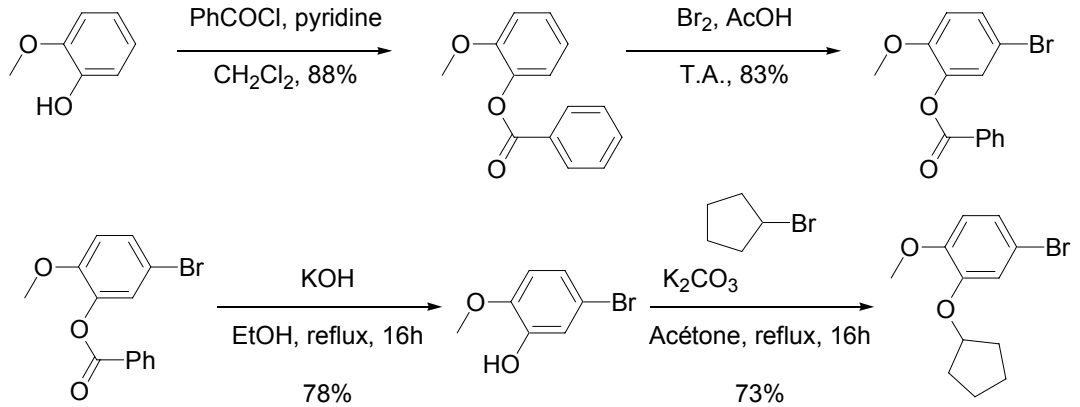


Schéma B-55 Synthèse du 3-cyclopentyloxy-4-méthoxybromobenzène

Le seul essai d'obtention du trifluoro(organo)borate de potassium est peu concluant, car malgré l'ajout de 1,6 équivalent de *n*-butyllithium, l'échange halogène-métal n'est pas total à -78°C (suivi par CPG). En effet, après boration à -60°C et hydrolyse par une solution aqueuse de KHF_2, le composé attendu n'est isolé qu'avec 22% de rendement en mélange avec 10% de *n*-butyltrifluoroborate de potassium. La manipulation devra donc être relancée afin de

confirmer (ou infirmer) ce résultat ou d'autres conditions devront donc être trouvées pour la synthèse de ce sel de bore (synthèse du Grignard).

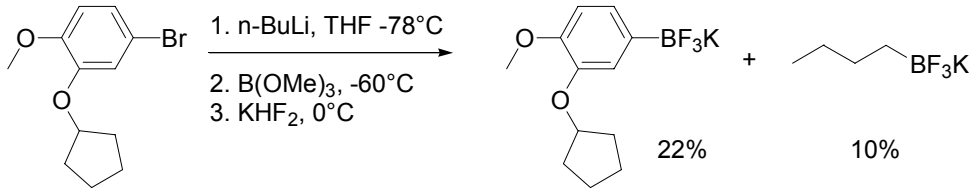


Schéma B-56 Synthèse de l'aryltrifluoroborate de potassium

VI. Conclusion

Une méthode efficace d'addition-1,4 d'organotrifluoroborates de potassium sur de nombreux accepteurs de Michael a été développée. Cette réaction énantiosélective, catalysée par un complexe chiral de rhodium, fournit les adduits avec des rendements quasi-quantitatifs et de très bons excès énantiomériques atteignant 98%. La réactivité des trifluoro(organo)borates de potassium permet d'obtenir de bonnes conversions avec l'emploi d'un faible excès d'organométallique et évite l'utilisation systématique d'une base dans ce type de réaction. Cette méthode permet en particulier l'introduction d'un groupement vinyle avec une très bonne stéréosélectivité et propose une alternative à l'utilisation d'acide vinylboronique très instable ou de vinyltributylétain. Actuellement, cette méthode a permis une nouvelle approche directe de la synthèse de petites molécules et peut constituer l'étape clé dans la synthèse de nombreux produits d'intérêt biologique. Le mécanisme de cette addition ainsi que l'étude du profil réactionnel par DFT est encore à poursuivre malgré les différentes caractéristiques mises en évidence aucours de ce travail.

Partie C

ARYLATION DE DOUBLES LIAISONS CARBONE-HÉTÉROATOME

I. Rappels Bibliographiques

Nous venons de voir que les trifluoro(organo)borates de potassium s'additionnent efficacement sur divers accepteurs de Michael en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de rhodium. Ceux-ci réalisent donc une transmétallation sur les complexes du rhodium. Nous avons alors envisagé de faire réagir cette espèce organo-rhodium générée avec d'autres électrophiles comme les aldéhydes. Après hydrolyse de l'alcoolate de rhodium formé, celui-ci devrait fournir l'alcool résultant de l'addition-1,2.

La synthèse d'alcools ou d'amines chiraux est depuis longtemps un enjeu important en chimie organique. Ces composés sont la plupart du temps obtenus par réduction énantiosélective des cétones ou imines correspondantes en utilisant un hydrure (oxazoborolidine de Corey)[203] ou par hydrogénation asymétrique (catalyse par des complexes chiraux du rhodium, du ruthénium ou de l'iridium).[204] Cependant, afin de limiter le nombre d'étapes conduisant à ces composés, de nombreux groupes ont tenté de réaliser des additions énantiosélectives d'organométalliques sur des aldéhydes ou des imines.

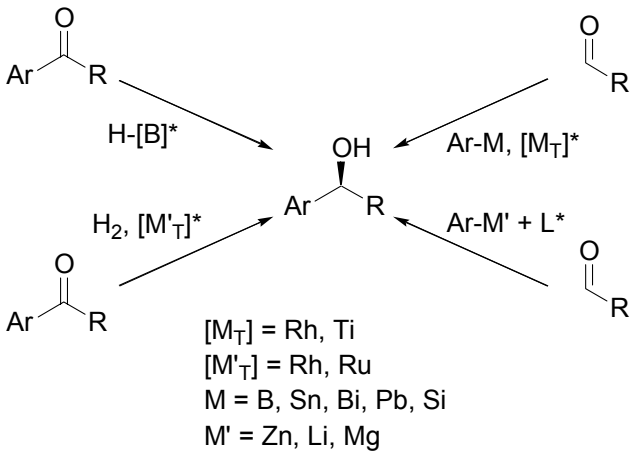


Schéma C-1 Méthodes d'accès aux alcools énantiopurs

La grande réactivité des aldéhydes et des aldimines est à l'origine des nombreux problèmes de cette réaction. En effet, l'utilisation d'organométalliques réactifs (Li, Mg) présente deux inconvénients : la réaction d'addition peut se réaliser de manière racémique en compétition avec la réaction énantiosélective et la diversité des substituants compatibles est plus faible qu'avec des organométalliques peu réactifs. Deux approches sont donc apparues dans le but d'obtenir ces alcools et amines avec de bons excès énantiomériques :

- La catalyse organique permet d'utiliser des organométalliques tels que les lithiens, magnésiens ou zinciques.

- La catalyse par des métaux de transition en association avec des organométalliques peu nucléophiles tels que les dérivés du bore, du silicium, de l'étain ou du plomb.

---

[203] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998,** *37,*1986-2012.
[204] T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659-662.

Etant donné la grande quantité de publications rapportant l'utilisation de ligands organiques chiraux,[205] nous limiterons les rappels aux réactions d'arylations énantiosélectives conduisant, pour la plupart, à l'obtention de diarylméthanols avec de bons excès énantiomériques. Ces rappels porteront ensuite sur les réactions d'addition-1,2 catalysées par des complexes de rhodium avec, dans certains cas, l'obtention d'alcools chiraux.

A. Arylation-1,2 catalytique énantiosélective

1. Réaction organocatalysée

L'utilisation de ligands oxygénés ou aminés permet d'accélérer la réaction d'addition d'organométalliques peu réactifs tels que les organozinciques sur un aldéhyde. En effet, en augmentant la densité électronique du zinc, la liaison carbone-zinc est polarisée plus fortement et la réaction d'addition s'en trouve accélérée. De plus, l'emploi de ligands chiraux permet alors d'obtenir intermédiairement une espèce organométallique chirale induisant une stéréodifférenciation faciale de l'aldéhyde. Cette propriété a été utilisée pour la première fois en 1984 par Ogumi et Oi qui ont obtenu des énantiosélectivités modestes (49%) lors de l'addition de diéthylzinc sur un aldéhyde en présence d'une quantité catalytique de (*S*)-leucinol.[206] L'utilisation de ces aminoalcools a ensuite été popularisée par Noyori en 1986 qui a montré que le (-)-DAIB ((-)-3-exo-diméthylaminoisobornéol) permettait d'augmenter les excès énantiomériques jusqu'à 95%.[207]

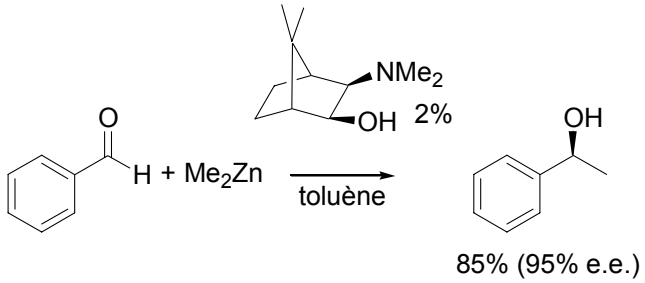


Schéma C-2 Utilisation de (-)-DAIB en addition-1,2

L'emploi de diphénylzinc s'est alors révélé être une bonne solution pour réaliser des arylations énantiosélectives et de nombreux groupes ont proposé (comme en addition-1,4 catalysée par les complexes du cuivre) des structures originales de ligands permettant d'obtenir de bonnes stéréosélectivités. A titre de comparaison, les excès énantiomériques indiqués sont relatifs à l'addition de diphénylzinc sur le 4-chlorobenzaldéhyde (Schéma C-3).[152,208]

---

[205] Revue sur les additions catalytiques d'organozinciques sur les dérivés carbonylés : L. Pu, H.-G. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101,* 757-824.

[206] N. Ogumi, S. Oi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823-2824.

[207] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.

[208] (a) P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444-445. (b) M. Fontes, X. Verdaguer, L. Solà, M. A. Pericas, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532-2540. (c) C. Bolm, M. Muñiz, *Chem. Commun.* **1999**, 1295-1296. (d) D.-H. Ko, K. H. Kim, D.-C. Ha, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759-3762.

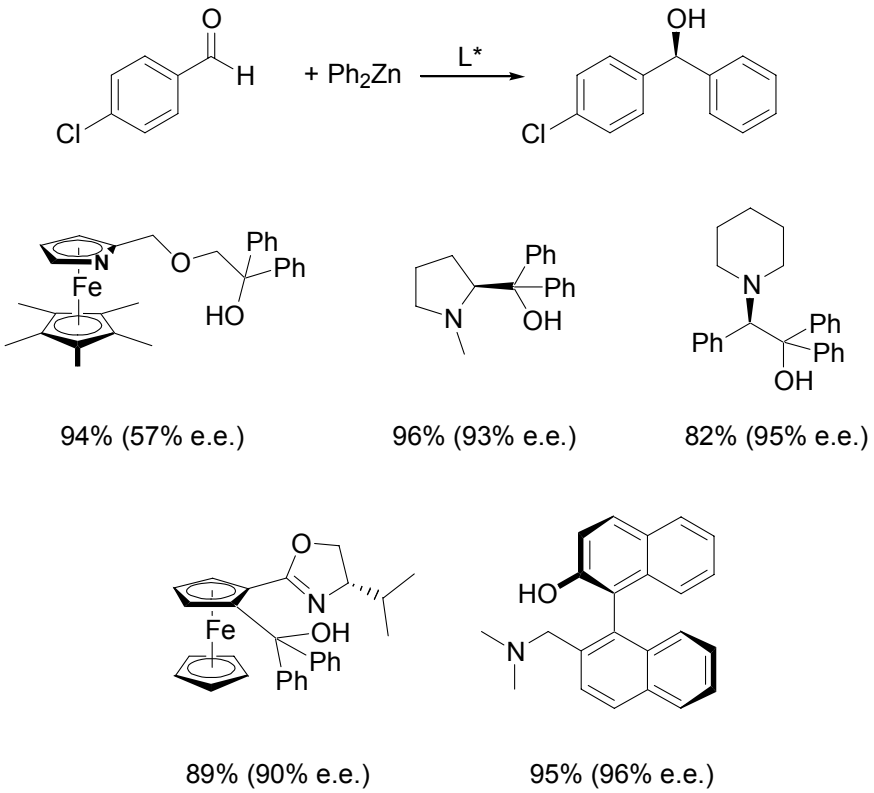


Schéma C-3 Addition énantiosélective de diphénylzinc sur le 4-chlorobenzaldéhyde

Les aminoalcools se révèlent être des ligands particulièrement efficaces pour cette réaction (à motif azaferrocène,[208a] ferrocène,[208d] biaryle,[208e] ou dérivé de la proline[208b] et de l'éphédrine[208c]). Malheureusement, l'utilisation de diphénylzinc pur conduit dans la plupart des cas à de faibles excès énantiomériques.[209] En revanche lorsque qu'un zincique fraîchement préparé par transmétallation du bromure de phénylmagnésium sur le dibromure de zinc est employé, les sels présents dans la solution ralentissent alors la réaction spontanée (non stéréosélective) d'addition du zincique sur l'aldéhyde.[209] Cette solution n'étant pas optimale, de nombreux groupes ont tenté de trouver une alternative à cet artifice de préparation, et l'utilisation conjointe de diéthylzinc (Et_2Zn) et de diphénylzinc (Ph_2Zn) s'est révélée particulièrement fructueuse.[209] En effet, la formation *in situ* d'une espèce mixte éthylphénylzinc (EtZnPh) plus réactive (effets stériques et électroniques) conduit à l'obtention de meilleurs excès énantiomériques, même à plus haute température.

Les mêmes types de ligands ont été utilisés avec succès dans cette réaction d'addition-1,2 (motif ferrocène,[210] rhénocène[211] ou encore dérivé du Binol[212]). Le meilleur rapport

[209] C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, N. Hermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001,** *40,* 3284-3308.

[210] (a) C. Bolm, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39,* 3465-3467. (b) C. Bolm, M. Kesselgruber, A. Grenz, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, *New. J. Chem.* **2001**, *25*, 13-15. (c) C. Bolm, N. Hermanns, M. Kesselgruber, J. P. Hildebrand, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 157-161.

[211] C. Bolm, M. Kesselgruber, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40,* 1488-1490.

[212] (a) W.-S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222-4223. (b) W.-S. Huang, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145-149.

Et_2Zn/Ph_2Zn est de 2/1[210] et grâce à cette méthode, 0,65 équivalent de Ph_2Zn suffit à l'obtention d'une conversion totale. En d'autres termes, les deux groupements aryles du même organozincique peuvent être transférés.

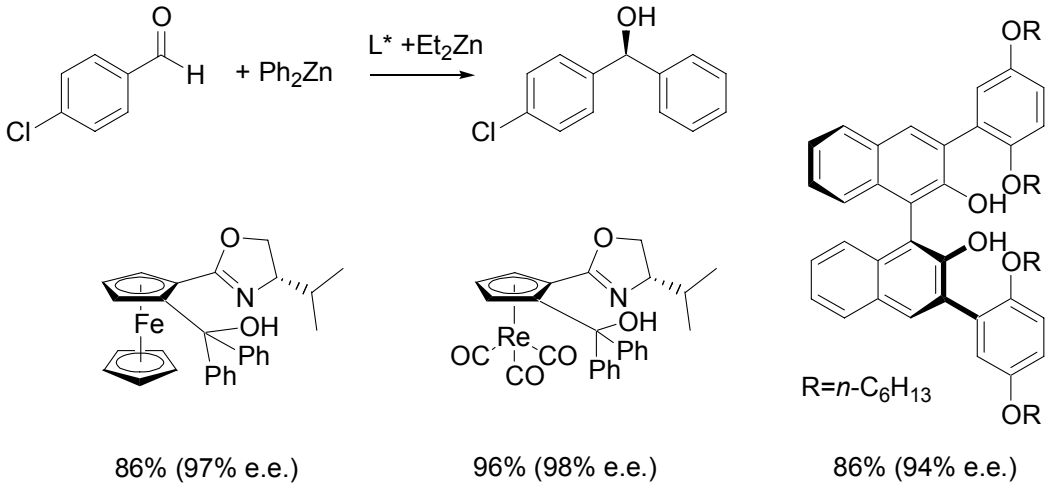


Schéma C-4 Addition de diphénylzinc en présence de diéthylzinc

Une solution élégante évitant la manipulation d'organométalliques difficiles à préparer ou trop réactifs, a été proposée par Bolm[213] qui utilise les esters d'acides arylboroniques comme réactifs d'arylation. Suite à une transmétallation sur le diéthylzinc, en présence de 10% d'un ligand oxazoline-alcool à motif ferrocène chiral, les diarylméthanols sont obtenus avec des rendements quasi quantitatifs et de très bons excès énantiomériques.[213]

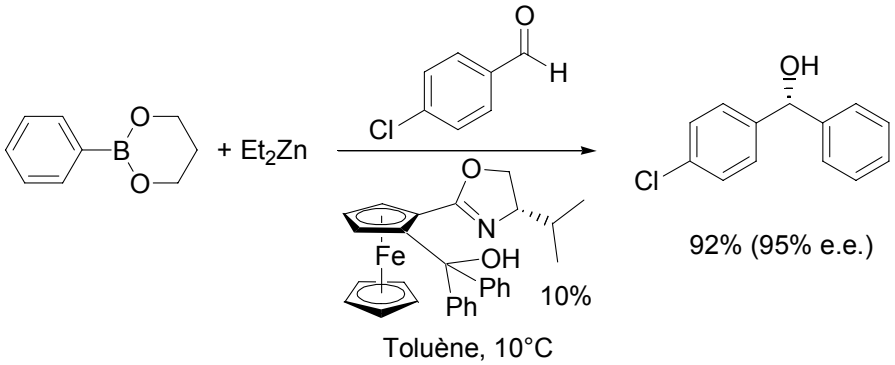


Schéma C-5 Utilisation d'esters boroniques en addition-1,2 asymétrique

Dans les réactions décrites précédemment, seuls les aldéhydes ont fait l'objet d'études importantes; pourtant il est envisageable de réaliser des additions-1,2 avec des aldimines. Ces substrats ont été utilisés dans les additions de dialkylzincs[214] mais malgré l'intérêt synthétique

[213] C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850-14851.

[214] (a) K. Tomioka, I, Inoue, M. Shindo, K. Koya, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6681-6684 Revue: (b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094. Réactions organocatalysées : (c) S. Dahmen, S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940-5941. Réactions catalysées par des complexes du cuivre : (d) A. A. Boezio, J. Pytkowicz, A. Coté, A. B. Charrette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260-14261. (e) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639. (f) H. Fujihara, K. Nagai, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056. (g) C.-J. Wang, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229-6237. Réactions catalysées par des complexes du zirconium : (h) J. N. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.*

de cette réaction, peu de travaux ont été publiés sur le sujet depuis la méthode initiale de Tomioka.[214a] Dans cette réaction, les organozinciques sont généralement peu réactifs. En revanche, l'utilisation d'aryllithiens conduit en présence de 20% d'un ligand chiral (diamine) à l'obtention de diarylméthanamines avec des excès énantiomériques corrects (55-68%). Dans cette réaction, il est à noter que ces excès ainsi que les rendements peuvent être augmentés par une utilisation surstœchiométrique de ligand (2-3 équivalents).[215]

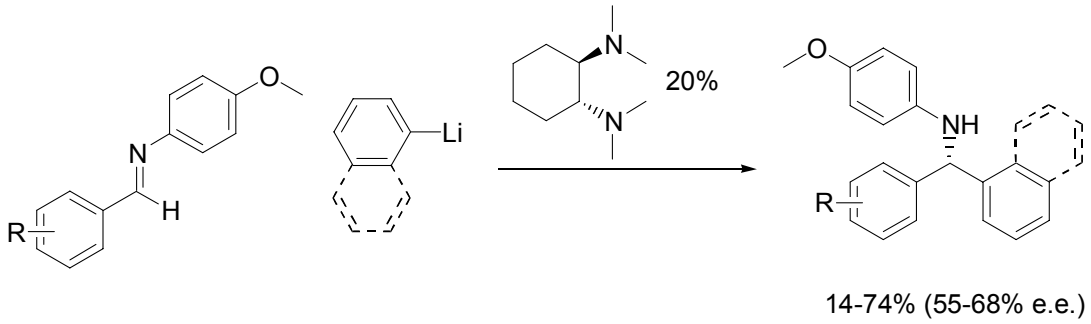


Schéma C-6 Addition énantiosélective d'aryllithiens sur des arylimines

2. Addition sur des cétones

Le seul exemple d'addition sur un dérivé carbonylé moins réactif qu'un aldéhyde est rapporté par Fu en 1998.[216] Lors de l'addition de Ph_2Zn sur une cétone catalysée par le DAIB, l'alcool tertiaire n'est obtenu qu'avec de faibles rendements. Dans cette réaction, l'ajout de méthanol permet d'augmenter sensiblement les rendements (58-91%) tout en conservant de bons excès énantiomériques (60-91%).

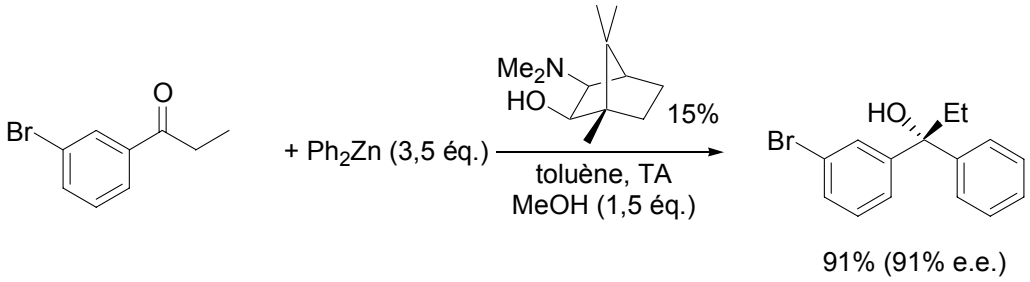


Schéma C-7 Addition-1,2 sur des cétones

Toutes ces approches se révèlent assez efficaces pour réaliser une addition énantiosélective d'un groupement phényle sur des aldéhydes. Cependant, seul le diphénylzinc a été utilisé dans ces réactions, ce qui a limité considérablement les développements et applications de cette méthode. C'est pourquoi l'emploi de dérivés organométalliques : bore, étain, silicium, plomb, facilement fonctionalisables s'est révélée être particulièrement intéressante dans l'optique d'une application de cette réaction en synthèse.

2001, *123*, 984-985. (i) J. N. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409-10410.

[215] N. Cabello, J.-C. Kizirian, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4639-4642.

[216] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445-446.

B. Addition-1,2 catalysée par les complexes du rhodium

Ces organométalliques (B, Sn, Si, Pb) sont quasiment inertes vis-à-vis des dérivés carbonylés et il est nécessaire d'utiliser une quantité catalytique d'un complexe de rhodium afin d'obtenir le produit d'addition.

1. Addition sur les aldéhydes

Dès 1998, Miyaura décrit l'addition d'acides boroniques (aryles et alcényles) sur des aldéhydes catalysée par un complexe de rhodium généré *in situ* à partir de $[Rh(acac)(CO)_2]$ et d'un ligand diphosphine (dppf). La réaction, menée dans un mélange DME/H_2O, fournit après 16 heures de réaction à 80°C, les diarylméthanols avec d'excellents rendements.[217]

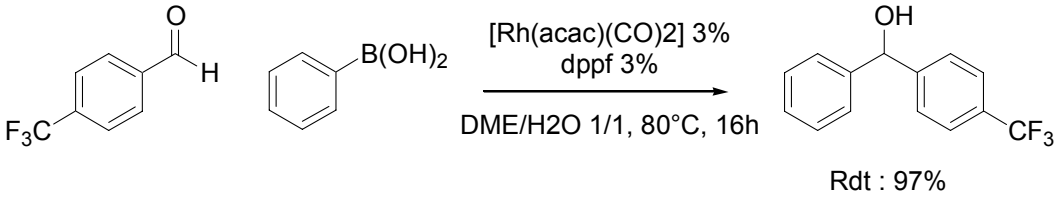


Schéma C-8 Addition-1,2 d'acides arylboroniques

Les meilleurs résultats sont obtenus avec des aldéhydes substitués en *para* par un groupement électroattracteur (cyano 97%, acétyle 93%, ou trifluorométhyle 97%), mais les autres aldéhydes aromatiques se révèlent moins réactifs (nitro 0%, méthyle 48%). Il existe aussi une limitation au niveau des acides boroniques utilisés puisque les acides arylboroniques encombrés ne conduisent qu'à de faibles rendements.[217]

D'autres systèmes ont ensuite vu le jour permettant de réaliser les additions à plus basse température. Miyaura montre un effet accélérateur de la tri-*tert*-butylphosphine dans cette réaction,[218] tandis que Fürstner utilise un ligand carbène avec des résultats semblables.[219]

Avec le système $Rh/PtBu_3$ développé par Miyaura,[218] les résultats sont sensiblement identiques à ceux observés dans la publication originelle. Cependant, la diminution de la température permet de réaliser l'addition sur les aldéhydes nitrés ainsi que sur les benzaldéhydes enrichis en électrons. En revanche à cette température, l'acide 2,4,6-triméthylphénylboronique ne réalise pas l'addition même en utilisant un aldéhyde pauvre en électrons ($4\text{-}CF_3PhCHO$).[218]

Le système catalytique mis au point par Fürstner nécessite l'ajout de deux équivalents de méthylate de sodium pour obtenir des conversions acceptables. Ce dernier conclut son étude avec des observations similaires sur les effets de la densité électronique; la réaction est favorisée avec des acides boroniques riches en électrons et des aldéhydes appauvris.[219]

---

[217] M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998,** *37,* 3279-3281.
[218] M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450-4452.
[219] A. Fürstner, H. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *4*, 343-350.

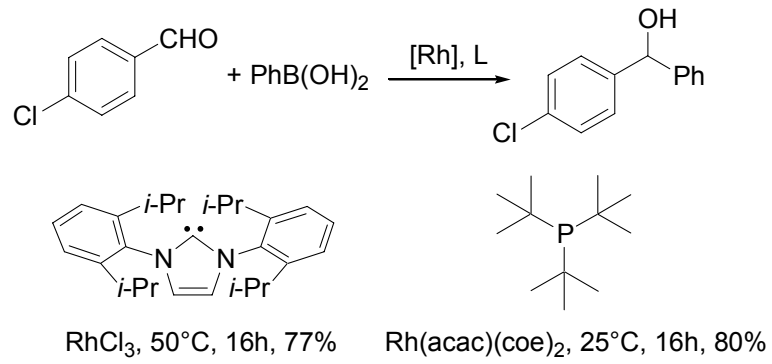


Schéma C-9 Effet accélérateur de ligands riches en électrons

Les dérivés de l'étain ont aussi été utilisés dans les réactions d'addition-1,2, [220] avant même la publication originelle de Miyaura.[217] Oi[220] montre que les alcools peuvent être obtenus avec de bons rendements dans des conditions douces en utilisant comme catalyseur un complexe cationique de rhodium $[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$.

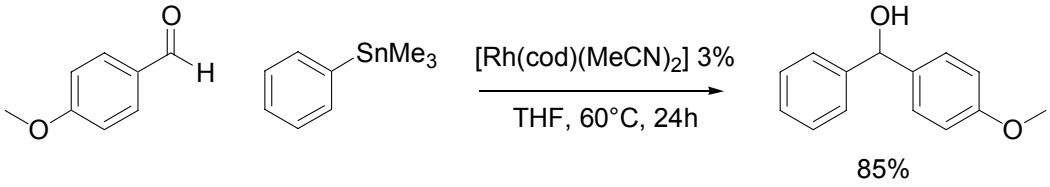


Schéma C-10 Addition d'aryltriméthylstannanes

Plus tard, quelques améliorations ont pu être apportées avec l'extension de cette réaction à de nombreux autres substrats en particulier des aldéhydes fonctionnalisés mais aussi des cétones activées et des imines.[221]

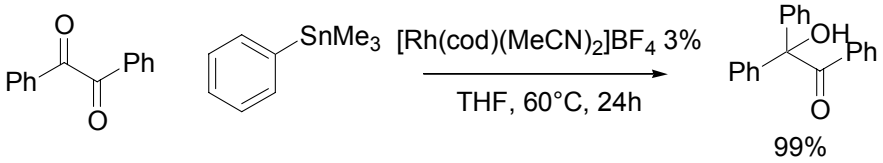


Schéma C-11 Addition sur des cétones α-carbonylées

Les dérivés du silicium ont été utilisés dans cette réaction. L'emploi du même complexe $[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$ en présence de KF, catalyse efficacement l'addition de phényltriméthylsilane sur différents aldéhydes.[222] Les siloxanes, moins coûteux et plus stables que les alkylsilanes, réagissent en présence du dimère $[Rh(cod)OH]_2$ en milieu aqueux en présence d'une base pour conduire aux alcools avec de bons rendements.[223] Enfin, d'autres composés tels que les dérivés du bismuth[111a] ont montré des réactivités similaires mais ne sont pas aussi performants que les dérivés du bore ou de l'étain.

---

[220] S. Oi, M. Moro, Y. Inoue, *Chem. Commun*. **1997**, 1621-1622.
[221] S. Oi, M. Moro, H. Fukuhara, T. Kawanashi, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4351-4361.
[222] S. Oi, M. Moro, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, *20*, 1036-1037.
[223] M. Murata, R. Shimazaki, M. Ishikura, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synthesis* **2002**, *6*, 717-719.

2. Mécanisme proposé pour la réaction d'addition-1,2

Le mécanisme proposé pour cette réaction est commun à l'utilisation de tous les organométalliques : après une étape de transmétallation, le complexe organo-rhodium **B** obtenu est complexé avec le dérivé carbonylé pour conduire à l'espèce **C**. L'insertion migratoire-1,2 fournit l'alcoolate de rhodium **D**. En milieu organo-aqueux (addition d'acides boroniques), l'hydrolyse de **D** conduit à l'alcool attendu et génère le complexe hydroxo-rhodium **A**.[217] En milieu anhydre (utilisation d'arylstannanes), la transmétallation se réalise directement sur le complexe alkoxo-rhodium.

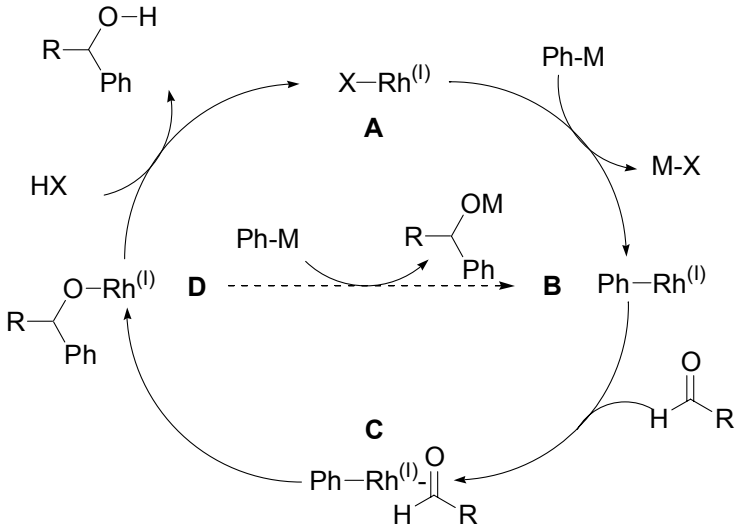
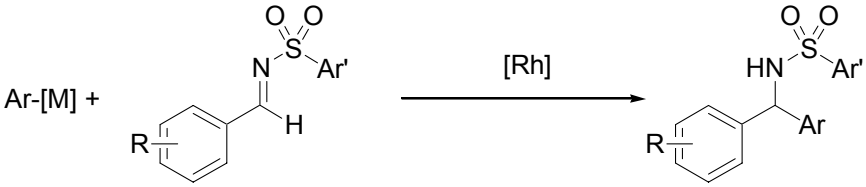


Schéma C-12 Mécanisme de l'addition-1,2 catalysée par un complexe de rhodium

3. Addition-1,2 sur des imines

Développées en parallèle, les additions sur les aldimines conduisent en une étape aux amines fonctionalisées. Naturellement, les systèmes catalytiques sont sensiblement identiques.

Tableau 24 Addition d'organométalliques sur les arylsulfonylaldimines



Entrée	Réactifs	Catalyseur	Conditions	Temps	Rdt
1	$ArB(OH)_2$	$[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$	dioxane, 90°C	16h	75-99%
2	Ph_4BNa	$[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$ + dppb	dioxane, 90°C	16h	75-94%
3	$PhSnMe_3$	$[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$	THF, 60°C	16h	65-98%
4	$ArSiF_2Me$	$[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$ + KF 2 éq.	DMF, 60°C	20h	30-99%
5	$PhPbMe_3$	$[Rh(cod)Cl]_2$	H_2O, 35°C, ultrasons	2h	80%

Différents types d'aldimines pourraient être utilisées dans ces réactions mais seules les arylsulfonylaldimines permettent d'obtenir des conversions correctes. Les dérivés du bore tels que les acides boroniques[224] (entrée 1) ou les tétraarylborates de sodium (entrée 2) réalisent l'addition sur ces composés en présence d'une quantité catalytique de $[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$. D'autres organométalliques peuvent être utilisés dans cette réaction, comme les dérivés de l'étain (entrée 3),[225] du silicium (entrée 4)[226] et du plomb (entrée 5).[227]

4. Addition-1,2 asymétrique

De nombreux groupes ont dès lors tenté d'utiliser les complexes de rhodium en combinaison avec un ligand chiral. Miyaura dans sa toute première publication rapporte ce qui reste à ce jour le seul exemple d'addition-1,2 énantiosélective d'organométalliques sur des aldéhydes catalysée par un complexe chiral du rhodium.[217] En présence de $[Rh(acac)(=)_2]$, l'addition d'acide phénylboronique sur le 1-naphtylaldéhyde conduit au diarylcarbinol avec un excès énantiomérique de 41%. Pour obtenir ce niveau d'énantiosélectivité, le système doit impérativement être composé de ce précurseur et d'un monophosphane encombré, la (*S*)-MeO-MOP.

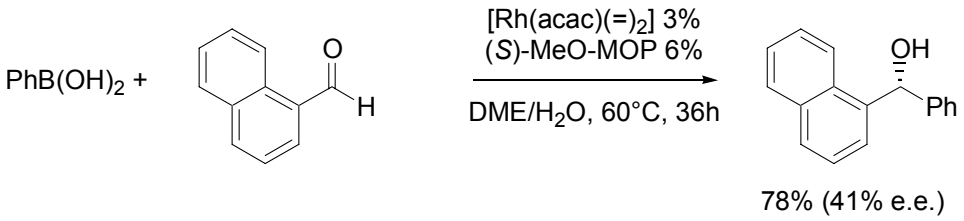


Schéma C-13 Première addition énantiosélective sur un aldéhyde

Frost,[228] quant à lui, note que l'utilisation de ligands chiraux azotés conduit inévitablement à l'alcool sous sa forme racémique malgré l'obtention de rendements corrects. Devant ces difficultés, une alternative serait de réaliser une arylation diastéréosélective d'aldéhydes. Divers groupes s'y sont intéressés en utilisant un glyoxal chiral dérivé du menthol (e.d. maximum de 85%)[229] ou encore des sulfynylaldimines chirales (e.d. maximum de 34%).[227]

L'obtention de diarylméthanols chiraux (en utilisant des organométalliques autres que les lithiens et zinciques) est donc une tâche particulièrement ardue puisque depuis la publication originelle de Miyaura, aucun système n'a permis d'améliorer les excès énantiomériques obtenus. En revanche, l'utilisation de catalyseurs chiraux du rhodium a permis de réaliser avec

[224] (a) M. Ueda, A. Saito, N. Miyaura, *Synlett* **2000**, 1637-1639. (b) M.Ueda, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 31-35.
[225] S. Oi, M. Moro, H. Fukuhara, T. Kawanashi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9259-9262.
[226] S. Oi, M. Moro, T. Kawanashi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4855-4857.
[227] R. Ding, C. H. Zhao, Y.J. Chen, L. Liu, D. Wang, C.J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2995-2998.
[228] C. Moreau, C. Hague, A. S.Weller, C. G. Frost, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6957-6960.
[229] R. Ding, C. S. Ge, Y. J. Chen, D. Wang, C. J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7789-7791.

une grande efficacité des additions énantiosélectives sur des aldimines. Hayashi[230] montre que l'emploi de triméthyl(organo)stannanes, en présence d'un catalyseur formé *in situ* à partir de [Rh(acac)(=)$_2$] et de (*S*)-MeO-MOP, fournit après 12h de réaction à 110°C, les amines avec une bonne pureté énantiomérique. L'addition a été décrite non seulement sur les arylaldimines[230] mais également sur les alcénylaldimines.[231]

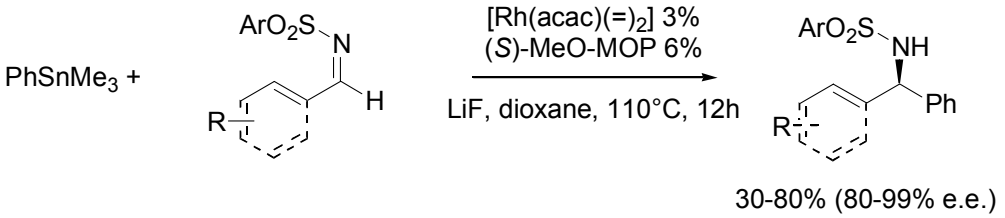


Schéma C-14 Addition-1,2 énantiosélective sur des aldimines

Les additions catalytiques énantiosélectives de groupements aryles sur des aldéhydes à l'aide d'organométalliques peu réactifs (Sn, B, Si,…) restent donc un défi pour les chimistes. En revanche, les dérivés de l'étain peuvent s'additionner sur les aldimines et fournissent avec de bons excès énantiomériques, les amines correspondantes. Cette différence de comportement pourrait être expliquée par un encombrement de l'espace plus grand des aldimines, ainsi que par une double coordination de celles-ci (double liaison carbone-azote et groupement sulfamide).

II. Addition-1,2 de trifluoro(organo)borates de potassium catalysée par des complexes du rhodium

Au cours de l'étude précédente, nous avons pu montrer que les trifluoro(organo)borates de potassium permettent d'obtenir efficacement une espèce aryl-rhodium. La réactivité de ces complexes vis-à-vis de doubles liaisons carbone-hétéroatome (C=O ou C=N) devrait conduire respectivement à l'obtention de carbinols ou d'arylamines. Comme nous venons de le voir, de nombreux groupes ont mis au point des systèmes catalysant l'addition-1,2 de différents organométalliques. Cependant, ces systèmes comportent encore des limitations : les dérivés de l'étain sont trop toxiques pour être utilisés dans l'industrie pharmaceutique et les dérivés du bore trivalent sont pour certains d'entre eux peu stables ou difficiles à préparer. Nous avons donc pensé que l'emploi de trifluoro(organo)borates de potassium en addition-1,2 pourrait apporter une grande réactivité, tout en conservant les avantages de stabilité et de non toxicité intrinsèques de ces dérivés. Cette réaction a déjà été décrite dans la littérature par Batey[150] qui utilise le système catalytique mis au point par Miyaura[217] ([Rh(acac)(CO)$_2$], dppf, DME/H_2O, 80°C) pour réaliser l'addition-1,2 de trifluoro(phényl)borate de potassium sur quelques aldéhydes.

[230] T. Hayashi, M. Ishegedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976-977.
[231] T. Hayashi, M. Ishegedani, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2589-2595.

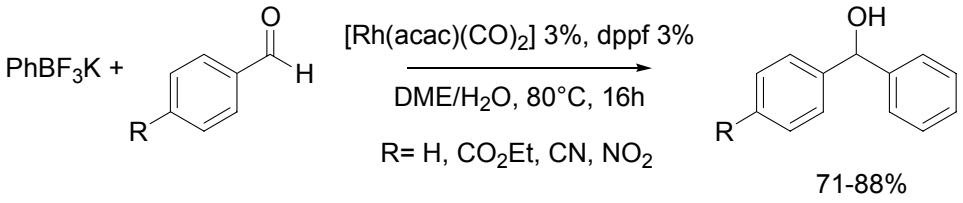


Schéma C-15 Addition-1,2 de trifluoro(phényl)borate de potassium sur les benzaldéhydes

Dans cette étude, les sels de bore se révèlent être plus réactifs dans les mêmes conditions que les acides boroniques correspondants. Cependant, peu de substrats sont utilisables et seuls les benzaldéhydes substitués par un groupement attracteur (NO_2, CN, CO_2Et) conduisent à de bons rendements. Ces limitations structurelles se retrouvent aussi dans les études de Miyaura[217,218] qui obtient de plus faibles rendements lorsque les benzaldéhydes sont enrichis et/ou encombrés par des substituants en *ortho* du carbonyle. Nous avons donc tenté de développer un système catalytique permettant de réaliser efficacement l'addition-1,2 de trifluoro(organo)borates de potassium sur des aldéhydes diversement fonctionnalisés. De plus, l'obtention des alcools sous forme énantiomériquement enrichie, constitue un défi supplémentaire difficile à relever puisque, rappelons-le, un seul exemple relatif à cette réaction est décrit dans la littérature avec seulement 41% d'excès énantiomérique.[217]

A. Utilisation des systèmes classiques

Nous avons montré dans l'étude précédente que le système catalytique $[Rh(cod)_2]PF_6$/BINAP permet d'obtenir facilement une espèce aryl-rhodium. Nous avons donc pensé qu'avec ce système catalytique, l'espèce formée lors de la première étape de transmétallation pourrait réagir sur un aldéhyde et conduire à l'obtention de diarylcarbinols après hydrolyse du complexe alkoxo-rhodium. Cependant, ce système s'est révélé peu efficace et après 24 heures de réaction à 110°C, seuls 40% de conversion sont observés lors de l'addition de trifluoro(phényl)borate de potassium sur le *para*-tolualdéhyde (Schéma C-16). De plus, l'utilisation du ligand sous forme énantiopure a conduit à l'obtention du diarylcarbinol avec de très faibles excès énantiomériques (<2%).

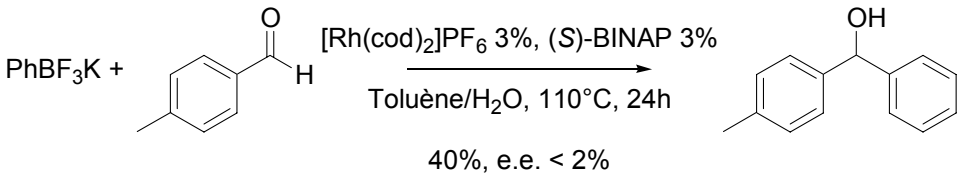
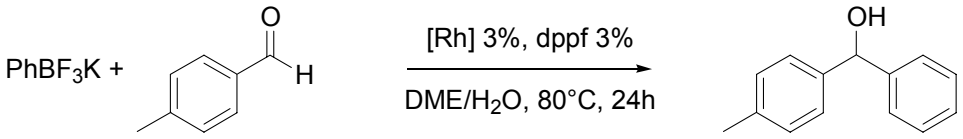


Schéma C-16 Addition-1,2 de $PhBF_3K$ sur 4-MeC_6H_4CHO

Constatant la difficulté de réaliser une addition énantiosélective, nous avons d'abord tenté d'obtenir une activité catalytique correcte avant de s'intéresser aux excès énantiomériques. Nous avons donc tenté d'utiliser le système catalytique développé par Batey[150] avec ce substrat. Malgré plusieurs essais, il ne nous a pas été pas possible d'obtenir plus de 20% de conversion avec le système catalytique basé sur l'association entre $[Rh(acac)(CO)_2]$ et dppf dans un mélange DME/H_2O à 80°C (Tableau 25, entrée 1).[150]

Nous avons donc tenté de développer un nouveau système catalytique. En addition-1,4, la nature du complexe précurseur de rhodium influence remarquablement les conversions observées; les complexes utilisés avec les acides boroniques donnant généralement de mauvais résultats avec les trifluoro(organo)borates de potassium. Nous avons donc remplacé le $[Rh(acac)(CO)_2]$ par d'autres complexes, en conservant les autres paramètres de la réaction tel que le ligand dppf, qui est souvent très adapté pour ce type de réaction.[150,217].

