

**UNIVERSITE REIMS CHAMPAGNE ARDENNE
UFR SCIENCES EXACTES ET NATURELLES**

ECOLE DOCTORALE SCIENCES EXACTES ET BIOLOGIE

N° Bibliothèque :

Thèse

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Discipline : Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 Décembre 2006

Par

Clément Denhez

Titre :

**Nouvelles méthodes de génération et d'activation de complexes zirconocènes :
Synthèse de composés azotés**

Thèse dirigée par le Pr Jan Szymoniak.

Jury :

M. NAMY Jean-Louis, Professeur à l'Université Paris Sud, Orsay
M. LHOMMET Gérard, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI
Mme HÉLION Florence, Maître de Conférences à l'Université Paris Sud, Orsay
M. VASSE Jean-Luc, Maître de Conférences à l'UFR Sciences Exactes et Naturelles, Reims
M. SAPI Janos, Professeur à l'UFR Pharmacie, Reims
M. SZYMONIAK Jan, Professeur à l'UFR Sciences Exactes et Naturelles, Reims

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés à l'Université de Reims dans le *Laboratoire de Synthèse par Voie Organométallique* dirigé par le professeur Jan Szymoniak au sein de l'unité mixte de recherche associée au CNRS (UMR 6519).

Je tiens d'abord à remercier le professeur Szymoniak pour m'avoir fait confiance et accueilli dans son laboratoire ainsi que pour m'avoir donné les moyens nécessaires à la réalisation des sujets de recherche présentés dans ce manuscrit. Je remercie tout particulièrement Jean-Luc Vasse pour son soutien et l'aide qu'il a pu m'apporter au cours de ces trois années passées à ses côtés. Enfin, j'adresse mes remerciements aux membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail.

A ma famille,

A toi, Marion

SOMMAIRE

A. Introduction	3
1. Monographie du zirconium	3
1.1 Atomistique	3
1.2 Le groupe IV par rapport aux groupes III et V	3
1.3 Les éléments du groupe IV	4
2. Les espèces chimiques du zirconium	4
2.1 Historique	5
2.2 Le dichlorure de zirconocène	6
3. Synthèse et applications des dérivés organiques de Cp₂Zr	7
3.1 Hydrozirconation	7
3.1.1 Le réactif de Schwartz	7
3.1.2 Équation fondamentale	8
3.1.3 Aspects synthétiques	9
3.1.4 Applications en synthèse des processus d'hydrozirconation	10
3.1.4.1 Formation de liaisons C-H et C-hétéroatome	10
3.1.4.1.1 Protonolyse et deutérololyse	10
3.1.4.1.2 Halogénolyse	11
3.1.4.1.3 Oxydation	11
3.1.4.2 Formation de liaisons carbone-carbone par transmétallation	12
3.1.4.3 Couplage croisé	12
3.1.4.4 Addition sur des système α,β-insaturés	12
3.1.4.5 Réaction d'acylation avec des chlorures d'acyles	13
3.1.4.6 Réactions d'addition sur les carbonyles	14
3.1.4.7 Activation d'un centre électrophile par un acide de Lewis	15
3.1.4.8 Réactions utilisant des complexes cationiques, RZr ⁺ Cp ₂	15
3.1.4.9 Carbonylation et autres insertions migratoires	16
3.1.4.9.1 Équation fondamentale	17
3.1.4.9.2 Aspects synthétiques	17
3.1.4.9.3 Réaction d'insertion de carbénoïdes	18
3.2 Synthèse de complexes zirconocènes par transmétallation	19

3.2.1	Équation fondamentale _____	20
3.2.2	Aspects synthétiques _____	20
3.2.3	Formation de liaisons carbone-métal par transmétallation _____	21
3.2.3.1	Carbozirconation stoechiométrique _____	22
3.2.3.2	Carboalumination de systèmes insaturés catalysée par le zirconium ____	23
3.2.3.3	Carboalumination asymétrique des alcènes catalysée par le zirconium _	24
3.3	Chimie du zirconium(II) _____	26
3.3.1	Le zirconocène, « Cp ₂ Zr » _____	26
3.3.2	Applications du « Cp ₂ Zr » par π-complexation échange de ligand _____	27
3.3.2.1.1	Synthèse de zirconacycles par π-complexation _____	28
3.3.2.1.2	Bicyclisation de systèmes insaturés par carbozirconation intramoléculaire _____	28
3.3.2.1.3	Réaction de type addition oxydante _____	29
B.	Synthèse d'amines par carbométallation d'imines _____	47
1.	Partie théorique _____	47
1.1	Accès aux amines chirales _____	48
1.1.1	Synthèse d'amines chirales par réduction _____	48
1.1.2	Synthèse d'amines par alkylations énantiosélectives _____	49
1.1.3	Réactions de type Mannich _____	49
1.1.4	Réaction de type aza-diels-Alder _____	50
1.2	Ethylmagnésiation des alcènes sous catalyse au Zr _____	50
1.3	Ethylmagnésiation des imines sous catalyse au Zr _____	52
1.3.1	Conditions et étude de réactivité _____	53
1.4	Carboalumination des alcènes sous catalyse au zirconium _____	58
2.	Partie pratique _____	61
2.1	Ethylmagnésiation des imines sous catalyse au Ti _____	61
2.2	Carboalumination des imines sous catalyse au zirconium _____	62
2.2.1	Conditions réactionnelles et étude de substrats _____	63
2.2.2	Etude de substrat _____	64
2.2.3	Utilisation d'alanes supérieurs _____	66
2.2.4	Etude de chimiosélectivité _____	67
2.2.5	Etudes mécanistiques _____	68
2.2.5.1	Etudes cinétiques _____	68

2.2.5.1.1	Détermination de la quantité optimale de catalyseur	68
2.2.5.1.2	Détermination de l'ordre de la réaction	69
2.2.5.2	Mécanisme postulé	70
2.2.5.3	Expériences complémentaires	73
2.2.6	Procédé one-pot	75
2.2.7	Catalyse énantiosélective	77
2.2.8	Amidification et orthoacylation	78
3.	Conclusion	81
4.	Partie expérimentale	81
4.1	Matériels et méthodes	81
4.1.1	Préparation du $(n\text{-Bu})_3\text{Al}$	81
4.1.2	Procédure générale de préparation des imines	81
4.1.3	Procédure générale d'éthylalumination des aldimines	82
4.1.4	Procédure one-pot d'éthylalumination des aldimines	82
4.1.5	Procédure d'orthoacylation des aldimines	82
4.2	Caractéristiques spectrales	83
C.	Synthèse stéréosélective de pyrrolidines à partir de <i>N</i>-allyl-oxazolidines via une séquence hydrozirconation-cyclisation	113
1.	Partie théorique	113
1.1	Introduction	113
1.2	Méthodes de synthèse	115
1.2.1	Accès au squelette pyrrolidinique par formation de liaison C-C	115
1.2.1.1	Cyclisation radicalaire	116
1.2.1.2	Cyclisation par activation électrophile du partenaire insaturé	116
1.2.1.3	Cycloaddition 1,3-dipolaire	117
1.2.2	Accès aux pyrrolidines par formation de liaison C-N	118
1.2.2.1	Cyclisation radicalaire	118
1.2.2.2	Cyclisation par activation de double liaison	119
1.2.2.3	Synthèse par cyclisation-réduction in situ	121
1.2.2.4	Hétérocyclisation d'amine primaire	122
1.2.2.5	Cyclisation par insertion de métalcarbènes dans la liaison N-H	122
1.2.2.6	Cyclisation par hydroamination métallocatalysée	123

1.2.2.7 Cyclisation avec utilisation d'un groupe partant	124
2. Synthèse de pyrrolidines à partir de N-allyloxazolidine par une séquence hydrozirconation / cyclisation catalysée par un acide de Lewis	125
2.1 Introduction	125
2.2 Etude préliminaire	127
2.2.1 Synthèse du substrat modèle	127
2.2.2 Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation	128
2.2.3 Optimisation des conditions de cyclisation	128
2.3 Etude de substrat	131
2.4 Accès aux pyrrolidines 2,5-disubstituées	133
2.5 Considérations mécanistiques	136
3. Conclusion	138
4. Partie expérimentale	138
4.1 Matériels et méthodes	138
4.1.1 Monoallylation du (<i>R</i>)-2-phényléthanol	139
4.1.2 Procédure générale de préparation des oxazolidines 1	139
4.1.3 Procédure générale de préparation des pyrrolidines 2	139
4.1.4 Procédure générale de préparation des allylamines substituées dérivées du (<i>R</i>)-2-phényléthanol	140
4.1.5 Procédure générale de préparation des oxazolidines 4	140
4.1.6 Procédure de débenzylation des pyrrolidines par hydrogénolyse	140
4.1.7 Procédure générale de préparation des pyrrolidines 2 .	140
4.2 Caractéristiques spectrales	141
D. Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation	165
1. Partie théorique	167
1.1 Voies d'accès aux pyrrolidinones	168
1.1.1 Accès aux pyrrolidinones par création de liaison C-N	168
1.1.1.1 Amidification intramoléculaire	168
1.1.1.1.1 Obtention de l'acide γ -aminé par substitution	169
1.1.1.1.2 Obtention de l'acide γ -aminé par addition de type Michaël	170

1.1.1.1.3	Obtention de l'acide γ -aminé par amination réductrice	171
1.1.1.1.4	Obtention de l'acide γ -aminé par cycloaddition 1,3-dipolaire	171
1.1.1.2	Cyclisation par substitution utilisant l'atome d'azote de la fonction amide	172
1.1.1.2.1	Cyclisation par substitution nucléophile	172
1.1.1.2.2	Cyclisation par activation de systèmes insaturés	172
1.1.1.2.3	Cycloaddition [3+2]	173
1.1.1.3	Réarrangement de Beckmann et réaction aza-ène	174
1.1.2	Accès aux pyrrolidinones par création de liaison C-C	175
1.2	Construction de γ -lactames via la chimie du zirconium	176
1.2.1	Métallo-estérification d'alcyne	177
1.2.2	Transfert d'ester sur un système insaturé utilisant le zirconium(II)	178
1.2.3	Synthèse d'hétérocycles par carbozirconation de carbamate	181
2.	Partie pratique	182
2.1	Synthèse de γ -lactames en série optiquement enrichie par carbozirconation de carbamates cycliques	182
2.1.1	Etudes préliminaires	183
2.1.2	Etude de diastéréosélectivité	186
2.1.3	Influence du résidu phénylglycinol	187
2.2	Synthèse diastéréosélective de γ -lactames par carbozirconation de carbamates ouverts	189
2.2.1	Etudes préliminaires	189
2.2.2	Origine de la diastéréosélectivité observée	191
2.2.3	Etude de substrats	192
2.3	Synthèse de γ -lactames polysubstitués	194
2.3.1	Accès aux γ -lactames polysubstitués par carbozirconation de carbamate ouvert	194
2.3.2	Accès aux γ -lactames polysubstitués par carbozirconation de carbamate cyclique	195
2.3.3	Carbozirconation de carbamate ouverts comportant un alcène disubstitué	197
2.4	Accès aux 3-méthylène-pyrrolidinones substituées en position 5	198
3.	Conclusion	200

4. Partie expérimentale	200
4.1 Matériels et méthodes	200
4.1.1 Alkylation des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol par le bromure d'allylmagnésium	200
4.1.2 Alkylation diastéréosélective des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol selon une procédure de type Barbier utilisant l'indium	201
4.1.3 Formation de l'oxazolidinone	201
4.1.4 Procédure générale de carbozirconation de carbamate homoallylique	201
4.1.5 Clivage de l'auxiliaire chiral par le Pb(OAc) ₄	202
4.1.6 Alkylation diastéréosélective des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol par un organozincique généré in situ	203
4.1.7 Préparation des carbamates d'éthyle et de benzyle	203
4.1.8 Formation des carbamates de tertbutyle	203
4.1.9 Procédure de déprotection des γ -lactames <i>p</i> -méthoxybenzylés	204
4.1.10 Couplage de Heck sur une amine homoallylique	204
4.1.11 Procédure d'obtention des 3-méthylène-pyrrolidinones	204
4.1.12 Cycloaddition 1,3 dipolaire	205
4.2 Caractéristiques spectrales	205
E. Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »	245
1. Partie théorique	245
1.1 Génération du « Cp ₂ Zr », historique	245
1.2 Utilisations du Cp ₂ Zr en synthèse	247
1.2.1 Transformation de zirconacycles en carbocycles	248
1.2.2 Synthèse d'allylzirconocènes	250
1.3 Le mischmetall	253
1.3.1 Composition du Mischmetall	253
1.3.2 Chimie du Mischmetall	254
1.3.2.1 Utilisation du mischmetall en tant que réducteur	254
1.3.2.1.1 Alkylation de cétones et d'aldéhydes catalysée au SmI ₂	254
1.3.2.1.2 Couplage pinacolique catalysé par le SmI ₂	255
1.3.2.2 Utilisation du mischmetall en tant que précurseur d'acide de Lewis	257
2. Partie pratique	258
2.1 Mise au point du système de réduction du Cp ₂ ZrCl ₂	258

2.1.1	Etudes préliminaires _____	258
2.1.2	Exploration de la réactivité du « Cp ₂ Zr » obtenu _____	261
2.1.2.1	Etude de stabilité _____	261
2.1.2.2	Etude de substrat _____	262
2.1.3	Couplage intramoléculaire d'énynes _____	263
2.1.4	Couplage d'imines et de partenaires insaturés _____	265
2.1.4.1	Cyclisation intramoléculaire d'imine et d'éther allylique et homoallylique 266	
2.1.4.2	Couplage intermoléculaire d'imines et d'alcynes _____	269
2.1.5	Cyclodimérisation et cyclotrimérisation d'alcyne sous catalyse au Zr. _____	272
3.	Conclusion _____	276
4.	Partie expérimentale _____	276
4.1	Matériels et méthodes _____	276
4.1.1	Cyclodimérisation d'alcynes _____	276
4.1.1.1	Procédure (a) _____	276
4.1.1.2	Procédure (b) _____	277
4.1.2	Couplage réducteur catalytique _____	277
4.1.3	Couplage intermoléculaire d'une imine et d'un alcyne _____	277
4.1.4	Couplage intramoléculaire d'imine et d'alcène et couplage intramoléculaire d'énynes _____	278
4.2	Caractéristiques spectrales _____	278
F.	Conclusion générale _____	303
G.	Publications personnelles _____	307

PRÉAMBULE

Le laboratoire de Synthèse par Voie Organométallique s'est donné comme objectif de développer de nouvelles méthodologies de synthèse en utilisant de dérivés organométalliques et plus particulièrement des complexes de la colonne IV notamment le zirconium et le titane.

Le projet qu'il m'a été donné consistait à découvrir et développer de nouvelles réactions impliquant le zirconium sous sa source la plus communément utilisée : le dichlorure de zirconocène (Cp_2ZrCl_2).

Les cibles synthétiques de ce projet sont des composés azotés cycliques et acycliques, molécules importantes en synthèse organique, tant par leur activités biologiques potentielles que par leur utilités synthétiques en tant que ligands ou catalyseurs.

Ce manuscrit sera divisé en cinq parties comprenant tout d'abord l'exposition des propriétés fondamentales du zirconium et ses applications importantes en synthèse organique.

Puis, il sera exposé le résultat de ce travail avec la description des différentes réactions mises au point qui impliquent le zirconium en quantité catalytique et en quantité stœchiométrique :

- ✓ La carboalumination d'aldimines sous catalyse au zirconium
- ✓ La synthèse de pyrrolidines par une séquence hydrozirconation- cyclisation
- ✓ La synthèse de γ -lactames par carbozirconation

La dernière partie sera consacrée au développement d'une nouvelle méthodologie de génération d'un nouveau réactif, équivalent synthétique du « Cp_2Zr ».

INTRODUCTION

Introduction

A. Introduction

1. Monographie du zirconium¹

Son nom provient du persan *zargûn* ou de l'arabe *zarkoen* signifiant « couleur de l'or » qui désignait le zircon, le minerai duquel il a été extrait par Martin Heinrich Klaproth en 1789 sous forme d'oxyde. En 1824, Jöns Jacob Berzelius l'a isolé sous forme métal. C'est un métal de transition appartenant, avec le titane et l'hafnium, à la colonne IV de la classification périodique des éléments. Il compose 0,028% de la croûte terrestre et est trois fois plus abondant que le cuivre (principalement sous forme de zircon $ZrSiO_4$ et de zircone ou dioxyde de zirconium ZrO_2). La production mondiale est d'environ 7.000 tonnes par an.

1.1 Atomistique

40	91.224
Zr	
ZIRCONIUM	

Le zirconium appartient au groupe IV des éléments de transition. Les métaux des colonnes III, IV et V sont qualifiés de « précoces » car ils possèdent peu d'électrons *d* de valence. Leur faible densité électronique peut être compensée par la présence de ligands donneurs, tel le ligand η^5 -cyclopentadiényle (Cp)².

1.2 Le groupe IV par rapport aux groupes III et V

III	IV	V
21 Sc	22 Ti [Ar]3d ² 4s ²	23 V
39 Y	40 Zr [Kr]4d ² 5s ²	41 Nb
57 La	72 Hf [Xe]4f ¹⁴ 5d ² 6s ²	73 Ta

Tableau A-1. Les groupes III, IV et V au sein la classification périodique.

¹ Huet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 77, 960.

² Grammaticakis, P. *Comp. Rend. Acad. Sci.* **1946**, 223, 804.

Introduction

Les composés des groupes III et IV adoptent fréquemment des configurations d^0 avec des degrés d'oxydation +3 et +4 respectivement, et présentent certaines analogies au niveau de leurs propriétés chimiques. En comparaison, les éléments du groupe V adoptent fréquemment un degré d'oxydation +4, maintenant un électron dans la couche d , toutefois les degrés +3 et +5 sont également rencontrés. De manière générale, ces complexes sont généralement moins réactifs et moins utilisés en synthèse organique que ceux du groupe IV (Figure A-1).

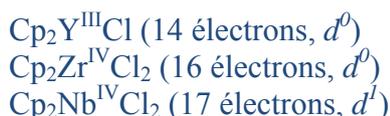


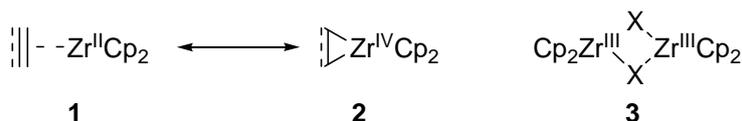
Figure A-1. Exemples de divers métallocènes.

1.3 Les éléments du groupe IV

De manière générale, les propriétés des éléments $4d$ et $5d$ sont semblables mais diffèrent de celles de l'élément $3d$. A titre de comparaison, le zirconium et hafnium ont des rayons atomiques et covalents semblables de par la contraction de leurs électrons f . Ils sont cependant plus volumineux que le titane. Aux degrés d'oxydation +2 et +4, les éléments du groupe IV ont une chimie comparable. Par contre, le titane pouvant atteindre également le degré d'oxydation +3 possède un plus large champ d'application.

2. Les espèces chimiques du zirconium

Le degré d'oxydation le plus commun des complexes de zirconium est +4, comme sa configuration électronique le suggère. Il y a cependant un nombre significatif de complexes de zirconium(II), $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{CO})_2$ et $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{PMe}_3)_2$. Les complexes alcène- et alcyne- ZrCp_2 sont considérés comme des complexes de zirconium(II), mais ils peuvent être perçus comme des zirconacyclopropanes, et zirconacyclopropènes respectivement, dans lesquels le zirconium est formellement au degré d'oxydation +4 (Équation A-1).



Équation A-1. Complexes alcène et alcyne- ZrCp_2 et un exemple de complexe $\text{Cp}_2\text{Zr}^{\text{III}}$.

Introduction

Très peu de complexes de zirconium(III) et de zirconium(I) sont connus.³ Le dimère de Cp_2ZrCl est un exemple d'espèce de zirconium(III). Ces types de complexes sont très intéressants du point de vue structural mais ont montrés très peu d'applications en synthèse. En revanche, de nombreux types de complexes de zirconium(II) et de zirconium(IV) ont été décrits dans la littérature, dont la majorité est de type zirconocène.

2.1 Historique

Les dérivés du zirconocène sont obtenus essentiellement à partir du Cp_2ZrCl_2 , ils ont été décrits pour la première fois par Wilkinson en 1954.⁴ Les premières implications des zirconocènes et autres dérivés du zirconium en synthèse étaient surtout représentées par leur utilisation en tant que catalyseurs dans des réactions de Friedel et Crafts et dans les polymérisations de type Ziegler-Natta.

C'est avec la découverte de l'hydrure de chlorozirconocène que les applications des organozirconocènes en synthèse organique se sont développées. La première réaction d'hydrozirconation fut décrite en 1970 par Wailes et Weigold.⁵ Puis, elle fut très amplement étendue par Schwartz dans la moitié des années 1970, c'est pourquoi cet hydrure est communément appelé réactif de Schwartz.⁶ Il permet d'accéder, par hydrozirconation d'alcènes et d'alcyne aux chlorures d'alkyl- et d'alcénylzirconocène.

C'est avec le développement de réactions utilisant une coopération bimétallique que la chimie du zirconium a connu un nouvel essor et a permis d'étendre cette chimie à la formation de liaisons C-C. Parmi ces réactions nous pouvons citer:

- ✓ les réactions de couplage croisé des chlorures d'alcénylzirconocènes catalysées par le Ni et le Pd,⁷
- ✓ la réaction de carboalumination d'alcynes catalysée par le zirconium qui fut développée en 1978 par Negishi,⁸

³ Dictionary of Organometallic Compounds, 2nd Ed., Chapman and Hall, London, **1995**.

⁴ Wilkinson, G.; Birmingham, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4281.

⁵ Wailes, P. C.; Weigold, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 405 et Wailes, P. C.; Weigold, A. P.; Bell, J. J. *Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 373.

⁶ (a) Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115; (b) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679; (c) Bertelo, C. A.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 262; (d) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.

⁷ (a) Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168; (b) Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027; (c) Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254.

⁸ Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252.

✓ puis, nous pouvons citer les additions d'organozirconocènes sur des systèmes α,β -insaturés sous catalyse au Cu⁹ et l'acylation¹⁰ catalysée par le Cu, le Ni, l'Al, etc.

Enfin, c'est avec l'essor de la chimie du « Cp₂Zr » dans les années 1980 que Negishi,¹¹ Takahashi,¹² Buchwald,¹³ et d'autres ont fortement contribué à l'extension de la chimie des organozirconocènes.

2.2 Le dichlorure de zirconocène

Le dichlorure de zirconocène, Cp₂ZrCl₂, et ses dérivés sont représentés par la formule générale Cp₂ZrXY. Ce sont des complexes de zirconium d^0 à 16 électrons avec une coordination supplémentaire possible dans une orbitale vide de leur couche de valence. Le Cp₂ZrCl₂ adopte une structure pseudo tétraédrique où les liaisons Cp-Zr et Cl-Zr ont la même longueur. L'angle de liaison Cl-Zr-Cl est plus aigu que l'angle de liaison Cp-Zr-Cp ceci étant dû à un effet Thorpe-Ingold. Les sites de coordination possibles s'inscrivent dans le plan Cl-Zr-Cl avec trois possibilités : une frontale et deux latérales (Figure A-2).

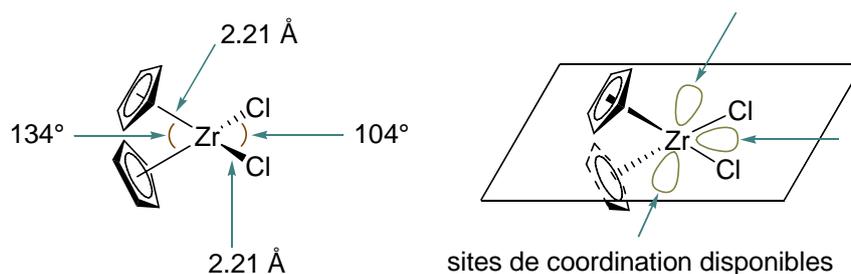


Figure A-2. Quelques paramètres structuraux et les sites de coordination disponibles du Cp₂ZrCl₂.

Ces complexes sont fondamentalement des acides de Lewis, mais en pratique très faibles. La présence d'orbitales vacantes de valence leur permet d'interagir avec des doublets électroniques, comme une paire non liante (électrons-n), des électrons- π ou encore des

⁹ Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1303.

¹⁰ Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521.

¹¹ (a) Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568; (b) Negishi, E. *Chem. Scripta.* **1989**, *29*, 457.

¹² (a) Takahashi, T.; Murakami, M.; Kunishige, M.; Saburi, M.; Uchida, Y.; Kozawa, K.; Uchida, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1989**, 761; (b) Takahashi, T.; Tamura, M.; Saburi, M.; Uchida, Y.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 852.

¹³ (a) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7411; (b) Buchwald, S. L.; Fang, Q. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2793.

électrons- σ . Ces diverses interactions peuvent être intermoléculaires ou intramoléculaires (Figure A-3).

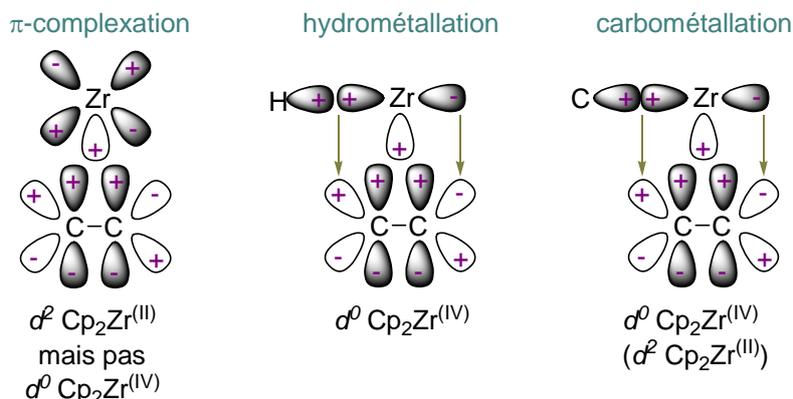


Figure A-3. Interactions des orbitales frontières lors d'une π -complexation, hydroméallation et carboméallation.

3. Synthèse et applications des dérivés organiques de Cp_2Zr

Dans ce chapitre, notre attention sera centrée sur la conversion des dérivés de zirconocène et à leurs applications en synthèse organique.

3.1 Hydrozirconation

La réaction d'hydrozirconation constitue la réaction la plus développée de la chimie des zirconocènes. Elle convertit les alcènes et alcynes en dérivés alkyl- et alcénylzirconocène respectivement, elle fut décrite pour la première fois en 1970 par Wailes et Weigold.⁶ Elle constitue la première, et l'une des plus utilisées, des méthodes de création de liaison C-Zr, elle est fréquemment mise en œuvre en synthèse pour sa grande efficacité et son excellente régiosélectivité.

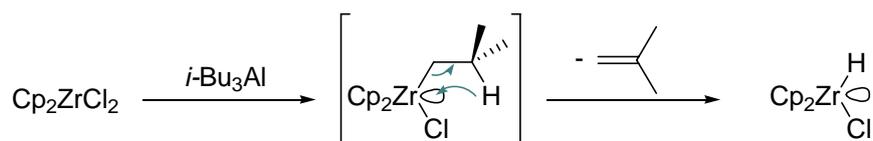
3.1.1 Le réactif de Schwartz

Le $\text{H}(\text{Cl})\text{ZrCp}_2$, plus communément appelé réactif de Schwartz est l'hydruure de zirconium le plus couramment utilisé. Celui-ci est aisément obtenu par le traitement du Cp_2ZrCl_2 avec divers hydruures d'aluminium comme LiAlH_4 , $\text{LiAlH}(\text{O}-i\text{Bu})_3$ ⁵ et $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ¹⁰. La faible solubilité de $\text{H}(\text{Cl})\text{ZrCp}_2$ dans de nombreux solvants organiques permet d'obtenir celui-ci par simple filtration sous atmosphère inerte. Un produit

Introduction

secondaire non réactif, le H_2ZrCp_2 , est converti en $\text{H}(\text{Cl})\text{ZrCp}_2$ par simple lavage au CH_2Cl_2 ¹⁴.

Dans certains cas, la génération *in situ* du $\text{H}(\text{Cl})\text{ZrCp}_2$ est possible par traitement du Cp_2ZrCl_2 avec LiAlH_4 , $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ¹⁵, LiBEt_3H ¹⁵ et $t\text{-BuMgCl}$ ⁴¹. Les alcènes monosubstitués et certains alcynes, peuvent subir une hydroalumination avec $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ en présence d'une quantité catalytique de Cp_2ZrCl_2 , représentant une alternative intéressante à l'hydrozirconation (Équation A-2).¹⁶

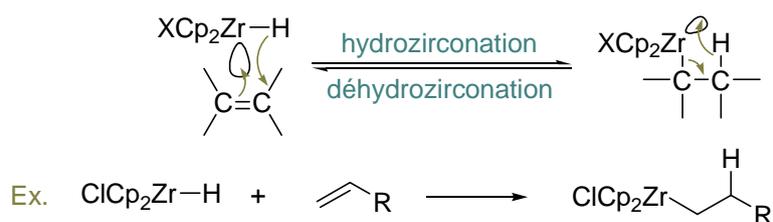


Équation A-2. Obtention du HZrCp_2 par une séquence transmétallation-déhydrométallation.

Encore très récemment, Negishi a développé une nouvelle méthode de génération *in situ* d'un équivalent du $\text{H}(\text{Cl})\text{ZrCp}_2$ à partir de Cp_2ZrCl_2 par traitement au $\text{HAl}(i\text{-Bu})_2$ (DIBAL-H) dans le THF.¹⁷

3.1.2 Équation fondamentale

La réaction d'hydrozirconation est un processus réversible, cette particularité est mise en évidence par des phénomènes de régioisomérisation. Cette réaction procède selon un processus de *syn* addition-1,2 à régiosélectivité anti-Markovnikov (Équation A-3).



Équation A-3. Hydrozirconation et déhydrozirconation.

Par analogie, les réactions impliquant des alcynes, mais plus largement des systèmes insaturés $\text{C}=\text{Y}$ et $\text{C}\equiv\text{Y}$ à hétéroatomes peuvent être engagés dans ce type de processus et ont largement été développées ($\text{Y} = \text{O}, \text{N}, \text{S}$).

¹⁴ Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895.

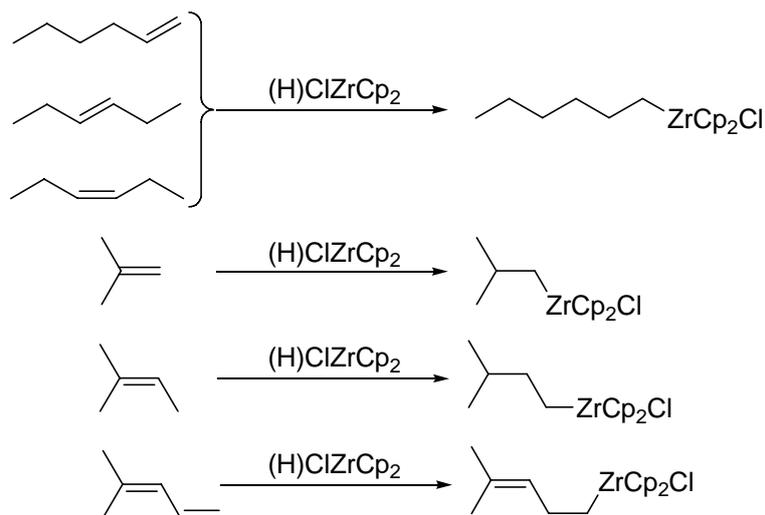
¹⁵ Negishi, E.; Miller, J. A.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3407.

¹⁶ Negishi, E.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1501.

¹⁷ Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3675-3678.

3.1.3 Aspects synthétiques

Les réactions d'hydrozirconation sont possibles sur divers types d'alcènes. Des mécanismes de régioisomérisation utilisant successivement une hydrozirconation suivie d'une déhydrozirconation, permettent une migration du zirconium le long d'une chaîne alkyle (Équation 3). Ce phénomène est mis en évidence lors de réaction avec un alcène disubstitué à chaîne alkyle, qu'il soit de configuration (*Z*) ou (*E*) (Équation A-4).



Équation A-4. Hydrozirconation d'alcènes.

L'hydrozirconation d'alcènes disubstitués est possible et conduit très majoritairement au produit d'hydrozirconation le moins encombré. L'efficacité de l'hydrozirconation diminue dans l'ordre suivant : alcyne vrai, alcène terminal monosubstitué, alcyne interne, alcène 1,2-disubstitué, alcène terminal 2,2-disubstitué, polyène conjugué et alcène trisubstitué. Pour les alcènes cycliques, l'efficacité de l'hydrozirconation est fortement dépendante de la taille du cycle. L'hydrozirconation des oléfines tétrasubstituées et trisubstituées cycliques demeure le plus souvent impossible (Figure A-4).

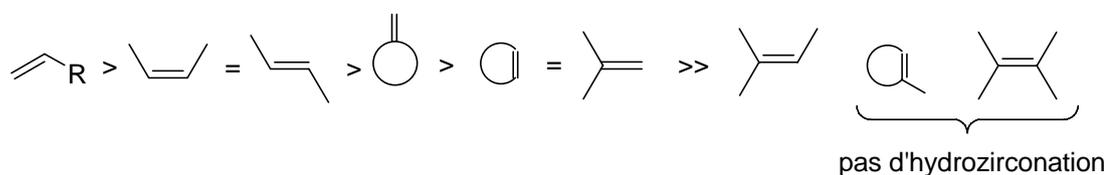
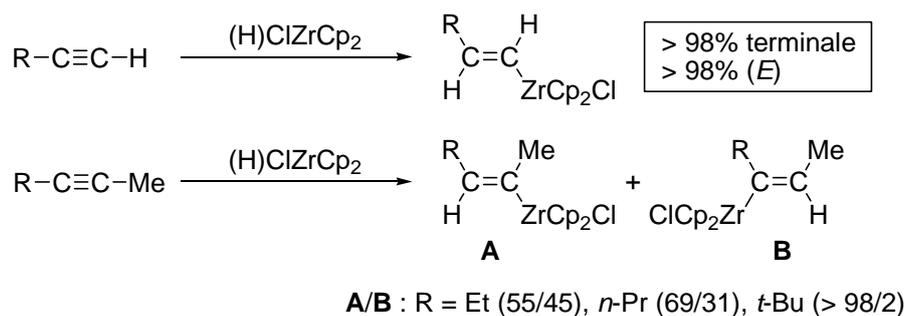


Figure A-4. Processus d'hydrozirconation en fonction du degré de substitution des alcènes.

De la même façon, l'hydrozirconation des alcynes implique une *syn* addition selon un mécanisme concerté à quatre centres à sélectivité anti-Markovnikov, plaçant le zirconium du côté du carbone le moins substitué (Équation A-5).

Introduction



Équation A-5. Hydrozirconation d'alcynes.

3.1.4 Applications en synthèse des processus d'hydrozirconation

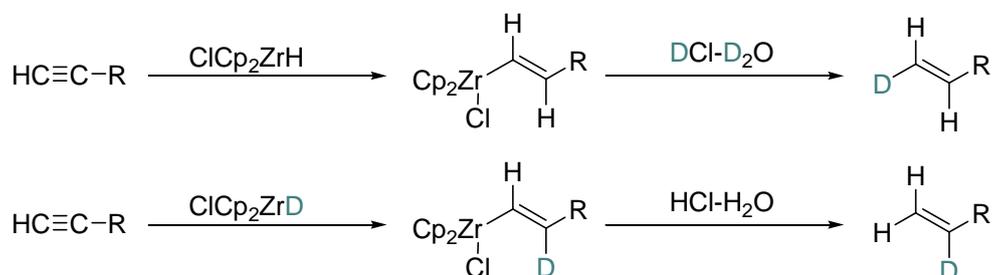
Comme nous l'avons vu précédemment, la formation de liaison Zr-C à partir de systèmes insaturés à l'aide du réactif de Schwartz, ou de l'un de ces équivalents est une chose aisée. Les alkyl- et alcényl-zirconocènes obtenus par hydrozirconation, sont des intermédiaires très intéressants en synthèse, et sont abondamment utilisés lors de création de liaison C-H, C-X (halogène) et dans une moindre mesure pour la création de liaison C-C.

3.1.4.1 Formation de liaisons C-H et C-hétéroatome

La rupture de la liaison Zr-C par réaction avec un électrophile comme H ou D est bien connue tout comme les réactions d'halogénéation ou encore les réactions d'oxydation.

3.1.4.1.1 Protonolyse et deutérolyse

La rupture de la liaison Zr-C est aisément effectuée par hydrolyse ou à l'aide d'un acide dilué (cependant la liaison Zr-Cp résiste à ces conditions douces de protonolyse). L'utilisation de D₂O ou de DCl / D₂O permet la substitution du zirconium par un atome de D et reste une méthode de choix pour confirmer la présence d'une liaison Zr-C (la substitution Zr-C_{sp2} D-C_{sp2} est connue pour procéder avec rétention de configuration¹⁸) (Équation A-6).

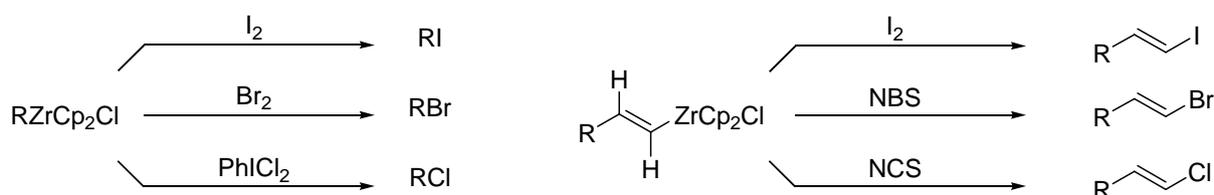


Équation A-6. Synthèse de dérivés vinyliques deutérés par hydrozirconation-deutérolyse.

¹⁸ Labinger, J. A.; Hart, D. W.; Seibert, W. E. III; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3851.

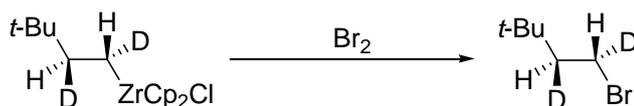
3.1.4.1.2 Halogénéolyse

La rupture des liaisons Zr-alkyl est effectuée par I₂, Br₂ et PhICl₂ et donne les iodures, bromures et chlorures d'alkyles correspondants.⁶ Le NBS et le NCS sont préférés pour effectuer la bromolyse et la chlorolyse des alcénylzirconocènes, l'utilisation des dihalogènes étant peu compatible avec des insaturations (Équation A-7).



Équation A-7. Synthèse d'halogénure d'alkyle et d'alcényle par halogénéolyse.

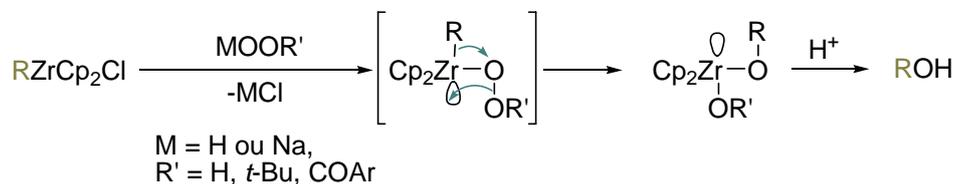
Du point de vue stéréochimique, l'iodolyse et la bromolyse des liaisons Zr-C_{sp2} et Zr-C_{sp3} sont connues pour s'effectuer avec rétention de configuration (Équation A-8).



Équation A-8. Rétention de configuration lors des processus d'halogénéolyse.

3.1.4.1.3 Oxydation

Les alkylzirconocènes peuvent être convertis en alcools par traitement avec H₂O₂ / NaOH, *t*-BuOOH, ou à l'aide d'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA).¹⁹ Ces réactions semblent se dérouler selon un processus d'insertion migratoire apparenté à celui observé avec des organoboranes (Équation A-9).



Équation A-9. Synthèse d'alcools à partir d'alkylzirconocène.

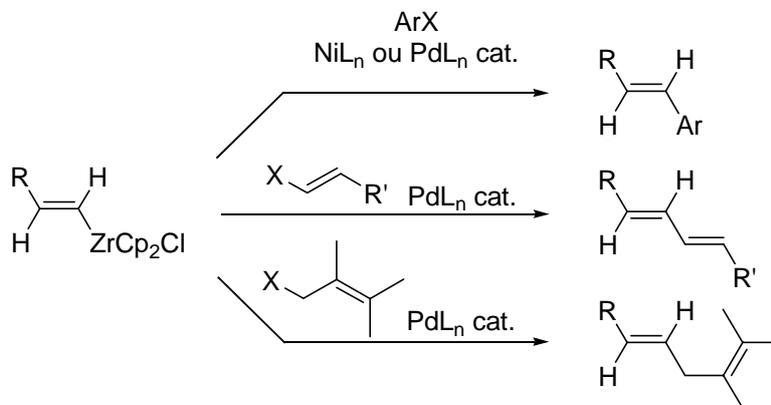
¹⁹ Blackburn, T. F.; Labinger, J. A.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3041.

3.1.4.2 Formation de liaisons carbone-carbone par transmétallation

Seules les réactions de carbozirconation, d'élimination réductrice, d'acylation et d'insertion migratoire peuvent permettre la formation directe de liaisons C-C à partir d'un dérivé zirconocène. Mais l'élimination réductrice des diorganozirconocènes d^0 n'a jamais été mise en évidence, et l'utilisation de la carbozirconation associée à une insertion migratoire n'est pas une chose aisée. C'est pourquoi, l'utilisation de la transmétallation s'est révélée beaucoup plus réaliste dans cette perspective.

3.1.4.3 Couplage croisé

Les organozirconocènes, comme $RZrCp_2Cl$, ne réagissent pas directement avec les dérivés halogénés et autres électrophiles à la manière des lithiens et des réactifs de Grignard. Seules les réactions impliquant les organozirconocènes avec les halogénures d'acyle font exception. Leur utilisation dans les réactions de couplage croisé débute dans les années 1970 avec le couplage croisé catalysé par le Pd^{7a} puis par le Ni. La catalyse au Ni^{20} s'est montrée très efficace dans de nombreux cas, mais la catalyse au Pd^{21} est plus largement applicable (Équation A-10).



Équation A-10. Couplages croisés d'alcénylzirconocènes catalysés par le Pd ou le Ni.

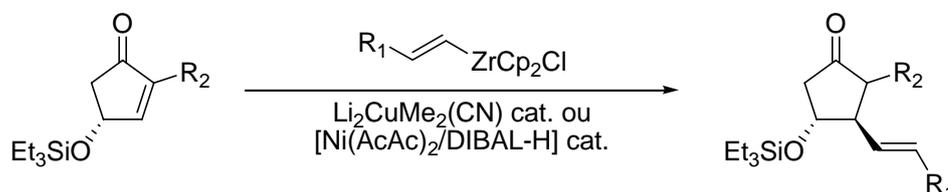
3.1.4.4 Addition sur des systèmes α,β -insaturés

Sans additif, les organozirconocènes ne montrent pas de réactivité face aux dérivés carbonylés α,β -insaturés. En revanche, en présence de $CuOTf$ le produit d'addition-1,4 est

²⁰ Matsushita, H.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2882.

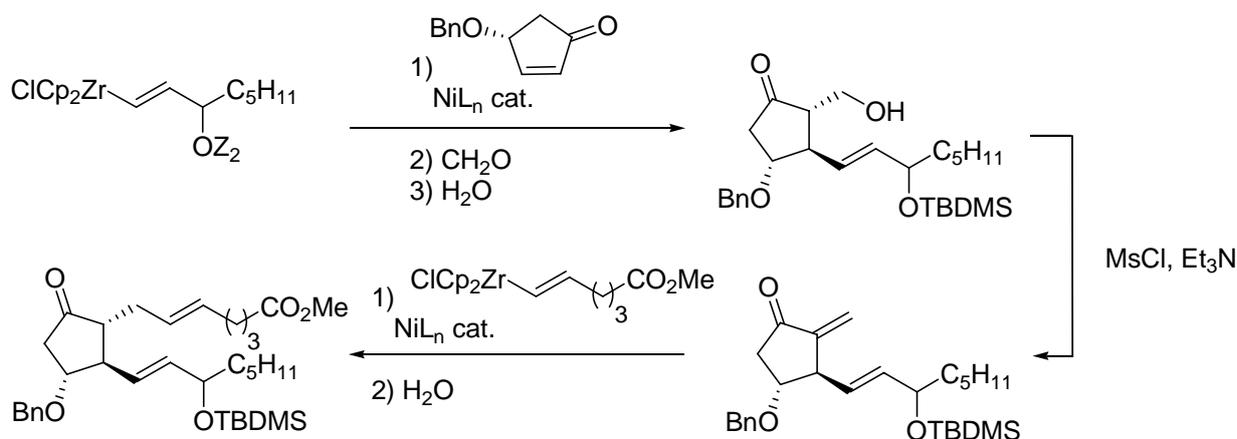
²¹ Negishi, E.; Takahashi, T.; Baba, S.; Van Horn, D. E.; Okukado, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1393.

aisément obtenu.²² La première version de cette réaction utilisait une quantité équimolaire en cuivre. Par la suite, une version catalytique a été développée²³. De même, l'addition conjuguée des $R(Cl)ZrCp_2$ catalysée par le nickel se révèle également efficace (Équation A-11).²⁴



Équation A-11. Addition conjuguée d'organozirconocène catalysée par le Cu et par le Ni.

Dans ce procédé, l'espèce active est générée *in situ* à partir de sels de Ni et de DIBAL-H.²⁵ De nombreuses applications en synthèse ont ainsi été réalisées. A titre d'exemple, nous pouvons citer la synthèse énantiosélective de prostaglandine où deux additions conjuguées d'organozirconocènes constituent les étapes clés de la synthèse (Équation A-12).



Équation A-12. Additions conjuguées d'alcénylzirconocènes, application à la synthèse de prostaglandine.

3.1.4.5 Réaction d'acylation avec des chlorures d'acyles

La réaction des organozirconocènes avec des halogénures d'acyle est efficace mais pas générale. Ainsi, les alkylzirconocènes réagissent avec le chlorure d'acétyle pour former la cétone correspondante. Cependant, les alcénylzirconocènes réagissent difficilement pour

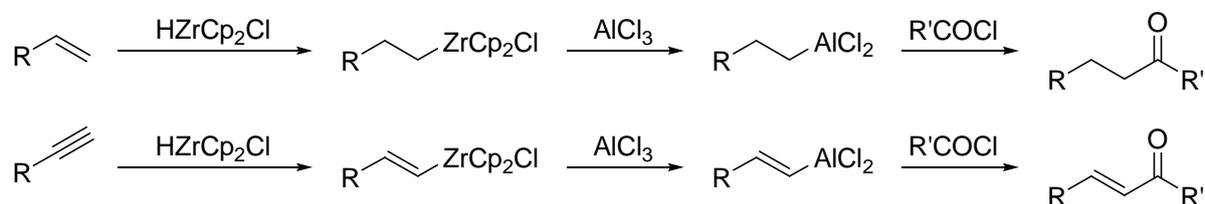
²² Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1303.

²³ Lipshutz, B. H.; Keil, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7919.

²⁴ Loots, M. J.; Schwartz, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8045.

²⁵ Schwartz, J.; Loots, M.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333.

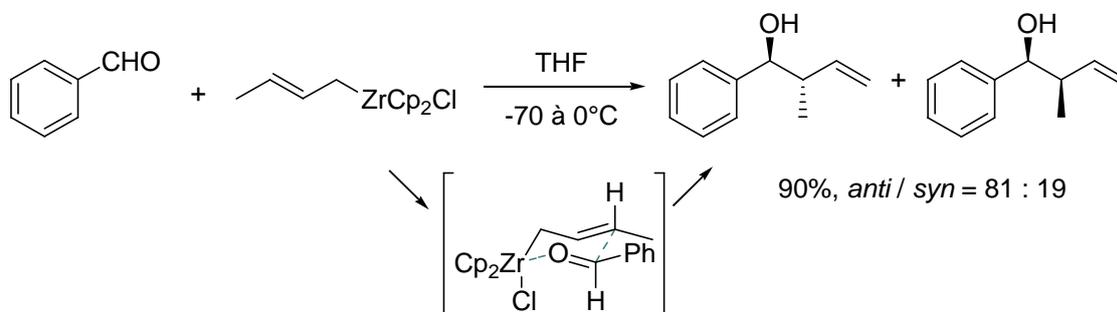
donner des cétones.²⁶ Par contre, les organozirconocènes sont aisément convertis, par transmétallation avec AlCl_3 , en organoalanes lesquels réagissent aisément avec les chlorures d'acyles pour former respectivement, des cétones et des cétones α,β -insaturées (Équation A-13).