Tableau 25 Influence du précurseur de rhodium



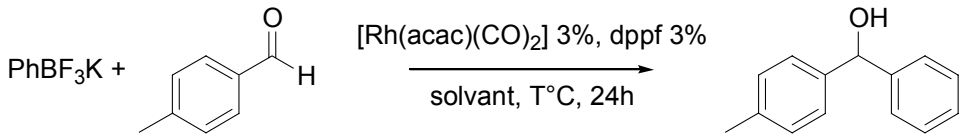
Entrée	Précurseur	Ligand	Conversion[a]
1	$[Rh(acac)(CO)]_2$	dppf	20%
2	$[Rh(cod)Cl]_2$	dppf	15%
3	$[Rh(acac)(=)_2]_2$	dppf	45%
4	$[Rh(cod)_2]PF_6$	dppf	0%
5	$[Rh(=)_2Cl]_2$	dppf	2%
6	$[RhCl(PPh_3)_3]$		15%

[a] Déterminé par CPG.

Quels que soient les précurseurs utilisés, la conversion ne dépasse pas 45%, résultat obtenu en utilisant $[Rh(acac)(=)_2]$ (entrée 3), complexe déjà utilisé par Miyaura dans sa première publication.[217] Les dimères $[Rh(cod)Cl]_2$ (entrée 2) et $[Rh(=)_2Cl]_2$ (entrée 5) ne conduisent respectivement qu'à 15% et 2% de conversion. Le complexe cationique $[Rh(cod)_2]PF_6$ (efficace en addition-1,4) ne permet pas d'observer la moindre trace de diarylcarbinol en association avec le ligand dppf (entrée 4). Enfin, le complexe de Wilkinson conduit à 15% de conversion après 16 heures de réaction (entrée 5).

Une grande influence du solvant a pu être notée lors de l'optimisation du système catalytique en addition-1,4, ce facteur a donc également été étudié pour cette réaction en conservant les deux précurseurs donnant les meilleurs résultats : $[Rh(acac)(CH_2CH_2)_2]$ et $[Rh(acac)(CO)]_2$.

Tableau 26 Influence des conditions expérimentales - [Rh(acac)(CO)$_2$]

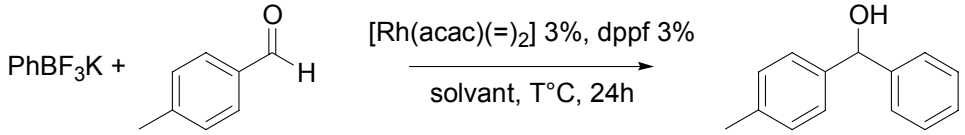


Entrée	Solvant	Température	Conversion[a]
1	DME/H_2O	80°C	20%
2	DME	80°C	13%
3	dioxane/H_2O	80°C	1%
4	dioxane/H_2O	100°C	52%

[a] Déterminé par CPG

La présence d'eau semble favoriser la réaction d'addition-1,2, quoique son absence ne soit pas rédhibitoire puisque 13% de conversion sont obtenus dans le DME anhydre (entrée 2). Le dioxane est apparu comme un solvant alternatif de choix, de structure similaire et fréquemment employé en catalyse par les métaux de transition (addition-1,4). Malheureusement à 80°C, la conversion obtenue est très faible (entrée 3) mais une augmentation de la température permet d'obtenir pour la première fois, une conversion supérieure à 50% sur ce substrat (entrée 4).

Tableau 27 Influence des conditions expérimentales - [Rh(acac)(CH_2CH_2)$_2$]



Entrée	Solvant	Température	Conversion[a]
1	DME/H_2O	80°C	45%
2	dioxane/H_2O	80°C	0%
3	dioxane/H_2O	100°C	10%
4	toluène/H_2O	80°C	0%

[a] Déterminée par CPG.

La même étude a été menée en parallèle avec le complexe [Rh(acac)(=)$_2$] et les conclusions sont sensiblement identiques. L'utilisation de dioxane conduit à une perte globale d'activité du catalyseur (entrée 2), qui n'est que partiellement retrouvée avec l'augmentation de la température (entrée 3). Enfin le toluène ne se révèle pas un solvant de choix avec ce précurseur (entrée 4).

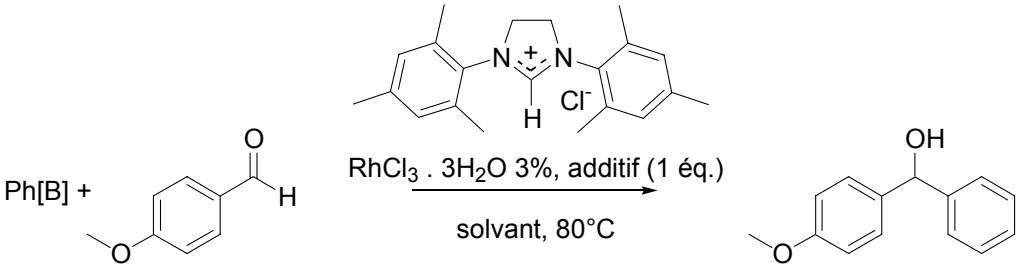
En définitive, malgré les très nombreuses conditions expérimentales, complexes de rhodium précurseurs ([Rh(acac)(=)$_2$], [Rh(acac)(CO)$_2$], [Rh(cod)Cl]$_2$, [Rh(=)$_2$Cl]$_2$, [Rh(cod)$_2$]PF_6, [Rh(nbd)Cl]$_2$), ligands (PPh_3, dppf, dppb, dppe), solvants (dioxane, DME, toluène, DMF, MeOH) et températures utilisées (entre 60°C et 110°C), ces résultats n'ont pu être améliorés.

B. Utilisation de ligands donneurs

1. Les carbènes *N*-hétérocycliques comme ligands

Nous avons donc pensé utiliser des ligands donneurs pour favoriser la réaction.[218] Parmi ceux-ci, les carbènes *N*-hétérocycliques ont déjà montré un grand intérêt lors de l'addition d'acides arylboroniques sur des aldéhydes.[219] Ainsi, les conditions opératoires décrites par Fürtsner[219] ont été évaluées simultanément avec l'acide phénylboronique et le trifluoro(phényl)borate de potassium. Malheureusement, si la conversion obtenue est bien totale avec le dérivé du bore trivalent, aucun produit d'addition n'a pu être isolé en utilisant le trifluoroborate de potassium. Une étude complète utilisant ces ligands a donc été menée sur le 4-anisaldéhyde, aldéhyde riche en électrons qui présente aussi des avantages pratiques par rapport au tolualdéhyde (dosage des excès énantiomériques et de la conversion).

Tableau 28 Addition-1,2 - Utilisation de carbènes *N*-hétérocycliques



Entrée	Ph[B]	Solvant	Additif	Temps	Conversion [a]
1	$PhB(OH)_2$	DME/H_2O	KOH	1h	80%
2	$PhBF_3K$	DME/H_2O	KOH	24h	0%
3	$PhBF_3K$	DME/H_2O	KF	24h	0%
4	$PhBF_3K$	toluène/H_2O	KF	24h	33%
5	$PhBF_3K$	toluène	KF	24h	0%

[a] Déterminée par CPG.

Avec le système développé par Fürtsner, la présence d'une base en quantité stœchiométrique (MeONa, KOH, KF) est nécessaire à l'obtention de bons rendements (formation du carbène et meilleure transmétallation des acides boroniques, entrée 1). Constatant l'absence de réactivité de trifluoro(organo)borates de potassium dans ces conditions (entrée 2), nous avons donc pensé modifier la nature de l'additif employé dans cette réaction. Cependant, l'utilisation de fluorure de potassium ne conduit pas à de meilleurs résultats (entrée 3). Lorsque la réaction est menée dans un mélange de solvants toluène/H_2O, la conversion est améliorée (entrée 4) et la présence d'eau semble toujours nécessaire avec ce système (entrée 5).

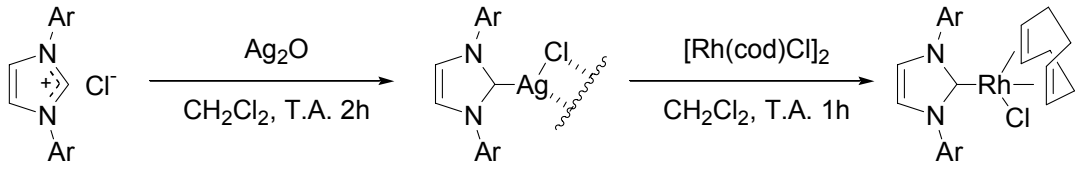


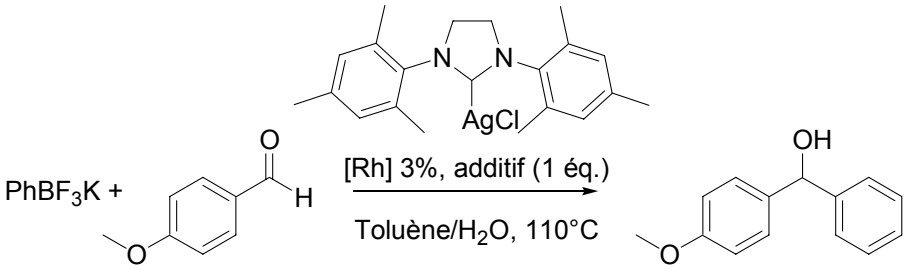
Schéma C-17 Préparation de complexes carbéniques de rhodium (I)

Une autre façon d'obtenir le complexe carbène-rhodium consiste en la formation préalable d'une espèce carbène d'argent.[232] La transmétallation de cette espèce sur un dimère de rhodium (tel que $[Rh(cod)Cl]_2$) conduit alors à une espèce mononucléaire de rhodium(I) de formule [Rh(cod)NHC]Cl (Schéma C-17).

Schéma C-18 Formation du carbène d'argent

Nous avons donc synthétisé par analogie le complexe carbénique d'argent(I) à partir du chlorure de déhydroimidazolium (Schéma C-18). Celui-ci est obtenu par réaction entre le sel d'imidazolium et l'oxyde d'argent Ag_2O dans le dichlorométhane à température ambiante avec un rendement de 83%.

Tableau 29 Addition-1,2 - Utilisation de carbène d'argent(I)



Entrée	Catalyseur	Additif	Temps	Conversion [a]
1	$RhCl_3$-$3H_2O$	-	16h	82%
2	$[Rh(=)_2Cl]_2$	-	3h	100% (87%)
3	$[Rh(=)_2Cl]_2$	KF	1h	100% (90%)
4	$[Rh(=)_2Cl]_2$	-	16h	22% [b]

[a] Déterminée par CPG (rendement en produit isolé). [b] Catalyseur préformé dans le CH_2Cl_2.

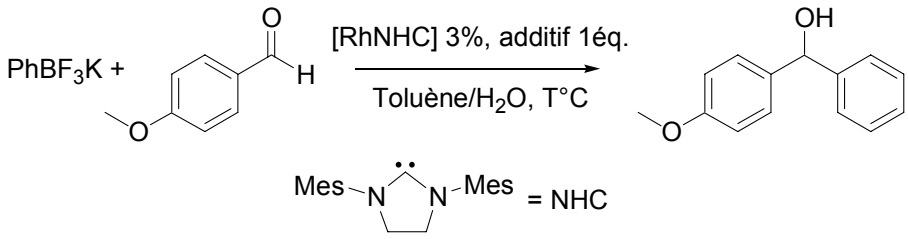
Les premiers essais réalisés avec ce ligand se sont révélés concluants. En effet, en présence de $RhCl_3$ à 110°C, une conversion significative est obtenue après 16h de réaction (entrée 1). Ce résultat peut encore être amélioré par l'utilisation du dimère $[Rh(=)_2Cl]_2$ qui permet d'isoler le produit avec 87% de rendement, après seulement 3 heures de chauffage

[232] A. R. Chianese, X. Li, M. C. Janzen, J.W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2003**, *22*, 1663-1667.

(entrée 2). La réaction est accélérée en présence d'ions fluorures (entrée 3). Cependant, ces conditions souffrent d'un manque de reproductibilité pouvant être attribué à une coordination plus ou moins efficace du carbène sur le rhodium. Le complexe a donc été préformé dans le solvant décrit par Crabtree (CH_2Cl_2, entrée 4) mais la présence de ce solvant dans le milieu réactionnel diminue l'activité catalytique. Afin d'éviter cette perte d'activité, la préparation directe et l'isolement des complexes carbéniques de rhodium(I) sont apparues nécessaires.

Par analogie avec les résultats obtenus par Crabtree,[232] les complexes de rhodium(I) ont été préparés par réaction dans le dichlorométhane du carbène d'argent et des dimères $[Rh(=)_2Cl]_2$ et $[Rh(cod)Cl]_2$. La caractérisation de ces complexes est cependant assez difficile et seules des analyses RMN ^1H et ^{13}C montrent des déplacements de signaux des protons de l'hétérocycle. En revanche, le carbone carbénique lié au rhodium est trop difficile à observer en RMN ^{13}C (quaternaire, doublet). Les complexes obtenus après recristallisation ont tout de même été évalués en addition-1,2.

Tableau 30 Addition-1,2 - Utilisation de complexes carbéniques de rhodium(I) préformés



Entrée	[RhNHC]	Température	Additif	Temps	Conversion [a]
1	$[Rh(=)_2NHC]Cl$	110°C	-	1h	100% (90%)
2	[Rh(cod)NHC]Cl	110°C	-	16h	42%
3	[Rh(cod)NHC]Cl	110°C	KF	1h	80%
4	$[Rh(=)_2NHC]Cl$	80°C	-	3h	80% (67%) [b]
5	[Rh(cod)NHC]Cl	80°C	KF	3h	80% (77%) [b]
6	$[Rh(=)_2NHC]Cl$	50°C	-	24h	0%

[a] Déterminée par CPG rendement entre parenthèse. [b] Réaction menée avec 1% de catalyseur.

Les conversions obtenues sont tout à fait acceptables. En présence du complexe $[Rh(=)_2NHC]Cl$ à 110°C, le produit peut être isolé après moins d'une heure de réaction avec 90% de rendement (entrée 1). En revanche, le complexe préparé à partir du dimère $[Rh(cod)Cl]_2$ semble moins efficace (entrée 2) mais son activité peut être largement augmentée en additionnant au mélange réactionnel une quantité stœchiométrique de fluorure de potassium (entrée 3). La diminution de la température et du taux catalytique ne fait que ralentir la cinétique de la réaction sans affecter notablement les conversions obtenues (entrées 4 et 5). En revanche, il a été totalement impossible de diminuer la température de réaction avec ce système catalytique (entrée 6).

Des modifications structurelles au niveau du catalyseur ainsi que l'emploi de complexes précurseurs différents n'a pas permis d'utiliser de conditions réactionnelles plus douces

approchant celles décrites par Fürtsner.[219] Malgré tout, l'utilisation de ligands donneurs a validé cette approche du problème. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation d'un autre ligand efficace dans ce type de réaction, la tri-*tert*-butylphosphine.[218]

2. La tri-*tert*-butylphosphine, partenaire de la réaction

Ce ligand trialkylphosphane est très encombré et très riche en électrons. Il a été utilisé par Miyaura[218] en association avec $[Rh(acac)(CO)_2]$ afin de catalyser la réaction d'addition-1,2 d'acides boroniques sur des aldéhydes à température ambiante. Le premier essai s'est révélé tout à fait concluant (Schéma C-19). En moins de 10 minutes le milieu réactionnel devient noir, mais malgré cette apparente dégradation du catalyseur, une conversion totale est observée après 1 heure de réaction. Fort de ce résultat encourageant, nous avons voulu optimiser le système catalytique afin de réaliser l'addition dans les conditions les plus douces possibles.

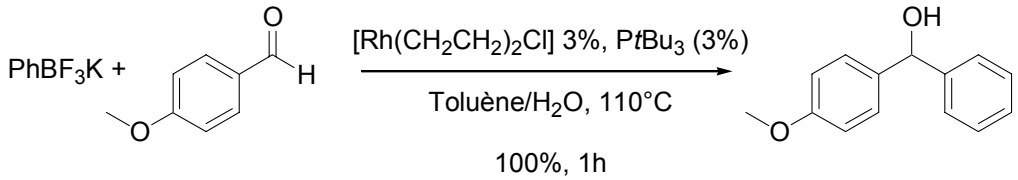
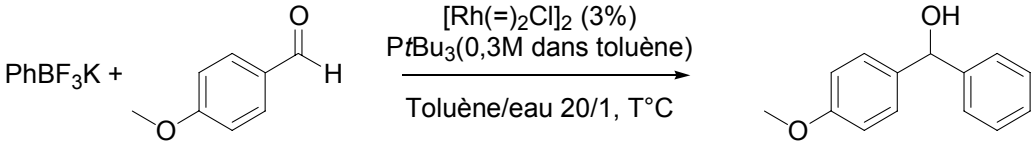


Schéma C-19 Utilisation de P*t*Bu$_3$ en addition-1,2

Considérant que la mesure de la quantité de tri-*tert*-butylphosphine est peu précise (2,8 µL), une solution de tri-*tert*-butylphosphine dans le toluène dégazé a donc été réalisée. Cette solution (0,3 M) a ensuite été utilisée dans les essais catalytiques d'addition-1,2 et nous a permis d'évaluer avec précision la quantité nécessaire de ligand. De plus, une diminution de la température de la réaction a été réalisée simultanément afin de limiter la dégradation de la tri-*tert*-butylphosphine à haute température.

Tableau 31 Influence de la stœchiométrie du ligand



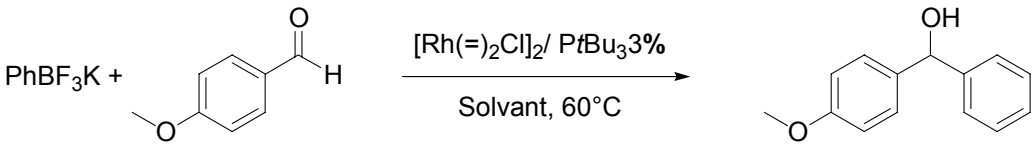
Entrée	P*t*Bu$_3$/[Rh]	T°C	Temps	Conversion[a]
1	0 éq.	80°C	16h	0%
2	0,5 éq.	80°C	1h	100%
3	1 éq.	80°C	1h	100%
4	2 éq.	80°C	1h	100%
5	0,5 éq.	60°C	1h	100%
6	1 éq.	60°C	1h	100%
7	2 éq.	60°C	1h	100%

[a] Déterminée par CPG.

Les conversions obtenues à 80°C sont toujours excellentes quelle que soit la quantité de ligand introduite (entrées 2-4). Cependant, à cette température la réaction semble encore trop violente et génère des produits de dégradation. Nous avons donc mené la même étude à 60°C et à cette température, la quantité de sous produits diminue notablement et, comme observé précédemment, la présence en quantité sous stœchiométrique de la tri-*tert*-butylphosphine ne gène pas la réaction (entrées 5-7). Un contrôle de la réaction en l'absence de ligand est donc nécessaire pour vérifier la validité du système catalytique. Aucune réaction n'est observée même après 16 heures de chauffage à 80°C en l'absence de ligand (entrée 1).

La tricyclohexylphosphine permet dans de nombreux cas, de remplacer la tri-*tert*-butylphosphine en conservant un caractère donneur ainsi qu'un encombrement élevé autour du métal. Malheureusement, si ce ligand apporte une utilisation plus aisée (solide, oxydation plus lente), l'activité du catalyseur obtenu est beaucoup plus faible avec seulement 30% de conversion après 3 heures de réaction à 80°C.

Tableau 32 Effet du solvant sur la réaction d'addition-1,2



Entrée	Solvant	Conversion[a]	Temps	Pureté[a]
1	toluène/H_2O (20/1)	100%	1h	70%
2	toluène/H_2O (3/1)	100%	1h	99%[b]
3	H_2O	95%	1h	90%
4	toluène/EtOH (20/1)	65%	16h	60%
5	dioxane/H_2O	58%	16h	90%
6	THF/H_2O	38%	16h	99%[b]
7	CH_2Cl_2/H_2O	0%	16h	-
8	DMF/H_2O	0%	16h	-

[a] Déterminée par CPG. [b] Déterminée par RMN.

Le solvant de la réaction a été optimisé afin d'améliorer la sélectivité de la réaction. Tout d'abord, afin de privilégier l'hydrolyse du complexe alkoxo-rhodium, la quantité d'eau introduite a été augmentée par rapport à la référence (entrées 1-2) et permet d'améliorer la pureté du produit. La réaction menée dans l'eau pure conduit à des résultats similaires mais la réaction est plus lente et le catalyseur semble uniquement solubilisé dans les 50 µL de toluène ajouté avec le ligand. Malgré tout, la réaction reste sélective (entrée 3).

D'autres systèmes homogènes de solvants ont été testés, mais la conversion de la réaction est plus faible (entrée 4) ou l'activité du catalyseur diminue légèrement (entrées 5-6). Enfin,

l'utilisation de dichlorométhane (entrée 7) ou de DMF (entrée 8) ne conduit à aucune conversion.

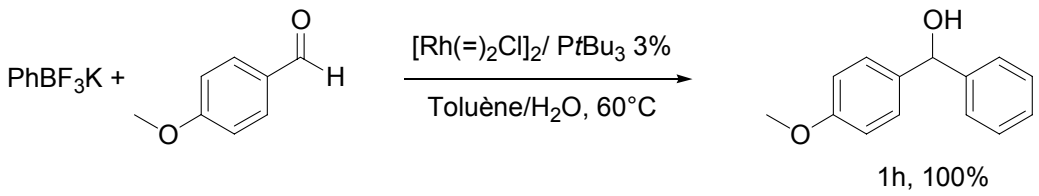


Schéma C-20 Système catalytique retenu

Nous avons donc retenu un système catalytique basé sur une association entre le dimère $[Rh(=)_2Cl]_2$ et un équivalent de tri-*tert*-butylphosphine qui conduit après 1 heure à 60°C à la formation quantitative de carbinols (Schéma C-20).

C. Portées et limites de la réaction

1. Applications à la synthèse de diarylméthanols

Nous avons donc appliqué ce système catalytique à la synthèse de diarylcarbinols non symétriques diversement fonctionalisés.

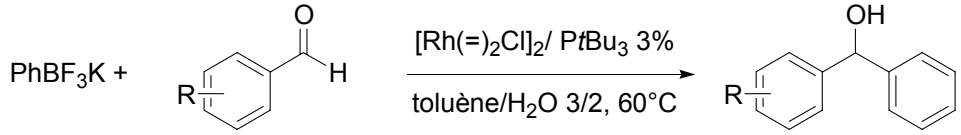
La réaction est très efficace sur les aldéhydes aromatiques pauvres en électrons tel que le 4-nitrobenzaldehyde qui conduit à l'obtention du (4-nitrophényl)phénylméthanol avec 96% de rendement (entrée 1). La présence de groupements halogénés ne modifie pas l'activité du catalyseur (entrées 2-4) et les produits issus des additions-1,2 sur le 4-fluoro, 4-chloro et 4-bromobenzaldehyde sont isolés respectivement avec 99%, 81% et 94% de rendement. La réaction d'addition sur le 4-méthoxybenzaldéhyde conduit quantitativement à l'alcool correspondant (entrée 5).

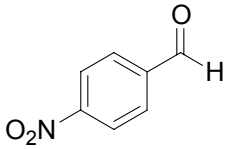
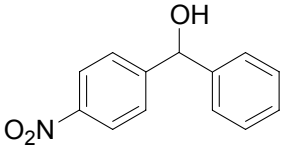
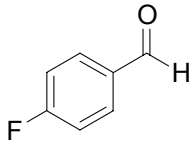
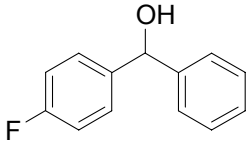
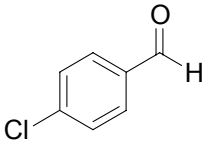
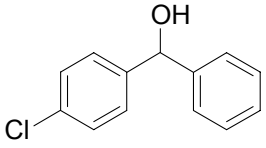
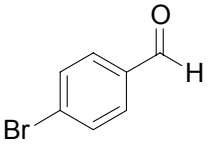
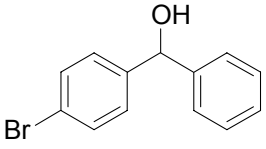
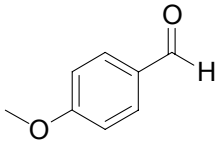
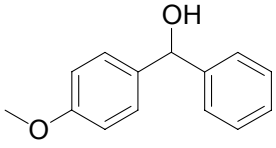
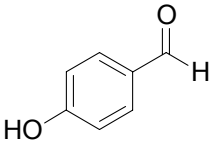
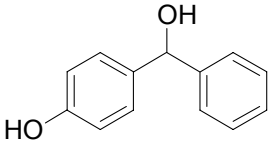
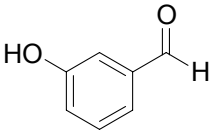
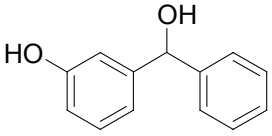
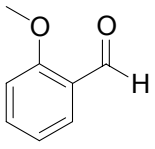
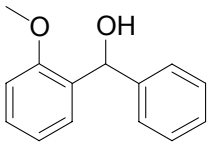
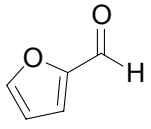
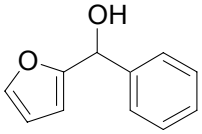
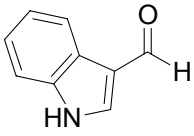
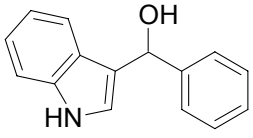
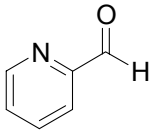
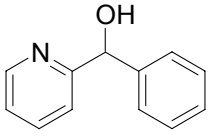
La réaction est compatible avec la présence d'une fonction hydroxyle non protégée (entrée 6), ce qui est particulièrement rare en addition-1,2 : un seul exemple[233] à notre connaissance a été décrit avec 56% de rendement. Dans notre cas, qu'il soit situé en position *meta* (entrée 7) ou *para* (entrée 6) le groupement phénol, légèrement acide, n'influence pas la réaction et les carbinols sont obtenus quantitativement (respectivement 99% et 94%). De plus, l'encombrement au niveau de l'aldéhyde ne semble pas avoir une influence majeure, puisque le 2-anisaldéhyde participe à la réaction et par addition de phényltrifluoroborate de potassium conduit au (2-méthoxyphényl)phénylméthanol avec 99% de rendement (entrée 8).

Concernant l'utilisation d'hétéroaromatiques, le produit d'addition-1,2 sur le furfural est isolé avec 96% de rendement (entrée 9), mais les hétérocycles azotés ne semblent pas être compatibles avec cette réaction et conduisent à une dégradation du catalyseur, que se soit avec la 2-pyridinecarboxaldéhyde (entrée 11) ou l'indole-3-carboxaldéhyde (entrée 10). La non réactivité de ce dernier peut également s'expliquer par une diminution de l'électrophilie du groupement carbonyle.

[233] C. J. Li, Y. Meng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9538-9539.

Tableau 33 Addition du trifluoro(phényl)borate de potassium sur les aldéhydes aromatiques

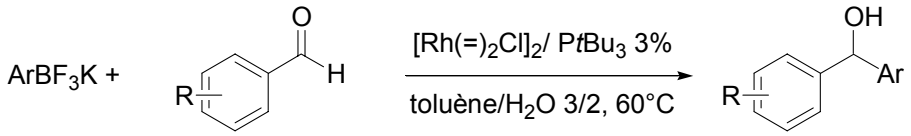


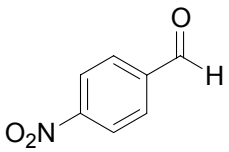
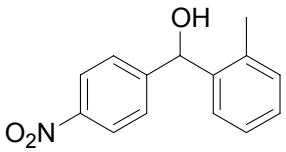
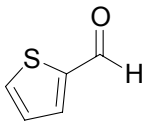
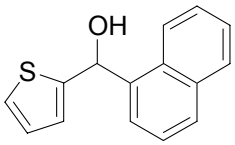
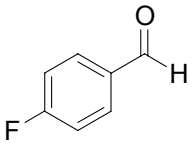
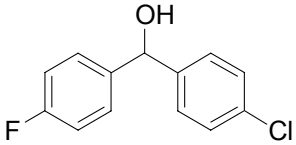
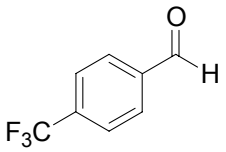
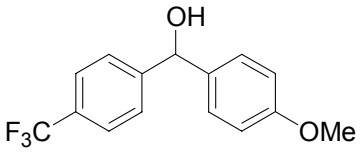
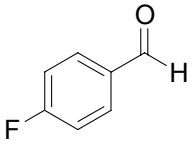
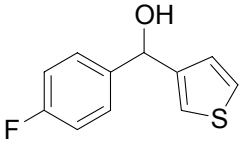
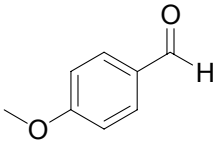
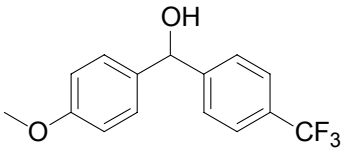
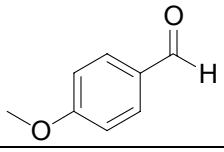
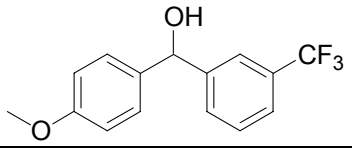
Entrée	ArCHO	Produit	Temps	Rendement[a]
1			1h	96%
2			2h	99%
3			2h	81%
4			1h	94%
5			1h	97%
6			1h	94%
7			1h	99%
8			1h	99%
9			1h	96%
10			16h	0%
11			16h	0%

[a] Rendement en produit isolé après purification.

L'influence de la nature du benzaldéhyde a ensuite été évaluée dans les mêmes conditions opératoires.

Tableau 34 Addition d'aryltrifluoroborates de potassium sur les aldéhydes aromatiques



Entrée	ArCHO	Produit	Temps	Rendement[a]
1			1h	94%
2			1h	71%
3			1h	95%
4			1h	96%
5			1h	97%
6			1h	<10%
7			1h	<10%

[a] Rendement en produit isolé après purification.

De la même manière qu'en addition-1,4, d'autres trifluoro(organo)borates de potassium peuvent être engagés dans les réactions d'addition-1,2. Ainsi, des aromatiques *ortho*-substitués (entrées 1 et 2) tels que le 1-naphtyle et 2-méthylphényle peuvent être introduits sur divers aldéhydes avec des rendements respectifs de 71% et 94%. Le 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium réalise efficacement l'addition sur le 4-fluorobenzaldéhyde et conduit au produit dihalogéné avec 95% de rendement (entrée 3). De même, un aryltrifluoroborate riche en électrons tel que le trifluoro(4-méthoxyphényl)borate de

potassium peut aussi s'additionner efficacement, le méthanol est alors isolé avec 96% de rendement (entrée 4). Enfin, le carbinol peut également contenir un hétérocycle soufré résultant de l'addition du trifluoro(3-thiényl)borate de potassium (entrée 5).

La seule limitation actuelle à cette réaction semble concerner l'introduction de groupements aromatiques désactivés (4-CF_3) sur des aldéhydes désactivés (4-méthoxy). Dans ce cas, la réduction du complexe aryl-rhodium formé est majoritaire et la réaction conduit au composé attendu avec moins de 10% de conversion (entrées 6-7).

2. Extension de la réaction

Nous avons ensuite cherché à diminuer la température de la réaction. A 40°C, en présence de 3% d'un complexe préparé à partir de $[Rh(=)Cl]_2$/P*t*Bu_3, le trifluoro(phényl)borate de potassium s'additionne sur le paranisaldéhyde en 16 heures et conduit au produit d'addition avec 91% de rendement (Schéma C-21). En utilisant un aldéhyde activé tel que le 4-trifluorométhylbenzaldéhyde, il est même possible de réaliser l'addition à température ambiante et d'excellents rendements sont alors obtenus (Schéma C-22).

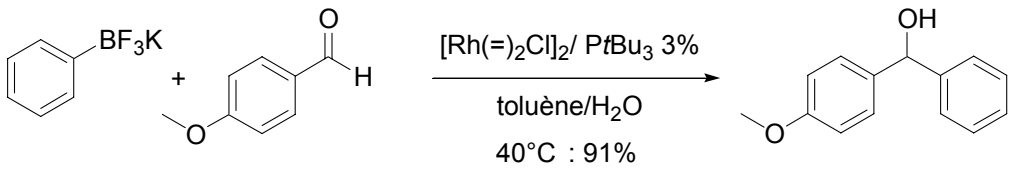


Schéma C-21 Addition-1,2 à 40°C

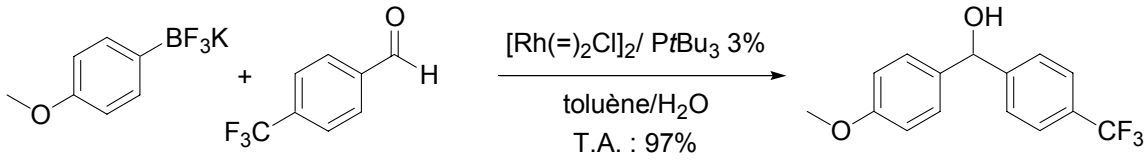


Schéma C-22 Addition-1,2 à température ambiante

Grâce à cela, il a été possible d'obtenir des adduits dont l'addition à 60°C conduisait à la formation de nombreux sous produits. Ainsi, l'addition de trifluoro(phényl)borate de potassium se réalise efficacement à 40°C sur un aldéhyde très encombré et très désactivé, le 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde, pour conduire au diarylcarbinol avec 96% de rendement. Dans les mêmes conditions, le 2,6-diméthylphényl-2,4,6-triméthoxyphénylméthanol est obtenu avec 95% de rendement. A notre connaissance, c'est la première méthode catalytique permettant d'obtenir avec de si bons rendements des diarylméthanols particulièrement encombrés.

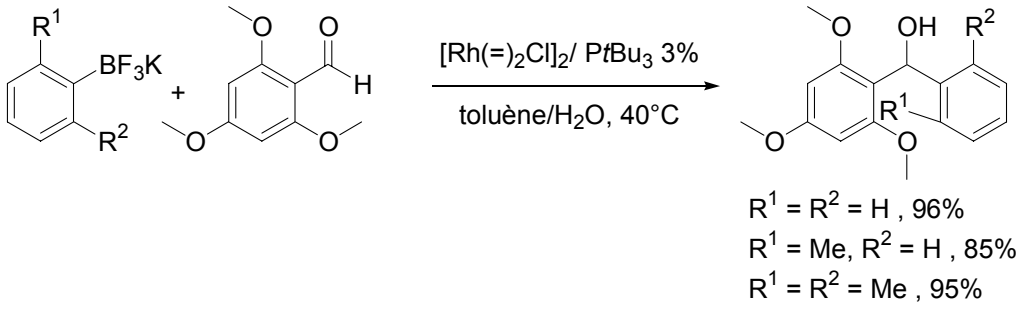


Schéma C-23 Addition-1,2 sur le 2,4,6-triméthoxybenzaldehyde

Les méthodes catalytiques permettant de réaliser l'addition sur des aldéhydes aliphatiques sont assez rares[217, 218, 219] et dans notre cas, il semble nécessaire de chauffer à 80°C pour avoir une bonne conversion. Ainsi, le 1-phénylhexan-1-ol résultant de l'addition de trifluoro(phényl)borate de potassium sur l'hexanal peut être obtenu avec 98% de rendement. Ce résultat est conforme aux observations de Miyaura et Fürtsner, qui ont remarqué que l'addition-1,2 d'acides boroniques sur des aldéhydes aliphatiques ne se réalisait qu'à température élevée.[217, 218, 219]

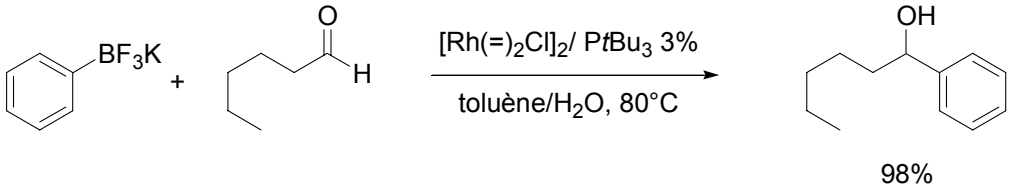


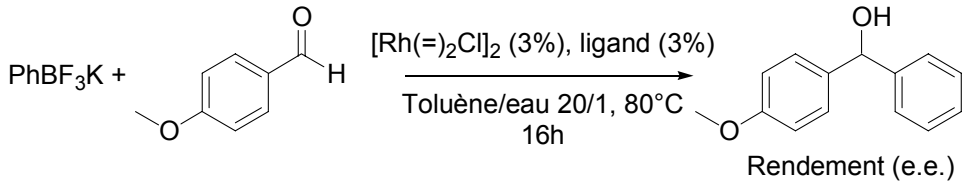
Schéma C-24 Addition sur un aldéhyde aliphatique

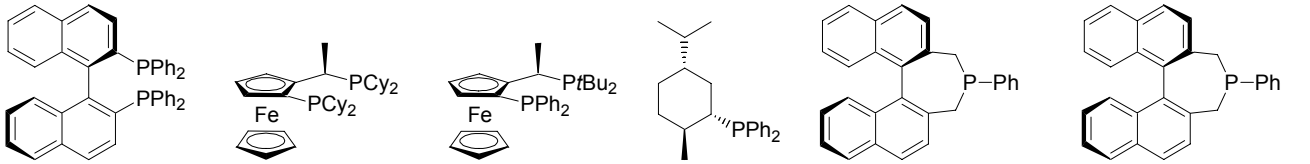
Nous avons donc mis au point une méthode générale pour réaliser des additions-1,2 sur de nombreux aldéhydes. Cette méthode permet d'accéder à des alcools diversement fonctionnalisés et semble compatible avec de nombreux substrats. Nous avons donc réussi à obtenir une activité catalytique intéressante non seulement pour des substrats encombrés mais aussi pour des aldéhydes aliphatiques, ce qui est assez rare dans la littérature. Nous nous sommes alors intéressés au développement d'une version asymétrique de cette réaction.

3. Addition-1,2 énantiosélective

En parallèle de l'étude en série racémique, de nombreux complexes de rhodium(I) et ligands chiraux ont été testés pour cette réaction. Malheureusement, quel que soit le ligand ((*S*)-BINAP, (*S*)-MeOBIPHEP, (*R,S*)-PPF-PCy_2, (*R,S*)-PPF-P*t*Bu_2, (*R,S*)-PCy_2F-PCy_2) et quel que soit le précurseur utilisé ([Rh(acac)(=)$_2$], [Rh(acac)$(CO)_2$], [Rh(cod)Cl]$_2$, [Rh(cod)$_2$]PF_6, [Rh(nbd)Cl]$_2$), la conversion (voir Partie C II.A) et les excès énantiomériques restent faibles (e.e. < 6%, [Rh(acac)(=)$_2$]/(*S*)-BINAP).

C'est pourquoi nous nous sommes tournés ensuite principalement vers le développement de systèmes catalytiques utilisant le complexe de rhodium le plus efficace en série racémique, le dimère [Rh(=)$_2$Cl]$_2$.



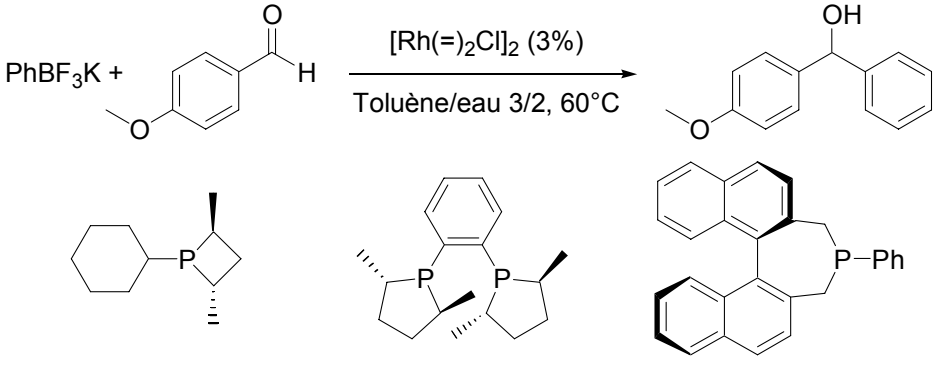


(*R*)-BINAP	(*R*,*S*)-Cy_2PF-PCy_2	(*R*,*S*)-PPF-P*t*Bu_2	(+)-NMDPP	(*S*)-Ph-BINEPINE	(*S*)-Ph-BINEPINE (6%)
21% (0,5%)	20% (7%)	32% (6%)	85% (3,5%)	92% (27%)	68% (26%)

En utilisant un diphosphane chiral, les excès énantiomériques sont invariablement faibles et une énorme perte d'activité du catalyseur est à signaler. Même avec un ligand possédant des groupes di-*tert*-butylphosphines et donc structurellement assez proche de la tri-*tert*-butylphosphine, la conversion ne dépasse pas 32% après 16 heures de réaction à 80°C. En revanche, les deux seuls monophosphanes chiraux disponibles au laboratoire permettent d'obtenir une bonne conversion mais les excès énantiomériques obtenus restent faibles. Les meilleures conditions, en présence de (*S*)-Ph-BINEPINE,[234] permettent d'isoler le (4-méthoxyphényl)phénylméthanol avec 92% de rendement et 27% d'excès énantiomérique.

Une diminution de la température a été entreprise afin d'améliorer les excès énantiomériques obtenus pour cette réaction.

Schéma C-25 Addition-1,2 énantiosélective



(*S*,*S*)-CyMePhosphétane	(*S*,*S*)-MeDUPHOS	(*S*)-Ph-BINEPINE (1 éq.)
35 (3%)	0%	83% (27%)

Encore une fois, malgré la grande richesse électronique des phosphanes utilisés, la conversion est très faible et l'excès énantiomérique quasi nul. Malgré la diminution de température, l'excès énantiomérique du produit obtenu avec le ligand BINEPINE ne dépasse pas 27%. On notera tout de même une baisse du rendement dû à la plus faible activité du catalyseur à 60°C.

[234] S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, M. Manassero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 511-521.

Constatant que l'emploi de diphosphanes est rédihibitoire pour cette réaction, un monophosphane à squelette biaryle chiral par atropoisomérie a été préparé par monooxydation du diphosphane. Selon un protocole décrit dans la littérature pour divers ligands tels que le BINAP ou le dppf,[235] le BINAP est converti en monooxyde de BINAP après 3h de réaction à 40°C en présence de soude, de dibromoéthane et d'une quantité catalytique de Pd(OAc)2 dans le dichlorométhane.

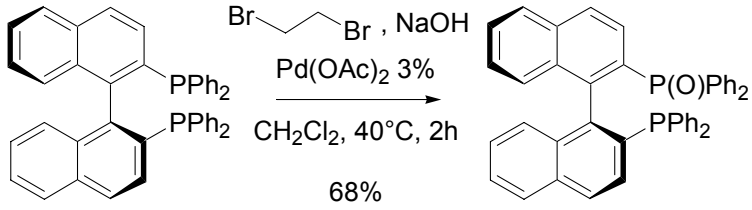


Schéma C-26 Préparation du monooxyde de BINAP

Par analogie avec la (*S*)-MOP utilisé par Miyaura,[217] ce ligand monodente comporte une asymétrie liée au squelette biaryle atropoisomère et un site de complexation supplémentaire ($POPh_2$) pouvant stabiliser transitoirement certains intermédiaires. Malheureusement, en présence du complexe généré *in situ* à partir de $[Rh(=)_2Cl]_2$ et de monooxyde de BINAP (1 ou 2 éq/Rh), le trifluoro(phényl)borate de potassium ne s'additionne pas sur le 4-anisaldéhyde (Schéma C-27).

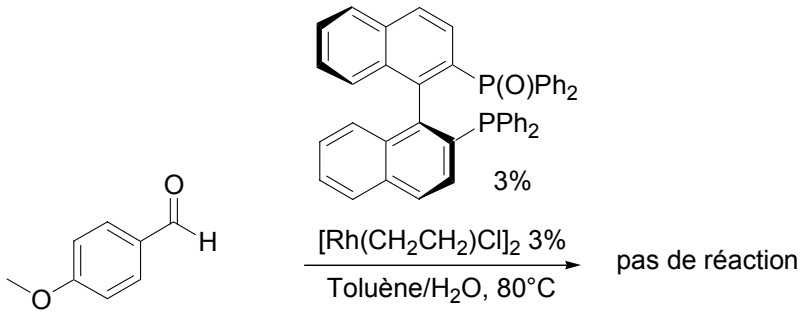


Schéma C-27 Réaction d'addition-1,2 en présence de monooxyde de BINAP

Nous avons donc tenté d'utiliser des ligands qui ont montré une activité en addition-1,2 en série racémique : les carbènes *N*-hétérocyliques. L'association carbène-ligand chiral ne conduisant qu'à de faibles excès énantiomériques (14% maximum, $[Rh(=)_2NHC]Cl$/(*S*)-BINEPINE), nous avons pensé utiliser un ligand possédant une information chirale directement sur le motif carbénique.