Équation A-13. Synthèse de cétones par hydrozirconation-transmétallation-acylation.

3.1.4.6 Réactions d'addition sur les carbonyles

Hormis quelques dérivés du zirconium tel le $\text{MeZr}(\text{OBU})_3$, les organozirconocènes ne réagissent pas directement avec les aldéhydes et les cétones, dû à leur faible nucléophilie. En revanche, les allylzirconocènes sont réactifs face aux aldéhydes selon un état de transition à six chaînons de type Zimmerman-Traxler, celui-ci explique la sélectivité *anti* lors de leur implication dans la synthèse d'alcools homoallyliques (Équation A-14).²⁷



Équation A-14. Addition d'allylzirconocène sur des aldéhydes.

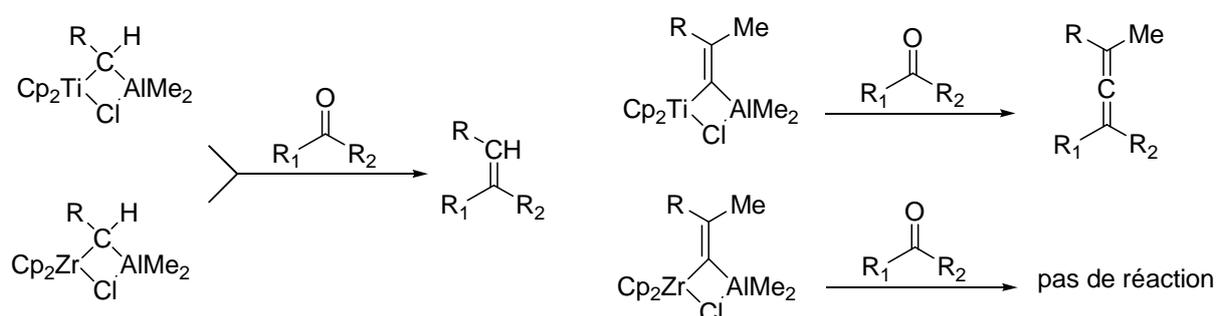
Il existe cependant une autre classe d'organozirconocènes réagissant avec les cétones, ce sont les 1,1-dimétalloalcènes qui contiennent un atome de zirconium et un atome d'aluminium.²⁸ Comme leurs analogues en série titane (réactif de Tebbe), ceux-ci réagissent avec les composés carbonylés pour former des alcènes. A contrario, les 1,1-dimétalloalcènes

²⁶ Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521.

²⁷ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2895.

²⁸ (a) Hartner, F. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4979; (b) Hartner, F. W.; Schwartz, J.; Clift, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 640; (c) Hartner, F. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8300.

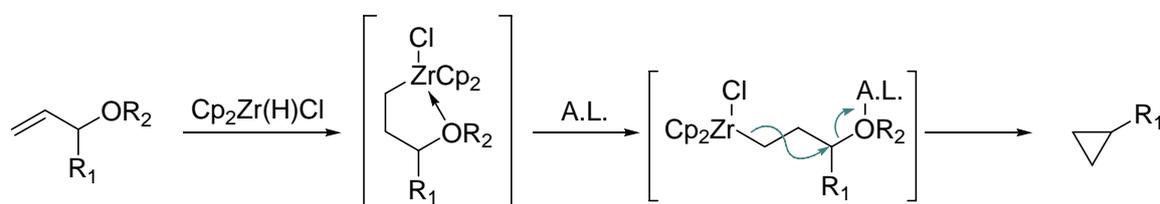
contenant un atome de zirconium ne montrent aucune réactivité avec les composés carbonylés (Équation A-15).



Équation A-15. Réaction d' α -titana- ou α -zirconaorganoalanes avec les composés carbonylés.

3.1.4.7 Activation d'un centre électrophile par un acide de Lewis

Les dérivés zirconocènes souffrent d'une faible réactivité vis-à-vis de nombreux électrophiles et dans ce cas une transmétallation est souvent nécessaire avant l'étape de fonctionnalisation. Selon une approche différente, notre laboratoire a développé une méthode d'activation d'un site électrophile porté par un organozirconocène utilisant un acide de Lewis. Cet intermédiaire subit alors une réaction de cyclisation intramoléculaire qui a été appliquée avec succès à la synthèse de cyclopropane.²⁹ (Équation A-16).



Équation A-16. Accès aux cyclopropanes via la chimie du zirconium.

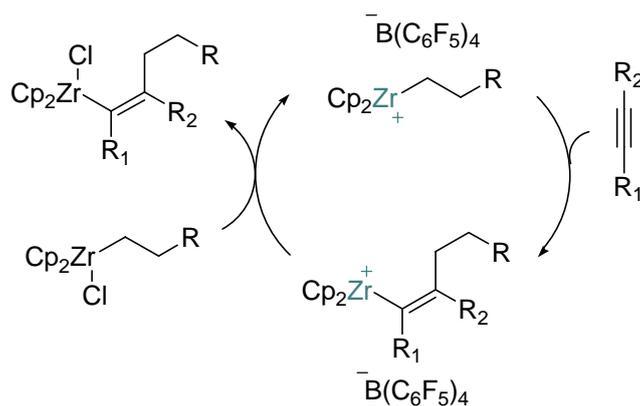
3.1.4.8 Réactions utilisant des complexes cationiques, RZr^+Cp_2

Suzuki et son équipe ont décrit en 1999 l'alkylation d'alcynes disubstitués en présence d'un sel de bore comme activateur de la réaction. La réaction est initiée par une quantité catalytique de $[(Ph)_3C]^+[(C_6F_5)_4B]^-$ qui permet la génération d'un organozirconocène cationique réagissant avec l'alkyne (Équation A-17).³⁰

²⁹ Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1308-1309.

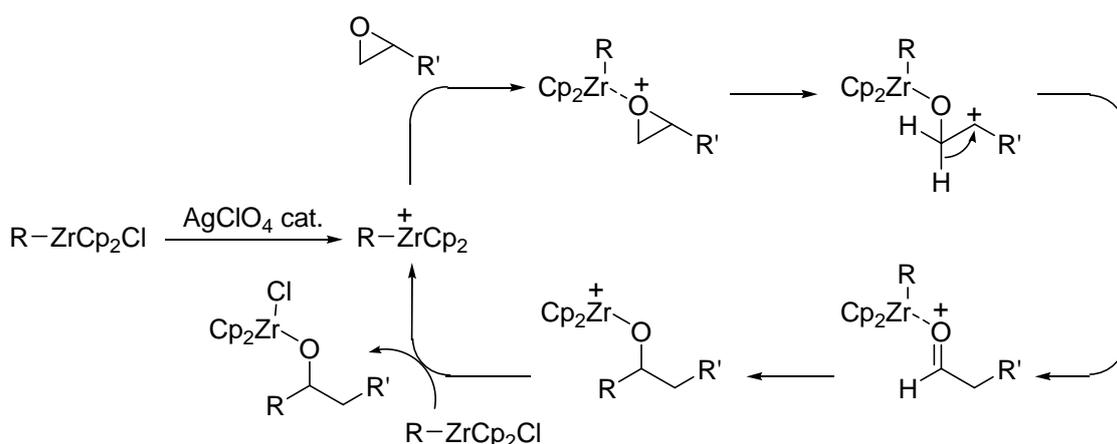
³⁰ (a) Yamanoi, S.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2793. (b) Yamanoi, S.; Seki, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 143.

Introduction



Équation A-17. Addition d'alkylzirconocène sur des alcynes catalysée par $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$.

Un autre exemple d'activation de ce type utilise des sels d'Ag pour former une espèce de zirconium cationique. Ainsi, une catalyse utilisant AgClO_4 a été développée lors de réactions d'alkylzirconocènes avec des époxydes.³¹ Il a été démontré que cette réaction passait tout d'abord par une isomérisation de l'époxyde en aldéhyde puis le fragment alkyl est transféré sur le carbonyle nouvellement formé (Équation A-18).



Équation A-18. Réaction des organozirconocènes avec les époxydes.

3.1.4.9 Carbonylation et autres insertions migratoires

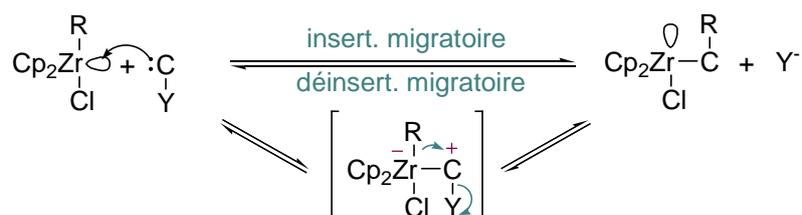
Les réactions d'insertions migratoires sont fréquentes dans la chimie du zirconium, le premier exemple date de 1974 avec la mise en évidence par Wailes que le Cp_2ZrMe_2 en présence de CO forme $\text{Cp}_2\text{ZrMe}(\text{COMe})$. Puis, c'est surtout Schwartz qui développa la réaction de carbonylation des organozirconocènes dans les années 1970.¹⁸ Puis, dans les

³¹ Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1993**, 53, 825.

années 1990 Whitby développa un grand nombre de méthodologies impliquant les réactions d'insertion de carbénoïdes.³²

3.1.4.9.1 Équation fondamentale

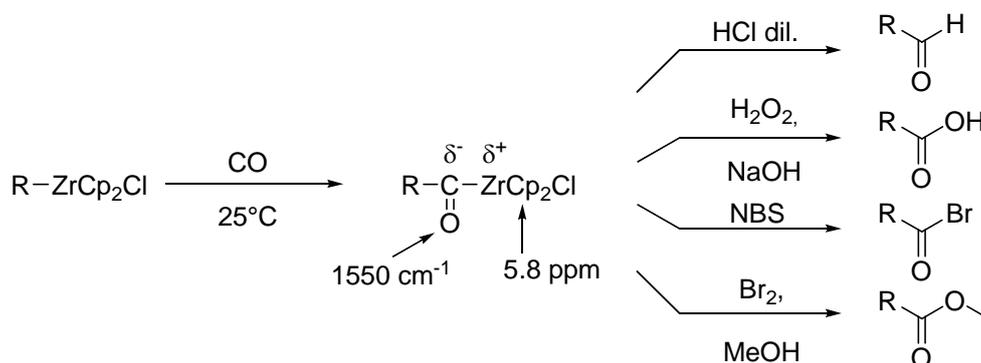
Seuls des processus intramoléculaires ont été décrits, et sont nécessairement précédés d'une étape de complexation. Des espèces de type C=Y et C≡Y à hétéroatomes peuvent réagir de la même façon (Y = O, N, S) (Équation A-19).



Équation A-19. Insertion migratoire et désinsertion migratoire.

3.1.4.9.2 Aspects synthétiques

La carbonylation s'effectue par bullage de CO dans une solution d'organozirconocène à température ambiante. La structure du complexe isolé a été confirmée par spectroscopie ; une bande CO à 1550 cm⁻¹ et les protons des Cp déblindés à 5,8 ppm. Les acylzirconocènes se comportent comme des équivalents synthétiques non masqués d'un anion acyle, ceci est démontré par la formation d'aldéhyde après hydrolyse du complexe (Équation A-20). Ce comportement est particulier car les acylmétaux dérivés du Pd et d'autres métaux de transition tardifs s'hydrolysent en acide carboxylique.

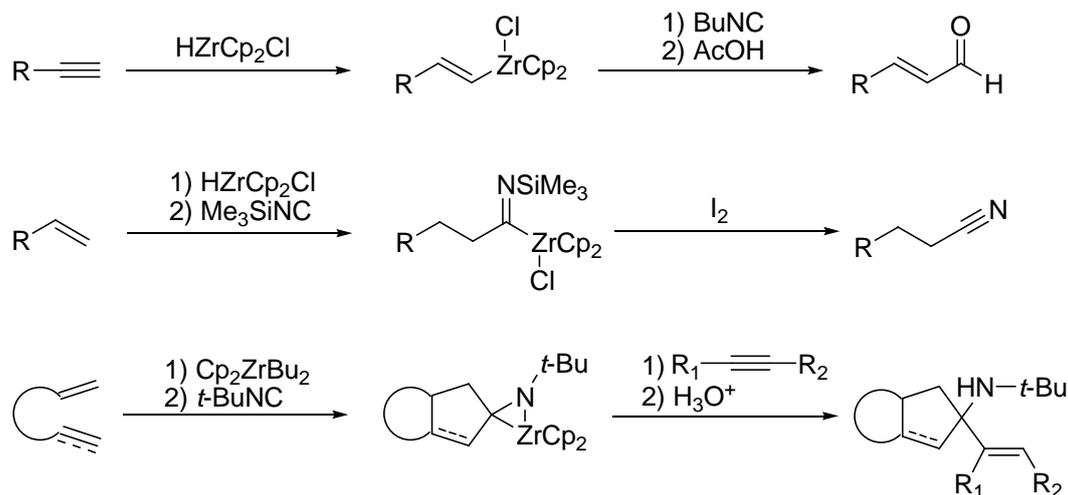


Équation A-20. Formation d'acylzirconocène par carbonylation et leur conversion en aldéhyde, acide et dérivés.

³² Whitby, R. J. Elaboration of organozirconium species by insertion of carbenoids. Editeur: Marek, Ilan. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* **2002**, 86-109. Publisher: Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

Introduction

La réaction de carbonylation constitue une méthode de synthèse aisée de cétones ou d'alcools³³. De même, les insertions migratoires d'isonitrile et d'acétylénure sont bien connues. Les isonitriles constituent une alternative intéressante à l'utilisation du CO,³⁴ et présentent un potentiel synthétique plus important avec les réactions de cyanation des alcènes avec une activation par I₂³⁵ et les expansions de zirconacycle (Équation A-21).³⁶



Équation A-21. Réaction des organozirconocènes avec les isonitriles pour donner des aldéhydes et des nitriles.

3.1.4.9.3 Réaction d'insertion de carbénoïdes

Décrite pour la première fois en 1989 par Negishi³⁷, cette réaction fut grandement développée par Whitby.³² Elle s'appuie sur la réaction d' α -halogéno-organolithiens sur un organozirconocène. Dans un premier temps, il y a formation de l'espèce « ate » **A**. Puis, celle-ci subit un réarrangement intramoléculaire avec migration du substituant R_1 et départ de l'halogène en α pour former le nouveau organozirconocène **B** (Équation A-22).

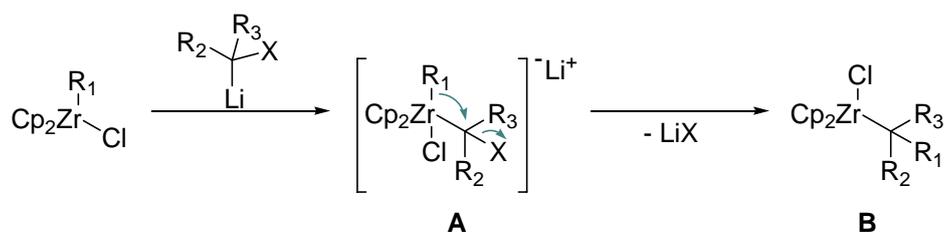
³³ Swanson, D. R.; Rousset, C. J.; Negishi, E.; Takahashi, T.; Seki, T.; Saburi, M.; Uchida, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3521.

³⁴ Negishi, E.; Swanson, D. R.; Miller, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1631.

³⁵ Buchwald, S. L.; La Maire, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 295.

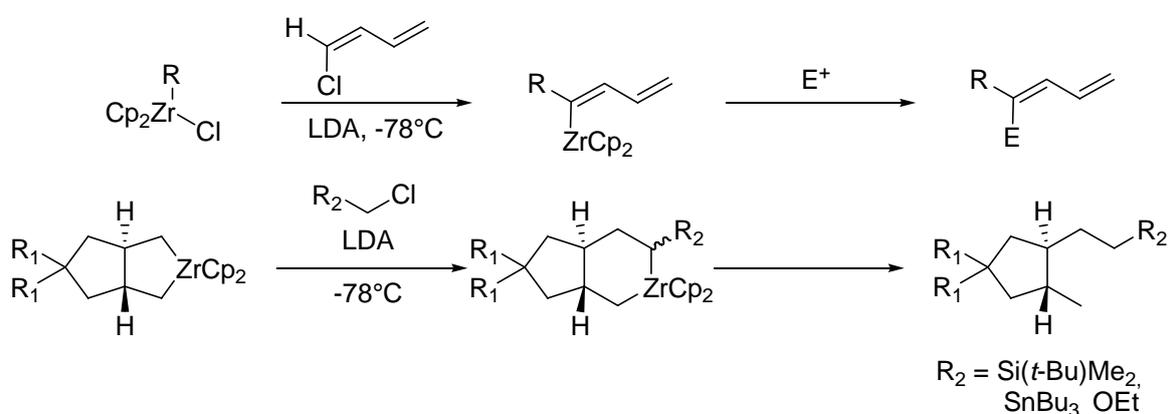
³⁶ (a) Davis, J. M.; Whitby, R. J.; Jaxa-Chamiec, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5655–5658; (b) Davis, J. M.; Whitby, R. J.; Jaxa-Chamiec, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1445–1448; (c) Davis, J. M.; Whitby, R. J.; Jaxa-Chamiec, A. *Synlett* **1994**, 110–112; (d) Probert, G. D.; Whitby, R. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4113–4116.

³⁷ Negishi, E.; Akiyoshi, K.; O'Connor, B.; Takagi, K.; Wu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3089–3091.



Équation A-22. Insertion migratoire d' α -halogéno-organolithiens.

Cette réaction d'insertion migratoire a été largement appliquée à la synthèse d'alcènes diversément substitués,³⁸ et plus récemment aux expansions de zirconacycles (Équation A-23).³⁹



Équation A-23. Applications en synthèse des carbénoïdes.

3.2 Synthèse de complexes zirconocènes par transmétallation

La transmétallation représente la plus commune des méthodes de préparation de dérivés du Cp_2Zr . De par la faible électronégativité du zirconium ($\text{EN} = 1.2\text{-}1.4$), les processus de transmétallation sont favorisés seulement avec des dérivés organométalliques contenant des métaux fortement électropositifs comme le Li ($\text{EN} = 1.0$) et le Mg ($\text{EN} = 1.2$). Cependant, la transmétallation avec d'autres métaux comme le Zn, l'Al et le Ni est également possible lorsque l'espèce transmétallée est engagée dans un processus non réversible, déplaçant l'équilibre.

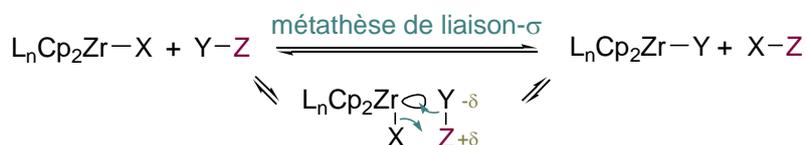
³⁸ Kasatkin, A.; Whitby, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7039-7049.

³⁹ Dixon, S.; Fillery, S. M.; Kasatkin, A.; Norton, N.; Thomas, E.; Whitby, R. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1401-1416.

Introduction

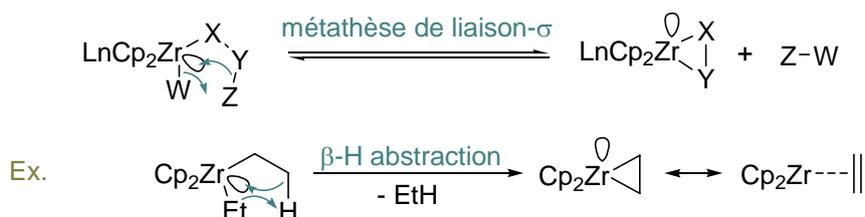
3.2.1 Équation fondamentale

Ces métathèses de liaisons σ sont fortement équilibrées, et l'on parle de transmétallation lorsque Y ou Z est un métal (Équation A-24).



Équation A-24. Métathèse de liaison σ intermoléculaire.

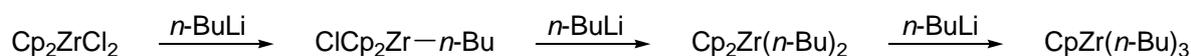
Ces processus sont d'autant plus favorisés dans des conditions intramoléculaires, la β -H abstraction en est l'exemple le plus courant et constitue l'un des mécanismes fondamentaux pour l'obtention des dérivés du $\text{Cp}_2\text{Zr}^{\text{II}}$ (Équation A-25).



Équation A-25. Métathèse de liaison σ intramoléculaire.

3.2.2 Aspects synthétiques

La double transmétallation du Cp_2ZrCl_2 par les organolithiens et organomagnésiens est aisée et complète. Cependant, les organolithiens peuvent dépasser cette dialkylation et aller jusqu'à la trialkylation, avec substitution d'un dérivé Cp (Équation A-26).⁴⁰

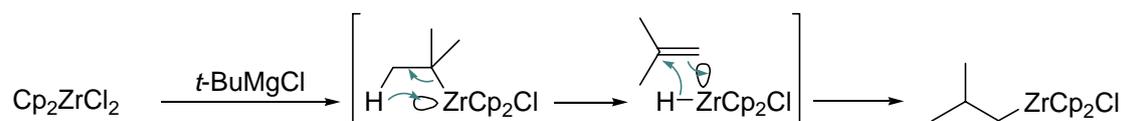


Équation A-26. Transmétallations du Cp_2ZrCl_2 par le $n\text{-BuLi}$.

Avec l'utilisation de réactifs de Grignard encombrés, l'obtention d'une monoalkylation est aisée. Par exemple, la synthèse d'*i*-BuZrCp₂Cl est obtenue avec des rendements de 94-95% en utilisant le *t*-BuMgCl. Le chlorure de tertbutylzirconocène subit une β -H abstraction suivie d'une hydrozirconation, favorisées thermodynamiquement par la

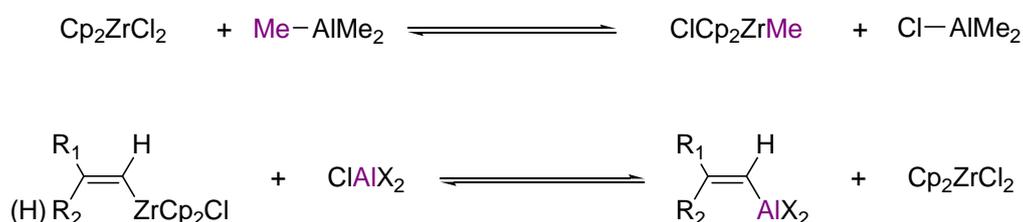
⁴⁰ Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 963.

formation d'un organozirconocène moins encombré, ce type de régioisomérisation est bien connu (Équation A-27).⁴¹



Équation A-27. Synthèse d'*i*-BuZrCp₂Cl par utilisation du *t*-BuMgCl.

Dans le cas de l'Al (EN = 1.5), c'est un processus réversible et seule la monoalkylation de Cp₂ZrCl₂ est obtenue.⁴² Cependant, en fonction des conditions de réaction et du type des ligands, un groupement carboné peut-être transféré aussi bien du zirconium à l'aluminium et inversement de l'aluminium au zirconium (Équation A-28).⁴³



Équation A-28. Quelques exemples de mono-transmétallation du Cp₂ZrCl₂.

3.2.3 Formation de liaisons carbone-métal par transmétallation

De manière générale, les organozirconocènes se caractérisent par une faible nucléophilie vis-à-vis de nombreux substrats organiques. Afin de palier à cette faible réactivité, des réactions impliquant une transmétallation à l'aide d'un autre métal ont été développées. Les premières études de Schwartz s'appuyaient sur les transmétallations de Cl(R)ZrCp₂ obtenu par hydrozirconation, avec des partenaires relativement moins électropositifs comme le Cu,⁸ le Hg⁴⁴, le B⁴⁵, l'Al⁴⁶ et le Sn⁴⁷ (Équation A-29).

⁴¹ Swanson, D. R.; Nguyen, T.; Noda, Y.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2590.

⁴² Negishi, E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985.

⁴³ Boardman, L. D.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3327.

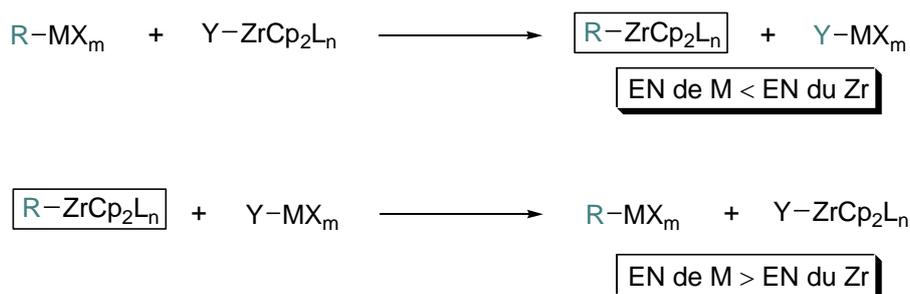
⁴⁴ Budnik, R. A.; Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *116*, C3.

⁴⁵ Cole, T. E.; Quintanilla, R.; Rodewald, R. *Organometallics* **1991**, *10*, 3777.

⁴⁶ Negishi, E.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1501.

⁴⁷ Fryzuk, M. D.; Bates, G. S.; Stone, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1537.

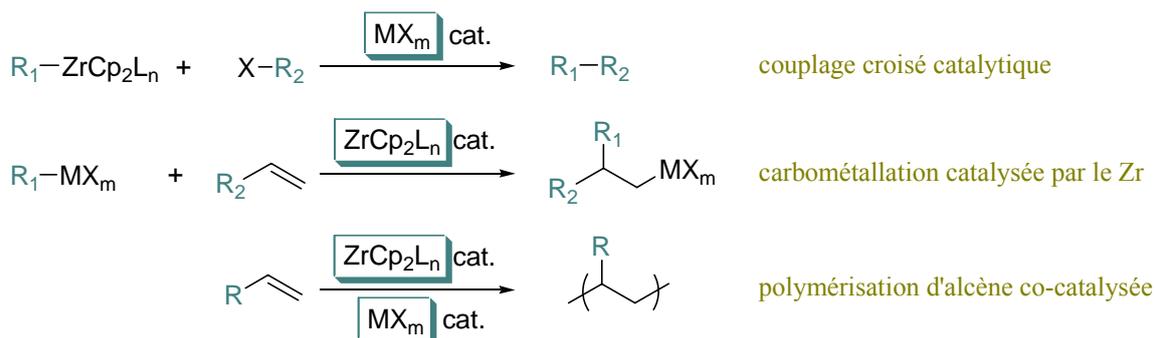
Introduction



Équation A-29. Transmétallation stœchiométrique impliquant le zirconium.

Plus intéressantes, les transmétallations catalytiques impliquant le Zirconium peuvent être classées en trois catégories selon la nature du catalyseur (Équation A-30) :

- ✓ Les couplages croisés, développés dans les années 70 avec le couplage croisé catalysé par le Ni^{7a} rapidement suivi par le couplage croisé de Negishi catalysé par le Pd⁴⁸, et par l'addition sur les systèmes α,β -insaturés catalysée par le Ni.^{9,49}
- ✓ Les carbométallations catalysées par le zirconium.
- ✓ Les polymérisations d'alcènes co-catalysées par le zirconium et l'Aluminium.



Équation A-30. Transmétallations catalysées impliquant le zirconium.

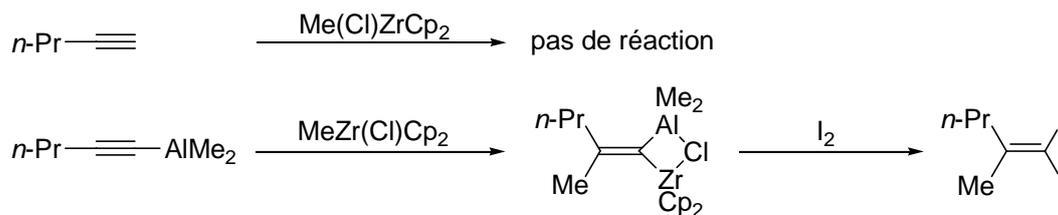
3.2.3.1 Carbozirconation stœchiométrique

Ces réactions mettent en jeu des organozirconocènes qui transfèrent leur substituant à une quantité équimolaire d'un dérivé métallique partenaire. Ces réactions sont connues pour nécessiter une activation préalable par polarisation ou par la formation d'un complexe « ate » (Équation A-31).

⁴⁸ Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027.

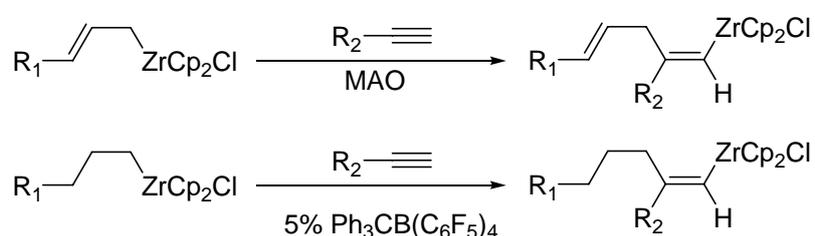
⁴⁹ Schwartz, J.; Loots, M. J.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1333.

Introduction



Équation A-31. Exemples de carbozirconations stœchiométriques.

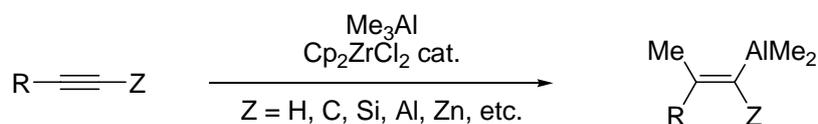
Lorsqu'elles impliquent des allylzirconocènes et des alcynes en présence de méthylaluminoxane (MAO),^{50,51} le produit de carbozirconation est obtenu avec une régiosélectivité similaire à la réaction d'allylalumination catalysée par le Zirconium,^{11a} ceci confirmant qu'un mécanisme similaire peut-être envisagé (Équation A-32).



Équation A-32. Carbozirconation d'alcyne catalysée par un acide de Lewis.

3.2.3.2 Carboalumination de systèmes insaturés catalysée par le zirconium

Cette réaction représente probablement le premier exemple de réaction catalysée par le zirconium, pouvant être appliquée à la synthèse de produits naturels.^{8,52} Elle se caractérise par de hauts rendements, une sélectivité essentiellement *syn*, une régiosélectivité de 95% lors de la méthylalumination des 1-alcynes. Cette réaction est compatible avec la présence d'halogène et de nombreuses fonctions telles les alcools et les amines (Équation A-33).



Équation A-33. Méthylalumination des alcynes catalysée par le zirconium.

Selon la littérature, il est établi que cette réaction possède plusieurs mécanismes qui dépendent de nombreux paramètres comme le groupement R de R₃Al, le nombre et la nature

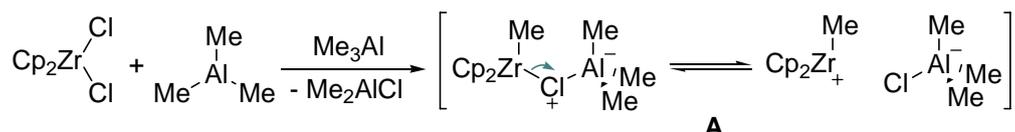
⁵⁰ Yamanoi, S.; Matsumoto, T.; Susuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9727.

⁵¹ Yamanoi, S.; Ohruï, K.; Seki, K.; Matsumoto, T.; Susuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8407.

⁵² Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6639.

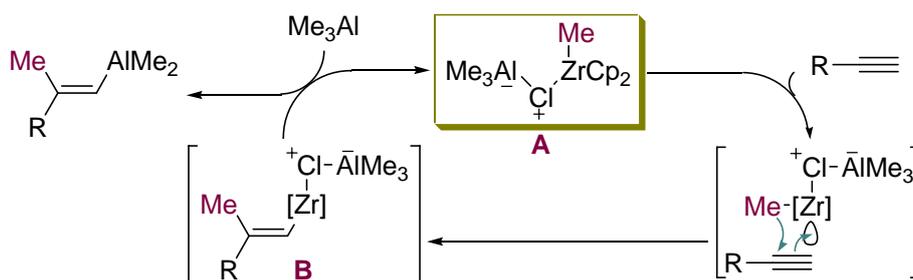
Introduction

des autres substituants portés par le zirconium, ainsi que le solvant utilisé. Ainsi, lors de la méthylaluminium avec Me_3Al et Cp_2ZrCl_2 un mécanisme d'addition directe, à quatre centres, semble être le plus plausible.⁵² La formation de l'espèce bimétallique active **A** est obtenue par réaction d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et deux équivalents de Me_3Al . Cette espèce peut-être vue sous deux représentations formelles, un complexe bimétallique à pont chlore ou bien sous la forme d'une paire d'ions où le zirconium est sous forme cationique (Équation A-34).



Équation A-34. Formation de l'espèce active A.

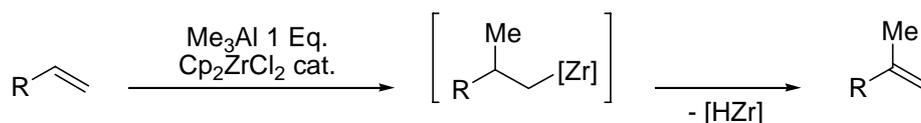
La carbozirconation procède ensuite selon un mécanisme d'addition-1,2 pour former l'organozirconocène **B**. Cet intermédiaire subit une nouvelle transmétallation avec un équivalent de Me_3Al conduisant au produit et régénérant en parallèle l'espèce active **A** (Équation A-35).



Équation A-35. Mécanisme de la méthylaluminium des alcynes catalysée par le zirconium.

3.2.3.3 Carboaluminium asymétrique des alcènes catalysée par le zirconium

Depuis la découverte de la réaction de carboaluminium des alcynes,⁸ de nombreuses tentatives d'extension en version asymétrique ont été effectuées sur les alcènes. Mais l'équilibre de cette réaction est fortement déplacé en faveur du produit de déhydrozirconation aboutissant à une désactivation du catalyseur (Équation A-36).⁵³

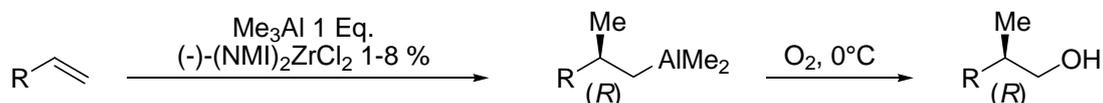


Équation A-36. Méthylaluminium d'alcène suivie de déhydrométallation.

⁵³ Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771.

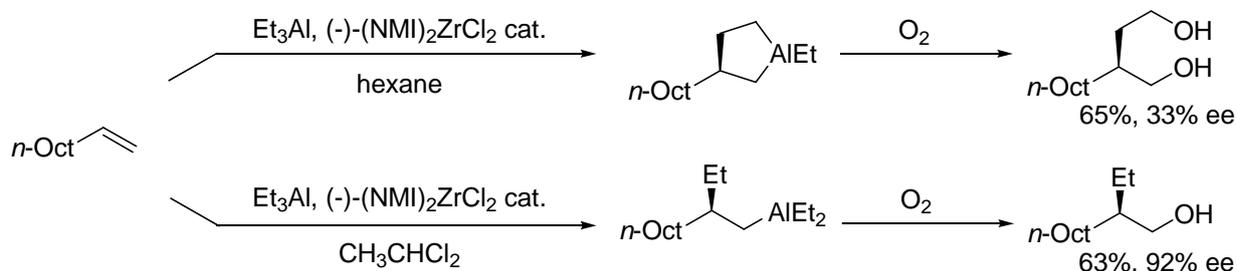
Introduction

Toutefois, c'est avec l'utilisation de catalyseurs chiraux fortement encombrés,⁵⁴ en particulier le dichlorure de (-)-bis(neomenthylindényle)-zirconocène ou le (-)-(NMI)₂ZrCl₂, que les produits de carboalumination désirés sont obtenus avec de bons rendements (70-80%) et ceci avec de bonnes énantiosélectivités (70-80% ee) (Équation A-37).⁵³



Équation A-37. Méthylalumination énantiosélective des alcènes catalysée par le zirconium.

La réaction équivalente avec Et₃Al et des alanes supérieurs met en jeu deux mécanismes en fonction de la polarité du solvant. Ainsi, dans un solvant apolaire comme l'hexane, il a été montré que la réaction aboutissait à la formation d'aluminacyclopentanes avec de modestes énantiosélectivités. Par contre, le mécanisme est différent lorsque le milieu est plus polaire (lors de l'utilisation d'un solvant polaire chloré comme CH₂Cl₂, ClCH₂CH₂Cl et CH₃CHCl₂). Cette version donne des rendements comparables mais permet d'atteindre de hauts degrés d'énantiosélectivité (ee de 90-95%) (Équation A-38).⁵⁵



Équation A-38. Ethylalumination cyclique et acyclique des alcènes catalysée par le zirconium.

Très récemment, il a été montré que l'addition de MAO (méthylaluminoxane) et d'IBAO (isobutylaluminoxane),⁵⁶ permettait une augmentation de la vitesse de la réaction et dans certains cas, une augmentation de l'énantiosélectivité de quelques pourcents.

⁵⁴ Negishi, E. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 239.

⁵⁵ Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1577.

⁵⁶ Huo S.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3253.

3.3 Chimie du zirconium(II)

Un autre volet très important de la chimie du zirconium date des années 1990 avec l'essor de la chimie du zirconium(II), laquelle est associée au développement du réactif de Negishi. Cette méthodologie simple et efficace de génération d'un vecteur du « Cp₂Zr » à permis de développer un grand nombre de réaction très utilisées en synthèse organique.

3.3.1 Le zirconocène, « Cp₂Zr »

Le « Cp₂Zr » peut être représenté selon deux états de spin : spin faible (état singulet, forme **A**) ou spin fort (état triplet, forme **B**).⁵⁷ Il possède donc une structure électronique comparable à celle d'un carbène, avec toutefois une orbitale vacante supplémentaire (Figure A-5).

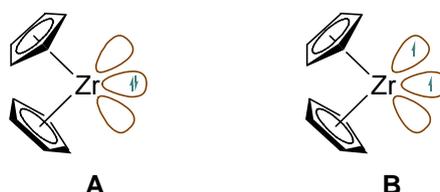
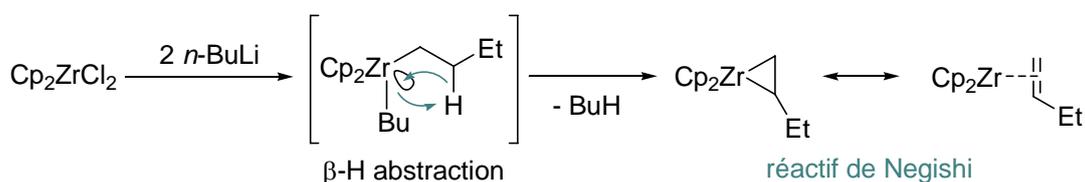


Figure A-5. Les deux formes du zirconocène ou "Cp₂Zr".

Il peut être généré par réduction de Cp₂ZrCl₂ ou d'autres dérivés de Cp₂Zr^{IV} par le Na/naphtalène⁵⁸, Mg/HgCl₂⁵⁹ et Na/Hg⁶⁰. En parallèle, l'action de deux équivalents de *n*-BuLi sur le Cp₂ZrCl₂ génère le Cp₂Zr(*n*-Bu)₂ qui après une étape de β-H fragmentation conduit au (1-butène)ZrCp₂. Celui-ci est plus communément appelé le réactif de Negishi, et constitue le vecteur du « Cp₂Zr » le plus utilisé en synthèse (Équation A-39).⁶¹



Équation A-39. Préparation du réactif de Negishi selon le protocole Negishi-Takahashi.

⁵⁷ (a) Britzinger, H. H.; Bartel, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1105; (b) Britzinger, H. H.; Lohr, L. L. Jr.; Wong, K. L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5146.

⁵⁸ Watt, G. W.; Drummond, F. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5926; **1970**, *92*, 826.

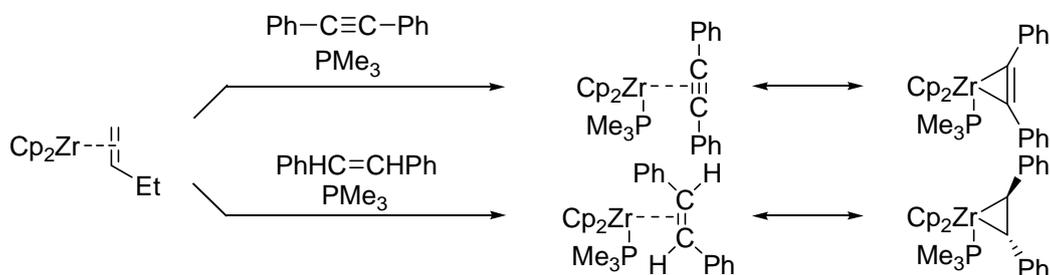
⁵⁹ Sikora, D. J.; Moriarty, K. J.; Rausch, M. D. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 248.

⁶⁰ Fryzuk, M. D.; Hadad, T. S.; Berg, D. J. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *99*, 137.

⁶¹ Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829.

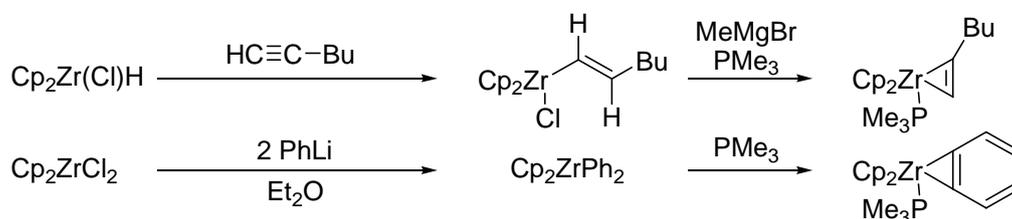
Introduction

Ce réactif, mais également le $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{CO})_2$ ⁵⁹ et $\text{Cp}_2\text{Zr}(i\text{-Bu})(i\text{-Pr})$ ⁶² sont des sources d'équivalent du « Cp_2Zr ». Ainsi, selon le protocole décrit par Negishi et Takahashi⁶³ la chimie du « Cp_2Zr » a subi un grand essor et a permis de synthétiser des zirconacycles ou d'autres dérivés du zirconocène (Équation A-40).⁶⁴



Équation A-40. Préparation de complexes Cp_2Zr -alcène, Cp_2Zr -alcynes par le protocole Negishi-Takahashi.

Un autre équivalent du « Cp_2Zr » est le $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3)$, ou le réactif de Rosenthal,⁶⁵ qui dans certains cas spécifiques montre une supériorité face au $(1\text{-butène})\text{ZrCp}_2$. Un autre protocole de génération de zirconacycles à trois centres, initialement décrit par Erker,⁶⁶ fut ensuite développé par Buchwald⁶⁷ (protocole Erker-Buchwald). Il s'appuie sur la formation du zirconacyclopropane par une étape de $\beta\text{-H}$ abstraction et non pas par une étape d'échange de ligand comme pour le protocole Negishi-Takahashi (Équation A-41).



Équation A-41. Préparation de complexe alcyne- et benzyne- ZrCp_2 selon le protocole Erker-Buchwald.

3.3.2 Applications du « Cp_2Zr » par π -complexation échange de ligand

La π -complexation concerne exclusivement les complexes de zirconium(II) de configuration électronique d^2 . Ces complexes pouvant être perçus comme des

⁶² Swanson, D. R.; Negishi, E. *Organometallics* **1991**, *10*, 825.

⁶³ Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623.

⁶⁴ Negishi, E. *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 5 (Ed.: L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, 1163.

⁶⁵ Ohft, A.; Pulst, S.; Lefebvre, C.; Paulecke, N.; Arnd, P.; Burkalov, V. V.; Rosenthal, U. *Synlett* **1996**, 111.

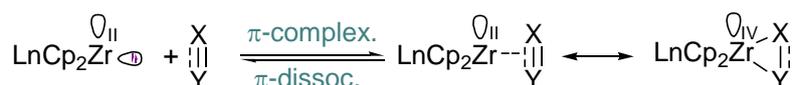
⁶⁶ Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3659.

⁶⁷ Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2544.

zirconacyclopropanes, la π -complexation vue selon cette représentation peut-être qualifiée de complexation à caractère oxydant.

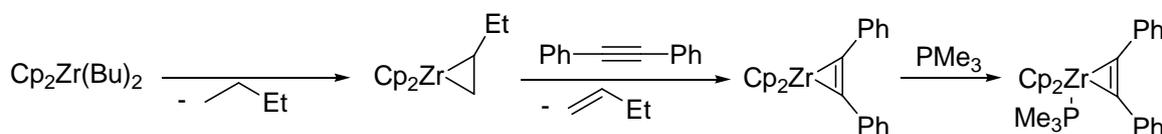
3.3.2.1.1 Synthèse de zirconacycles par π -complexation

Ce type de processus est souvent rencontré avec les systèmes insaturés. Le processus inverse, la π -dissociation est défavorable sauf lors de la perte du but-1-ène consécutif à une réaction d'échange de ligand impliquant le (1-butène)ZrCp₂ (Équation A-42).



Équation A-42. Interaction avec des π -donneurs.

L'échange de ligand constitue la première étape de toute transformation chimique impliquant le Cp₂Zr(but-1-ène). Le processus de π -décomplexation est très favorisé par la perte du but-1-ène sous forme de gaz à 0°C permettant ainsi au « Cp₂Zr » d'effectuer une π -complexation avec le substrat (Équation A-43). C'est grâce à cet avantage que toute une chimie d'échange de ligand fut développée impliquant le réactif de Negishi.



Équation A-43 Synthèse de zirconacyclopropène par π -compléxation.

3.3.2.1.2 Bicyclisation de systèmes insaturés par carbozirconation intramoléculaire

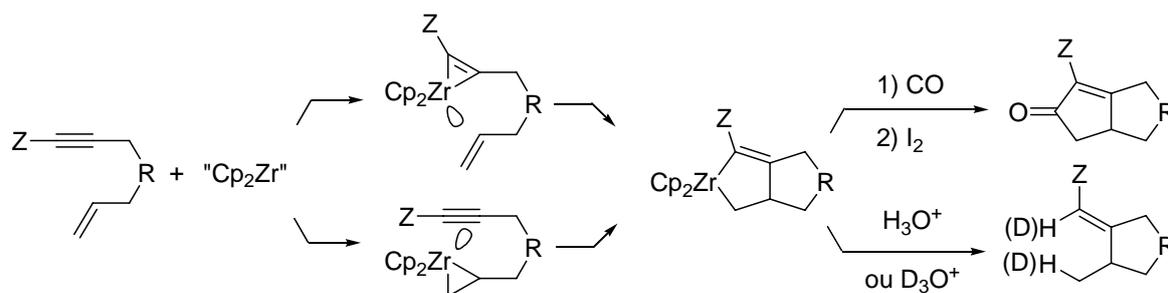
La présence d'orbitale vacante dans la couche de valence du zirconium, permet aux zirconacyclopropanes et zirconacyclopropènes d'effectuer des réactions d'expansion de cycle par un processus de carbozirconation intramoléculaire. De nombreuses réactions de ce type ont ainsi été développées et sont très utilisées en synthèse (Équation A-44).



Équation A-44. Expansion de zirconacyclopropane et -ène par carbozirconation cyclique.

L'une des plus intéressantes est la bicyclisation-carbonylation des énynes, laquelle peut être comparée à la réaction de Pauson-Khand qui met en jeu fréquemment une catalyse au cobalt, cette réaction fut utilisée pour la synthèse de produits naturels comme l'acide

pentalénique.⁶⁸ La première étape de ce type de séquence réactionnelle implique une π -complexation du zirconocène sur l'alcyne, ou sur l'alcène, en formant respectivement un zirconacyclopropène ou bien un zirconacyclopropane. Celui-ci effectue une carbozirconation intramoléculaire pour former un zirconacyclopentène. La chimie de ce type d'organozirconocène est très étendue et mène à de nombreux types de dérivés après carbonylation, halogénéolyse et hydrolyse (Équation A-45).

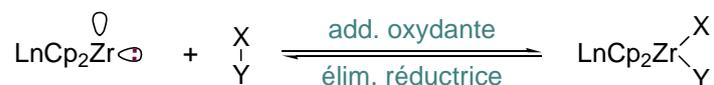


R, Z = substituants carbonés et/ou hétéroatomes

Équation A-45. Mécanismes fondamentaux de bicyclisation des énynes.

3.3.2.1.3 Réaction de type addition oxydante

Les additions oxydantes et éliminations réductrices observées avec les métaux de transition tardifs comme le Ni et le Pd, ont rarement été observées avec le zirconium. Tout d'abord la génération d'une espèce à 14 électrons « Cp₂Zr » n'a jamais été clairement établie. En outre, il semble plus raisonnable de penser que ces « additions oxydantes » effectives mettent en jeu des processus indirects impliquant des espèces à 16 électrons (Équation A-46).



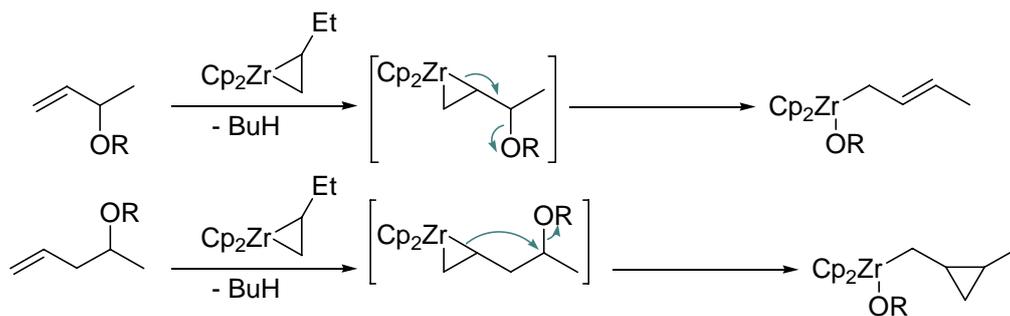
Équation A-46. Addition oxydante et élimination réductrice.

Ces réactions impliquent successivement une étape de π -complexation puis un réarrangement intramoléculaire du zirconocène. Ce type de réaction est bien connu avec les éthers allyliques et homoallyliques où elles donnent lieu aux réarrangements très connus comme le réarrangement allylique et homoallylique cyclopropylcarbinyl (Équation A-47).⁶⁹

⁶⁸ Agnel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7424.

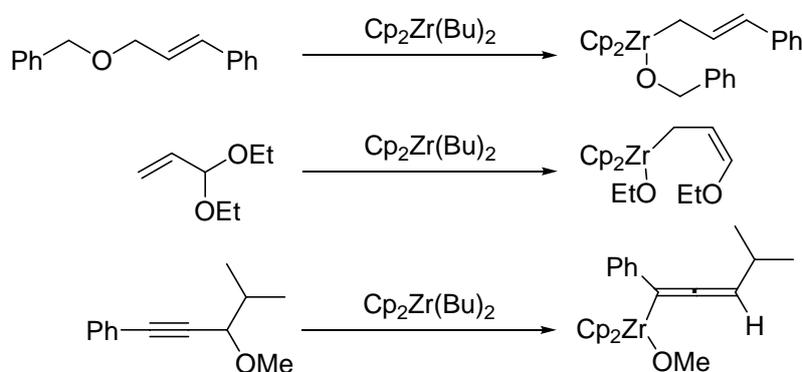
⁶⁹ Szymoniak, J.; Bertus, P. « Zirconocene Complexes as New Reagents for the Synthesis of Cyclopropanes » dans *topics in organometallic chemistry*, Ed. Mareck, I., Springer Berlin, **2005**, *10*, 107-132.

Introduction



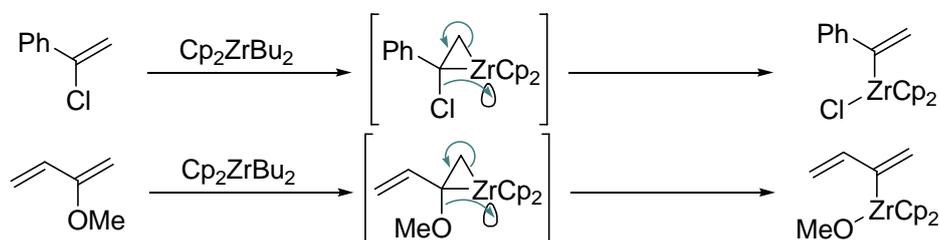
Équation A-47. Réarrangement allylique et homoallylique cyclopropylcarbinyl.

Le réactif de Negishi est couramment utilisé pour la préparation de dérivés allyl-⁷⁰, allényl-⁷¹ et alcénylzirconocènes (Équation A-48).⁷²



Équation A-48. Synthèse de dérivés mono-organozirconocènes par addition oxydante.

Certes ces réactions ne mettent pas en jeu un mécanisme d'addition oxydante, cependant la conversion de dérivés halogénés en dérivés vinyl-zirconocènes correspond formellement à une addition oxydante (Équation A-49).



Équation A-49. Mécanismes d'addition oxydante du zirconocène.

⁷⁰ Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1295.

⁷¹ Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3769.

⁷² Takahashi, T.; Kitora, M.; Fisher, R.; Nishihara, Y.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11039.

Introduction

Introduction

Table des illustrations

Table des figures

Figure A-1. Exemples de divers métallocènes.	4
Figure A-2. Quelques paramètres structuraux et les sites de coordination disponibles du Cp_2ZrCl_2	6
Figure A-3. Interactions des orbitales frontières lors d'une π -complexation, hydrométallation et carbométallation.	7
Figure A-4. Processus d'hydrozirconation en fonction du degré de substitution des alcènes. ...	9
Figure A-5. Les deux formes du zirconocène ou " Cp_2Zr ".	26

Table des Tableaux

Tableau A-1. Les groupes III, IV et V au sein la classification périodique.	3
--	---

Table des équations

Équation A-1. Complexes alcène et alcyne- ZrCp_2 et un exemple de complexe $\text{Cp}_2\text{Zr}^{\text{III}}$	4
Équation A-2. Obtention du HZrCp_2 par une séquence transmétallation-déhydrométallation. .	8
Équation A-3. Hydrozirconation et déhydrozirconation.	8
Équation A-4. Hydrozirconation d'alcènes.	9
Équation A-5. Hydrozirconation d'alcynes.	10
Équation A-6. Synthèse de dérivés vinyliques deutérés par hydrozirconation-deutérolyse. ...	10
Équation A-7. Synthèse d'halogénure d'alkyle et d'alcényle par halogénolyse.	11
Équation A-8. Rétention de configuration lors des processus d'halogénolyse.	11
Équation A-9. Synthèse d'alcools à partir d'alkylzirconocène.	11
Équation A-10. Couplages croisés d'alcénylzirconocènes catalysés par le Pd ou le Ni.	12
Équation A-11. Addition conjuguée d'organozirconocène catalysée par le Cu et par le Ni. ...	13
Équation A-12. Additions conjuguées d'alcénylzirconocènes, application à la synthèse de prostaglandine.	13
Équation A-13. Synthèse de cétones par hydrozirconation-transmétallation-acylation.	14
Équation A-14. Addition d'allylzirconocène sur des aldéhydes.	14

Introduction

Équation A-15. Réaction d' α -titana- ou α -zirconaorganoalanes avec les composés carbonylés.	15
Équation A-16. Accès aux cyclopropanes via la chimie du zirconium.....	15
Équation A-17. Addition d'alkylzirconocène sur des alcynes catalysée par $B(C_6F_4)_4^-$	16
Équation A-18. Réaction des organozirconocènes avec les époxydes.....	16
Équation A-19. Insertion migratoire et désinsertion migratoire.	17
Équation A-20. Formation d'acylzirconocène par carbonylation et leur conversion en aldéhyde, acide et dérivés.....	17
Équation A-21. Réaction des organozirconocènes avec les isonitriles pour donner des aldéhydes et des nitriles.....	18
Équation A-22. Insertion migratoire d' α -halogéno-organolithiens.....	19
Équation A-23. Applications en synthèse des carbénoïdes.....	19
Équation A-24. Métathèse de liaison σ intermoléculaire.....	20
Équation A-25. Métathèse de liaison- σ intramoléculaire.	20
Équation A-26. Transmétallations du Cp_2ZrCl_2 par le n -BuLi.	20
Équation A-27. Synthèse d' i -BuZrCp ₂ Cl par utilisation du t -BuMgCl.....	21
Équation A-28. Quelques exemples de mono-transmétallation du Cp_2ZrCl_2	21
Équation A-29. Transmétallation stœchiométrique impliquant le zirconium.	22
Équation A-30. Transmétallations catalysées impliquant le zirconium.	22
Équation A-31. Exemples de carbozirconations stœchiométriques.	23
Équation A-32. Carbozirconation d'alcyne catalysée par un acide de Lewis.....	23
Équation A-33. Méthylalumination des alcynes catalysée par le zirconium.	23
Équation A-34. Formation de l'espèce active A.....	24
Équation A-35. Mécanisme de la méthylalumination des alcynes catalysée par le zirconium.....	24
Équation A-36. Méthylalumination d'alcène suivie de déhydrométallation.	24
Équation A-37. Méthylalumination énantiosélective des alcènes catalysée par le zirconium.	25
Équation A-38. Ethylalumination cyclique et acyclique des alcènes catalysée par le zirconium.	25
Équation A-39. Préparation du réactif de Negishi selon le protocole Negishi-Takahashi.....	26
Équation A-40. Préparation de complexes Cp_2Zr -alcène, Cp_2Zr -alcynes par le protocole Negishi-Takahashi.....	27
Équation A-41. Préparation de complexe alcyne- et benzyne-ZrCp ₂ selon le protocole Erker- Buchwald.....	27

Introduction

Équation A-42. Interaction avec des π -donneurs.	28
Équation A-43 Synthèse de zirconacyclopropène par π -compléxation.	28
Équation A-44. Expansion de zirconacyclopropane et -ène par carbozirconation cyclique....	28
Équation A-45. Mécanismes fondamentaux de bicyclisation des énynes.....	29
Équation A-46. Addition oxydante et élimination réductrice.	29
Équation A-47. Réarrangement allylique et homoallylique cyclopropylcarbinyl.....	30
Équation A-48. Synthèse de dérivés mono-organozirconocènes par addition oxydante.	30
Équation A-49. Mécanismes d'addition oxydante du zirconocène.	30

Introduction

Références

- 1) Huet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 77, 960.
- 2) Grammaticakis, P. *Comp. Rend. Acad. Sci.* **1946**, 223, 804.
- 3) Dictionary of Organometallic Compounds, 2nd Ed., Chapman and Hall, London, **1995**.
- 4) Wilkinson, G.; Birmingham, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4281.
- 5) Wailes, P. C.; Weigold, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, 405 et Wailes, P. C.; Weigold, A. P.; Bell, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 27, 373.
- 6) (a) Hart, D. W.; Schwartz, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115; (b) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 679; (c) Bertelo, C. A.; Schwartz, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 262; (d) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 333.
- 7) (a) Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3168; (b) Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027; (c) Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2254.
- 8) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2252.
- 9) Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1303.
- 10) Carr, D. B.; Schwartz, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3521.
- 11) (a) Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2568; (b) Negishi, E. *Chem. Scripta.* **1989**, 29, 457.
- 12) (a) Takahashi, T.; Murakami, M.; Kunishige, M.; Saburi, M.; Uchida, Y.; Kozawa, K.; Uchida, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1989**, 761; (b) Takahashi, T.; Tamura, M.; Saburi, M.; Uchida, Y.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 852.
- 13) (a) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7411; (b) Buchwald, S. L.; Fang, Q. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2793.
- 14) Buchwald, S. L.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895.
- 15) Negishi, E.; Miller, J. A.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3407.
- 16) Negishi, E.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1501.
- 17) Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3675-3678.
- 18) Matsushita, H.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2882.

Introduction

- 20) Negishi, E.; Takahashi, T.; Baba, S.; Van Horn, D. E.; Okukado, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1393.
- 21) Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1303.
- 22) Lipshutz, B. H.; Keil, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7919.
- 23) Loots, M. J.; Schwartz, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8045.
- 24) Schwartz, J.; Loots, M.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333.
- 25) Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521.
- 26) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2895.
- 27) (a) Hartner, F. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4979; (b) Hartner, F. W.; Schwartz, J.; Clift, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 640; (c) Hartner, F. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8300.
- 28) (a) Yamanoi, S.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2793. (b) Yamanoi, S.; Seki, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 143.
- 29) Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1993**, *53*, 825.
- 30) Labinger, J. A.; Hart, D. W.; Seibert, W. E. III; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3851.
- 31) Blackburn, T. F.; Labinger, J. A.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3041.
- 32) Swanson, D. R.; Rousset, C. J.; Negishi, E.; Takahashi, T.; Seki, T.; Saburi, M.; Uchida, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3521.
- 33) Negishi, E.; Swanson, D. R.; Miller, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1631.
- 34) Buchwald, S. L.; La Maire, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 295.
- 35) (a) Davis, J. M.; Whitby, R. J.; Jaxa-Chamiec, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5655–5658; (b) Davis, J. M.; Whitby, R. J.; Jaxa-Chamiec, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1445–1448; (c) Davis, J. M.; Whitby, R. J.; Jaxa-Chamiec, A. *Synlett* **1994**, 110–112; (b) Probert, G. D.; Whitby, R. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4113–4116.
- 36) Negishi, E.; Akiyoshi, K.; O'Connor, B.; Takagi, K.; Wu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3089–3091.
- 37) Whitby, R. J. Elaboration of organozirconium species by insertion of carbenoids. Editeur: Marek, Ilan. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* **2002**, 86–109. Publisher: Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- 38) Kasatkin, A.; Whitby, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7039–7049.
- 39) Dixon, S.; Fillery, S. M.; Kasatkin, A.; Norton, N.; Thomas, E.; Whitby, R. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1401–1416.
- 40) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 963.

Introduction

- 41) Swanson, D. R.; Nguyen, T.; Noda, Y.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2590.
- 42) Negishi, E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985.
- 43) Boardman, L. D.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3327.
- 44) Budnik, R. A.; Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *116*, C3.
- 45) Cole, T. E.; Quintanilla, R.; Rodewald, R. *Organometallics* **1991**, *10*, 3777.
- 46) Negishi, E.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1501.
- 47) Fryzuk, M. D.; Bates, G. S.; Stone, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1537.
- 48) Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *1027*.
- 49) Schwartz, J.; Loots, M. J.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333.
- 50) Yamanoi, S.; Matsumoto, T.; Susuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9727.
- 51) Yamanoi, S.; Ohru, K.; Seki, K.; Matsumoto, T.; Susuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8407.
- 52) Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.
- 53) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771.
- 54) Negishi, E. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 239.
- 55) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577.
- 56) Huo S.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3253.
- 57) (a) Britzinger, H. H.; Bartel, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1105; (b) Britzinger, H. H.; Lohr, L. L. Jr.; Wong, K. L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5146.
- 58) Watt, G. W.; Drummond, F. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5926; **1970**, *92*, 826.
- 59) Sikora, D. J.; Moriarty, K. J.; Rausch, M. D. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 248.
- 60) Fryzuk, M. D.; Hadad, T. S.; Berg, D. J. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *99*, 137.
- 61) Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829.
- 62) Swanson, D. R.; Negishi, E. *Organometallics* **1991**, *10*, 825.
- 63) Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623.
- 64) Negishi, E. *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 5 (Ed.: L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, 1163.
- 65) Ohft, A.; Pulst, S.; Lefeber, C.; Paulecke, N.; Arnd, P.; Burkalov, V. V.; Rosenthal, U. *Synlett* **1996**, 111.
- 66) Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3659.
- 67) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2544.
- 68) Agnel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7424.

Introduction

- 69) Szymoniak, J.; Bertus, P. « Zirconocene Complexes as New Reagents for the Synthesis of Cyclopropanes » dans *topics in organometallic chemistry*, Ed. Mareck, I., Springer Berlin, **2005**, *10*, 107-132.
- 70) Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1295.
- 71) Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3769.
- 72) Takahashi, T.; Kitora, M.; Fisher, R.; Nishihara, Y.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11039.

Table des matières

A. Introduction	3
1. Monographie du zirconium	3
1.1 Atomistique	3
1.2 Le groupe IV par rapport aux groupes III et V	3
1.3 Les éléments du groupe IV	4
2. Les espèces chimiques du zirconium	4
2.1 Historique	5
2.2 Le dichlorure de zirconocène	6
3. Synthèse et applications des dérivés organiques de Cp₂Zr	7
3.1 Hydrozirconation	7
3.1.1 Le réactif de Schwartz	7
3.1.2 Équation fondamentale	8
3.1.3 Aspects synthétiques	9
3.1.4 Applications en synthèse des processus d'hydrozirconation	10
3.1.4.1 Formation de liaisons C-H et C-hétéroatome	10
3.1.4.1.1 Protonolyse et deutérololyse	10
3.1.4.1.2 Halogénolyse	11
3.1.4.1.3 Oxydation	11
3.1.4.2 Formation de liaisons carbone-carbone par transmétallation	12
3.1.4.3 Couplage croisé	12
3.1.4.4 Addition sur des système α,β-insaturés	12
3.1.4.5 Réaction d'acylation avec des chlorures d'acyles	13
3.1.4.6 Réactions d'addition sur les carbonyles	14
3.1.4.7 Activation d'un centre électrophile par un acide de Lewis	15
3.1.4.8 Réactions utilisant des complexes cationiques, RZr ⁺ Cp ₂	15
3.1.4.9 Carbonylation et autres insertions migratoires	16
3.1.4.9.1 Équation fondamentale	17
3.1.4.9.2 Aspects synthétiques	17
3.1.4.9.3 Réaction d'insertion de carbénoïdes	18
3.2 Synthèse de complexes zirconocènes par transmétallation	19
3.2.1 Équation fondamentale	20

Introduction

3.2.2	Aspects synthétiques _____	20
3.2.3	Formation de liaisons carbone-métal par transmétallation _____	21
3.2.3.1	Carbozirconation stoechiométrique _____	22
3.2.3.2	Carboalumination de systèmes insaturés catalysée par le zirconium ____	23
3.2.3.3	Carboalumination asymétrique des alcènes catalysée par le zirconium _	24
3.3	Chimie du zirconium(II) _____	26
3.3.1	Le zirconocène, « Cp ₂ Zr » _____	26
3.3.2	Applications du « Cp ₂ Zr » par π -complexation échange de ligand _____	27
3.3.2.1.1	Synthèse de zirconacycles par π -complexation _____	28
3.3.2.1.2	Bicyclisation de systèmes insaturés par carbozirconation intramoléculaire _____	28
3.3.2.1.3	Réaction de type addition oxydante _____	29

Introduction

Introduction

SYNTHÈSE D'AMINES PAR CARBOZIRCONATION

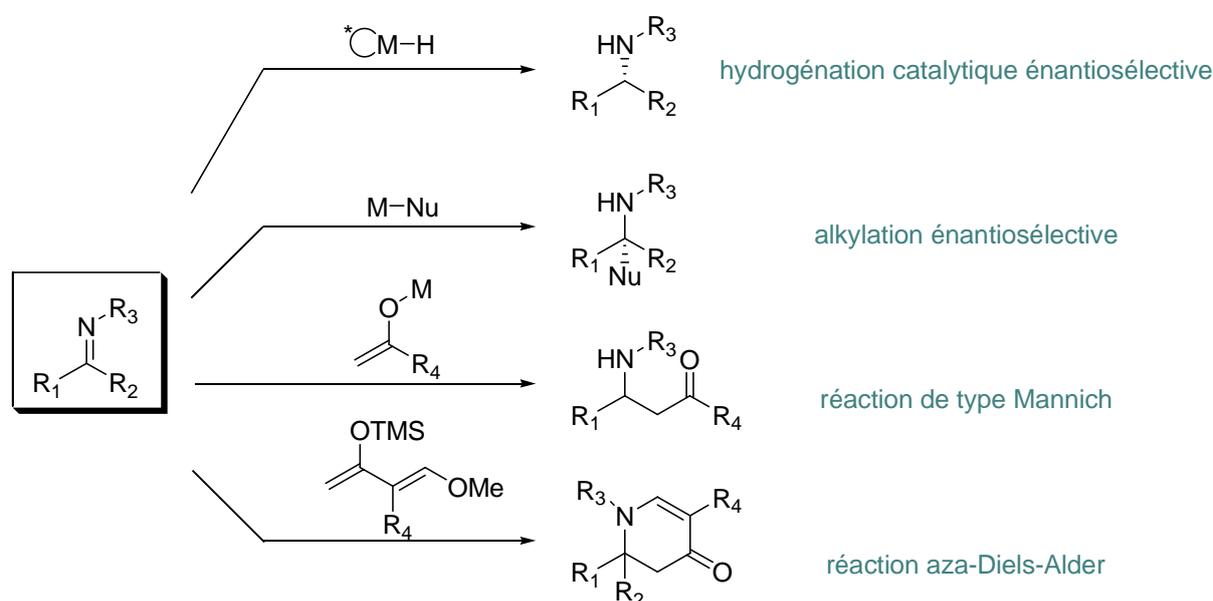
Synthèse d'amines par carbozirconation

B. Synthèse d'amines par carbométallation d'imines

1. Partie théorique

L'obtention d'amines chirales constitue un axe de recherche important car ce motif se retrouve dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique¹.

Plusieurs méthodes impliquant des métaux de transition ont été développées et sont utilisées couramment pour l'obtention d'amines chirales. On y retrouve les réactions d'hydrogénation catalytique, les alkylations énantiosélectives comme les réactions de Strecker, les réactions de type Mannich, et les réactions aza Diels-Alder (Équation B-1).



Équation B-1. Synthèse d'amines chirales via la chimie organométallique.

Cependant peu de méthodes d'alkylation catalytiques existent, le plus souvent il s'agit d'addition d'organolithiens, de réactifs de Grignard ou d'organozinciques sur des imines activées par un acide de Lewis Chiral.² Dans la chimie du zirconium Takahashi³ et Szymoniak⁴ ont récemment décrit une nouvelle méthode d'alkylation d'imines catalysée par le Cp_2ZrCl_2 utilisant les réactifs de Grignard comme source d'alkyl. Cette réaction constitue

¹ (a) Denmark, S. E.; Nicaise, O. J.-C. dans: *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1999**, pp. 923-961; (b) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895-1946.

² Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069-1094.

³ Takahashi, T.; Liu, Y.; Xi, C.; Huo, S. *Chem. Commun.* **2001**, 31.

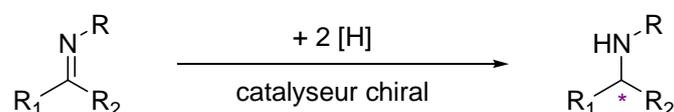
⁴ Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3677.

une extension très intéressante par rapport à l'éthylmagnésiation des alcènes sous catalyse au zirconium.

1.1 Accès aux amines chirales

1.1.1 Synthèse d'amines chirales par réduction

L'hydrogénation catalytique des alcènes, cétones et imines est l'une des transformations chimiques des plus importantes. Des réductions asymétriques efficaces ont été développées, celle-ci utilisent le plus souvent un catalyseur métallique ou bien une quantité stoechiométrique d'hydrure métallique (Équation B-2).⁵

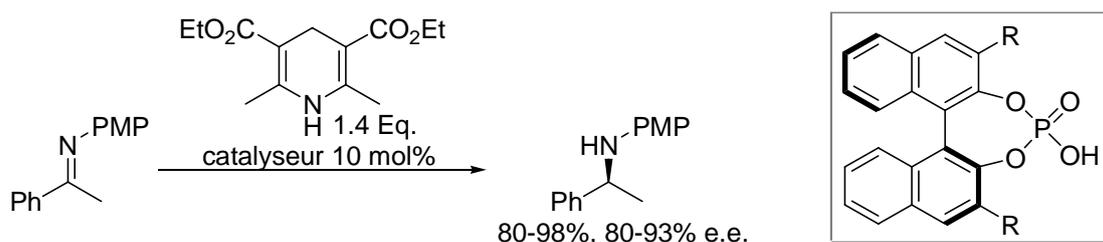


Équation B-2. Hydrogénation asymétrique d'imines.

Néanmoins, des méthodologies novatrices ont été développées récemment et sont utilisées à l'échelle industrielle comme :

- ✓ l'utilisation de organismes vivants en présence de cofacteurs de type dihydropyridine,⁶
- ✓ l'utilisation de métaux de transition.⁷

Encore très récemment une nouvelle méthodologie a été développée et utilise des dihydropyridines en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Brønsted (Équation B-3).⁸



Équation B-3. Hydrogénation catalysée par un acide de Brønsted chiral.

⁵ (a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108 – 2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008 – 2022; (b) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096 – 2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998 – 2007.

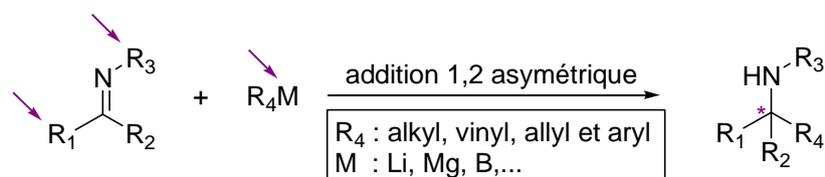
⁶ (a) B. D. Sanwal, M.W. Zink, *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, *94*, 430 – 435; (b) M.-R. Kula, C. Wandrey, *Methods Enzymol.* **1988**, *136*, 34 – 45.

⁷ (a) R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5630 – 5632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472 – 5474; (b) B. H. Lipshutz, H. Shimizu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2278 – 2280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228 – 2230; (c) O. Riant, N. Mostefai, J. Courmarcel, *Synthesis* **2004**, 2943 – 2958;

⁸ Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424-7427.

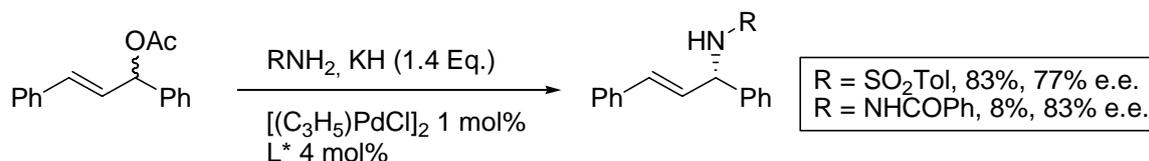
1.1.2 Synthèse d'amines par alkylations énantiosélectives

Les alkylations d'imines utilisant des quantités stœchiométriques d'un auxiliaire chiral ont été très développées. Ainsi, l'information chirale peut être directement portée par le substrat en position C ou bien N de la fonction azométhine, mais celle-ci peut-être apportée aussi sous la forme de ligands externes associés au métal (Équation B-4).⁹



Équation B-4. Addition asymétrique d'organométallique sur des imines.

D'autres réactions de ce type s'appuient sur des réactions de substitution de dérivés π -allylpalladium développés par Suzuki et Trost. Ainsi, ceux-ci peuvent être substitués par des amines de façon énantiosélective en présence de ligands chiraux pour conduire à des allylamines optiquement enrichies (Équation B-5).¹⁰



Équation B-5. Synthèse d'allylamine à partir de dérivés π -allylpalladium.

1.1.3 Réactions de type Mannich

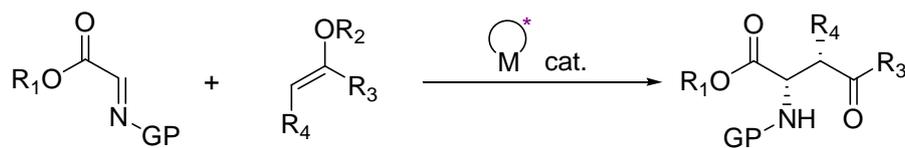
Les réactions asymétriques de type Mannich d'iminoesters avec des énolates constituent l'une des plus efficaces méthodes de préparations d'acide α -aminés énantio-purs. De nombreuses méthodologies utilisant des catalyseurs chiraux ont été développées et donnent de très bons résultats (Équation B-6).¹¹

⁹ Reinhold, U.; Enders, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946.

¹⁰ Kloetzing, R. J.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 116-123.

¹¹ (a) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143. (b) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2507. (c) Cordova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1843. (d) Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338.

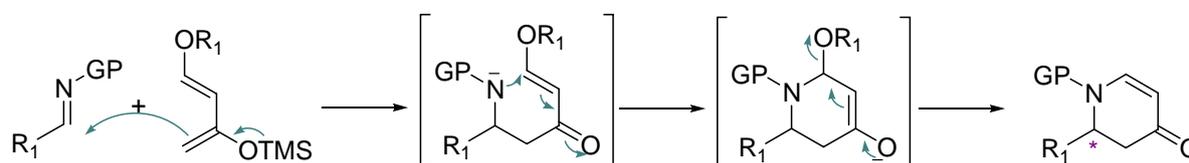
Synthèse d'amines par carbozirconation



Équation B-6. Synthèse de dérivés d'acide α -aminés par réaction de Mannich.

1.1.4 Réaction de type aza-diels-Alder

Ce type de réaction peut aussi être considéré comme une addition tandem de type Mannich suivie d'une addition de Michael. Elles impliquent le plus souvent une imine et un diène de Danishefsky¹² et permettent d'obtenir des amines cycliques énantiopures par catalyse acide ou bien à l'aide d'un acide de Lewis chiral (Équation B-7).¹³



Équation B-7. Réaction de type aza-Diels-Alder.

1.2 Ethylmagnésiation des alcènes sous catalyse au Zr

Cette réaction fut décrite pour la première fois par Dzhemilev¹⁴ au début des années 80, puis plus largement développée par Negishi.¹⁵ C'est l'une des premières réactions de carbométallation impliquant une catalyse au zirconium des alcènes simples. Cette réaction met en jeu trois équivalents d'EtMgBr et une quantité catalytique de Cp₂ZrCl₂.

Le processus fait intervenir le Cp₂Zr(éthylène) et met en jeu un intermédiaire cyclique de type zirconacyclopentane. Cet intermédiaire est obtenu à partir du zirconacyclopropane qui subit une insertion de l'alcène dans la liaison Zr-C (Équation B-8).

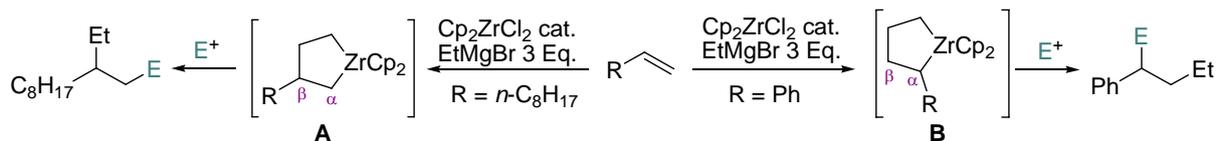
¹² S. J. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807–7808.

¹³ (a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041–1042; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067–1068; (b) M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151–1160; (c) M. Weymann, M. Schultz-Kukula, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835–7838.

¹⁴ (a) Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Sultanov, R. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1983**, 218; (b) Dzhemilev, U.M.; Vostrikova, O.S. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 43.

¹⁵ (a) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M. 37th Symposium on Organometallic Chemistry **1990**, Japan, P 172; (b) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Negishi, E. XIVth Conference on Organometallic Chemistry B17; (c) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Rousset, C. J.; Negishi, E. *J. Am. Soc.* **1991**, *113*, 6266.

Synthèse d'amines par carbozirconation

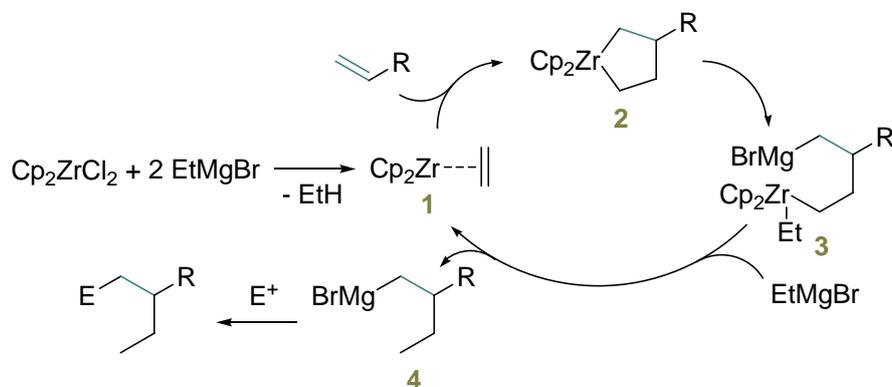


Équation B-8. Ethylalumination d'alcènes catalysée par le Zr.

Deux régioisomères sont envisageables suivant la nature de R. Ainsi, lorsque le substituant R est de nature alkyle, le métallacycle intermédiaire du type **A** est obtenu, le substituant de l'alcène se situant en position β du Zr, ce fait étant prouvé par la position de l'incorporation de l'électrophile en fin de réaction. Dans le deuxième cas, lorsque R est arylique, le métallacycle **B** intermédiaire réactionnel porte le substituant arylique en position α du Zr. Cette régiosélectivité d'insertion de l'unité éthylène est appelée sélectivité « pair », de nombreuses études ont permis de déterminer le mécanisme de cette réaction qui est représenté ci-dessous. Le 1-décène, et le styrène peuvent être impliqués dans l'éthylmagnésiation avec de très bons rendements.

Cette réaction met en jeu le complexe $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{éthylène})$ qui est généré à partir d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et deux équivalents d' EtMgBr donnant le complexe Cp_2ZrEt_2 qui se réarrange selon un processus de β -fragmentation en $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{éthylène})$ **1**. Le complexe **1** subit une expansion de cycle en réagissant avec l'alcène avec la régiosélectivité « pair » conduisant au métallacycle à 5 chaînons **2**.

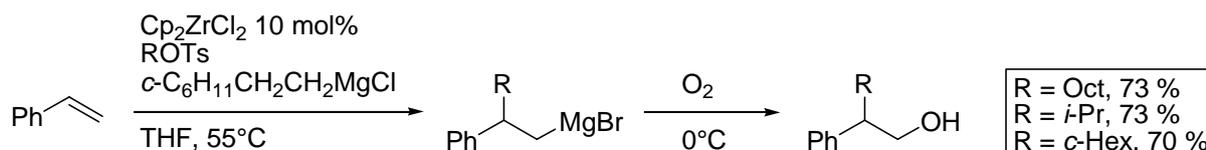
Par la suite, le complexe **3** est obtenu après une étape de transmétallation à l'aide d'un équivalent d' EtMgBr . Cette transmétallation intervient au niveau de la liaison de la liaison Zr-C la plus encombrée. Le complexe **3** subit alors une étape de β -fragmentation qui régénère le complexe zirconocène-(éthylène) **1** et libère le réactif de Grignard **4** qui en fin de cycle réagit facilement avec un électrophile (Équation B-9).



Équation B-9. Ethylmagnésiation d'alcène catalysée par le Zr.

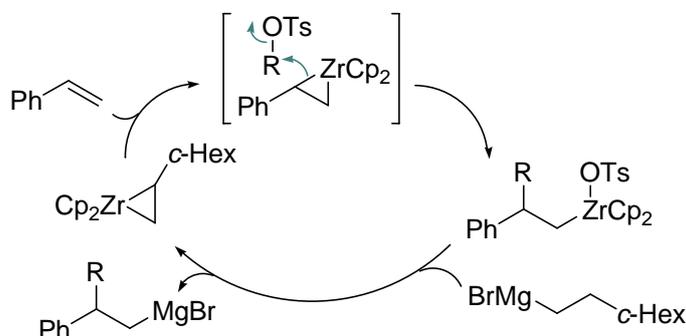
Une application importante de cette réaction, la carbomagnésiation catalytique du styrène a été rendue possible grâce à l'utilisation du chlorure de cyclohexyl(éthyl)magnésium.

Cette réaction est particulière car elle s'effectue de manière catalytique en présence de l'électrophile (tosylates d'alkyle) et permet ainsi la substitution d'un l'alcène selon un processus de type Markovnikov pour donner un nouveau réactif de Grignard qui pourra être oxydé en fin de réaction par bullage d'oxygène conduisant à l'alcool attendu (Équation B-10).¹⁶



Équation B-10. Carbomagnésiation du styrène par des tosylates d'alkyle sous catalyse au Zr.

Cette réaction procède tout d'abord par une étape d'échange de ligand avec l'alcène. Ensuite, le zirconacyclopropane obtenu réagit avec le tosylate d'alkyle au niveau du carbone le plus substitué du zirconacyclopropane. L'espèce catalytique est ensuite régénérée selon des processus de transmétallation et de β -fragmentation successifs (Équation B-11).



Équation B-11. Cycle catalytique d'alkylation du styrène en présence de tosylate d'alkyle.

1.3 Éthylmagnésiation des imines sous catalyse au Zr

Selon une approche similaire, l'éthylmagnésiation catalysée par le Zr a été étendue aux imines. Cette étude était motivée par l'inertie des imines vis-à-vis des réactifs de Grignard. Cette réaction décrite récemment met en jeu une quantité catalytique de Cp_2ZrCl_2 et deux équivalents d' EtMgBr . Elle constitue le premier exemple d'insertion d'une unité éthylène sur la fonction azométhine.

¹⁶ Hoveyda, A. H.; Xu, Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5079.

1.3.1 Conditions et étude de réactivité

Les réactifs de Grignard tel l'EtMgX sont relativement inertes vis-à-vis des imines dans des conditions douces (THF, température ambiante), et plus particulièrement vis-à-vis des cétimines. Le complexe actif est généré *in situ* par addition de deux équivalents d'EtMgBr dans d'une solution d'imine et de Cp₂ZrCl₂ (10 mol%) dans du THF et à température ambiante. Les amines attendues sont obtenues avec de très bons rendements dans le cas des cétimines, et avec de bons rendements dans le cas des aldimines (Tableau B-1).

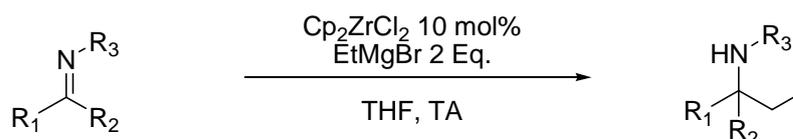


Tableau B-1. Ethylmagnésiation des imines, étude de substrats.

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Temps (h)	Rendement (%)
1	Ph	Me	Ph	1.5	78
2	Ph	Et	Ph	1.5	88
3	<i>n</i> -Hex	Me	Ph	1.5	86
4	<i>n</i> -Hex	Me	Bn	1.5	50
5	Ph	Me	<i>n</i> -Hex	24	38
6	Ph	H	Ph	1.5	69
7	Ph	H	Bn	8	90
8	Ph	H	<i>t</i> -Bu	8	61

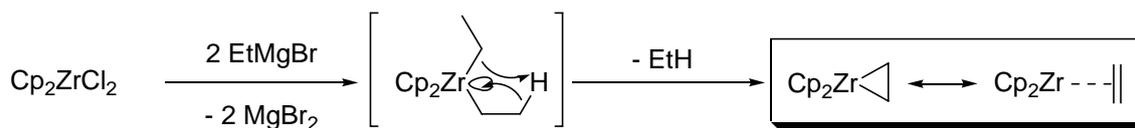
La réaction fonctionne très bien avec des imines portant des substituant aryles (entrées 1 et 2). L'alkylation d'imine aliphatique est efficace, mais lorsque l'encombrement de la fonction azométhine augmente on constate une diminution de rendement que l'on peut attribuer à un processus secondaire de formation d'énamine dans ces conditions fortement basiques (entrée 3, 4 et 5).

2.1.1 Considérations mécanistiques

Gandon, dans notre laboratoire, a montré que la réaction d'alkylation des imines sous catalyse au zirconium admettait la même espèce active que lors de l'éthylalumination des alcènes, le Cp₂Zr-(éthylène), celui-ci est généré *in situ* à partir de deux équivalents d'EtMgX en libérant une molécule d'éthylène (Équation B-12).¹⁷

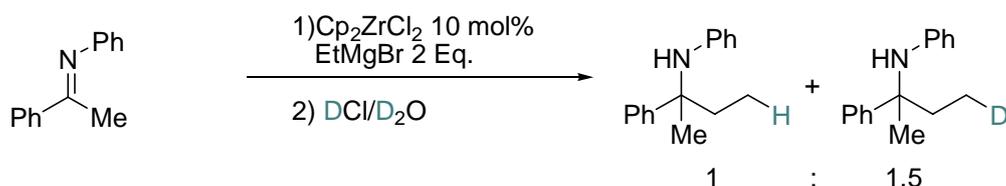
¹⁷ Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Comptes Rendus Chimie* **2002**, *5*, 127-130.

Synthèse d'amines par carbozirconation



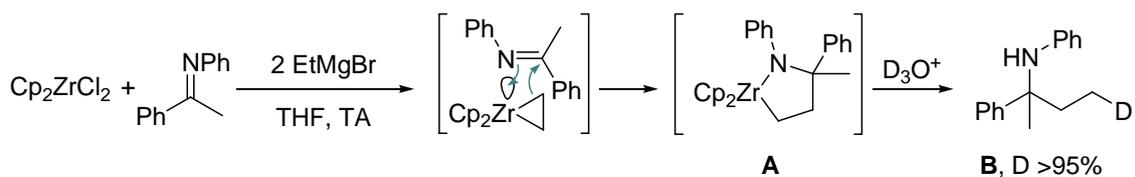
Équation B-12. Obtention du complexe Cp₂Zr(éthylène).

De plus, en conditions de catalyse une expérience de deutérolyse a été effectuée et a montré une incorporation partielle de deutérium en bout de chaîne, ce fait exclue une alkylation directe par un équivalent d'Et-M et confirme encore une similarité avec l'éthylmagnésiation des alcènes (Équation B-13).



Équation B-13. Ethylalumination de cétime sous catalyse au zirconium suivie de deutérolyse.

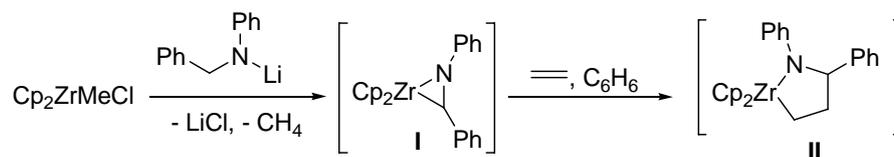
Cette réaction implique que le complexe Cp₂Zr(éthylène) réagit avec l'imine pour conduire à un métallacycle à cinq chaînons de type azazirconacyclopentane. L'existence de cet intermédiaire, fut confirmée par l'obtention en condition stoechiométrique de l'amine **B** avec une importante incorporation de deutérium en bout de chaîne. Ces expériences de deutérolyse, qu'elles soient en condition catalytique ou en condition stoechiométriques confirme la présence du métallacycle **A** comme intermédiaire réactionnel (Équation B-14).



Équation B-14. Marquage isotopique par deutérolyse.

L'azazirconacyclopentane formé après expansion de cycle avec l'imine est donc un intermédiaire réactionnel du processus catalytique. Sa réaction avec un équivalent d'EtMgBr doit donc libérer le produit et régénérer le zirconacyclopropane lequel peut être impliqué dans un nouveau cycle catalytique. Cette hypothèse fut confirmée par la synthèse du métallacycle **II** proche du métallacycle **A** dont la synthèse et la caractérisation ont été décrites en 1999. Il est obtenu à partir de la zirconaziridine **I**, celle-ci provient de la condensation de Cp₂ZrMeCl et de l'amidure de lithium de la benzylaniline, puis par β-fragmentation activée par la chaleur.

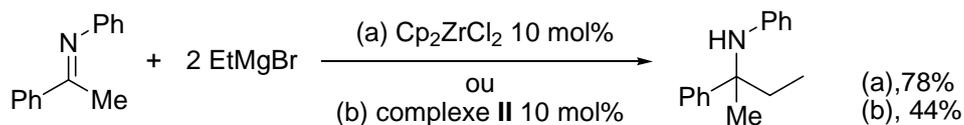
Le métallacycle **II** est ensuite obtenu par expansion de cycle à l'aide d'éthylène dans le benzène (Équation B-15).¹⁸



Équation B-15. Synthèse de l'azazirconocyclopentane **II**.

Après isolement et caractérisation ce complexe fut engagé en quantité catalytique (10 mol%) dans des conditions type de réaction (THF, température ambiante et deux équivalents d'EtMgBr par rapport à la quantité d'imine).

Après une heure et demie de réaction l'amine attendue est obtenue avec un rendement moindre à l'utilisation du Cp₂ZrCl₂. Mais l'obtention de l'amine confirme néanmoins que le métallacycle **II** est une des espèces de type catalytique impliquées lors de la réaction (Équation B-16).

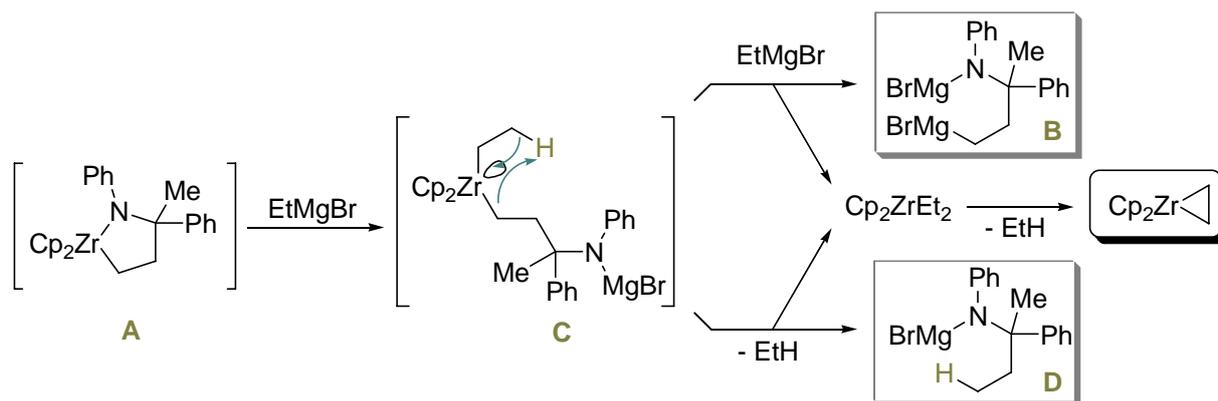


Équation B-16. Ethylmagnésiation catalysée par le complexe **II**.

A fin d'obtenir une construction complète du cycle catalytique deux voies de β -fragmentation peuvent être envisagées impliquant soit une mono-transmétallation ou bien une double transmétallation du métallacycle **A**. Ainsi, la double transmétallation du métallacycle **A** forme directement le Cp₂ZrEt₂ précurseur du Cp₂Zr(éthylène) et libère l'espèce dimagnésinée **B**.

Mais une simple transmétallation peut aussi être envisagée, et implique la rupture de la liaison Zr-N pour former le complexe bimétallique **C** qui après une étape de β -fragmentation libère le Cp₂Zr(éthylène) et l'espèce magnésinée **D** ne comportant pas d'atome de D en bout de chaîne (Équation B-17).

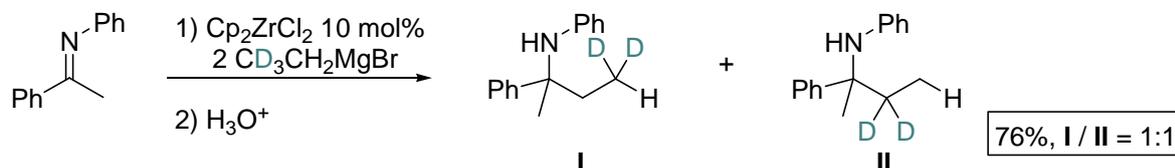
¹⁸ Harlan, C. J.; Bridgwater, B. M.; Hascall, T.; Norton, J. R. *Organometallics* **1999**, *18*, 3827.



Équation B-17. Deux voies de transmétallations possibles pour la régénération du catalyseur.

Ces deux voies de transmétallation ont été mises au jour par l'utilisation d'un réactif de Grignard deutérié, le CD₃CH₂MgBr. Deux réactions ont été effectuées impliquant dans un premier cas une hydrolyse en fin de réaction et dans le deuxième cas une deutérolyse.