[235] V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5831-5832.

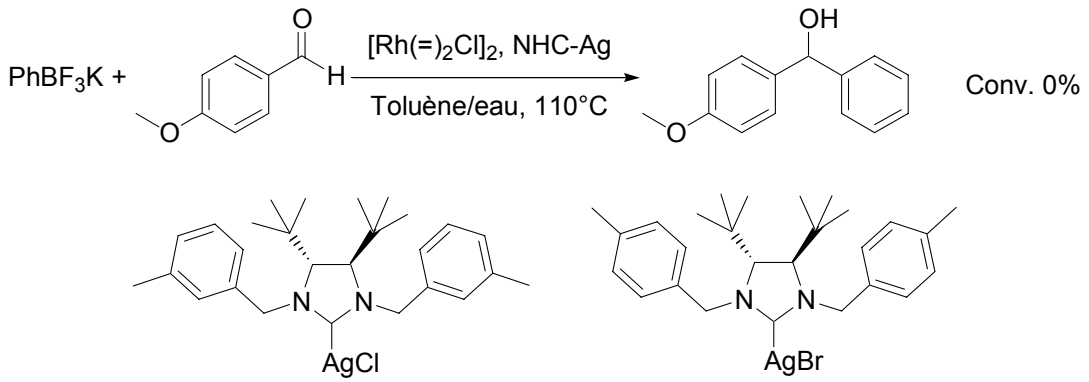
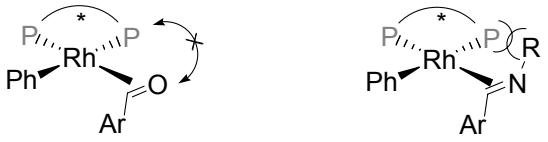


Schéma C-28 Addition énantiosélective à l'aide de carbènes d'argent chiraux

Ces ligands sont très rares dans la littérature et deux carbènes chiraux nous ont été fournis par Dr. Sylvain Roland[41e] afin de les tester dans la réaction d'addition-1,2. Malheureusement, la conversion en utilisant ce type de ligand est nulle même en augmentant la température de la réaction à 110°C. Cela est probablement dû à une différence électronique entre ces ligands et ceux précédemment utilisés qui possédaient un noyau aromatique directement sur les azotes de l'hétérocycle.

En définitive, la difficulté de réaliser une addition-1,2 énantiosélective est probablement due à une difficile stéréodifférenciation faciale de l'aldéhyde qui en se complexant, interagit faiblement avec le ligand sur le métal. Il faudrait probablement utiliser des ligands très encombrés (comme la MOP) pour obtenir de bons excès énantiomériques. Il nous a donc semblé judicieux de tenter de réaliser des additions énantiosélectives sur des aldimines dont la double liaison disubstituée (comme pour une énone) augmente les interactions entre le ligand et le substrat.



4. Addition-1,2 sur des aldimines

En série racémique, de nombreux dérivés organométalliques réalisent efficacement l'addition sur ce type d'électrophile, tels que les dérivés du bore,[224] de l'étain[225] ou du silicium.[226] Il a même été possible de réaliser l'addition-1,2 énantiosélective d'organostannanes sur des aldimines.[230]

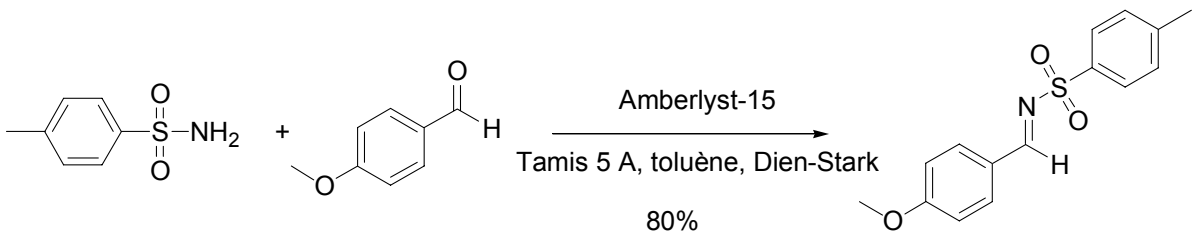
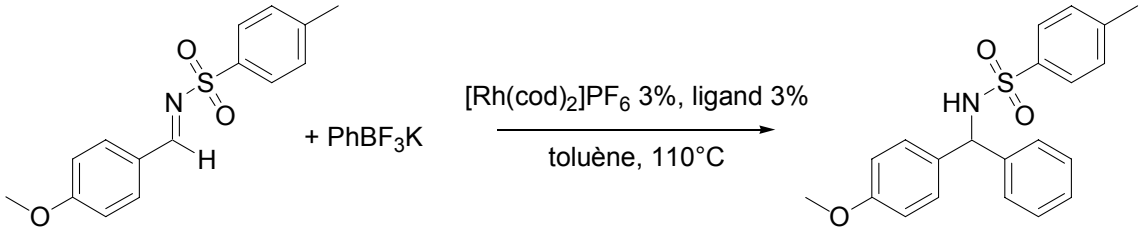


Schéma C-29 Préparation des tosylaldimines

Les aldimines ont été préparées par condensation de la tosylamine sur un aldéhyde tel que le paranisaldéhyde en présence d'une résine acide (Amberlyst 15, Schéma C-29).[236] Les essais d'addition-1,2 du trifluoro(phényl)borate de potassium sont conduits en absence totale d'eau afin d'éviter une hydrolyse de l'imine. En se basant sur le système catalytique développé pour les additions-1,4, la réactivité du trifluoro(phényl)borate de potassium sur cette aldimine a été examinée.

Tableau 35 Addition de $PhBF_3K$ sur une aldimine



Entrée	Ligand	Temps	Conv[a]	e.e.[b]
1	(*S*)-BINAP (3%)	1h	60%	4%
2	(*S*)-BINAP (6%)	16h	40%	2%
3	(*S*)-Monophos (3%)	16h	80%	14%
4	-	16h	50%	-

[a] Déterminé par CPG. [b] Déterminé par HPLC : Chiralcel OD-H.

En présence du système $[Rh(cod)_2]PF_6$/BINAP, la diaryltosylamine est obtenue avec 60% de conversion après 1h de réaction (entrée 1). Ce résultat est assez encourageant, mais les excès énantiomériques obtenus se révèlent être particulièrement faibles (4%). L'ajout d'une quantité supplémentaire de ligand chiral ralentit considérablement la réaction (entrée 2) sans toutefois augmenter les excès énantiomériques. Enfin, l'utilisation d'un ligand monodente[237] permet d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques tout en conservant une conversion acceptable (entrée 3). Toutefois, en l'absence de ligand (entrée 4), le produit peut être isolé avec une conversion certes moyenne mais non négligeable, ce qui pourrait expliquer partiellement l'obtention de faibles excès énantiomériques.

La recherche d'un ligand approprié ainsi que des conditions expérimentales optimales (ligand, température) doit désormais être entreprise afin d'obtenir à la fois de bons rendements et excès énantiomériques.

[236] F. A. Davis, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203-211.
[237] R. Hulst, N. Koen de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 699-711.

D. Conclusion

L'utilisation de complexes de rhodium en association avec la tri-*tert*-butylphosphine a permis de mettre au point un système très efficace pour réaliser l'addition-1,2 de trifluoro(organo)borates de potassium. Cette réaction permet d'obtenir les diarylcarbinols avec de très bons rendements dans des conditions opératoires très douces. La diversité des molécules accessibles par cette approche est assez importante, la présence de groupements encombrants, donneurs ou accepteurs sur les noyaux aromatiques ne modifiant que faiblement les rendements obtenus. Cette réaction est donc aussi efficace que l'addition de dérivés du bore trivalent mais sensiblement plus tolérante vis-à-vis de la substitution des substrats utilisés permettant par exemple d'obtenir des alcools contenant une chaîne aliphatique.

Actuellement en addition-1,2 énantiosélective, seuls deux exemples utilisant les dérivés de l'étain sont rapportés dans la littérature et ceux-ci ont montré une bonne réactivité.[228,229] Avec les trifluoro(organo)borates de potassium, malgré de nombreux essais, l'addition-1,2 asymétrique catalysée par des complexes chiraux du rhodium a conduit à l'obtention des alcools avec de faibles excès énantiomériques (27%) et des études complémentaires devront être menées afin d'améliorer ces résultats. Enfin, l'addition-1,2 sur des aldimines semble prometteuse et d'autres ligands et l'optimisation des conditions expérimentales devront être étudiées.

Partie D

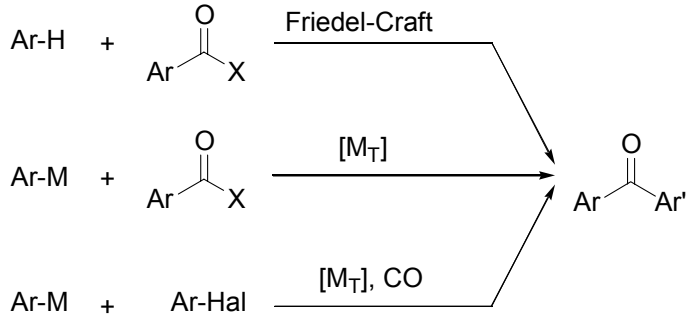
ARYLACYLATION CATALYTIQUE D'ORGANOMÉTALLIQUES

-

FORMATION DIRECTE DE CÉTONES À PARTIR D'ALDÉHYDES

Ayant mis au point d'un système catalysant efficacement les addition-1,2, nous avons voulu savoir s'il était possible de réaliser un couplage entre un trifluoro(organo)borate de potassium et un aldéhyde afin d'obtenir directement une cétone. La benzophénone obtenue résulterait formellement de l'activation de la liaison carbone-hydrogène de l'aldéhyde. Ce type de couplage n'a, à notre connaissance, jamais été décrit mais de nombreuses méthodes catalytiques ont été développée pour former des cétones.

L'acylation de Friedel-Craft est une des réactions les plus utilisées pour obtenir des arylcétones et dans la plupart des cas, une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis est nécessaire pour obtenir de bons rendements. Cependant, des versions catalytiques de la réaction de Friedel-Craft sont apparues dans la littérature soit en milieu homogène *via* l'utilisation de triflates[238] ou de triflamides[239] de lanthanides ou en présence des catalyseurs en phase solide (nafion[240] et zéolites[241]). Ces exemples restent assez rares et d'autres réactions catalysées par des complexes de métaux de transition ont été envisagées pour obtenir ces diarylcétones.



X = Cl, OCOR ; Hal = Br, I ; M = Sn, B, Zn ; [M$_T$] = Pd, Ni

Essentiellement, deux types de couplages catalytiques sont rapportés dans la littérature : le couplage entre un organométallique et un dérivé d'acide et le couplage entre un organométallique et un dérivé halogéné en présence de monoxyde de carbone.

I. Rappels Bibilographiques

A. Couplage avec les acides carboxyliques activés

Parmi les différents métaux de transition, le palladium est particulièrement adapté à ce genre de réactions. Différents réactifs acylants peuvent être employés comme partenaires; des chlorures d'acide, des anhydrides d'acide ou encore des acides carboxyliques activés *in situ.*

---

[238] (a) A. Kawada, S. Mitamura, S. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1157-1158. (b) S. Kobayashi, S. Iwamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4697-4700. (c) A. Kawada, S. Mitamura, J. Matsuo, T. Tsuchiya, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2325-2328. (d) D.-M. Cui, M. Kawamura, S. Shimada, T. Hayashi, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4007-4010 et références citées.

[239] (a) K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakaguchi, M. Maruta, *Synlett* **1996**, 171-174. (b) J. Nie, J. Xu, G. Zhou, *J. Chem. Res. Synopsis* **1999**, 446-446.

[240] A. Heidekum, M. A. Harner, W. F. Hölderich, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *188*, 230-238.

[241] M.G. Clerici, *Top. Catal.* **2000**, *13*, 373-379 et références citées.

1. Catalyse par des complexes du palladium

a. Utilisation de chlorures d'acide

Les chlorures d'acide ont été largement utilisés[242] en association avec de nombreux organométalliques (Li, Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Zn, Cd, Hg, Al, Ga, In, Tl,…). Mais les versions employant une quantité catalytique de métal de transition sont rares.

En 1983, Stille[243] décrit la carbonylation catalytique de dérivés de l'étain en utilisant un complexe de palladium. La benzophénone est obtenue par couplage entre le tributylphénylstannane ($PhSnBu_3$) et le chlorure de benzoyle (PhCOCl) en présence d'une faible quantité (0,1%) d'un complexe de palladium [$BnPd(PPh_3)_2Cl$].

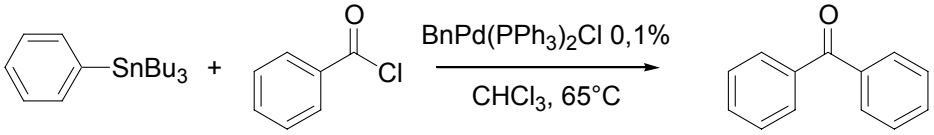
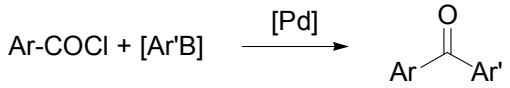


Schéma D-1 Couplage de Stille avec des chlorures d'acide

Plus tard, les dérivés du bore, moins toxiques, ont été utilisés dans cette réaction avec un succès comparable (Tableau 36).[4d,244] Différents systèmes catalytiques à base de palladium ont permis de réaliser le couplage d'acides arylboroniques (entrées 1 à 3),[245] ou de tétraarylborates de sodium (entrées 4-5).[244,245a,246]. Dans ce dernier cas, en présence de [$PdCl_2(PPh_3)_2$], les quatre groupements aromatiques du borate peuvent être couplés au chlorure de benzoyle, la réaction est alors quasi quantitative lorsqu'elle est menée sous ultrasons en présence de KF/Al_2O_3 (entrée 5).

Tableau 36 Couplage de type Suzuki-Miyaura



Entrée	Ar-[B]	Système catalytique	Rdt	Réf
1	$ArB(OH)_2$	$PdCl_2$, Na_2CO_3, acétone/eau, TA	80-95%	245a
2	$ArB(OH)_2$	$Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3, Toluène	40-80%	245b
3	$ArB(OH)_2$	$Pd(PPh_3)_4$, K_3PO_4-H_2O, Toluène	70-91%	245c
4	Ar_4BNa	$Pd(OAc)_2$, Na_2CO_3, acétone, TA	88-98%	245a
5	¼ Ar_4BNa	[$PdCl_2(PPh_3)_2$], KF/Al_2O_3, acétone,)))	60-89%	246

D'autres organométalliques peuvent être utilisés dans ces réactions de couplage : Negishi a montré en 1993 que les organozinciques peuvent être carbonylés à l'aide de chlorures

[242] Revue : R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236.
[243] J. W. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137.
[244] C. S. Cho, K. Itonani, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *443*, 253-259
[245] (a) N. A. Burmagin, D. N. Korolev, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3057-3060. (b) M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109-3112 (c) Y. Urawa, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 271-273.
[246] J.-X. Wang, Y. Wang, B. Wei, Y. Hu, Y. Fu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1381-1382.

d'acide en présence du complexe $Pd(PPh_3)_4$ à température ambiante.[247] Enfin, la réaction entre le triphénylindium et 3 équivalents de chlorure de benzoyle en présence de 1% de $Pd(PPh_3)_4$ fournit la benzophénone avec 89% de rendement au reflux du THF.[248]

b. Utilisation d'anhydrides carboxyliques

La fonction acide carboxylique peut aussi être classiquement activée par sa transformation en anhydride carboxylique. Les anhydrides obtenus ont été engagés dans des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura[4].

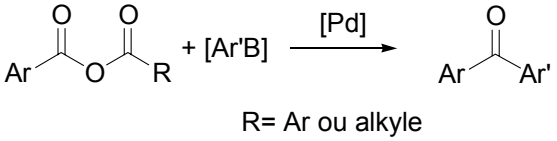
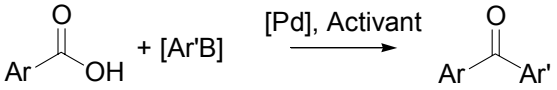
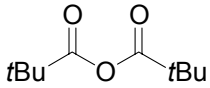
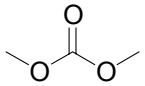
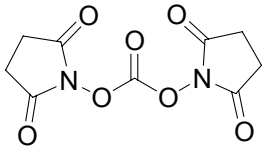


Schéma D-2 Carbonylation à l'aide d'anhydrides carboxyliques

Des développements plus récents ont montré que ces anhydrides pouvaient être générés *in situ* et employés directement en catalyse. En particulier, un des systèmes les plus efficaces consiste à synthétiser *in situ* l'anhydride mixte entre l'acide benzoïque et l'acide pivaloïque[249] qui ne se transfère pas sur l'organométallique à cause d'un encombrement stérique trop important (Tableau 37, entrée 1). L'acide peut aussi être activé par le carbonate de diméthyle[250] (entrée 2) ou par un dérivé du succinimide (entrée 3). [251]

Tableau 37 Activation d'acides carboxyliques *in situ*



Entrée	Agent activant	Système catalytique	Rdt
1		$Pd(OAc)_2$, PPh_3, THF/H_2O, 60°C	68-85%
2		$Pd(OAc)_2$, $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$, THF/H_2O, 50°C	69-87%
3		$Pd(F_6\text{-}acac)_2$, $P(Cy)_3$, Na_2CO_3, Toluène	42-90%

[247] (a) E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181-5184. (b) R. A. Grey, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2288-2289.

[248] I. Pérez, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155-4160.

[249] (a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254-3267. (b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001,** *40,* 3458-3460.

[250] (a) R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2001**, *12*, 1242-1244. (b) R. Kakino, S. Yasumi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137-138. (c) R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1333-1345. (d) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Dörhing, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237-1240.

[251] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084-2085.

Hormis sous forme d'anhydride carboxylique, le groupement carbonyle peut aussi être activé sous la forme d'un ester de 2-pyridine et la réaction de carbonylation de l'acide phénylboronique conduit à l'obtention des phénylcétones avec des rendements corrects (68-97%).[252] Les thioesters réagissent de manière similaire; la formation du complexe acyl-palladium est alors favorisée par l'action extérieure d'un agent en quantité stœchiométrique (NaI,[253] ou le 2-thiophènecarboxylate de cuivre(I)[254]).

D'autres organométalliques peuvent être utilisés dans ces couplages avec des acides carboxyliques activés, en particulier les dérivés de l'étain[255] ou les organozinciques.[256] Ces derniers peuvent être carbonylés efficacement par les benzoates de sodium activés *in situ* par le chloroformate d'éthyle. Avec ce dernier système, les benzophénones substituées par des groupements électrodonneurs ou accepteurs sont obtenues avec de bons rendements (65-95%).

Finalement, les chlorures d'acides se révèlent plus adaptés dans ces couplages car l'utilisation d'un large excès d'agent activant génère une grande quantité de déchets. Même si les réactions développées sont assez efficaces, la diversité des benzophénones obtenues par ces méthodes est assez faible. En effet, l'étude du couplage est la plupart du temps limité aux acides arylboroniques (phényle) et agents carbonylants commerciaux (anhydride benzoïque et chlorure de benzoyle).

2. Catalyse à l'aide d'autres métaux de transition

D'autres métaux de transition comme le nickel ont été employés comme catalyseurs dans ces réactions de couplage.[257] Avec ce métal, l'utilisation d'organométalliques plus réactifs tels que les zinciques[257b] ou les organomagnésiens[257a] est nécessaire à l'obtention de bons rendements.

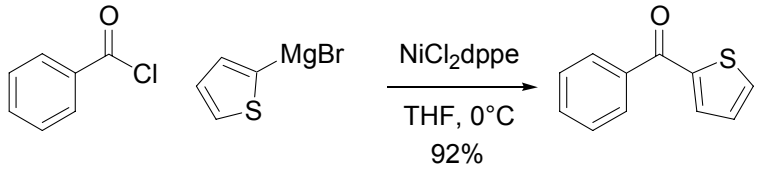


Schéma D-3 Carbonylation catalysée par un complexe de Nickel

Afin de réaliser le couplage entre un chlorure d'acide et un organomagnésien, il est nécessaire d'employer une quantité stœchiométrique de cuivre (CuCN·2LiCl).[258] Knochel a

[252] H. Tadamidani, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2004**, *6*, asap.
[253] C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229-3231.
[254] L. S. Liebeskind, J. Sorgl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261.
[255] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986,** *25,* 508-524.
[256] D. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4645-4648.
[257] (a) C. Malanga, L. A. Aronica, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *39*, 9185-9188. (b) T. Shimizu, M. Seki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1039-1042.
[258] (a) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392. (b) M. J. Rozema, A. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956-1958.

montré que le complexe [$Fe(acac)_3$] peut catalyser le couplage entre un cyanure d'acyle et un organomagnésien.[259] Les cyanures d'acyle sont toujours préparés par réaction de chlorures d'acide avec une quantité stœchiométrique de CuCN mais cette réaction est la première utilisation de complexes du fer dans ce type de couplage.

Les complexes de cobalt catalysent efficacement la réaction entre l'anhydride benzoïque et des organozinciques générés *in situ* à partir de bromures d'aryle.[260] Après activation du zinc à l'aide de chlorure d'allyle, le zincique obtenu est condensé sur un anhydride benzoïque en présence de 5% d'un catalyseur de cobalt. Les benzophénones sont alors isolées avec des rendements modestes dûs à la faible réactivité des anhydrides aromatiques (avec l'anhydride acétique, les rendements sont compris entre 70 et 80%).[260]

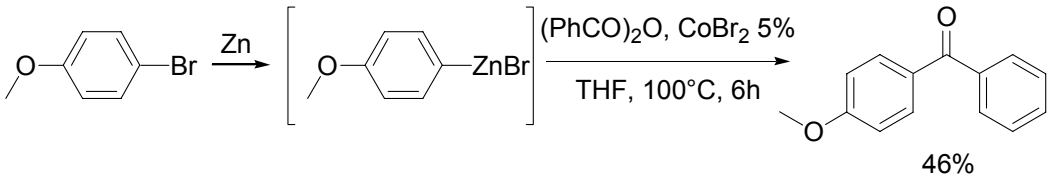


Schéma D-4 Carbonylation d'organozinciques générés *in situ*.

Enfin, un complexe généré *in situ* à partir de [$Rh(cod)Cl]_2$ et de dppp permet de réaliser la réaction de couplage entre le tétraphénylborate de sodium et l'anhydride benzoïque.[261] La benzophénone est alors obtenue avec un rendement de 150%, indiquant que plus d'un groupement phénylène peut être carbonylé.

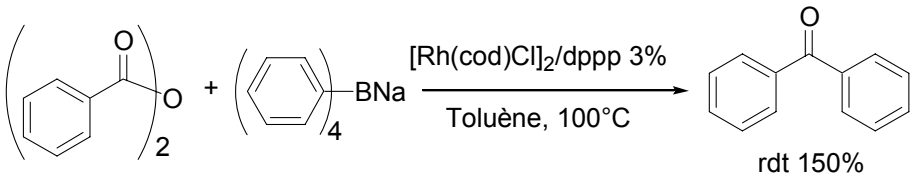


Schéma D-5 Carbonylation catalysée par un complexe de rhodium

B. Couplage carbonylant : utilisation de monoxyde de carbone

Afin de s'affranchir de l'utilisation de chlorures d'acide peu tolérants vis-à-vis d'autres fonctions présentes dans la molécule, de nombreux groupes ont étudié l'emploi de monoxyde de carbone. Mécanistiquement, l'insertion d'une molécule de CO n'apporte aucun changement de degré d'oxydation dans le complexe du métal de transition et peut être utilisé dans de nombreuses réactions de couplage.

[259] C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43,* 2968-2970.
[260] I. Kazmierski, M. Bastienne, C. Gosmini, J. M. Paris, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 936-942.
[261] K. Oguma, M. Miura, T. Satoh, M. Nomura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *648*, 297-301.

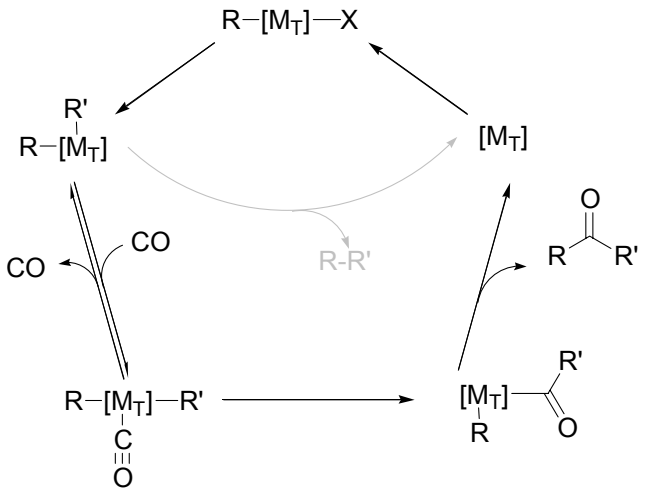


Schéma D-6 Mécanisme de l'insertion d'une molécule de CO

Comme dans le cas des carbonylations directes à l'aide des chlorures d'acide et des anhydrides carboxyliques, différents organométalliques peuvent être utilisés dans ce type de réactions, et en particulier les dérivés de l'étain (couplage carbonylant de Stille) et du bore (couplage carbonylant de Suzuki-Miyaura). En 1988, Stille propose de synthétiser les benzophénones par couplage entre un triflate aromatique et un organostannane sous pression de CO.[262] Les halogénures aromatiques sont majoritairement employés dans cette réaction mais d'autres partenaires (pseudo-halogénures) peuvent aussi coupler efficacement en présence de monoxyde de carbone.[8]

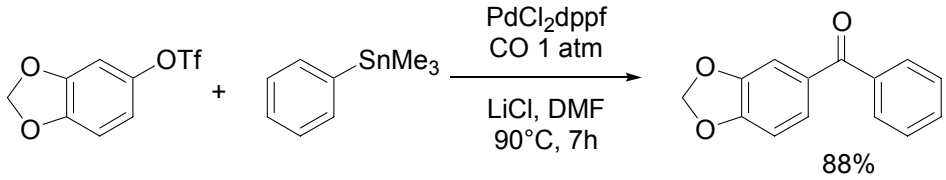


Schéma D-7 Couplage de Stille carbonylant

Plusieurs systèmes ont ensuite été développés permettant de réaliser la réaction à température ambiante en utilisant des sels d'iodonium[263] ou des dérivés de l'antimoine.[264]

Cette réaction s'est révélée être particulièrement tolérante vis-à-vis d'autres fonctionalités comme l'atteste cette synthèse d'un photophore utile dans l'étude des interactions peptide-protéine par couplage direct entre deux phénylalanines fonctionnalisées.[265]

[262] A. C. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557-1565.
[263] M. H. Al-Qahtani, V.W. Pike, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1033-1036.
[264] S.-K. Kang, H.-C. Ryu, S.-W. Lee, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 38-41.
[265] E. Moreira, G. Ortar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1815-1818.

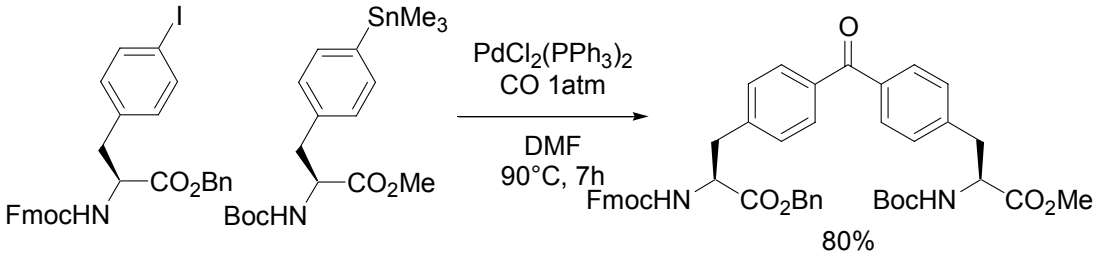


Schéma D-8 Synthèse d'un photophore par couplage de Stille

En 1993, Suzuki et Miyaura proposent une version de leur réaction sous pression de monooxyde de carbone.[4] Dans ce cas, le couplage entre un iodure aromatique et un acide arylboronique conduit en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de palladium aux benzophénones substituées avec des rendements corrects.[266]

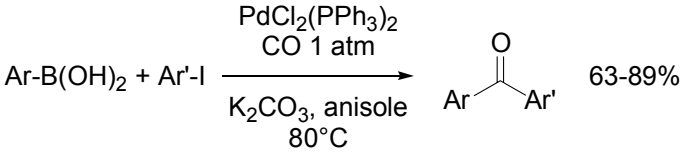


Schéma D-9 Couplage de Suzuki-Miyaura carbonylant

Cette étude montre une influence de la nature de la base sur le rapport entre les produits issus du couplage carbonylant et du couplage direct; le carbonate de potassium permet d'obtenir le meilleur rapport (9 pour 1). Ce même groupe montrera que d'autres partenaires de couplage peuvent être utilisés dans ce type de réaction tels que les bromures ou triflates aromatiques. Dans ce cas, les cétones sont obtenues avec de bons rendements en utilisant un système catalytique identique.[267] D'autres systèmes ont été décrits utilisant des partenaires variés que ce soit au niveau de l'halogénure (sel d'arènediazonium[268] ou d'iodonium[269])) ou de l'organométallique (aryltriéthylborate de lithium,[270] dérivé de l'indium,[271] trifluoro(organo)borates).[269]

Les complexes de rhodium peuvent être utilisé pour réaliser une réaction d'homocouplage de dérivés de l'étain[272] ou du mercure.[273] Dans ces cas, les biaryles résultant du couplage direct sont obtenus en mélange avec les cétones désirées.

C. Formation de cétones à partir d'aldéhydes

Dans l'optique de réaliser des réactions générant moins de déchets et permettant une certaine économie d'atomes, il paraît intéressant d'utiliser dans ces réactions de couplage des

[266] T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595-7598.
[267] T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726-4731.
[268] M. B. Andrus, Y, Ma. Y. Zang, C. Song, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9137-9140.
[269] M. Xia, Z.-C. Chen, *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 400-401.
[270] M. Ishikura, M. Terashima, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2634-2637.
[271] P. H. Lee, S. W. Lee, K. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103-1106.
[272] T. Ohe, S. Motosufa, K. Ohe, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1343-1348.
[273] R. C. Larock, S. S. Hershberger, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3840-3846.

dérivés plus facilement accessibles comme des acides carboxyliques ou des aldéhydes. Les premiers peuvent être employés à condition d'ajouter un excès d'agent activant (ce qui induit encore une grande quantité de sous-produits), mais l'utilisation des aldéhydes est assez rare dans la littérature.

Deux approches différentes sont apparues dans la littérature. La première repose sur une réaction organocatalysée par un imidazolidène (carbène *N*-hétérocyclique dérivé de l'imidazole).[274] Le carbène catalyse la réaction entre un fluorure aromatique et un aldéhyde. Le mécanisme consiste en une substitution nucléophile sur un fluorure aromatique activé. Après déprotonation conduisant à l'élimination de la cétone, le carbène généré peut à nouveau réagir avec l'aldéhyde initial pour former l'imidazolidène initial.

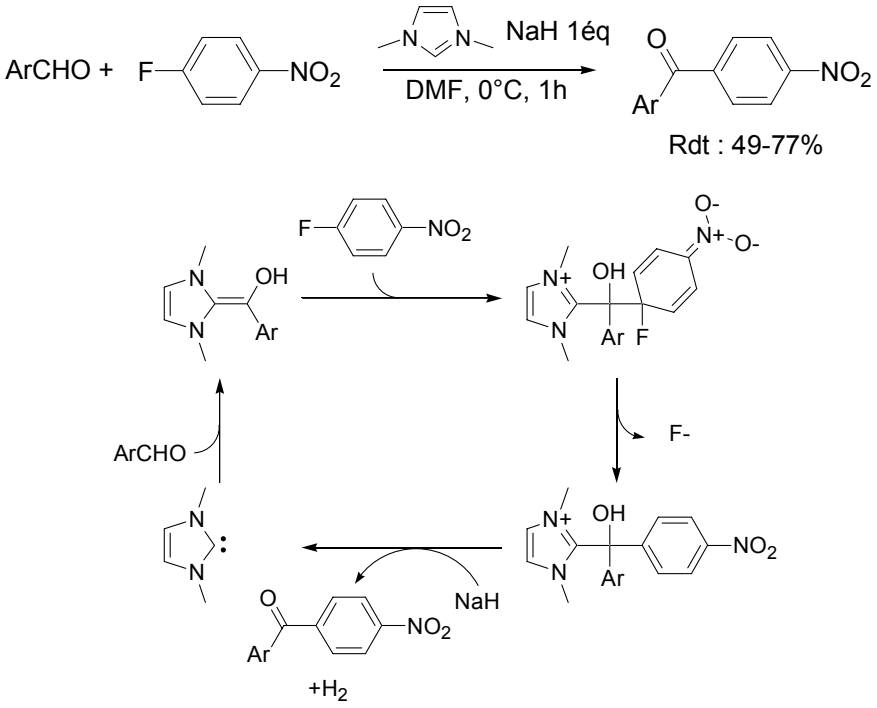


Schéma D-10 Mécanisme de carbonylation nucléophile catalysée par un carbène

La deuxième approche consiste en l'utilisation de catalyseurs à base de métaux de transition, par exemple pour réaliser le couplage entre un bromure aromatique et un aldéhyde en présence d'un complexe de nickel. Dans cette réaction, une quantité stœchiométrique de zinc doit être introduite afin de régénérer le catalyseur. A basse température ce système catalytique conduit à l'obtention quasi exclusive de diarylméthanol.[275] En revanche, à plus haute température, seule la benzophénone substituée est isolée.[276]

[274] Y. Suzuki, T. Toyota, F. Imada, M. Sato, A. Miyashita, *Chem. Commun.* **2003**, 1314-1315.
[275] K. K. Majumdar, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2295-2298.
[276] Y.-C. Huang, K. K.Majumdar, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1682-1684.

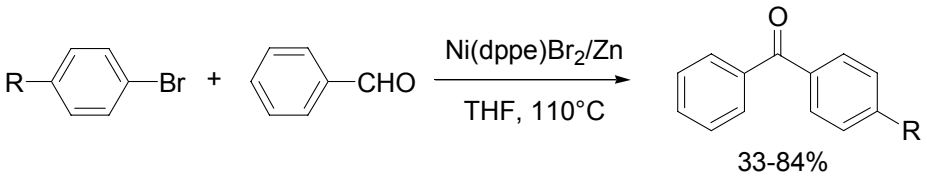
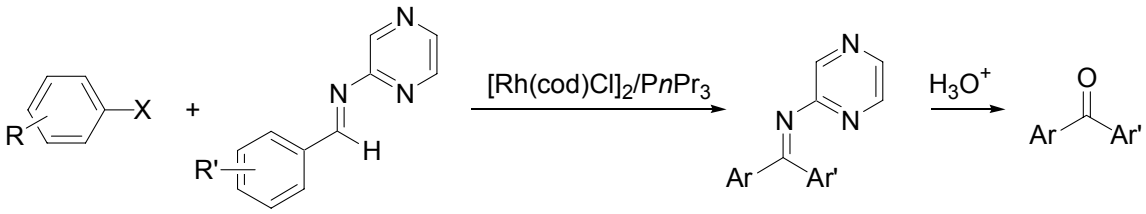


Schéma D-11 Influence de la température en addition-1,2 catalysée par le nickel

Hartwig propose de réaliser en utilisant un complexe de rhodium, le couplage entre un halogénure d'aryle et une *N*-pyrazyl-aldimine. La réaction conduit aux cétimines et après hydrolyse, aux cétones correspondantes.[277]



K_2CO_3, diglyme, 160°C, 27-168h, rdt = 47-99%
*t*BuONa, xylène, 135°C, 5-168h, rdt = 19-82%

Le mécanisme proposé de cette réaction comporterait : une addition oxydante dans la liaison carbone-halogène de l'espèce rhodium(I) pour conduire à un complexe au degré d'oxydation III, une insertion de l'aldimine dans la liaison rhodium-carbone conduisant au complexe rhodium(III)-amide favorisée par la complexation du résidu pyrazyle, une β-élimination conduisant à la cétimine et au complexe hydrure de rhodium et enfin une élimination réductrice d'acide halohydrique qui régénère le complexe rhodium(I) initial. L'ajout d'une base interviendrait dans la réaction entre l'aldimine et le complexe aryl-rhodium mais aucune précision supplémentaire n'a été proposée. [277]

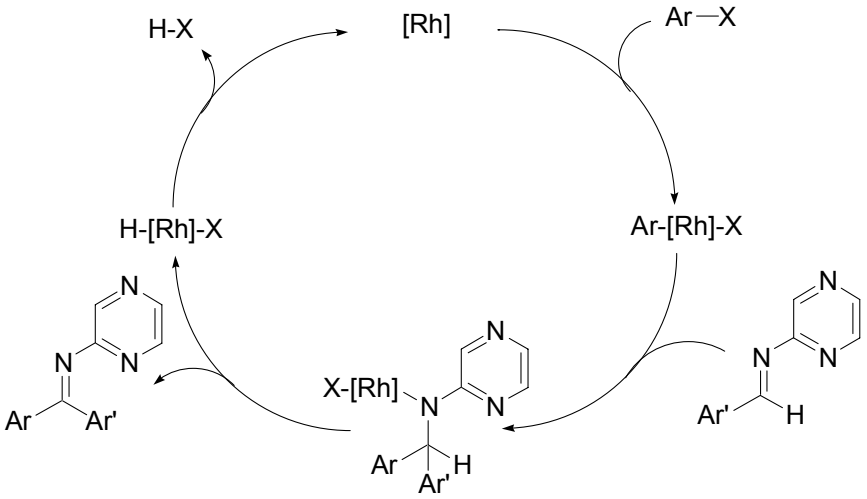


Schéma D-12 Mécanisme proposé pour la réaction de formation de cétimine

[277] T. Ishiyama, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12043-12044.

Ces deux approches utilisent un halogénure aromatique qui réagit avec le complexe de métal de transition par une addition oxydante. L'obtention de bons rendements dans ces réactions est liée d'une part à l'ajout d'un large excès d'halogénure aromatique et d'autre part à une température de réaction très élevée (110°C à 160°C) ce qui est en général préjudiciable à une utilisation directe en synthèse. De plus, des milieux très basiques ou très réducteurs doivent être utilisés ce qui peut se révéler incompatible avec la présence d'autres fonctions dans la molécule.

Afin de palier aux inconvénients de cette réaction, nous avons pensé utiliser une étape de transmétallation des trifluoro(organo)borates de potassium pour obtenir le complexe aryl-rhodium comme dans les réactions d'addition-1,2.

II. Réaction de couplage entre un aldéhyde et un organométallique

Dans le mécanisme d'addition-1,2, un intermédiaire alkoxo-rhodium est postulé, celui-ci conduirait après hydrolyse au carbinol. Nous avons donc tenté de ralentir cette étape d'hydrolyse afin d'obtenir une β-élimination conduisant à la formation de diarylcétone.

Cette hypothèse est étayée par une étude de Hartwig qui a montré que le chauffage à haute température (T > 80°C) dans le benzène-d_6, d'un complexe alkoxo-rhodium conduit à la formation de la diarylcétone et d'un complexe hydrure de rhodium.[278]

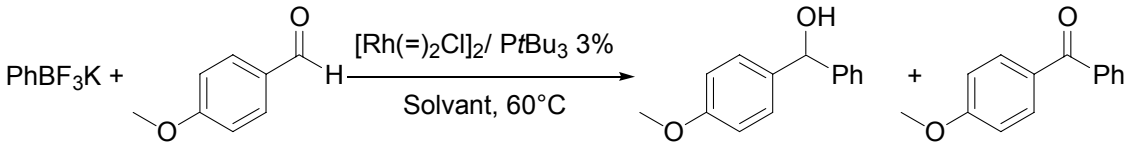
Schéma D-13 Formation de cétone par β-élimination

A. Mise au point du système

En présence de $[Rh(=)_2Cl]_2$/P*t*Bu_3 dans un mélange toluène/H_2O (3/2) à 60°C, la réaction entre le 4-anisaldéhyde et le trifluoro(phényl)borate de potassium conduit majoritairement à l'obtention du carbinol (entrée 1).

[278] C. Krug, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674-1679.

Tableau 38 Effet du solvant sur la réaction de couplage



Entrée	Solvant	Conversion[a]	Temps	Alcool[a]	Cétone[a]
1	toluène/H_2O (3/2)	100%	1h	99%[b]	1%[b]
2	toluène/H_2O (20/1)	100%	1h	70%	30%
3	toluène	0%	16h	-	-
4	toluène/EtOH (20/1)	65%	16h	60%	40%

[a] Déterminé par CPG. [b] Déterminé par RMN ^{1}H.

Une diminution de la quantité d'eau conduit à l'apparition d'une proportion importante de cétone dans le milieu (30%, entrée 2). En revanche, l'absence totale d'eau nuit au système catalytique et inhibe complètement l'activité du catalyseur dans le toluène (entrée 3). Le remplacement de l'eau par un agent protonant moins acide (éthanol, entrée 4) permet d'augmenter encore le rapport cétone/alcool mais la conversion obtenue est plus faible.

En diminuant la quantité d'eau présente dans le milieu, nous avons réussi à obtenir une quantité significative de cétone obtenue mais l'alcool reste toujours majoritaire. Nous avons donc envisagé une autre approche du problème. Dans le cycle catalytique, la β-élimination du complexe alkoxo-rhodium conduit à la formation d'une espèce hydrure de rhodium. Plutôt que de limiter l'hydrolyse de l'alkoxo-rhodium, nous avons pensé piéger l'hydrure de rhodium formé à l'aide d'un accepteur d'hydrure classique telle que l'acétone (Schéma D-14).

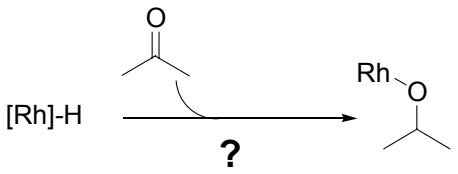
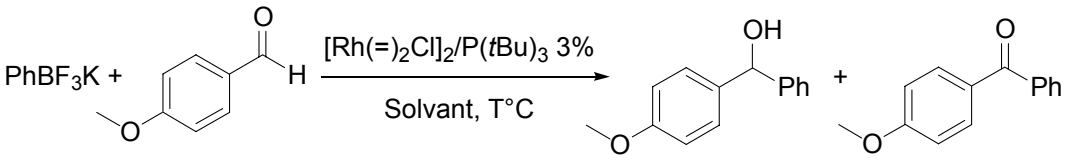


Schéma D-14 Transfert d'hydrure sur l'acétone

Ainsi, la réaction de couplage entre le trifluoro(phényl)borate de potassium et le 4-anisaldéhyde a été évaluée en présence d'acétone.

Tableau 39 Utilisation d'acétone dans la réaction de couplage



Entrée	Solvant	T°C	Conv[a]	Temps	Alcool[a]	Cétone[a]
1	Toluène/ H_2O (3/2)	80°C	90%	1h	60%	40%
2	Toluène/Acétone (3/2)	80°C	90%	16h	0%	100%[b]
3	Acétone/H_2O (3/2)	80°C	23%	16h	0%	100%[b]
4	Toluène/Acétone/H_2O (2/2/1)	80°C	50%	2h	<5%	>95%[b]
5	Toluène/Acétone/H_2O (2/2/1)	60°C	50%	2h	30%	70%
6	Toluène/Acétone/H_2O (2/2/1)	40°C	100%	16h	80%	20%
7	Toluène/Acétone/H_2O (20/3/2)	80°C	100%	1h	<5%	>95%[b]
8	Toluène/Acétone/H_2O (20/3/2)	60°C	100%	1h	50%	50%

[a] Déterminé par CPG. [b] Déterminé par RMN ^{1}H.