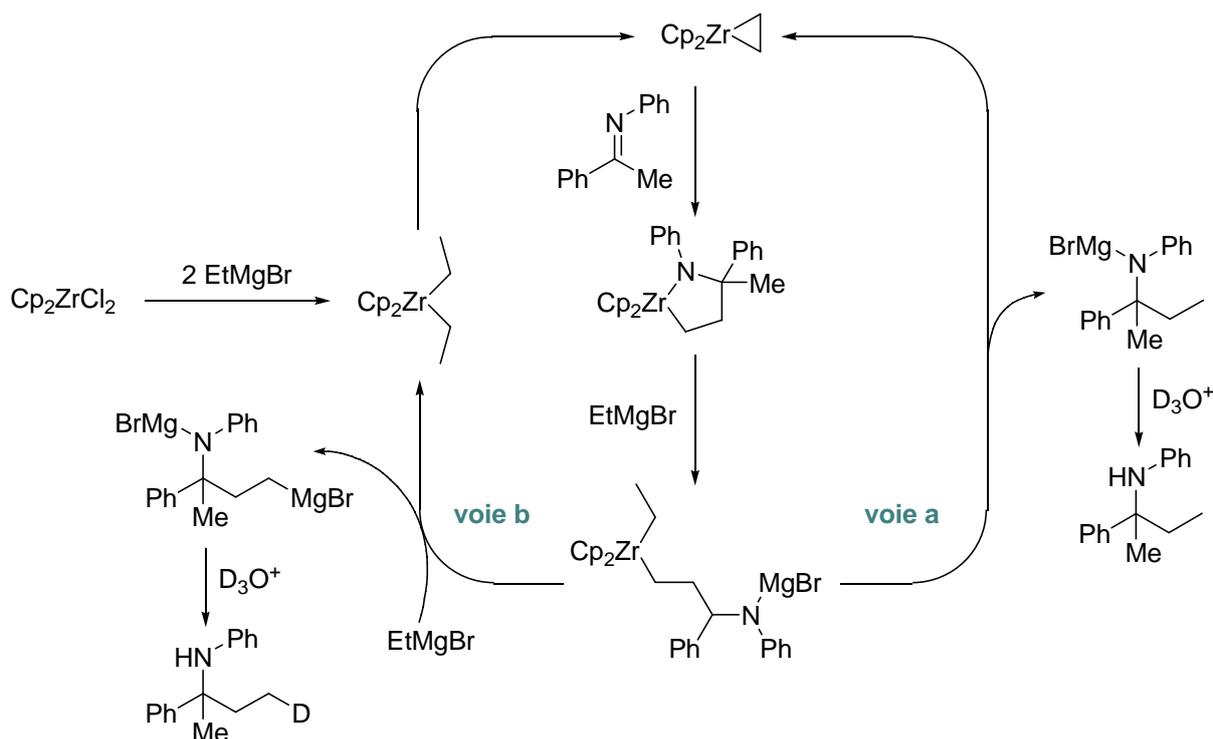
La distribution des atomes de deutérium dans les deux composés obtenus sur les deux atomes de carbone apportés au cours de la réaction confirme que les deux voies de transmétallation coexistent et qu'elles dépendent de la quantité en réactif de Grignard engagée (Équation B-18).



Équation B-18. Marquage isotopique utilisant un réactif de Grignard deutérié.

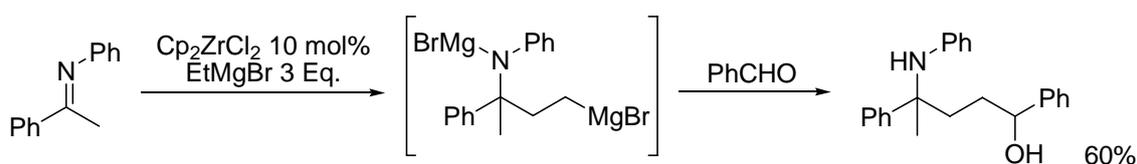
Le mécanisme possède donc deux voies dépendantes de la quantité présente en réactif de Grignard. En effet, lorsque la réaction est effectuée en présence de 2 équivalents d'EtMgBr la voie (a) et la voie (b) cohabitent.

Mais, lorsque le nombre d'équivalents d'EtMgBr est supérieur à deux avec un optimum à trois équivalents la voie (b), nécessitant une double transmétallation est plus largement favorisée (Équation B-19).



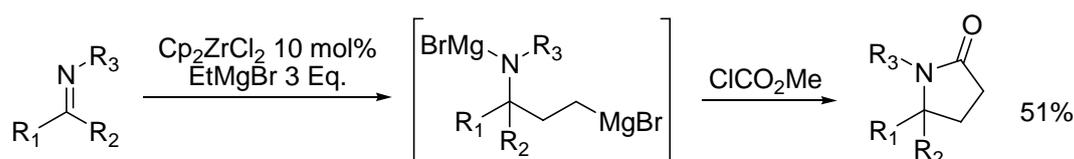
Équation B-19. Mécanisme dichotomique de l'éthylmagnésiation des imines catalysée par le Zr.

Une extension synthétique de cette réaction fut de favoriser la voie (b) du mécanisme par l'utilisation de trois équivalents d'EtMgBr. Ainsi ce protocole permet d'obtenir majoritairement l'espèce dimagnésiée qui est ensuite condensée avec divers électrophiles ou bisélectrophiles (Équation B-20).¹⁹



Équation B-20. Condensation de l'espèce dimagnésiée avec un électrophile.

Cette extension est très intéressante du point de vue synthétique et permet selon une simple séquence d'éthylmagnésiation d'une imine puis piégeage sur un bisélectrophile d'avoir accès à des structures cycliques (Équation B-21).



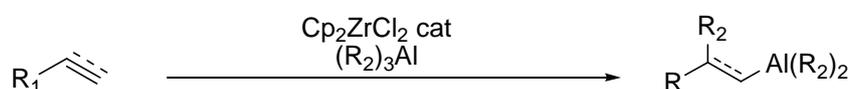
Équation B-21. Synthèse d'azacycle par piégeage de l'espèce dimagnésiée.

¹⁹ Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synthesis* **2002**, 1115.

Par la suite, une version asymétrique utilisant des complexes chiraux du zirconium a été développée. Malheureusement peu d'induction asymétrique a été obtenue, les excès énantiomériques n'excédant pas 10%. De même l'utilisation de réactifs de Grignard supérieur à deux atomes de carbone n'a jamais donné les résultats escomptés au contraire de l'éthylmagnésiation des alcènes.

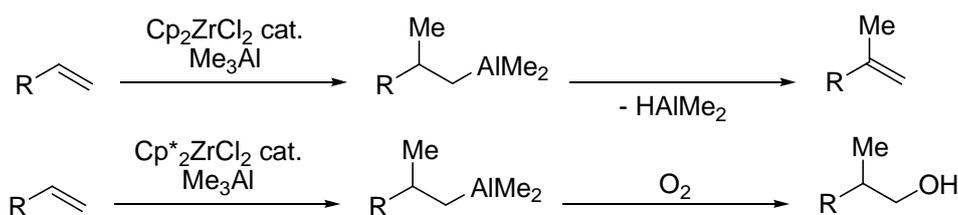
1.4 Carboalumination des alcènes sous catalyse au zirconium

La carboalumination est un autre type de fonctionnalisation des alcènes et des alcynes très utilisée en synthèse. Celle-ci utilise comme source de carbone des alanes, qui permettent d'effectuer une carboalumination efficace de système insaturé en présence d'une quantité catalytique de Cp_2ZrCl_2 (Équation B-22).



Équation B-22. Carboalumination de systèmes insaturés sous catalyse au Zr.

Ainsi, la carboalumination des alcènes avec le Me_3Al permet l'obtention d'alanes qui par traitement à l'aide d'oxygène produisent l'alcool primaire. Mais cette réaction nécessite l'utilisation de zirconocènes encombrés comme le $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ qui limitent les réactions de déhydroméallation (Équation B-23).²⁰



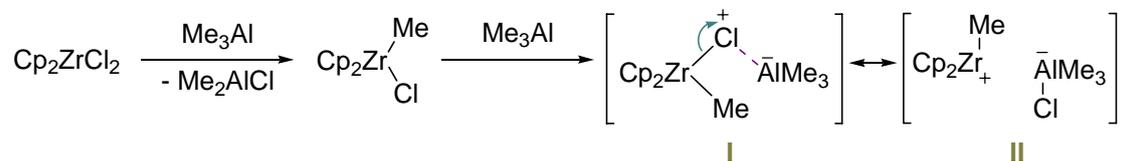
Équation B-23. Méthylalumination efficace des alcènes.

Il est établi que la réaction met en jeu un intermédiaire de type cation méthylzirconocène $[\text{Cp}^*_2\text{ZrMe}^+]$.²¹ Celui-ci est généré à partir du $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ et de deux équivalent de Me_3Al . Le premier équivalent forme le $\text{Cp}^*_2\text{ZrMeCl}$ par transméallation puis

²⁰ Shaughnessy, K. H.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5873; Shaughnessy, K. H.; Waymouth, R. M. *Organometallics* **1998**, 17, 5728.

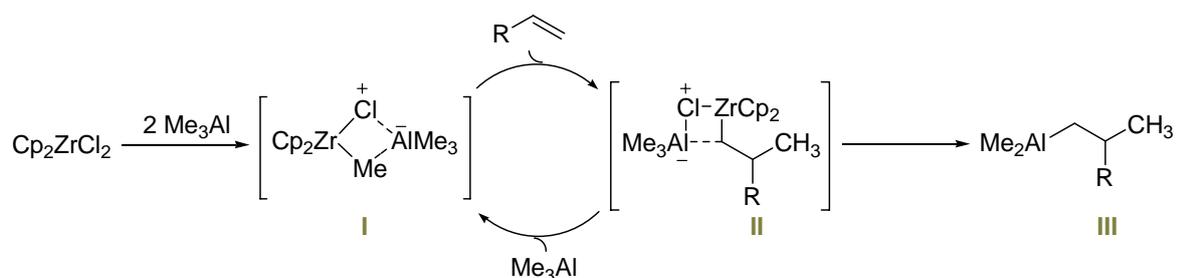
²¹ (a) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10771. (b) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1577. (c) Negishi E. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 411.

l'espèce cationique $[\text{Cp}^*_2\text{ZrMe}^+]$ **I** est obtenue par association avec un deuxième équivalent de Me_3Al . Cette espèce peut-être vue formellement sous deux formes ; une paire d'ion ou bien comme l'espèce bimétallique à pont chlore **II** (Équation B-24).



Équation B-24. Formation de l'espèce active impliquée lors de la méthylation.

Cette espèce est alors capable d'effectuer une addition 1,2 en plaçant le zirconium du côté le moins substitué de l'alcène pour former le complexe bimétallique **II**. Puis, cette espèce subit une autre transméallation par un équivalent de Me_3Al pour régénérer l'espèce active **I** et libérer l'ane **III** (Équation B-25).



Équation B-25. Méthylation des alcènes sous catalyse au Zr.

Par ailleurs, il a été démontré que l'association avec un puissant acide de Lewis permettait d'obtenir une catalyse efficace par l'addition d'un sel de bore ou d'aluminoxanes (Tableau B-2).

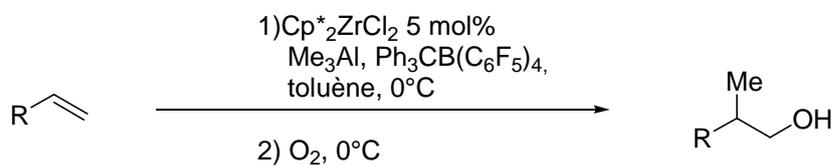
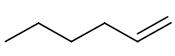
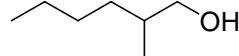
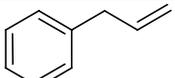
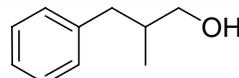
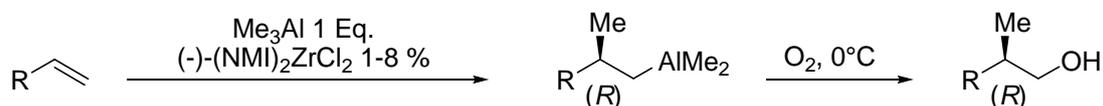


Tableau B-2. Méthylation des alcènes sous catalyse au Zr.

Alcène	Produit	r.d.	Rendement (%)
		-	75
		-	69

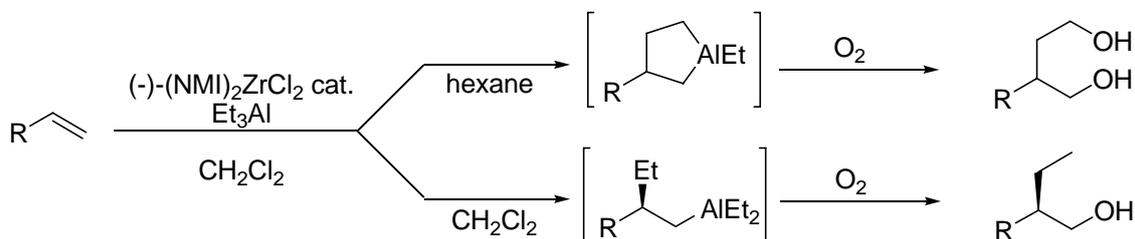
		55 : 45	82
		95 : 5	67
		65 : 35	50

C'est avec l'utilisation de catalyseurs chiraux fortement encombrés, en particulier le dichlorure de (-)-bis(néomenthylindényl)zirconocène ou (-)-(NMI)₂ZrCl₂, que la réaction de méthylation s'est considérablement développée. Dans ces conditions, une méthylation efficace (70-80%) a été mise en œuvre ceci avec de bonnes énantiosélectivités (70-80% ee) (Équation B-26).



Équation B-26. Méthylation énantiosélective des alcènes catalysée par le Zr.

La réaction équivalente avec Et₃Al conduit à différents produits en fonction de la polarité du solvant (Équation B-27). Ainsi, dans un solvant apolaire il a été montré que le mécanisme aboutissait à la formation d'aluminacyclopentanes qui après oxydation fournissent des 1,4-diols avec de faibles ee. La méthylation effectuée dans un solvant polaire chloré comme le CH₂Cl₂, ClCH₂CH₂Cl et CH₃CHCl₂ admet un mécanisme similaire à celui de la méthylation et donne après oxydation un alcool. Les alcools sont obtenus avec de plus faibles rendements que lors de la méthylation, mais avec de très bon excès énantiomériques (90-95%).²²



Équation B-27. Ethylation d'alcènes catalysée par le Zr.

²² Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1577.

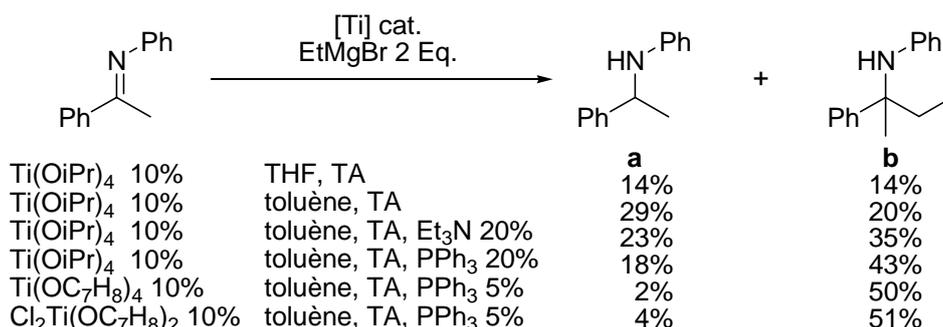
2. Partie pratique

2.1 Ethylmagnésiation des imines sous catalyse au Ti

Le titane appartenant à la même colonne de la classification, il nous semblait être un bon candidat pour développer une méthodologie similaire à l'éthylmagnésiation des imines sous catalyse au zirconium. Il est connu pour former des titanacyclopropanes substitués et offre de plus vastes possibilités en synthèse asymétrique avec des complexes formés avec des diols chiraux d'accès aisé. Nous avons dans un premier temps testé divers complexes de titane dans les conditions identiques d'éthylmagnésiation des imines sous catalyse au Zr:

- ✓ un complexe de titane de type alkoxyde ou bien aryloxyde en quantité catalytique,
- ✓ 2 équivalents d'EtMgBr,
- ✓ une imine de type cétime.

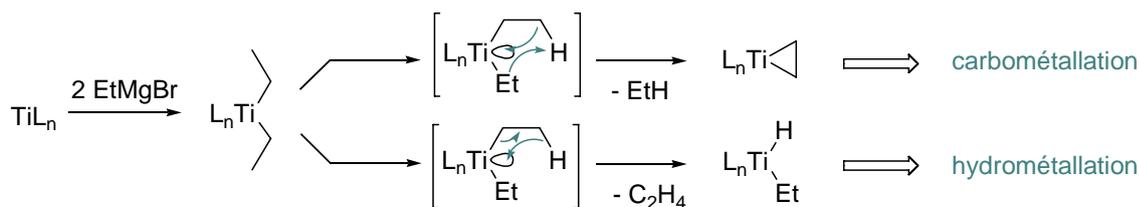
Les complexes de titane formés après addition du réactif de Grignard, se sont révélés actifs envers les imines en donnant une alkylation modeste. De plus, celle-ci est accompagnée d'une réduction compétitive de l'imine (Équation B-28).



Équation B-28. Ethylmagnésiation d'imine sous catalyse au Ti.

Le toluène est le solvant ayant donné les meilleurs résultats, il semble que la réaction nécessite des conditions apolaires pour fonctionner de façon optimale (doublement du taux de conversion lors du passage du THF au toluène).

Mais l'origine de la formation importante du produit de réduction de l'imine est inconnue et de plus la réduction compétitive possède une vitesse proche de celle de l'alkylation. Cette réduction peut-être directement due au réactif de Grignard, mais aussi par la formation d'un complexe de titane réducteur (TiL_n-H) (Équation B-29).

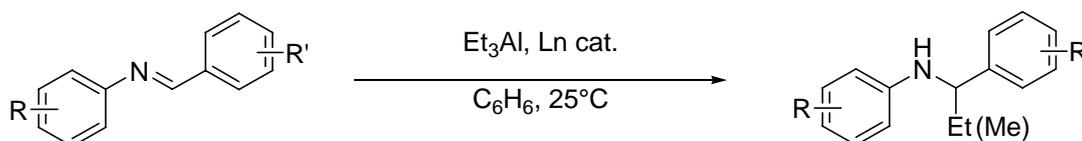


Équation B-29. Origines possibles de la réduction des imines.

Cette réduction parasite peut-être fortement réduite lors de l'utilisation d'une base de Lewis en quantité substœchiométrique comme NEt_3 et PPh_3 . Celle-ci semble stabiliser le complexe de titane impliqué dans le processus de réduction. De même, cette réduction est fortement limitée par l'utilisation de complexe fortement encombré comme le $\text{Ti}(\text{crésol})_4$. Mais les études portant sur ce projet furent stoppées après de nombreuses optimisations ceci au vu de la faible efficacité de la réaction. Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation d'une source d'alkyl différente des réactifs de Grignard associée au Cp_2ZrCl_2 .

2.2 Carboalumination des imines sous catalyse au zirconium²³

Comme discutées précédemment, les réactions de carboalumination des alcynes^{24,25} et des alcènes²⁴, sont des réactions essentielles de la chimie du Zr. Les alanes étant inertes vis-à-vis des imines en l'absence d'activateur,²⁶ nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'alanes comme source d'alkyle. Ceux-ci pouvant nous donner un accès à des amines catalysé par le Zr. Ce but semblait raisonnable car récemment avait été mise en évidence une réaction d'addition d'alkane sur des imines en présence d'une quantité catalytique de complexe de lanthanides (Équation B-30).²⁷



Équation B-30. Ethylaluminium des aldimines catalysée par des complexes de lanthanides.

²³ Denhez, C.; Vasse, J. -L.; Szymoniak, J. *Synthesis* **2005**, 12, 2075.

²⁴ Negishi, E.; Huo, S. In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, Chap. 1.

²⁵ (a) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252. (b) Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639. (c) Negishi, E.; Kondakov, D. Y.; Choueiry, D.; Kasai, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 957.

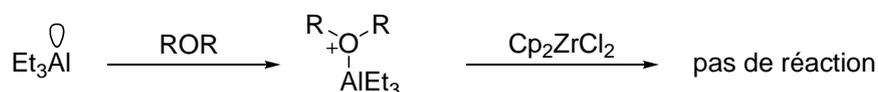
²⁶ Alberola, A.; Cermeño, F. A.; Anton, A. *An. Quim.* **1977**, *73*, 886.

²⁷ Tselikhovsky, D.; Gelman, D.; Molander, G. A.; Blum, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1995.

Cette catalyse permet une carboalumination avec de bons rendements en utilisant le Et_3Al et Me_3Al , avec toutefois l'utilisation de 64 équivalents de celui-ci. De plus, l'auteur a utilisé un complexe d'Eu chiral et a obtenu une très bonne induction asymétrique (ee de 86%). Blum a continué ses recherches dans ce sens et développé après notre travail une éthylalumination catalytique utilisant le Ce^{IV} .²⁸

2.2.1 Conditions réactionnelles et étude de substrats

Au début de notre étude nous avons étudié la réaction avec deux équivalents de triéthylalane (Et_3Al) avec la *N*-phenylbenzaldimine en présence de 5-10% de Cp_2ZrCl_2 . Des solvants variés ont été testés comme le THF, l' Et_2O , l'hexane et des solvants chlorés (CH_2Cl_2 , le $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$). Lors de l'utilisation d'hexane l'amine attendue est obtenue avec un rendement moyen (54%) et accompagnée de nombreux produits secondaires. Il est à remarquer qu'aucune alkylation n'est obtenue lors de l'utilisation de solvants oxygénés comme le THF et l' Et_2O . Cette non réactivité peut être attribuée à la formation entre l'alane et l'éther utilisé d'un complexe inactif vis-à-vis du Cp_2ZrCl_2 . En effet, les alanes sont connus pour former de nombreux complexes avec des bases de Lewis. Très récemment, il a été décrit une nouvelle forme de triméthylaluminium associé au DABCO qui représente un réactif aisément manipulable (Équation B-31).²⁹



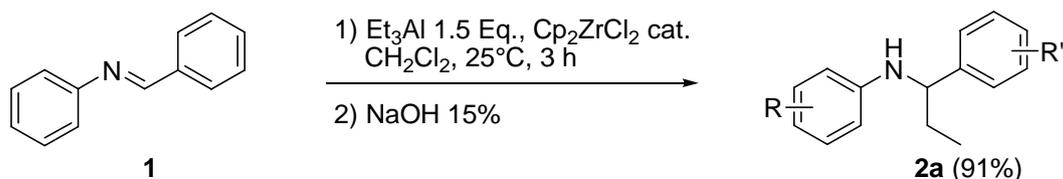
Équation B-31. Formation d'éthérates d'alanes.

Dans un second temps, l'utilisation de solvants chlorés nous a permis d'obtenir une carboalumination efficace de l'imine avec les meilleurs résultats lors de l'utilisation du CH_2Cl_2 qui restera notre solvant de référence durant toute notre étude. Après différents essais avec des quantités variables d' Et_3Al nous avons pu mettre en évidence que la réaction fonctionnait d'une façon optimale avec l'utilisation de 1.5 équivalent d'alane (Équation B-32).

²⁸ Tselikhovsky, D.; Schumann, H.; Blum, J. *Synthesis* **2006**, *11*, 1819-1822.

²⁹ Biswas, K.; Prieto, O.; Goldsmith, P. J.; Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2232-2234.

Synthèse d'amines par carbozirconation



Équation B-32. Ethylalumination de la N-phénylbenzaldimines catalysée par le Zr.

2.2.2 Etude de substrat

Pour approfondir notre étude, nous avons synthétisé et testé différentes imines qui ont donné dans la majorité des cas les amines attendues, seules les cétimines ne réagissent pas et sont retrouvées intactes en fin de réaction sans aucune trace de réduction (Tableau B-3).

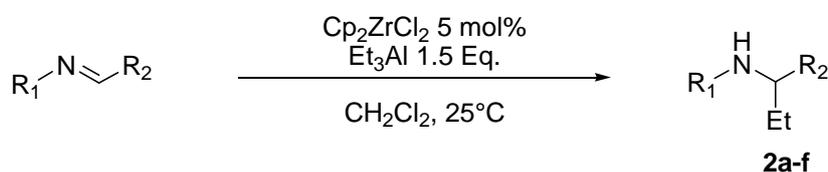


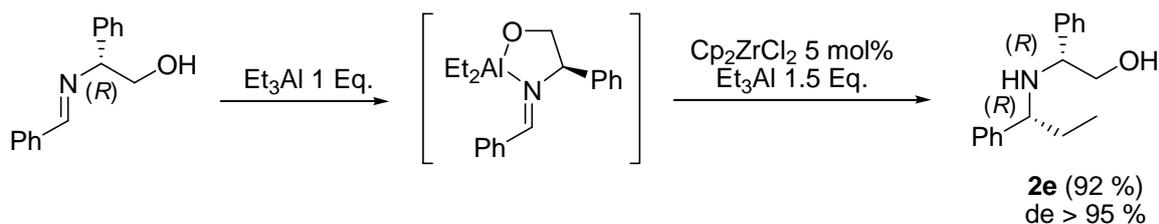
Tableau B-3. Ethylalumination d'aldimines sous catalyse au Zr.

Entrée	R ₁	R ₂	Temps (h)	Produit (%)
1	Ph	Ph	3	2a (91)
2	PMP	Ph	3	2b (86)
3	Bn	Ph	6	2c (88)
4	<i>n</i> -Pr	Ph	8	2d (85)
5	R*	Ph	3	2e (92)
6	Ph	Et	24	2f (32)

La réaction est très efficace avec les aldimines aromatiques qu'elles soient N-aryle ou N-alkyle (entrées 1-4). En outre, la réaction est totalement diastéréosélective lorsqu'on utilise une imine dérivée du (R)-phénylglycinol (entrée 5). Dans ce cas précis, un équivalent supplémentaire d' Et_3Al est nécessaire, le premier réagissant avec la fonction alcool pour former un aluminate. Ce type d'addition diastéréosélective d'organométalliques mettant en jeu des imines chirales est bien connu dans la littérature et procède le plus souvent par la formation préalable d'un chélate intramoléculaire.^{30, 31} Il nous semble donc raisonnable de penser que le premier équivalent d' Et_3Al permet la formation d'un chélate rigide favorisant une forte stéréodifférenciation de l'imine (Équation B-33).

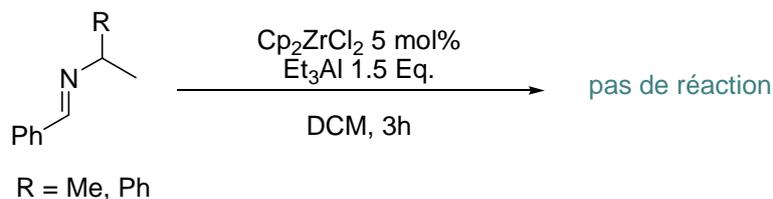
³⁰ Revues récentes : (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895-1946. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.

³¹ Tirayut, V.; Chutima, W.; Vorawit, B.; Tetsuro, S.; Yasufumi, O. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3464-3471.



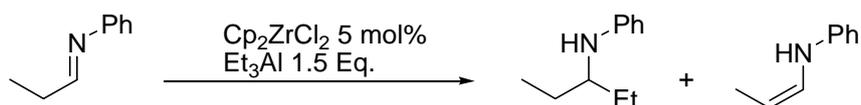
Équation B-33 . Ethylaluminium diastéréosélective d'imines sous catalyse au zirconium.

Après l'obtention de ce très bon résultat nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'autres imines chirales comme celles dérivées de la (*R*)-phénéthylamine, celle-ci ayant données d'excellents résultats lors de carbométhallations catalysées par le Ti.³² Mais malheureusement aucune trace d'alkylation n'est observée même après 24 heures de réaction. L'encombrement en α de l'azote semble donc être un facteur limitant de la réaction. Ce fait avait déjà été mis en évidence lors de l'utilisation de l'imine N-benzylée (entrée 3) par une baisse de la vitesse d'alkylation et par l'absence d'alkylation de la N-isopropyle-benzylimine (Équation B-34).



Équation B-34. Inertie des imines N-encombrées face à l'éthylaluminium.

Il semble donc que la formation préalable du chélate aluminé active l'imine permettant une carbométhallation efficace et totalement diastéréosélective. Lorsque une imine dérivée d'un aldéhyde aliphatique est utilisée une faible alkylation est obtenue (entrée 6). Vraisemblablement, une forte diminution de la vitesse d'alkylation favorise dans ces conditions basiques la formation compétitive d'énamine non réactive (Équation B-35).



Équation B-35. Carboaluminium vs azaénolisation d'imine aliphatique

³² Gao, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8136.

D'autres dérivés d'imines ont été testés et ont donné soit une alkylation totale de l'imine en absence de catalyseur, soit une inertie totale du substrat ou encore l'obtention de mélanges complexes (Figure B-1).

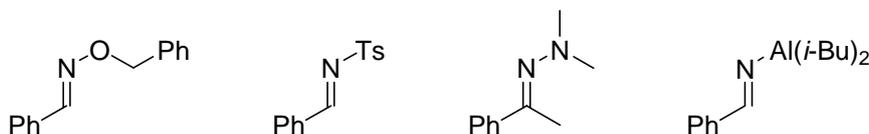


Figure B-1. Dérivés d'imine testés en condition d'éthylaluminium.

2.2.3 Utilisation d'alanes supérieurs

Pour explorer plus largement la réaction, nous avons synthétisé et utilisé le tributylalane. Ainsi le traitement de l'imine **1** avec 1.5 équivalents de *n*-Bu₃Al et en présence de 5 mol% de Cp₂ZrCl₂ donne l'imine attendue avec 67 % de rendement (Tableau B-4).

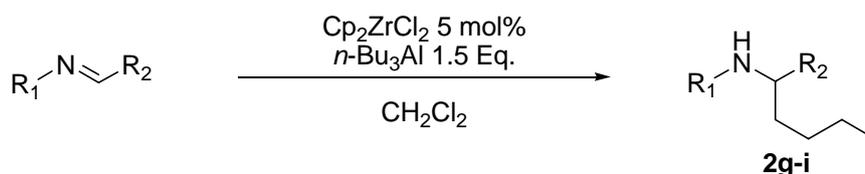


Tableau B-4. Butylaluminium d'aldimines sous catalyse au Zr.

Entrée	R ₁	R ₂	Température	Temps (h)	Produit (%)
1	Ph	Ph	20°C	12	2g (67)
2	Ph	Ph	10°C	24	2g (75)
3	Ph	Ph	20°C	12	2g (78)
4	PMP	Ph	10°C	24	2h (71)
5	Ph	Et	20°C	24	2i (24)

Cependant l'amine **2g** est accompagnée de la *N*-benzylaniline (28%), produit de réduction de l'imine. Contrairement à l'hydroaluminium des alcènes catalysée par le Zr,^{21,24} la réduction compétitive de l'imine **1** par le *n*-Bu₃Al a été démontrée comme étant non dépendante du catalyseur.

Cette réaction secondaire peut-être limitée par l'abaissement de la température à 10°C (entrées 2 et 3). Une autre méthode de limitation de la réduction fut mise en œuvre par addition d'une quantité catalytique d'Et₃N (10 mol%) au milieu réactionnel. Ainsi, avec ce nouveau système l'amine **2g** est obtenue avec 78% de rendement en 12 heures et à température ambiante (entrée 3).

Cette base de Lewis semble favoriser le processus catalytique d'alkylation au détriment de la réaction secondaire de réduction. Une telle association n'est pas fortuite car

elle a été décrite récemment par Micouin et Bonin lors de la synthèse d'alcyne et présence d'une quantité catalytique de triéthylamine.³³

Ce protocole a été mis en œuvre avec des imines diversement substituées et donne le produit d'alkylation attendu avec de bons rendements. L'utilisation d'une imine aliphatique qui avait déjà précédemment montré diverses faiblesses, lors de la réaction d'éthylalumination, donne de faible rendement (entrée 5).

Ainsi, nous avons constaté que la réaction ne se limitait pas à l'incorporation d'un substituant éthyle comme pour l'éthylmagnésiation des imines et cette réaction montre donc un potentiel synthétique plus important.^{3,4}

2.2.4 Etude de chimiosélectivité

La réaction d'éthylalumination fut ensuite étudiée en termes de sélectivité. Cette qualité est recherchée en synthèse organométallique car les réactions d'alkylation montrent fréquemment une pauvre chimiosélectivité. De nombreuses imines aryliques diversement fonctionnalisées ont été synthétisées et testées dans les conditions de catalyse (Tableau B-5).



Tableau B-5. Ethylalumination sélective d'aldimines sous catalyse au Zr.

Entrée	R ₁	R ₂	Produit (%)
1	Ph	2-BrC ₆ H ₄	3a (89)
2	2-IC ₆ H ₄	Ph	3b (88)
3	Ph	4-MeCONHC ₆ H ₄	3c (88)
4	Ph	4-NCC ₆ H ₄	3d (88)
5	Ph	3-MeO-4-HOC ₆ H ₄	3e (89)
6	Ph	2-pyridyl	3f (95)
7	Ph	3-pyridyl	3g (95)

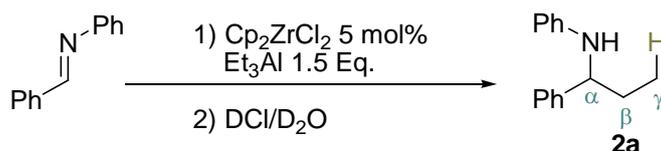
La réaction montre une grande tolérance face à de nombreuses fonctions comme des groupements halogénés (entrée 1-2), des fonctions amide (entrée 3), nitrile (entrée 4), et des hétérocycles azotés (entrée 6-7). Lors de ces réactions, la présence d'un proton acide dans le substrat ne perturbe pas la réaction mais nécessite l'utilisation d'un équivalent d'alane

³³ Wang, B.; Bonin, M.; Micouin, L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3481-3484.

supplémentaire. Ainsi, les conditions douces de la réaction et sa forte chimiosélectivité permettent d'envisager des applications importantes en synthèse.

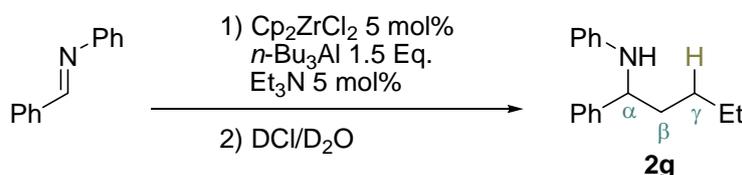
2.2.5 Etudes mécanistiques

A la différence de l'éthylalumination des alcènes²¹ nous avons constaté qu'il n'y avait aucune incorporation d'atome de deutérium au niveau du carbone en position γ de l'azote après deutérolyse (DCI / D₂O) (Équation B-36).



Équation B-36. Ethylalumination d'imine sous catalyse au Zr suivie de deutérolyse.

De la même manière, la deutérolyse de l'adduit de *n*-butylalumination catalysée par le Zr ne montre aucune incorporation de deutérium sur la chaîne introduite (Équation B-37). Il semble donc que le mécanisme de cette réaction soit différent de celui impliqué lors de la carboalumination des alcènes catalysée par le Zr.



Équation B-37. Butylalumination d'imine sous catalyse au Zr suivie de deutérolyse.

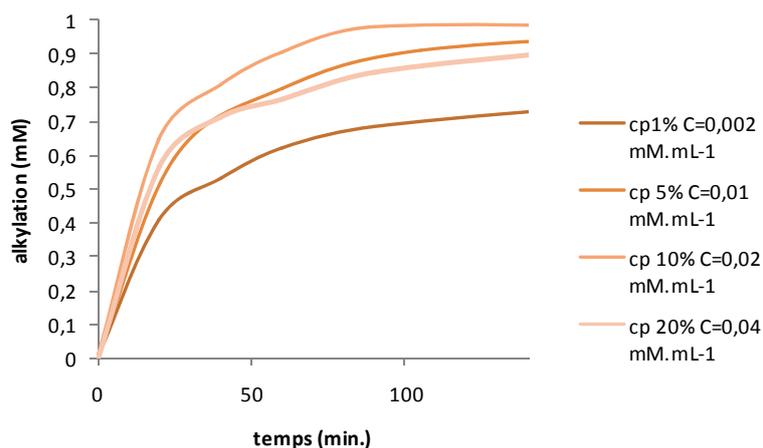
2.2.5.1 Etudes cinétiques

Des études cinétiques ont été effectuées afin de caractériser le mécanisme de cette réaction en termes de constante de vitesse, d'ordre et de paramètre d'activation. Toutes ces études ont utilisé comme système de référence l'éthylalumination de l'imine **1**.

2.2.5.1.1 Détermination de la quantité optimale de catalyseur

Ces études ont débuté tout d'abord par la détermination la quantité optimale de catalyseur (« loading catalyst »), avec des quantités de 1, 5, 10 et 20 mol% (Graphique B-2).

Synthèse d'amines par carbozirconation

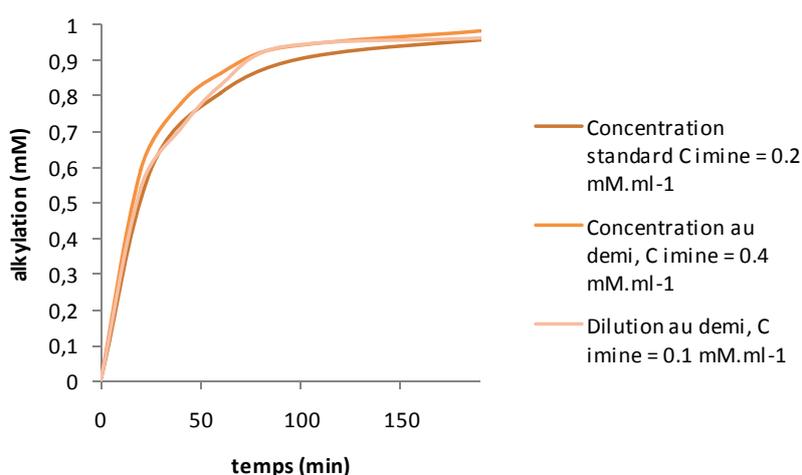


Graphique B-1. Détermination du « loading catalyst ».

On constate que la quantité optimale de Cp_2ZrCl_2 se situe vers 5 mol%. Ainsi, lors de l'utilisation de 10 mol% le terme de la réaction est atteint plus rapidement mais ce gain est négligeable au regard du doublement de la quantité de Cp_2ZrCl_2 de même que lors de l'utilisation de 20 mol%. Par contre, l'utilisation de 1 mol% de catalyseur ne permet pas d'atteindre une conversion totale de l'imine avec l'arrêt du processus catalytique après 60 min indiquant une détérioration importante du catalyseur avant le terme de la réaction.

2.2.5.1.2 Détermination de l'ordre de la réaction

Il a ensuite été effectué une étude de variation de concentration afin de permettre de déterminer l'ordre de la réaction (Graphique B-3).



Graphique B-2. Influence de la concentration de l'imine.

Cette étude ne montre aucun impact des variations de la concentration sur la vitesse, les courbes se juxtaposent que le milieu soit concentré ou bien dilué. Des ordres partiels ont été mesurés par la méthode différentielle, par mesure des pentes des tangentes aux courbes $[amine] = f(t)$ pour les premiers 10% de la réaction. Mais il existe très peu de différence entre ces pentes et nous pouvons donc exprimer la vitesse comme suit :

$$V = k.[Zr]^a.[Et_3Al]^b.[1a]^c$$

or il n'y a pas de variation de vitesse lors de concentration ou de dilution du milieu

$$\text{donc } b = c = 0 \text{ et } V = k.[Zr]^a$$

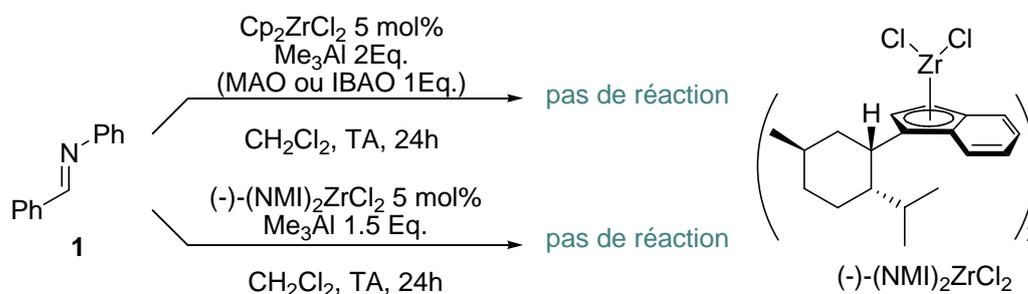
$$\text{avec } k = 0,025 \text{ mM. ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

Ceci démontre que la cinétique de cette réaction est d'ordre 0 et qu'elle n'est dépendante que de la concentration en catalyseur elle peut donc être exprimée ainsi :

$$V = 0,025 \times [Cp_2ZrCl_2]$$

2.2.5.2 Mécanisme postulé

C'est avec étonnement que nous nous sommes rendu compte que le protocole utilisé lors de l'éthylalumination des imines sous catalyse au Zr ne fonctionnait pas lors de l'utilisation du triméthylalane (Me_3Al). L'imine est retrouvée intacte même après 24 heures de réaction. L'utilisation d'additifs réputés accélérer la réaction de carboalumination des alcènes, tel le méthylaluminoxane (MAO) ou l'isobutylaluminoxane (IBAO)³⁴ n'ont donné aucun résultat. Pour effectuer efficacement la carbomalumination des alcènes, il a été démontré que des complexes plus encombrés que le Cp_2ZrCl_2 , tel le (-)-(NMI)₂ZrCl₂ étaient nécessaire.³⁴ Nous avons également testé ce catalyseur dans le cas du Me_3Al cependant aucune trace d'alkylation n'a été observée (Équation B-38).



Équation B-38. Essais de méthylalumination des imines sous catalyse au Zr.

³⁴ Voir Introduction paragraphe 4.3.7.3.

Dès lors, cette absence de réaction nous a conduits à envisager un mécanisme qui soit applicable au Et_3Al et non applicable au Me_3Al . L'étude de l'éthylalumination des alcènes a révélé que cette réaction admettait deux mécanismes et que cette versatilité dépendait du solvant :

- ✓ Mécanisme de type méthylalumination.
- ✓ Mécanisme de type éthylalumination « acyclique » dans un solvant apolaire.
- ✓ Mécanisme de type éthylalumination « cyclique » dans un solvant polaire.

En revanche, un seul est envisageable dans nos conditions de réaction, ce qui nous pousse à envisager un mécanisme de type cyclique. De plus, il est connu que le mécanisme mettant en jeu le Cp_2ZrCl_2 et l' Et_3Al implique un complexe bimétallique cyclique à pont chlore **A** (Figure B-2).²¹

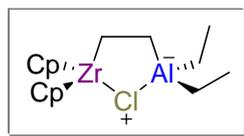
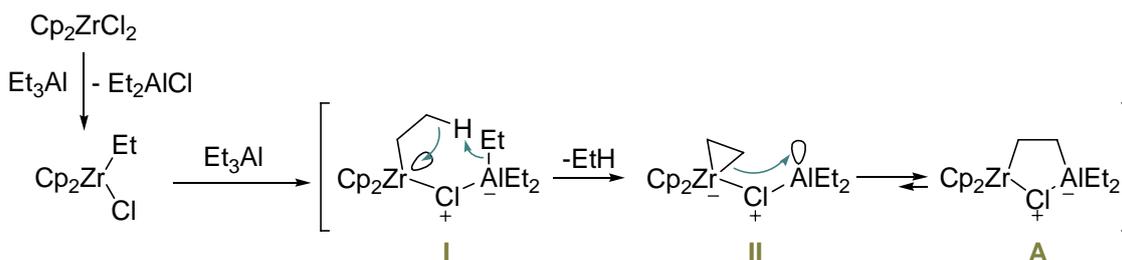


Figure B-2. Complexe bimétallique impliqué lors de l'éthylalumination des alcènes.

Ce complexe bimétallique de Zr et d'Al est obtenu après une première étape de transmétallation formant le $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{Et})\text{Cl}$ puis celui-ci forme avec un nouvel équivalent d' Et_3Al l'espèce bimétallique à pont chlore **I**. Après une étape de β -fragmentation le zirconate **II** est formé et évolue spontanément vers le complexe **A** plus stable (Équation B-39).³⁵



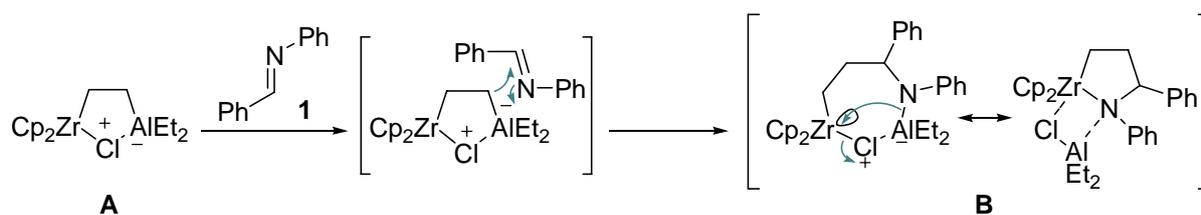
Équation B-39. Complexes bimétalliques impliqués lors de la carboalumination catalysée par le Zr.

Cependant, si un mécanisme cyclique est aisément envisageable avec les imines, le fait de non incorporation de deutérium dans le produit est à prendre en considération. Et pour expliquer ce fait, nous avons envisagé un mécanisme où le produit ne contiendrait pas de

³⁵ (a) Sinn, H.; Oppermann, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 962. (b) Sinn, H.; Kolk, E. *J. Organomet. Chem.* **1966**, *6*, 373. (c) Kaminsky, W.; Kopf, J.; Sinn, H.; Vollmer, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 629.

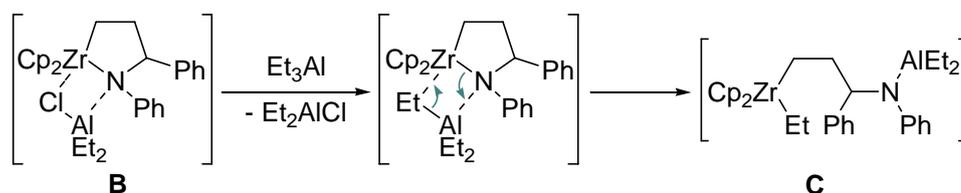
métal sur la chaîne éthyle incorporée. Ceci pourrait être envisagé dans un processus « cyclique » mettant en jeu une deuxième β -fragmentation qui enlèverait le métal (Zr) de la chaîne carbonée. L'espèce active étant le métallacycle bimétallique à cinq chaînons **A**.

Le processus catalytique est initié par la réaction de Cp_2ZrCl_2 avec deux équivalents d' Et_3Al pour former le complexe bimétallique **A**. Ce complexe s'additionne sur l'imine **1** au niveau de la liaison C-Al pour former l'azazirconacycle **B**. L'intermédiaire bimétallique à sept chaînons se réarrange pour former un azazirconacyclopentane stabilisé par ClAlEt_2 (Équation B-40).



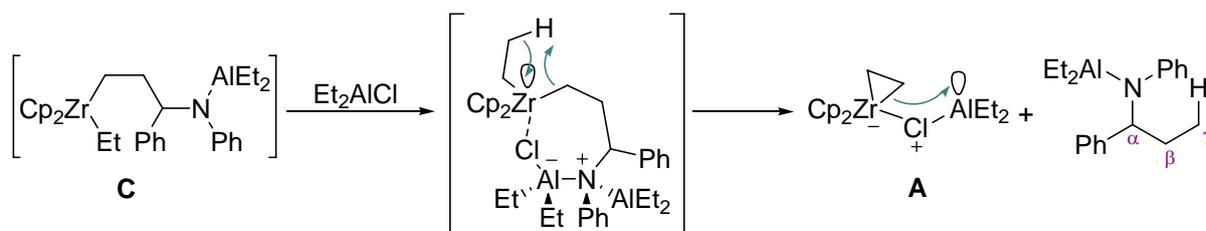
Équation B-40. Insertion de l'imine dans le métallacycle **A**.

Ensuite, le complexe **C** effectue un échange avec un équivalent d' Et_3Al en libérant ClAlEt_2 . L'ouverture régiosélective de l'azazirconacycle par coupure de la liaison Zr-N est ensuite obtenue par le transfert d'un groupement éthyle de l'Al au Zr pour former l'espèce **C** (Équation B-41).



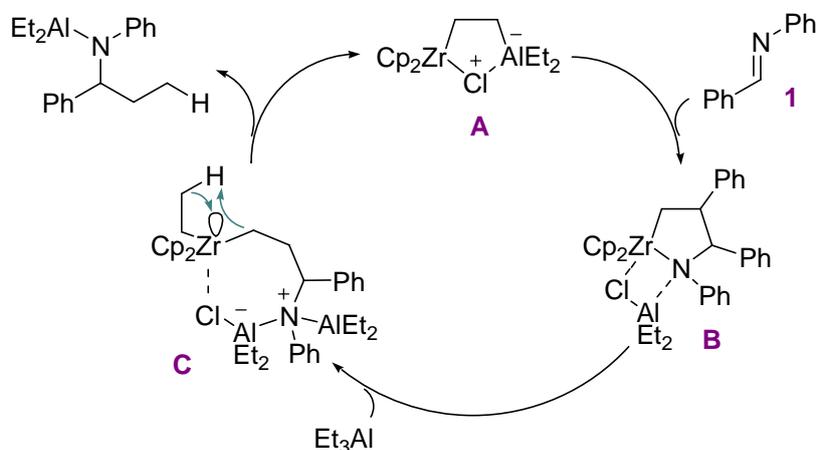
Équation B-41. Ouverture régiosélectivité du métallacycle **B**.

La β -fragmentation régiosélective de **C** est favorisée par l'interaction coopérative de ClAlEt_2 en formant un pseudo cycle à sept chaînons. Elle complète le cycle catalytique en régénérant **A** et en libérant le produit final ne contenant aucun métal sur le carbone en γ de l'azote (Équation B-42).



Équation B-42. β -fragmentation régiosélective du complexe C et régénération de l'espèce A.

De plus, la réaction a montré qu'elle était totalement complète en utilisant 1.5 équivalents d' Et_3Al , très proche du nombre théorique d'équivalents nécessaire pour notre mécanisme. Ceci nous conforte dans notre réflexion et ensemble du cycle peut donc être représenté comme suit (Équation B-43):



Équation B-43. Mécanisme postulé de l'éthylaluminé des imines sous catalyse au Zr.

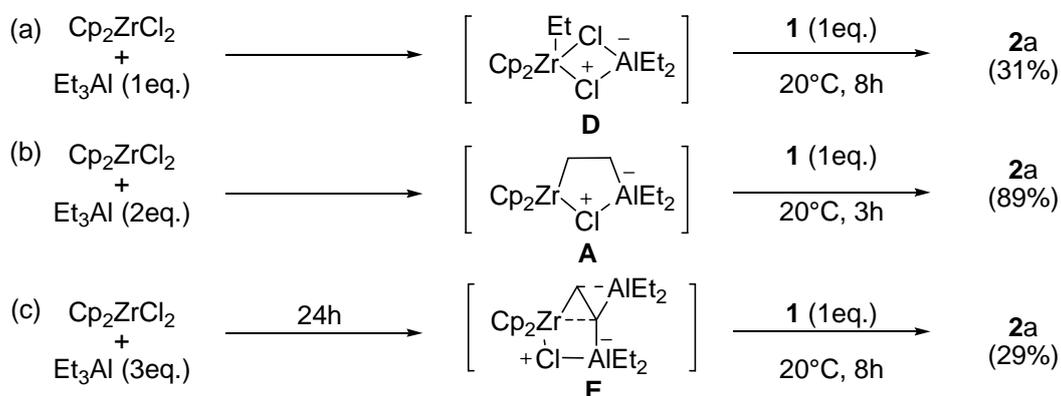
2.2.5.3 Expériences complémentaires

Pour étayer notre mécanisme, une série d'expériences complémentaires a été effectuées afin de mettre réellement en évidence le complexe actif de cette réaction. Les conditions optimales de réactions étant définies comme telles :

- ✓ 1 mmol de substrat
- ✓ Cp_2ZrCl_2 à 10 mol%
- ✓ 1.5 mmol d' Et_3Al

Le Cp_2ZrCl_2 et l' Et_3Al sont connus pour former différents complexes bimétalliques en fonction du nombre d'équivalents d'alane utilisés. Ces différents complexes ont été engagés dans des éthylaluminations stœchiométriques avec l'imine **1**. Nous avons ainsi fait réagir l'imine **1** avec la quantité d' Et_3Al nécessaire à son éthylaluminé et une quantité

stœchiométrique de complexes bimétalliques de Zr et d'Al formés avec différentes quantités d' Et_3Al (Équation B-44).

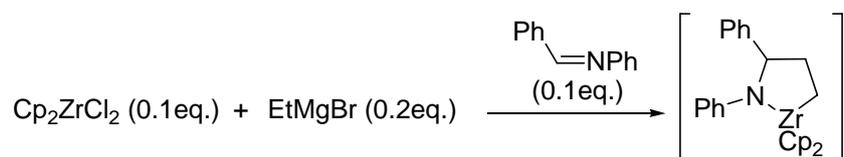


Équation B-44. Ethylalumination stœchiométrique des imines avec divers complexes bimétalliques de Zr.

Le complexe **D** est connu pour se former dans le C_6H_6 lorsque des quantités équimolaire d' Et_3Al et de Cp_2ZrCl_2 sont utilisées.³⁵ Dans ces conditions nous n'avons obtenu qu'une faible conversion de l'imine **1** en amine **2a** après 8 heures de réaction (équation a). Par contre, lorsque deux équivalents d' Et_3Al sont utilisés (conditions dans lesquelles **A** est formé), nous avons obtenu **2a** avec 89% de rendement après 3 heures de réaction comme lors de la réaction catalytique (équation b).

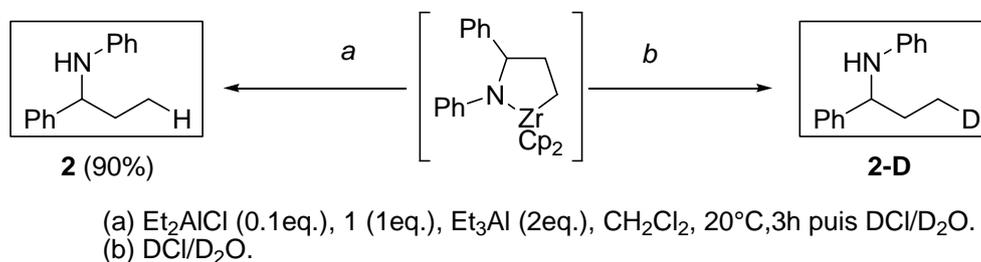
Encore une fois aucune incorporation de deutérium n'est observée après traitement par $\text{DCl} / \text{D}_2\text{O}$. Avec un équivalent supplémentaire d' Et_3Al , le complexe **A** est connu pour se convertir lentement en **E**. Ainsi, lorsque trois équivalents d' Et_3Al sont mis en réaction avec un équivalent de Cp_2ZrCl_2 pendant 24 heures avant l'addition de **1**, **2a** est obtenu avec un faible rendement de 29%. Ces résultats corroborent le rôle prépondérant du complexe **A**.

De plus, nous avons préparé l'azazirconacyclopentane correspondant au complexe **B** de l'équation 31. Celui-ci est aisément obtenu après réaction de l'imine **1** avec une quantité équimolaire de Cp_2ZrCl_2 en présence de deux équivalents d' EtMgBr (Équation B-45).^{4,19}



Équation B-45. Synthèse du métallacycle B.

Pour des conditions optimales de catalyse le complexe **B** fut associé à une quantité équimolaire d'Et₂AlCl. Il fut ensuite mis en réaction en quantité catalytique (0,1 équivalent) avec 0,1 équivalent d'Et₂AlCl, 1 équivalent d'imine **1a** et 2 équivalents d'Et₃Al (Équation B-46).

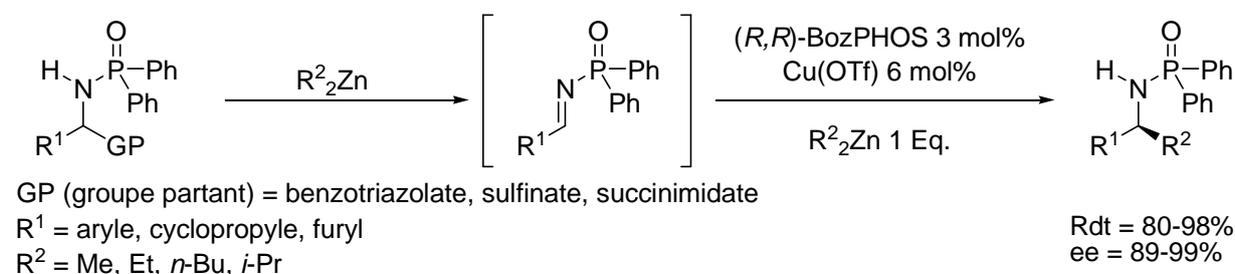


Équation B-46. Synthèse et évaluation de l'azazirconocyclopentane **B comme catalyseur d'éthylaluminium des imines.**

Une catalyse très efficace fut obtenue grâce à ce catalyseur avec une conversion proche de celle rencontrée lors de l'utilisation du Cp₂ZrCl₂. Cette expérience démontre que cet intermédiaire catalyse la réaction sans aucune perturbation conduisant à l'amine attendue **2a** avec un rendement de 90%. De plus, on peut encore constater dans ce cas qu'aucune incorporation de deutérium n'est obtenue dans le produit.

2.2.6 Procédé one-pot

L'éthylaluminium des aldimines étant très efficace, nous avons voulu étendre cette méthodologie en concevant une procédure simple et efficace simple d'accès aux amines éthylées à partir de substrats simples comme une amine et un aldéhyde. Nous nous sommes inspirés des travaux de Charrette sur l'addition des diorganozinciques sur les phosphinoylimine catalysée par Cu(OTf).³⁶ Lors du développement de cette réaction la stabilité de ces imines était problématique et perturbait le cours de la réaction. Celui-ci fut résolu par la mise au point d'une version one-pot de la réaction avec la formation *in situ* de l'imine puis son alkylation ultérieure par le système catalytique (Équation B-47).

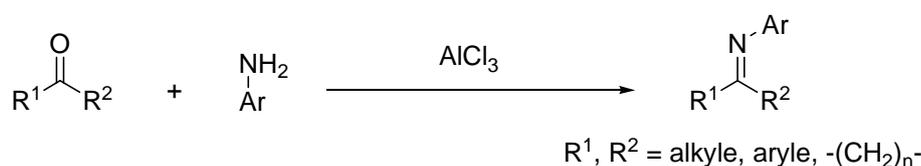


Équation B-47. Génération *in situ* d'imine puis carbozincation catalysée par le Cu.

³⁶ Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1692-1693.

La basicité des réactifs organométalliques comme les diorganozinciques est bien connue et commune à d'autres organométalliques. Le premier équivalent de dialkylzinc est donc utilisé en temps que base et l'association en α de l'azote avec un groupement partant permet la formation *in situ* de l'imine. La libération du groupe partant ne perturbe pas l'activité du catalyseur et la réaction se poursuit jusqu'à son terme.

La synthèse d'imine en présence de trichlorure d'aluminium a été décrite par Eisch,³⁷ et met en œuvre deux équivalents de trichlorure d'aluminium et une amine aryle. Un complexe aza-aluminé est formé très rapidement, et celui-ci réagit très efficacement avec un aldéhyde pour former l'imine en piégeant une molécule d'eau (Équation B-48).



Équation B-48. Formation d'imines à l'aide de trichlorure d'aluminium et d'alane.

Dans notre système catalytique, notre substrat type, la *N*-benzylaniline **1**, est obtenue par condensation d'aniline et de benzaldéhyde avec formation d'une molécule d'eau piégée par du tamis moléculaire 4Å dans le CH_2Cl_2 .³⁸ L'eau et les alanes sont connus pour former divers aluminoxanes, connus pour accélérer les réactions de carboalumination. Dès lors, il ne semble pas que leur présence puisse perturber le cours de la réaction catalysée par le Zr.

Ainsi, l'alanine est mise en solution dans le CH_2Cl_2 à 0°C, puis un équivalent d' Et_3Al est additionné lentement. La forte génération de gaz et le changement de couleur de la solution du jaune au vert pale confirme la formation de l'amidoalane. A la fin du dégagement gazeux, le benzaldéhyde est ajouté puis le mélange est laissé pendant 30 minutes à température ambiante. Le catalyseur est alors additionné suivi de l'alane (1.5 Eq.). Les résultats obtenus, selon ce protocole, sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau B-7).

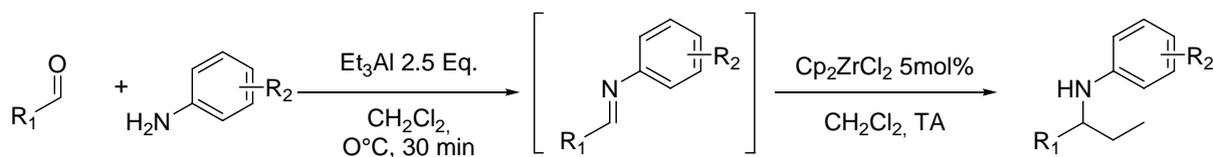


Tableau B-6. Ethylalumination « one-pot » d'imines sous catalyse au Zr.

³⁷ Eisch, J. J.; Sanchez, R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1848-1852.

³⁸ Gridd, R.; McMeekin, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13331.

Entrée	R ₁	R ₂	Produit (%)
1	Ph	Ph	2a (88)
2	Ph	2-I-C ₆ H ₄	3b (85)
3	4-NC-C ₆ H ₄	Ph	3d (86)
4	2-pyridyl	Ph	3f (92)

Le procédé montre son efficacité, les amines attendues sont obtenues dans des rendements comparables aux réactions effectuées avec les imines pures. Il permet ainsi d'obtenir rapidement diverses amines selon une procédure « one-pot », mais il se limite à l'utilisation d'aldéhydes et d'amines de type arylique.

2.2.7 Catalyse énantiosélective

Afin d'étendre notre réaction à la synthèse énantiosélective d'amines, des catalyseurs chiraux de Zr tels les catalyseurs d'Erker, de Zeidjen, et de Whitby ont été expérimentés. Ces catalyseurs sont connus pour donner de très bonnes inductions asymétriques lors de carboalumination des alcènes sous catalyse au Zr et dans d'autres réactions de carbozirconation. Une quantité catalytique de chacun d'entre eux fut employée dans les conditions de catalyse précédemment décrites (Tableau B-8).

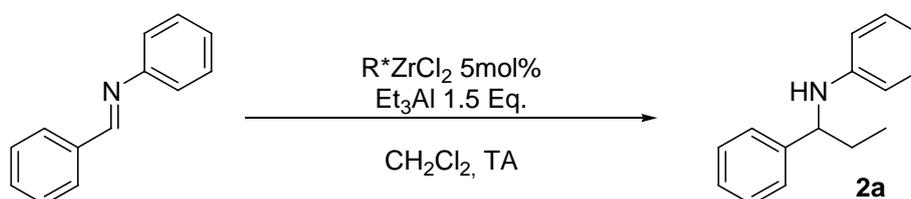
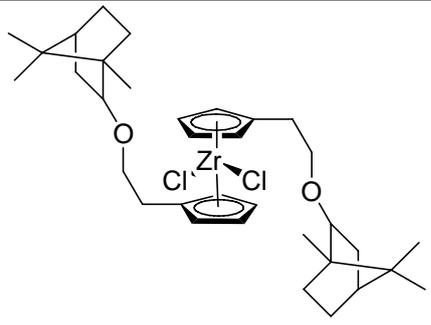
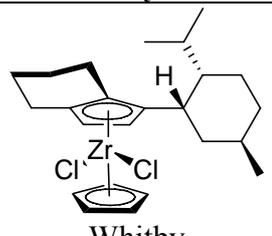


Tableau B-7. Catalyse énantiosélective de l'éthylalumination des imines sous catalyse au Zr.

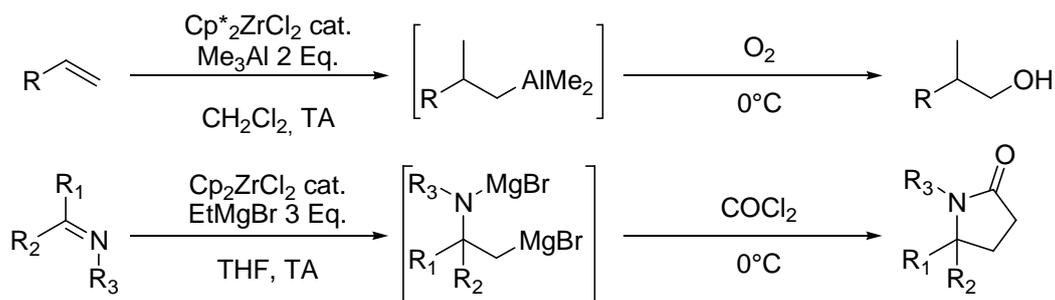
Entrée	R*ZrCl ₂	Rendement (%)	ee (%)
1	<p style="text-align: center;">Erker</p>	55	0

2	 <p>Zeidjen</p>	85	7.5
3	 <p>Whitby</p>	86	0

Ces catalyseurs permettent d'obtenir une catalyse efficace de la réaction, seul le catalyseur d'Erker a donné lieu une conversion moyenne (entrée 1). Par contre, en terme de sélectivité, seul le catalyseur de Ziedjen a conduit à un très léger excès énantiomérique de 7.5% (entrée 2).

2.2.8 Amidification et orthoacylation

Pour étendre cette réaction, nous avons étudié le potentiel synthétique de l'adduit de réaction. Très souvent, celui-ci est utilisé dans une transformation supplémentaire comme lors de l'éthylmagnésiation des imines¹⁹ et de la carboalumination des alcènes.²⁴ (Équation B-49).



Équation B-49. Valorisation des adduits organométalliques.

Les complexes aza-aluminés sont connus pour former aisément des amides avec des esters,³⁹ et des chlorures d'acide.⁴⁰ Cette potentialité a été étudiée sur notre adduit de réaction par l'addition en fin de réaction de chlorure d'acide (Tableau B-8).

³⁹ Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbrüggen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 852.

Synthèse d'amines par carbozirconation

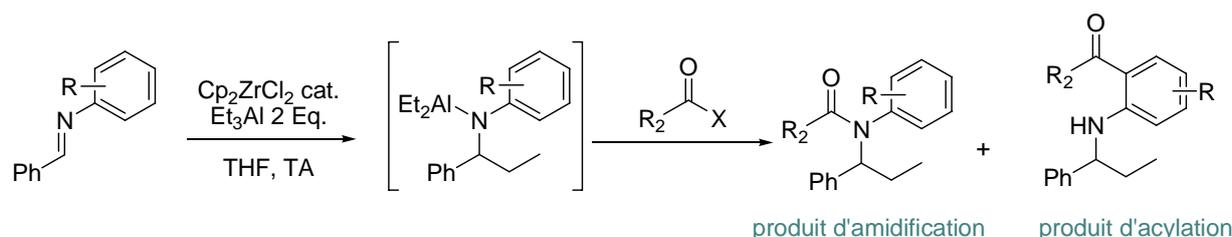
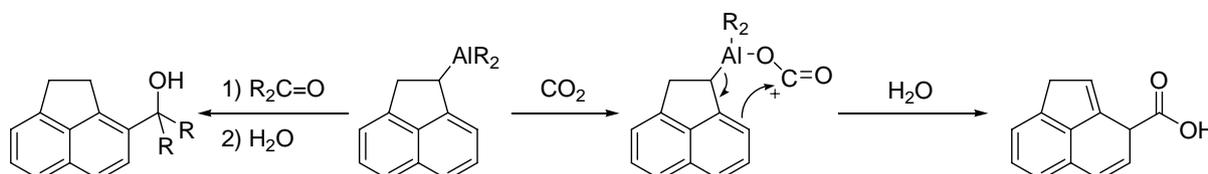


Tableau B-8. Orthoacylation et amidification des adduits de réaction.

Entrée	R ₁	R ₂	Amide (%)	Cétone (%)
1	H	BrCH ₂	0	4a (72)
2	4-F	Bn	0	4b (70)
3	2-Me	Bn	0	4c (68)
4	4-OMe	Me	4e (67)	0

Dans ces conditions, les produits d'orthoacylation sont obtenus avec de bons rendements, et de plus la régiosélectivité en ortho du cycle porté par l'amine est totale. La réaction se montre tolérante vis-à-vis de groupements électro-attracteurs portés par le cycle (entrées 2 et 3). En revanche, les produits d'amidification sont obtenus avec de bons rendements lorsque le cycle est substitué par des groupements électro-donneurs (entrée 5).

La réactivité des organoalanes de type benzylique est particulière et connue.⁴¹ Les produits de réaction sont obtenus selon un état de transition à six centres impliquant un réarrangement allylique (Équation B-50).



Équation B-50. Réarrangement des organoalanes 1-acénaphthényles.

Mais il n'existe pas dans la littérature, à notre connaissance, d'exemple d'orthoacylation d'aniline. Seul un système utilisant BCl₃ et une quantité variable d'AlCl₃ donne des anilines orthosubstituées avec l'addition un nitrile.⁴² Cette réaction fut employée récemment dans la synthèse de produits naturels⁴³.

Pour déterminer si un effet coopératif entre l'aluminium et le zirconium était mis en jeu. Nous avons préparé l'amidoalane **A** par déprotonation de la *N*-benzylaniline à l'aide d'un

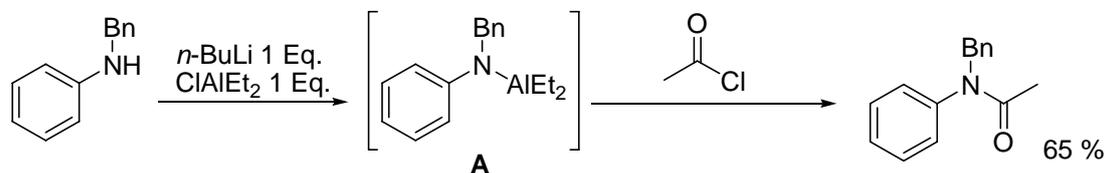
⁴⁰ Eisch, J. J.; Manfre, R. J.; Komar, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 159, C13.

⁴¹ Eisch, J. J.; Rhee, S. G. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 565.

⁴² Sugawara, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Kitagawa, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 578-586.

⁴³ Wu, C.; Decker, E. R.; Blok, N.; Bui, H.; You, T. J.; Wang, J.; Bourgoynne, A. R.; Knowles, V.; Berens, K. L.; Holland, G. W.; Brock, T. A.; Dixon, R. A. F. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1969-1986.

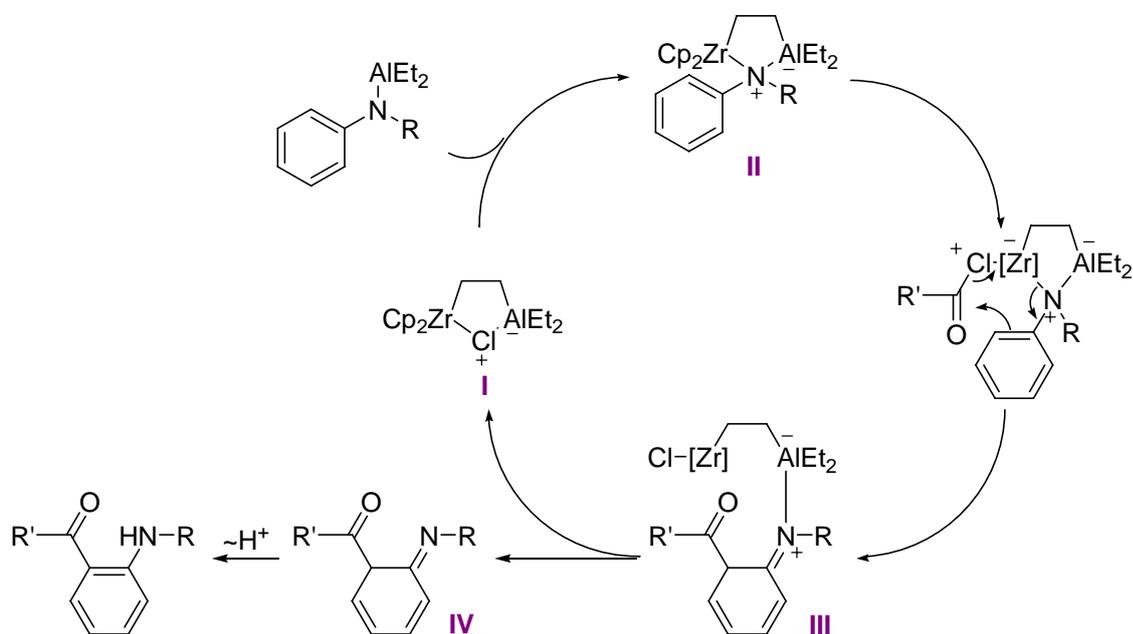
équivalent de *n*-BuLi et sa réaction avec un équivalent d'Et₂AlCl. Ensuite, celui-ci fut soumis directement au chlorure d'acétyle et donna après hydrolyse uniquement le produit d'amidification avec 65% de rendement (Équation B-51).



Équation B-51. Etude de l'orthoacylation des anilines.

Cette expérience confirme la nécessité d'une coopération Zr/Al dans cette réaction, qui peut-être rationalisée selon le mécanisme décrit ci-dessous (Équation B-52):

L'amidoalane formé par éthylalumination peut effectuer une réaction d'échange avec le complexe actif bimétallique **I** avec formation du complexe d'ammonium **II**. Ce complexe réagit ensuite avec le chlorure d'acide selon un mécanisme à six centres pour donner le complexe **III** qui libère le complexe actif bimétallique **I** et le précurseur du produit d'acylation **IV**.



Équation B-52. Mécanisme catalytique postulé de l'orthoacylation des anilines catalysée par le Zr.

3. Conclusion

Nous avons démontré qu'une carbozirconation d'imines était possible en impliquant le Cp_2ZrCl_2 et des alanes. Celle-ci s'est montrée très efficace et ne se limite pas à la seule incorporation d'une unité éthylène. De plus, cette réaction montre une très forte chimiosélectivité et peut-être envisagée selon un processus « one-pot » avec formation préalable de l'imine *in situ*. La réaction d'orthoacylation constitue un développement très intéressant de cette méthodologie et ne demande qu'à être exploitée.

4. Partie expérimentale

4.1 Matériels et méthodes

Toutes les réactions ont été effectuées sous une atmosphère d'argon selon les techniques de Schlenk. Avant toute utilisation, le THF et Et_2O sont distillés sur sodium benzophénone sous argon, Et_3N et CH_2Cl_2 sont eux distillés sur CaH_2 sous argon. Les réactifs (Aldrich) sont utilisés tels quels. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C RMN sont effectués dans le CDCl_3 sur un spectromètre Bruker AC-250. Les spectres de masse sont obtenus par un spectromètre Micromass Q-TOF micro MS. Les analyses élémentaires sont obtenues avec un analyseur élémentaire Perkin-Elmer 2400 CHN. Les spectres infrarouges ont été effectués sur un spectromètre Nicolet Avatar 320 FT-IR.

4.1.1 Préparation du $(n\text{-Bu})_3\text{Al}$ ⁴⁴

Dans un ballon de 250 mL surmonté d'un réfrigérant et sous atmosphère d'argon est mis en suspension du Mg (4.86 g, 180 mmol), de l'Al (1.44g, 60 mmol) dans une solution 1-iodobutane (15.5 mL, 180 mmol) dans l'heptane fraîchement distillé (150 mL). La suspension est agitée vigoureusement puis quelques cristaux d' I_2 sont ajoutés. La solution devient trouble et la température augmente fortement. Après une heure la température de la réaction diminue et le mélange est porté au reflux de l'heptane pendant 8 heures supplémentaires. La suspension est ensuite filtrée sous atmosphère d'argon, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite pour donner le $n\text{-Bu}_3\text{Al}$ ($E_{b0.1} = 110^\circ\text{C}$).

4.1.2 Procédure générale de préparation des imines

⁴⁴ Ziegler, K.; Nagel, K. US 2744127, **1956**.

Synthèse d'amines par carbozirconation

Une solution d'amine (50 mmol) et de l'aldéhyde (50 mmol) dans le CH_2Cl_2 (50 mL) est agité pendant 2 h à température ambiante en présence de tamis moléculaire (5 g). Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous vide pour donner l'imine attendue.

4.1.3 Procédure générale d'éthylalumination des aldimines

Dans un tube de schlenk préalablement séché et sous atmosphère d'argon, le trialkylalane (1.5 mmol) est ajouté lentement à une solution d'imine (1 mmol) et de Cp_2ZrCl_2 (14.5 mg, 0.05 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL). Le mélange est agité à 20°C durant le temps spécifié. La réaction est ensuite hydrolysée à 0°C par une solution aqueuse de NaOH (15 %). Les phases sont séparées, la phase organique est extraite au CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution aqueuse de NaHCO_3 saturée, puis séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole-éther diéthylique (20:1) comme éluant pour donner l'amine attendue.

4.1.4 Procédure one-pot d'éthylalumination des aldimines

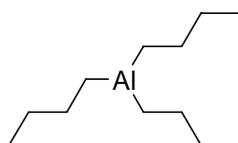
A une solution d'amine arylique (1 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 mL) à 0°C est additionné Et_3Al (165 μL , 1 mmol). A la fin du dégagement gazeux est additionné l'aldéhyde (1 mmol) et le mélange laissé sous agitation pendant 30 minutes avec retour à la température ambiante. Ensuite, une solution de Cp_2ZrCl_2 (14.5 mg, 0.05 mmol) et d' Et_3Al (248 μL , 1.5 mmol) dans le CH_2Cl_2 (2 mL) est additionnée et le mélange laissé sous agitation durant le temps spécifié. La réaction est ensuite hydrolysée à 0°C par de la soude (NaOH aqueuse à 15%), et la phase organique extraite par CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées par une solution aqueuse de NaHCO_3 saturée, puis séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole-éther diéthylique (20:1) comme éluant pour donner l'amine attendue.

4.1.5 Procédure d'orthoacylation des aldimines

Dans un tube de schlenk préalablement séché et sous atmosphère d'argon, le trialkylalane (1.5 mmol) est ajouté lentement à une solution d'imine dérivé de l'aniline (1 mmol) et de Cp_2ZrCl_2 (14.5 mg, 0.05 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL). Le mélange est agité à 20°C durant le temps spécifié. Le milieu est refroidit à 0°C, le chlorure d'acide (1 mmol) est

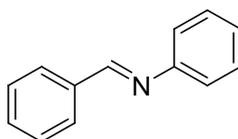
alors ajouté lentement. La solution passe spontanément du jaune foncé au rouge, et le mélange réactionnel est maintenu à 0°C pendant une heure. La réaction est hydrolysée à 0°C par une solution aqueuse de NaOH (15%). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole-éther diéthylique (20:1) comme éluant pour donner l'aniline ortho-acylée.

4.2 *Caractéristiques spectrales*



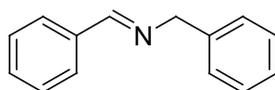
Tri *n*-butylalane⁴⁴

¹H RMN (C₆D₆) δ: 0.33 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (dt, *J* = 13.8, 6.5 Hz, 2H), 1.42 (m, 2H); ¹³C RMN (C₆D₆) δ: 10.5, 13.9, 27.9, 28.8.



***N*-(Benzylidène)aniline**⁴⁵

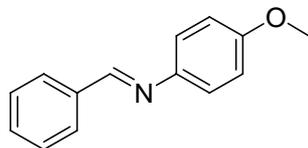
¹H RMN δ: 7.12-7.31 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.31-7.58 (m, 5H), 7.85-8.01 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).



***N*-(Benzylidène)benzylamine**⁴⁶

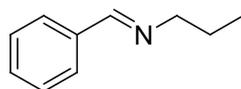
⁴⁵ Hwu, J. R.; Tseng, W. N.; Patel, H. V.; Wong, F. F.; Horng, D.-N.; Liaw, B. R.; Lin, L. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2211.

^1H RMN δ : 4.80 (s, 2H), 7.20-7.50 (m, 8H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.85-8.01 (m, 2H), 8.35 (s, 1H).



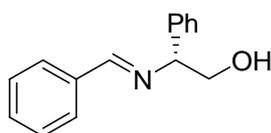
N-(Benzylidène)-4-anisidine⁴⁷

^1H RMN δ : 3.87 (s, 3H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.52 (s, 1H).



N-(Benzylidène)propylamine⁴⁸

^1H RMN δ : 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.75 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.65-7.78 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).



(R)-2-(benzylidèneamino)-2-phényléthanol⁴⁹

$[\alpha]_D^{25} = -48.8$ (c 1, CHCl_3)

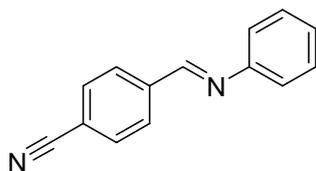
^1H RMN δ : 2.50 (s, 1, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 9.1$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H), 7.28 (m, 8H), 7.72 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H); ^{13}C RMN δ : 67.7, 76.0, 127.3, 127.4, 128.4, 128.5, 128.5, 130.9, 135.8, 140.6, 162.7; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 216.1025; trouvée: 206.1028.

⁴⁶ Aiken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1997**, 2139.

⁴⁷ Grigg, R.; McMeeking, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13331.

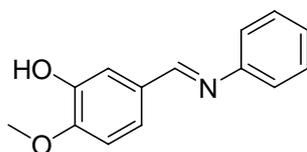
⁴⁸ Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1985**, 679.

⁴⁹ Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammattio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1835-1843.



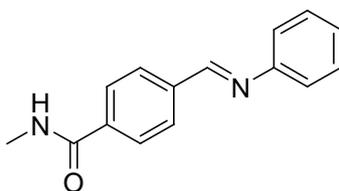
4-((phénylimino)méthyl)benzonitrile⁵⁰

¹H RMN δ: 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H); ¹³C RMN δ: 114.8, 118.8, 121.3, 127.3, 129.5, 129.7, 132.9, 140.3, 151.4, 158.2.



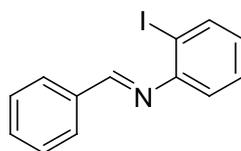
2-méthoxy-5-((phénylimino)méthyl)phénol⁵¹

¹H RMN δ: 3.83 (s, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H); ¹³C RMN δ: 57.2, 111.7, 116.7, 122.6, 126.1, 127.1, 127.4, 130.9, 148.0, 151.5, 153.2, 161.6.



N-méthyl-4-((phénylimino)méthyl)benzamide

¹H RMN δ: 2.18 (s, 3H), 4.93 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H); ¹³C RMN δ: 24.4, 122.4, 121.0, 127.5, 130.7, 131.2, 133.2, 143.6, 153.4, 162.5, 172.2.

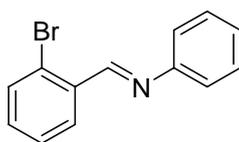


⁵⁰ Ishida, A.; Itoh, H.; Takamuku, S. *Chemistry Letters* **1991**, 9, 1537-40.

⁵¹ Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7641-7644.

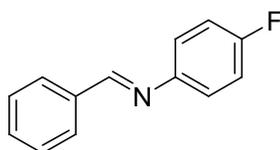
***N*-benzylidène-2-iodobenzénamine**⁵²

¹H RMN δ : 6.94 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.93 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.31 (s, 1H); ¹³C RMN δ : 95.0, 118.6, 127.2, 129.0, 129.3, 129.5, 131.9, 135.9, 139.2, 153.1, 161.1.



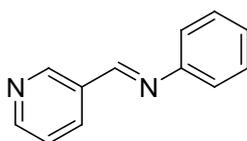
***N*-(2-bromobenzylidène)benzénamine**⁵³

¹H RMN δ : 7.41 (m, 7H), 7.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H).



***N*-benzylidène-4-fluorobenzénamine**⁵⁴

¹H RMN δ : 7.08 (t, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.89 (m, 2H), 8.44 (s, 1H); ¹³C RMN δ : 116.1, 116.4, 122.8, 122.6, 129.2, 129.2, 131.9, 136.5, 144.2, 160.5, 160.6; ¹⁹F RMN δ : -117.7 (tt, $J = 5.0, 8.4$ Hz).



***N*-(pyridin-3-ylméthylène)benzénamine**⁵⁵

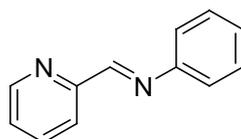
¹H RMN δ : 7.25 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 8.29 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H); ¹³C RMN δ : 121.2, 124.2, 126.9, 129.7, 132.2, 135.3, 151.4, 151.8, 152.4, 157.6.

⁵² Brunner, B.; Stogaitis, N.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3473-3476.

⁵³ Ceder, R. M.; Granell, J.; Muller, G.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Organometallics* **1995**, *14*, 5544-51.

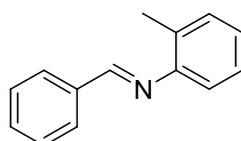
⁵⁴ Neuvonen, H.; Neuvonen, K.; Fuloep, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3141-3148.

⁵⁵ Matsukawa, S.; Obu, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1626-1627.



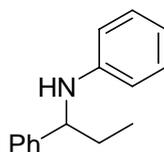
N-(pyridin-2-ylméthylène)benzénamine⁵⁶

¹H RMN δ : 7.23–7.41(m, 6H), 7.74 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H); ¹³C RMN δ : 120.9, 121.6, 124.9, 126.5, 129.0, 136.4, 149.4, 150.8, 154.4, 160.4.



N-benzylidene-2-methylbenzenamine⁵⁷

¹H RMN δ : 2.39 (s, 3H), 7.03 (m, 3H), 7.28 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.90 (m, 2H), 8.44 (s, 1H); ¹³C RMN δ : 21.3, 117.7, 121.5, 126.6, 128.7, 128.9, 130.5, 131.2, 133.8, 151.1, 160.1.



Phényl(1-phénylpropyl)amine 2a⁵⁸

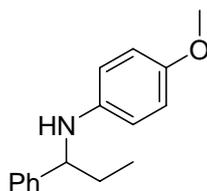
Huile jaune

¹H RMN δ : 0.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 4.07 (br s, 1 H), 4.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 6.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.04–7.11 (m, 2 H), 7.21–7.25 (m, 1 H), 7.30–7.35 (m, 4 H); ¹³C RMN δ : 11.0, 31.8, 59.9, 113.4, 117.3, 126.7, 127.0, 128.7, 129.2, 144.1, 147.7.

⁵⁶ Troisi, L.; Ronzini, L.; Granito, C.; De Vitis, L.; Pindinelli, E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1564-1574.

⁵⁷ Yoshida, M.; Kobayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2395.

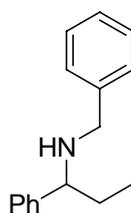
⁵⁸ Samec, J. S. M.; Bäckvall, J. -E. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2955.



4-Méthoxyphényl(1-phénylpropyl)amine 2b⁵⁹

Huile jaune

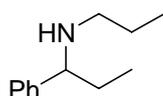
¹H RMN δ : 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.81 (s 1, 1 H), 4.15 (dd, $J = 12.1, 6.3$ Hz, 1 H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (m, 5 H); ¹³C RMN δ : 11.0, 31.8, 55.9, 60.7, 114.6, 114.9, 126.7, 127.0, 128.6, 142.0, 144.3, 152.0.



Benzyl(1-phénylpropyl)amine 2c⁴

Huile jaune

¹H RMN δ : 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.67–1.95 (m, 2 H), 3.63 (dd, $J = 7.5, 5.9$ Hz, 1 H), 3.64 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 7.28–7.50 (m, 10 H); ¹³C RMN δ : 10.8, 11.7, 23.3, 30.9, 19.7, 65.1, 126.7, 127.3, 128.2, 144.3.

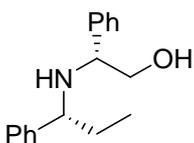


(1-Phénylpropyl)propylamine 2d

Huile jaune pale

¹H RMN δ : 0.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 3 H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.39–1.84 (m, 4 H), 2.31–2.50 (m, 2 H), 3.48 (dd, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 1 H), 7.20–7.40 (m, 5 H); ¹³C RMN δ : 10.7, 31.0, 51.4, 64.1, 126.7, 126.8, 127.4, 128.0, 128.2, 140.6, 143.9; IR (film): 3421, 2963, 1582, 1459, 764, 701 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}$: 178.1596; trouvée: 178.1600; Anal. calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}\cdot\text{HCl}$: C, 67.73; N, 6.55; H, 9.43. trouvée: C, 67.57; N, 6.55; H, 9.66.

⁵⁹ Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4120.

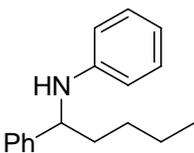


(2R)-2-(1-Phénylpropylamino)-2-phényléthanol 2e⁶⁰

huile jaune

$[\alpha]_D^{24} = -37.5$ (c 0.8, CHCl₃).

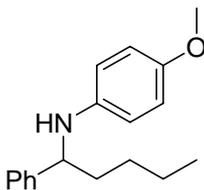
¹H RMN δ : 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.66 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 3.51 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1 H), 7.17–7.30 (m, 10 H). ¹³C RMN δ : 10.4, 29.4, 61.2, 61.6, 65.5, 127.1, 127.2, 127.4, 128.4, 128.5, 141.3, 143.9.



Phényl(1-phénylpentyl)amine 2f⁶¹

huile jaune

¹H RMN δ : 0.89 (t, $J = 8.1$ Hz, 3 H), 1.26–1.40 (m, 4 H), 1.79 (m, 2 H), 3.82 (s, 1 H), 4.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 6.51 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 2 H), 6.51 (td, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 2 H), 7.05–7.33 (m, 5 H); ¹³C RMN δ : 13.9, 22.6, 28.5, 38.7, 58.2, 113.2, 117.1, 126.4, 126.8, 128.5, 129.1, 144.4, 147.5.



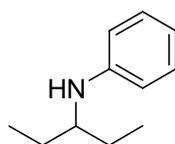
4-Méthoxyphényl(1-phénylpentyl)amine 2g

huile jaune

⁶⁰ Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340.

⁶¹ (a) Motoyama, Y.; Mikami, H.; Kawakami, H.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Organometallics* **1999**, *18*, 3584; (b) Nakagawa, M.; Kaware, T.; Kakikawa, T.; Yamada, H.; Matsui, T.; Hino, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1739.

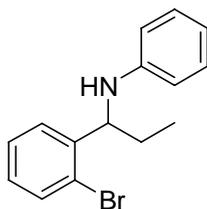
^1H RMN δ : 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.24–1.37 (m, 4 H), 1.76 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.28 (s l, 1 H), 6.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.15–7.32 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 14.0, 22.6, 28.5, 38.7, 55.7, 59.0, 114.4, 114.7, 126.4, 126.7, 128.4, 141.8, 144.5, 151.7; IR (film): 3406, 2950, 2853, 1506, 1235 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}$: 270.1858; trouvée: 270.1861.



Pentan-3-yl(phényl)amine 2h⁶²

huile jaune pale

^1H RMN δ : 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 1.30–1.80 (m, 4 H), 3.05–3.50 (m, 2 H), 6.50–6.80 (m, 3 H), 7.0–7.30 (m, 2 H).

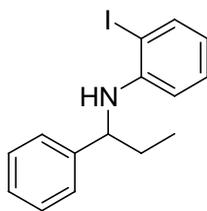


[1-(2-Bromophényl)propyl]phénylamine 3a

huile jaune

^1H RMN δ : 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 4.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 4.22 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN δ : 10.2, 27.2, 68.0, 124.6, 129.4, 129.9, 130.7, 131.2, 132.5, 134.7, 140.3, 145.1; IR (film): 3410, 1567, 1495, 759, 693 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NBr}$: 290.0544; trouvée: 290.0546.

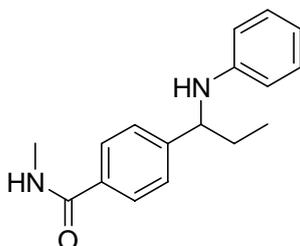
⁶² Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Piatak, D. M.; Bojic, V. D. *Synthesis* **1991**, 1043.



2-Iodophényl(1-phénylpropyl)amine 3b

Huile rose pale

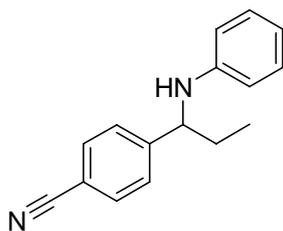
^1H RMN δ : 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 4.26 (q, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.64 (s l, 1 H), 6.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 7.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN δ : 10.8, 31.85, 60.0, 81.1, 111.7, 118.4, 124.8, 126.2, 126.9, 128.5, 129.1, 138.7, 143.2, 147.3; IR (film): 3397, 2961, 1589, 1505, 742 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NI}$: 338.0406; trouvée: 338.0398.



N-{4-[(1-Phénylamino)propyl]phényl}acétamide 3c

Solide rouge

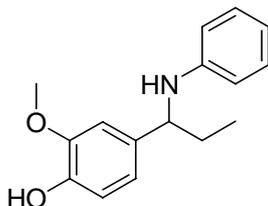
^1H RMN δ : 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.79 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 4.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.24 (s l, 1 H), 6.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.33 (s l, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H). ^{13}C RMN δ : 10.7, 24.5, 31.4, 59.4, 113.4, 120.0, 127.0, 129.0, 133.5, 136.5, 139.6, 172.2; IR (KBr): 3321, 2965, 1661, 1604, 749 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 269.1654; trouvée: 269.1660.



4-(1-Phénylaminopropyl)benzonitrile 3d²⁷

Huile verte

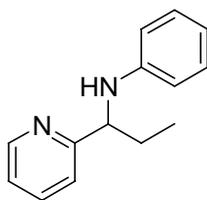
¹H RMN δ : 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.81 (m, 2 H), 4.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 4.27 (dd, $J = 11.6, 6.4$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 6.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.08 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H). ¹³C RMN δ : 10.6, 31.5, 59.4, 113.1, 117.7, 118.9, 127.2, 129.1, 132.4, 132.8, 146.7, 149.8.



2-Méthoxy-4-(1-phénylaminopropyl)phénol 3e

Huile rouge

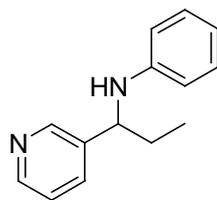
¹H RMN δ : 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.95 (m, 1 H), 4.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.53 (s l, 1 H), 6.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 6.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.84 (m, 3 H), 7.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H). ¹³C RMN δ : 11.2, 32.1, 56.3, 60.2, 109.1, 113.7, 114.6, 117.5, 119.7, 129.4, 135.1, 144.8, 148.7; IR (film): 3505, 3407, 2964, 1603, 750 cm⁻¹; HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calculée pour C₁₆H₂₀NO₂: 258.1494; trouvée: 258.1493.



Phényl[1-(2-pyridyl)propyl]amine 3f²⁷

Huile verte clair

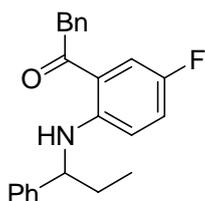
¹H RMN δ : 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.85–1.96 (m, 2 H), 4.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.24 (s l, 1 H), 6.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.64 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.11 (m, 3 H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H); ¹³C RMN δ : 10.6, 25.2, 55.9, 108.6, 112.7, 116.5, 117.2, 124.4, 131.8, 142.7, 144.6, 158.1.



Phényl[1-(3-pyridyl)propyl]amine 3g

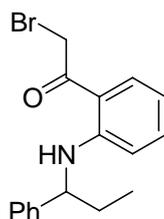
Huile verte clair

^1H RMN δ : 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 4.09 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.28 (dd, $J = 12.1, 6.5$ Hz, 1 H), 6.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.23 (dd, $J = 8.2, 5.2$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 8.48 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN δ : 10.6, 31.52, 57.4, 113.2, 117.5, 123.5, 129.1, 133.8, 139.1, 146.8, 148.4, 148.7; IR (film): 3251, 3109, 2930, 2875, 1603 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2$: 213.1392; trouvée: 213.1395.



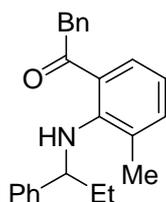
1-(5-fluoro-2-(1-phénylpropylamino)phényl)-2-phényléthanone 4a

^1H RMN δ : 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.73 (m, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 4.32 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.42 (dd, $J = 9.4, 4.6$ Hz, 1 H), 6.93 (ddd, $J = 9.7, 7.9, 3.0$ Hz, 1 H), 7.27 (m, 8 H), 7.35 (s, 1 H), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J = 10.0, 2.9$ Hz, 1 H), 9.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN δ : 11.4, 32.2, 46.6, 59.7, 114.8 (d, $J = 7$ Hz), 117.0 (d, $J = 22$ Hz), 123.3 (d, $J = 23$ Hz), 126.7, 127.3, 127.4, 129.0, 129.1, 129.9, 135.6, 139.9, 143.7, 151.2 (d, $J = 241$ Hz), 199.7; ^{19}F RMN δ : -130.64 (ddd, $J = 10.05, 7.67, 4.65$ Hz).