Le remplacement de l'eau par une quantité équivalente d'acétone permet d'obtenir exclusivement la diarylcétone (entrées 1 et 2). Cependant même à 80°C, la réaction est assez lente dans ces conditions (90% de conversion après 16 heures de réaction). L'absence de toluène conduit à une diminution très nette de l'activité catalytique (entrée 3). C'est pourquoi l'utilisation d'un mélange ternaire combinant les effets des trois solvants nous est apparue comme un bon compromis entre sélectivité et activité. Ainsi, dans un mélange toluène/acétone/eau (2/2/1), la réaction est à la fois rapide et sélective à 80°C (entrée 4). La dégradation du catalyseur qui conduit à une absence d'activité après 2 heures de chauffage nous a incité à diminuer la température. Cependant, une diminution de la température engendre une quantité moindre de cétone (entrées 5 et 6), la β-élimination du complexe alkoxo-rhodium étant défavorisée dans ces conditions.[278]

En diminuant encore la quantité d'acétone (20/3/2), le système est plus efficace et la conversion est quantitative après 1 heure (entrée 7); là aussi une diminution de la température entraîne une perte de la sélectivité (entrée 8).

B. Amélioration des conditions expérimentales

Ces conditions expérimentales ($[Rh(=)_2Cl]_2$, P*t*Bu_3, toluène/acétone/eau 20:3:2, 80°C) ont donc été retenues afin de tester la réaction avec d'autres substrats. Malheureusement, le premier essai sur le 2-méthoxybenzaldéhyde s'est révélé peu concluant. En effet, l'addition du

trifluoro(phényl)borate de potassium a conduit à l'obtention du carbinol non désiré avec 90% de rendement et seuls 10% de 2-méthoxybenzophénone ont pu être observés dans ces conditions.

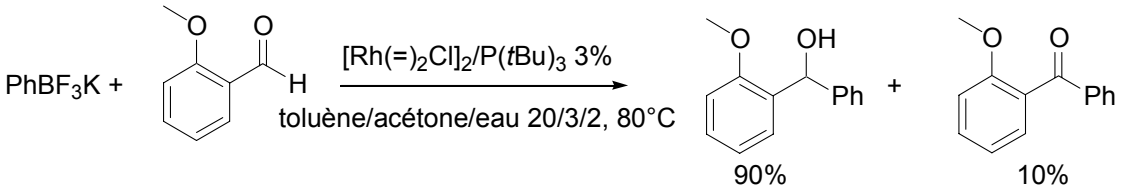
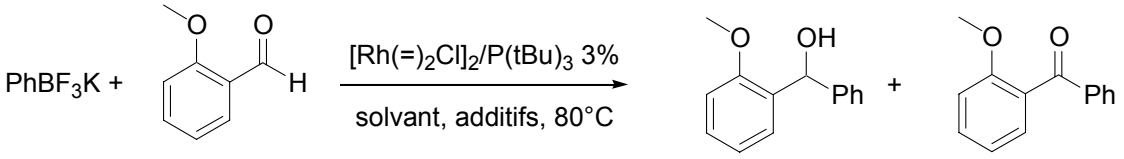


Schéma D-15 Couplage avec l'*ortho*-anisaldéhyde

L'optimisation du système catalytique a donc été poursuivie sur ce substrat. Afin de favoriser la β-élimination, le couplage a été conduit à 100°C (Tableau 40, entrée 2) mais aucune amélioration de la sélectivité n'est observée par rapport une température à 80°C.

Tableau 40 Optimisation des conditions expérimentales



Entrée	Solvant utilisé	T°C	Temps	Conversion[a]	Alcool	Cétone
1	toluène/acétone/H_2O	80°C	0,5h	100%	90%	10%
2	toluène/acétone/H_2O	100°C	0,5h	100%	90%	10%
3	toluène/acétone/H_2O [b]	80°C	0,5h	100%	99%	1%
4	toluène/acétone/PhOH	80°C	16h	0%	-	-
5	toluène/acétone	80°C	16h	12%	100%	0%
6	acétone	80°C	1h	100%	80%	20%
7	dioxane/acétone	80°C	2h	100%	5%	95%

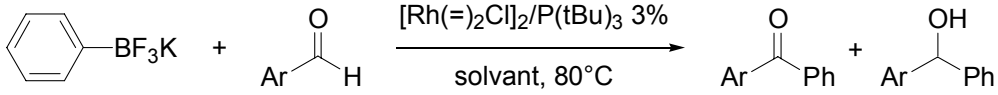
[a] Déterminé par CPG. [b] En présence de 10% de K_2CO_3.

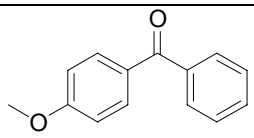
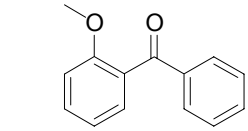
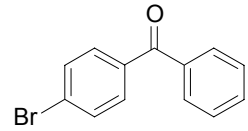
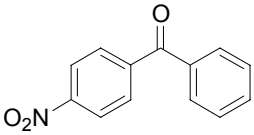
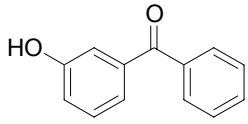
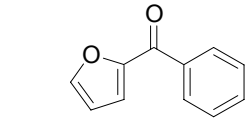
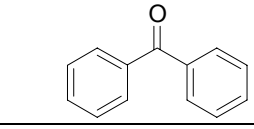
Afin de limiter l'hydrolyse, l'ajout d'une base (K_2CO_3, entrée 3) ou le remplacement de l'eau par le phénol (entrée 4), ont été testés mais une mauvaise sélectivité voire une absence d'activité est observée. L'absence d'eau semble de nouveau néfaste à la réaction lorsque celle-ci est menée en présence de toluène, puisque après 16h de chauffage dans un mélange toluène/acétone, seuls 12% de conversion sont obtenus en carbinol exclusivement (entrée 5). Afin de favoriser la formation de la cétone, la réaction a été testée dans l'acétone pure, mais là aussi, la sélectivité en faveur de la diarylcétone est très mauvaise (entrée 6). Le solvant de choix pour cette réaction se révéla être un mélange 4/1 dioxane/acétone et dans ces conditions, la 2-méthoxybenzophénone est obtenue avec 95% de rendement (entrée 7).

III. Synthèse de cétones non symétriques

Disposant de deux systèmes de solvant (toluène/acétone/eau et dioxane/acétone), nous avons testé ceux-ci sur différents benzaldéhydes.

Tableau 41 Influence du solvant sur la sélectivité de la réaction

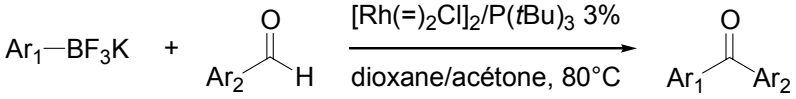


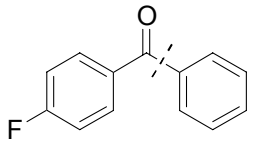
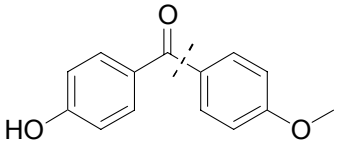
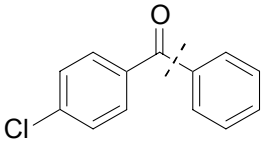
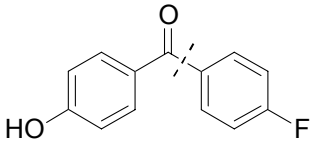
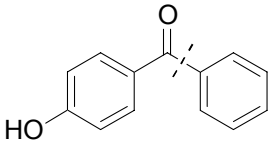
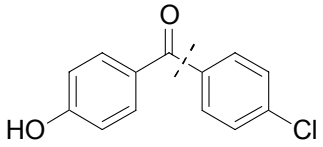
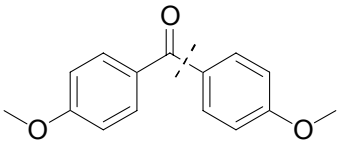
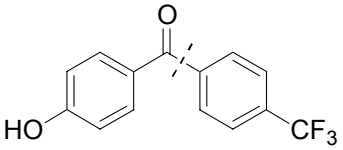
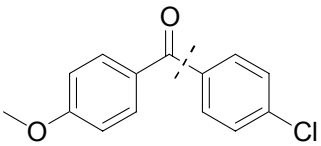
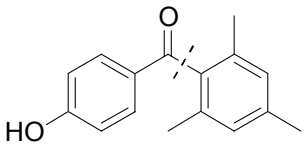
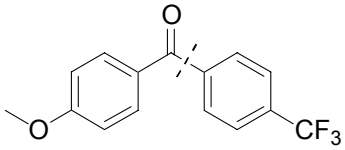
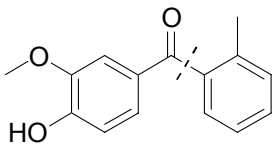
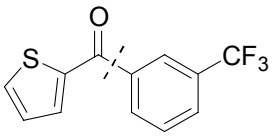
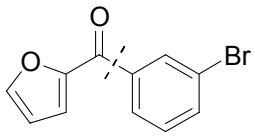
Entrée	Produit	Toluène/acétone/eau			Dioxane/acétone		
		Tps	Sélectivité [a]	Rdt [b]	Tps	Sélectivité [a]	Rdt [b]
1		1h	100:0	93%	1h	100: 0	95%
2		1h	10:90	89%	1h	95:5	95%
3		2h	95:5	47%	16h	80:20	50%
4		1h	20:80	n.d.	6h	35:65	30%
5		2h	100:0	83%	16h	95:5	72%
6		1h	77:23	73%	1h	94:6	91%
7		1h	5:95	n.d.	2h	78:22	75%

[a] Rapport cétone/alcool déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel. [b] Rendement en cétone.

La réaction de couplage du 4-méthoxybenzaldéhyde est très sélective quelles que soient les conditions de solvants (entrée 1). Lorsque le groupement aromatique est substitué par un brome la sélectivité de la réaction est bonne dans les deux cas (entrée 3) mais le rendement reste assez modeste (50%) car il est assez difficile de séparer la cétone de l'aldéhyde résiduel. Dans le cas de groupements très électroattracteurs, le carbinol est obtenu majoritairement quelles que soient les conditions de solvant (entrée 4). Avec tous les autres substituants, l'utilisation d'un milieu anhydre dioxane/acétone s'est révélée plus appropriée. Ces conditions ont donc été retenues pour la suite de notre étude.

Tableau 42 Formation de cétones non symétriques



Entrée	Produit	Tps	Rdt	Entrée	Produit	Tps	Rdt
1		3h	85%	8		1h	95%
2		3h	74%	9		1h	94%
3		6h	82%	10		1h	96%
4		1h	92%	11		1h	87%
5		1h	87%	12		3h	82%
6		2h	90%	13		3h	94%
7		2h	83%	14		3h	78%

L'addition de trifluoro(phényl)borate de potassium est rapide sur la plupart des benzaldéhydes. Les cétones halogénées (fluor, chlore) en *para* du carbonyle peuvent être obtenues avec respectivement 85% et 74% de rendement (entrées 1-2). Comme lors de la réaction d'addition-1,2 en présence d'un groupement hydroxyle non protégé, la réaction fournit les hydroxy-cétones avec de bons rendements (entrées 3, 8 à 13).

De nombreuses benzophénones polysubstituées peuvent être ainsi isolées avec de bons rendements. La réaction sur le 4-anisaldéhyde de divers aryltrifluoroborates de potassium substitués par des groupements électrodonneurs (méthoxy, entrée 4) ou accepteurs (chlore et trifluorométhyle, entrées 5 et 6) est totale en moins de deux heures et les cétones correspondantes sont isolées avec des rendements respectifs de 92%, 87% et 90%. L'aryltrifluoroborate de potassium peut aussi être substitué en *ortho*, et les benzophénones orthosubstituées peuvent être obtenues par couplage avec le trifluoro(2-méthylphényl)borate

de potassium (entrée 13) ou le trifluoro(2,6-diméthylphényl)borate de potassium (entrée 12). Enfin, des aldéhydes hétéroaromatiques réagissent aussi bien qu'en addition-1,2, et les aryltrifluoroborates de potassium substitués en position *meta* par un groupement trifluorométhyle (entrée 7) ou bromé (entrée 14) réalisent avec efficacité les couplages respectifs avec le 2-thiophènecarboxaldéhyde et le 2-furfural et conduisent aux cétones hétéroaromatiques avec 83% et 78% de rendement.

Cette méthode s'est donc révélée très générale et de nombreux trifluoro(organo)borates de potassium peuvent réaliser un couplage de type Heck avec des aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques. Les borates utilisés peuvent être substitués par des groupements donneurs ou accepteurs, en position *ortho*, *meta*, ou *para*, et la présence d'halogènes ou de fonctions hydroxyles libres sur un des aromatiques de la cétone obtenue n'est pas préjudiciable aux rendements. Cette réaction constitue donc une des méthodes catalytiques les plus efficaces de synthèse de diarylcétones. De plus, les partenaires utilisés dans ce couplage sont faciles d'accès et l'activation formelle de la liaison carbone-hydrogène de l'aldéhyde permet d'utiliser des dérivés peu fonctionnalisés et génère une faible quantité de déchets.

IV. Etudes mécanistiques

La formation de la cétone peut être expliquée par deux mécanismes distincts, l'un faisant intervenir une addition-1,2 suivie d'une β-élimination (***A***), l'autre consiste en une addition oxydante dans la liaison C-H (***B***) suivie d'une élimination réductrice (Schéma D-16).

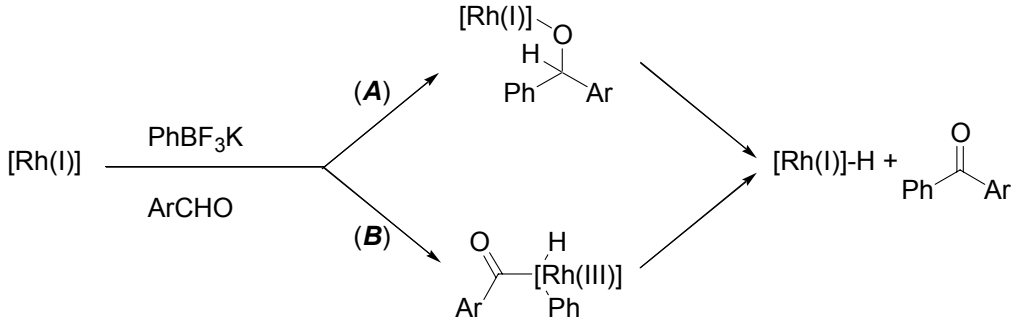


Schéma D-16 Mécanismes alternatifs pour la formation de la cétone

La première hypothèse constitue le mécanisme le plus plausible pour de nombreuses raisons. En effet, même s'il est connu que les complexes de rhodium peuvent s'insérer par addition oxydante dans une liaison carbone-hydrogène d'un aldéhyde,[12] aucun produit résultant de la décarbonylation du complexe acyl-rhodium n'a jamais été observé dans cette réaction, alors qu'elle est observé dans la plupart des cas pour ce type de complexe.[279] De plus, Hartwig a montré qu'un complexe aryl-rhodium en présence d'un aldéhyde conduit

[279] (a) K. P. Vora, C. F. Lochow, R. G. Miller, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 257-264. (b) T. T. B. Marder, D. C. Roe, D. Milstein, *Organometallics* **1988**, *7*, 1451-1453. (c) B. Bosnich, D. P. Fairlie, *Organometallics* **1988**, *7*, 936-945. (d) C. P. Legens, P. S. White, M. Brookhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6965-6966 et références citées.

exclusivement à la formation d'un alcoolate de rhodium.[277,280] Celui-ci conduit en milieu organoaqueux à l'alcool correspondant et dans le benzène, au dessus de 80°C, à la formation de la cétone correspondante. (Schéma D-17)

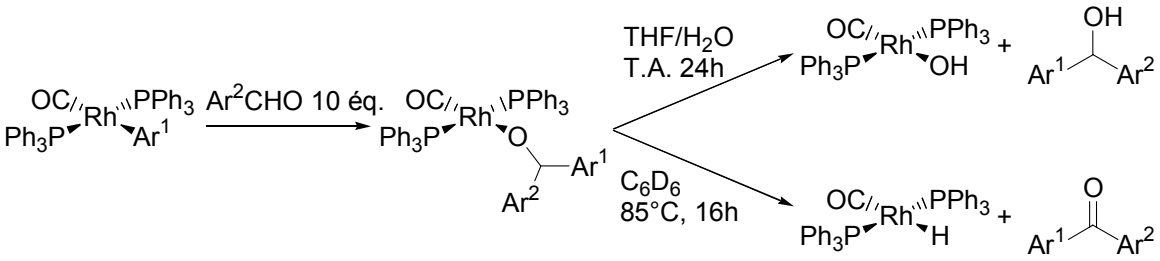


Schéma D-17 Insertion d'un complexe aryl-rhodium dans une liaison double carbone-oxygène

Quelle que soit la voie préférentielle de la formation de la cétone, le complexe de rhodium obtenu finalement est identique. L'incertitude majeure de cette étude concerne le devenir de cet hydrure de rhodium. Les hypothèses envisageables sont les suivantes :

- Addition oxydante de l'hydrure de rhodium dans une liaison carbone-hydrogène (activation C-H, Schéma D-18).

- Réaction de l'hydrure de rhodium sur l'acétone conduisant à l'énolate de rhodium (Schéma D-19).

- Transfert d'hydrure sur l'acétone (Schéma D-20).

La première hypothèse a été formulée récemment par Hartwig.[280] Lors de l'étude d'un complexe hydrure de rhodium-imine, il observe l'addition oxydante intramoléculaire du complexe dans la liaison carbone-hydrogène du groupement aromatique de l'imine. L'élimination réductrice avec perte d'hydrogène conduit au complexe aryl-rhodium.

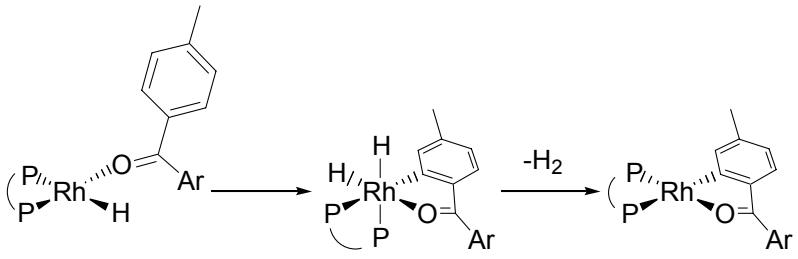


Schéma D-18 Addition oxydante dans une liaison carbone hydrogène

Dans notre cas, un mécanisme similaire conduirait par orthométallation à la formation d'un complexe arylcétone-rhodium. Cette hypothèse est peu probable car l'enthalpie libre d'activation nécessaire à l'activation d'une liaison C-H est très grande et l'addition ne se réalise qu'à très haute température (140°C) en milieu strictement anhydre. De plus, il est difficilement envisageable de transformer ultérieurement le complexe arylcétone-rhodium en un autre complexe sur lequel la transmétallation de l'organométallique est possible.

[280] C. Krug, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, sous presse.

La deuxième possibilité est une réaction directe de l'hydrure de rhodium sur l'acétone, possibilité évoquée par Hartwig, qui obtient par réaction d'un hydrure de rhodium sur l'acétophénone l'énolate de rhodium correspondant (Schéma D-19).[280]

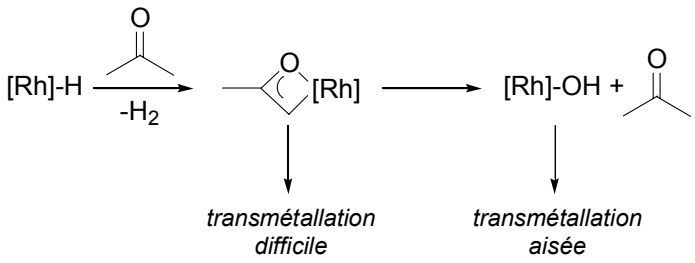


Schéma D-19 Réaction de l'hydrure de rhodium sur l'acétone

Dans notre cas, l'hydrure de rhodium pourrait réagir en déprotonant directement l'acétone pour conduire à un complexe oxa-π-allyl-rhodium. Celui-ci peut subir une transmétallation directe mais ce processus est assez difficile. Une hydrolyse préalable de l'énolate conduisant à un complexe hydroxo-rhodium favorise la transmétallation. Cependant, en milieu organoaqueux, la première étape de déprotonation peut probablement se réaliser directement sur l'eau. Dans la dernière hypothèse, la plus probable, le transfert d'hydrure sur l'acétone conduirait à la formation d'isopropylate de rhodium(I) (Schéma D-20). Le trifluoro(organo)borate de potassium peut réaliser une transmétallation et conduire au complexe aryl-rhodium.

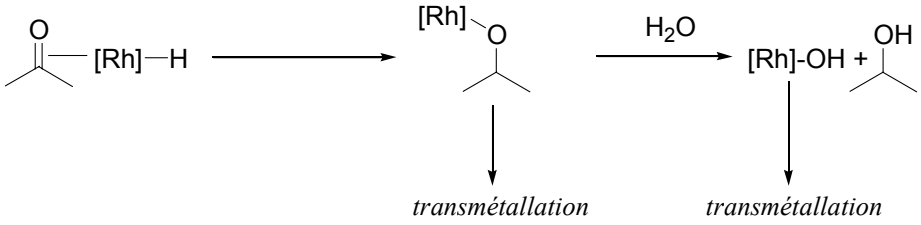
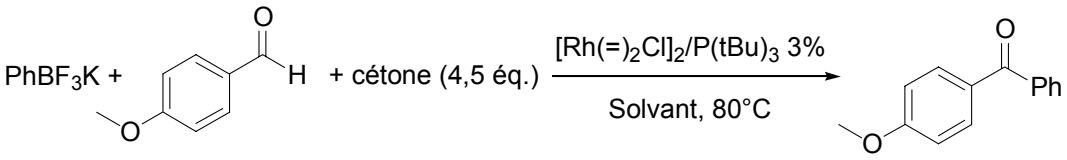
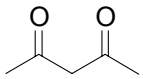
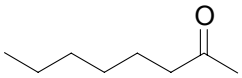
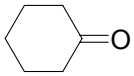
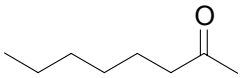
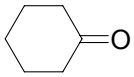


Schéma D-20 Transfert d'hydrure sur l'acétone

Afin de corroborer cette hypothèse, nous avons donc cherché à isoler l'alcool résultant de la réduction de l'acétone. Cependant, l'isopropanol est volatil et éliminé dans le traitement de la manipulation. C'est pourquoi la réaction a été engagée avec d'autres cétones afin d'isoler plus facilement les alcools obtenus.

Tableau 43 Utilisation d'autres cétones en transfert d'hydrure



Entrée	Solvant	Cétone	Temps	Conversion[a]
1	Toluène/H_2O		0,5h	100%
2	Toluène/H_2O		16h	0%
3	Toluène/H_2O		16h	0%
4	Toluène/H_2O		16h	0%
5	dioxane		16h	95%
6	dioxane		16h	0%
7	dioxane		16h	40%

[a] Déterminée par CPG.

Dans un mélange toluène/cétone/eau, aucune des cétones testées (parmi lesquelles la décanone, la pentan-2,4-dione et la cyclohexanone, entrées 2-4) n'a permis d'observer une bonne conversion. En revanche, après réaction dans un mélange dioxane/cyclohexanone, la présence en GC/MS d'un pic de masse moléculaire 100 (correspondant au cyclohexanol) tend à confirmer notre hypothèse de mécanisme par transfert d'hydrure. Mais, malgré ce résultat encourageant, le dosage de la quantité de cyclohexanol formé est délicat et aucune preuve de l'exclusivité du mécanisme par transfert d'hydrure ne peut être avancée suite à ces expériences.

Afin de doser plus précisément la quantité d'alcool formé, il serait possible d'utiliser une cétone portant un ou plusieurs atomes de fluor pour pouvoir réaliser la RMN ^{19}F du brut réactionnel.

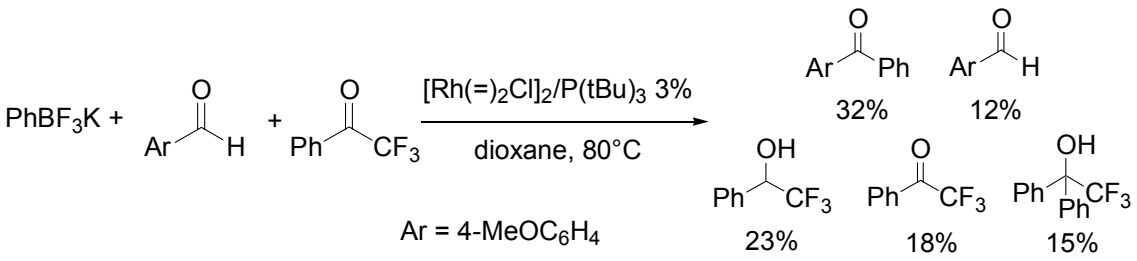


Schéma D-21 Addition en présence de trifluoroacétophénone

La réaction de formation de la 4-méthoxybenzophénone est réalisée en présence de trifluoroacétophénone (Schéma D-21). Grâce à la RMN ^{19}F et ^{1}H, il a été possible de doser toutes les espèces présentes dans le brut réactionnel après un traitement sommaire (filtration pour enlever les sels de bore). En plus des produits attendus et des réactifs de départ, un produit identifié comme le produit d'addition du trifluoro(phényl)borate sur la trifluoroacétophénone est obtenu avec 15% de conversion. Cette expérience corrobore le passage par un mécanisme de type transfert d'hydrure avec la formation de trifluorométhyl(phényl)méthanol. Cependant, elle ne permet toujours pas de conclure quant à la stœchiométrie de ce processus car le produit de réduction (23%) n'est pas obtenu dans la même quantité que la cétone (32%). Cela est probablement dû à un échec relatif de la réaction puisque seuls 70% de conversion sont obtenus du fait d'un transfert d'hydrure peu efficace sur cette cétone.

Il nous est alors apparu intéressant de réaliser des expériences de deutération avec du [$^{2}H_1$]benzaldéhyde. Après β-élimination, il sera possible d'identifier en RMN ^{2}H les composés obtenus après réaction du deutérure de rhodium. La synthèse du [$^{2}H_1$]benzaldéhyde (commercial, 257 €/g) a donc été réalisée selon une des procédures décrites dans la littérature.[281]

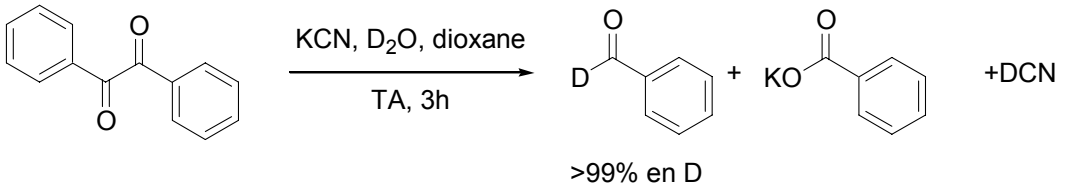


Schéma D-22 Synthèse du [$^{2}H_1$]benzaldéhyde

Ce dernier a été obtenu par condensation de cyanure de potassium sur la 1,2-diphényléthan-1,2-dione dans le dioxane en présence de D_2O. Le [$^{2}H_1$]benzaldéhyde a ensuite été engagé dans une réaction de couplage avec le trifluoro(phényl)borate de potassium à 80°C dans un mélange dioxane/acétone.

[281] A.W. Burgstahler, D.E. Walker, J.P. Kuebich, R.L. Schowen, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1272-1273.

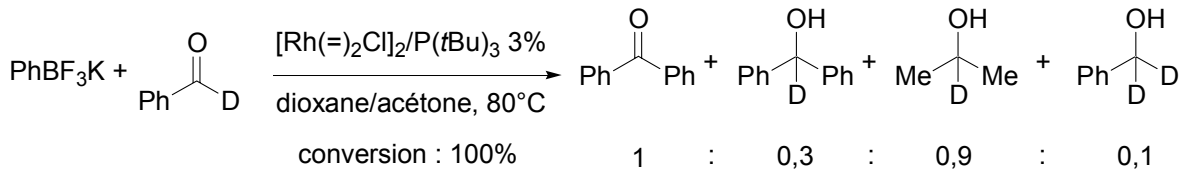


Schéma D-23 Addition avec le [$^2H_1$]benzaldéhyde

Les seuls produits observables en RMN ^2H (Schéma D-23) après réaction sont le [$^2H_1$]diphénylméthanol, le [$^2H_2$]propan-2-ol, et le [$^2H_{1:1}$]phénylméthanol. Le [$^2H_1$]diphénylméthanol est le produit de l'addition-1,2 du trifluoro(phényl)borate de potassium sur le [$^2H_1$]benzaldéhyde. Le [$^2H_2$]propan-2-ol est issu du transfert d'hydrure. De plus, pour la première fois, il est possible de détecter des traces (4%) d'un produit résultant de la réduction de l'aldéhyde initial par le deutérure de rhodium.

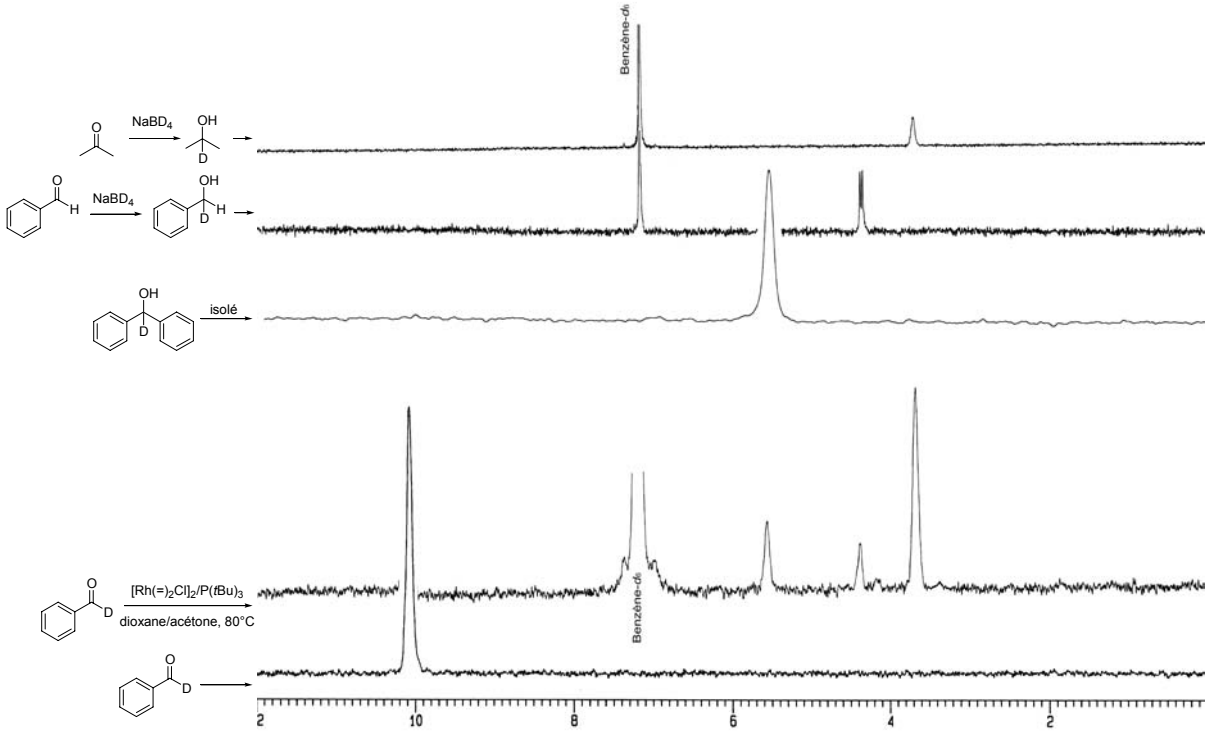


Figure 6 Confirmation par RMN ^2H du mécanisme par addition-transfert d'hydrure en tandem

Par chromatographie en phase gazeuse, il est possible de doser les trois composés alcool benzylique, diarylcétone et diarylméthanol, ce qui permet de corroborer la composition du mélange. Il est alors notable que la quantité de cétone formée est égale à la quantité d'acétone et de benzaldéhyde réduit, ce qui confirme que le transfert d'hydrure est efficace et constitue la voie majoritaire d'évolution du complexe rhodium-hydrure formé intermédiairement.

Pour ce couplage entre les aldéhydes et les trifluoro(organo)borates de potassium, il est donc raisonnable de proposer un mécanisme basé sur le cycle classique d'addition-1,2 couplé en tandem à un transfert d'hydrure (Schéma D-24). Cette dernière étape serait alors l'inverse

de celle proposée pour l'hydrogénation par transfert d'hydrure utilisant le propan-2-ol comme agent de réduction.[282]

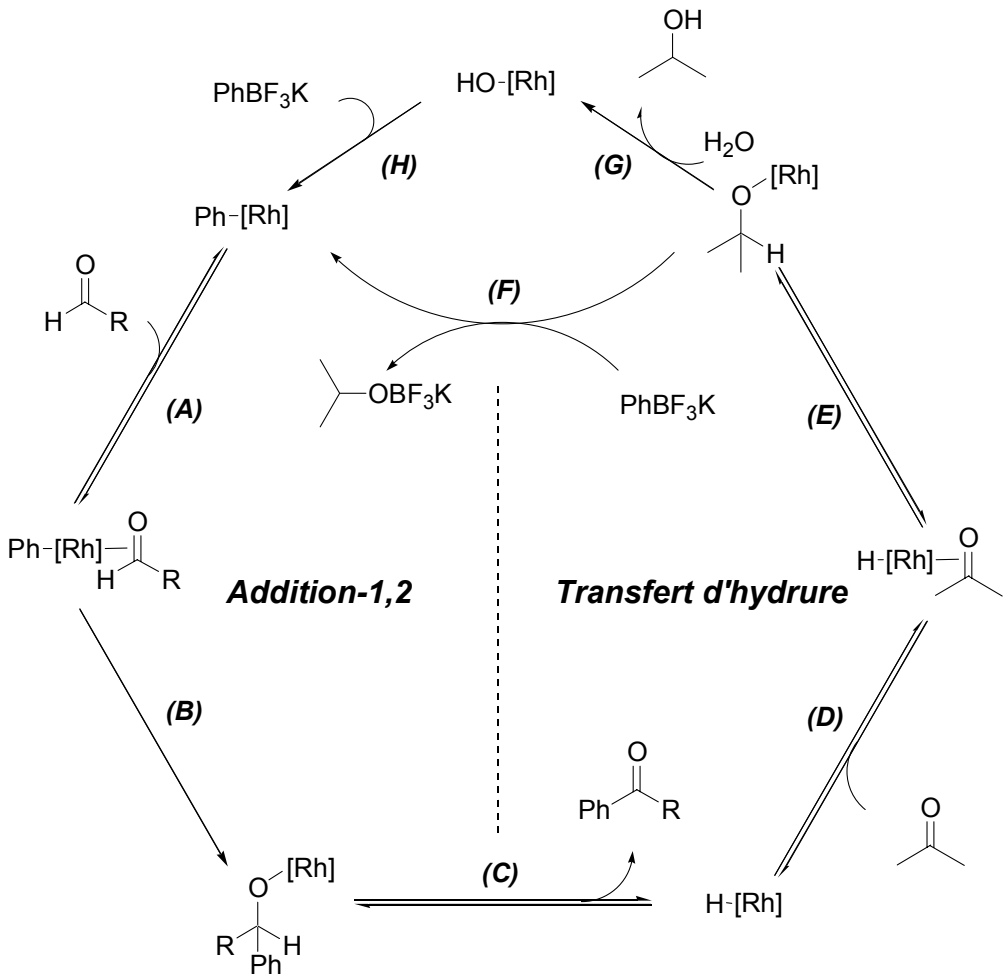


Schéma D-24 Mécanisme proposé pour la formation de cétones

La première étape de complexation de l'aldéhyde ***(A)*** sur le complexe aryl-rhodium conduirait après insertion ***(B)*** dans la liaison carbone-rhodium à l'espèce clé alkoxo-rhodium. La β-élimination de ce complexe ***(C)*** fournirait alors la cétone désirée et un complexe hydrure de rhodium. Après complexation de l'acétone ***(D)*** et transfert de cet hydrure ***(E)***, l'isopropylate de rhodium formé pourrait suivre deux chemins réactionnels distincts en fonction des conditions expérimentales : en milieu anhydre, la transmétallation ***(F)*** du trifluoro(organo)borate de potassium sur le complexe de rhodium conduirait directement à l'espèce aryl-rhodium, en présence d'eau, l'alkoxo-rhodium pourrait subir une hydrolyse ***(G)*** avant que le complexe hydroxo-rhodium ne réalise la transmétallation ***(H)***.

Dans le cadre de l'étude du mécanisme, nous avons voulu examiner quelle étape du cycle catalytique est cinétiquement déterminante. Les trois hypothèses les plus probables sont : la transmétallation du trifluoro(organo)borate de potassium sur le complexe de rhodium, la β-

[282] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32 et références citées.

élimination du complexe alcoolate de rhodium ou enfin le transfert d'hydrure sur l'acétone. Nous avons donc réalisé des expériences de cinétique pour corréler les effets électroniques des noyaux aromatiques et la vitesse de la réaction.

Tout d'abord, l'influence de la richesse électronique de l'aryltrifluoroborate de potassium a été évaluée. Différents aryltrifluoroborates de potassium ont été choisis pour leurs propriétés électroniques variées induisant des coefficients σ_p (coefficient de Hammett) régulièrement repartis entre -0,12 et 0,53.[283] Ceux-ci ont alors été engagés dans la réaction de couplage avec le 4-anisaldéhyde en présence de $[Rh(=)_2Cl]_2/P(tBu)_3$ dans un mélange dioxane/acétone à 80°C (Figure 7)

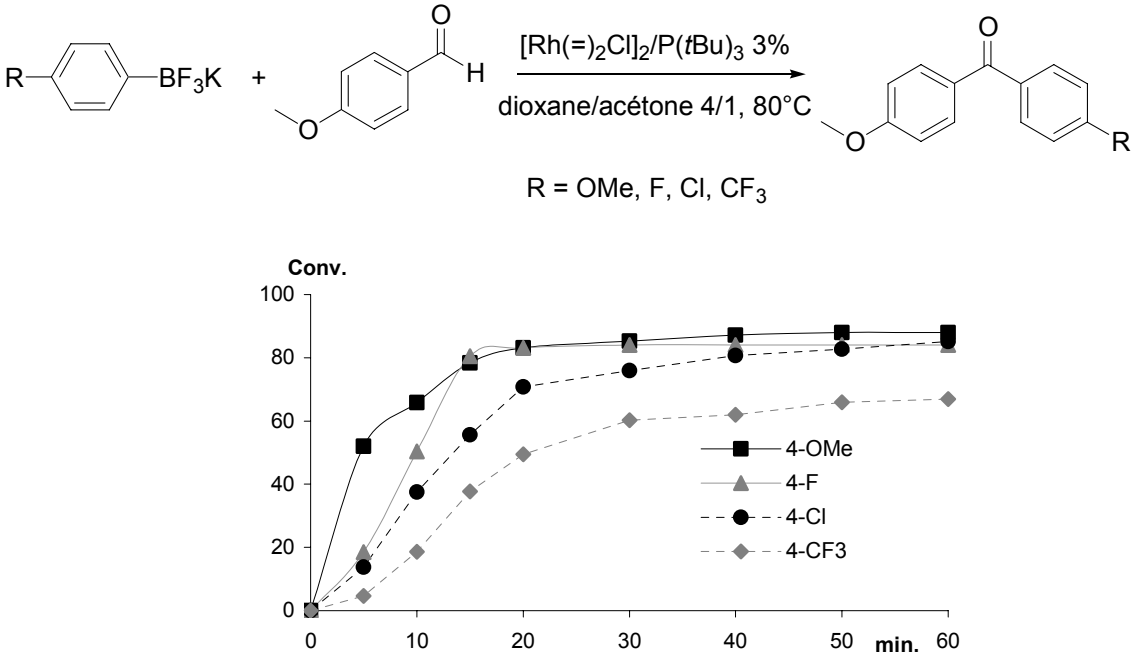
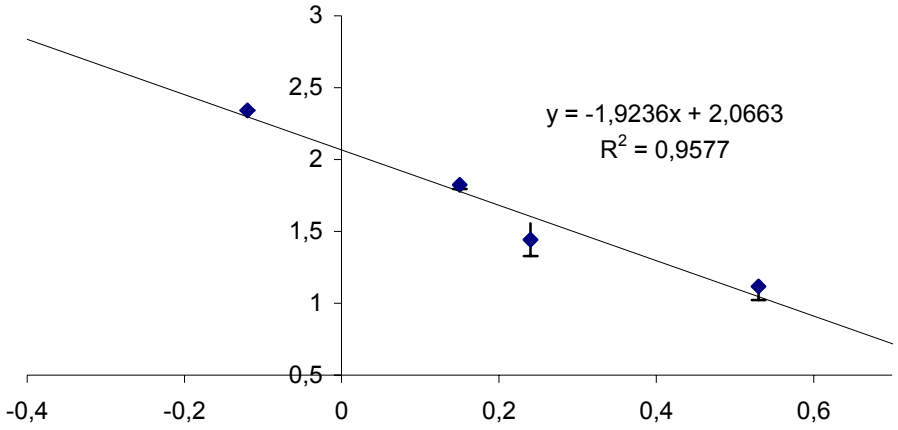


Figure 7 Cinétique comparée de réactions des aryltrifluoroborates de potassium

Les proportions de chaque produit sont évaluées par chromatographie en phase gazeuse et les cinétiques de réaction obtenues montrent une influence importante de la substitution. De plus, comme dans le cas des réactions d'addition-1,4, la réaction se révèle plus rapide en utilisant des aryltrifluoroborates de potassium riches en électrons.

[283] O. Exner dans *Correlation Analysis in Chemistry*, Ed. N.B. Chapman et J. Shorter, Plenum Press : New York, **1978**, Chap 10.



Afin d'obtenir les valeurs les plus significatives, la vitesse retenue pour le tracé de la courbe est la moyenne des vitesses mesurées en régime permanent avec l'ajout d'une barre d'erreur comportant les valeurs extrêmes de celles-ci. Ainsi, en traçant log(k_s) en fonction de σ_P, on obtient quatre points alignés selon une droite d'équation $\log(k_s) = -1{,}92 \cdot \sigma_P + 2{,}06$. La pente de la droite est négative ce qui indique que la réaction est favorisée par les groupements électrodonneurs.

Ce résultat nous permet déjà d'affirmer que ce n'est pas l'étape de transfert d'hydrure qui est cinétiquement déterminante, sinon aucune influence de la substitution ne serait observée. Il faut désormais réaliser la même série d'expériences en étudiant la susbstitution des benzaldéhydes afin de discriminer les cinétiques des deux premières étapes (transmétallation, β-élimination).

V. Extension de la réaction

Dans les conditions précédemment décrites, le trifluoro(vinyl)borate de potassium réalise efficacement l'addition sur le paranisaldéhyde. Cependant, ce n'est pas le produit attendu qui est obtenu mais l'éthylarylcétone. La formation de ce produit peut être expliquée par une insertion de la double liaison carbone-carbone dans la liaison rhodium-hydrogène de l'hydrure de rhodium.[284] Cet exemple constitue une nouvelle méthode d'obtention d'alkylarylcétone.

[284] Z. Wang, G. Zou, J. Tang, *Chem. Commun.* **2004**, 1192-1193.

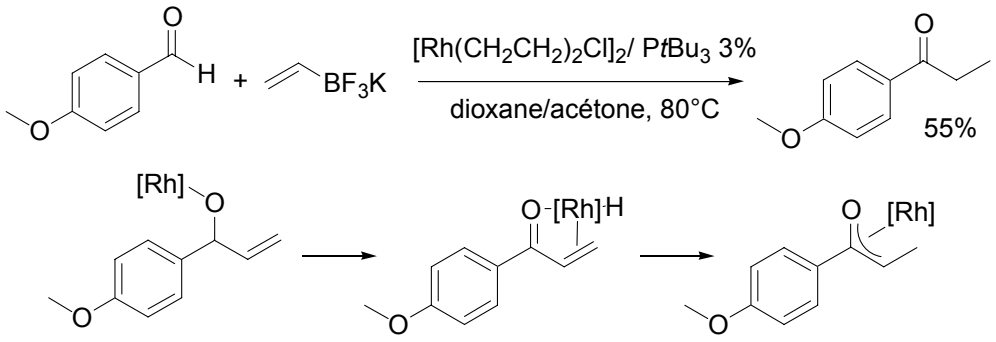
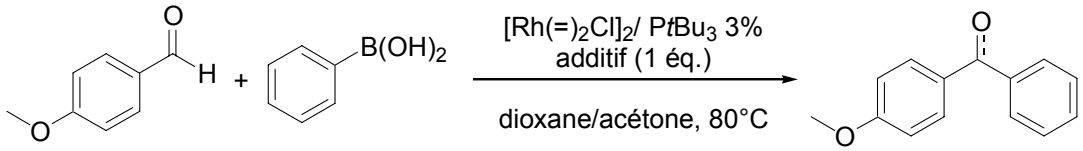


Schéma D-25 Addition de trifluoro(vinyl)borate de potassium

La réactivité d'autres organométalliques a été évaluée avec ce système catalytique. En présence de $[Rh(=)_2Cl]_2$/P*t*Bu_3 dans un mélange dioxane/acétone, l'acide phénylboronique réagit efficacement à 80°C. Cependant, la cétone attendue n'est pas isolée et seul le diarylcarbinol est obtenu (entrée 1).

Tableau 44 Couplage avec l'acide phénylboronique



Entrée	Additif	Conversion	Alcool	Cétone
1	-	91%	100%	0%
2	K_2CO_3	88%	1%	99%

Ce résultat est probablement dû à l'hydrolyse de l'alcoolate de rhodium formé par les protons légèrement acides de l'acide phénylboronique. Pour diminuer l'acidité du milieu réactionnel, un équivalent d'une base inorganique est ajouté au milieu réactionnel, et dans ce cas, la cétone est obtenue très proprement avec un rendement quasi quantitatif (93%).

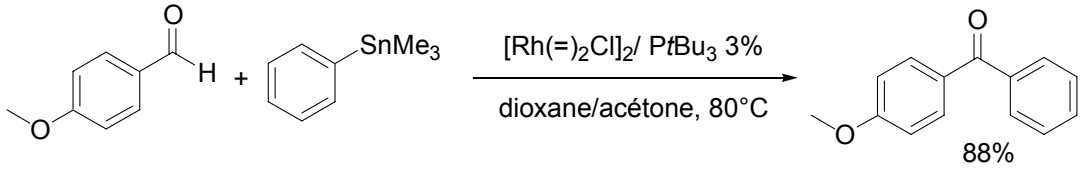


Schéma D-26 Couplage avec le triméthylphénylstannane

De la même manière, le triméthylphénylstannane peut coupler avec le 4-anisaldéhyde et conduire à l'obtention de la cétone avec 88% de rendement. Cette réaction de couplage se révèle très générale et peut être appliquée à de nombreux organométalliques.

Cette méthode permet un accès facile aux cétones à partir d'aldéhyde et d'organométalliques. Cette activation formelle de la liaison carbone-hydrogène procède en fait par un mécanisme de type Heck couplé à un transfert d'hydrure. Il est à noter que ce couplage

permet d'éviter l'utilisation de monooxyde de carbone[285] et semble compatible avec de nombreuses fonctionnalités présentes dans la molécule.

[285] T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43,* 5580-5588.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Découvert en 1960, les trifluoro(organo)borates de potassium sont restés longtemps des curiosités de laboratoire. En 1995, Vedejs a démontré que l'utilisation d'hydrogénodifluorure de potassium permettait un accès facile aux trifluoro(organo)borates de potassium.[135a] De nombreuses réactions utilisant ces dérivés ont alors été développées.[131] En 1997, nous avons montré au laboratoire que ces sels de bore pouvaient constituer une alternative intéressante aux acides boroniques dans des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura catalysés par des complexes de palladium.[23] Depuis cette publication rapportant la première transmétallation de ces composés sur un complexe d'un métal de transition, l'utilisation des trifluoro(organo)borates de potassium en catalyse organométallique a connu un essor remarquable.

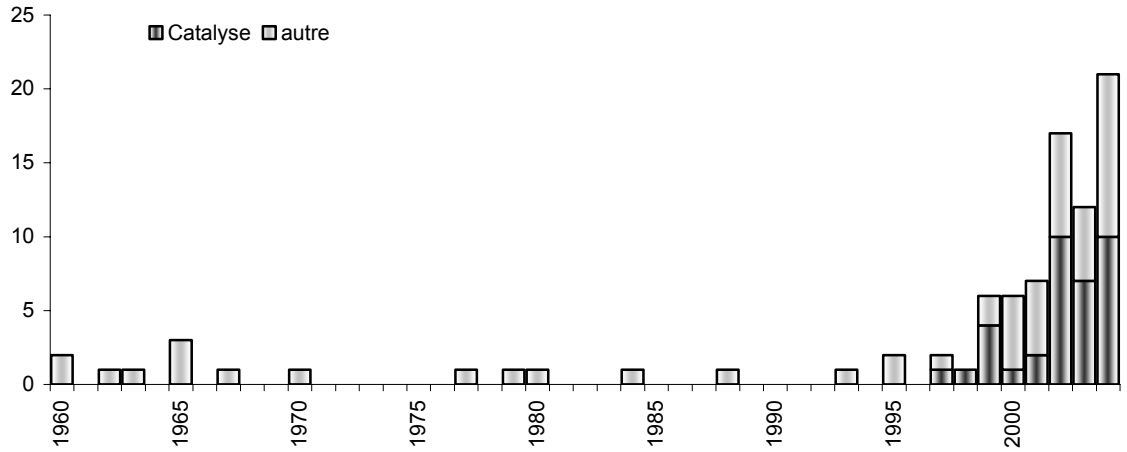


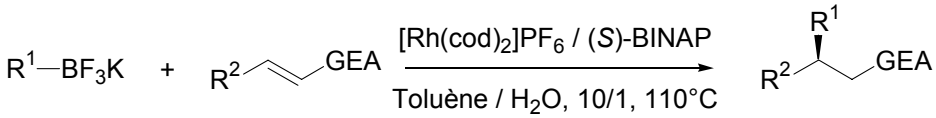
Figure 8 Evolution du nombre de publications relatives aux trifluoro(organo)borates de potassium

Désormais, les trifluoro(organo)borates de potassium sont utilisés dans des réactions de couplage catalysées par des complexes du palladium (Partie B I.B) et du cuivre[131] en remplaçant avantageusement les acides boroniques correspondants. Outre ces réactions catalytiques, la formation d'espèces très réactives RBF_2 par ajout d'un fluorophile puissant (BF_3 ou Me_3SiCl) a conduit au développement notamment de réaction de type Mannich, Petasis et d'allylation de doubles liaisons carbone-hétéroatome.[131]

Pour notre part, nous avons étendu le champ d'application des trifluoro(organo)borates de potassium à la catalyse par des complexes du rhodium. Trois réactions ont été développées au cours de ce travail de thèse.

En addition-1,4 énantiosélective, un système basé sur l'association du complexe $[Rh(cod)_2]PF_6$ et du ligand chiral (*S*)-BINAP catalyse, en l'absence de base, l'addition de trifluoro(organo)borates de potassium sur de nombreux accepteurs de Michael avec de très bons rendements et excès énantiomériques. Une grande variété de produits est accessible par cette méthode aussi bien au niveau des organométalliques utilisés (aryl- et alcényl-trifluoroborates diversement substitués) que des accepteurs de Michael (cétones, esters,

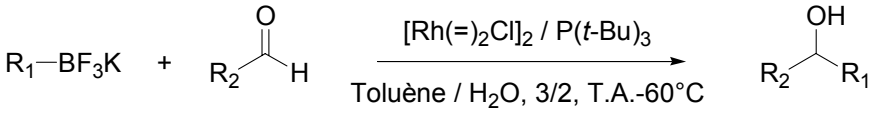
amides). Ce système catalytique s'est révélé assez général et l'addition sur d'autres accepteurs de Michael tels que les sulfones ou les nitroalcènes pourrait élargir son champ d'application.



R^1 = aryle ou alcényle
R^2 = alkyle
GEA = COR, CO_2R, CONHR

Rendements : 80-99%
e.e. : 87-99%

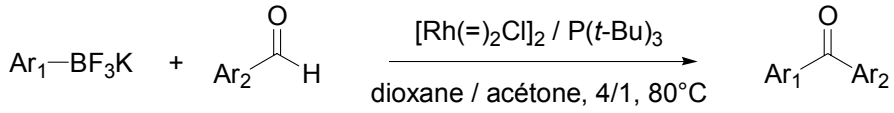
En addition-1,2, l'utilisation de tri-*tert*-butylphosphine s'est révélée particulièrement fructueuse et le système catalytique basé sur l'association de ce ligand et du dimère $[Rh(=)_2Cl]_2$ a permis d'isoler avec de très bons rendements une grande variété d'alcools. Dans cette réaction, l'emploi de conditions douces (température ambiante à 60°C), toujours en l'absence de base, permet de réaliser l'addition sur des aldéhydes variés (benzaldéhydes, aldéhydes aliphatiques). Ce système constitue une des méthodes les plus générales d'accès aux alcools par addition-1,2. Des débuts prometteurs ont été réalisés en version énantiosélective, et l'utilisation de ligands monodentes encombrés riches en électrons devrait pouvoir permettre d'obtenir des résultats intéressants.



R_1 = aryle
R_2 = alkyle, aryle

Rendements : 87-99%

Enfin, une réaction de couplage entre un aldéhyde et un organométallique comme les trifluoro(organo)borates de potassium, les acides boroniques ou les organostannanes a été découverte. Cette réaction de formation catalytique de cétone par activation formelle de la liaison carbone-hydrogène de l'aldéhyde procède en fait par un mécanisme de type Heck-transfert d'hydrure en tandem. Dans la majorité des cas, le système catalytique développé permet d'obtenir sélectivement les cétones diversement fonctionnalisées et l'utilisation d'acétone comme partenaire de transfert d'hydrure s'est révélée cruciale à l'obtention de bons rendements.



Rendements : 63-99%

Au cours de ces études, les trifluoro(organo)borates de potassium sont souvent apparus plus efficaces que les dérivés du bore trivalent correspondants. En effet, par exemple dans la dernière réaction, l'obtention de bonnes conversions ne nécessite ni l'emploi stœchiométrique d'une base ni d'un large excès d'organométallique. En addition-1,4, les excès énantiomériques sont assurés en milieu neutre et la réaction est souvent quantitative en utilisant seulement deux équivalents de trifluoro(organo)borates de potassium.

Désormais, certaines investigations mécanistiques devront être poursuivies en particulier en confirmant *via* des études de modélisation moléculaire (DFT) les mécanismes postulés. De plus, nous avons montré que l'acétone pouvait être utilisée dans ces réactions de couplages pour transformer une espèce hydrure de rhodium en alkoxo-rhodium. Cette dernière peut subir une transmétallation à la différence de l'hydrure, et cette stratégie pourrait donc être utilisée dans de nombreuses réactions de couplage catalytique où interviendrait intermédiairement une espèce hydrure de métal.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. Généralités

Purification et procédures expérimentales

Le tétrahydrofurane et l'éther diéthylique sont distillés sur sodium en présence de benzophénone sous atmosphère d'argon. Le dichlorométhane, le toluène, l'acétonitrile, l'heptane, le *N,N*-diméthylformamide, le chlorobenzène et l'acétone sont distillés sur hydrure de calcium sous atmosphère d'argon. La pyridine et le dioxane sont distillés sur hydrure de lithium et d'aluminium sous atmosphère d'argon. Le méthanol et le propan-2-ol sont distillés sur sodium sous atmosphère d'argon.

Les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification ultérieure sauf précisions particulières. Le triméthylborate est distillé sur sodium juste avant utilisation. Les complexes de métaux de transition commerciaux sont utilisés sans purification ultérieure. Le complexe $[Rh(cod)_2]PF_6$ est préparé selon une méthode décrite dans la littérature à partir de $[Rh(cod)Cl]_2$ et d'$AgPF_6$.[286] Si nécessaire, les réactifs usuels (aldéhydes, accepteurs de Michael) sont purifiés selon les méthodes décrites dans la littérature.[287] Les réactions utilisant des complexes de métaux de transition, des substrats sensibles à l'air ou à l'humidité sont menées dans une verrerie séchée, sous atmosphère d'argon avec des solvants dégazés par des cycles successifs vide/argon. Après réaction des trifluoro(organo)borates de potassium, la verrerie est lavée à l'aide d'un mélange sulfochromique ($K_2Cr_2O_7$ -40g-, H_2SO_4 -1L-).

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice (Silica gel 60 F254 Art. 5554, Merck). Les produits sont élués par des mélanges de solvants (volume/volume), visualisés à l'aide d'une lampe U.V. (254 nm) puis révélés à l'aide d'une solution aqueuse de permanganate de potassium ($KMnO_4$ -6g-, K_2CO_3 -40g-, acide acétique -0,5mL-, eau -600mL-). Les séparations par chromatographie sur gel de silice ont été réalisées suivant la procédure décrite dans la littérature[288] (gel de silice 0,040-0,063 mm Art. 11567, Merck).

Analyses

Les RMN du proton (^1H) ont été enregistrées à 200 MHz, 300 MHz ou 400 MHz respectivement sur des spectromètres Brüker AC200, Avance 300 et Avance 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (référence

[286] (a) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 2397-2401. (b) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 3089-3090.
[287] D.D. Perrin, W.L.F. Armarego *Purification of laboratory chemicals* 3rd Ed. Pergamon Press 1988.
[288] W.C. Still, M. Khan, A. Mitra *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2928.

externe). La multiplicité des signaux est rapportée à l'aide des abréviations suivantes : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (qu), heptuplet (hept), apparent (app), large (br).

Les RMN du carbone (^{13}C) ont été enregistrées à 50 MHz, 75 MHz ou 100 MHz respectivement sur des spectromètres Brücker AC200, Avance 300 et Avance 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

Les RMN du phosphore (^{31}P) ont été enregistrées à 121 MHz ou 162 MHz respectivement sur des spectromètres Brücker Avance 300 et Avance 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à une solution à 85% de H_3PO_4 (référence externe).

Les RMN du phosphore (^{11}B) ont été enregistrées à 80 MHz sur un spectromètre Brücker Avance 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à BF_3-Et_2O (référence externe).

Les RMN du fluor (^{19}F) ont été enregistrées à 176 MHz ou 235 MHz respectivement sur des spectromètres Brücker Avance 300 et Avance 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à BF_3-Et_2O ou $CFCl_3$ (référence externe).

Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées :

- sur un chromatographe HP 5890 Serie II équipé d'une colonne capillaire J&W Scientific DB-1701 (15m, ø= 0,25µm, 50 kPa) et relié à un intégrateur Merck D-2500. L'injecteur est de type split/splitless (T°C = 250°C). La détection (T°C = 260°C) est réalisée par ionisation de flamme.

- sur un chromatographe Agilent 6850 A équipé d'une colonne capillaire HP-01 (30m, 0,25µm, 4 $mL.min^{-1}$) et relié à un intégrateur Merck D-2000. L'injecteur est de type split/splitless (T°C = 250°C). La détection (T°C = 260°C, makeup de 21 $mL.min^{-1}$) est réalisée par ionisation de flamme.

Différentes programmations de température du four ont été utilisées :

Programme A : 70°C pendant 1 minute puis 20°C par minute jusqu'à 210°C.

Programme B : 150°C pendant 1 minute puis 20°C par minute jusqu'à 250°C.

Programme C : 70°C pendant 1 minute puis 20°C par minute jusqu'à 250°C.

Les analyses par HPLC ont été réalisées sur appareil Waters 600 relié à un passeur automatique d'échantillon Waters 717 et à un détecteur UV (Waters 486) à longueur d'onde réglable. Les colonnes chirales utilisées (Daicel Chiralcel OA, Daicel Chiralcel OB, Daicel Chiralcel OD-H, Daicel Chiralcel OJ, Chiralpak AD, Chiralpak AS-H) sont thermostatées à 30°C et le signal est enregistré puis analysé sur un ordinateur équipé du logiciel Millenium®.

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler ou un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 589 nm.

Les spectres de masse ont été enregistrés au service de spectrométrie de masse de l'ENSCP. Les analyses de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisées au service de spectrométrie de masse de l'Ecole Normale Supérieure. Les microanalyses ont été réalisées au service de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

II. Procédures générales

Procédure A : Synthèse de trifluoro(organo)borates de potassium par fluoration des acides boroniques correspondants

Dans un ballon, une solution aqueuse saturée de KHF_2 (3,5 équivalents) est ajoutée à 0°C à une solution méthanolique saturée de l'acide boronique. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes supplémentaires puis concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est alors extrait à l'acétone PPS. Le mélange est filtré sur verre fritté n°3 puis le filtrat est concentré sous pression réduite. La procédure est répétée jusqu'à extraction complète du résidu. Le solide obtenu est dissous dans une quantité minimale d'acétone PPS puis précipité par addition lente d'Et_2O. Dès le début de la précipitation, le mélange est laissé sans agitation pendant une heure à 0°C, puis la précipitation est achevée par ajout d'une quantité supplémentaire d'Et_2O (environ 5 mL/mL d'acétone). Enfin, le précipité est essoré, lavé trois fois avec de l'Et_2O puis séché sous vide.

Procédure B : Synthèse "*in situ*" de trifluoro(organo)borates de potassium à partir des grignards ou lithiens correspondants.

Dans un tricol muni d'une agitation mécanique et d'une ampoule à addition isobare sous atmosphère d'argon, une solution de l'organométallique est additionnée à une solution de triméthylborate distillé (1,5 équivalents) dans le THF (1 mL/mmol) en prenant garde à ce que la température interne ne dépasse pas -60°C. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à -60°C puis la température est augmentée jusqu'à 0°C. Une solution aqueuse saturée de KHF_2 (6 équivalents) est ajoutée goutte à goutte sous agitation mécanique vigoureuse. Le mélange est alors concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est alors extrait à l'acétone PPS. Le mélange est filtré sur verre fritté n°3 puis le filtrat est concentré sous pression réduite. La procédure est répétée jusqu'à extraction complète du résidu. Le solide obtenu est dissous dans une quantité minimale d'acétone PPS puis précipité par addition lente d'Et_2O. Dès le début de

la précipitation, le mélange est laissé sans agitation pendant une heure à 0°C, puis la précipitation est achevée par ajout d'une quantité supplémentaire d'Et_2O (environ 5 mL/mL d'acétone). Enfin, le précipité est essoré, lavé trois fois avec de l'Et_2O puis séché sous vide.

Procédure C : Addition-1,4 énantiosélective de trifluoro(organo)borates de potassium

Dans un réacteur tubulaire muni d'un septum sont chargés le trifluoro(organo)borate de potassium (1 mmol, 2 éq), le $[Rh(cod)_2]PF_6$ (6,9 mg, 15 µmol, 3%) et le (*R*)-BINAP (10,3 mg, 16,5 µmol, 3,3%). Le réacteur est mis sous vide pendant 30 minutes puis sous argon. Un mélange de toluène dégazé (2 mL) et d'eau dégazée (100 µL) est ajouté ainsi que l'accepteur de Michael (0,5 mmol). Le réacteur est alors placé dans un bain d'huile préchauffé à 110°C sous agitation vigoureuse jusqu'à la fin de la réaction (conversion suivie par CPG). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure D : Addition-1,2 de trifluoro(organo)borates de potassium sur les aldéhydes

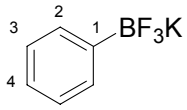
Dans un réacteur tubulaire muni d'un septum sont chargés le trifluoro(organo)borate de potassium (1 mmol, 2 éq) et le $[Rh(CH_2CH_2)_2]Cl$ (2,9 mg, 15 µmol, 3%). Le réacteur est mis sous vide pendant 30 minutes puis sous argon. Un mélange de toluène dégazé (1,5 mL) et d'eau dégazée (1 mL) est ajouté. Après 2 minutes d'agitation à température ambiante, une solution de tri-*tert*-butylphosphine dans le toluène dégazé (50 µL, 0,3M, 3%) est additionnée. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, l'aldéhyde (0,5 mmol) est additionné et le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à la température indiquée jusqu'à la fin de la réaction (conversion suivie par CPG). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure E : Réaction formation de cétone entre les trifluoro(organo)borates de potassium et les aldéhydes

Dans un réacteur tubulaire muni d'un septum sont chargés le trifluoro(organo)borate de potassium (1 mmol, 2 éq) et le $[Rh(CH_2CH_2)_2]Cl$ (2,9 mg, 15 µmol, 3%). Le réacteur est mis sous vide pendant 30 minutes puis sous argon. Le dioxane dégazé (2 mL) est ajouté et après 2 minutes d'agitation à température ambiante, une solution de tri-*tert*-butylphosphine dans le toluène dégazé (50 µL, 0,3M, 3%) est additionnée. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, l'aldéhyde (0,5 mmol) et l'acétone (0,5 mL) sont additionnés et le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 80°C jusqu'à la fin de la réaction (conversion suivie par CPG). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

III. Préparation des trifluoro(organo)borates de potassium

Trifluoro(phényl)borate de potassium[134]



$C_6H_5BF_3K$

M = 184,01

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure A (200 mL d'acétone, 1 L d'Et_2O), 17,9 g d'un solide blanc sont obtenus à partir d'acide phényl boronique (100 mmol, 12 g). Rendement : 97 %.

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure B (400 mL d'acétone, 1,6 L d'Et_2O), 30,15 g d'un solide blanc sont obtenus à partir de bromure de phénylmagnésium fraîchement préparé (200 mmol) suivant la procédure B. Rendement : 82 %.

F > 260°C.

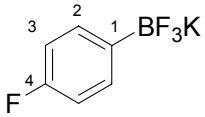
RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 5.20 (3H, m, H_3 H_4), 7.38 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 6.6 Hz, H_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, acétone-d_6, δ) : 126.0 (C_4), 127.0 (C_3), 132.4 (C_2).

RMN ^{11}B (128 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.7 (q, J = 54 Hz).

RMN ^{19}F (235 MHz, acétone-d_6, δ, $CFCl_3$) : -142.5 (br q, $J \approx$ 54 Hz).

Trifluoro(4-fluorophényl)borate de potassium[140a]



$C_6H_4BF_4K$

M = 202,00

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure B (130 mL d'acétone, 900 mL d'Et_2O), 20,3 g d'un solide blanc sont obtenus à partir de bromure de 4-fluorophénylmagnésium fraîchement préparé (200 mmol). Rendement : 65 %.

F > 260°C.

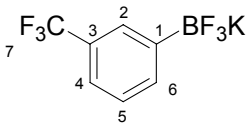
RMN ^1H (200 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.82 (2H, dd, J_{HF} = 9.9 Hz, J_{2-3} = 8.4 Hz, H_3), 7.46 (dd, J_{2-3} = 8.4 Hz, J_{HF} = 6.9 Hz, H_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, acétone-d_6, δ) : 113.4 (d, J_{C-F} = 19 Hz, C_3), 126.6 (d, J_{C-F} = 237 Hz, C_4), 133.9 (C_2).

RMN ^{11}B (128 MHz, acétone-d_6, δ) : 4.2 (q, J = 54 Hz).

RMN ^{19}F (235 MHz, acétone-d_6, δ, $CFCl_3$) : -120.0 (m), -142.2 (br q, $J \approx$ 55 Hz).

Trifluoro(3-trifluorométhylphényl)borate de potassium



$C_7H_4BF_6K$

M = 252,01

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure B (100 mL d'acétone, 800 mL d'Et_2O), 17,6 g d'un solide blanc sont obtenus à partir de bromure de 3-trifluorométhylphénylmagnésium (100 mmol). Rendement : 69 %.

F = 238°C.

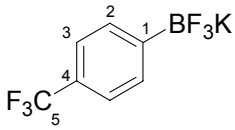
RMN ^1H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 7.30 (1H, t, J = 7.4 Hz, H_5), 7.39 (1H, d, J = 7.4 Hz, H_6), 7.73 (1H, d, J = 7.4 Hz, H_4), 7.78 (1H, s, H_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, acétone-d_6, δ) : 122.6 (C_6), 126.4 (q, J_{C-F} = 202 Hz, C_7), 127.5 (C_5), 128.6 (C_4), 128.7 (q, J_{C-F} = 11.3 Hz, C_3), 136.2 (C_2).

RMN ^{11}B (128 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.3 (q, J = 54 Hz).

RMN ^{19}F (282 MHz, acétone-d_6, δ, $CFCl_3$) : -62.5 (s), -143.3 (br q, $J \approx$ 53 Hz).

Trifluoro(4-trifluorométhylphényl)borate de potassium[134]



$C_7H_4BF_6K$

M = 252,01

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure B (150 mL d'acétone, 1 L d'Et_2O), 21,15 g d'un solide blanc sont obtenus à partir de bromure de 4-trifluorométhylphénylmagnésium (100 mmol). Rendement : 84 %.

F > 260°C.

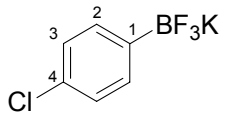
RMN ^1H (200 MHz, acétone-d_6, δ) : 7.43 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 8,5 Hz, H_2), 7.69 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 8,5 Hz, H_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, acétone-d_6, δ) : 123.5 (C_3), 126.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 201 Hz, C_5), 127.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 27.9 Hz), 132.8 (C_2).

RMN ^{11}B (128 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.5 (br s).

RMN ^{19}F (282 MHz, acétone-d_6, δ, $CFCl_3$) : -62.45 (s), -143.4 (br q, $J \approx$ 54 Hz).

Trifluoro(4-chlorophényl)borate de potassium



$C_6H_4ClBF_6K$

M = 218,45

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure A (80 mL d'acétone, 400 mL d'Et_2O), 12,1 g d'un solide blanc sont obtenus à partir d'acide 4-chlorophénylboronique (64 mmol, 10 g). Rendement : 86 %.

F > 260°C.

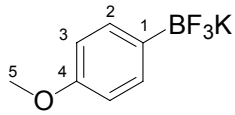
RMN ^{1}H (200 MHz, acétone-d_6, δ) : 7.12 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ =7.9 Hz, H_3), 7.47 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ =7.9 Hz, H_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, acétone-d_6, δ) : 127.1 (C_3), 131.6 (C_4), 134.1 (C_2).

RMN ^{11}B (128 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.7 (br s).

RMN ^{19}F (376 MHz, acétone-d_6, δ, $CFCl_3$) : -142.9 (br s).

Trifluoro(4-méthoxyphényl)borate de potassium[140a]



$C_7H_7BF_3KO$

M = 214,03

Après deux purifications selon le protocole décrit dans la procédure B (2 x 80 mL d'acétone et 400 mL d'Et_2O), 13,7 g d'un solide blanc sont obtenus à partir de bromure de 4-méthoxyphénylmagnésium (100 mmol). Rendement : 64 %.

F > 260°C.

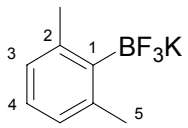
RMN ^{1}H (400 MHz, acétone-d_6, δ) : 3.70 (3H, s, H_5), 6.68 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.5 Hz, H_3), 7.38 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.5 Hz, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 54.9 (C_5), 112.6 (C_3), 133.4 (C_2), 158.2 (C_4).

RMN ^{11}B (128 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.8 (q, J = 53 Hz).

RMN ^{19}F (235 MHz, acétone-d_6, δ, $CFCl_3$) : -141.9 (br q, $J \approx$ 55 Hz).

Trifluoro(2,6-diméthylphényl)borate de potassium



$C_8H_9BF_3K$

M = 212,06

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure B (50 mL d'acétone et 500 mL d'Et_2O), 9,30 g d'un solide blanc sont obtenus à partir de bromure de 2,6-diméthylphénylmagnésium (50 mmol). Rendement : 88 %.

F > 260°C

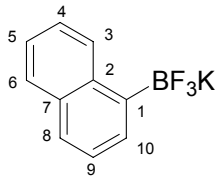
RMN ^{1}H (400 MHz, acétone-d_6, δ) : 2.39 (6H, s, H_5), 6.73 (2H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.4 Hz, H_3), 6.80 (1H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.4 Hz, H_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, acétone-d_6, δ) : 23.6 (C_5), 125.7 (C_4), 127.5 (C_3), 142.3 (C_2).

RMN ^{11}B (128 MHz, acétone-d_6, δ) : 7.4 (q, J = 54 Hz).

RMN ^{19}F (235 MHz, acétone-d_6, δ) : -132.0 (br q, $J \approx$ 55 Hz).

Trifluoro(napht-1-yl)borate de potassium[134]



$C_{10}H_7BF_3K$

M = 234,07

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure B (80 mL d'acétone et 400 mL d'Et_2O), 18,2 g d'un solide blanc sont obtenus à partir de bromure de napht-1-ylmagnésium (100 mmol). Rendement : 78 %.

F = 221°C.

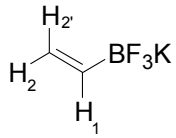
RMN ^{1}H (400 MHz, acétone-d_6, δ) : 7.28-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.70-7.74 (2H, m), 8.57 (1H, dd, J = 8.6 Hz, J = 2.9 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, acétone-d_6, δ) : 124.4, 124.7, 125.8, 126.5, 128.4, 129.9, 131.4, 134.5 (C_{quat}), 138.1 (C_{quat}).

RMN ^{11}B (128 MHz, acétone-d_6, δ) : 7.1 (q, J = 54 Hz).

RMN ^{19}F (235 MHz, acétone-d_6, δ) : -138.2 (br q, $J \approx$ 55 Hz).

Trifluoro(vinyl)borate de potassium [140a]



$C_2H_3BF_3K$

M = 133,95

Après purification selon le protocole décrit dans la procédure B (80 mL d'acétone et 400 mL de Et_2O), 22,53 g d'un solide blanc sont obtenus à partir de chlorure de vinylmagnésium (200 mmol, 120 ml 15% dans le THF). Rendement : 84 %.

F = 241°C.

RMN ^{1}H (400 MHz, acétone-d_6, δ) : 5.20 (1H, br d, J_{1-2} = 9.8 Hz, H_2), 5.3 (1H, dd, $J_{1-2'}$ = 19.8 Hz, J_{2-2} = 3,9 Hz, $H_{2'}$), 5,86 (1H, ddq, $J_{1-2'}$ = 19.8 Hz, J_{1-2} = 9.8 Hz, J_{1-B} = 3.8 Hz, H_1).

RMN ^{13}C (50 MHz, acétone-d_6, δ) : 121.1 (q, J_{C-B} = 4.7 Hz, C_2).

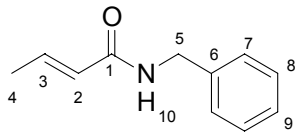
RMN ^{11}B (80 MHz, acétone-d_6, δ) : 3.4 (q, J = 56 Hz).

RMN ^{19}F (235 MHz, acétone-d_6, δ, BF_3-Et_2O) : 7.1 (q, J = 56 Hz).

IV. Addition conjuguée énantiosélective

A. Préparation des accepteurs de Michael

(*E*)-But-2-énamide de benzyle [289]



$C_{11}H_{13}NO$

M = 175,23

Dans un tricol équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition isobare sous atmosphère d'argon, sont ajoutées à 0°C à une solution de l'acide carboxylique (200 mmol, 17,2 g) dans CH_2Cl_2 (50 mL), une solution de chlorure d'oxalyle (55 mmol, 1,1 équivalent) dans le CH_2Cl_2 (50 mL). Après 1 heure d'agitation à 0°C, une solution de pyridine (55 mmol, 1,1 équivalent) dans le CH_2Cl_2 (50 mL) est additionnée lentement puis une solution de benzylamine (220 mmol, 21,4 g, 21,84 mL, 1,2 équivalent) dans le CH_2Cl_2 (50 mL) est ajoutée au mélange réactionnel en prenant garde à ce que la température interne ne dépasse pas 5°C. Le milieu est agité à 0°C pendant 1 heure, puis à température ambiante jusqu'à ce que la conversion soit totale (2 heures). 100 mL d'eau sont ajoutés lentement, et la phase organique est lavée par deux fois 50 mL d'eau, une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 (pH > 10), une solution d'HCl (10%, pH < 3), puis deux fois 50mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par dissolution dans le minimum de AcOEt à chaud (8 mL) puis précipité par un ajout lent de pentane à 0°C (200 mL). Le solide est essoré puis lavé par deux fois 50 mL de pentane pour donner 30,5 g d'une poudre blanche. Rendement : 87 %. *E/Z* > 99/1.

F = 116°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.37.

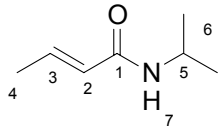
CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 5.5 min.

[289] S. Fernandez, E. Mendenez, V. Gotor, *Synthesis* **1991**, 713-716.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.86 (3H, dd, J_{4-3} = 6.8 Hz, J_{4-2} = 1.5 Hz, H_4), 4.50 (2H, d, J_{5-10} = 5.8 Hz, H_5), 5.8 (1H, br d, H_{10}), 5.82 (1H, dq, J_{2-3} = 15.2 Hz, J_{2-4} = 1.5 Hz, H_2), 6.89 (1H, dq, J_{3-2} = 15.2 Hz, J_{3-4} = 6.8 Hz, H_3), 7.29-7.38 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 17.6 (C_4), 43.4 (C_5), 124.8 (C_2), 127.4 (C_9), 127.8, 128.6 (C_7, C_8), 138.3 (C_6), 140.1 (C_3), 165.7 (C_1).

(*E*)-But-2-énamide d'isopropyle [290]



$C_7H_{13}NO$

M = 127,18

De manière similaire au mode opératoire précédent, la réaction entre l'acide crotonique (200 mmol, 17,2 g) et le chlorure d'oxalyle (55 mmol, 1,1 équivalent) conduit au chlorure de crotonyle. Celui-ci réagit avec l'isopropylamine (200 mmol, 11,83 g, 16,7 mL, 1,2 équivalent) en présence de pyridine (55 mmol, 1,1 équivalent) pour conduire après 1 heure de réaction à 0°C et 3 heures de réaction à température ambiante à un solide jaune. Ce résidu (*E/Z* = 9/1) est purifié par dissolution dans le minimum de AcOEt à chaud (11 mL) puis précipité par un ajout lent de pentane à 0°C (400 mL). Le solide est essoré puis lavé par deux fois 50 mL de pentane pour donner 22,8 g d'une poudre blanche. Rendement : 90 %. *E/Z* > 99/1.

F = 81°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 3/2) = 0.19.

CPG (programme A, DB 17-01) t_R = 5.5 min.

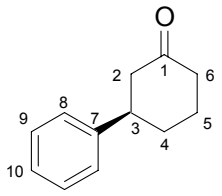
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.15 (6H, d, J_{5-6} = 6.6 Hz, H_6), 1.82 (3H, dd, J_{3-4} = 6.8 Hz J_{4-2} = 1.8 Hz, H_4), 4.13 (1H, m, H_5), 5.25 (1H, br s, H_7), 5.74 (1H, dd, J_{2-3} = 15.1 Hz, J_{4-2} = 1.8 Hz, H_2), 6.80 (1H, dd, J_{2-3} = 15.1 Hz, J_{4-3} = 6.8 Hz, H_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 17.7 (C_6), 22.9 (C_4), 41.3 (C_5), 125.5 (C_2), 139.5 (C_3), 165.2 (C_1).

[290] N. de Kimpe, L. D'hont, L. Moens, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3188-3208.

B. Produit d'addition sur les cétones α,β-insaturées

(*R*)-3-Phénylcyclohexanone [291]



$C_{12}H_{14}O$

M = 174,24

86 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 99 %; excès énantiomérique : 98 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 95/5) = 0.34.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 8.6 min.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 20.7 min; t_R = 23.1 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 21 (c = 0.5, $CHCl_3$).

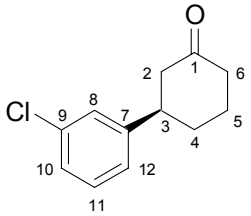
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.60-1.80 (2H, m, H_5), 1.95-2.15 (2H, m, H_4), 2.25-2.60 (4H, m, H_2 H_6), 2.90 (1H, tt_{app}, *J* = 11.8 Hz, *J* = 3.9 Hz, H_3), 7.2-7.4 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 25.4 (C_5), 32.6 (C_4), 41.1 (C_3), 44.6 (C_6), 48.8 (C_2), 126.5 (C_8), 126.6 (C_{10}), 128.6 (C_9), 144.3 (C_7), 210.9 (C_1).

MS (IE, m/z) : 174 (87%) $[M]^{+\bullet}$, 117 (100%) $[PhCHCH_2CH_2]^+$.

[291] C. S. Cho, S.-I. Motofusa, K. Ohe, S. Uemura, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 883-888.

(*R*)-3-(3-Chlorophényl)cyclohexanone [64]



$C_{12}H_{13}ClO$

M = 208,68

100 mg d'une huile jaune clair sont obtenus à partir de 3-chlorophényltrifluoroborate de potassium (1,5 mmol, 328 mg) et de cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 96 %; excès énantiomérique : 97 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 90/10) = 0.31.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 10.9 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 0,8 mL.min^{-1}) : t_S = 23.7 min; t_R = 26.0 min.

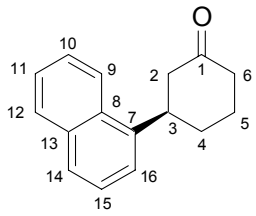
$[\alpha]_D^{25}$ = +10.0 (c = 1.0, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.60-1.85 (2H, m, H_5), 1.95-2.15 (2H, m, H_4), 2.25-2.55 (4H, m, H_2, H_6), 2.90 (1H, tt_{app}, *J* = 11.9 Hz, *J* = 4.1 Hz, H_3), 7.01 (1H, dt, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, H_{12}), 7.10-7.20 (3H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 25.8 (C_5), 32.9 (C_4), 41.5 (C_3), 44.3 (C_6), 49.0 (C_2), 125.3 (C_{10}), 127.2, 127.3 (C_8, C_{12}), 130.4 (C_{11}), 134.8 (C_9), 146.8 (C_7), 210.7 (C_1).

MS (IE, m/z) : 208 (87%) $[M]^{+\bullet}$, 165 (100%) $[ClC_6H_4CH(CH_2)_2]^+$.

(*R*)-3-(Napht-1-yl)cyclohexanone [291]



$C_{16}H_{16}O$

M = 224,30

112 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(napht-1-yl)borate de potassium (2,5 mmol, 584 mg) et de cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 90 %; excès énantiomérique : 98 %.

F = 72°C

Rf (cyclohexane/AcOEt, 90/10) = 0.44.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 19.3 min.

HPLC (Chiralpak AD, éluant : hexane/propan-2-ol : 95/5, débit : 1 $mL.min^{-1}$) : t_R = 13.1 min; t_S = 15.3 min.

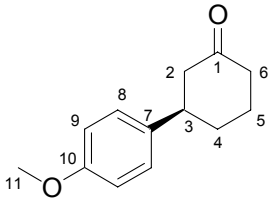
$[\alpha]_D^{25}$ = +45.8 (c = 1.5, $CHCl_3$).

RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.80-2.55 (4H, m, H_5 H_4), 2.35-2.90 (4H, m, H_2 H_6), 3.80-4.0 (1H, m, H_3), 7.35-7.45 (4H, m, H_{Ar}), 7.80 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.88-7.93 (1H, m, H_{Ar}), 8.05-8.09 (1H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 25.5 (C_5), 32.2 (C_3), 39.9 (C_4), 41.4 (C_6), 48.5 (C_2), 122.3, 122.6, 125.4, 125.6, 126.1, 127.1 129.0, 130.8 (C_{quat}), 134.0 (C_{quat}), 140.0 (C_7), 210.9 (C_1).

MS (IE, m/z) : 224 (55%) $[M]^{+\bullet}$, 167 (100%) $[C_{10}H_7CH(CH_2)_2]^+$.

(*R*)-3-(4-Méthoxyphényl)cyclohexanone [291]



$C_{13}H_{16}O_2$

M = 204,26

100 mg d'un solide jaune pâle sont obtenus à partir de trifluoro(4-méthoxyphényl)borate de potassium (1,5 mmol, 321 mg) et de cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 98 %; excès énantiomérique : 90 %.

F < 40°C

Rf (CH_2Cl_2) = 0.66.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 11.4 min.

HPLC (Chiralcel OJ, éluant : hexane/propan-2-ol : 90/10, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 16.1 min; t_R = 18.8 min.

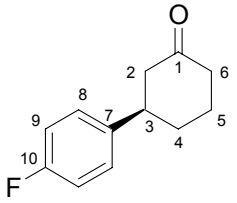
$[\alpha]_D^{25}$ = +15.0 (c = 2.2, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.73-1.83 (2H, m, H_5), 2.01-2.22 (2H, m, H_4), 2.32-2.58 (4H, m, H_2, H_6), 2.88-3.10 (1H, m, H_3), 3.79 (3H, s, H_{11}), 7.08 (2H, d, $J_{8\text{-}9}$ = 8.8 Hz, H_9), 7.45 (2H, d, $J_{8\text{-}9}$ = 8.8 Hz, H_8).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 25.4 (C_5), 32.9 (C_3), 41.1 (C_4), 43.9 (C_6), 49.1 (C_2), 55.2 (C_{11}), 113.9 (C_9), 127.4 (C_8), 136.5 (C_7), 158.2 (C_{10}), 211.1 (C_1).

MS (IE, m/z) : 204 (42%) $[M]^{+\bullet}$, 157 (100%) $[CH_3OC_6H_4CH(CH_2)_2]^+$.

(*R*)-3-(4-Fluorophényl)cyclohexanone [72]



$C_{12}H_{13}FO$

M = 192,23

89 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de trifluoro(4-fluorophényl)borate de potassium (1 mmol, 202 mg) et de cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 92 %; excès énantiomérique : 98 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt : 95/5) = 0.37.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 8.8 min.

HPLC (Chiralpak AD, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 0.5 mL.min^{-1}) : t_S = 23.4 min; t_R = 27.8 min.

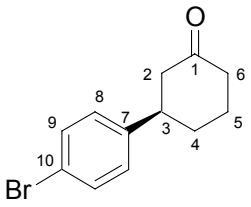
$[\alpha]_D^{25°C}$ = +14.3 (c = 1.8, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.80-2.00 (2H, m, H_5), 2.01-2.35 (2H, m, H_4), 2.35-2.70 (4H, m, H_2, H_6), 2.85-3.10 (1H, m, H_3), 7.01 (2H, t_{app}, $J_{8-9} \approx J_{H-F} \approx$ 6.5 Hz, H_9), 7.17 (2H, dd, J_{H-F} = 2.2 Hz, J_{8-9} = 6.5 Hz, H_8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 25.3 (C_5), 32.8 (C_3), 41.0 (C_4), 43.9 (C_6), 49.0 (C_2), 115.8 (d, J_{C-F} = 41 Hz, C_9), 127.9 (d, J_{C-F} = 7.7 Hz, C_8), 140.0 (C_7), 161.4 (d, J_{C-F} = 245 Hz, C_{10}), 211.1 (C_1).

MS (IE, m/z) : 192 (62%) $[M]^{+\bullet}$, 135 (100%) $[FC_6H_4CH(CH_2)_2]^+$.

(*R*)-3-(4-Bromophényl)cyclohexanone [292]



$C_{12}H_{13}BrO$

M = 253,14

113 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de 4-bromophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 262 mg) et de cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 90 %; excès énantiomérique : 96 %.

Rf (CH_2Cl_2) = 0.48.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 12.5 min.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_R = 29.3 min; t_S = 31.5 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +10.0 (c = 1.1, $CHCl_3$).

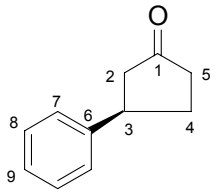
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.75-1.90 (2H, m, H_5), 2.00-2.25 (2H, m, H_4), 2.30-2.60 (4H, m, H_2 H_6), 2.84-3.05 (1H, m, H_3), 7.09 (2H, d, $J_{8\text{-}9}$ = 8.4 Hz, H_9), 7.17 (2H, d, $J_{8\text{-}9}$ = 8.4 Hz, H_8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 25.1 (C_5), 32.4 (C_3), 40.8 (C_4), 43.9 (C_6), 48.5 (C_2), 120.2 (C_{10}), 128.1 (C_9), 131.5 (C_8), 140.0 (C_7), 210.4 (C_1).

MS (IE, m/z) : 252 (60%) $[M]^{+\bullet}$, 195 (50%) $[BrC_6H_4CH(CH_2)_2]^+$, 116 (100%) $[C_6H_4CH(CH_2)_2]^+$.

[292] M. Balasabramanian, A. D'Souza, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2973-2978.

(*R*)-3-Phénylcyclopentanone [293]



$C_{11}H_{12}O$

M = 160,21

79 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de cyclopent-2-énone (0,5 mmol, 42 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 99 %; excès énantiomérique : 95 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 95/5) = 0.31.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 7.8 min.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_R = 21.7 min; t_S = 23.1 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +93.8 (c = 0.84, $CHCl_3$).

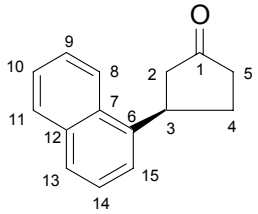
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.85-2.00 (1H, m, H_4), 2.15-2.50 (4H, m, $H_{4'}$, H_2, H_5), 2.55-2.70 (1H, dd , $J_{2\text{-}2'}$ = 18.7 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 7.2 Hz, $H_{2'}$), 3.32 (1H, tt_{app}, *J* = 7.2 Hz, *J* = 10.7 Hz, H_3), 7.15-7.40 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 31.6 (C_4), 39.3 (C_3), 42.6 (C_5), 46.2 (C_2), 127.1 (C_7 C_9), 129.1 (C_8), 143.5 (C_6), 218.8 (C_1).