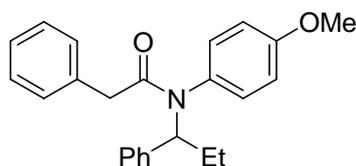
2-bromo-1-(2-(1-phénylpropylamino)phényl)éthanone 4b

^1H RMN δ : 1.01 (t, $J = 7.4$, Hz, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 4.39 (dd, $J = 12.9$, 6.4 Hz, 1 H), 4.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 6.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.55 (ddd, $J = 8.1$, 7.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 7.25 (m, 5 H), 7.71 (dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, 1 H), 9.37 (dl, $J = 5.5$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN δ : 11.2, 24.3, 32.1, 59.37, 114.0, 114.8, 126.7, 127.4, 128.2, 128.6, 129.0, 129.2, 132.4, 136.2, 139.9, 148.6, 190.8.



1-(3-méthyl-2-(1-phénylpropylamino)phényl)-2-phényléthanone 4c

^1H RMN δ : 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.75 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 4.17 (s, 2 H), 4.26 (dd, $J = 12.9$, 6.5 Hz, 1 H), 6.25 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 H), 7.20 (m, 10 H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 9.41 (d l, $J = 5.8$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN δ : 10.9, 22.1, 31.6, 45.9, 58.7, 113.0, 115.6, 126.3, 126.5, 126.7, 128.4, 128.5, 129.4, 132.1, 135.7, 143.5, 145.7, 151.1, 199.4.



N-(4-méthoxyphényl)-2-phényl-N-(1-phénylpropyl)acétamide 4d

^1H RMN δ : 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.81 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.30 (m, 10 H).

Synthèse d'amines par carbozirconation

Synthèse d'amines par carbozirconation

Table des illustrations

Table des figures

Figure B-1. Dérivés d'imine testés en condition d'éthylaluminium..... 66
Figure B-2. Complexe bimétallique impliqué lors de l'éthylaluminium des alcènes..... 71

Table des tableaux

Tableau B-1. Ethylmagnésiation des imines, étude de substrats..... 53
Tableau B-2. Méthylaluminium des alcènes sous catalyse au Zr..... 59
Tableau B-3. Ethylaluminium d'aldimines sous catalyse au Zr..... 64
Tableau B-4. Butylaluminium d'aldimines sous catalyse au Zr..... 66
Tableau B-5. Ethylaluminium sélective d'aldimines sous catalyse au Zr..... 67
Tableau B-6. Ethylaluminium « one-pot » d'imines sous catalyse au Zr..... 76
Tableau B-7. Catalyse énantiosélective de l'éthylaluminium des imines sous catalyse au Zr.
..... 77
Tableau B-8. Orthoacylation et amidification des adduits de réaction..... 79

Table des équations

Équation B-1. Synthèse d'amines chirales *via* la chimie organométallique..... 47
Équation B-2. Hydrogénation asymétrique d'imines..... 48
Équation B-3. Hydrogénation catalysée par un acide de Brønsted chiral..... 48
Équation B-4. Addition asymétrique d'organométallique sur des imines..... 49
Équation B-5. Synthèse d'allylamine à partir de dérivés π -allylpalladium..... 49
Équation B-6. Synthèse de dérivés d'acide α -aminés par réaction de Mannich..... 50
Équation B-7. Réaction de type aza-Diels-Alder..... 50
Équation B-8. Ethylmagnésiation d'alcènes catalysée par le Zr..... 51
Équation B-9. Ethylmagnésiation d'alcène catalysée par le Zr..... 51
Équation B-10. Carbomagnésiation du styrène par des tosylates d'alkyle sous catalyse au Zr.
..... 52
Équation B-11. Cycle catalytique d'alkylation du styrène en présence de tosylate d'alkyle..... 52
Équation B-12. Obtention du complexe $Cp_2Zr(\text{éthylène})$ 54

Équation B-13. Ethylalumination de cétimine sous catalyse au zirconium suivie de deutérololyse.	54
Équation B-14. Marquage isotopique par deutérololyse.	54
Équation B-15. Synthèse de l'azazirconacyclopentane II.	55
Équation B-16. Ethylalumination catalysée par le complexe II.	55
Équation B-17. Deux voies de transmétallations possibles pour la régénération du catalyseur.	56
Équation B-18. Marquage isotopique utilisant un réactif de Grignard deutérié.	56
Équation B-19. Mécanisme dichotomique de l'éthylmagnésiation des imines catalysée par le Zr.	57
Équation B-20. Condensation de l'espèce dimagnésinée avec un électrophile.	57
Équation B-21. Synthèse d'azacycle par piégeage de l'espèce dimagnésinée.	57
Équation B-22. Carboalumination de systèmes insaturés sous catalyse au Zr.	58
Équation B-23. Méthylalumination efficace des alcènes.	58
Équation B-24. Formation de l'espèce active impliquée lors de la méthylalumination.	59
Équation B-25. Méthylalumination des alcènes sous catalyse au Zr.	59
Équation B-26. Méthylalumination énantiosélective des alcènes catalysée par le Zr.	60
Équation B-27. Ethylalumination d'alcènes catalysée par le Zr.	60
Équation B-28. Ethylmagnésiation d'imine sous catalyse au Ti.	61
Équation B-29. Origines possibles de la réduction des imines.	62
Équation B-30. Ethylalumination des aldimines catalysée par des complexes de lanthanides.	62
Équation B-31. Formation d'éthérites d'alanes.	63
Équation B-32. Ethylalumination de la N-phenylbenzaldimines catalysée par le Zr.	64
Équation B-33. Ethylalumination diastéréosélective d'imines sous catalyse au zirconium. ...	65
Équation B-34. Inertie des imines N-encombrées face à l'éthylalumination.	65
Équation B-35. Carboalumination vs azaénolisation d'imine aliphatique.	65
Équation B-36. Ethylalumination d'imine sous catalyse au Zr suivie de deutérololyse.	68
Équation B-37. Butylalumination d'imine sous catalyse au Zr suivie de deutérololyse.	68
Équation B-38. Essais de méthylalumination des imines sous catalyse au Zr.	70
Équation B-39. Complexes bimétalliques impliqués lors de la carboalumination catalysée par le Zr.	71
Équation B-40. Insertion de l'imine dans le métallacycle A.	72
Équation B-41. Ouverture régiosélectivité du métallacycle B.	72

Équation B-42. β -fragmentation régiosélective du complexe C et régénération de l'espèce A.	73
Équation B-43. Mécanisme postulé de l'éthylalumination des imines sous catalyse au Zr.	73
Équation B-44. Ethylalumination stoechiométrique des imines avec divers complexes bimétalliques de Zr.....	74
Équation B-45. Synthèse du métallacycle B.	74
Équation B-46. Synthèse et évaluation de l'azazirconacyclopentane B comme catalyseur d'éthylalumination des imines.	75
Équation B-47. Génération <i>in situ</i> d'imine puis carbozincation catalysée par le Cu.....	75
Équation B-48. Formation d'imines à l'aide de trichlorure d'aluminium et d'alane.	76
Équation B-49. Valorisation des adduits organométalliques.	78
Équation B-50. Réarrangement des organoalanes 1-acénaphthényles.....	79
Équation B-51. Etude de l'orthoacylation des anilines.....	80
Équation B-52. Mécanisme catalytique postulé de l'orthoacylation des anilines catalysée par le Zr.	80

Synthèse d'amines par carbozirconation

Références

- 1) (a) Denmark, S. E.; Nicaise, O. J.-C. dans: *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1999**, pp. 923-961; (b) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946.
- 2) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.
- 3) Takahashi, T.; Liu, Y.; Xi, C.; Huo, S. *Chem. Commun.* **2001**, 31.
- 4) Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3677.
- 5) (a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108 – 2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008 – 2022; (b) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096 – 2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998 – 2007.
- 6) B. D. Sanwal, M.W. Zink, *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, *94*, 430 – 435; (b) M.-R. Kula, C. Wandrey, *Methods Enzymol.* **1988**, *136*, 34 – 45.
- 7) (a) R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5630 – 5632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472 – 5474; (b) B. H. Lipshutz, H. Shimizu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2278 – 2280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228 – 2230; (c) O. Riant, N. Mostefai, J. Courmarcel, *Synthesis* **2004**, 2943 – 2958;
- 8) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424-7427.
- 9) Reinhold, U.; Enders, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946.
- 10) Kloetzing, R. J.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 116-123.
- 11) (a) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143. (b) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2507. (c) Cordova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1843. (d) Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338.
- 12) S. J. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807 – 7808.
- 13) (a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041 – 1042; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067 – 1068; (b) M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151 – 1160; (c) M. Weymann, M. Schultz-Kukula, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835 – 7838.
- 14) (a) Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Sultanov, R. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1983**, 218; (b) Dzhemilev, U.M.; Vostrikova, O.S. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 43.

- 15) (a) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M. 37th Symposium on Organometallic Chemistry **1990**, Japan, P 172; (b) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Negishi, E. XIVth Conference on Organometallic Chemistry B17; (c) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Rousset, C. J.; Negishi, E. *J. Am. Soc.* **1991**, *113*, 6266.
- 16) Hoveyda, A. H.; Xu, Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5079.
- 17) Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Comptes Rendus Chimie* **2002**, *5*, 127-130.
- 18) Harlan, C. J.; Bridgwater, B. M.; Hascall, T.; Norton, J. R. *Organometallics* **1999**, *18*, 3827.
- 19) Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synthesis* **2002**, 1115.
- 20) Shaughnessy, K. H.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5873; Shaughnessy, K. H.; Waymouth, R. M. *Organometallics* **1998**, *17*, 5728.
- 21) (a) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771. (b) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577. (c) Negishi E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 411.
- 22) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577.
- 23) Denhez, C.; Vasse, J. -L.; Szymoniak, J. *Synthesis* **2005**, *12*, 2075.
- 24) Negishi, E.; Huo, S. In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, Chap. 1.
- 25) (a) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252. (b) Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639. (c) Negishi, E.; Kondakov, D. Y.; Choueiry, D.; Kasai, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 957.
- 26) Alberola, A.; Cermeño, F. A.; Anton, A. *An. Quim.* **1977**, *73*, 886.
- 27) Tselikhovsky, D.; Gelman, D.; Molander, G. A.; Blum, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1995.
- 28) Tselikhovsky, D.; Schumann, H.; Blum, J. *Synthesis* **2006**, *11*, 1819-1822.
- 29) Biswas, K.; Prieto, O.; Goldsmith, P. J.; Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2232-2234.
- 30) Revues récentes : (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438.
- 31) Tirayut, V.; Chutima, W.; Vorawit, B.; Tetsuro, S.; Yasufumi, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464-3471.
- 32) Gao, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8136.
- 33) Wang, B.; Bonin, M.; Micouin, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3481-3484.

- 34) (a) Sinn, H.; Oppermann, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 962. (b) Sinn, H.; Kolk, E. *J. Organomet. Chem.* **1966**, *6*, 373. (c) Kaminsky, W.; Kopf, J.; Sinn, H.; Vollmer, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 629.
- 35) Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692-1693.
- 36) Eisch, J. J.; Sanchez, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1848-1852.
- 37) Gridd, R.; McMeekin, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13331.
- 38) Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbrüggen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852.
- 39) Eisch, J. J.; Manfre, R. J.; Komar, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *159*, C13.
- 40) Eisch, J. J.; Rhee, S. G. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 565.
- 41) Sugasawa, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Kitagawa, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 578-586.
- 42) Wu, C.; Decker, E. R.; Blok, N.; Bui, H.; You, T. J.; Wang, J.; Bourgoyne, A. R.; Knowles, V.; Berens, K. L.; Holland, G. W.; Brock, T. A.; Dixon R. A. F. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1969-1986.
- 43) Ziegler, K.; Nagel, K. US 2744127, **1956**.
- 44) Hwu, J. R.; Tseng, W. N.; Patel, H. V.; Wong, F. F.; Horng, D.-N.; Liaw, B. R.; Lin, L. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2211.
- 45) Aiken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1997**, 2139.
- 46) Grigg, R.; McMeeking, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13331.
- 47) Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1985**, 679.
- 48) Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammattio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1835-1843.
- 49) Ishida, A.; Itoh, H.; Takamuku, S. *Chemistry Letters* **1991**, *9*, 1537-40.
- 50) Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7641-7644.
- 51) Brunner, B.; Stogaitis, N.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3473-3476.
- 52) Ceder, R. M.; Granell, J.; Muller, G.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Organometallics* **1995**, *14*, 5544-51.
- 53) Neuvonen, H.; Neuvonen, K.; Fueleop, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3141-3148.
- 54) Matsukawa, S.; Obu, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1626-1627.
- 55) Troisi, L.; Ronzini, L.; Granito, C.; De Vitis, L.; Pindinelli, E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1564-1574.
- 56) Bortolotti, B.; Leardini, R.; Nanni, D.; Zanardi, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10157-74.

- 57) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J. -E. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2955.
- 58) Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120.
- 59) Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340.
- 60) (a) Motoyama, Y.; Mikami, H.; Kawakami, H.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Organometallics* **1999**, *18*, 3584; (b) Nakagawa, M.; Kaware, T.; Kakikawa, T.; Yamada, H.; Matsui, T.; Hino, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1739.
- 61) Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Piatak, D. M.; Bojic, V. D. *Synthesis* **1991**, 1043.

Synthèse d'amines par carbozirconation

Synthèse d'amines par carbozirconation

Table des matières

B. Synthèse d'amines par carbométallation d'imines	47
1. Partie théorique	47
1.1 Accès aux amines chirales	48
1.1.1 Synthèse d'amines chirales par réduction	48
1.1.2 Synthèse d'amines par alkylations énantiosélectives	49
1.1.3 Réactions de type Mannich	49
1.1.4 Réaction de type aza-diels-Alder	50
1.2 Ethylmagnésiation des alcènes sous catalyse au Zr	50
1.3 Ethylmagnésiation des imines sous catalyse au Zr	52
1.3.1 Conditions et étude de réactivité	53
1.4 Carboalumination des alcènes sous catalyse au zirconium	58
2. Partie pratique	61
2.1 Ethylmagnésiation des imines sous catalyse au Ti	61
2.2 Carboalumination des imines sous catalyse au zirconium	62
2.2.1 Conditions réactionnelles et étude de substrats	63
2.2.2 Etude de substrat	64
2.2.3 Utilisation d'alanes supérieurs	66
2.2.4 Etude de chimiosélectivité	67
2.2.5 Etudes mécanistiques	68
2.2.5.1 Etudes cinétiques	68
2.2.5.1.1 Détermination de la quantité optimale de catalyseur	68
2.2.5.1.2 Détermination de l'ordre de la réaction	69
2.2.5.2 Mécanisme postulé	70
2.2.5.3 Expériences complémentaires	73
2.2.6 Procédé one-pot	75
2.2.7 Catalyse énantiosélective	77
2.2.8 Amidification et orthoacylation	78
3. Conclusion	81
4. Partie expérimentale	81
4.1 Matériels et méthodes	81

Synthèse d'amines par carbozirconation

4.1.1	Préparation du $(n\text{-Bu})_3\text{Al}$	81
4.1.2	Procédure générale de préparation des imines	81
4.1.3	Procédure générale d'éthylalumination des aldimines	82
4.1.4	Procédure one-pot d'éthylalumination des aldimines	82
4.1.5	Procédure d'orthoacylation des aldimines	82
4.2	Caractéristiques spectrales	83

Synthèse d'amines par carbozirconation

Synthèse d'amines par carbozirconation

SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE DE PYRROLIDINE

C. Synthèse stéréosélective de pyrrolidines à partir de N-allyloxazolidines via une séquence hydrozirconation-cyclisation

1. Partie théorique

1.1 Introduction

Au sein des hétérocycles à cinq chaînons, les pyrrolidines constituent une famille très importante, ce motif étant rencontré dans de nombreux composés naturels d'intérêt biologique. En outre, les pyrrolidines possèdent un large champ d'applications en synthèse asymétrique, en tant qu'auxiliaires chiraux,¹ en tant que ligands² mais également en tant que catalyseurs. C'est au début des années 1970, que les premiers alcaloïdes pyrrolidiniques ont été extraits du venin des fourmis *solenopsis*. Ils ont dès lors constitué un axe de recherche important en pharmacognosie avec l'isolement et la caractérisation de nombreuses substances naturelles comportant ce motif (Figure C-1).³ Ces composés ont montré des activités biologiques intéressantes en tant qu'inhibiteurs enzymatiques,⁴ insecticides,⁵ hémolytiques,⁶ et anticholinergiques.⁷

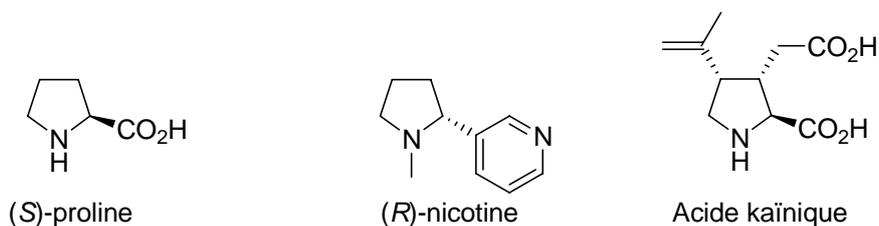


Figure C-1. Importants produits naturels contenant le motif pyrrolidine.

¹ (a) White, J. D.; Xu, Q.; Lee, C.-S.; Valeriote, F. A. *Org. Biol. Chem.* **2004**, *2*, 2092-2102. (b) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590. (c) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Synlett* **2003**, 947-950.

² (a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17. (b) Rogers, C. J.; Dickerson, T. J.; Brogan, A. P.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3705-3708. (c) Fache, F.; Schultz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231. (d) *Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: Chichester, **2003**.

³ (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446; (b) Daly, J. W.; Spende, T. F. dans *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1986**; Vol. 4, Chapter 1.

⁴ Massiot, G.; Delaude, C. "The Alkaloids", Brossi, A. Ed., Academic Press, New-York, **1986**, *27*, 269-322.

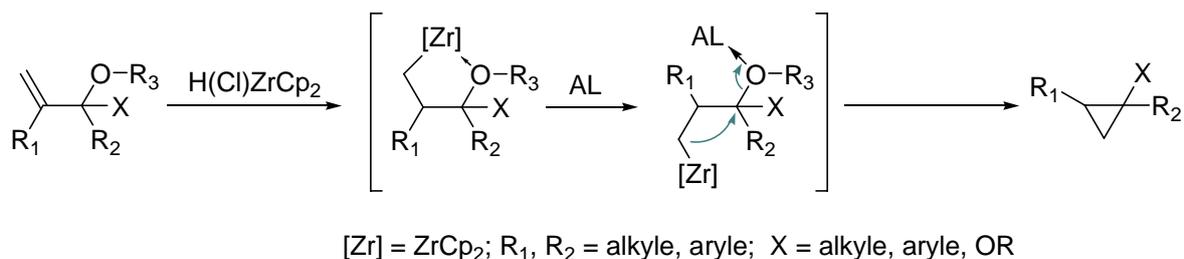
⁵ Creighton, W.S. *Bull. Mus. Comp. Zool.*, **1950**, *1*, 104.

⁶ (a) Bacos, D.; Basselier, J.J.; Celerier, J-P.; Lange, C.; Marx, E.; Lhommet, G.; Escoubas, P.; (b) Lemaire, M.; Clément, J.-P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3061-3064; Clément, J.-L.; Lemaire, M.; Lange, C.; Lhommet, G.; Celerier, J.-P.; Basselier, J.-J.; Cassier, P.; *Fr. Appl.* 84/6980.

⁷ Ronzani, N.; Lajat, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 1131-1132.

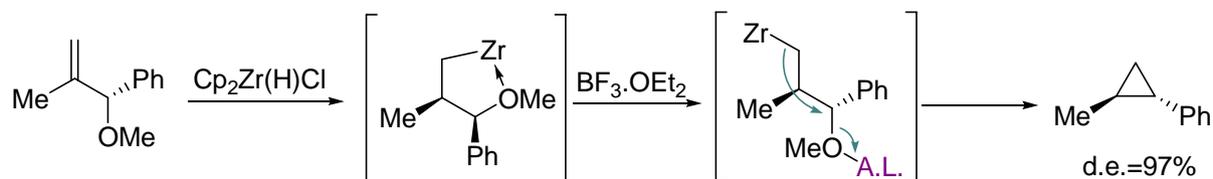
A ce titre, de nombreuses voies d'accès à ces composés ont été développées, cependant cet axe de recherche est toujours d'actualité.

Nous avons récemment décrit une nouvelle méthode diastéréosélective de synthèse de cyclopropanes di-et trisubstitués à partir d'éthers et d'acétals allyliques.⁸ Cette méthodologie, repose sur une séquence d'hydrozirconation d'alcène, suivie d'une étape de cyclisation désoxygénante catalysée par un acide de Lewis (Équation C-1).



Équation C-1. Synthèse de cyclopropanes trisubstitués par hydrozirconation-cyclisation.

Appliquée aux éthers allyliques disubstitués, cette méthodologie donne accès aux cyclopropanes *trans* avec de bons rendements et de fortes sélectivités. L'hydrozirconation de l'alcène 1,1 disubstitué est totalement stéréocontrôlée par une assistance de la fonction éther. L'utilisation de BF₃.OEt₂ en quantité catalytique, permet d'exalter la nucléophilie de l'organozirconocène, effectue une désoxygénation selon un processus de type S_N2 (Équation C-2).



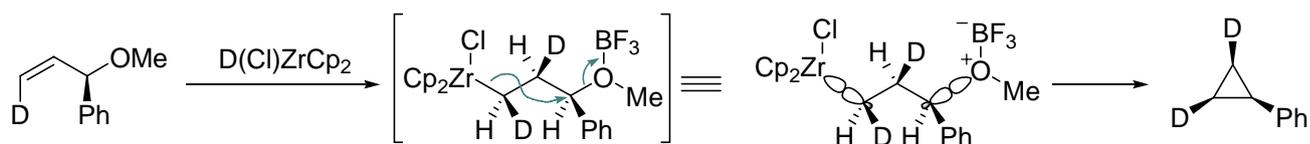
Équation C-2. Synthèse de cyclopropanes disubstitués *trans* à partir d'éthers allyliques.

Le mécanisme de l'étape de cyclisation a été bien étudié par Casey.⁹ Il postule un processus concerté dans lequel la molécule adopte une conformation de type W. De plus, ce type d'état de transition a déjà été décrit lors de la formation de cyclopropanes via la chimie des organoferreux (Équation C-3).¹⁰

⁸ Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1308-1309.

⁹ (a) Casey, C. P.; Smith, L. J. *Organometallics* **1989**, *8*, 2288. (b) Casey, C. P.; Vosejпка, L. J. S. *Organometallics* **1992**, *11*, 738

¹⁰ (a) Brookhart, M.; Liu, Y. *Organometallics* **1989**, *8*, 1569. (b) Brookhart, M.; Liu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 939.



Équation C-3. Etat de transition en "W" impliqué lors de la cyclopropanation selon Casey.

Nous avons donc envisagé d'étendre cette séquence réactionnelle à la synthèse d'hétérocycles azotés de type pyrrolidinique.¹¹ De plus, la synthèse de ce type de composé *via* la chimie du zirconium a été peu décrite dans la littérature.¹²

1.2 Méthodes de synthèse

De nombreuses méthodes de synthèse de ces composés sont décrites dans la littérature,¹³ mais il demeure nécessaire de développer une méthode simple et générale de préparation énantiosélective de ce type composé. En parallèle, de nombreuses méthodes s'inspirent du pool chiral, et plus particulièrement de la proline, deux types de stratégies sont mises en œuvre lors de la formation du cycle (Équation C-2) :

- ✓ soit par création d'une liaison C-C,
- ✓ soit par la création d'une liaison C-N.

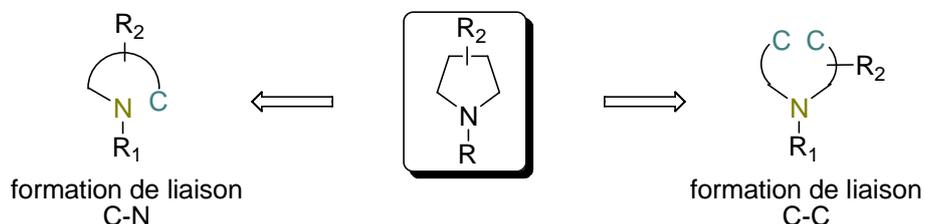


Figure C-2. Stratégies de synthèse des pyrrolidines.

1.2.1 Accès au squelette pyrrolidinique par formation de liaison C-C

La majorité des stratégies de synthèse implique une cyclisation intramoléculaire. La plus commune repose sur la formation d'une liaison C-N, mais les méthodes impliquant la formation directe de liaison C-C sont également largement développées.

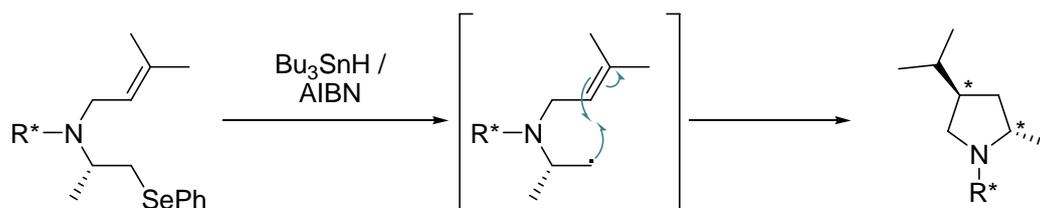
¹¹ Vasse, J.L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4887-4889.

¹² Harris, M. C. J.; Whitby, R. J.; Blagg, J. *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 4287-90.

¹³ (a) Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927-964; (b) Katritzky, A. R.; Cui, X.-J. Yang, B.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1979-1985; (c) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933-972; (d) Galliford, C. V.; Beenen, M. A.; Nguyen, S. T.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3487-3490; (e) Besev, M.; Engman, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3023-3025; (f) Pearson, W. H. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1339-1347.

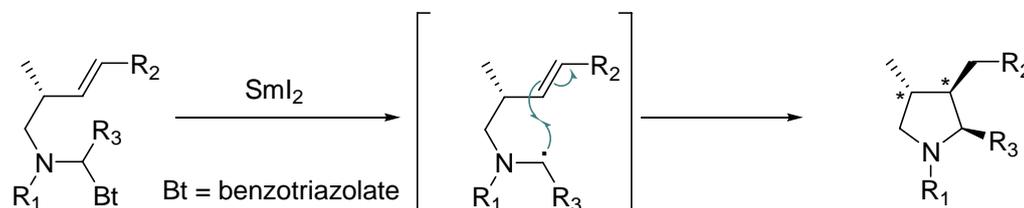
1.2.1.1 Cyclisation radicalaire

De nombreuses synthèses de pyrrolidines mettant en jeu des processus radicalaires ont été décrites dans la littérature. Parmi ces méthodes, certaines impliquent des amines allyliques comme dans le cas ci-dessous où le précurseur du radical est un dérivé sélénié installé en β de l'azote. Le radical est généré par utilisation du couple $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$, et permet d'obtenir une pyrrolidine 2,4 disubstituée *trans* (Équation C-4).¹⁴



Équation C-4. Synthèse de pyrrolidines 2,4 disubstituées.

Dans cet autre cas, l'amine utilisée est de type homoallylique et le radical est initié en α de l'azote par coupure homolytique de la liaison C-benzotriazole en présence de diiodure de samarium (SmI_2)¹⁵. La suite du processus met en jeu une cyclisation de type 5-exo trig menant au cycle attendu avec une stéréochimie *cis* (Équation C-5).



Équation C-5. Synthèse de pyrrolidines par cyclisation radicalaire.

1.2.1.2 Cyclisation par activation électrophile du partenaire insaturé

En parallèle des réactions de cyclisations radicalaires impliquant la création d'une liaison C-C, les formations de pyrrolidines par création de liaison C-C selon un processus anionique sont elles aussi, bien connues. Elles reposent sur la formation d'un anion en α de l'azote, lequel réagit avec la chaîne homoallylique portée par la fonction amine conduisant à la pyrrolidine avec de bons rendements et de bonnes sélectivités.

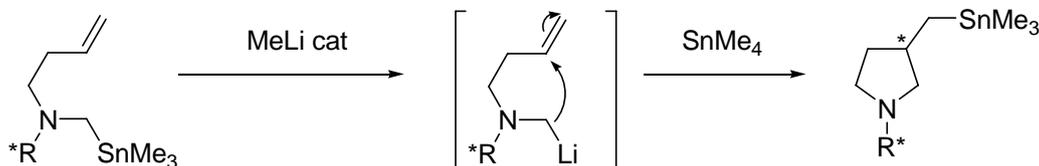
Dans le cas ci-dessous, le processus de cyclisation débute tout d'abord par une transmétallation entre un organostanane et un organolithien. Le carbanion effectue ensuite une

¹⁴ Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Mendiguchia, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3727-3730.

¹⁵ Bustos, F.; Gorgojo, J. M.; Suero, R.; Aurrecochea, J. M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6837-6842

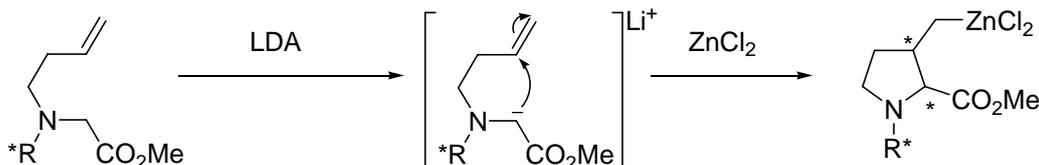
cyclisation selon un processus 5-exo trig. La réaction se termine par un nouvel échange lithium-étain offrant une possibilité de fonctionnalisation ultérieure de cette position.

De plus, cette réaction est remarquable car elle ne nécessite qu'une quantité catalytique de méthyllithium (Équation C-6).¹⁶



Équation C-6. Cyclisation anionique avec formation de liaison C-C.

Plus récemment, une méthode utilisant une glycine N-homoallylique chirale a été décrite. Elle utilise le même principe de cyclisation, mais l'anion est à présent généré par déprotonation en α du carbonyle de la glycine. En fin de réaction, le carbanion situé en bout de chaîne est piégé par un équivalent de $ZnCl_2$ permettant des fonctionnalisations ultérieures (Équation C-7).¹⁷



Équation C-7. Cyclisation électrophile avec transmétallation au zinc.

1.2.1.3 Cycloaddition 1,3-dipolaire

Ces réactions comptent parmi les plus efficaces pour la préparation de pyrrolidines et suscitent des développements croissants ces dernières années.¹⁸

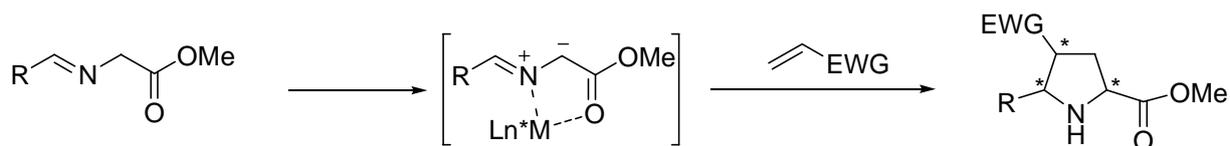
Les composés avec 4 électrons π , nommés les 1,3-dipôles, sont formés de trois atomes dont au moins un hétéroatome. Ils peuvent être représentés comme un zwitterion avec une charge positive localisée sur l'atome central, la charge négative étant distribuée entre les deux atomes des extrémités. Le partenaire, avec les 2 électrons π , est généralement un alcène appelé dipôlarophile (Équation C-8).

¹⁶ Coldham, I.; Hufton, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2157-2160.

¹⁷ Quancard, J.; Labonne, A.; Jacquot, Y.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7940-7948.

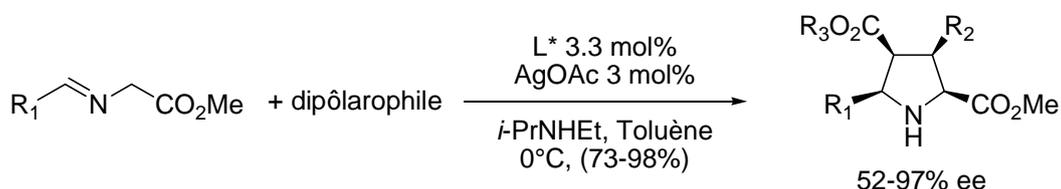
¹⁸ (a) Nàjera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272-6276; (b) Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2047-2061.

Synthèse stéréosélective de pyrrolidines



Équation C-8. Synthèse de pyrrolidine par cycloaddition 1,3-dipolaire.

Plusieurs catalyseurs à base de métaux variés (Ag, Cu, Zn, Co) ont été utilisés avec succès dans ce type de réaction, en quantité stœchiométrique ou catalytique. Ces cycloadditions mettent en jeu un mécanisme concerté et permettent d'accéder directement aux dérivés de la proline ceci avec de hauts degrés de diastéréosélectivité et d'énantiosélectivité. Deux types de dipôle sont utilisés dans ces réactions : des ylures de la fonction azométhine, ou bien des nitrones (Équation C-9).¹⁹



Équation C-9. Cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par l'Ag.

1.2.2 Accès aux pyrrolidines par formation de liaison C-N

Ce sont les réactions les plus communément rencontrées pour la construction du cycle pyrrolidinique via une étape de cyclisation.

Elles mettent en jeu des amines primaires ou secondaires voire des fonctions précurseurs d'amines que l'on génère *in situ*, le plus souvent par réduction.

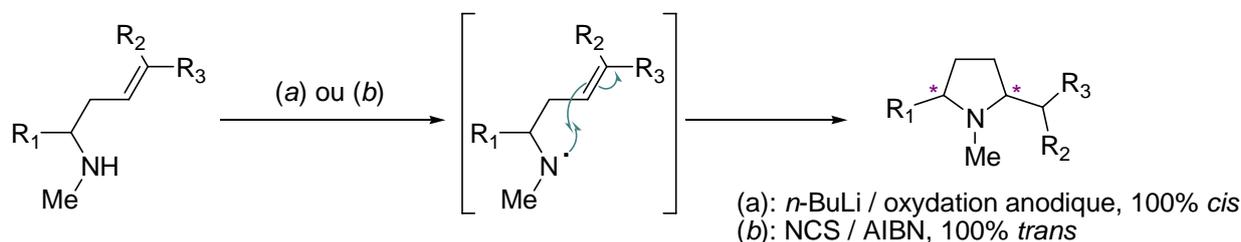
1.2.2.1 Cyclisation radicalaire

Au début des années 90, Tokuda a décrit la synthèse de pyrrolidines 2,5 disubstituées par voie radicalaire à partir d'amine homoallylique secondaire. Cette méthode revêt un très grand intérêt car elle permet de contrôler la stéréochimie *cis/trans* en fonction des conditions opératoires. L'accès aux pyrrolidines *cis* met en jeu l'oxydation anodique de l'amidure de lithium, obtenu par déprotonation de l'amine secondaire au *n*-BuLi. L'amine radical ainsi obtenue subit une cyclisation 5-exo trig conduisant exclusivement aux pyrrolidines *cis*.²⁰ En

¹⁹ Asrof, A. S.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 137-140.

²⁰ Tokuda, M.; Miyamoto, T.; Fujita, H.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 747-756.

revanche, l'utilisation du couple NCS/AIBN permet d'accéder aux pyrrolidines *trans* directement à partir de l'amine secondaire (Équation C-10).²¹

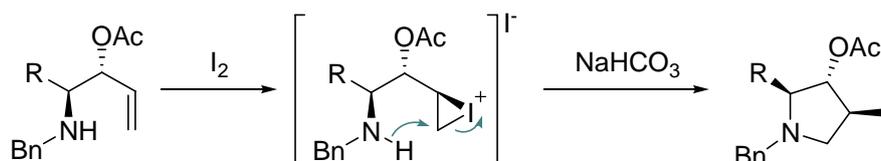


Équation C-10. Synthèse de pyrrolidines par cyclisation radicalaire.

1.2.2.2 Cyclisation par activation de double liaison

Selon une stratégie de cyclisation C-N, beaucoup de synthèses de pyrrolidines mettent en jeu des amines homoallyliques, nous avons vu précédemment que l'étape de cyclisation pouvait être effectuée en conditions radicalaires.

Selon une autre approche, l'activation de la double liaison constitue une méthode très efficace d'accès au squelette pyrrolidinique. A ce titre, l'activation de la double liaison par l'iode suivie de la cyclisation constitue une méthode de choix pour construire le cycle pyrrolidinique. De plus, la présence d'un atome d'iode sur le cycle offre des possibilités de fonctionnalisations ultérieures (Équation C-11).²² La double liaison peut également être activée par le HgCl₂ selon la même démarche.²³



Équation C-11. Synthèse de pyrrolidines par iodocyclisation.

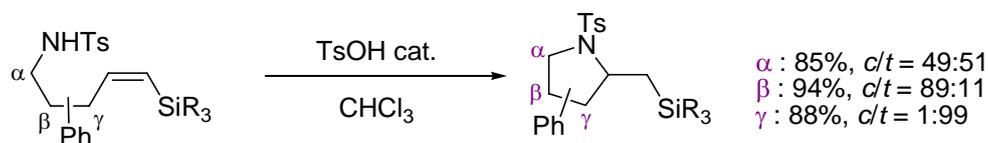
Plus récemment, un autre type d'activation de double liaison utilisant des acides de Brønsted en quantité catalytique a permis d'obtenir des pyrrolidines avec de très bonnes sélectivités et de bons rendements. Une étude récente a montré l'influence de la position d'un

²¹ Tokuda, M.; Fujita, H.; Sugimoto, H. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1994**, 777-778.

²² (a) Takano, S.; Moriya, M.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3805-3806; (b) Kim, J. H.; Long, M. J. C.; Kim, J. Y.; Park, K. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2273-2276; (c) Dondas, H. A.; de Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4179-4182.

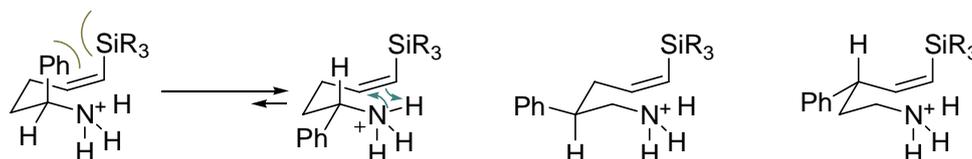
²³ Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3920-3922.

substituant porté par la chaîne homoallylique sur la diastéréosélectivité de ce type de cyclisation (Équation C-12).²⁴



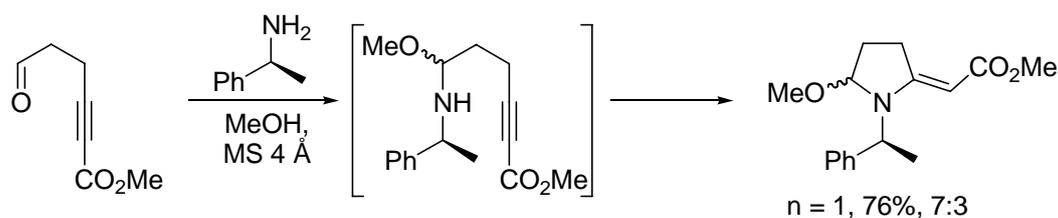
Équation C-12. Synthèse de pyrrolidines par catalyse aux acides de Brønsted.

Pour rendre compte de la haute sélectivité observée, les auteurs avancent un mécanisme de type transfert de proton *via* un état de transition de type chaise où le substituant adopte une position *pseudo* équatoriale pour minimiser les contraintes stériques (Équation C-13).



Équation C-13. Origine de la sélectivité des cyclisations catalysées par un acide de Brønsted.

Une autre méthodologie récente utilise une réaction tandem de formation d'aminal suivie d'une étape de cyclisation sur un alcyne activé en utilisant une amine chirale. Cette méthodologie permet un accès rapide et efficace à des pyrrolidines et pipéridines (Équation C-14).²⁵



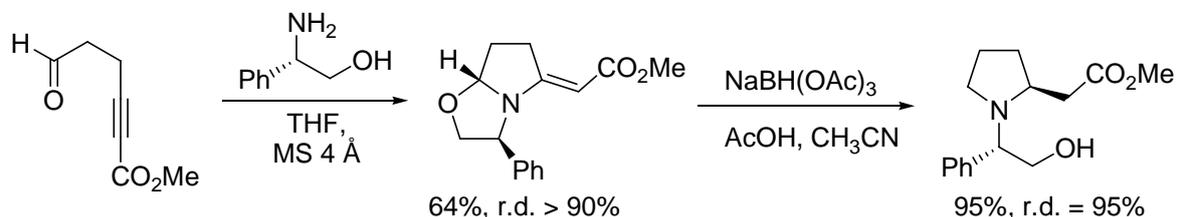
Équation C-14. Réaction tandem formation d'aminal-cyclisation.

Cette méthodologie a été étendue à la synthèse de pyrrolidines bicycliques par utilisation du (*S*)-phénylgycolin en lieu et place de l'amine primaire. Ce type de condensation

²⁴ (a) Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471-1474; (b) Miura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385-388;

²⁵ David, O.; Calvet, S.; Chau, F.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M. -C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2888-2891.

donne de très bons résultats avec d'excellentes diastéréosélectivités. Ensuite, le bicyclique est réduit à l'aide de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ pour libérer la 2-pyrrolidine sous la forme d'un unique diastéréoisomère (Équation C-15).²⁶

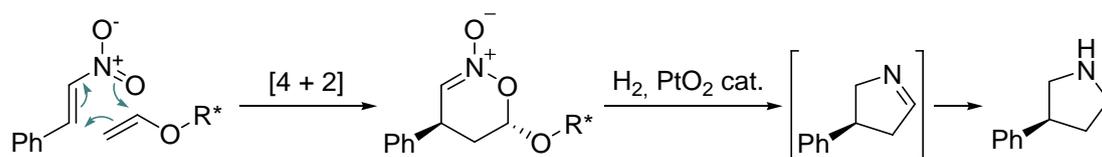


Équation C-15. Synthèse de pyrrolidine bicyclique suivie de leur réduction.

1.2.2.3 Synthèse par cyclisation-réduction *in situ*

Une autre stratégie alternative de synthèse de pyrrolidines consiste à générer *in situ* la fonction amine à partir de fonctions azotées réductibles (nitrones) préalablement à la réaction de cyclisation. Un des exemples les plus fréquents consiste à construire le squelette de la pyrrolidine, puis à libérer l'amine laquelle peut réagir avec une fonction installée sur ce squelette.

Dans l'exemple ci-dessous la formation de la pyrrolidine passe tout d'abord par une cycloaddition [4 + 2] d'un dérivé nitro α,β -insaturé et d'un éther vinylique chiral. Cet auxiliaire chiral permet un contrôle total de la stéréochimie de la nitronne cyclique. Ensuite, une étape d'hydrogénation catalytique au PtO_2 libère simultanément l'amine et l'aldéhyde masqué qui réagissent ensemble pour former l'imine intermédiaire, laquelle est réduite *in situ* pour conduire à la pyrrolidine optiquement active (Équation C-16).²⁷



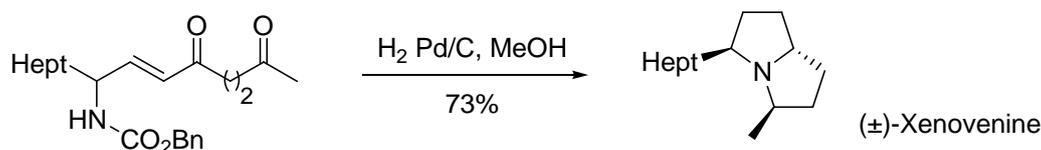
Équation C-16. Cyclisation réduction de nitrones.

Une application élégante de cette méthodologie est illustrée par la synthèse de la Xenovenine, où l'hydrogénation catalytique permet une réduction de la double liaison ainsi

²⁶ Calvet-Vitale, S.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellasoued, M. -C.; Lhommet, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7774-7782.

²⁷ Denmark, S. E.; Marcin, L. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3221-3235.

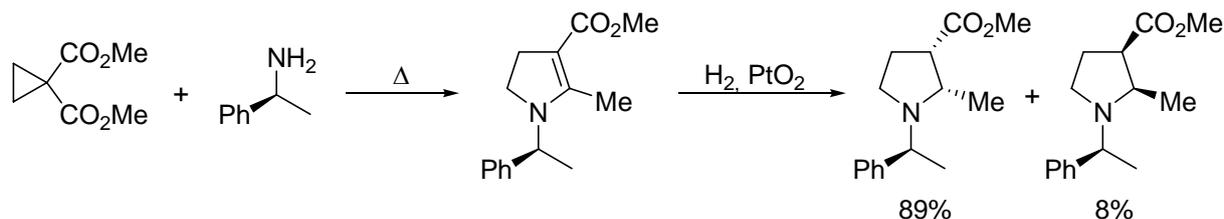
que la débenzylation de l'amine, laquelle effectuée deux aminations réductrices consécutives avec le contrôle des deux nouveaux centres asymétriques (Équation C-17).²⁸



Équation C-17. Synthèse diastéréosélective de la Xenovenine.

1.2.2.4 Hétérocyclisation d'amine primaire

Le réarrangement de cyclopropane a été décrit pour la première fois par Cloke²⁹ et étendu à la synthèse d'alkaloïdes par Stevens.³⁰ Lhommet et son équipe ont adapté cette méthodologie à la synthèse de dihydropyrrolidines.³¹ A la fin des années 1990, une version utilisant une amine chirale fut décrite, celle-ci permet par hydrogénation catalytique d'obtenir des pyrrolidines 2,3 disubstituées totalement *cis* ceci avec de bonnes diastéréosélectivités (Équation C-18).³²



Équation C-18. Réarrangement de cyclopropane puis hydrogénation asymétrique.

1.2.2.5 Cyclisation par insertion de métalcarbènes dans la liaison N-H

Les réactions d'insertion de metallo-carbènes, générés in-situ à partir de composés diazo, dans la liaison N-H sont abondamment décrites dans la littérature et ont été récemment mises à profit pour la synthèse de pyrrolidines. L'un des premiers exemples, décrit en 1999, mettait en œuvre une catalyse au cuivre en quantité catalytique (Équation C-19).³³

²⁸ Gebauer, J.; Dewi, P.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 43-46.

²⁹ Cloke, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174-1187.

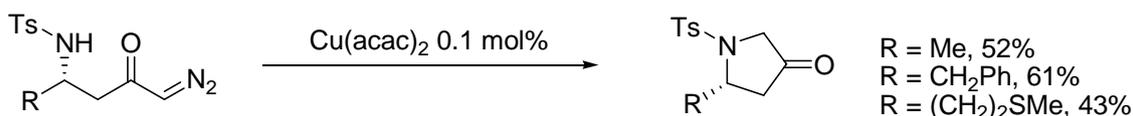
³⁰ Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *2*, 193.

³¹ Celerier, J. P.; Haddad, M.; Jacoby, D.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6597-6600.

³² David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M. -C.; Haviari, G.; Célérier, J. -P.; Lhommet, G.; Gramain, J. -C.; Gardette, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3122-3131.

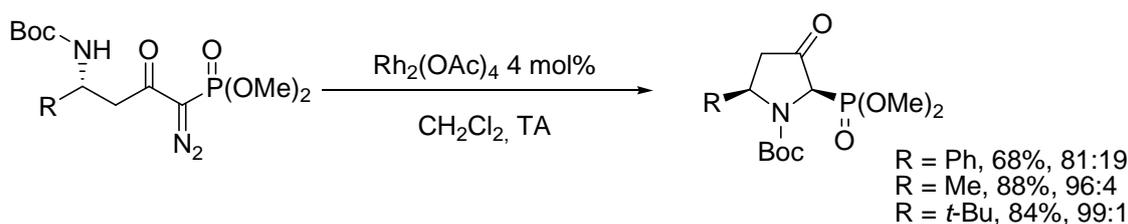
³³ Wang, J.; Hou, Y.; Wu, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2277.

Synthèse stéréosélective de pyrrolidines



Équation C-19. Cyclisation de nitrènes sous catalyse au Cu.