MS (IE, m/z) : 160 (85%) $[M]^{+\bullet}$, 104 (100%) $[PhCHCH_2]^+$.

[293] D.P. Provencal, J.W. Leahy *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5496-5498.

(*R*)-3-(Napht-1-yl)cyclopentanone



$C_{15}H_{14}O$

M = 210,27

79 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(napht-1-yl)borate de potassium (1 mmol, 234 mg) et de cyclopent-2-enone (0,5 mmol, 42 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 99 %; excès énantiomérique : 95 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 95/5) = 0.45.

CPG (programme A, DB 17-01) t_R = 15.9 min.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_R = 21.7 min; t_S = 23.1 min.

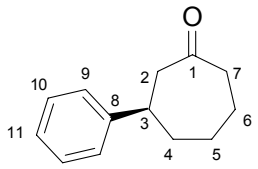
$[\alpha]_D^{25}$ = +121.3 (c = 1.0, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.09-2.35 (1H, m, H_4), 2.40-2.64 (4H, m, $H_{4'}$ H_2 H_5), 2.55-2.70 (1H, m, $H_{2'}$), 3.32 (1H, m, H_3), 7.12-7.61 (4H, m, H_{Ar}), 7.80 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.90-7.95 (1H, m, H_{Ar}), 8.11-8.15 (1H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 29.9 (C_4), 37.6 (C_3), 38.1 (C_5), 45.4 (C_2), 121.9, 123.1, 125.4, 125.6, 126.1, 127.3, 129.0 (C_{Ar}), 131.6 (C_{quat}), 133.9 (C_{quat}), 138.6 (C_6), 218.3 (C_1).

MS (IE, m/z) : 210 (100%) $[M]^{+\bullet}$, 153 (83%) $[C_{10}H_7CHCH_2]^+$.

(*R*)-3-Phénylcycloheptanone [294]



$C_{13}H_{16}O$

M = 188,27

93 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de cyclohept-2-énone (0,5 mmol, 56 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 98 %; excès énantiomérique : 95 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 90/10) = 0.61.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 9.5 min.

HPLC (Chiralcel OJ, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 12.6 min; t_R = 13.7 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +55.6 (c = 0.48, $CHCl_3$).

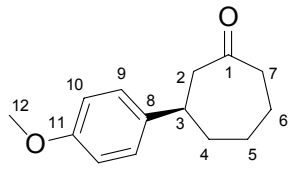
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.80-2.15 (6H, m, H_4 H_5 H_6), 2.60-2.75 (3H, m, H_3 H_7), 2.90-3.10 (2H, m, H_2), 7.10-7.40 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 24.0 (C_6), 29.1 (C_5), 39.1 (C_3), 42.6 (C_4), 43.8 (C_7), 51.2 (C_2), 126.3 (C_9, C_{11}), 128.5 (C_{10}), 146.8 (C_8), 215 (C_1).

MS (IE, m/z) : 188 (79%) $[M]^{+\bullet}$, 131 (70%) $[PhCHCH_2CO]^+$, 104 (100%) $[PhCHCH_2]^+$.

[294] T. Shono, N. Kise, N. Uemuara, S. Moritomo, E. Okazaki, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5037-5041.

(*R*)-3-(4-Méthoxyphényl)cycloheptanone [295]



$C_{14}H_{18}O_2$

M = 218,29

80 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(4-méthoxyphényl)borate de potassium (1 mmol, 218 mg) et de cyclohept-2-énone (0,5 mmol, 56 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 75 %; excès énantiomérique : 94 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 90/10) = 0.28.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 13.4 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 90/10, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 9.0 min; t_R = 10.0 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +16.9 (c = 0.81, $CHCl_3$).

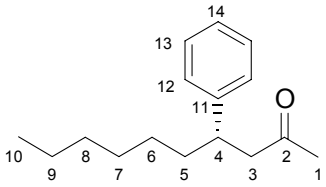
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.80-2.15 (6H, m, H_4, H_5, H_6), 2.4-3.0 (5H, m, H_2, H_3, H_7), 3.80 (3H, s, H_{12}), 6.85 (2H, d, $J_{9\text{-}10}$ = 8.8 Hz, H_{10}), 7.11 (2H, d, $J_{9\text{-}10}$ = 8.8 Hz, H_9).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 24.0 (C_6), 29.0 (C_5), 39.3 (C_3), 41.8 (C_4), 43.8 (C_7), 51.5 (C_2), 55.1 (C_{12}), 113.9 (C_{11}), 127.2 (C_{10}), 139.0 (C_9), 157.9 (C_8), 213.6 (C_1).

MS (IE, m/z) : 218 (47%) $[M]^{+\bullet}$, 160 (67%) $[CH_3OC_6H_4CHCH_2CO]^+$, 121 (100%) $[CH_3OC_6H_4CH]^+$.

[295] N. Kamigata, A. Satoh, M. Yoshida, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1989**, *46*, 121-130.

(*R*)-4-Phényldécan-2-one



$C_{16}H_{24}O$

M = 232,36

111 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de déc-3-én-2-one (0,5 mmol, 77 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 95 %; excès énantiomérique : 95 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 95/5) = 0.51.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 9.4 min.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_R = 6.55 min; t_S = 6.99 min.

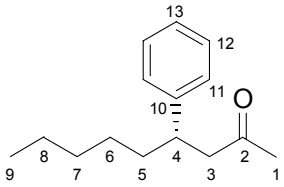
$[\alpha]_D^{25}$ = + 12.0 (c = 0.40, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.87 (3H, t, $J_{9\text{-}10}$ = 6.4 Hz, H_{10}), 1.13 (8H, m, $H_{6\ à\ 9}$), 1.50-1.70 (2H, m, H_5), 2.03 (3H, s, H_1), 2.73 (2H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.2 Hz, H_3), 3.13 (1H, m, H_4), 7.10-7.40 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 13.9 (C_{10}), 22.5 (C_9), 27.2, 29.1, 30.5, 31.6, 36.4 (C_1, C_4, C_6, C_7, C_8), 41.2 (C_5), 50.8 (C_3), 126.2 (C_{14}), 127.4, 128.3 (C_{12}, C_{13}), 144.5 (C_{11}), 207.9 (C_2).

MS (IE, m/z) : 232 (2%) $[M]^{+\bullet}$, 174 (67%) $[M\text{-}CH_3COCH_2]^{+\bullet}$, 43 (100%) $[CH_3CO]^+$.

(*R*)-4-Phénylnonan-2-one [296]



$C_{15}H_{22}O$

M = 218,33

108 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de non-3-én-2-one (0,5 mmol, 70 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 99 %; excès énantiomérique : 92 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 95/5) = 0.47

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 8.6 min.

HPLC (Chiralcel OJ, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 11.7 min; t_R = 12.3 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 16.9 (c = 0.48, $CHCl_3$).

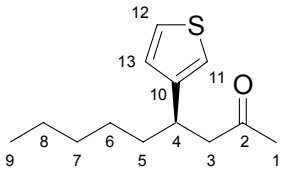
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H, t, $J_{8\text{-}9}$ = 6.8 Hz, H_9), 1.10-1.30 (6H, m, $H_{6,7,8}$), 1.50-1.70 (2H, m, H_5), 2.03 (3H, s, H_1), 2.73 (2H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 9.0 Hz, H_3), 3.27 (1H, m, H_4), 7.10-7.40 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 14.4 (C_9), 22.9 (C_8), 27.5, 31.1, 32.1, 36.8 (C_1, C_4, C_6, C_7), 41.2 (C_5), 51.4 (C_3), 126.7 (C_{13}), 127.9, 128.8 (C_{11}, C_{12}), 145.0 (C_{10}), 207.9 (C_2).

MS (IE, m/z) : 218 (5%) $[M]^{+\bullet}$, 160 (71%) $[M\text{-}CH_3COCH_2]^{+\bullet}$, 43 (100%) $[CH_3CO]^+$.

[296] S. Oi, M. Moro, H. Ito, Y. Honna, S. Migano, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91-98.

(*S*)-4-(Thién-3-yl)nonan-2-one



$C_{13}H_{20}OS$

M = 224,36

94 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de trifluoro(thién-3-yl)borate de potassium (1 mmol, 190 mg) et de non-3-én-2-one (0,5 mmol, 70 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 84 %; excès énantiomérique : 90 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 90/10) = 0.29.

CPG (programme A, DB 17-01) t_R = 8.83 min.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 95/5, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_R = 7.2 min; t_S = 7.7 min.

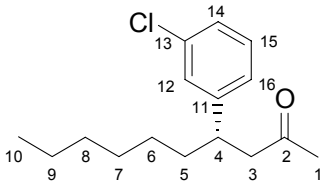
$[\alpha]_D^{25}$ = -13.0 (c = 0.4, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.84 (3H, t, $J_{8\text{-}9}$ = 6.8 Hz, H_9), 1.10-1.40 (6H, m, H_6, H_7, H_8), 1.40-1.70 (2H, m, H_5), 2.03 (3H, s, H_1), 2.68 (2H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.1 Hz, H_3), 3.28 (1H, m, H_4), 6.90-6.97 (2H, m, $H_{11,13}$), 7.23-7.27 (1H, m, H_{12}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 13.8 (C_9), 22.3 (C_8), 26.7, 30.3, 31.5, 36.0, 36.3 (C_1, C_4, C_5, C_6, C_7), 50.4 (C_3), 119.9 (C_{11}), 125.3 (C_{12}), 126.3 (C_{13}), 145.0 (C_{10}), 207.8 (C_2).

MS (IE, m/z) : 224 (20%) $[M]^{+\bullet}$, 181 (32%) $[M\text{-}CH_3COCH_2]^{+\bullet}$, 43 (100%) $[CH_3CO]^+$.

(*S*)-4-(3-Chlorophényl)décan-2-one



$C_{16}H_{24}O$

M = 232,36

126 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de 3-chlorophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 216,5 mg) et de déc-3-én-2-one (0,5 mmol, 77 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 95 %; excès énantiomérique : 97 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 93/7) = 0.24.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 10.2 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 0.8 mL.min^{-1}) : t_R = 12.1 min; t_S = 13.8 min.

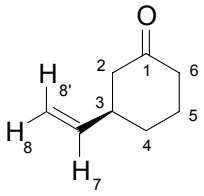
$[\alpha]_D^{25}$ = -7.8 (c = 1.90, $CHCl_3$)

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.83 (3H, t, $J_{9\text{-}10}$ = 6.3 Hz, H_{10}), 1.15-1.30 (8H, m, $H_{6\ à\ 9}$), 1.50-1.70 (2H, m, H_5), 2.06 (3H, s, H_1), 2.72 (2H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.1 Hz, H_3), 3.12 (1H, qu_{app}, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{4\text{-}3}$ = 7.1 Hz, H_4), 7.1-7.4 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 13.8 (C_{10}), 22.3 (C_9), 27.0, 28.9, 30.4, 31.4, 36.1 (C_1, C_4, C_6, C_7, C_8), 40.6 (C_5), 50.3 (C_3), 125.6, 126.3, 127.3, 129.4 (C_{12}, C_{14}, C_{15}, C_{16}), 134.0 (C_{13}), 146.7 (C_{11}), 207.0 (C_2).

MS (IE, m/z) : 266 (3%) $[M]^{+\bullet}$, 208 (35%) $[M\text{-}CH_3COCH_2]^{+\bullet}$, 43 (100%) $[CH_3CO]^+$.

(*R*)-3-Vinylcyclohexanone [297]



$C_8H_{12}O$

M = 124,18

61 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(vinyl)borate de potassium (2 mmol, 262 mg) et de cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 99 %; excès énantiomérique : 92 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.66

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 4.0 min.

CPG (Hydrodex®-β-6-TBDM (25 m, ø = 25 µm), 90°C, 1.3 mL/min) : t_S = 28.4 min; t_R = 30.2 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +18.1 (c = 0.70, $CHCl_3$).

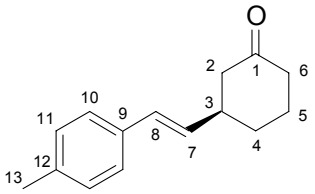
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.30-1.80 (2H, m, H_5), 1.80-2.20 (2H, m, H_6), 2.35-2.55 (5H, m, H_2, H_6, H_3), 4.98 (1H, dd, $J_{7\text{-}8}$ = 10.5 Hz, $J_{8\text{-}8'}$ = 1.6 Hz, H_8), 5.00 (1H, dd, $J_{7\text{-}8'}$ = 17.1 Hz, $J_{8\text{-}8'}$ = 1.6 Hz, $H_{8'}$), 5.79 (1H, ddd, $J_{7\text{-}8'}$ = 17.1 Hz, $J_{7\text{-}8}$ = 10.5 Hz, $J_{7\text{-}3}$ = 6.1 Hz, H_7).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 24.9, 30.9, 41.2, 42.2, 46.8, 113.7, 141.2, 211.0.

MS (IE, m/z) : 124 (90%) $[M]^{+\bullet}$, 96 (100%) $[M\text{-}CHCH_2]^{+\bullet}$.

[297] A. Crandall, *Chem. Comm.* **1967**, 1052-1055.

(*R*)-3-(2-(4-Méthylphényl)éthén-1-yl)cyclohexanone



$C_{15}H_{18}O$

M = 214,30

61 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(2-(4-méthylphényl)éthén-1-yl)borate de potassium (1,5 mmol, 336 mg) et de cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 93 %; excès énantiomérique : 95 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.55.

CPG (programme A, HP-01) : t_R = 13.4 min.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 16.1 min; t_R = 17.1 min.

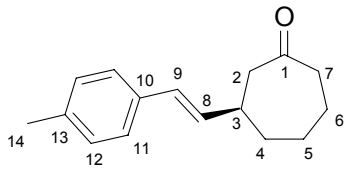
$[\alpha]_D^{25}$ = -9.2 (c = 1.3, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.50-1.90 (2H, m, H_5), 1.90-2.20 (2H, m, H_4), 2.20-2.40 (3H, m, H_2, H_6), 2.34 (3H, s, H_{13}), 2.40-2.80 (2H, m, $H_{2'}$ H_3), 6.10 (1H, dd, $J_{7\text{-}8}$ = 15.9 Hz, $J_{7\text{-}3}$ = 6.6 Hz, H_7), 6.37 (1H, d, $J_{7\text{-}8}$ = 15.9 Hz, H_8), 7.12 (2H, d, $J_{10\text{-}11}$ = 8.0 Hz, H_{11}), 7.25 (2H, d, $J_{10\text{-}11}$ = 8.0 Hz, H_{10}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.0 (C_5), 24.9 (C_{13}), 31.4 (C_3), 41.2, 41.8 (C_4 C_6), 47.4 (C_2), 125.9 (C_{10}), 128.8 (C_7), 129.1 (C_{11}), 131.8 (C_8), 134.2 (C_{13}), 137.0 (C_9), 210.8 (C_1).

MS (IE, m/z) : 214 (19%) $[M]^{+\bullet}$, 105 (100%).

(*R*)-3-(2-(4-(méthylphényl)éthén-1-yl)cycloheptanone



$C_{14}H_{18}O_2$

M = 218,29

85 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de trifluoro(2-(4-méthylphényl)éthén-1-yl)borate de potassium (1 mmol, 218 mg) et de cyclohept-2-énone (0,5 mmol, 56 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 74 %; excès énantiomérique : 95 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 90/10) = 0.42.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 16.3 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 12.3 min; t_R = 13.5 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = -8.2 (c = 0.45, $CHCl_3$).

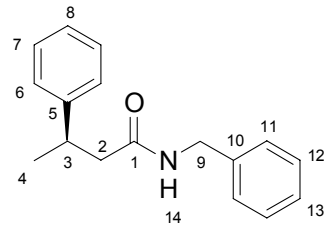
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.40-2.20 (6H, m, H_4, H_5, H_6), 2.33 (3H, s, H_{14}), 2.50-2.70 (5H, m, H_2, H_3, H_7), 6.10 (1H, dd, $J_{8\text{-}9}$ = 15.9 Hz, $J_{8\text{-}3}$ = 6.8 Hz, H_8), 6.37 (1H, d, $J_{8\text{-}9}$ = 15.9 Hz, H_9), 7.11 (2H, d, $J_{12\text{-}11}$ = 8.0 Hz, H_{12}), 7.22 (2H, d, $J_{12\text{-}11}$ = 8.0 Hz, H_{11}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.0 (C_{14}), 24.0 (C_6), 28.3 (C_5), 37.1 (C_3), 39.3 (C_4), 44.0 (C_7), 49.4 (C_2), 125.9 (C_{11}), 128.2 (C_8), 129.1 (C_{12}), 133.2 (C_9), 134.4 (C_{13}), 136.9 (C_{10}), 213.5 (C_1).

MS (IE, m/z) : 228 (23%) $[M]^{+\bullet}$, 129 (62%), 118 (65%), 105 (100%).

C. Produit d'addition sur les amides α,β-insaturés

(S)-3-Phénylbutanamide de benzyle [79]



$C_{17}H_{19}NO$

M = 253, 34

120 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de but-2-énamide de benzyle (0,5 mmol, 87,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 95 %; excès énantiomérique : 93%

F = 74°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.28.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 9.4 min.

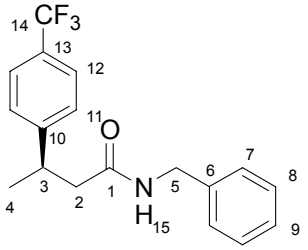
HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 93/7, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_R = 27.0 min; t_S = 31.8 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = -1.49 (c = 0.5, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.35 (3H, d, J = 6.9 Hz, H_4), 2.50 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 7.5 Hz, H_2), 3.36 (1H, m, H_3), 4.29 (1H, dd, $J_{9\text{-}9'}$ = 14.8 Hz, $J_{9\text{-}14}$ = 5.4 Hz, H_9), 4.31 (1H, dd, $J_{9\text{-}9'}$ = 14.8 Hz, $J_{9'\text{-}14}$ = 5.4 Hz, $H_{9'}$), 5.91 (1H, br t, $J \approx$ 5.4 Hz, H_{14}), 7.10-7.40 (10H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.8 (C_4), 37.1 (C_3), 43.4 (C_9), 45.7 (C_2), 126.4, 127.3 (C_8, C_{13}), 126.9, 127.5, 128.5, 128.6, (C_6, C_7, C_{11}, C_{12}), 138.2 (C_{10}), 145.8 (C_5), 171.6 (C_1).

(*S*)-3-(4-Trifluorométhylphényl)butanamide de benzyle [79]



$C_{18}H_{18}F_3NO$

M = 321,34

169 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(4-trifluorométhylphényl)borate de potassium (2 mmol, 504 mg) et de but-2-énamide de benzyle (0,5 mmol, 87,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 100 %; excès énantiomérique : 91%.

F = 102°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 3/2) = 0.28.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 9.40 min.

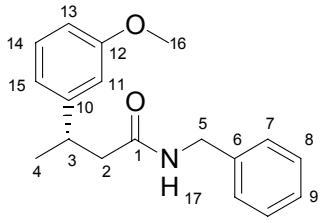
HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 95/5, débit : 1 $mL.min^{-1}$) : t_R = 31.3 min; t_S = 33.8 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = -29.8 (c = 0.5, $CHCl_3$).

RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.32 (3H, d, J_{4-3} = 7.0 Hz, H_4), 2.41 (1H, dd, J_{2-3} = 7.0 Hz, $J_{2-2'}$ = 14.1 Hz, H_2), 2.45 (1H, dd, $J_{2'-3}$ = 7.0 Hz, $J_{2-2'}$ = 14.1 Hz, $H_{2'}$), 3.41 (1H, m, H_3), 4.25 (1H, dd, J_{5-15} = 6 Hz, $J_{5-5'}$ = 14.8 Hz, H_5), 4.39 (1H, dd, $J_{5'-15}$ = 6 Hz, $J_{5-5'}$ = 14.8 Hz, $H_{5'}$), 5.7 (1H, br s, H_{15}), 6.98-7.04 (2H, m, H_8), 7.20-7.26 (3H, m, H_7, H_9) 7.32 (2H, d, J_{11-12} = 8.2 Hz, H_{11}), 7.52 (2H, d, J_{11-12} = 8.2 Hz, H_{12}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.5 (C_4), 36.8 (C_3), 43.3 (C_5), 45.1 (C_2), 125.4 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz, C_{12}), 126.0 (q, J_{C-F} = 183 Hz, C_{14}), 127.3 (br s, C_{11}), 127.4 (C_9), 127.4 (C_7), 128.6 (C_8), 128.7 (q, J_{C-F} = 32.4 Hz, C_{13}), 138.0 (C_6), 149.8 (C_{10}), 171.0 (C_1).

(*R*)-3-(3-Méthoxyphényl)butanamide de benzyle



$C_{18}H_{21}NO_2$

M = 283,36

132 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de but-2-énamide de *N*-benzyle (0,5 mmol, 87,5 mg) et de trifluoro(3-méthoxyphényl)borate de potassium (1 mmol, 198 mg) suivant la procédure C en présence de (*R*)-BINAP. Rendement : 93 %; excès énantiomérique : 86%.

F = 67°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 3/2) = 0.30.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 18.6 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 95/5, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 54.5 min; t_R = 59.9 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 17.5 (c = 0.55, $CHCl_3$).

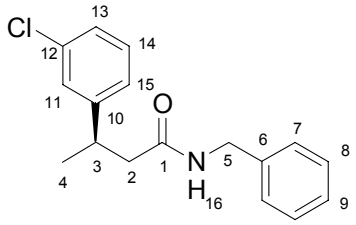
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.33 (3H, d, $J_{4\text{-}3}$ = 7.0 Hz, H_4), 2.47 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 7.6 Hz, H_2), 3.25-3.35 (1H, m, H_3), 3.79 (3H, s, H_{16}), 4.29 (1H, dd, $J_{5\text{-}17}$ = 5.8 Hz, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.8 Hz, H_5), 4.41 (1H, dd, $J_{5'\text{-}17}$ = 5.8 Hz, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.8 Hz, $H_{5'}$), 5.56 (1H, br s, H_{17}), 6.75-6.86 (3H, m, H_{Ar}), 7.06 (2H, dd, $J_{7\text{-}8}$ = 7.0 Hz, $J_{7\text{-}9}$ = 2.6 Hz, H_7), 7.19-7.31 (4H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.8 (C_4), 37.1 (C_3), 43.4 (C_5), 45.7 (C_2), 55.1 (C_{16}), 111.6, 112.8 (C_{11}, C_{13}), 119.1 (C_{15}), 127.3 (C_9), 127.5, 128.6 (C_8, C_7), 129.6 (C_{14}), 138.1 (C_6), 147.5 (C_{10}), 159.8 (C_{12}), 171.4 (C_1).

MS (IE, m/z) : 283 (43%) $[M]^{+\bullet}$, 148 (100%) $[BnNHCOCH_2]^{+\bullet}$, 91 (48%) $[PhCH_2]^+$.

Microanalyse : Calculée : C : 76.29; H : 7.47; N : 4.94
Trouvée : C : 76.17; H : 7.51; N : 4.87

(*S*)-3-(3-Chlorophényl)butanamide de benzyle



$C_{17}H_{18}ClNO$

M = 287,78

102 mg d'un solide jaune pâle sont obtenus à partir de 3-chlorophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 218,5 mg) et de but-2-énamide de *N*-benzyle (0,5 mmol, 87,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 81 %; excès énantiomérique : 90%.

F = 80°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 3/2) = 0.33.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 12.3 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 90/10, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 16.8 min; t_R = 18.5 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 15.4 (c = 0.50, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.30 (3H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.0 Hz, H_4), 2.39 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 14.2 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 7.9 Hz, H_2), 2.46 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 14.2 Hz, $J_{2'\text{-}3}$ = 7.1 Hz, $H_{2'}$), 3.38 (1H, m, H_3), 4.26 (1H, dd, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.8 Hz, $J_{5\text{-}16}$ = 5.5 Hz, H_5), 4.40 (1H, dd, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.8 Hz, $J_{5'\text{-}16}$ = 6.0 Hz, $H_{5'}$), 6.00 (1H, br s, H_{16}), 6.90-7.22 (9H, m, H_{Ar}).

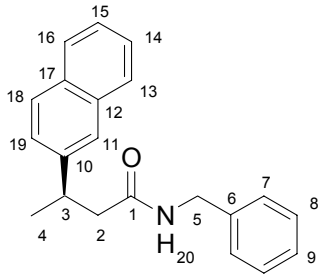
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.6 (C_4), 36.7 (C_3), 43.4 (C_5), 45.3 (C_2), 125.3 (C_{15}), 126.6, 127.0, 127.3 (C_9, C_{11}, C_{13}), 127.5 (C_7), 128.6 (C_8), 129.8 (C_{14}), 134.3 (C_{12}), 138.1 (C_6), 147.9 (C_{10}), 171.2 (C_1).

MS (IE, m/z) : 287 (20%) $[M]^{+\bullet}$, 148 (100%) $[BnNHCOCH_2]^+$, 107 (53%) $[PhCH_2NH]^{+\bullet}$, 91 (51%) $[PhCH_2]^+$.

Microanalyse : calculée : C : 70.95; H : 6.40; N : 4.87.

trouvée : C : 70.81; H : 6.30; N : 4.72.

(*R*)-3-(Napht-2-yl)butanamide de benzyle



$C_{21}H_{21}NO$

M = 303,4

163 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(napht-2-yl)borate de potassium (1,5 mmol, 351 mg) et de but-2-énamide de benzyle (0,5 mmol, 87,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*R*)-BINAP. Rendement : 100 %; excès énantiomérique : 88%.

F = 110°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 3/2) = 0.37.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 23.3 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 90/10, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_R = 24.2 min ; t_S = 26.6 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +8.2 (c = 0.50, $CHCl_3$).

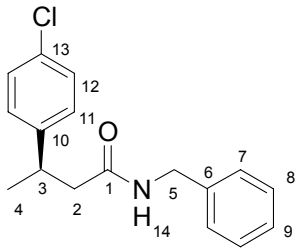
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.42 (3H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.0 Hz, H_4), 2.54 (2H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 7.5 Hz, H_2), 3.25 (1H, m, H_3), 4.18 (1H, dd, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.8 Hz, $J_{5\text{-}20}$ = 5.3 Hz, H_5), 4.37 (1H, dd, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.8 Hz, $J_{5'\text{-}20}$ = 6.1 Hz, H_5), 5.81 (1H, br s, H_{20}), 6.84 (2H, d, J = 6.8 Hz, H_{Ar}), 7.00-7.14 (3H, m, H_{Ar}), 7.37 (1H, dd, J = 8.5 Hz, J =1.7 Hz, H_{Ar}) 7.45-7.49 (2H, m, H_{Ar}), 7.67 (1H, d, J = 1.2 Hz, H_{Ar}), 7.70-7.90 (3H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.9 (C_4), 37.3 (C_3), 43.4 (C_2), 45.8 (C_5), 125.3, 125.5, 126.1, 127.2, 127.4, 127.6, 127.7, 128.4 (C_{Ar}), 132.4 (C_{quat}), 133.6 (C_{quat}), 137.9 (C_6), 143.1 (C_{quat}), 171.4 (C_1).

MS (IE, m/z) : 303 (33%) $[M]^{+\bullet}$, 148 (100%) $[BnNHCOCH_2]^+$, 107 (38%) $[BnNH]^{+\bullet}$, 91 (57%) $[PhCH_2]^+$.

HRMS : calculée 303.1623, trouvée 303.1615.

(*R*)-3-(4-Chlorophényl)butanamide de benzyle



$C_{17}H_{18}ClNO$

M = 287,78

132 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 218,5 mg) et de but-2-énamide de benzyle (0,5 mmol, 87,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 91 %; excès énantiomérique : 94%.

F = 102°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 3/2) = 0.28.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 12.8 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 80.5 min; t_R = 85.9 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +5.1 (c = 1.0, $CHCl_3$).

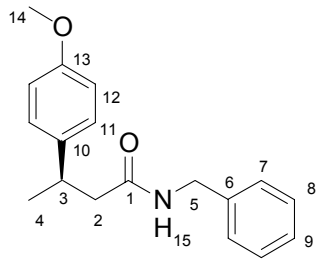
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.31 (3H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.0 Hz, H_4), 2.38 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 13.9 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 8.3 Hz, H_2), 2.49 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 13.9 Hz, $J_{2'\text{-}3}$ = 6.9 Hz, $H_{2'}$), 3.34 (1H, m, H_3), 4.25 (1H, dd, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.9 Hz, $J_{5\text{-}14}$ = 5.4 Hz , H_5), 4.43 (1H, dd, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.9 Hz, $J_{5'\text{-}14}$ = 6.3 Hz, $H_{5'}$), 5.56 (1H, br s, H_{14}), 7.00-7.35 (9H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.7 (C_4), 36.5 (C_3), 43.4 (C_5), 45.7 (C_2), 127.4, 127.5, 127.8, 128.2, 128.6, 128.7 (C_{Ar}), 132.0 (C_{13}), 138.0 (C_6), 144.2 (C_{10}), 171.2 (C_1).

MS (IE, m/z) : 287 (22%) $[M]^{+\bullet}$, 148 (100%) $[BnNHCOCH_2]^{+\bullet}$, 91 (51%) $[PhCH_2]^+$.

HRMS : calculée 287.1077, trouvée 287.1075.

(*R*)-3-(4-Méthoxyphényl)butanamide de benzyle



$C_{18}H_{21}NO_2$

M = 283,36

132 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(4-méthoxyphényl)borate de potassium (1 mmol, 198 mg) et de but-2-énamide de benzyle (0,5 mmol, 87,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 94 %; excès énantiomérique : 95%.

F = 107°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 1/1) = 0.22.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 6.0 min.

HPLC (Chiracel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 95/5, débit : 1mL.min^{-1}) : t_R = 47 min; t_S = 50.9 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +30.6 (c = 1.05, $CHCl_3$).

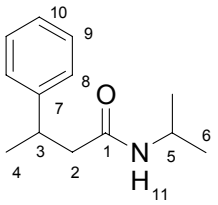
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, d, $J_{4\text{-}3}$ = 7.0 Hz, H_4), 1.82 (1H, dd, $J_{2\text{-}3}$ = 6.9 Hz, $J_{2\text{-}2'}$ = 14.6 Hz, H_2), 2.42 (1H, dd, $J_{2'\text{-}3}$ = 7.0 Hz, $J_{2\text{-}2'}$ = 14.6 Hz, $H_{2'}$), 3.19 (1H, m, H_3), 3.7 (3H, s, H_{14}), 4.22 (1H, $J_{5\text{-}15}$ = 5.4 Hz, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.9 Hz, H_5), 4.37 (1H, $J_{5'\text{-}15}$ = 6.1 Hz, $J_{5\text{-}5'}$ = 14.9 Hz, $H_{5'}$), 5.70 (1H, br s, H_{15}), 6.75-7.20 (9H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 22.1 (C_4), 36.4 (C_3), 43.4 (C_5), 46.1 (C_2), 55.3 (C_{14}), 114.0, (C_{12}), 127.4 (C_9), 127.6, 127.8 (C_7, C_{11}), 128.6 (C_8), 138.2 (C_6), 140.2 (C_{10}), 158.2 (C_{13}), 171.7 (C_1).

MS (IE, m/z) : 283 (17%) $[M]^{+\bullet}$, 148 (73%) $[BnNHCOCH_2]^{+\bullet}$, 135 (100%) $[CH_3CHC_6H_4OCH_3]^+$, 91 (61%) $[PhCH_2]^+$.

HRMS : calculée 283.1572, trouvée 283.1569.

(*S*)-3-Phénylbutanamide d'isopropyle[298]



$C_{13}H_{19}NO$

M = 205,30

100 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de but-2-énamide d'isopropyle (0,5 mmol, 63,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 97 %. Excès énantiomérique non déterminé car aucune des colonnes HPLC chirales disponibles au laboratoire n'a permis une séparation satisfaisante du racémique.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 1/1) = 0.53.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 8.9 min.

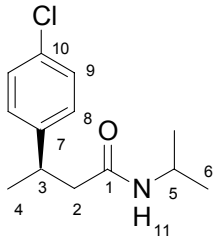
$[\alpha]_D^{25}$ = +48.3 (c = 1.01, $CHCl_3$)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, d, $J_{5\text{-}6}$ = 6.6 Hz, H_6), 1.07 (3H, d, $J_{5\text{-}6'}$ = 6.7 Hz, $H_{6'}$), 1.32 (3H, d, $J_{4\text{-}3}$ = 7.0 Hz, H_4), 2.39 (1H, d, $J_{2\text{-}3}$ = 7.0 Hz, H_2), 3.30 (1H, tq, $J_{2\text{-}3} \approx J_{3\text{-}4}$ = 7.0 Hz, H_3), 3.99 (1H, m, H_5), 5.48 (1H, d, $J_{5\text{-}11}$ = 5.4 Hz, H_{11}), 7.16-7.31 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.5 (C_4), 22.6 (C_6), 22.7 ($C_{6'}$), 37.1 (C_3), 41.0 (C_5), 45.9 (C_2), 126.3 (C_{10}), 126.8 (C_9), 128.4 (C_8), 145.9 (C_7), 170.7 (C_1).

[298] G.P. Lutz, H. Dua, D.J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4542-4554.

(*R*)-3-(4-Chlorophényl)butanamide d'isopropyle



$C_{13}H_{18}ClNO$

M = 239,74

116 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 218,5 mg) et de but-2-énamide d'isopropyle (0,5 mmol, 63,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 97 %; excès énantiomérique : 92%.

F = 107°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 1/1) = 0.22.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 11.4 min.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_R = 54.8 min; t_S = 58.7 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +30.6 (c = 1.05, $CHCl_3$).

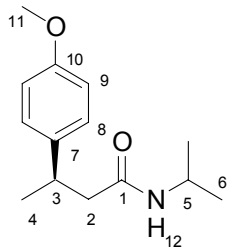
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.99 (3H, d, $J_{5\text{-}6}$ = 6.6 Hz, H_6), 1.09 (3H, d, $J_{5\text{-}6'}$ = 6.6 Hz, $H_{6'}$), 1.31 (3H, d, $J_{4\text{-}3}$ = 6.9 Hz, H_4), 2.32 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 13.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 7.8 Hz, H_2), 2.37 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 13.8 Hz, $J_{2'\text{-}3}$ = 7.2 Hz, $H_{2'}$), 3.31 (1H, m, H_3), 4.01 (1H, hept, $J_{5\text{-}6}$ = 6.6 Hz, H_5), 5.10 (1H, br s, H_{11}), 7.17 (2H, d, $J_{8\text{-}9}$ = 10.8 Hz, H_8), 7.28 (2H, d, $J_{8\text{-}9}$ = 10.8 Hz, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.4 (C_4), 22.6 (C_6), 22.7 ($C_{6'}$), 36.5 (C_3), 41.2 (C_5), 45.6 (C_2), 128.2 (C_8), 128.6 (C_9), 132.0 (C_{10}), 144.4 (C_7), 170.3 (C_1).

MS (IE, m/z) : 239 (42%) $[M]^{+\bullet}$, 139 (51%) $[CH_3CHC_6H_4Cl]^+$, 101 (100%) $[C_6H_4Cl]^+$.

HRMS : calculée 239.1077, trouvée 239.1078.

(*R*)-3-(4-Méthoxyphényl)butanamide d'isopropyle



$C_{14}H_{21}NO_2$

M = 235,32

102 mg d'un solide jaune clair sont obtenus à partir de trifluoro(4-méthoxyphényl)borate de potassium (1 mmol, 198 mg) et de but-2-énamide d'isopropyle (0,5 mmol, 63,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 87 %; excès énantiomérique : 94%.

F = 76°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 1/1) = 0.20.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 6.2 min.

HPLC (Chiralcel OJ, éluant : hexane/propan-2-ol : 90/10, débit : 1 $mL.min^{-1}$) : t_S = 11.2 min, t_R = 11.8 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 28.1 (c = 0.90, $CHCl_3$).

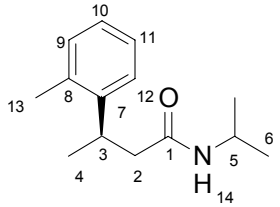
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H, d, J_{5-6} = 6.6 Hz, H_6), 1.04 (3H, d, $J_{5-6'}$ = 6.6 Hz, $H_{6'}$), 1.27 (3H, d, J_{3-4} = 6.9 Hz, H_4), 2.32 (2H, d, J_{2-3} = 7.5 Hz, H_2), 3.22 (1H, tq, $J_{3-4} \approx J_{3-2} \approx$ 7.2 Hz, H_3), 3.76 (3H, s, H_{11}), 3.97 (1H, hept, J_{5-6} = 6.6 Hz, H_5), 5.24 (1H, br s, H_{12}), 6.82 (2H, d, J = 6.9 Hz, H_9), 7.13 (2H, d, J = 6.9 Hz, H_8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.8 (C_4), 22.6 (C_6), 22.7 ($C_{6'}$), 36.4 (C_3), 41.1 (C_5), 46.4 (C_2), 55.3 (C_{11}), 113.9 (C_9), 127.8 (C_8), 138.0 (C_7), 158.1 (C_{10}), 170.9 (C_1).

MS (IE, m/z) : 235 (21%) $[M]^{+\bullet}$, 135 (100%) $[CH_3CHC_6H_4OCH_3]^+$.

HRMS : calculée 235.1572, trouvée 235.1577.

(*R*)-3-(2-Méthylphényl)butanamide d'isopropyle



$C_{14}H_{21}NO$

M = 219,32

102 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(2-méthylphényl)borate de potassium (1,5 mmol, 297 mg) et de but-2-énamide d'isopropyle (0,5 mmol, 63,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 96 %; excès énantiomérique : 93%.

F = 86°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 3/2) = 0.32.

HPLC (Chiralpak AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 $mL.min^{-1}$) : t_R = 11.2 min; t_S = 11.8 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +16.0 (c = 0.85, $CHCl_3$).

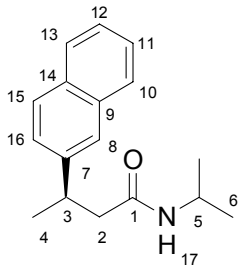
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.91 (3H, d, J_{5-6} = 6.5 Hz, H_6), 1.03 (3H, d, $J_{5-6'}$ = 6.6 Hz, $H_{6'}$), 1.26 (3H, d, J_{3-4} = 6.9 Hz, H_4), 2.33 (1H, dd, $J_{2-2'}$ = 13.6 Hz, J_{2-3} = 7.3 Hz, H_2), 2.40 (1H, dd, $J_{2-2'}$ = 13.6 Hz, J_{2-3} = 7.8 Hz, $H_{2'}$), 2.37 (3H, s, H_{13}), 3.56 (1H, m, H_3), 3.96 (1H, hept, J_{5-6} = 6.6 Hz, H_5), 4.99 (1H, br s, H_{14}), 7.05-7.20 (4H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 19.7 (C_{13}), 21.4 (C_4), 22.5 (C_6), 22.8 ($C_{6'}$), 32.1 (C_3), 41.2 (C_5), 45.5 (C_2), 125.0 (C_9), 126.1, 126.3 (C_{10}, C_{11}), 130.7 (C_{12}), 135.8 (C_7), 144.2 (C_8), 170.9 (C_1).

MS (IE, m/z) : 219 (61%) $[M]^{+\bullet}$, 204 (50%) $[M\text{-}CH_3]^{+\bullet}$, 119 (100%) $[CH_3CHC_6H_4CH_3]^+$.

HRMS : calculée 219.1623, trouvée 219.1619.

(*R*)-3-(Napht-2-yl)butanamide d'isopropyle



$C_{17}H_{21}NO$

M = 255,35

125 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(napht-2-yl)borate de potassium (1 mmol, 234 mg) et de but-2-énamide d'isopropyle (0,5 mmol, 63,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 99 %; excès énantiomérique : 95%.

F = 131°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 1/1) = 0.25.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 8.5 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 26.6 min, t_R = 36.0 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 22.0 (c = 0.85, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.85 (3H, d, $J_{5\text{-}6}$ = 6.5 Hz, H_6), 1.01 (3H, d, $J_{5\text{-}6'}$ = 6.5 Hz, $H_{6'}$), 1.39 (3H, d, $J_{3\text{-}4}$ = 7.0 Hz, H_4), 2.42 (1H, dd, $J_{2\text{-}3}$ = 7.5 Hz, $J_{2\text{-}2'}$ = 13.7 Hz, H_2), 2.47 (1H, dd, $J_{2'\text{-}3}$ = 7.5 Hz, $J_{2\text{-}2'}$ = 13.8 Hz, $H_{2'}$), 3.46 (1H, m, H_3), 3.97 (1H, m, H_5), 5.12 (1H, br d, $J_{17\text{-}5}$ = 6.6 Hz, H_{17}), 7.36-7.45 (3H, m, H_{Ar}), 7.64 (1H, s, H_8), 7.75-7.8 (3H, m, H_{Ar}).

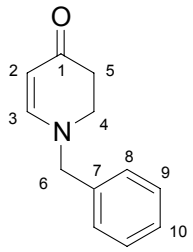
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.5 (C_4), 22.5 (C_6), 22.7 ($C_{6'}$), 37.3 (C_3), 41.2 (C_5), 46.1 (C_2), 125.2, 125.4, 126.1, 127.6, 127.6, 128.2 (C_{Ar}), 132.3, 133.6 (C_9, C_{14}), 143.3 (C_7), 170.7 (C_1).

MS (IE, m/z) : 255 (48%) $[M]^{+\bullet}$, 168 (55%) $[M\text{-}CONHiPr]^{+\bullet}$, 155 (100%) $[CH_3CHC_{10}H_7]^+$.

HRMS : calculée 255.1623, trouvée 255.1618.

D. Approche synthétique des 4-hydroxypipéridines

4-Aza-4-benzylcyclohex-2-énone[299]



$C_{12}H_{13}NO$

M = 187,24

Dans un ballon de 100 mL, une solution d'IBX (40 mmol, 11,16 g) et de NMO (40 mmol, 4,68 g) dans 20 mL de DMSO est agitée à température ambiante dans l'obscurité pendant un quart d'heure. Une solution dans le DMSO (1 mL) de 4-aza-4-benzylcyclohexanone (3,78 g, 20 mmol) est alors ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à la fin de la réaction. 5 mL d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ sont ajoutés, puis le milieu réactionnel est extrait par 3 × 20 mL de CH_2Cl_2. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 × 100mL d'eau, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice et fournit 2,43 g d'une huile incolore. Rendement : 65%

Rf (cyclohexane/AcOEt, 1/1) = 0.12.

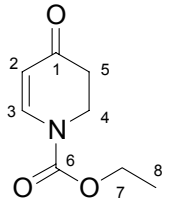
CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 7.4 min.

RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.38 (2H, t, J_{4-5} = 7.8 Hz, H_5), 3.30 (2H, t, J_{4-5} = 7.8 Hz, H_4), 4.29 (2H, s, H_6), 4.93 (1H, d, J_{2-3} = 7.4 Hz, H_2), 7.10 (1H, d, J_{2-3} = 7.4 Hz, H_3), 7.11-7.42 (5H, m, H_{ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 35.8 (C_4), 46.7 (C_5), 59.8 (C_6), 98.4 (C_2), 127.6, 129.0 (C_8, C_9), 128.3 (C_{10}), 135.7 (C_7), 154.2 (C_3), 191.5 (C_1).

[299] P. Guerry, R. Neier, *Synthesis* **1984**, 485-487.

4-Aza-4-éthoxycarbonylcyclohex-2-énone[300]



$C_8H_{11}NO_3$

M = 169,18

En suivant le mode opératoire décrit pour la 4-aza-4-benzylcyclohex-2-énone, 288 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de N-éthoxycarbonyl-4-azacyclohexanone (10 mmol, 1,71 g) d'IBX (40 mmol) et d'NMO (40 mmol). Rendement : 17 %.

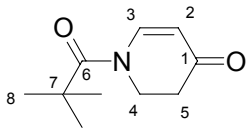
Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.14.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 9.41.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, t, J_{8-7} = 7.2 Hz, H_8), 2.49 (2H, t, J_{3-4} = 7.6 Hz, H_5), 3.96 (2H, t, J_{3-4} = 7.6 Hz, H_4), 4.24 (2H, q, J_{8-7} = 7.2 Hz, H_7), 5.26 (1H, d, J_{2-3} = 8.3 Hz, H_2), 7.78 (1H, d, J_{2-3} = 8.3 Hz, H_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 14.3 (C_8), 35.6 (C_4), 42.4 (C_5), 63.4 (C_7), 107.3 (C_2), 143.5 (C_3), 152.6 (C_6), 193.3 (C_1).

4-Aza-4-(2,2-diméthylpropanoyl)cyclohex-2-énone



$C_{10}H_{15}NO_2$

M = 181,23

[300] A.P. Kozikowski, P.-U. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4668-4682.

En suivant le mode opératoire décrit pour la 4-aza-4-benzylcyclohex-2-énone, 271 g d'une huile incolore sont obtenus à partir de 4-aza-(2,2-diméthylpropanoyl)cyclohexanone (5 mmol, 905 mg) de IBX (20 mmol) et de NMO (20 mmol). Rendement : 30 %.

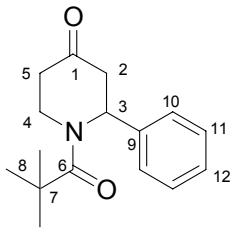
Rf (cyclohexane/AcOEt, 2/1) = 0,26.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 8.8 min.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.31 (9H, s, H_8), 2.49 (2H, t, J_{4-5} = 7.4 Hz, H_5), 4.02 (2H, t, J_{4-5} = 7.4 Hz, H_4), 5.27 (1H, d, J_{2-3} = 8.2 Hz, H_2), 7.88 (1H, d, J_{2-3} = 8.2 Hz, H_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 28.4 (C_8), 36.3 (C_4), 39.9 (C_7), 43.4 (C_5), 107.0 (C_2), 144.0 (C_3), 176.9 (C_6), 193.6 (C_1).

4-Aza-4-(2,2-diméthylpropanoyl)-3-phénylcyclohexanone



$C_{16}H_{21}NO_2$

M = 259,34

30 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de 4-aza-4-(2,2-diméthylpropanoyl)cyclohex-2-énone (0,5 mmol, 90 mg) et de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) suivant la procédure C. Rendement : 23 %; excès énantiomérique : 0%.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 2/1) = 0.30.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 16.1 min.

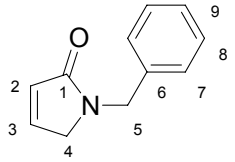
HPLC (Chiralcel AS-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 90/10, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_1 = 16.7 min; t_2 = 19.4 min.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.31 (9H, s, H_8), 2.20-2.52 (2H, m, H_5), 2.74 (1H, dd, $J_{2-2'}$ = 15.2 Hz, J_{2-3} = 7.1 Hz, H_2), 2.95-3.20 (2H, m, $H_{2'}$, H_4), 4.18-4.28 (1H, m, $H_{4'}$), 6.24 (1H, t, J_{2-3} = 6.4 Hz, H_3), 7.13-7.31 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 28.4 (C_8), 39.2 (C_7), 40.4 (C_4), 41.0 (C_5), 43.7 (C_2), 53.6 (C_3), 126.9 (C_{10}), 127.6 (C_{12}), 128.9 (C_{11}), 139.4 (C_9), 177.1 (C_6), 207.3 (C_1).

E. Synthèse du *(-)-(R)*-Baclofène

N-Benzyle-2-azacylopent-4-énone[301]



$C_{11}H_{11}NO$

M = 173,21

Dans un tricol de 250 mL, 50 mL d'une solution aqueuse de dihydrodiméthoxyfurane (50 mmol) est ajoutée goutte à goutte à 0°C à un mélange de benzylamine (50 mmol) et de HCl (35%, 5 mL) dans 100 mL d'H_2O. Dès la fin de l'addition (2 heures), le mélange est extrait par trois fois 100 mL de CH_2Cl_2. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel (mélange des lactames α,β- et β,γ-insaturés) est alors isomérisé par réaction dans 100 mL de méthanol en présence de 3g de K_2CO_3 pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est filtré, concentré sous pression réduite et purifié sur gel de silice (CH_2Cl_2/AcOEt, 4/1) pour donner 3,2 g d'une huile jaune. Le résidu est dissous dans 10 mL d'Et_2O, puis 40 mL de pentane sont ajoutés goutte à goutte. Une huile rouge démixe, le surnageant est alors prélevé puis concentré sous pression réduite pour fournir 2,6 g de cristaux jaunes clairs. Rendement : 23%.

F = 58°C.

Rf (CH_2Cl_2/AcOEt, 4/1) = 0.45.

CPG (programme A, HP-01) : t_R = 6.51 min (20%), 6.98 min (80%), isomérisation sur la colonne CPG.

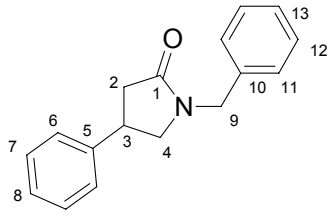
[301] H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.86 (2H, m, H_4), 4.63 (2H, s, H_5), 6.22 (1H, dt, J_{3-2} = 6.0 Hz, J_{3-4} = 1.9 Hz, H_2), 7.04 (1H, dt, J_{2-3} = 6.0 Hz, J_{2-4} = 1.8 Hz, H_3), 7.2-7.4 (5H, m, H_7, H_8, H_9).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 45.7 (C_5), 52.1 (C_4), 127.4 (C_2), 127.7 (3C, C_7, C_9), 128.6 (C_8), 137.1 (C_6), 142.8 (C_3), 171.2 (C_1).

MS (IE, m/z) : 173 (45%) $[M]^{+\bullet}$, 91 (100%) $[CH_2Ph]^+$.

2-Aza-2-benzyl-4-phénylcyclopentanone [302]



$C_{17}H_{17}NO$

M = 251.32

62,5 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de 2-aza-2-benzylcylopent-4-énone (0,5 mmol, 86,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 52 %. Excès énantiomérique : 55%

Rf (CH_2Cl_2/AcOEt, 10/3) = 0.36.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 9.11 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 $mL.min^{-1}$) : t_1 = 47.6 min; t_2 = 42.0 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = -37.8 (c = 0.50, $CHCl_3$).

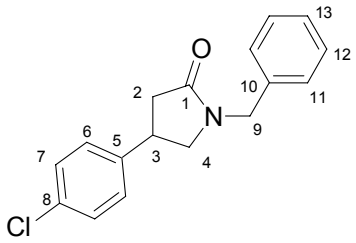
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.63 (1H, dd, $J_{2-2'}$ = 16.9 Hz, J_{2-3} = 8.3 Hz, H_2), 2.89 (1H, dd, $J_{2-2'}$ = 16.9 Hz, $J_{2'-3}$ = 8.9 Hz, $H_{2'}$), 3.28 (1H, dd, $J_{4-4'}$ = 9.4 Hz, J_{4-3} = 8.3 Hz, H_4), 3.54 (1H, qu_{app}, $J_{3-2} \approx J_{3-4}$ = 8.3 Hz, H_3), 3.63 (1H, dd, $J_{4-4'}$ = 9.4 Hz, $J_{4'-3}$ = 8.3 Hz, $H_{4'}$), 4.47 (1H, d, $J_{9-9'}$ = 14.6 Hz, H_9), 4.57 (1H, d, $J_{9-9'}$ = 14.6 Hz, $H_{9'}$),7.10-7.35 (10H, m, H_{ar}).

[302] O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatado, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2537-2546.

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 37.1 (C_3), 38.9 (C_2), 46.6 (C_4), 53.8 (C_9), 126.7 (C_6), 127.0, 127.6 (C_{13}, C_8), 128.2, 128.7, 128.8 (C_7, C_{11}, C_{12}), 136.3 (C_{10}),142.2 (C_5),173.7 (C_1).

MS (IE, m/z) : 251 (50%) $[M]^{+\bullet}$, 104 (100%) $[PhCHCH_2]^{+\bullet}$, 91 (95%) $[CH_2Ph]^{+\cdot}$.

2-Aza-4-(4-chlorophényl)cyclopentanone



$C_{17}H_{16}ClNO$

M = 285,77

110 mg d'une huile jaune clair sont obtenus à partir de trifluoro(4-chlorophényl)borate de potassium (1 mmol, 218,5 mg) et de 2-azacyclopent-4-énone (0,5 mmol, 86,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-MeOBIPHEP. Rendement : 77 %. Excès énantiomérique : 73%.

CPG (programme A, HP-01) : t_R = 15.6 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 80/20, débit : 1 $mL.min^{-1}$) : t_1 = 13.3 min; t_2 = 14.2 min.

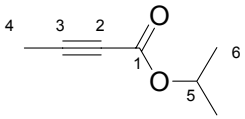
$[\alpha]_D^{25}$ = -77,3 (c = 0.5, $CHCl_3$).

RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.55 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 16.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 8.0 Hz, H_2), 2.88 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 16.8 Hz, $J_{2'\text{-}3}$ = 8.6 Hz, $H_{2'}$), 3.22 (1H, dd, $J_{4\text{-}4'}$ = 8.8 Hz, $J_{4\text{-}3}$ = 6.1 Hz, H_4), 3.40-3.60 (2H, m, H_3, $H_{4'}$), 4.45 (1H, d, $J_{9\text{-}9'}$ = 14.6 Hz, H_9), 4.55 (1H, d, $J_{9\text{-}9'}$ = 14.6 Hz, $H_{9'}$), 7.00-7.40 (9H, m, H_{ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 36.5 (C_3), 38.8 (C_2), 46.6 (C_4), 53.6 (C_9), 127.7 (C_{13}), 128.0, 128.2, 128.7, 128.9 (C_6, C_7, C_{11}, C_{12}), 132.7 (C_8), 136.1 (C_{10}), 140.7 (C_5), 173.4 (C_1).

MS (IE, m/z) : 285 (45%) $[M]^{+\bullet}$, 138 (85%) $[ClPhCHCH_2]^{+\bullet}$, 91 (100%) $[PhCH_2]^{+\cdot}$.

Butynoate d'isopropyle [303]



$C_7H_{10}O_2$

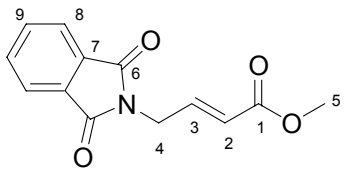
M = 126,15

Une solution d'acide butynoïque (1,68 g, 20 mmol) est chauffée au reflux de l'isopropanol (25 mL) en présence de 0,5 mL de H_2SO_4 concentré pendant 16 heures. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est dilué dans 100 mL d'AcOEt. La phase organique est alors lavée par une solution aqueuse à 10% de K_2CO_3 (50 mL, pH>10) puis par une solution de NaCl saturé jusqu'à ce que le pH des eaux de lavage soit neutre. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$ puis, après filtration, concentrée sous pression réduite. 1,28 g du produit attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore qui est engagée directement dans l'étape suivante. Rendement : 51%.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.23 (6H, d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, H_6), 1.93 (3H, s, H_4), 5.01 (1H, hept, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, H_5).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.1 (C_4), 21.8 (C_6), 69.9 (C_5), 73.4 (C_2), 85.3 (C_3), 153.5 (C_1).

4-Phtalimidobut-2-énoate de méthyle[194]



$C_{13}H_{11}NO_4$

M = 245,23

Une solution de butynoate de méthyle (980 mg, 10 mmol), triphénylphosphine (452 mg, 2 mmol, 20%), phtalimide (1,47 g, 10 mmol, 1 équivalent) est agitée au reflux du toluène

[303] B. Bartzoulakis, O. Gani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, *18*, 2525-2532.

(50 mL) en présence d'acide acétique (300 mg, 5 mmol, 285 µL, 0,5 équivalent) et d'acétate de sodium (410 mg, 5 mmol, 0,5 équivalent) jusqu'à conversion totale. Après concentration sous pression réduite le mélange est dissous dans 50 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée par 2 fois 30 mL d'une solution aqueuse de $NaHCO_3$ (10%) puis par trois fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors chromatographié sur gel de silice (éluant Et_2O/pentane : 1/2) pour conduire d'une part au composé de stéréochimie (*E*) et d'autre part au composé de stéréochimie (Z) sous forme de deux solides blancs. m_Z = 201 mg, rendement = 8% ; m_E = 1,98 g, rendement = 81%.

Isomère *E* :

F = 104°C.

Rf (Et_2O/pentane, 1/1) = 0.35.

CPG (programme C, HP-01) : t_R = 9.40 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 3.65 (3H, s, H_5), 4.44 (2H, dd, J_{4-3} = 5.1 Hz, J_{4-2} = 1.9 Hz, H_4), 5.93 (1H, dt, J_{4-2} = 1.9 Hz, J_{3-2} = 15.8 Hz, H_2), 6.94 (1H, dt, J_{4-3} = 5.1 Hz, J_{2-3} = 15.8 Hz, H_3), 7.82-7.87 (4H, m, H_{8-9}).

RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 38.9 (C_4), 51.8 (C_5), 122.7 (C_2), 123.8 (C_8), 133.1 (C_7), 135.1 (C_9), 143.1 (C_3), 166.5 (C_1), 168.2 (C_6).

Isomère *Z* :

F = 151°C.

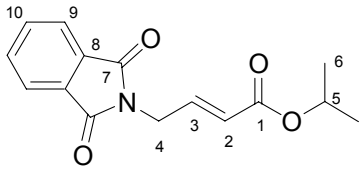
Rf (Et_2O/pentane, 1/1) = 0.40.

CPG (programme C, HP-01) : t_R = 8.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 3.78 (3H, s, H_5), 4.90 (2H, dd, J_{4-3} = 5.5 Hz, J_{4-2} = 2.5 Hz, H_4), 5.98 (1H, dt, J_{4-2} = 2.5 Hz, J_{3-2} = 11.1 Hz, H_2), 6.40 (1H, dt, J_{4-3} = 5.5 Hz, J_{2-3} = 11.1 Hz, H_3), 7.82-7.87 (4H, m, H_{8-9}).

RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 37.7 (C_4), 51.7 (C_5), 121.3 (C_2), 123.8 (C_8), 134.0 (C_7), 135.0 (C_9), 146.2 (C_3), 166.5 (C_1), 168.2 (C_6).

4-Phtalimidobut-2-énoate d'isopropyle



$C_{15}H_{15}NO_4$

M = 273,01

De manière analogue à la préparation du 4-phtalimidobut-2-énoate de méthyle, la réaction entre le butynoate d'isopropyle (1,28 g, 10,2 mmol), la triphénylphosphine (524 mg, 2 mmol, 0,2 équivalents), le phtalimide (1,62 g, 11 mmol, 1,08 équivalents) en présence d'acide acétique (306 mg, 5,1 mmol, 290 µL, 50%) et d'acétate de sodium (418 mg, 5mmol, 50%) conduit à un solide jaune. Le résidu obtenu est alors chromatographié sur gel de silice (éluant cyclohexane/AcOEt : 95/5) pour conduire à 2,17 g du composé de stéréochimie (*E*) sous forme d'un solide blanc. Rendement : 78%

F = 88°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 4/1) = 0.66.

CPG (programme C, HP-01) t_R = 9.50 min.

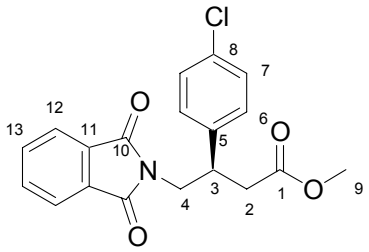
RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 1.10 (6H, d, $J_{5\text{-}6}$ = 6.3 Hz, H_6), 4.34 (2H, dd, $J_{4\text{-}3}$ = 4.8 Hz, $J_{4\text{-}2}$ = 1.8 Hz, H_4), 4.87 (1H, hept, $J_{6\text{-}5}$ = 6.3 Hz, H_5), 5.79 (1H, dt, $J_{4\text{-}2}$ = 1.8 Hz, $J_{3\text{-}2}$ = 15.9 Hz, H_2), 6.84 (1H, dt, $J_{4\text{-}3}$ = 4.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 15.9 Hz, H_3), 7.82-7.87 (4H, m, $H_{9\text{-}10}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 21.9 (C_6), 38.9 (C_4), 68.2 (C_5), 123.5 (C_2), 123.9 (C_9), 133.1 (C_8), 135.2 (C_{10}), 142.5 (C_3), 165.5 (C_1), 168.2 (C_7).

MS (IE, m/z) : 274 (5%) $[M+H]^+$, 231 (62%) $[M\text{-}i\text{Pr}]^{+\bullet}$, 214 (41%) $[M\text{-O}i\text{Pr}]^{+\bullet}$, 186 (100%) $[M\text{-CO}_2i\text{Pr}]^{+\bullet}$.

HRMS : calculée 274.1079, trouvée 274.1074.

(R)-3-(4-Chlorophényl)-4-Phtalimidobutanoate de méthyle[195]



$C_{19}H_{16}ClNO_4$

M = 357,8

177 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 218 mg) et de 4-phtalimidobut-2-énoate de méthyle (0,5 mmol, 122,5 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 99 %; excès énantiomérique : 87%.

F = 103°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 3/1) = 0.24.

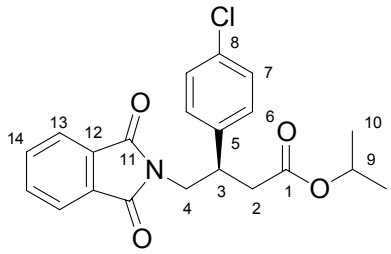
HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 90/10, débit : 1 $mL.min^{-1}$) : t_R = 16.5 min; t_S = 17.7 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +6.5 (c = 1.1, $CHCl_3$).

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.66 (1H, dd, $J_{2\text{-}3}$ = 8.4 Hz, $J_{2\text{-}2'}$ = 15.3 Hz, H_2), 2.72 (1H, dd, $J_{2'\text{-}3}$ = 6.3 Hz, $J_{2\text{-}2'}$ = 15.3 Hz, $H_{2'}$), 3.47 (3H, s, H_9), 3.72 (1H, br qu, $J \approx$ 8 Hz, H_3), 3.83 (1H, dd, $J_{4\text{-}3}$ = 7.4 Hz, $J_{4\text{-}4'}$ = 13.5 Hz, H_4), 3.88 (1H, dd, $J_{4'\text{-}3}$ = 8.3 Hz, $J_{4\text{-}4'}$ = 13.5 Hz, $H_{4'}$), 7.17-7.24 (4H, m, $H_{6\text{-}7}$), 7.65-7.68 (2H, m, H_{13}), 7.75-7.80 (2H, m, H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 38.2 (C_2), 40.2 (C_3), 42.8 (C_4), 51.6 (C_9), 123.4 (C_{12}), 128.8, 129.0 (C_6, C_7), 131.7 (C_{11}), 133.0 (C_8), 134.1 (C_{13}), 138.8 (C_5), 168.0 (C_{10}), 171.6 (C_1).

(R)-3-(4-Chlorophényl)-4-phtalimidobutanoate d'isopropyle



$C_{21}H_{20}ClNO_4$

M = 385,84

191 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de 4-phtalimidobut-2-énoate d'isopropyle (0,5mmol, 136,5 mg) et de 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 218 mg) suivant la procédure C en utilisant le (*S*)-BINAP. Rendement : 99 %; excès énantiomérique : 88%.

F = 90°C.

Rf (CH_2Cl_2) = 0.66.

CPG (programme B, DB 17-01) : t_R = 16.2 min.

HPLC (Chiralcel OD-H, éluant : hexane/propan-2-ol : 98/2, débit : 1 mL.min^{-1}) : t_S = 22.8 min; t_R = 24.3min.

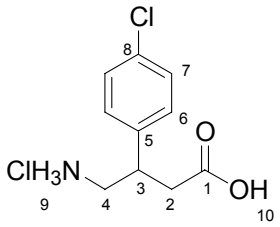
$[\alpha]_D^{25}$ = +53.3 (c = 1.6, $CHCl_3$).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.06 (3H, d, $J_{9\text{-}10}$ = 6.2 Hz, H_{10}), 1.07 (3H, d, $J_{9\text{-}10'}$ = 6.2 Hz, $H_{10'}$), 2.63 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 15.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 8.3 Hz, H_2), 2.70 (1H, dd, $J_{2\text{-}2'}$ = 15.6 Hz, $J_{2'\text{-}3}$ = 6.5 Hz, $H_{2'}$), 2.2 (1H, m, H_3), 3.83 (1H, dd, $J_{4\text{-}4'}$ = 13.5 Hz, $J_{4\text{-}3}$ = 7.5 Hz, H_4), 3.90 (1H, dd, $J_{4\text{-}4'}$ = 13.5 Hz, $J_{4'\text{-}3}$ = 8.1 Hz, $H_{4'}$), 4.81 (1H, hept, J = 6.2 Hz, H_9), 7.15-7.25 (4H, m, $H_{6\text{-}7}$), 7.65-7.85 (4H, m, $H_{13\text{-}14}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 21.6 (C_{10}), 38.9 (C_2), 40.3 (C_3), 43.0 (C_4), 68.0 (C_9), 123.3 (C_{13}), 128.7, 129.2 (C_6, C_7), 131.8 (C_{12}), 133.0 (C_8), 134.0 (C_{14}), 138.8 (C_5), 168.0 (C_{11}), 170.7 (C_1).

MS (ICP, NH_3) : 403 (100%) $[M+NH_4]^+$, 386 (82%) $[M+H]^+$.

Chlorure de (*R*)-4-carboxy-3-(4-chlorophényl)butanammonium, (*R*)-Baclofène[304]



$C_{10}H_{13}Cl_2NO_2$

M = 250,12

Dans un ballon équipé d'un appareil à reflux, une solution de 4-phtalimido-3-(4-chlorophényl)-butanoate de méthyle (70 mg, 0,2 mmol) dans 6 mL d'acide chlorhydrique concentré (6M) et d'acide acétique (600µL) est agitée à 80°C pendant 16 heures. La phase aqueuse est dilué par 20 mL d'H_2O, extraite par trois fois 10 mL d'AcOEt puis concentrée sous pression réduite pour donner 49,5 mg d'un solide blanc. Rendement : 99%.

F = 194°C, litt.195°C[304]

$[\alpha]_D^{25}$ = -1.5 (c = 0.18, H_2O) litt -1.6 (c = 0.2, H_2O)[195]

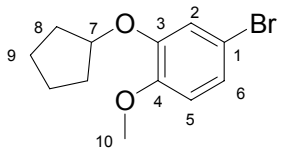
RMN ^{1}H (200 MHz, D_2O, δ) : 2.72 (1H, dd, $J_{2\text{-}3}$ = 8.8 Hz, $J_{2\text{-}2'}$ = 16.3 Hz, H_2), 2.85 (1H, dd, $J_{2'\text{-}3}$ = 5.7 Hz, $J_{2\text{-}2'}$ = 16.3 Hz, $H_{2'}$), 3.15-3.30 (1H, m, H_3), 3.30-3.50 (2H, m, H_4), 7.32 (2H, d, $J_{6\text{-}7}$ = 7.3 Hz, H_7), 7.43 (2H, d, $J_{6\text{-}7}$ = 7.3 Hz, H_6).

RMN ^{13}C (50 MHz, D_2O, δ) : 38.2 (C_3), 39.4 (C_2), 43.6 (C_4), 129.3, 129.4 (C_6, C_7), 131.8 (C_8), 137.0 (C_5), 175.2 (C_1).

[304] P. Resende, W. P. Almeida, F. Coelho, *Tetrahedron: Asymetry* **1999**, *10*, 2113-2118.

F. Approche synthétique du *(-)-(R)*-Rolipram

3-Cyclopentoxy-4-méthoxybromobenzène[196]



$C_{12}H_{15}BrO_2$

M = 271,15

Dans un ballon de 250 mL, une solution de 3-hydroxy-4-méthoxybromobenzène[199] (5,45 g, 27 mmol), bromure de cyclopentyle (8,04 g, 54 mmol, 2 équivalents, 5,78 mL) et de K_2CO_3 (7,45 g, 54 mmol, 2 équivalents) est agitée au reflux de l'acétone PPS (100 mL) pendant 16 heures. Après concentration sous pression réduite, le résidu est dilué dans 100 mL d'Et_2O. La phase organique est lavée par deux fois 50 mL d'eau, 50 mL d'HCl (10%) et deux fois 50 mL d'eau, puis celle-ci est séchée sur $MgSO_4$ anhydre et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie (éluant cyclohexane/AcOEt : 9/1) fournit 5,34 g d'une huile jaune claire (rendement : 73%) et 1,1 g du produit de départ (20%).

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.47.

CPG (programme A, DB 17-01) : t_R = 9.3 min.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.50-1.70 (2H, m, H_9), 1.70-2.00 (6H, m, $H_{9'-8}$), 3.80 (3H, s, H_{10}), 4.68-4.76 (1H, m, H_7), 6.72 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.2 Hz, H_5), 6.97 (1H, s, H_2), 7.03 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz *J* = 1.7 Hz, H_6).

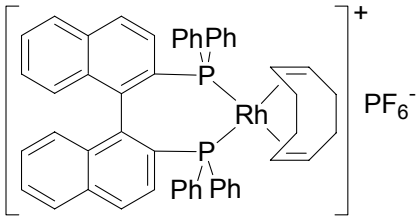
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 24.0 (C_9), 32.8 (C_8), 56.0 (C_{10}), 80.8 (C_7), 112.6 (C_1), 113.3 (C_5), 118.0 (C_2), 123.2 (C_6), 148.6, 149.3 (C_3, C_4).

MS (IE, m/z) : 270 (38%) $[M]^{+\bullet}$, 202 (100%) $[M\text{-}C_5H_9]^{+\bullet}$, 187 (43%) $[M\text{-}CH_3\text{-}C_5H_9]^{+\bullet}$.

G. Synthèse de complexes du rhodium

Les complexes de rhodium ont été préparés en suivant les modes opératoires décrits dans la littérature.[173 à 176]

Hexafluorophosphate de [(S)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphylo]cyloocta-1,5-diénorhodium(I)



$C_{52}H_{44}F_6P_3Rh$

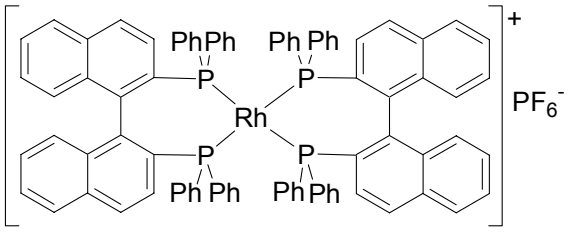
M = 978,72

Dans un réacteur tubulaire sous argon, l'hexafluorophosphate de biscyclooctadiènorhodium(I) (92,9 mg, 0,2 mmol) et le (*S*)-BINAP (124,4 mg, 0,2 mmol) sont agités à température ambiante pendant 2 heures dans 4 mL de CH_2Cl_2 anhydre et dégazé. Le mélange réactionnel est alors évaporé, puis repris par 0,5 mL de CH_2Cl_2 dégazé. Lors de l'ajout de Et_2O dégazé (5 mL), des cristaux rouges précipitent. Le solide est alors essoré puis lavé par deux fois 0,5 mL d'hexane dégazé pour conduire à 206 mg d'un solide grenat. Rendement : 95%.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.05-2.15 (2H, m, H_{cod}), 2.20-2.40 (4H, m, H_{cod}), 2.60-2.70 (2H, m, H_{cod}), 4.55-4.65 (2H, m, H_{cod}), 4.70-4.80 (2H, m, H_{cod}), 6.44 (2H, d, J = 8.6 Hz, H_{BINAP}), 6.65-6.80 (6H, m, H_{BINAP}), 6.95-7.05 (2H, m, H_{BINAP}), 7.30-7.70 (18H, m, H_{BINAP}), 7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz, H_{BINAP}), 7.85-7.95 (2H, m, H_{BINAP}).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_2Cl_2, δ) : 26.7 (d, $J_{P\text{-}Rh}$ = 146 Hz).

Hexafluorophosphate de bis((*S*)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphylo)rhodium(I)



$C_{88}H_{64}F_6P_5Rh$

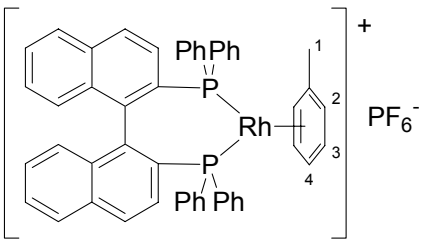
M = 1493,21

Dans un réacteur tubulaire sous argon, l'hexafluorophosphate de bis(cyclooctadi-1,5-ène)rhodium(I) (23,6 mg, 0,05 mmol) et le (*S*)-BINAP (62,2 mg, 0,1 mmol) sont agités à 80°C pendant 4 heures dans 2,5 mL de THF anhydre et dégazé. Le mélange réactionnel est alors évaporé, puis repris par 0,3 mL de CH_2Cl_2 dégazé. Lors de l'ajout de pentane dégazé (5 mL), des cristaux rouges précipitent. Le solide est alors essoré puis lavé par deux fois 0,5 mL de pentane dégazé pour conduire à 78 mg d'un solide rouge. Rendement : 91%.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.20 (2H, t, *J* = 8.6 Hz, H_{BINAP}), 6.47 (2H, t, *J* = 8.6 Hz, H_{BINAP}), 6.54 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H_{BINAP}), 6.80-7.80 (26H, m, H_{BINAP}).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_2Cl_2, δ) : 26.7 (d, $J_{P\text{-}Rh}$ = 138 Hz).

Hexafluorophosphate de ((S)- 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphylo)toluènorhodium(I)



$C_{51}H_{40}F_6P_3Rh$

M = 962,68

Dans un réacteur tubulaire sous argon, l'hexafluorophosphate de biscyclooctadiènorhodium(I) (46,4 mg, 0,1 mmol) et le (S)-BINAP (62,2 mg, 0,1 mmol) est agité pendant 30 minutes à température ambiante dans 3 mL de toluène anhydre dégazé. Le réacteur est ensuite placé dans un autoclave sous pression hydrogène (5 bar) et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est alors évaporé, et le résidu obtenu est dissous dans 0,1 mL de CH_2Cl_2 et précipité par un ajout lent de pentane dégazé. Le solide est alors essoré puis lavé par deux fois 0,5 mL de pentane dégazé pour conduire à 97 mg de cristaux rouges dont une partie fut engagée directement dans une réaction d'addition-1,4 sans purification supplémentaire (Partie B IV.A.2). Rendement : 90%.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.35 (3H, s, H_1), 4.35 (1H, t_{app}, $J_{3-4} \approx J_{3-2} \approx$ 6.3 Hz, H_3), 4.37 (1H, t, $J_{3'-4} \approx J_{3'-2} \approx$ 6.3 Hz, $H_{3'}$), 6.28 (2H, d, J_{3-2} = 6.4 Hz, H_2), 6.44 (1H, t, J_{3-4} = 6.3 Hz), 6.75-7.85 (32H, m, H_{BINAP}).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$, δ) : 42.8 (d, J_{P-Rh} = 203 Hz).

V. Addition-1,2

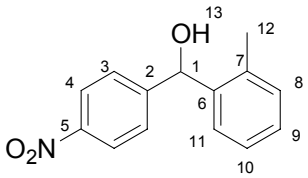
Outre les produits décrits dans cette partie, les alcools ont tous été préparés selon la procédure générale D à 60°C par addition de deux équivalents de trifluoro(organo)borates de potassium sur les aldéhydes correspondants. Les produits obtenus possèdent des caractéristiques physiques et spectroscopiques identiques à celles décrites dans la littérature.

Monoxyde de BINAP

Le monoxyde de BINAP a été préparé selon la méthode décrite dans la littérature[235] à partir de 62,2 mg de BINAP (0,1 mmol) pour conduire après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2/AcOEt : 7/3) à 43,4 mg de BINAP(O) sous forme d'un solide blanc dont les analyses RMN sont semblables à celle décrites dans la littérature. Rendement : 68%.

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$, δ) : -15.1, 27.3.

4-nitrophényl-2-méthylphénylméthanol[305]



$C_{14}H_{13}NO_3$

M = 243,26

114 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de trifluoro(2-méthylphényl)borate de potassium (1 mmol, 198 mg) et de 4-nitrobenzaldéhyde (0,5 mmol, 75,5 mg) suivant la procédure D à 60°C. Rendement : 94 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.12.

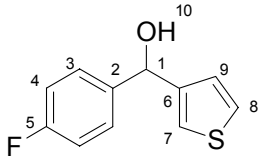
CPG (programme C, HP-01) : t_R = 9.9 min.

[305] J. H. Hall, F. E. Behr, R. L. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4952-4958.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.30 (3H, s, H_{12}), 2.67 (1H, br s, H_{13}), 6.07 (1H, s, H_1), 7.16-7.34 (4H, m, H_8, H_9, H_{10}, H_{11}), 7.50 (2H, d, J_{3-4} = 8.7 Hz, H_3), 8.16 (2H, d, J_{4-3} = 8.7 Hz, H_4).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 19.4 (C_{12}), 72.7 (C_1), 123.6 (C_3), 126.5, 127.0 (C_9 C_{10} C_{11}), 127.5 (C_4), 128.4 (C_8), 135.6 (C_7), 140.4 (C_6), 147.1 (C_5) 150.2 (C_2).

4-fluorophényl)-3-thiénylméthanol



$C_{11}H_9FOS$

M = 208,25

102 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(3-thiényl)borate de potassium (1 mmol, 190 mg) et de 4-fluorobenzaldéhyde (0,5 mmol, 62 mg) suivant la procédure D à 60°C. Rendement : 97 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.24.

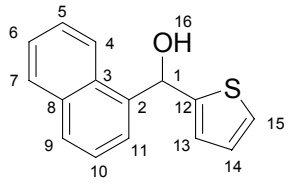
CPG (programme C, HP-01) : t_R = 7.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.68 (1H, br s, H_{10}), 5.93 (1H, s, H_1), 7.06 (1H, dd, J_{7-9} = 1.2 Hz, J_{8-9} = 5.0 Hz, H_9), 7.13 (2H, dd, J_{3-4} = 8.9 Hz, J_{4-F} = 9.2 Hz, H_4), 7.26 (1H, dd, J_{7-9} = 1.2 Hz, J_{7-8} = 3.0 Hz, H_7), 7.38 (1H, dd, J_{8-9} = 5.0 Hz, J_{7-8} = 3.0 Hz, H_8), 7.44 (2H, dd, J_{3-4} = 8.9 Hz, J_{3-F} = 5.5 Hz, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 72.1 (C_1), 115.3 (d, J_{C-F} = 21.3 Hz, C_4), 121.7 (C_7), 126.3, 126.4 (C_8, C_9), 128.2 (d, J_{C-F} = 8.0 Hz, C_3), 139.1 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz, C_2), 145.2 (C_6), 165.3 (d, J_{C-F} = 244 Hz, C_5).

MS (ICP, NH_3) : 208 $[M-H_2O+NH_4]^+$, 191 $[M-H_2O+H]^+$.

Napht-1-yl-2-thiénylméthanol



$C_{15}H_{12}OS$

M = 240,32

85 mg d'une huile jaune clair sont obtenus à partir de trifluoro(napht-1-yl)borate de potassium (1 mmol, 234 mg) et de 2-thiophènecarboxaldéhyde (0,5 mmol, 56 mg) suivant la procédure D à 60°C. Rendement : 71 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.21.

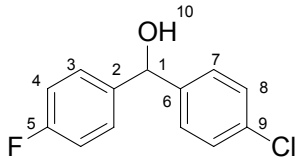
CPG (programme C, HP-01) : t_R = 10.2 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.68 (1H, s, H_{13}), 6.54 (1H, s, H_1), 6.67-6.70 (1H, m, H_{13}), 6.76 (1H, dd, $J_{14\text{-}13}$ = 3.6 Hz, $J_{14\text{-}15}$ = 5.0 Hz, H_{14}), 7.10 (1H, dd, $J_{14\text{-}15}$ = 5.0 Hz, $J_{13\text{-}15}$ = 1.4 Hz, H_{15}), 7.27-7.38 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.71-7.77 (2H, m), 7.86 (1H, dd, $J_{4\text{-}5}$ = 6 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = 2.4 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 68.5 (C_1), 122.7, 122.8, 124.3, 124.4, 124.6 (2C), 125.1, 126.6, 127.66, 127.71, 129.3 (C_3), 132.8 (C_8), 137.4 (C_2), 146.5 (C_{12}).

MS (IE, m/z) : 240 (80%) $[M]^{+\bullet}$, 155 (100%) $[C_{10}H_7CO]^+$.

4-Chlorophényl-4-fluorophénylméthanol



$C_{13}H_{10}ClFO$

M = 236,67

112 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de 4-chlorophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 218,5 mg) et de 4-fluorobenzaldéhyde (0,5 mmol, 62 mg) suivant la procédure D. Rendement : 95 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 95/5) = 0.18.

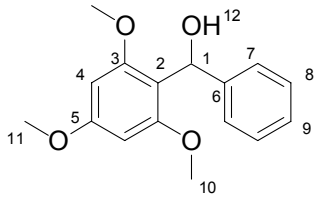
CPG (programme C, HP-01) t_R = 8.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.50 (1H, br s, H_{10}), 5.71 (1H, s, H_1), 7.01 (2H, t_{app}, J_{3-4} = J_{H-F} = 8.7 Hz, H_4), 7.24-7.32 (6H, m, H_3 H_7 H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 74.9 (C_1), 115.4 (d, J_{C-F} = 21.4 Hz, C_4), 127.8 (C_8), 128.2 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz, C_3), 128.6 (C_7), 133.4 (C_6), 139.2 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz, C_2), 142.0 (C_9), 161.2 (d, J_{C-F} = 245Hz, C_5).

MS (IE, m/z) : 236 (31%) $[M]^{+\bullet}$, 139 (65%) $[M\text{-}FC_6H_4]^{+\bullet}$, 123 $[M\text{-}ClC_6H_4]^{+\bullet}$.

(2,4,6-Triméthoxyphényl)phénylméthanol[306]



$C_{16}H_{18}O_4$

M = 274,31

131 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde (0,5 mmol, 98 mg) suivant la procédure D à 40°C. Rendement : 96 %.

F = 123°C, litt : 124-125°C.

Rf (CH_2Cl_2) = 0.41.

[306] J. Kenyon, R. F. Mason, *J. Chem. Soc.* **1952**, *386*, 4964-4969.

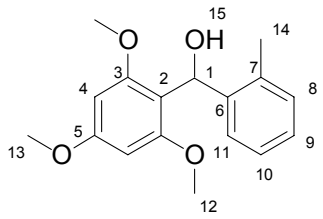
CPG (programme A, HP-01) t_R = 10.0 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.75 (6H, s, H_{10}), 3.81 (3H, s, H_{11}), 4.17 (1H, br s, H_{12}), 6.17 (2H, s, H_4), 6.36 (1H, s, H_1), 7.18-7.37 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 55.4 (C_{11}), 55.8 (C_{10}), 68.3 (C_1), 91.3 (C_4), 112.4 (C_2), 125.7 (C_7), 126.4 (C_9), 127.9 (C_8), 145.3 (C_6), 158.5 (C_3), 160.8 (C_5).

MS (IE, m/z) : 274 (23%) $[M]^{+\bullet}$, 197 (100%) $[M\text{-}Ph]^{+\bullet}$.

2,4,6-Triméthoxyphényl-2-méthylphénylméthanol



$C_{17}H_{20}O_4$

M = 288,34

122,4 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(2-méthylphényl)borate de potassium (1 mmol, 198 mg) et de 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde (0,5 mmol, 98 mg) suivant la procédure D à 40°C. Rendement : 85 %.

F = 120°C.

Rf (CH_2Cl_2) = 0.49.

CPG (programme A, HP-01) : t_R = 10.2 min.

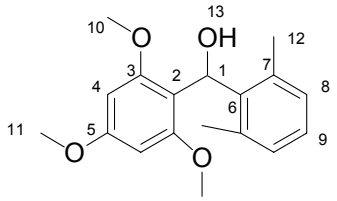
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.48 (3H, s, H_{14}), 3.76 (6H, s, H_{12}), 3.83 (3H, s, H_{13}), 4.10 (1H, br s, H_{15}), 6.19 (2H, s, H_4), 6.35 (1H, s, H_1), 7.10-7.16 (4H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 55.4 (C_{13}), 55.8 (C_{12}), 66.9 (C_1), 91.2 (C_4), 110.9 (C_2), 125.2, 126.4, 127.0, 130.4 (C_8 C_9 C_{10} C_{11}), 137.2 (C_7), 141.7 (C_6), 158.8 (C_3), 160.7 (C_5).

MS (IE, m/z) : 288 (6%) $[M]^{+\bullet}$, 197 (100%) $[M\text{-}MeC_6H_4]^{+\bullet}$, 169 (89%) $[(MeO)_3C_6H_2]^+$.

HRMS : calculée 288.1362, trouvée 288.1363.

2,4,6-Triméthoxyphényl-2,6-diméthylphénylméthanol



$C_{18}H_{22}O_4$

M = 302,36

143,5 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(2,6-diméthylphényl)borate de potassium (1 mmol, 212 mg) et de 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde (0,5 mmol, 98 mg) suivant la procédure D à 40°C. Rendement : 95 %.

F = 122°C.

Rf (CH_2Cl_2) = 0.52.

CPG (programme A, HP-01) : t_R = 10.4 min.

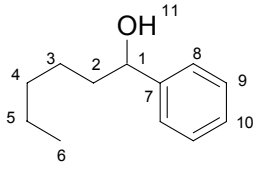
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.37 (6H, s, H_{12}), 3.71 (6H, s, H_{10}), 3.80 (3H, s, H_{11}), 4.80 (1H, br s, H_{13}), 6.15 (2H, s, H_4), 6.49 (1H, s, H_1), 6.96-7.00 (3H, m, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 55.4 (C_{11}), 55.8 (C_{10}), 68.3 (C_1), 91.3 (C_4), 112.4 (C_2), 125.7 (C_7), 126.4 (C_9), 127.9 (C_8), 145.3 (C_6), 158.5 (C_3), 160.8 (C_5).

MS (IE, m/z) : 302 (4%) $[M]^{+\bullet}$, 197 (94%) $[M\text{-}Me_2C_6H_3]^{+\bullet}$, 169 (100%) $[(MeO)_3C_6H_2]^{+\bullet}$.

HRMS : calculée 302.1518 trouvée 302.1527.

1-Phénylhexan-1-ol



$C_{12}H_{18}O$

M = 178,27

87 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de hexanal (0,5 mmol, 98 mg) suivant la procédure D à 80°C. Rendement : 98 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 9/1) = 0.21

CPG (programme A, HP-01) : t_R = 5.4 min.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.79 (3H, t, J_{6-5} = 7.1 Hz, H_6), 1.10-1.40 (6H, m, H_3, H_4, H_5), 1.55-1.75 (2H, m, H_2), 4.55 (1H, dd, J_{1-2} = 6.0 Hz, $J_{1-2'}$ = 7.5 Hz, H_1), 7.14-7.28 (5H, m, H_{Ph})

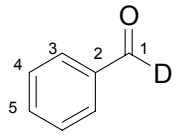
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 14.0 (C_6), 22.6, 25.5 (C_4, C_5), 31.7 (C_3), 39.1 (C_2), 74.7 (C_1), 125.9 (C_8), 127.4 (C_9), 128.4 (C_8), 145.0 (C_7).

MS (IE, m/z) : 178 (14%) $[M]^{+\bullet}$, 107 (100%) $[M-C_5H_{11}]^{+\bullet}$.

VI. Formation de cétones

Outre les produits décrits dans cette partie, les cétones ont toutes été préparées selon la procédure générale E à 80°C par couplage entre les trifluoro(organo)borates de potassium (2 équivalents) et les aldéhydes correspondants. Les produits obtenus possèdent des caractéristiques physiques et spectroscopiques identiques à celles décrites dans la littérature.

[$^2H_1$]Benzaldéhyde[281]



C_7H_5DO

M = 107,13

Dans un ballon de 25 mL sous atmosphère d'argon, 5 mL de D_2O sont ajoutés à une solution de 1,2-diphényléthan-1,2-dione (5,25 g, 25 mmol) dans 15 ml de dioxane distillé. A la suspension sont ajoutés rapidement toutes les heures en quatre fois 2 g de cyanure de potassium. Après la première addition, la solution orange devient homogène, et se décolore à la quatrième. Le milieu réactionnel est agité encore 2 heures pendant lesquels le benzoate de potassium précipite. Le mélange est dilué par 100 mL d'eau distillée et extrait par deux fois 50 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont lavées par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium, 100 mL d'eau puis 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$, la phase organique est concentrée sous pression réduite et le résidu est distillé sous pression réduite (30 mmHg - 85°C) pour donner 1,2 g de benzaldéhyde-*d_1* avec une pureté isotopique supérieure à 99%. Rendement : 37%.