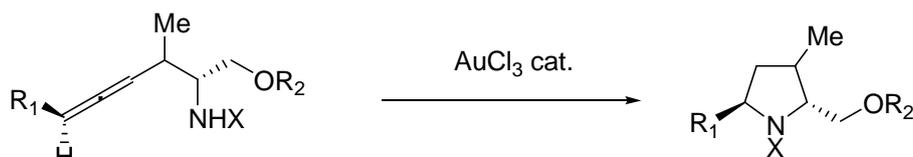
Par la suite, ce type de réaction s'est considérablement développé par l'utilisation de métaux de transition comme le Rh. Les premiers exemples d'insertion de métal-carbénoides dans la liaison N-H utilisaient des dérivés α -diazoester,³⁴ puis plus récemment cette méthodologie a été étendue aux α -diazophosponates (Équation C-20).³⁵



Équation C-20. Insertion de métalcarbène dans la liaison N-H.

1.2.2.6 Cyclisation par hydroamination métallocatalysée

Cette réaction, très en vogue ces dernières années, utilise indifféremment des métaux de transition précoces comme le Ti et l'Y³⁶ mais aussi des métaux de transition tardifs comme le Pd.³⁷ Ces réactions donnent également de très bons résultats avec d'autres systèmes insaturés de type allénique sous catalyse au AuCl₃ (Équation C-21).³⁸



Équation C-21. Synthèse de pyrrolidine à partir d'aminoallènes par catalyse à l'Au.

Le mécanisme de cette réaction est décrit ci-dessous dans le cas d'une hydroamination catalysée par le Ti(NMe₂)₄.³⁹ La première étape du cycle catalytique implique la formation d'un complexe imidotitane lequel subit une métathèse de liaison σ pour former un

³⁴ Davis, F. A.; Fang, T.; Goswami, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1599

³⁵ Davis, F. A.; Wu, Y.; Xu, H.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4523-4525.

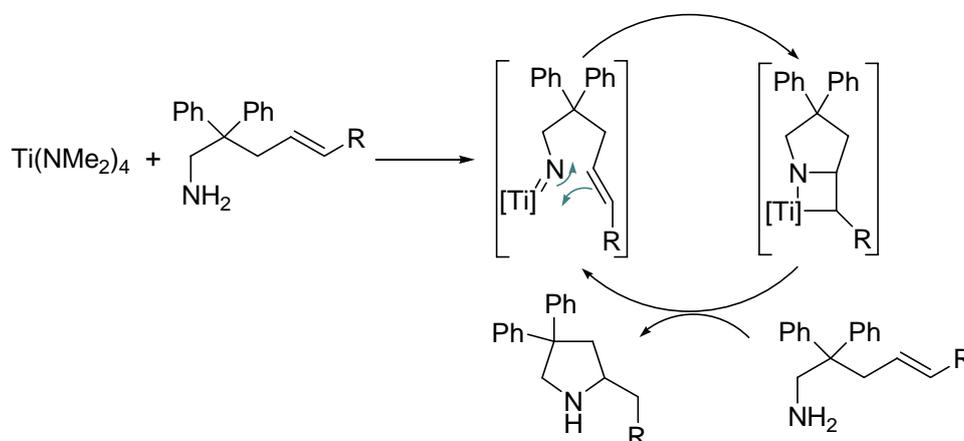
³⁶ Kim, J. Y.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* **2005**, 1737-1739.

³⁷ Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4883-4886.

³⁸ Morita, N.; Krause, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121-4123

³⁹ Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959-1962.

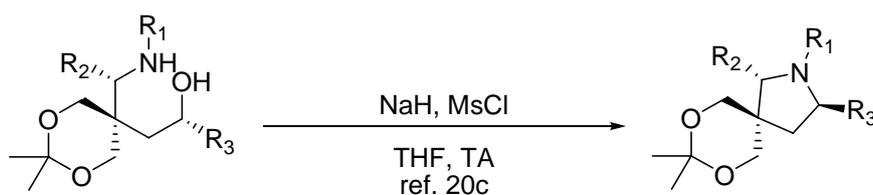
intermédiaire de type azatitanacyclobutane. Finalement, l'azamétallacycle réagit avec le substrat, régénérant le complexe actif (Équation C-22).



Équation C-22. Cycle catalytique d'hydroamination catalysée par le Ti.

1.2.2.7 Cyclisation avec utilisation d'un groupe partant

Les cyclisations par substitution nucléophile comptent parmi les méthodes d'obtention de pyrrolidines les plus courantes. Elles sont très souvent utilisées en synthèse car le processus de S_N2 permet de conserver de l'information chirale du carbone asymétrique portant le nucléofuge. Ainsi avec un aménagement spécifique du centre électrophile, l'étape de cyclisation est obtenue avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Équation C-23).⁴⁰

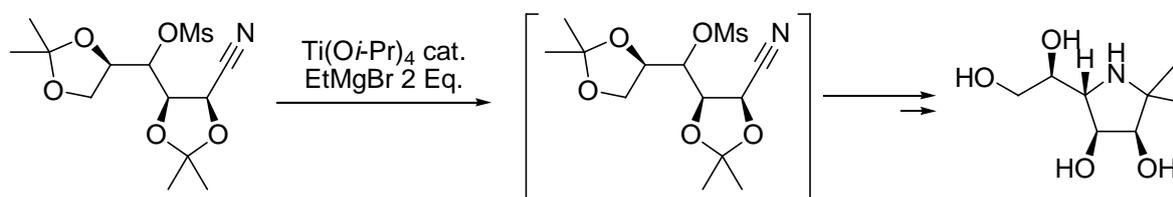


Équation C-23. Cyclisation par substitution nucléophile.

Récemment, notre laboratoire en partenariat avec l'équipe du Pr Plantier-Royon et l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, a développé une série d'inhibiteurs potentiels de l' α -L-fucosidase de type spirocyclopropyl-pyrrolidine à partir de nitriles dérivés de squelette de sucres. Cette méthodologie consiste à convertir la fonction nitrile en cyclopropylamine

⁴⁰ (a) Back, T. G.; Parvez, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9389-9393; (b) Craig, D.; Jones, P. S.; Rowlands, G. J. *Synlett* **1997**, 1423-1425; (c) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7,953-955.

laquelle réagit avec un mésylate, préalablement installé à proximité de la fonction nitrile pour conduire à des spirocyclopropyl-pyrrolidines originales optiquement pures (Équation C-24).⁴¹

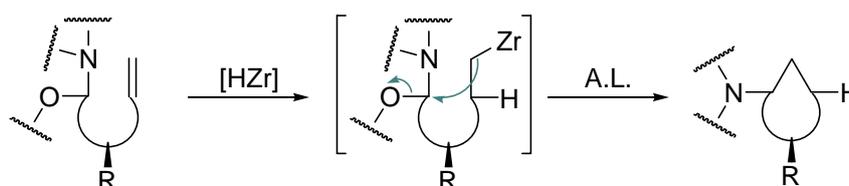


Équation C-24. Synthèse d'inhibiteurs de l' α -L-fucosidase.

2. Synthèse de pyrrolidines à partir de N-allyloxazolidine par une séquence hydrozirconation / cyclisation catalysée par un acide de Lewis

2.1 Introduction

Nous avons récemment décrit une nouvelle méthode de synthèse diastéréosélective de cyclopropane à partir d'éthers homoallyliques via une séquence hydrozirconation / cyclisation catalysée par un acide de Lewis. Nous envisageons d'étendre cette stratégie aux aminals insaturés pour accéder à de nouveaux composés cycliques. Deux types de démarches sont alors envisageables, la première met en jeu des substrats où la chaîne insaturée est reliée à l'atome de carbone de la fonction aminal. Dès lors, la séquence hydrozirconation / cyclisation conduirait à une amine exocyclique (Équation C-25).

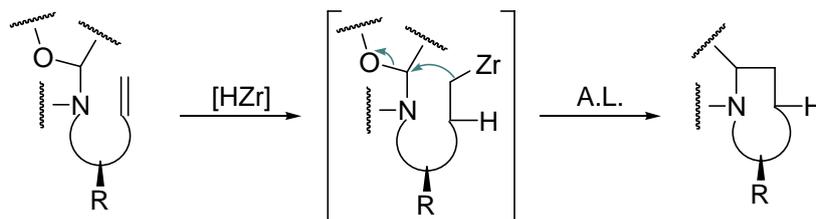


Équation C-25. Stratégie d'accès aux amines exocycliques.

La seconde option consiste à incorporer l'insaturation sur la chaîne latérale de l'atome d'azote. Dans ces conditions, l'étape de cyclisation nous donnerait accès à des cycles où l'atome d'azote serait endocyclique. De plus, la configuration du centre nouvellement créé pourrait dériver de la configuration de l'aminal dans le cas d'un mécanisme de type S_N2. En

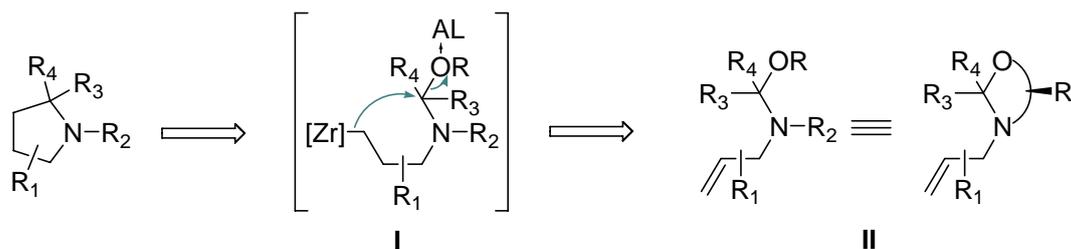
⁴¹ Laroche, C.; Behr, J. -B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4047-4054.

effet, il est connu que ce type de structure permet d'obtenir d'excellentes sélectivités lors de processus de substitution⁴² (Équation C-26).



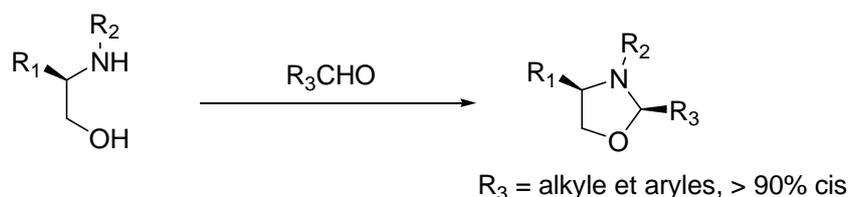
Équation C-26. Stratégie d'accès aux amines endocycliques.

Selon cette démarche, la formation du cycle pyrrolidinique pourrait être envisagée selon une méthodologie similaire à celle utilisée pour la synthèse de cyclopropanes. L'hétérocycle serait obtenu par cyclisation de l'organozirconocène **I** préformé à partir de l'aminal insaturé correspondant **II**. L'étape de cyclisation serait activée à l'aide d'un acide de Lewis (Équation C-27).



Équation C-27. Schéma rétrosynthétique.

Afin de contrôler la configuration de l'aminal, nous envisageons de rigidifier la structure en utilisant un aminal cyclique dérivé d'un aminoalcol chiral, la configuration de l'aminal serait alors contrôlée lors de la formation de l'oxazolidine. Kimio a montré lors de la condensation d'un aldéhyde sur des aminoalcools dérivés de la phénylalanine et de la phénylglycine, que les oxazolidines étaient obtenues avec de très bons rendements et une diastéréosélectivité en faveur du dérivé *cis* (Équation C-28).⁴³



Équation C-28. Synthèse diastéréosélective d'oxazolidines.

⁴² Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.

⁴³ Y. Takayasu, S. Jumpei, H. Kimio, *Heterocycles*, **2000**, *58*, 431-447

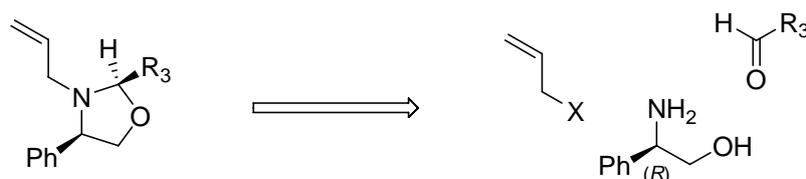
Ainsi en condensant un aminoalcool chiral N-allylé avec différents aldéhydes, nous pourrions accéder aux N-allyloxazolidines dont la stéréochimie serait totalement contrôlée.

2.2 Etude préliminaire

Nous avons donc débuté notre étude par la synthèse d'un substrat modèle. Ensuite, nous avons évalué la faisabilité de cette séquence par l'étude de la chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation. Et enfin, une optimisation du processus de cyclisation par l'utilisation de divers acides de Lewis a été réalisée.

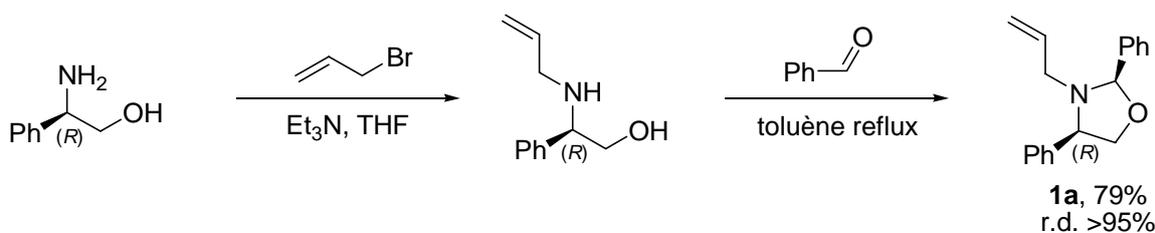
2.2.1 Synthèse du substrat modèle

Ce type de substrat est issu du pool chiral avec l'utilisation d'un aminoalcool dérivé de la (*R*)-phénylglycine, celui-ci serait substitué par une chaîne allylique introduite par sa condensation avec un halogénure d'allyle. Ensuite, l'oxazolidinone serait obtenue par simple déshydratation d'un aldéhyde (Équation C-29).



Équation C-29. Rétrosynthèse envisagée pour l'obtention du substrat modèle.

L'oxazolidine modèle **1a** est obtenue en deux étapes à partir du (*R*)-2-phénylglycinol avec un rendement de 79% en faveur du composé *cis*. La chaîne allylique est introduite par monoallylation de l'amine primaire et présence de triéthylamine dans le THF.⁴⁴ Ensuite, l'oxazolidine est obtenue par condensation avec le benzaldéhyde avec une excellente diastéréosélectivité, conforme aux données contenues dans la littérature (Équation C-30).

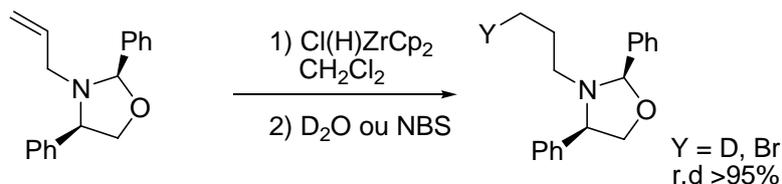


Équation C-30. Synthèse et hydrozirconation de la N-allyloxazolidine **1a**.

⁴⁴ Takayasu, Y.; Jumpei, S.; Kimio, H. *Heterocycles* **2000**, 58, 431-447.

2.2.2 Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation

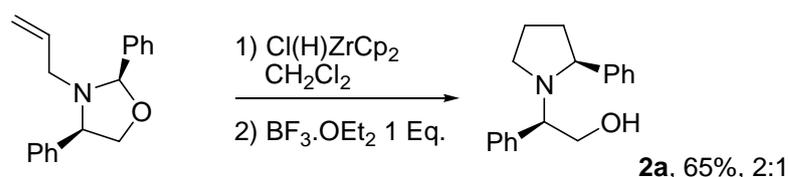
Dans un deuxième temps, nous avons évalué la chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation sur notre substrat type, la fonction aminal étant potentiellement réductible. L'hydrozirconation de **1a** est totale après une heure de réaction à température ambiante en utilisant un équivalent de réactif de Schwartz dans le CH₂Cl₂, en outre aucune altération de la diastéréosélectivité n'est observée (Équation C-31).



Équation C-31. Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation.

2.2.3 Optimisation des conditions de cyclisation

La séquence fut expérimentée en utilisant les conditions réactionnelles décrites lors de la synthèse des cyclopropanes. Dans un premier temps, nous avons utilisé le BF₃.OEt₂ comme acide de Lewis en quantité stœchiométrique. Après la phase d'hydrozirconation, celui-ci est ajouté à température ambiante puis la réaction est maintenue sous agitation pendant deux heures. Une bonne conversion en produit de cyclisation est obtenue, mais malheureusement avec une faible diastéréosélectivité (Équation C-32).



Équation C-32. Hydrozirconation-cyclisation de l'oxazolidine 1a.

Afin d'optimiser l'étape de cyclisation, nous avons testé divers acides de Lewis avec variation des conditions de température. La diastéréosélectivité des mélanges obtenus a été déterminée sur les spectres RMN ¹H des bruts réactionnels par intégration du proton se trouvant en position 5 du cycle de chacun des diastéréoisomères. La configuration du diastéréoisomère majoritaire **2a** a été établie par comparaison avec les données de la littérature (Figure C-3).⁴⁵

⁴⁵ Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1656-1662.

Grâce à cette méthode nous avons pu effectuer une optimisation efficace des conditions opératoires de cyclisation en utilisant l'oxazolidine **1a** comme substrat modèle. Vous voici représentés ci-dessous les résultats obtenus par un screening de divers acides de Lewis en fonction de la température (Tableau C-1).

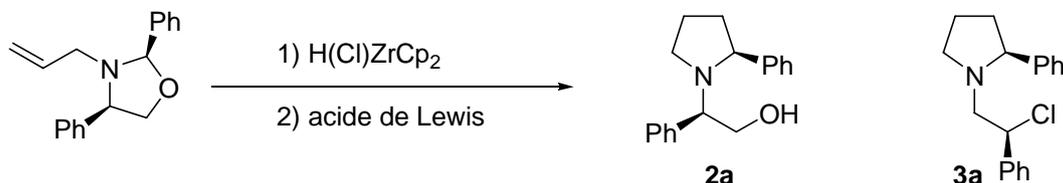


Tableau C-1. Influence de l'acide de Lewis sur la cyclisation.

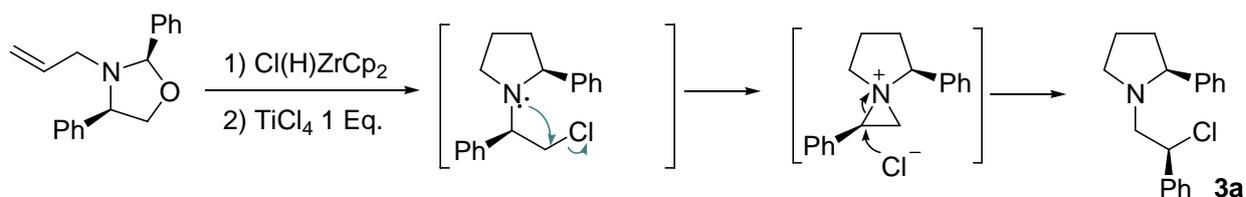
Entrée	Acide de Lewis (mol%)	T (°C)	r.d.	Produit (%)
1	BF ₃ .OEt ₂ (100)	20	2 : 1	2a (65)
2	BF ₃ .OEt ₂ (100)	0	3.2 : 1	2a (60)
3	BF ₃ .OEt ₂ (100)	-70	6.3 : 1	2a (43)
4	TMSOTf (100)	20	2 : 1	2a (58)
5	AlCl ₃ (100)	20	2.7 : 1	2a (60)
6	AlMe ₃ (100)	20	3 : 1	2a (55)
7	ZnCl ₂ (100)	20	6 : 1	2a (51)
8	TiCl ₄ (100)	20	10 : 1	3a (69)
9	TiCl ₄ (15)	20	10 : 1	2a (62)
10	BF ₃ .OEt ₂ (15)	0	3 : 1	2a (64)

Le premier acide de Lewis testé fut le BF₃.OEt₂. La pyrrolidine **2a** est obtenue avec des faibles sélectivités de 2:1 et 3.2:1 avec un abaissement de la température à 0°C (entrées 1-2). La sélectivité peut-être augmentée en conduisant la réaction à plus basse température (-70°C) mais celle-ci se fait au détriment de la conversion de la réaction (entrée 3).

Avec d'autres acides de Lewis comme le TMSOTf, AlCl₃ et AlMe₃, la pyrrolidine **2a** est obtenue toujours avec de bons rendements mais les sélectivités restent peu élevées respectivement de 2:1, 2.7:1 et 3:1 (entrées 4-6). Une augmentation de la stéréosélectivité est obtenue en utilisant le dichlorure de zinc anhydre, ZnCl₂ avec 6:1 (entrée 7). En utilisant TiCl₄ nous avons obtenu le composé inattendu **3a** avec un bon rendement et de plus avec un haut degré de diastéréosélectivité de 10:1.

La pyrrolidine **3a** obtenue s'avère être le produit de réarrangement de la pyrrolidine **2a**. Après la formation de la pyrrolidine, le dérivé chloré formé évoluerait intermédiairement en aziridium qui est ensuite ouvert par un ion chlore au niveau du carbone le plus substitué (Équation C-33).

Synthèse stéréosélective de pyrrolidines



Équation C-33. Origine du composé 3a.

Cependant, la formation de celui-ci peut-être limitée par l'utilisation d'une quantité substœchiométrique de TiCl_4 (15-25 mol%) tout en conservant une très bonne sélectivité.

Dans ces conditions optimisées la pyrrolidine **2a** est obtenue avec 62% de rendement avec une diastéréosélectivité de 10:1 identique. Il a été démontré que la réaction pouvait aussi fonctionner avec une quantité substœchiométrique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, (entrée 10) mais ceci n'apporte pas d'augmentation notable de la diastéréosélectivité.

2.3 Etude de substrat

Diverses oxazolidines ont été synthétisées par condensation avec divers aldéhydes de types aryliques, hétéroaryliques et alkyles avec le (*R*)-*N*-allylphénylglycinol avec un rendement global de 64-68% (Tableau C-2).

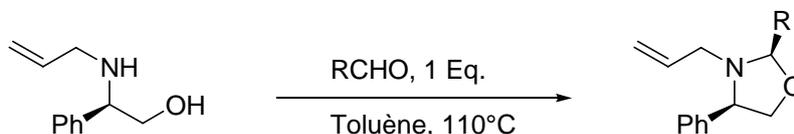


Tableau C-2. Synthèse diastéréosélective de *N*-allyloxazolidines.

Entrée	R	r.d.	Conversion (%)
1	Ph	95 : 5	1a (91)
2	2- BrC_6H_4	95 : 5	1b (95)
3	2- MeOC_6H_4	95 : 5	1c (94)
4	2-furyl	75 : 25	1d (80)
5	3-furyl	93 : 7	1e (78)
6	<i>n</i> - C_5H_{11}	97 : 3	1f (91)
7	<i>i</i> -Pr	92 : 8	1g (90)

Celles-ci sont obtenues avec de très bons rendements et une très bonne diastéréosélectivité. Seule la condensation avec le furfural a donné une diastéréosélectivité moyenne et il nous a été impossible de séparer le mélange qui fut utilisé comme tel lors de l'étape de cyclisation. Les oxazolidines obtenues ont été ensuite mises dans les conditions optimisées de réaction et ont toutes données les pyrrolidines attendues (Tableau C-3).

Synthèse stéréosélective de pyrrolidines

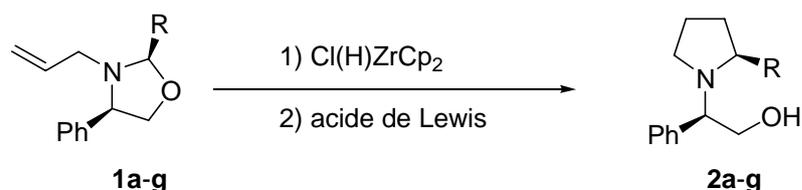
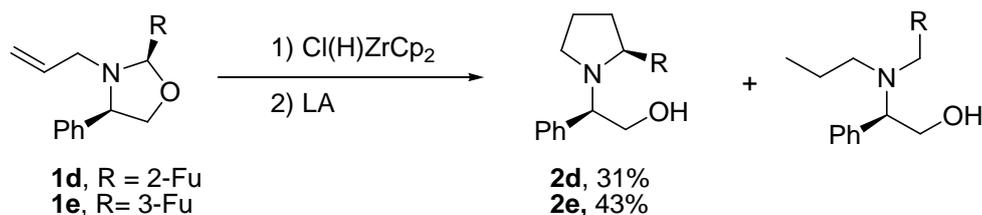


Tableau C-3. Synthèse de pyrrolidines substituées en 2.

Entrée	R	Acide de Lewis	r.d.	Produit (%) ⁴⁶
1	Ph	TiCl ₄	10 : 1	2a (62)
2	2-BrC ₆ H ₄	TiCl ₄	7.4 : 1	2b (53)
3	2-MeOC ₆ H ₄	TiCl ₄	4 : 1	2c (55)
4	2-furyl	TiCl ₄	12 : 1	2d (31)
5	3-furyl	TiCl ₄	>12 : 1	2e (43)
6	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	TiCl ₄	5.5 : 1	2f (52)
7	<i>i</i> -Pr	TiCl ₄	7 : 1	2g (49)
8	<i>i</i> -Pr	BF ₃ .OEt ₂	1 : 4	2g (48)

Les pyrrolidines 2-substituées (**2a-2f**) diversement substituées sont obtenues avec une bonne diastéréosélectivité dans la majorité des cas. Les oxazolidines portant des phényles substitués (entrées 1-3), ainsi que celles portant des hétérocycles sur le carbone C2 donnent les 2-pyrrolidines avec de bons rendements (**2a-e**). La réaction est compatible avec la présence de groupements aromatiques portant des substituants donneurs en position ortho (entrées 2-3). La meilleure sélectivité est obtenue avec les oxazolidines substituées par un substituant furyl (entrées 4-5). Mais dans ces cas, les bas rendements s'expliquent par une réduction compétitive de la fonction aminal (Équation C-34).



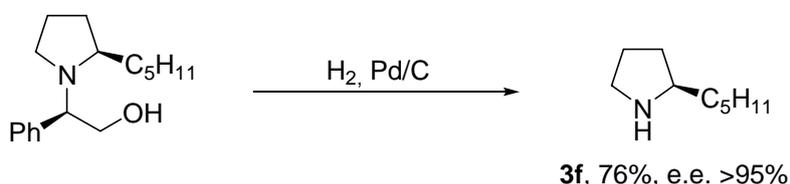
Équation C-34. Synthèse de pyrrolidines substituées par un groupement furyle.

Avec BF₃.OEt₂ les sélectivités sont faibles comme dans le cas de l'oxazolidine **1a**, on constate même une inversion de sélectivité dans le cas de l'oxazolidine **1g** qui porte un groupement isopropyle sur le carbone C2 (entrées 7-8).

L'auxiliaire chiral peut-être clivé pour donner des pyrrolidines non *N*-protégées. De nombreuses méthodes de clivage de l'auxiliaire chiral sont décrites dans la littérature utilisant

⁴⁶ Rendements calculés en partant du N-allylphénylglycinol.

le Na dans NH₃ liquide, et les hydrogénations catalysées par le Pd.⁴⁷ Par exemple, la pyrrolidine **2f** diastéréoisomériquement pure est soumise à une hydrogénéolyse sur charbon palladié (H₂ Pd/C) et donne la (R)-2-pentylpyrrolidine **3f** isolée sous forme de chlorhydrate avec 76% de rendement (Équation C-35).⁴⁸

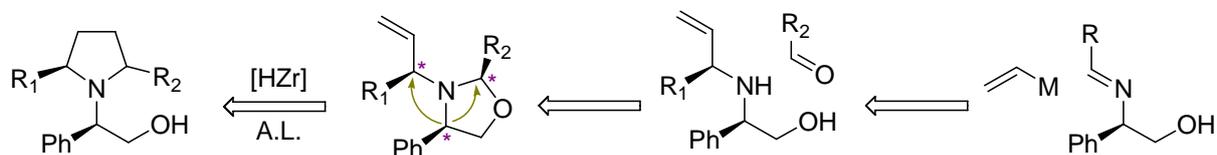


Équation C-35. Clivage de l'auxiliaire chiral par hydrogénéolyse.

Les pyrrolidines **2a-2e** ne peuvent subir ce type de déprotection, car le plus souvent elles aboutissent à l'ouverture du cycle. Il existe néanmoins une méthode alternative préservant les pyrrolidines substituées par des groupements aromatiques décrite par Meyers.⁴⁵ Elle utilise le PhSSPh en présence de triéthylphosphine dans un premier temps, ensuite la pyrrolidine est libérée à l'aide d'un radical anion de lithium LiDBB.

2.4 Accès aux pyrrolidines 2,5-disubstituées

Une extension de cette réaction peut être envisagée, nous donnant un accès possible aux pyrrolidines 2,5-disubstituées. Elle s'appuie sur l'adjonction d'une substitution supplémentaire portée par la chaîne allylique, qui serait introduite par addition d'un vinyl métal sur une imine afin de former la chaîne allylique. Cette stratégie combinerait deux utilisations de l'auxiliaire chiral, avec dans un premier temps une addition stéréodirigée construisant la chaîne allylique. Puis, dans un second temps, l'auxiliaire chiral nous permettrait de contrôler la configuration de l'oxazolidine (Équation C-37).



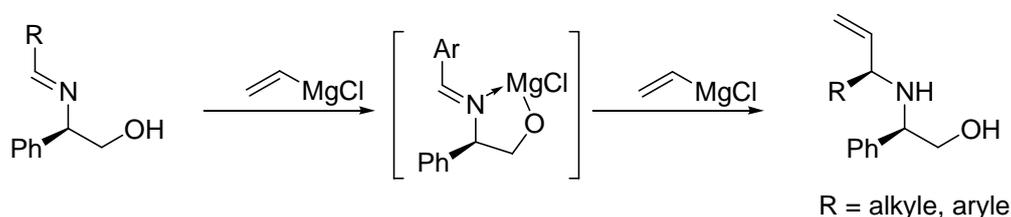
Équation C-36. Schéma rétrosynthétique d'accès aux pyrrolidines 2,5-disubstituées.

⁴⁷ (a) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Joan Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919-1928; (b) Guncheol Kim, G.; Lee, E. -J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2073-2076; (c) Doller, D.; Davies, R.; Chackalamannil, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1275-1278.

⁴⁸ (a) Katrizky, A. B.; Cui, X.-L.; Yang, B.; Steel, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1697-1700. (b) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083-1092.

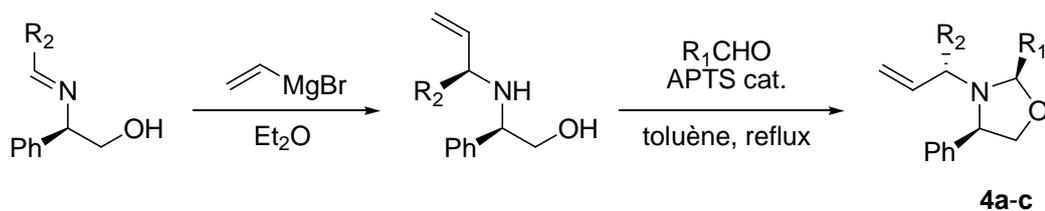
La synthèse d'amines énantiopures est abondamment décrite dans la littérature, de plus, de nombreux exemples impliquent le plus souvent l'utilisation d'un aminoalcool chiral qui est ensuite clivé.⁴⁹ Mais peu d'exemples portent sur l'addition d'un vinylmétal, seul un exemple est décrit à notre connaissance.

Cette méthodologie utilise 2.5 équivalents de chlorure de vinyl magnésium qui s'additionne sur une imine chirale dérivée du phénylglycinol.⁵⁰ Le premier équivalent de chlorure de vinylmagnésium effectue une déprotonation de la fonction l'alcool et forme, avec le doublet non liant de l'atome d'azote, un chélate cyclique induisant une forte discrimination faciale lors de l'étape d'addition sur l'imine (Équation C-37).



Équation C-37. Synthèse stéréosélective d'allylamine par addition d'un vinyl métal.

Grâce à cette méthodologie les amines allyliques chirales ont été obtenues avec de bonnes sélectivités. Après purification, celles-ci ont été condensées avec un aldéhyde en présence d'une quantité catalytique d'APTS donnant accès aux oxazolidines **4a-c** sous la forme d'un diastérisomère (Équation C-38).

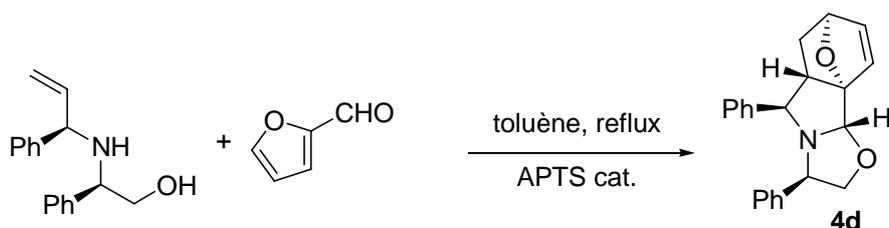


Équation C-38. Synthèse des oxazolidines substituées en α de la chaîne allylique.

Au cours de la synthèse de ces substrats, nous avons obtenu un produit inattendu lors de la condensation du furfural et du *N*-allylphénylglycinol substitué par un phényle en position α de la chaîne allylique. Il s'est avéré que le produit provenait d'une réaction tandem de formation de l'oxazolidine et cycloaddition de Diels-Alder, et celui-ci est obtenu avec 78% de rendement (Équation C-39).

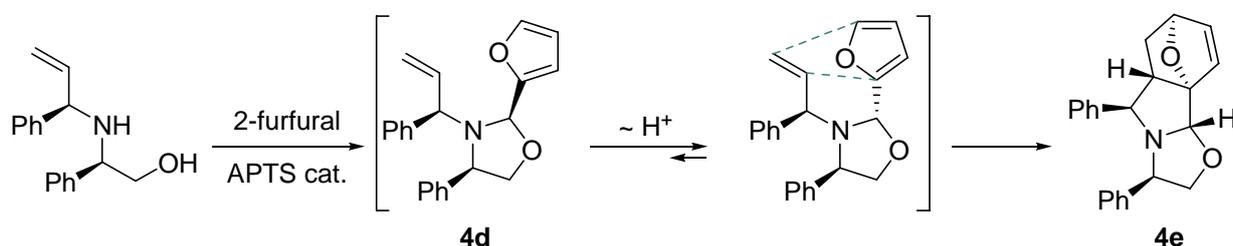
⁴⁹ Pridgen, L. D.; Mokhallalati, M. K.; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1237.

⁵⁰ Hanagan, A. A.; Trefonas, L. M.; Baker, R. J.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *39*, 1991-1999.



Équation C-39. Obtention du cycloadduit de Diels-Alder.

Des études de nOesy effectuées sur le composé **4d** indiquent que l'adduit dérive du diastéréoisomère *trans* pour lequel le diénophile est idéalement placé pour effectuer une cycloaddition [4+2] avec le furane (Équation C-40).



Équation C-40. Etat de transition pouvant être impliqué lors de la cycloaddition [4+2].

Ce type d'adduit de Diels-Alder est bien connu⁵¹ mais notre cas est réellement particulier car le diénophile est ici non activé. Cette oxazolidine originale est obtenue avec un contrôle simultané de quatre centres asymétriques.

Les oxazolidines **4a-c** ont été mises dans les conditions de réaction en utilisant dans un premier temps une quantité catalytique de TiCl_4 . Mais, contrairement aux résultats obtenus avec les oxazolidines non substituées, nous avons obtenu de faibles rendements avec une diastéréosélectivité nulle avec cet acide de Lewis. Ensuite nous avons optimisé les conditions de cyclisation par l'utilisation du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis et un équivalent supplémentaire de réactif de Schwartz. Les pyrrolidines **5a** et **5b** sont obtenues avec de bons rendements et une sélectivité complète (Tableau C-4).

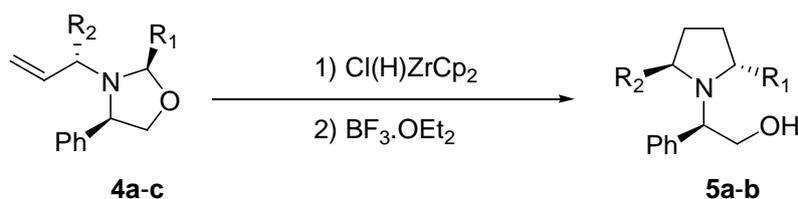


Tableau C-4. Synthèse de pyrrolidines 2,5-disubstituées.

⁵¹ Pedrosa, R.; Sayalero, S.; Vicente, M.; Casado, B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7273-7278.

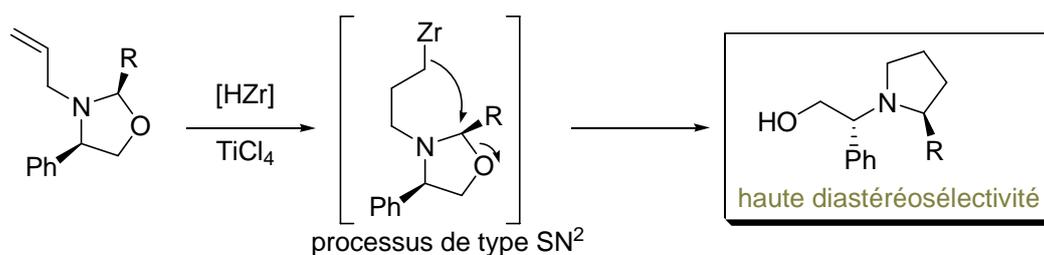
Entrée	R ₁	R ₂	e.d.	Produit (%)
1	Ph	Ph	95	5a (48)
2	Ph	4-ClC ₆ H ₄	95	5b (52)
3	4-ClC ₆ H ₄	Ph	95	5b (52)

La configuration des pyrrolidines obtenues s'est avérée être en faveur de l'isomère *trans*. Cette configuration est tout d'abord confirmée par l'obtention de la seule pyrrolidine **5b** lors de la cyclisation des oxazolidines **4b** et **4c** ayant les groupements R₁ et R₂ transposés. De plus, cette configuration a été confirmée par comparaison des données spectrales de la pyrrolidine **5a** déjà été décrite dans la littérature.⁵² Ainsi, il s'avère que le choix de BF₃.OEt₂ comme acide de Lewis semble être le plus approprié pour l'obtention d'une cyclisation efficace et très sélective d'oxazolidines substituées et ainsi ouvrir un accès aux pyrrolidines 2,5-disubstituées optiquement actives.

2.5 Considérations mécanistiques

Considérant la stéréochimie des composés obtenus nous avons envisagé deux types de mécanismes régissant l'étape de cyclisation.

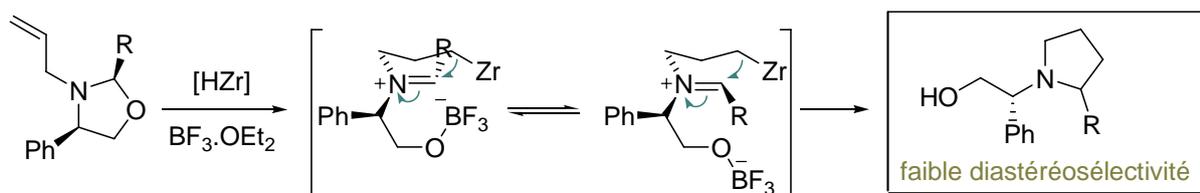
Dans un premier temps, la haute sélectivité généralement observée lors de l'utilisation du TiCl₄, comme acide de Lewis, en faveur du produit correspondant à une inversion de configuration peut être rationalisée en invoquant un mécanisme de type S_N2 (Équation C-41).



Équation C-41. Origine de la diastéréosélectivité observée lors de l'utilisation de TiCl₄.

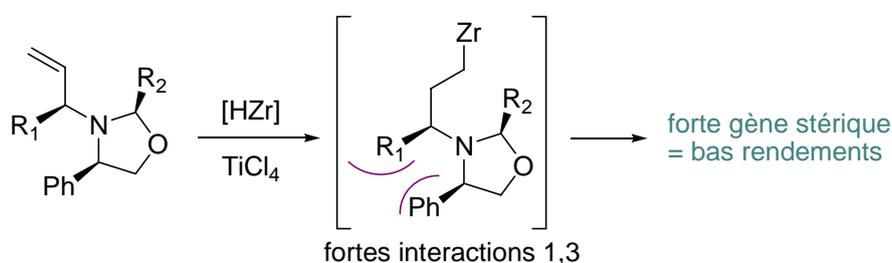
L'utilisation du BF₃.OEt₂ semble impliquer une ouverture de l'oxazolidine avec formation d'un iminium plan. La faible sélectivité observée pourrait dériver de l'absence de contrôle de la configuration de l'iminium ou / et d'une approche aléatoire de la chaîne zirconnée (Équation C-42).

⁵² Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083-1092.



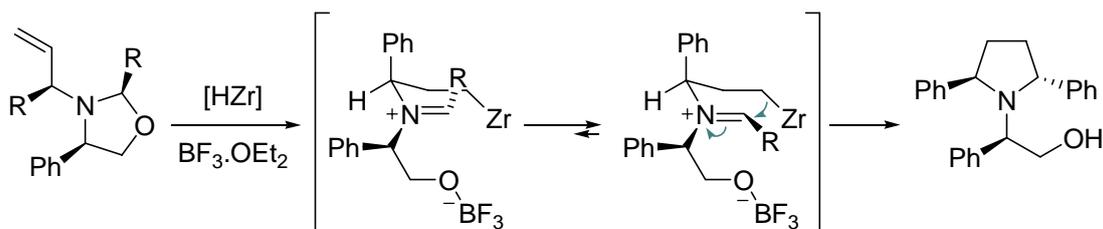
Équation C-42. Origine de la faible diastéréosélectivité obtenue lors de l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Dans le cas des pyrrolidines substituées le centre ajouté affecte grandement la conformation de l'oxazolidine chélatée par le TiCl_4 . Il est vraisemblable que de fortes interactions 1,3 défavorise la conformation propice à un processus de cyclisation selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$, se traduisant par l'obtention de bas rendements avec de faibles diastéréosélectivités (Équation C-43).



Équation C-43. Etats de transition impliqués lors de l'utilisation de TiCl_4 avec les oxazolidines substituées.

Par contre, lors de l'utilisation du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, la formation de la pyrrolidine *trans*, qui correspond à une rétention formelle de configuration, exclut, dans un premier, un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ et peut être rationalisée *via* le passage par un iminium intermédiaire pour lequel s'opère le contrôle conjoint de la configuration de l'imminium et de l'approche de la chaîne zirconnée. Afin de rendre compte de la stéréosélection observée, nous proposons un modèle hypothétique où le substituant volumineux de la chaîne zirconnée adopte une position *pseudo*-axiale par rapport au plan de l'imminium pour limiter les contraintes stériques. Nous pouvons également penser que la présence de centres stérogènes permette un transfert de chiralité de l'aminal à l'imminium. Dans ces conditions, la chaîne zirconnée est orientée préférentiellement sur la face la plus accessible de l'imminium conduisant à l'isomère *trans* après cyclisation (Équation C-44).



Équation C-44. Etats de transition impliqués lors de l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec les oxazolidines substituées.

3. Conclusion

Nous avons démontré que la synthèse d'hétérocycles de type pyrrolidinique en utilisant la chimie du zirconium était un but raisonnable. Les substrats qui utilisent le pool chiral, sont simples d'accès et peuvent être obtenus avec de hautes sélectivités. Cette méthodologie très efficace, nous permet d'obtenir des 2-pyrrolidines diversement substituées avec une forte pureté optique, ceci en utilisant comme acide de Lewis le TiCl_4 en quantité catalytique. La sélectivité observée semble être issue d'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$. De plus, la stratégie d'utilisation du (*R*)-phénylglycinol comme auxiliaire chiral a montré sa force, et le clivage de celui-ci en fin de synthèse est aisé et permet de libérer les 2-pyrrolidines à NH libre optiquement pures.

De plus, cette méthodologie peut être étendue à la synthèse de pyrrolidines 2,5-disubstituées en utilisant le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis. Ces composés très intéressants à plusieurs titres, sont obtenus avec de bons rendements et avec une sélectivité exclusivement *trans*.

4. Partie expérimentale

4.1 Matériels et méthodes

Toutes les réactions ont été effectuées sous une atmosphère d'argon selon les techniques de Schlenk. Avant toute utilisation, le THF et Et_2O sont distillés sur sodium benzophénone sous argon, Et_3N et CH_2Cl_2 sont eux distillés sur CaH_2 sous argon. Les réactifs (Aldrich) sont utilisés tel quels. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C RMN sont effectués dans le CDCl_3 sur un spectromètre Bruker AC-250. Les spectres de masse sont obtenus par un spectromètre Micromass Q-TOF micro MS. Les analyses élémentaires sont obtenues avec un

analyseur élémentaire Perkin-Elmer 2400 CHN. Le réactif de Schwartz, $H(Cl)ZrCp_2$, a été préparé et dosé selon la littérature.⁵³

4.1.1 Monoallylation du (*R*)-2-phényléthanol

Le bromure d'allyle (6.35 mL, 73 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de phénylglycinol (10 g, 72.9 mmol) et de triéthylamine anhydre dans du (10.4 mL, 75 mmol) dans du THF (35 mL). Le mélange est agité à température ambiante durant une nuit puis le précipité blanc de bromhydrate de triéthylamine est filtré et rincé par du THF (2 x 20 ml). Le filtrat est concentré sous pression réduite et purifié sur colonne de SiO_2 en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'AcOEt (3:7) comme éluant pour donner le (*R*)-2-(allylamino)-2-phényléthanol sous la forme d'une huile incolore.

4.1.2 Procédure générale de préparation des oxazolidines **1**

Une solution de (*R*)-2-(allylamino)-2-phényléthanol (354 mg, 2 mmol) et de l'aldéhyde (2 mmol) dans du toluène (10 mL) est porté au reflux pendant 4h dans un appareil de type Dean-Stark. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner l'oxazolidine qui est utilisée sans purification pour l'étape suivante.

4.1.3 Procédure générale de préparation des pyrrolidines **2**

A une solution de l'oxazolidine (0.5 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2 mL) et additionné en une portion $Cp_2Zr(H)Cl$ (141mg, 0.55 mmol) à température ambiante. La réaction est laissée sous agitation à l'abri de la lumière jusqu'à ce qu'elle devienne limpide (1-2h). La solution jaune foncée est ensuite refroidit à 0°C puis l'acide de Lewis est additionné au goutte à goutte. Le mélange ainsi obtenu est agité tout en laissant la température remonter à 20°C pendant deux heures. De l'eau (1 mL) est additionnée et la solution hétérogène est agitée pour une heure supplémentaire. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x2 mL), les phases organiques combinées, lavées par de l'eau (2 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu est ensuite purifié sur colonne de SiO_2 en utilisant un mélange d'éther de pétrole, d'AcOEt et d' Et_3N (80:20:1) pour donner la pyrrolidine sous la forme d'une huile.

⁵³ Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Org. Synth., Coll. Vol. IX* **1998**, 162.

4.1.4 Procédure générale de préparation des allylamines substituées dérivées du (*R*)-2-phényléthanol

A une solution de (*R*)-2-benzylidèneamino-2-phényléthanol (2.25 g, 10 mmol) dans le THF (30 mL) est additionné au goutte à goutte une solution de bromure de vinyle magnésium dans le THF (1N, 30 mL) à 0°C. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 6h. Le mélange est ensuite refroidit à 0°C puis hydrolysé par de l'eau (20 mL). Puis, la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3 x 25 mL), les phases organiques sont combinées et ramenées à un volume de 50 mL et extraites par une solution aqueuse d'HCl (1N, 2 x 25 mL). Les phases aqueuses sont neutralisées avec une solution saturées de Na₂CO₃ et extraites par de l'Et₂O (3 x 25 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentres pour donner l'amine attendue sous la forme d'une huile jaune.

4.1.5 Procédure générale de préparation des oxazolidines **4**

Une solution de l'aminoalcool (1 mmol), de l'aldéhyde (1 mmol) et d'une quantité catalytique d'APTS (10 mg, 0.05 mmol) dans du toluène (5 mL) est porté au reflux pendant 24h dans un appareil de type Dean-Stark. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner l'oxazolidine attendue qui est utilisée sans purification pour l'étape suivante.