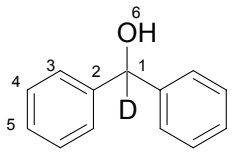
CPG (programme A, HP-01) t_R = 2.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.45-7.55 (2H, m, H_3), 7.57-7.65 (1H, m, H_5), 7.85-7.90 (2H, m, H_4).

RMN ^{2}H (61.4 MHz, $CDCl_3$, δ) : 10.09 (s).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 129.0 (C_4), 129.7 (C_3), 134.4 (C_5), 136.3 (C_2), 192.0 (t, *J* = 26.4 Hz, C_1).

[$^2H_1$]Diphénylméthanol[307]



$C_{13}H_{11}DO$

M = 185,24

81 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de trifluoro(phényl)borate de potassium (1 mmol, 184 mg) et de [$^2H_1$]benzaldéhyde (0,5 mmol, 53,5 mg) suivant la procédure D à 60°C. Rendement : 87,5 %.

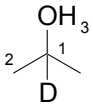
RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.65 (1H, br s, H_6), 7.25-7.42 (10H, m, H_{Ar}).

RMN ^2H (61.4 MHz, $CDCl_3$, δ) : 5.52 (s).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 75.9 (t, J_{D-C} = 21.4 Hz, C_1), 126.8 (C_3), 127.7 (C_5), 128.7 (C_4), 144.0 (C_2).

MS (IE, m/z) : 185 (92%) $[M]^{+\bullet}$, 105 (100%)

[$^2H_2$]Propan-2-ol[308]



C_3H_7DO

M = 61,10

38 mg de $NaBD_4$ sont ajoutés à 2 mL d'acétone. 0,5 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (10%) sont ajoutés goutte à goutte puis le mélange est directement distillé à pression atmosphérique. 55 mg de [$^2H_2$]propan-2-ol sont obtenus sous forme d'un liquide incolore.

---

[307] F. Alonso, C. Vitale, G. Radivoy, M. Yus, *Synthesis* **2003**, *3*, 443-447.

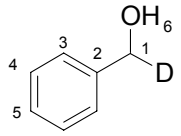
[308] M, Yamashita, F.-Y. Dai, M. Suzuki, Y. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 628-634.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.95 (t, J_{D-H} = 7.0 Hz, 6H), 4.53 (s, 1H).

RMN ^{2}H (61.4 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.75 (br hept).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 24.6, 63.0 (t, J_{D-C} = 21.4 Hz).

[$^{2}H_1$]Phénylméthanol[309]



C_7H_7DO

M = 109,14

38 mg (1 mmol, 0,5 équivalent) de $NaBD_4$ sont ajoutés à une solution de benzaldéhyde (212 mg, 2 mmol) dans le CH_2Cl_2 (2 mL). 0,5 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (10%) sont ajoutés goutte à goutte. Après dilution avec 5 mL de CH_2Cl_2, la phase organique est lavée par deux fois 5 mL d'eau, séchée sur $MgSO_4$, concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice et conduit à 215 mg de [$^{2}H_1$]phénylméthanol sous forme d'une huile incolore. Rendement : 98%

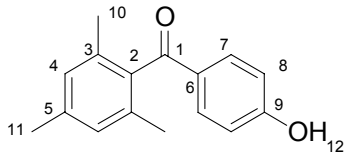
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.6 (1H, br s, H_6), 4.57 (1H, m, H_1), 7.25-7.33 (5H, m, H_{Ar}).

RMN ^{2}H (61.4 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.34 (d, J_{D-H} = 2.0 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 64.4 (d, J_{D-C} = 22 Hz, C_1), 127.0 (C_3), 127.4 (C_5), 128.4 (C_4), 141.1 (C_2).

[309] J.-M. Kim, M.A. Bogdan, P.S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10591-10595.

(2,4,6-triméthylphényl)-(4-hydroxyphényl)méthanone[310]



$C_{16}H_{16}O_2$

M = 240,30

98 mg d'un solide blanc sont obtenus à partir de trifluoro(2,4,6-triméthylphényl)borate de potassium (1 mmol, 226 mg) et de 4-hydroxybenzaldéhyde (0,5 mmol, 61 mg) suivant la procédure E. Rendement : 82 %.

F = 65°C.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 4/1) = 0.11.

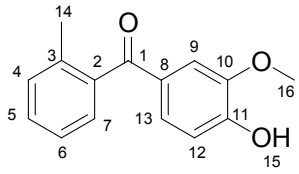
CPG (programme C, HP-01) : t_R = 9.2 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.98 (6H, s, H_{10}), 2.21 (3H, s, H_{11}), 6.72 (2H, d, $J_{7\text{-}8}$ = 7.8 Hz, H_8), 6.77 (2H, s, H_4), 7.58 (2H, d, $J_{7\text{-}8}$ = 7.8 Hz, H_7), 7.92 (1H, br s, H_{12})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 19.3 (C_{10}), 21.1 (C_{11}), 115.8 (C_8), 128.3 (C_4), 129.6 (C_6), 132.4 (C_7), 134.0 (C_3), 136.7 (C_2), 139.6 (C_5), 162.0 (C_9), 201.0 (C_1).

MS (IE, m/z) : 240 (91%) $[M]^{+\bullet}$, 223 (22%) $[M\text{-}OH]^{+\bullet}$, 164 (78%), 121 (63%).

(2-méthylphényl)-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthanone



$C_{15}H_{14}O_3$

M = 242,27

[310] M. S. Syamala, B. Nageswer Rao, V. Ramamurthy, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7234-7242.

141 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de trifluoro(2-méthylphényl)borate de potassium (1 mmol, 198 mg) et de 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (0,5 mmol, 76 mg) suivant la procédure E. Rendement : 94 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 4/1) = 0.23.

CPG (programme C, HP-01) : t_R = 9.2 min.

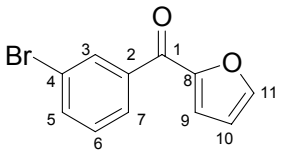
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.29 (3H, s, H_{14}), 3.93 (3H, s, H_{16}), 6.33 (1H, s, H_{15}), 6.87 (1H, d, $J_{12\text{-}13}$ = 8.5 Hz, H_{12}), 7.18 (1H, dd, $J_{12\text{-}13}$ = 8.5 Hz, $J_{9\text{-}13}$ = 1.9 Hz, H_{13}), 7.20-7.34 (4H, m, H_{Ar}), 7.58 (1H, d, $J_{9\text{-}13}$ = 1.9 Hz, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 19.7 (C_{14}), 56.1 (C_{16}), 110.9, 113.8 (C_9, C_{12}), 125.1, 126.8 (C_6, C_{13}), 127.8, 129.8, 130.8 (C_4, C_5, C_7),130.3 (C_8), 136.1, 139.1 (C_2, C_3), 146.8 (C_{11}), 150.7 (C_{12}), 197.5 (C_1).

MS (IE, m/z) : 242 (91%) $[M]^{+\bullet}$, 225 (62%), 211 (82%), 151 (67%), 119 (37%), 91 (100%).

HRMS : calculée 242.0943, trouvée 242.0950.

(3-bromophényl)fur-2-ylméthanone



$C_{11}H_7BrO_2$

M = 251,08

114 mg d'une huile jaune clair sont obtenus à partir de 3-bromophényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 262 mg) et de 2-furfural (0,5 mmol, 48 mg) suivant la procédure E. Rendement : 91 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 4/1) = 0.27.

CPG (programme C, HP-01) : t_R = 7.7 min.

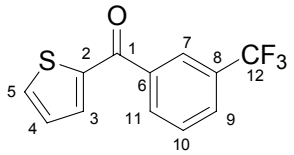
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.53 (1H, dd, $J_{10\text{-}11}$ = 3.6 Hz, $J_{9\text{-}10}$ = 1.9 Hz, H_{10}), 7.15 (1H, dd, J = 3.6 Hz, J = 0.8 Hz, H_{Ar}), 7.25 (1H, dt, J = 0.4 Hz, J = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.57-7.61 (2H, m, H_9, H_{11}), 7.79 (1H, ddd, $J_{3\text{-}7}$ = 0.8 Hz, $J_{5\text{-}7}$ = 1.5 Hz, $J_{6\text{-}7}$ = 7.8 Hz, H_7), 7.99 (1H, m, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 112.4 (C_{10}), 120.9 (C_9), 122.6 (C_4), 127.8 (C_7), 130.0, 132.2 (C_3, C_6), 135.4 (C_5), 138.9 (C_2), 147.4 (C_{11}), 151.9 (C_8), 180.7 (C_1).

MS (IE, m/z) : 250 (2%) $[M]^{+\bullet}$, 183 (15%), 171 (13%), 95 (100%).

HRMS : calculée 249.9629, trouvée 249.9631.

(3-trifluorométhylphényl)-thién-2-ylméthanone



$C_{12}H_7F_3OS$

M = 256,24

106 mg d'une huile incolore sont obtenus à partir de 3-trifluorométhylphényltrifluoroborate de potassium (1 mmol, 252 mg) et de 2-thiophènecarboxaldehyde (0,5 mmol, 56 mg) suivant la procédure E. Rendement : 83 %.

Rf (cyclohexane/AcOEt, 4/1) = 0.34.

CPG (programme C, HP-01) : t_R = 6.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.19 (1H, dd, $J_{3\text{-}4}$ = 3.9 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 5.0 Hz, H_4), 7.61 (1H, dd, $J_{3\text{-}5}$ = 1.1 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 5.0 Hz, H_5), 7. 64 (1H, t_{app}, $J_{10\text{-}11} \approx J_{9\text{-}10}$ = 7.8 Hz, H_{10}), 7.77 (1H, dd, $J_{3\text{-}4}$ = 3.9 Hz, $J_{3\text{-}5}$ = 1.1 Hz, H_3), 7.84 (1H, dd, $J_{9\text{-}11}$ = 0.5 Hz, $J_{9\text{-}10}$ = 7.8 Hz, H_9), 8.03 (1H, dd, $J_{9\text{-}11}$ = 0.5 Hz, $J_{10\text{-}11}$ = 7.8 Hz, H_{11}), 8.11 (1H, s, H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, C_{12}), 125.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, C_7), 128.3, 128.67, 128.7, 129.1, 131.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz, C_8), 132.2, 135.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 6.4 Hz, C_9), 138.8 (C_6), 142.9 (C_2), 186.7 (C_1).

MS (IE, m/z) : 256 (38%) $[M]^{+\bullet}$, 173 (10%), 145 (18%), 111 (100%).

HRMS : calculée 256.0170, trouvée 256.0174.

RÉFÉRENCES

[1] *Hanbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol 1-2, E. Negishi ; Ed. Wiley-VCH: Weinheim : **2002**.

[2] (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-583. (b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320-2322. Revue : (c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

[3] (a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376. (b) R. J. P Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 144-144. Revue : (c) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679.

[4] (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3457-3458. Revues : (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168. (d) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.

[5] (a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823. Revue : (b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *52*, 669-679. (c) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648.

[6] (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470. Revue : (b) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2017.

[7] (a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387-4388. (b) B. M. Trost, T.J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294. Revue : (c) B. M. Trost, D. L. Van Vrancken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.

[8] (a) D. Azarian, S. S. Dua, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *129*, C55-C55. Revue : (b) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986,** *25,* 508-524. (c) V. Farina, V. Krichnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652.

[9] (a) A. Hallberg, C. Westerlind, *Chem. Lett.* **1982**, 1993-1994. Revue : (b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845-853. (c) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994***, 66,* 1471-1489.

[10] B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096.

[11] Revue sur les réactions d'organométalliques catalysées par le rhodium : K. Fagnou, M. Lautens *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196.

[12] Pour une revue sur des développements récents en terme de chimio-, régio-, et stéréosélectivité dans la réaction d'hydroformylation voir: B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1-36.

[13] (a) K. Sakai, J. Ide, O. Oda, N. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1287-1290. (b) D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1988**, *7*, 936-945. (c) X.-M. Wu, K. Funakoshi, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6331-6334. (d) R. W. Barnhart, X. Wang, P. Noheda, S. H. Bergens, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**,

116, 1821-1830. Revue : (e) B. Bosnich, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 667-674. (f) M. Imai, M. Tanaka, K. Tanaka, Y. Yamamoto, N. Imai-Ogata, M. Shimawatari, S. Nagumo, N. Kawahara, H. Suemune, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1144-1150 et références citées.

[14] Revue : C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.

[15] Revue : K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283.

[16] O. Roelen Brevet DE 849548, **1938**, Brevet US 2317066 **1943**.

[17] R. Gätner, B. Cornils, L. Bexten, D. Kupies pour Rührchemie A.G., Brevet DE-B3235030, **1982**.

[18] T. Makino, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395-405 et références citées.

[19] I. J. Fairlamb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43,* 1048-1052 et références citées.

[20] M.-C. P. Yeh, W.-C. Tsao, J.-S. Ho, C.-C. Tai, D.-Y. Chiou, L.-S. Tu, *Organometallics* **2004**, *23*, 792-799 et références citées.

[21] N. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771-6772.

[22] (a) Y. Koga, T. Kobayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1998**, 249-250. (b) N. Jeong, S. Lee, B. Sung, *Organometallics* **1998**, *17*, 3642-3644.

[23] S. Darses, J. L. Brayer, J. P. Demoute, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393-4396.

[24] H. O. House, W. L. Respess, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128-3141.

[25] Pour une justification par DFT de la théorie HSAB appliquée à l'addition-1,4 *versus* addition-1,2, voir : P. Mondal, K. K. Hazarika, R. C. Deka, *Phys. Chem. Commun*. **2003**, *6*, 24-27.

[26] Pour une revue sur les additions conjuguées énantiosélectives voir: M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061.

[27] Pour une revue sur les additions conjuguées catalytiques énantiosélectives, voir : N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171-196.

[28] Pour une revue sur les les additions conjuguées énantiosélectives catalysées par les complexes du cuivre, voir : A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236.

[29] M. S. Kharasch, P. O. Tawneyz, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.

[30] J. Munch-Petersen, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 170-174 et références citées.

[31] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430.

[32] (a) A. Alexakis, *Transition Metal Catalysed Reactions* (Eds.: S.-I. Murahashi, S. G. Davies), IUPAC Blackwell Science, Oxford, **1999**, 303-321. (b) K. Tomioka, Y. Nagaoka, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **2000**.

[33] E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39,* 3750-3771.

[34] A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Humam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263.

[35] S. Taira, K. V. L. Crepy, T. Imamoto, *Chirality*, **2002**, *14*, 386-392.

[36] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353.

[37] A. Alexakis, S. Rosset, J. Allamand, S. March, F. Guillem, C. Benhaim, *Synlett* **2001**, 1375-1378.

[38] (a) A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, C. Benhaim, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7869-7872 (b) A. Alexakis, J.Burton, J. Vastra, C. Benhaim, X. Fournioux, A. Van den Heuvel, J.-M. Leveque, F. Maze, S. Rosset, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011-4027.

[39] J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.

[40] H. Mizutani, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779-781.

[41] Enones cycliques : (a) C. G. Arena, V. Casili, F. Faraone, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2127-2130. (b) B. Breit, A. C. Laungani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3823-3826. (c) P. Scafato, S. Labano, G. Cunsolo, C. Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3873-3877. (d) H. Zhou, W.H.Wang, Y. Fu, J.H.. Xie, W.J. Shi, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1582-1584 (e) A. Alexakis, C. L. Winn, F. Guillen, J. Pytkowicz, S. Roland, P. Mangeney, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 345-348. (f) A. M. Arink, T. W. Braam, R. Keeris, J. T. B. H. Jastrzebski, C. Benhaim, S. Rosset, A. Alexakis, G. Van Koten, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1959-1962.

Enones acycliques. (g) R. Shintani, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2003**, *4*, 3699-3702. (h) A. Iuliano, P. Scafato, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 611-618. (i) Y. Liang, S. Gao, H. Wan, Y. Hu, H. Chen, Z. Zheng, X. Hu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3211-3217. (j) Y. Hu, X. Li, J. Wang, Z. Zhen, X. Hu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3907-3915. (k) Y. Hu, Y. Liang, J. Wang, Z. Zheng, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4542-4545. (l) H. Wan, Y. Hu, Y. Liang, S. Gao, J. Wang, Z. Zheng, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8277-8280.

[42] A. Mandoli, M. Calamante, B. L. Feringa, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3647-3650.

[43] I. J. Krauss, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3201-3203.

[44] C. A. Luchaco-Cullis, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8192-8193.

[45] (a) A. Duursma, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700-3701. Revue : (b) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877-1894.

[46] S. Degrado, H. Mitzutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13362-13363

[47] T. Wanatabe, T. F. Knopfel, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4557-4558.

[48] L. Liang, L. Su, X. Li, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7217-7220.

[49] M. Schinnerl, M. Seitz, A. Kaiser, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4259-4262.

[50] A. Rimkus, N. Sewald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3289-3291.

[51] (a) S. Degrado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756. (b) I. H. Escher, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879-2888. (c) A. K. H. Knöbel, I.H. Escher, A. Pfaltz, *Synlett* **1997**, 1429-1431.

[52] (a) Y. Nakagawa, M. Kanai, Y. Nagaoka, K. Tomioka *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10295-10307. (b) M. Kanai, Y. Nakagawa, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843-3854.

[53] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Peña, S. R. Harutyunyan, A. J. Minaard, *Prod. Natl. Acad. Sciences of the USA* **2004**, *101,* 5834-5838.

[54] (a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984,** *11,* 846-870. (b) T. Tanaka, A. Hazato, P. Bannai, N. Okamura, S. Sugiura, K. Manabe, T. Toru, S. Kurozumi, M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1987***, 43*, 813-824.

[55] G. H. Posner, C. M. Lentz, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3215-3216.

[56] O. Knopff, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3835-3837.

[57] A. Alexakis, S. March, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8753-8757.

[58] L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244-7254.

[59] (a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295-8296. (b) M. Sawamura, H. Hamashima, H. Shinoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6479-6482. (c) K. Inagaki, K. Ozaki, H. Takaya, *Synlett* **1997**, 119-120. (d) Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2002,** *13,* 2968-2975. (e) J. Christopher, A. Baro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003,** *42,* 1688-1690.

[60] Pour des revues récentes sur les additions conjuguées d'organométalliques catalysées par des complexes de rhodium, voir : (a) T. Hayashi, *Synlett* **1997**, 879-887. (b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844. (c) T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13-21. (d) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465-474.

[61] P. Albano, M. Aresta, M. Manassero, *Inorg. Chem.* **1980**, 1069-1072.

[62] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

[63] Y. Yamamoto, M. Fujita, N. Miyaura, *Synlett* **2002**, *5*, 767-768.

[64] R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004.

[65] R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2001**, 722-723.

[66] R. Amengual, V. Michelet, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5905-5908.

[67] C. Pourbaix, F. Carreaux, B. Carboni, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 803-805.

[68] J. Ramnauth, O. Poulain, S. S. Bratovanov, S. Rakhit, S. P. Maddaford, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571-2573.

[69] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.

[70] Pour un mode opératoire détaillé concernant l'addition-1,4 de dérivés du bore sur une énone, voir : T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *Org. Synth.* **2001**, *79*, 84-92.

[71] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Chirality* **2000**, *12*, 469-471.

[72] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.

[73] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957-6959.

[74] Y. Tokunaga, H. Ueno, Y. Shimomura, T. Seo, *Heterocycles* **2002**, *57*, 787-790.

[75] K. Yoshida, T. Hayashi, *Heterocycles* **2003**, *59*, 605-611.

[76] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479-8482.

[77] Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047-4056.

[78] S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951-5955.

[79] S. Sakuma, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944-8946.

[80] T. Senda, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852-6856.

[81] T. Hayashi, T. Senda, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591-11592.

[82] T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716-10717.

[83] P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195-3198.

[84] Q. Shi, L. Xu, X. Li, X. Jia, R. Wang, T. T.-L. Au-Yeung, A. S. C. Chan, T. Hayashi, R. Cao, M. Hong, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6505-6508.

[85] R. Amengual, V. Michelet, J.-P. Genet, *Synlett* **2002**, 1791-1794.

[86] Y. Otomani, T. Senda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, asap.

[87] (a) M. Kuriyama, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 921-923. (b) M. Kuriyama, K. Nagai, K.-I. Yamada, Y. Miwa, T. Taga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8932-8939.

[88] (a) J.-G. Boiteau, R. Imbos, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 681-684. (b) J.-G. Boiteau, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9481-9484.

[89] Y. Iguchi, R. Itooka, N. Miyaura, *Synlett* **2003**, 1040-1042.

[90] M. T. Reetz, D. Moulin, A. Gosberg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4083-4085.

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

[92] T. Hayashi, K.Ueyama, N. Tokugana, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508-11509.

[93] R. Shintani, K. Ueyama, I. Yamada, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, asap .

[94] C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873-3876.

[95] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1901-1905.

[96] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10984-10985.

[97] (a) D. A. Cauble, J. D. Gipson, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1110-1111. (b) B. M. Bocknack, L. C. Wang, M. J. Krische, *Proc. Nat. Acad. Sciences of the USA* **2004**, *101*, 5421-5424.

[98] C. J. Chapman, K. J. Wadsworth, C. G. Frost, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 206-211.

[99] K. M. Belyk, C. D. Beguin, M. Palucki, N. Grinberg, J. Da Silva, D. Askin, N. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3265-3268.

[100] A. Mori, Y. Danda, T. Fujii, K. Hirabayashi, K. Osakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10774-10775.

[101] S. Oi, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 667-669.

[102] T.-S. Huang, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2001,** 2348-2349.

[103] S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 97-99.

[104] Y. Otomaru, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2647-2651.

[105] B. Cetinkaya, M. F. Lappert, J. McMeeking, D. E. Palmer, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *34*, C37-C40.

[106] (a) S. Oi, M. Moro, S. Ono, Y. Inoue, *Chem. Lett.* **1998**, 83-84. (b) S. Venkatraman, Y. Meng, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4459-4462. (c) S. Oi, M. Moro, H. Ito, Y. Honma, S. Miyano, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91-97. (d) T.-S. Huang, Y. Meng, S. Venkatraman, D. Wang, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7451-7452.

[107] T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102-12103.

[108] K. Yoshida, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2872-2873.

[109] A. Kakuuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1293-1299.

[110] W. Oppolzer, A. J.Kingma, G. Poli, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 91, 479-488.

[111] Bi : (a) S. Venkatraman, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 781-784. Pb : (b) R. Ding, Y.-J. Chen, D. Wang, C.-J. Li, *Synlett* **2001**, *9*, 1470-1472.

[112] K. Oguma, M. Miura, T. Satoh, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10464-10465.

[113] (a) M. Lautens, J. Mancuso, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2105-2108. (b) M. Lautens, J. Mancuso, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3478-3487.

[114] M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Martin-Matute, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358-5359.

[115] G. Zhou, Z. Wang, J. Zhu, J. Tang, *Chem. Commun.* **2003**, 2483-2484.

[116] Revue : M. Lautens, K. Fagnou, S. Hiebert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48-58.

[117] M. Lautens, C. Dockendorff, K. Fagnou, A. Malicki, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1311-1314.

[118] M. Murakami, H. Igawa, *Chem. Commun.* **2002**, 390-391.

[119] (a) A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1475–1477; (b) A. Togni, M. L. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 497–526.

[120] T. Hayashi, K. Inoue, N. Taniguchi, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9918-9919.

[121] (a) M. Lautens, M. Yoshida, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 123-125. (b) M. Lautens, M. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 762-766.

[122] E. Genin, R. Amengual, V. Michelet, M. Savignac, A. Jutand, L. Neuville, J.-P. Genet, *Adv. Synth Catal.* **2004**, *689*, 3820-3830.

[123] (a) E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4157-4161. (b) E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genet, *J. Organomet. Chem.* **2004**, sous presse.

[124] T. Fujii, T. Koike, A. Mori, K. Osakada, *Synlett* **2002**, 295-297.

[125] A. H. M. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1377-1378.

[126] (a) P. E. Tong, P. Lei, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2301-2304. (b) U. Shadakshari, S. D. Nayak, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8185-8188

[127] Y. S. Kim, S. Matsugana, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506-6507.

[128] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204-11205.

[129] T. Ikariya, H. Wang, M. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1377-1381.

[130] D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4228-4233.

[131] Revue sur les trifluoro(organo)borates de potassium : S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.

[132] (a) R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298-5301. (b) R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *Prod. Chem. Soc.* **1960**, 114-115.

[133] (a) R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *Chem. Ind. (London)* **1960**, 76-77. (b) S. L. Stafford, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 807-808. (c) R. D. Chambers, T. Chivers, D. A. Pyke, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5144-5145. (d) S. L. Stafford, M. Township, M. County, Brevet US 3185730, **1965**. (e) T. Chivers, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 3856-3859. (f) G. Pawelke, F. Heyder, H. Bürger, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 1-4. (g) D. J. Brauer, H. Bürger, G. Pawelke, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 305-315. (h) G. Bir, W. Schacht, D. Kaufmann, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 267- 271.

[134] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.

[135] (a) E. Vedejs, S. C. Fields, R. Hayashi, S. R. Hitchcock, D. R. Powell, M. R. Schrimpf, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470 (b) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883. (c) G. A. Molander, B. Biolatto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870. (d) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.

[136] H. J. Frohn, H. Franke, P. Fritzen, V. V. Bardin, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 127-135.

[137] N. A. Petasis, A. K.Yudin, I. A. Zavialov, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Synlett* **1997**, 606-608.

[138] T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990-4991.

[139] G. A. Molander, T. I. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393–396.

[140] (a) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883. (b) G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouki, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416–8423

[141] Référence : BF_3•Et_2O.

[142] Référence : $CFCl_3$.

[143] G. A. Molander, C.-S. Yun, M. Ribagorda, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2004**, *68*, 5534-5539 et références citées.

[144] S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5045-5048.

[145] K. Puentener, M. Scalone pour Hoffmann-La Roche AG, brevet européen EP1057831A2, **2000**.

[146] M. Xia, Z. C. Chen, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2457-2465.

[147] (a) G. A. Molander, M. R. Rivero, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107-109. (b) G. A. Molander, C. R. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424-8429.

[148] (a) G. A. Molander, T. I. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393-396. (b) G. A. Molander, C. S. Yun, M. Ribagorda, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, 6*8*, 5534-5539.

[149] G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouki, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423.

[150] R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683-1686.

[151] (a) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3089-3090. (b) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2397-2407.

[152] G. Zhao, X.-G. Li, X.-R. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399-403.

[153] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pflatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998,** *37,* 2897-2899.

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

[155] (a) R. Schmid, M. Cereghtti, B. Heiser, P. Schonholzer, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897-901. (b) R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghtti, P. Schonholzer, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370-371. (c) R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghtti, Y. Crameri, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Muller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131-137.

[156] Nous remercions la société Hoffmann-La Roche pour le don de ces deux ligands dérivés du MeO-BIPHEP.

[157] A. Marinetti, F. Labrue, J.-P. Genet, *Synlett* **1999**, 1975-1978.

[158] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10127.

[159] F. Robin, F. Mercier, L. Ricard, F. Mathey, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1365-1370.

[160] A. Marinetti, S. Jus, J.-P. Genet, L. Ricard, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 162-166.

[161] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1968**, 1445-1446.

[162] H. B. Kagan, T. P. Dang, Brevet français pour l'IFP; FR7044632, **1970**.

[163] S. Duprat de Paule, N. Champion, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, P. Dellis Brevet français pour Synkem FR2830254, **2001**.

[164] S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, P. Dellis, N. Champion, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43,* 320-325.

[165] G. Michaud, M. Buillard, L. Ricard, J.-P. Genet, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327-3330.

[166] Pour tous les produits synthétisés, la configuration du centre asymétrique a été déterminée soit par comparaison du pouvoir rotatoire spécifique mesuré avec les données de la littérature pour les produits déjà décrits, soit en supposant qu'un ligand de stéréochimie donné induit la même configuration absolue quelque soit l'accepteur de Michael utilisé pour les produits originaux.

[167] L. Navarre, DEA de l'Université Paris VI (UPMC, ENSCP) **2001**.

[168] (a) L. Navarre, Thèse de l'Université Paris VI (UPMC), R. Martinez, DEA de l'Université Paris VI (UPMC, ENSCP) **2004**. (b) L. Navarre, S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 69-71. (b) L. Navarre, S. Darses, J.-P. Genet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43, 719-721.*

[169] R. J. Moss, K. J. Wadsworth, C. J. Chapman, C. G. Frost, *Chem. Commun.* **2004**, 1984-1985.

[170] V. Michaut, DEA de l'Université Paris VI (UPMC, ENSCP) **2003**.

[171] M. Pineschi, F. Del Moro, F. Gini, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1244-1245.

[172] (a) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett* **1981**, 913-916. (b) S. Hanessian, W. A. L. van Otterlo, I. Nilson, U. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1995-1998. (c) J. Dambacher, R. Annes, P. Pollock, M. Bergdahl, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2057-2110 et références citées.

[173] (a) R. Schmidt, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schönholzer, *Helvetica Chim. Acta* **1991**, *74*, 370-389. (b) J. M. Townsend, J. F. Blount, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 269-270.

[174] J. M. Brown, P. A. Chalonner, A. G. Kent, B. A. Murrer, P. N. Nicholson, D. Paker, P. J. Sidebottom, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 263-276.

[175] D. Heller, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Heller, J. You, W. Baumann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41,* 777-780.

[176] R. R. Shrock, J. A. Osborn, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2339-2344.

[177] A. Meglio, stage de magistère de l'Ecole Normale Supérieure, **2003**.

[178] H. Stephen, T. Stephen in *Solubilities of inorganic and organic compounds* Vol. 1. Pergamon Press : Oxford **1963**, 476.

[179] (a) L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96-103. Revue : (b) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

[180] J. T. Romeo, L. A. Swain, A. B. Bleeker, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1615-1617.

[181] P. L. Beaulieu, P. Lavallée, A. Abraham, P. C. Anderson, C. Boucher, Y. Bousquet, J.-S. Duceppe, J. Gillard, V. Gorys, C. Grand-Maître, L. Grenier, Y. Guindon, I. Guse, L. Plamondon, F. Soucy, S. Valois, D. Wernic, C. Yoakim, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3440-3448.

[182] C. Maul, I. Sattler, M. Zerlin, C. Hinze, C. Koch, A. Maier, S. Grabley, R. Thiericke, *J. Antiobiot.* **1999**, *52*, 1124-1127.

[183] (a) K.C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258 (b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002,** *41,* 993-1000 et références citées.

[184] Pour une synthèse efficace de l'IBX, voir : M. Frigerio, M. Sangostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

[185] F. Picard, E. Baston, W. Reichert, R. W. Hartmann, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1479-1487.

[186] D. H. Hua, F. Zhang, J. Chen, P. D. Robinson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5084-5087.

[187] (a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5635-5638. (b) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5639-5640. (c) J. Tsuji, K. Takahashi, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4783-4786.

[188] (a) N. G. Bowery, D. R. Hill, A. L. Hudson, A. Doble, N. D. Middemiss, J. Shaw, *Nature* **1980**, *283*, 92-93. (b) A. Mann, T. Boulanger, B. Brandau, F. Durant, G. Evrard, M. Haeulme, E. Desaulles, C.G. Wermuth, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1307-1321.

[189] V. N. Goka, G. Schlewer, J. M. Linget, J. Chambon, C. G. Wermuth, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2547-2561.

[190] H.-R. Olpe, H. Demieville, W. L. Baltzer, W. Koella, P. Wolf, H. L. Hass, *Eur. J. Pharmacol*. **1978**, *52*, 133-137.

[191] V. V. Thakur, D. Nikalje, A. Sudalai, *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 581-586 et références citées.

[192] E. J. Corey, F. Y. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, *26*, 4257-4259.

[193] I. Baussane, C. Travers, J. Royer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 797-804.

[194] B. M. Trost, G. Dake, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5670-5671.

[195] O. Meyer, J. M. Becht, G. Helmchen, *Synlett* **2003**, *10*, 1539-1541.

[196] A. Diaz, J. G. Siro, J. L. Garcià-Navio, J. J. Alvarez-Builla, *Synthesis* **1997**, 559-563.

[197] M. Nibuya, E. J. Nestler, R. S. Duman, *J. Neurosci.* **1996**, *16*, 2365-2372.

[198] J. Demnitz, L. L. Vecchia, E. Bacher, T. H. Keller, T. Müller, F. Schürch, H. P. Weber, E. Pombo-Villar, *Molecules* **1998**, 3, 107-119.

[199] K. Itoh, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394-13395.

[200] A. Diaz, J. G. Siro, J. L. Garcià-Navío, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *Synthesis* **1997**, 559-562.

[201] D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097-13105.

[202] J. Barluenga, M. A. Fernandez-Rodriguez, E. Aguilar, F. Fernandez-Mari, A. Salinas, B. Olano, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3533-3544.

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

[204] T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659-662.

[205] Revue sur les additions catalytiques d'organozinciques sur les dérivés carbonylés : L. Pu, H.-G. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101,* 757-824.

[206] N. Ogumi, S. Oi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823-2824.

[207] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.

[208] (a) P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444-445. (b) M. Fontes, X. Verdaguer, L. Solà, M. A. Pericas, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532-2540. (c) C. Bolm, M. Muñiz, *Chem. Commun.* **1999**, 1295-1296. (d) D.-H. Ko, K. H. Kim, D.-C. Ha, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759-3762.

[209] C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, N. Hermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001,** *40,* 3284-3308.

[210] (a) C. Bolm, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39,* 3465-3467. (b) C. Bolm, M. Kesselgruber, A. Grenz, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, *New. J. Chem.* **2001**, *25*, 13-15. (c) C. Bolm, N. Hermanns, M. Kesselgruber, J. P. Hildebrand, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 157-161.

[211] C. Bolm, M. Kesselgruber, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40,* 1488-1490.

[212] (a) W.-S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222-4223. (b) W.-S. Huang, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145-149.

[213] C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850-14851.

[214] (a) K. Tomioka, I, Inoue, M. Shindo, K. Koya, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6681-6684 Revue: (b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094. Réactions organocatalysées : (c) S. Dahmen, S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940-5941. Réactions catalysées par des complexes du cuivre : (d) A. A. Boezio, J. Pytkowicz, A. Coté, A. B. Charrette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260-14261. (e) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639. (f) H. Fujihara, K. Nagai, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056. (g) C.-J. Wang, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229-6237. Réactions catalysées par des complexes du zirconium : (h) J. N. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984-985. (i) J. N. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409-10410.

[215] N. Cabello, J.-C. Kizirian, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4639-4642.

[216] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445-446.

[217] M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998,** *37,* 3279-3281.

[218] M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450-4452.

[219] A. Fürstner, H. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *4*, 343-350.

[220] S. Oi, M. Moro, Y. Inoue, *Chem. Commun*. **1997**, 1621-1622.

[221] S. Oi, M. Moro, H. Fukuhara, T. Kawanashi, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4351-4361.

[222] S. Oi, M. Moro, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, *20*, 1036-1037.

[223] M. Murata, R. Shimazaki, M. Ishikura, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synthesis* **2002**, *6*, 717-719.

[224] (a) M. Ueda, A. Saito, N. Miyaura, *Synlett* **2000**, 1637-1639. (b) M.Ueda, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 31-35.

[225] S. Oi, M. Moro, H. Fukuhara, T. Kawanashi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9259-9262.

[226] S. Oi, M. Moro, T. Kawanashi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4855-4857.

[227] R. Ding, C. H. Zhao, Y.J. Chen, L. Liu, D. Wang, C.J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2995-2998.

[228] C. Moreau, C. Hague, A. S.Weller, C. G. Frost, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6957-6960.

[229] R. Ding, C. S. Ge, Y. J. Chen, D. Wang, C. J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7789-7791.

[230] T. Hayashi, M. Ishegedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976-977.

[231] T. Hayashi, M. Ishegedani, *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 2589-2595.

[232] A. R. Chianese, X. Li, M. C. Janzen, J.W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2003**, *22*, 1663-1667.

[233] C. J. Li, Y. Meng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9538-9539.

[234] S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, M. Manassero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 511-521.

[235] V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5831-5832.

[236] F. A. Davis, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203-211.

[237] R. Hulst, N. Koen de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 699-711.

[238] (a) A. Kawada, S. Mitamura, S. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1157-1158. (b) S. Kobayashi, S. Iwamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4697-4700. (c) A. Kawada, S. Mitamura, J. Matsuo, T. Tsuchiya, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2325-2328. (d) D.-M. Cui, M. Kawamura, S. Shimada, T. Hayashi, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4007-4010 et références citées.

[239] (a) K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakaguchi, M. Maruta, *Synlett* **1996**, 171-174. (b) J. Nie, J. Xu, G. Zhou, *J. Chem. Res. Synopsis* **1999**, 446-446.

[240] A. Heidekum, M. A. Harner, W. F. Hölderich, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *188*, 230-238.

[241] M.G. Clerici, *Top. Catal.* **2000**, *13*, 373-379 et références citées.

[242] Revue : R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236.

[243] J. W. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137.

[244] C. S. Cho, K. Itonani, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *443*, 253-259

[245] (a) N. A. Burmagin, D. N. Korolev, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3057-3060. (b) M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109-3112 (c) Y. Urawa, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 271-273.

[246] J.-X. Wang, Y. Wang, B. Wei, Y. Hu, Y. Fu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1381-1382.

[247] (a) E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181-5184. (b) R. A. Grey, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2288-2289.

[248] I. Pérez, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155-4160.

[249] (a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254-3267. (b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001,** *40,* 3458-3460.

[250] (a) R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2001**, *12*, 1242-1244. (b) R. Kakino, S. Yasumi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137-138. (c) R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1333-1345. (d) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Dörhing, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237-1240.

[251] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084-2085.

[252] H. Tadamidani, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2004**, *6*, asap.

[253] C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229-3231.

[254] L. S. Liebeskind, J. Sorgl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261.

[255] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986,** *25,* 508-524.

[256] D. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4645-4648.

[257] (a) C. Malanga, L. A. Aronica, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *39*, 9185-9188. (b) T. Shimizu, M. Seki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1039-1042.

[258] (a) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392. (b) M. J. Rozema, A. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956-1958.

[259] C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43,* 2968-2970.

[260] I. Kazmierski, M. Bastienne, C. Gosmini, J. M. Paris, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 936-942.

[261] K. Oguma, M. Miura, T. Satoh, M. Nomura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *648*, 297-301.

[262] A. C. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557-1565.

[263] M. H. Al-Qahtani, V.W. Pike, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1033-1036.

[264] S.-K. Kang, H.-C. Ryu, S.-W. Lee, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 38-41.

[265] E. Moreira, G. Ortar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1815-1818.

[266] T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595-7598.

[267] T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726-4731.

[268] M. B. Andrus, Y, Ma. Y. Zang, C. Song, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9137-9140.

[269] M. Xia, Z.-C. Chen, *J. Chem. Res (S)* **1999**, 400-401.

[270] M. Ishikura, M. Terashima, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2634-2637.

[271] P. H. Lee, S. W. Lee, K. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103-1106.

[272] T. Ohe, S. Motosufa, K. Ohe, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1343-1348.

[273] R. C. Larock, S. S. Hershberger, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3840-3846.

[274] Y. Suzuki, T. Toyota, F. Imada, M. Sato, A. Miyashita, *Chem. Commun.* **2003**, 1314-1315.

[275] K. K. Majumdar, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2295-2298.

[276] Y.-C. Huang, K. K.Majumdar, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1682-1684.

[277] T. Ishiyama, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12043-12044.

[278] C. Krug, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674-1679.

[279] (a) K. P. Vora, C. F. Lochow, R. G. Miller, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 257-264. (b) T. T. B. Marder, D. C. Roe, D. Milstein, *Organometallics* **1988**, *7*, 1451-1453. (c) B. Bosnich, D. P. Fairlie, *Organometallics* **1988**, *7*, 936-945. (d) C. P. Legens, P. S. White, M. Brookhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6965-6966 et références citées.

[280] C. Krug, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, sous presse.

[281] A.W. Burgstahler, D.E. Walker, J.P. Kuebich, R.L. Schowen, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1272-1273.

[282] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32 et références citées.

[283] O. Exner dans *Correlation Analysis in Chemistry*, Ed. N.B. Chapman et J. Shorter, Plenum Press : New York, **1978**, Chap 10.

[284] Z. Wang, G. Zou, J. Tang, *Chem. Commun.,* **2004**, 1192-1193.

[285] T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43,* 5580-5588.

[286] (a) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 2397-2401. (b) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 3089-3090.

[287] D.D. Perrin, W.L.F. Armarego *Purification of laboratory chemicals* 3rd Ed. Pergamon Press 1988.

[288] W.C. Still, M. Khan, A. Mitra *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2928.

[289] S. Fernandez, E. Mendenez, V. Gotor, *Synthesis* **1991**, 713-716.

[290] N. de Kimpe, L. D'hont, L. Moens, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3188-3208.

[291] C. S. Cho, S.-I. Motofusa, K. Ohe, S. Uemura, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 883-888.

[292] M. Balasabramanian, A. D'Souza, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2973-2978.

[293] D.P. Provencal, J.W. Leahy *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5496-5498.

[294] T. Shono, N. Kise, N. Uemuara, S. Moritomo, E. Okazaki, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5037-5041.

[295] N. Kamigata, A. Satoh, M. Yoshida, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1989**, *46*, 121-130.

[296] S. Oi, M. Moro, H. Ito, Y. Honna, S. Migano, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91-98.

[297] A. Crandall, *Chem. Comm.* **1967**, 1052-1055.

[298] G.P. Lutz, H. Dua, D.J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4542-4554.

[299] P. Guerry, R. Neier, *Synthesis* **1984**, 485-487.

[300] A.P. Kozikowski, P.-U. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4668-4682.

[301] H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447.

[302] O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatado, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2537-2546.

[303] B. Bartzoulakis, O. Gani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, *18*, 2525-2532.

[304] P. Resende, W. P. Almeida, F. Coelho, *Tetrahedron: Asymetry* **1999**, *10*, 2113-2118.

[305] J. H. Hall, F. E. Behr, R. L. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4952-4958.

[306] J. Kenyon, R. F. Mason, *J. Chem. Soc.* **1952**, *386*, 4964-4969.

[307] F. Alonso, C. Vitale, G. Radivoy, M. Yus, *Synthesis* **2003**, *3*, 443-447.

[308] M, Yamashita, F.-Y. Dai, M. Suzuki, Y. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 628-634.

[309] J.-M. Kim, M.A. Bogdan, P.S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10591-10595.

[310] M. S. Syamala, B. Nageswer Rao, V. Ramamurthy, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7234-7242.

ANNEXES

Résumé :

Ce manuscrit présente l'utilisation de trifluoro(organo)borates de potassium dans des réaction de formation de liaisons carbone-carbone catalysées par des complexes du rhodium. Ces composés très stables, faciles à préparer et à purifier constituent une alternative intéressante aux dérivés du bore trivalent habituellement utilisés en catalyse.

Un système catalytique général a été développé pour réaliser des additions de Michael asymétriques. L'emploi d'une diphosphine chirale assure un bon contrôle de l'énantiosélectivité et de bonnes conversions sont obtenues en milieu neutre sans ajout d'un large excès d'organométallique.

Une nouvelle méthode catalytique d'addition-1,2 a permis d'obtenir des alcools dans des conditions très douces. Cette réaction très générale peut être appliquée à la synthèse de carbinols diversement substitués.

Enfin, une réaction de couplage entre un aldéhyde et un organométallique a été découverte. L'activation formelle d'une liaison C-H permet ainsi un accès facile à de nombreuses cétones non symétriques à partir de dérivés peu fonctionnalisés.

Mots clés : trifluoro(organo)borates, catalyse, rhodium, liaisons carbone-carbone, asymétrique, addition-1,4, alcools, cétones.

Abstract :

This manuscript describes the use of potassium trifluoro(organo)borates in rhodium-catalyzed carbon-carbon bond forming reactions. These easy to purify and very stable reagents turned out to constitute a valuable alternative to other boron reagents commonly used in transition metal catalyzed reactions.

Asymmetric rhodium-catalyzed 1,4-additions of trifluoroborates were developed with the use of a chiral diphosphine which allowed a good control of the enantioselectivity. Under neutral conditions Michael adducts were obtained from various acceptors in nearly quantitative yield avoiding the use of a large excess of organometallic reagent.

A new catalytic method for 1,2-addition allowed an easy and straightforward access to various alcohols. This general reaction proceeds under very mild conditions and was applied to the synthesis of substituted carbinols.

Finally, a new cross-coupling reaction between organometallic reagents (boron and tin derivatives) and aldehydes has been discovered. This C-H bond activation has allowed an easy access to dissymmetric ketones using nonfunctionalized derivatives.

Keywords : trifluoro(organo)borates, catalysis, rhodium, carbon-carbon bond formation, asymmetry, Michael addition, carbinol, cross-coupling reaction, ketone.