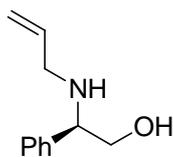
4.1.6 Procédure de débenzylation des pyrrolidines par hydrogénolyse

Une solution de la pyrrolidine **2f** (125 mg, 0.48 mmol) dans du méthanol (20 mL) avec 10% de Pd/C (25 mg) est mise sous une atmosphère d'hydrogène à température ambiante pendant 24 h. Après filtration du catalyseur au travers d'un culot de celite, HCl (1N, 0.55 mL), est ajouté au filtrat. Le solvant est évaporé sous pression réduite et chauffé à 60 °C à 0.1 mm Hg pendant une heure pour donner le produit sous la forme d'une huile.

4.1.7 Procédure générale de préparation des pyrrolidines **2**.

Les pyrrolidines **5** sont préparés selon la méthode générale de préparation des pyrrolidines **2** en utilisant deux équivalents de Cp₂Zr(H)Cl par rapport aux oxazolidines et BF₃.OEt₂ (1 équivalent) comme acide de Lewis .

4.2 Caractéristiques spectrales

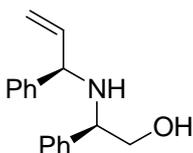


(R)-2-(allylamino)-2-phényléthanol.⁵⁴

Obtenu selon la procédure de monoallylation du (*R*)-2-phényléthanol (79%).

$[\alpha]_D^{25} = -74.5$ (*c* 1, CH₂Cl₂)

¹H RMN δ : 2.60 (br s, 2H), 2.98 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 8.7, 4.3, 1H), 5.00 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.79 (dddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.6, 5.6 Hz; 1H), 7.16-7.30 (m, 5H); ¹³C RMN δ : 49.7, 63.7, 66.6, 116.1, 127.2, 127.6, 128.6, 136.5, 140.5.

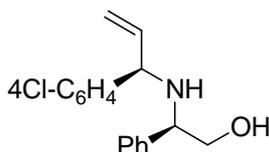


(R)-2-Phényl-2-[(R)-1-phénylallylamino]éthanol.⁵⁵

Obtenu selon la procédure générale de vinylation des imines chirales dérivés du (*R*)-2-phényléthanol (80%).

$[\alpha]_D^{25} = -16.0$ (*c* 1, CH₂Cl₂)

¹HRMN δ : 2.23 (br s, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 8.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.11-5.19 (m, 2H), 5.86 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 10H); ¹³C RMN δ : 61.4, 62.6, 66.9, 116.5, 127.2, 127.4, 127.5, 127.7, 128.7, 128.8, 140.1, 140.7, 143.2; MS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ 254.



(R)-2-Phényl-2-[(R)-1-(4-chloro-phényl)allylamino]éthanol.

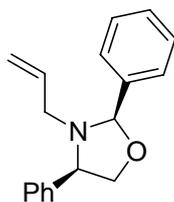
⁵⁴ Couty, F.; Prim, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 2619-2624.

⁵⁵ Scialdone, M. A.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7533-7536.

Obtenu selon la procédure générale de vinylation des imines chirales dérivés du (R)-2-phényléthanol sous la forme d'une huile jaune pâle (39%).

$[\alpha]_D^{25} = -12.0$ (c 1, CH_2Cl_2)

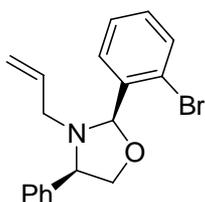
^1H RMN δ : 2.53 (br s, 2H), 3.52 (dd, $J = 10.7, 8.8$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.77 (ddd, $J = 17.1, 10.1, 8.0$ Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 9H); ^{13}C RMN δ : 61.3, 61.6, 66.6, 116.7, 127.2, 127.5, 128.3, 128.45, 128.55, 132.7, 139.2, 140.2, 141.4; MSES: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.



(2R,4R) 3-allyl-2,4-diphényloxazolidine **1a**

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines sous la forme d'une huile jaune. $[\alpha]_D^{25} = -17.1$ (c 1, CH_2Cl_2)

^1H RMN δ : 3.16 (dd, $J = 6.7, 0.8$ Hz, 2H), 3.88 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 8.0, 7.3$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.91 (dm, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.95 (dm, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C RMN δ : 52.4, 66.7, 74.5, 96.7, 118.3, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 129.0, 129.4, 134.0, 134.4, 137.1; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$: 266.1545; trouvé : 266.1553.



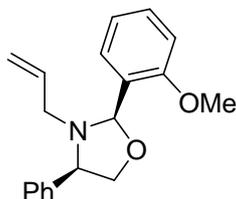
(2R,4R) 3-allyl-2-(2-bromophényl)-4-phényloxazolidine **1b**

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines sous la forme d'une huile orange.

$[\alpha]_D^{25} = -28.1$ (c 1, CH_2Cl_2)

^1H RMN δ : 3.13 (dd, $J = 14.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 7.5, 7.2$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H), 4.89 (dm, $J = 10.0$

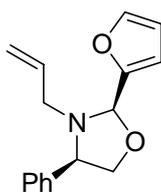
Hz, 1H), 4.98 (dm, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.53 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C RMN δ : 52.4, 66.6, 73.9, 94.6, 118.0, 127.6, 127.6, 128.0 (2C), 128.7, 130.3, 132.9, 133.7, 138.9, 139.7, manque 1C; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}$: 344.0662; trouvée: 344.0650.



(2R,4R) 3-allyl-4-(2-méthoxyphényl)-4-phényloxazolidine 1c

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines sous la forme d'une huile jaune. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.2$ (c 0.8, CH_2Cl_2)

^1H RMN δ : 3.07 (dd, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 14.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 7.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 8.0, 7.7$ Hz, 1H), 4.82 (dm, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.88 (dm, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12-7.32 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), ^{13}C RMN δ : 52.5, 55.7, 66.5, 73.9, 89.7, 110.7, 117.6, 120.7, 120.7, 127.7, 128.1, 128.6, 128.8, 12.9.9, 134.1, 140.1, 158.5, manque 1C; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 296.1651; trouvée: 296.1651.

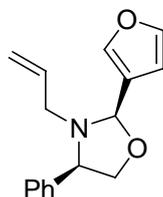


(2R,4R) 3-allyl-2-(2-furyl)-4-phényloxazolidine 1d

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines sous la forme d'une huile orange. Obtenu après purification par colonne de SiO_2 sur la forme d'un mélange 4:1 de diastéréoisomères.

Isomère majoritaire : ^1H RMN δ : 3.21 (dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 14.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 7.5, 6.7$ Hz, 1H), 4.97 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.03 (dm, $J = 18.2$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.25-7.52 (m, 6H); ^{13}C RMN δ : 53.7, 66.9, 73.5, 89.8,

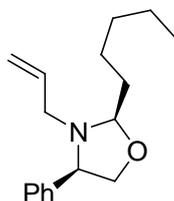
109.2, 110.2, 117.8, 127.9, 128.2, 128.6, 134.0, 139.2, 143.1, 153.8 ; HRMS-ESI: m/z $[M+H]^+$ calculée pour $C_{16}H_{18}NO_2$: 256.1338; trouvée: 256.1339.



(2R,4R) 3-allyl-2-(3-furyl)-4-phényloxazolidine 1e

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines sous la forme d'une huile jaune. $[\alpha]_D^{25} = -15.0$ (c 1, CH_2Cl_2)

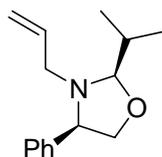
1H RMN δ : 3.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J = 8.0, 7.7$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.95 (dm, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.99 (dm, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H), 7.57 (s, 1H); ^{13}C RMN δ : 53.0, 66.6, 73.6, 89.5, 109.4, 117.8, 126.1, 127.8, 127.9, 128.6, 134.0, 140.0, 141.9, 143.6; HRMSESI: m/z $[M+H]^+$ calculée pour $C_{16}H_{18}NO_2$: 256.1338; trouvée: 256.1333.



(2R,4R) 3-allyl-2-pentyl-4-phényloxazolidine 1f

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines sous la forme d'une huile jaune. $[\alpha]_D^{25} = -90.5$ (c 0.4, CH_2Cl_2)

1H RMN δ : 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.80 (m, 8H), 3.13 (dd, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 7.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 1H), 5.00 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.07 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.2-7.42 (m, 5H); ^{13}C RMN δ : 14.2, 22.8, 24.3, 32.1, 335.0, 54.1, 67.3, 73.2, 96.4, 117.2, 127.8, 128.5, 129.2, 135.3, 140.7; HRMS-ESI: m/z $[M+H]^+$ calculée pour $C_{17}H_{26}ON$: 260.2014; trouvée: 260.2019.

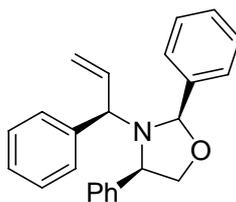


(2R,4R) 3-allyl-2-isopropyl-4-phényloxazolidine 1g

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines sous la forme d'une huile jaune.

$[\alpha]_D^{25} = -10.5.1$ (*c* 1, CH₂Cl₂)

¹H RMN δ : 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.89 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.2, 6.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 7.5, 7.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.99 (dm, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.04 (dm, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H); ¹³C RMN δ : 15.9, 19.3, 32.2, 54.9, 67.7, 74.1, 100.6, 117.5, 127.9, 128.1, 128.6, 135.6, 140.8; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₅H₂₂NO : 232.1701; trouvée: 232.1698.

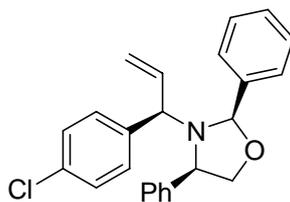


(2R,4R)-2,4-diphényl 3-[(R) 1-phénylallyl]oxazolidine 4a

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines 4 sous la forme d'une huile orange.

$[\alpha]_D^{25} = -22.6$ (*c* 1, CH₂Cl₂)

¹H RMN δ : 3.80 (dd, *J* = 7.7, 7.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 7.2, 7.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.13 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.05-7.35 (m, 13H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H); ¹³C RMN δ : 66.7, 70.8, 73.5, 95.1, 117.1, 127.0, 127.2, 127.8, 127.9, 128.0, 128.10, 128.15, 128.20, 128.7, 138.7, 140.7, 141.6, 142.0; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₂₄NO: 342.1858; trouvée: 342.1857.

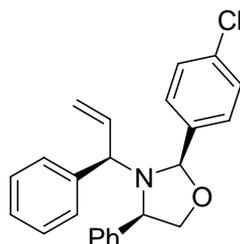


(2*R*,4*R*) 2,4-diphényl-3-[(*R*) 1-(4-chlorophényl)allyl]oxazolidine 4b

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines **4** sous la forme d'une huile brune.

$[\alpha]_D^{25} = -30.0$ (*c* 0.12, CH₂Cl₂)

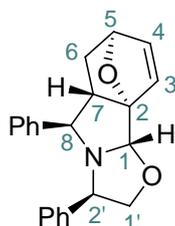
¹H RMN δ : 3.82 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dm, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.14 (dm, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.98-7.37 (m, 12 H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H); ¹³CRMN δ : 66.9, 69.9, 73.3, 94.8, 117.6, 127.0, 127.7, 127.9, 128.1, 128.1, 128.2, 129.8, 132.7, 137.8, 139.2, 141.3, 141.4; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₂₃ClNO: 376.1468; trouvée: 376.1467.



(2*R*,4*R*) 2-(4-chlorophényl)-4-phényl-3-[(*R*) 1-phénylallyl]oxazolidine 4c

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines **4** sous la forme d'une huile orange.

¹H RMN δ : 3.71 (dd, *J* = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 7.1, 7.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (dm, *J* = 10.2 Hz 1H), 5.09 (dm, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), ¹³C RMN δ : 66.7 (2C), 70.6, 73.4, 94.4, 117.6, 127.1, 127.4, 127.8, 128.2 (2C), 128.3, 128.7, 129.3, 133.9, 138.2, 140.4, 140.6, 141.6; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₂₃ClNO: 376.1468; trouvée: 376.1457.



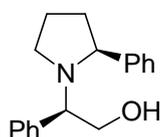
Adduit de Diels-Alder 4e

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des oxazolidines **4**. Le résidu est purifié sur colonne de SiO₂ en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'AcOEt (90:10) pour donner le

composé 4° sous la forme d'une huile rouge qui est recristallisée dans l'hexane sous la forme d'un solide rouge.

Pf = 120°C non corrigé, $[\alpha]_D^{25} = -30.0$ (c 0.12, CH₂Cl₂)

¹H RMN ppm 1.26 (dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H, H6β), 2.04 (ddd, *J* = 11.6, 4.3, 3.1 Hz, 1H, H6α), 2.12 (ddd, *J* = 9.2, 7.7, 2.7 Hz, 1H, H7), 3.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H8), 4.03 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H, H1'α), 4.13 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H1'β), 4.30 (dd, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H, H2), 5.19 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H, H5), 5.72 (s, 1H, H1), 6.38 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 1H, H4), 6.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H3), 7.26 (m, 8H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H); ¹³C RMN δ: 29.8(C6), 53.8(C7), 65.8(C8), 72.8(C2'), 75.1(C1'), 81.0(C5), 94.6(C1), 95.4(C2), 126.8, 127.2, 127.6, 127.8, 128.7, 128.8, 134.7(C3), 137.3(C4), 142.2, 142.3.

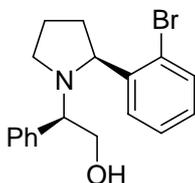


(R)-2-phényl-2-((S)-2-phénylpyrrolidin-1-yl)éthanol 2a⁴⁵

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines 2.

$[\alpha]_D^{25} = -207$ (c 1, CH₂Cl₂)

¹H RMN δ : 1.58-1.75 (m, 2H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.31 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 8.7, 6.5, 2.2 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 8H); ¹³CRMN δ : 22.2, 34.5, 45.2, 61.3, 61.9, 64.5, 127.3, 127.7, 127.8, 128.2, 128.8, 129.4, 134.5, 143.4; HRMSESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₈H₂₂ON: 268.1701; trouvée: 268.1699.



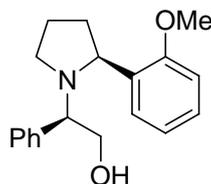
(R)-2-phényl-2-[(S)-2-(2-bromo-phényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol 2b

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines 2.

$[\alpha]_D^{25} = -116$ (c 1, CH₂Cl₂)

¹H RMN δ : 1.52 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.35 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.67 (br s, 1H), 3.12 (td, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*

= 9.2, 5.5 Hz, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); ^{13}C RMN δ : 22.4, 32.9, 46.4, 62.2, 62.9, 63.7, 123.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 129.5, 132.9, 133.8, 135.0, 142.9; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrNO}$: 346.0807; trouvée: 346.0801.

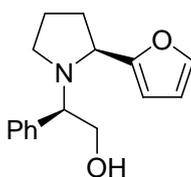


(R) 2-phényl-2-[(S)-2-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol 2c

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines 2.

$[\alpha]_D^{25} = -149$ (c 1, CH_2Cl_2)

^1H RMN δ : 1.57 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.35 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.52 (br s, 1H), 3.12 (td, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); ^{13}C RMN δ : 22.6, 32.6, 45.8, 55.7, 61.6, 62.8, 110.7, 121.0, 127.6, 127.9, 128.3, 129.4, 131.6, 135.4, 157.3; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$: 298.1807; trouvée: 298.1803.

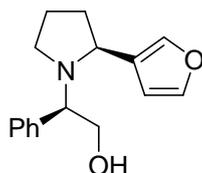


(R) 2-phényl-2-[(S)-2-(2-furyl)pyrrolidin-1-yl]éthanol 2d

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines 2.

$[\alpha]_D^{25} = -223$ (c 0.15, CH_2Cl_2)

^1H RMN δ : 1.67 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 2.27 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.48 (br s, 1H), 3.04 (td, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.0, 4.7$ Hz, 1 H), 3.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J= 10.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=3.2, 3.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.30-7.40 (3H), 7.43 (m, 1H); ^{13}C RMN δ : 22.4, 30.4, 45.4, 57.8, 61.6, 62.8, 107.6, 110.2, 127.9, 128.3, 129.5, 142.02, 2C sont manquants, HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 258.1494; trouvée: 258.1502.

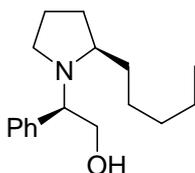


(R) 2-phényl-2-[(S)-2-(3-furyl)pyrrolidin-1-yl]éthanol 2e

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines 2.

$[\alpha]_D^{25} = -175$ (*c* 1, CH₂Cl₂)

¹H RMN δ : 1.68 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.25 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.05 (ddt, *J* = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 3.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 10.7, 6.7 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.44 (s, 2H); ¹³C RMN δ : 22.0, 32.7, 44.8, 55.2, 61.2, 61.6, 108.9, 127.1, 127.7, 128.1, 129.4, 134.7, 140.2, 143.8; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₆H₂₀NO₂: 258.1494; trouvée: 256.1490.

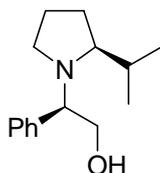


(R) 2-phényl-2-[(S)-2-pentylpyrrolidin-1-yl]éthanol 2f

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines 2.

(yield 52%), $[\alpha]_D^{25} = -136$ (*c* 0.35, CH₂Cl₂)

¹H RMN δ : 0.91 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.20-1.88 (m, 12H), 2.16 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 9.0, 6.5, 2.5, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.63 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.7, 9.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H); ¹³C RMN δ : 14.0, 22.0, 22.7, 25.8, 29.7, 32.2, 34.0, 45.3, 59.0, 60.9, 62.0, 127.7, 128.0, 129.3, 135.2; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₈NO: 262.2171; trouvée: 262.2177.

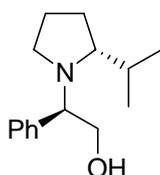


(R) 2-phényl-2-[(S)-2-isopropylpyrrolidin-1-yl]éthanol 2g

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines **2**. Isomère majoritaire obtenu en utilisant TiCl_4 comme acide de Lewis.

$[\alpha]_D^{25} = -112$ (c 0.13, CH_2Cl_2)

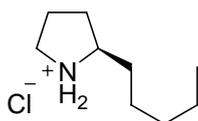
^1H RMN δ : 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 2.22 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 16.5, 11.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 16.5, 11.2, 1H$), 4.06 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H); ^{13}C RMN δ : 15.1, 20.5, 22.8, 23.8, 45.7, 61.2, 62.3, 63.5, 127.9, 128.2, 129.5, 135.1; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}$: 234.1858; trouvée: 234.1850.



(R) 2-phényl-2-[(R)-2-isopropylpyrrolidin-1-yl]éthanol **2g**

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines **2**. Isomère majoritaire obtenu en utilisant TiCl_4 comme acide de Lewis.

^1H RMN δ : 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35-1.65 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 3H), 7.25-7.40 (m, 5H).

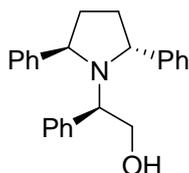


chlorure de (2R) -2-pentyl-pyrrolidinium **3f**

Obtenu selon la procédure de débenzylation sous la forme d'une huile orange.

$[\alpha]_D^{25} = -2.4$ (c 1, MeOH)

^1H RMN δ : 0.82 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.18-1.44 (m, 6H), 1.52-1.76 (m, 2H), 1.78-2.18 (m, 4H), 3.16-3.50 (m, 3H), 9.22 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H); ^{13}C RMN δ : 14.4, 22.9, 23.9, 27.0, 30.7, 31.8, 32.6, 44.8, 60.8; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NCl}$: 142.1596; trouvée: 142.1593.

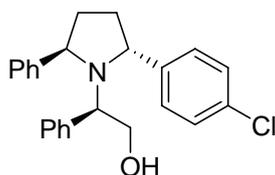


(R) 2-phényl-2[(2R,5R)-2,5-diphénylpyrrolidin-1-yl]éthanol 5a

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines 5.

$[\alpha]_D^{25} = +41$ (*c* 0.25, EtOH)

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.67 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.90-7.50 (m, 13H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 33.8, 63.7, 63.8, 66.2, 128.6, 127.2, 127.7, 128.4, 129.6, 138.3, 146.7; HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}$: 344.2014; trouvée: 344.2014.



(R) 2-phényl-2[(2R,5R)-2-(4-chlorophényl)-5-phénylpyrrolidin-1-yl]éthanol 5b

Obtenu selon la procédure générale d'obtention des pyrrolidines 5.

$[\alpha]_D^{25} = +62$ (*c* 0.15, EtOH)

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.68 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.05 (br s, 1H), 2.57 (m, 2H), 3.51 (dd, $J = 10.7, 2.2$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.02-7.35 (m, 13 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 33.2, 33.4, 63.5, 63.6, 65.2, 65.9, 127.0, 127.3, 127.5, 127.9, 128.5 (2C), 128.6, 132.3, 138.3, 145.9, 146.3; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClNO}$: 378.1628; trouvée: 378.1625.

Table des illustrations

Table des figures

Figure C-1. Importants produits naturels contenant le motif pyrrolidine.	113
Figure C-2. Stratégies de synthèse des pyrrolidines.	115
Figure C-3. Diastéréoisomères résultants de la cyclisation de l'oxazolidine 1a.....	129
Figure C-4. Spectre RMN ¹ H du diastéréoisomère majoritaire.	129
Figure C-5. Spectre RMN ¹ H du diastéréoisomère minoritaire.	129

Table des tableaux

Tableau C-1. Influence de l'acide de Lewis sur la cyclisation.	130
Tableau C-2. Synthèse diastéréosélective de N-allyloxazolidines.....	131
Tableau C-3. Synthèse de pyrrolidines substituées en 2.	132
Tableau C-4. Synthèse de pyrrolidines 2,5-disubstituées.	135

Table des Équations

Équation C-1. Synthèse de cyclopropanes trisubstitués par hydrozirconation-cyclisation....	114
Équation C-2. Synthèse de cyclopropanes disubstitués <i>trans</i> à partir d'éthers allyliques.	114
Équation C-3. Etat de transition en "W " impliqué lors de la cyclopropanation selon Casey.	115
Équation C-4. Synthèse de pyrrolidines 2,4 disubstituées.	116
Équation C-5. Synthèse de pyrrolidines par cyclisation radicalaire.....	116
Équation C-6. Cyclisation anionique avec formation de liaison C-C.	117
Équation C-7. Cyclisation électrophile avec transmétallation au zinc.....	117
Équation C-8. Synthèse de pyrrolidine par cycloaddition 1,3-dipolaire.....	118
Équation C-9. Cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par l'Ag.....	118
Équation C-10. Synthèse de pyrrolidines par cyclisation radicalaire.....	119
Équation C-11. Synthèse de pyrrolidines par iodocyclisation.	119
Équation C-12. Synthèse de pyrrolidines par catalyse aux acides de Brønsted.....	120
Équation C-13. Origine de la sélectivité des cyclisations catalysées par un acide de Brønsted.	120
Équation C-14. Réaction tandem formation d'aminal-cyclisation.	120
Équation C-15. Synthèse de pyrrolidine bicyclique suivie de leur réduction.	121

Équation C-16. Cyclisation réduction de nitrones.	121
Équation C-17. Synthèse diastéréosélective de la Xenovenine.....	122
Équation C-18. Réarrangement de cyclopropane puis hydrogénation asymétrique.	122
Équation C-19. Cyclisation de nitrènes sous catalyse au Cu.	123
Équation C-20. Insertion de métalcarbène dans la liaison N-H.	123
Équation C-21. Synthèse de pyrrolidine à partir d'aminoallènes par catalyse à l'Au.....	123
Équation C-22. Cycle catalytique d'hydroamination catalysée par le Ti.....	124
Équation C-23. Cyclisation par substitution nucléophile.....	124
Équation C-24. Synthèse d'inhibiteurs de l' α -L-fucosidase.	125
Équation C-25. Stratégie d'accès aux amines exocycliques.....	125
Équation C-26. Stratégie d'accès aux amines endocycliques.....	126
Équation C-27. Schéma rétrosynthétique.....	126
Équation C-28. Synthèse disatéréosélective d'oxazolidines.....	126
Équation C-29. Rétrosynthèse envisagée pour l'obtention du substrat modèle.....	127
Équation C-30. Synthèse et hydrozirconation de la N-allyloxazolidine 1a.	127
Équation C-31. Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation.	128
Équation C-32. Hydrozirconation-cyclisation de l'oxazolidine 1a.....	128
Équation C-33. Origine du composé 3a.	131
Équation C-34. Synthèse de pyrrolidines substituées par un groupement furyle.....	132
Équation C-35. Clivage de l'auxiliaire chiral par hydrogénolyse.....	133
Équation C-36. Schéma rétrosynthétique d'accès aux pyrrolidines 2,5-disubstituées.	133
Équation C-37. Synthèse stéréosélective d'allylamine par addition d'un vinyl métal.	134
Équation C-38. Synthèse des oxazolidines substituées en α de la chaîne allylique.....	134
Équation C-39. Obtention du cycloadduit de Diels-Alder.	135
Équation C-40. Etat de transition pouvant être impliqué lors de la cyloaddition [4+2].	135
Équation C-41. Origine de la diastéréosélectivité observée lors de l'utilisation de TiCl_4	136
Équation C-42. Origine de la faible diastéréosélectivité obtenue lors de l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	137
Équation C-43. Etats de transition impliqués lors de l'utilisation de TiCl_4 avec les oxazolidines substituées.....	137
Équation C-44. Etats de transition impliqués lors de l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec les oxazolidines substituées.	138

Références

- 1) (a) White, J. D.; Xu, Q.; Lee, C.-S.; Valeriote, F. A. *Org. Biol. Chem.* **2004**, *2*, 2092-2102. (b) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590. (c) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Synlett* **2003**, 947-950.
- 2) (a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17. (b) Rogers, C. J.; Dickerson, T. J.; Brogan, A. P.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3705-3708. (c) Fache, F.; Schultz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231. (d) *Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: Chichester, **2003**.
- 3) (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446; (b) Daly, J. W.; Spende, T. F. dans *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1986**; Vol. 4, Chapter 1.
- 4) Massiot, G.; Delaude, C. "The Alkaloids", Brossi, A. Ed., Academic Press, New-York, **1986**, *27*, 269-322.
- 5) Creighton, W.S. *Bull. Mus. Comp. Zool.*, **1950**, *1*, 104.
- 6) (a) Bacos, D.; Basselier, J.J.; Celerier, J-P.; Lange, C.; Marx, E.; Lhommet, G.; Escoubas, P.; (b) Lemaire, M.; Clément, J.-P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3061-3064 ; Clément, J.-L.; Lemaire, M.; Lange, C.; Lhommet, G.; Celerier, J.-P.; Basselier, J.-J.; Cassier, P.; *Fr. Appl.* 84/6980.
- 7) Ronzani, N.; Lajat, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 1131-1132.
- 8) Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1308-1309.
- 9) Casey, C. P.; Smith, L. J. *Organometallics* **1989**, *8*, 2288. (b) Casey, C. P.; Vosejпка, L. J. *S. Organometallics* **1992**, *11*, 738
- 10) (a) Brookhart, M.; Liu, Y. *Organometallics* **1989**, *8*, 1569. (b) Brookhart, M.; Liu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 939.
- 11) Vasse, J.L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4887-4889.
- 12) Harris, M. C. J.; Whitby, R. J.; Blagg, J. *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 4287-90.
- 13) (a) Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927-964; (b) Katritzky, A. R.; Cui, X.-J. Yang, B.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1979-1985; (c) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933-972; (d) Galliford, C. V.; Beenen, M. A.; Nguyen, S. T.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3487-

- 3490; (e) Besev, M.; Engman, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3023-3025; (f) Pearson, W. H. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1339-1347.
- 14) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Mendiguchia, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3727-3730.
- 15) Bustos, F.; Gorgojo, J. M.; Suero, R.; Aurrecoechea, J. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6837-6842
- 16) Coldham, I.; Hufton, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2157-2160.
- 17) Quancard, J.; Labonne, A.; Jacquot, Y.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7940-7948.
- 18) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272-6276; (b) Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047-2061.
- 19) Asrof, A. S.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 137-140.
- 20) Tokuda, M.; Miyamoto, T.; Fujita, H.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 747-756.
- 21) Tokuda, M.; Fujita, H.; Suginome, H. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1994**, 777-778.
- 22) (a) Takano, S.; Moriya, M.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3805-3806; (b) Kim, J. H.; Long, M. J. C.; Kim, J. Y.; Park, K. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2273-2276; (c) Dondas, H. A.; de Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4179-4182.
- 23) Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3920-3922.
- 24) (a) Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471-1474; (b) Miura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385-388;
- 25) David, O.; Calvet, S.; Chau, F.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M. -C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2888-2891.
- 26) Calvet-Vitale, S.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M. -C.; Lhommet, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7774-7782.
- 27) Denmark, S. E.; Marcin, L. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3221-3235.
- 28) Gebauer, J.; Dewi, P.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 43-46.
- 29) Cloke, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174-1187.
- 30) Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *2*, 193.
- 31) Celerier, J. P.; Haddad, M.; Jacoby, D.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6597-6600.
- 32) David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M. -C.; Haviari, G.; Célérier, J. -P.; Lhommet, G.; Gramain, J. -C.; Gardette, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3122-3131.
- 33) Wang, J.; Hou, Y.; Wu, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 2277.
- 34) Davis, F. A.; Fang, T.; Goswami, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1599

- 35) Davis, F. A.; Wu, Y.; Xu, H.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4523-4525.
- 36) Kim, J. Y.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* **2005**, 1737-1739.
- 37) Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4883-4886.
- 38) Morita, N.; Krause, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121-4123
- 39) Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959-1962.
- 40) (a) Back, T. G.; Parvez, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9389-9393; (b) Craig, D.; Jones, P. S.; Rowlands, G. J. *Synlett* **1997**, 1423-1425; (c) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7,953-955.
- 41) Laroche, C.; Behr, J. -B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4047-4054.
- 42) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.
- 43) Y. Takayasu, S. Jumpei, H. Kimio, *Heterocycles*, **2000**, *58*, 431-447
- 44) Takayasu, Y.; Jumpei, S.; Kimio, H. *Heterocycles* **2000**, *58*, 431-447.
- 45) Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1656-1662.
- 47) (a) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Joan Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919-1928; (b) Guncheol Kim, G.; Lee, E. -J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2073-2076; (c) Doller, D.; Davies, R.; Chackalamannil, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1275-1278.
- 48) (a) Katrizky, A. B.; Cui, X.-L.; Yang, B.; Steel, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1697-1700. (b) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083-1092.
- 49) Pridgen, L. D.; Mokhallalati, M. K.; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1237.
- 50) Hanagan, A. A.; Trefonas, L. M.; Baker, R. J.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *39*, 1991-1999.
- 51) Pedrosa, R.; Sayalero, S.; Vicente, M.; Casado, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7273-7278.
- 52) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083-1092.
- 53) Buchwald, S. L.; La Maire, S. J. ; Nielsen, R. B. ; Watson, B. T.; King, S. M. *Org. Synth., Coll. Vol.IX* **1998**, 162.
- 54) Couty, F.; Prim, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 2619-2624.
- 55) Scialdone, M. A.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7533-7536.

Table des matières

C. Synthèse stéréosélective de pyrrolidines à partir de N-allyl-oxazolidines via une séquence hydrozirconation-cyclisation	113
1. Partie théorique	113
1.1 Introduction	113
1.2 Méthodes de synthèse	115
1.2.1 Accès au squelette pyrrolidinique par formation de liaison C-C	115
1.2.1.1 Cyclisation radicalaire	116
1.2.1.2 Cyclisation par activation électrophile du partenaire insaturé	116
1.2.1.3 Cycloaddition 1,3-dipolaire	117
1.2.2 Accès aux pyrrolidines par formation de liaison C-N	118
1.2.2.1 Cyclisation radicalaire	118
1.2.2.2 Cyclisation par activation de double liaison	119
1.2.2.3 Synthèse par cyclisation-réduction in situ	121
1.2.2.4 Hétérocyclisation d'amine primaire	122
1.2.2.5 Cyclisation par insertion de métalcarbènes dans la liaison N-H	122
1.2.2.6 Cyclisation par hydroamination métallocatalysée	123
1.2.2.7 Cyclisation avec utilisation d'un groupe partant	124
2. Synthèse de pyrrolidines à partir de N-allyloxazolidine par une séquence hydrozirconation / cyclisation catalysée par un acide de Lewis	125
2.1 Introduction	125
2.2 Etude préliminaire	127
2.2.1 Synthèse du substrat modèle	127
2.2.2 Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation	128
2.2.3 Optimisation des conditions de cyclisation	128
2.3 Etude de substrat	131
2.4 Accès aux pyrrolidines 2,5-disubstituées	133
2.5 Considérations mécanistiques	136
3. Conclusion	138
4. Partie expérimentale	138

4.1	Matériels et méthodes	138
4.1.1	Monoallylation du (<i>R</i>)-2-phényléthanol	139
4.1.2	Procédure générale de préparation des oxazolidines 1	139
4.1.3	Procédure générale de préparation des pyrrolidines 2	139
4.1.4	Procédure générale de préparation des allylamines substituées dérivées du (<i>R</i>)-2-phényléthanol	140
4.1.5	Procédure générale de préparation des oxazolidines 4	140
4.1.6	Procédure de débenzylation des pyrrolidines par hydrogénolyse	140
4.1.7	Procédure générale de préparation des pyrrolidines 2 .	140
4.2	Caractéristiques spectrales	141

SYNTHÈSE DE PYRROLIDINONES
PAR CARBOZIRCONATION

D. Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation

1. Partie théorique

Les pyrrolidinones ou γ -lactames, tout comme les pyrrolidines, constituent des squelettes cycliques fréquemment rencontrés dans de nombreuses substances actives naturelles ou synthétiques. L'acide pyroglutamique est l'un des γ -lactames naturels les plus connus, et de nombreux composés comportant ce motif ont encore été récemment isolés d'organismes marins de type fongis comme les dysidamides extraits de *Lamellodysidea herbacea* (Figure D-1).¹

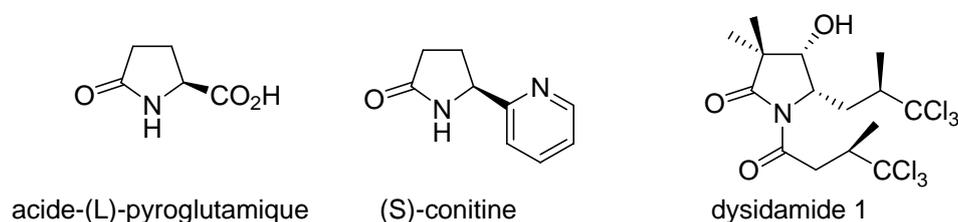


Figure D-1. Produits naturels contenant un cycle pyrrolidinone.

De nombreux composés contenant le motif γ -lactame ont montré des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes. Ils sont notamment utilisés en tant que psychotropes,² agents anti-hypertenseurs,³ inhibiteurs de catalyse protéolytique⁴ et agents anti-muscariniques.⁵ De plus, les pyrrolidinones constituent des intermédiaires clés lors de synthèse de composés biologiquement actifs⁶ et sont d'importants « building-blocks » pour l'élaboration de bibliothèques de composés peptidomimétiques.⁷ Par ailleurs, les γ -lactames sont

¹ Sauleau, P.; Retailleau, P.; Vacelet, J.; Bourguet-Kondracki, M. –L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 955–963

² (a) Moody, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7277–7280; (b) Meyers, A. I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 36–42; (c) Rigo, B.; Fasseur, D.; Cherepy, N.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7057–7060.

³ Bergmann, R.; Gericke, R. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 492–504.

⁴ Corey, E. J.; Li, W.-D. *Z. Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1–10.

⁵ Nilsson, B. M.; Ringdhal, B.; Hacksell, U. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 580–584.

⁶ (a) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Ninkovic, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8967–8970; (b) Galeazzi, R.; Geremia, S.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 79–88; (c) Hanessian, S.; Ratovelomanana, V. *Synlett* **1990**, 501–503; (d) Russ, P. L.; Caress, E. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 149–151; (e) Kornet, M. J.; Thio, P. A.; Tan, S. I. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3637–3639.

⁷ (a) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869; (b) Dessimoni, G.; Tacconi, G. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 651; (c) Guan, Y.; Green, M. A.; Bergstrom, D. E. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 297 and references 2–9 therein; (d) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1171; (e) Feng, Z.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1181.

fréquemment utilisés en tant que ligands chiraux dans la chimie des carbènes.⁸ Ces structures sont donc très intéressantes et l'accès *via* une méthodologie simple et efficace constitue donc un but important en synthèse organique.

En outre, nous avons démontré dans le chapitre précédent que l'obtention de pyrrolidines optiquement actives par la chimie du zirconium constituait une méthodologie efficace. Par analogie, l'accès aux γ -lactames semble être à la portée de la chimie du zirconium et donc constitue donc un but raisonnable.

1.1 Voies d'accès aux pyrrolidinones

En parallèle des réactions de fonctionnalisations de pyrrolidinones, notamment l'oxydation de pyrrolidines⁹, les γ -lactames peuvent être obtenus *via* une étape clé de cyclisation. Selon cette approche, deux stratégies de cyclisation se dégagent, elles mettent en jeu soit la création d'une liaison N-C soit la création d'une liaison C-C. (Figure D-2).

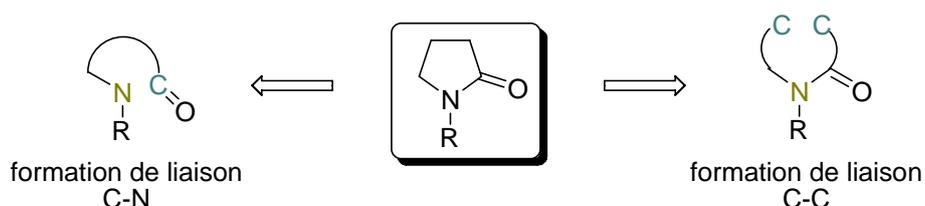


Figure D-2 Stratégie de synthèse des pyrrolidinones.

1.1.1 Accès aux pyrrolidinones par création de liaison C-N

Cette stratégie est la plus commune, elle implique, le plus souvent, une réaction de d'amidification intramoléculaire ou lactamisation. Néanmoins, il existe peu d'exemples impliquant la nucléophilie de la fonction amide lors de l'étape de cyclisation.

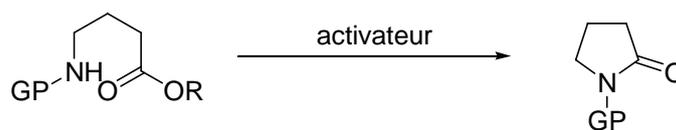
1.1.1.1 Amidification intramoléculaire

Cette méthodologie est très commune car elle fait appel à la synthèse peptidique. Ainsi, le plus souvent la formation de l'amide s'effectue de manière spontanée, ou par chauffage, cependant, il est nécessaire de recourir à un agent d'activation. Toutefois, dans la majorité des cas les γ -lactames sont obtenus avec de très bons rendements (Équation D-1).

⁸ (a) Forbes, D. C.; Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911-935; (b) Doyle, M. P.; Timmons, D. J.; Tumonis, J. S.; Gau, H.-M.; Blossey, E. C. *Organometallics* **2002**, 21, 1747.

⁹ Sharma, N. K.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1403-1406.

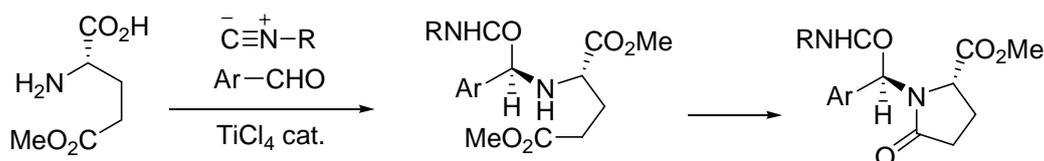
Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation



Équation D-1. Lactamisation d'amine γ -aminés.

Les substrats essentiels à ce type de méthodologie sont les acides γ -aminés, dont le représentant le plus simple est l'acide glutamique qui forme après lactamisation l'acide pyroglutamique. Ceux-ci sont obtenus selon différentes méthodes, Celles-ci impliquent différentes réaction comme des alkylations, des additions de Michaël, des aminations réductrices ou bien encore des cycloadditions 1,3-dipôlares.

Un exemple d'application récente de cette méthodologie simple, utilise tout d'abord une réaction d'Ügi en présence d'une quantité catalytique de TiCl_4 suivie de la formation du γ -lactame (Équation D-2).¹⁰



Équation D-2. Synthèse de glutamates substitués par réaction de Ugi.

1.1.1.1.1 Obtention de l'acide γ -aminé par substitution

Deux types de méthodes sont utilisés en synthèse avec en premier lieu une réaction d'alkylation d'un γ -halogénoacide.¹¹ Ce type de méthodologie met en jeu la substitution d'un halogène situé en position γ d'un acide carboxylique puis une séquence de lactamisation.

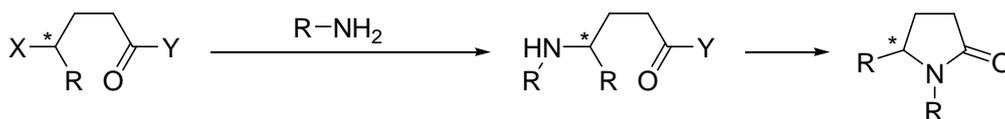
Cette méthode est très efficace et permet d'obtenir une configuration spécifique du carbone γ . Celle-ci est établie par le contrôle en amont de la configuration du carbone portant le nucléofuge car le plus souvent cette substitution procède selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ (Équation D-3).¹²

¹⁰ Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D. Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281-3284.

¹¹ Gouliaev, A. H.; Monster, J. B.; Vedso, M.; Senning, A. *Org. Prep. Proceed. Int.* **1995**, *27*, 273-303.

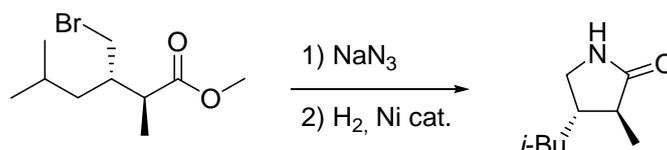
¹² (a) Gobert, J.; Giurgea, C.; Geerts, J.-P.; Bodson, G. Patent EP 0165919, **1985**; (b) Raghavan, B.; Johnson, R. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2151-2154.

Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation



Équation D-3. Synthèse de pyrrolidinones par alkylation-lactamisation.

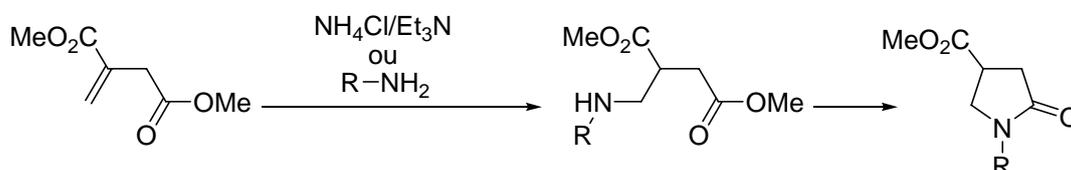
Des exemples de cette méthodologie ont été décrits récemment pour l'obtention d'acides γ -aminés énantiopures. Ceux-ci utilisent l'addition d'un azoture sur un γ -bromoester qui est ensuite réduit et lactamisé *in situ* (Équation D-4).¹³



Équation D-4. Synthèse de γ -lactame disubstitué par addition d'azoture-réduction-lactamisation.

1.1.1.1.2 Obtention de l'acide γ -aminé par addition de type Michaël

Ce type de séquence tandem d'addition de type Michaël-lactamisation permet d'obtenir en grande quantité le lactame attendu substitué en position β (Équation D-5).¹⁴



Équation D-5. Synthèse de pyrrolidinones par addition de Michael-lactamisation.

Par la suite, des méthodes diastéréosélectives utilisant des auxiliaires chiraux ont été développées mais elles ne permettent pas l'obtention de bons rendements.¹⁵ Plus récemment, une méthode de résolution enzymatique impliquant ce type de composé a été décrite par Valentin et donne de très bons résultats.¹⁶

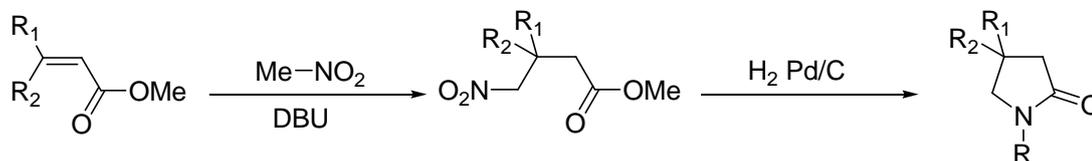
¹³ Belliotti, T. R.; Capiris, T.; Ekhatto, I. V.; Kinsora, J. J.; Field, M. J.; Heffner, T. G.; Meltzer, L. T.; Schwarz, J. B.; Taylor, C. P.; Thorpe, A. J.; Vartanian, M. G.; Wise, L. D.; Zhi-Su, T.; Weber, M. L.; Wustrow, D. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2297-2307.

¹⁴ Wu, Y.-H.; Feldkamp, R. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1519-1524.

¹⁵ (a) Arvanitis, E.; Motevalli, M.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4277-4280; (b) Ma, D.; Jiang, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 575-579.

¹⁶ Felluga, F.; Pitacco, G.; Prodan, M.; Pricl, S.; Visintin, M.; Valentin, E. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 3241-3249.

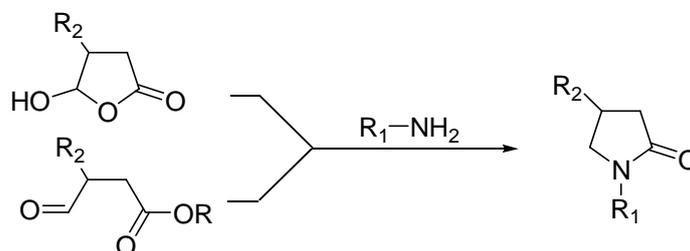
Un autre type d'addition 1-4 utilise un dérivé du nitrométhane qui s'additionne sur un ester α,β -insaturé,¹⁷ l'obtention du lactame est finalisée par une séquence de réduction-lactamisation (Équation D-6).¹⁸



Équation D-6. Synthèse de pyrrolidinones par addition de Michael d'un dérivé du nitrométhane puis réduction-lactamisation.

1.1.1.1.3 Obtention de l'acide γ -aminé par amination réductrice

La séquence en deux temps de cette méthodologie met en jeu une première étape d'amination réductrice suivie d'une étape de lactamisation. Cette méthodologie utilise des hydrures de bore (NaBH_3CN ou $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), une amine primaire et un aldéhyde ester. La version utilisant une 5-hydroxylactone donne de meilleurs résultats car celle-ci a l'avantage d'être beaucoup plus stable (Équation D-7).¹⁹



Équation D-7. Synthèse de pyrrolidinones par réduction-lactamisation.

1.1.1.1.4 Obtention de l'acide γ -aminé par cycloaddition 1,3-dipôlaire

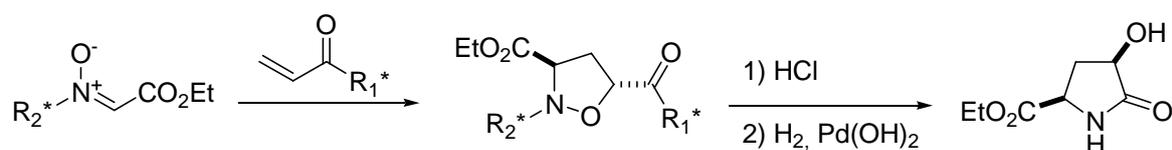
Une méthodologie très intéressante s'appuyant sur une cycloaddition 1,3-dipôlaire a été récemment décrite. Dans un premier temps, la cycloaddition donne accès à une hydroxylamine cyclique diastéréoisomériquement pure, les auxiliaires chiraux sont ensuite

¹⁷ Ballini, R.; Bosica, G.; Damiani, M.; Righi, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13451-13456.

¹⁸ Moffet, R. B. 5,5-Dimethyl-2-Pyrrolidone. *Org. Synth.* **1952**, Coll. Vol. IV, 357-359.

¹⁹ Abdel, M.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A. *Synlett* **1994**, 81-83.

clivés et l'hydroxylamine est réduite, pour conduire après cyclisation au γ -lactame optiquement actif (Équation D-8).²⁰

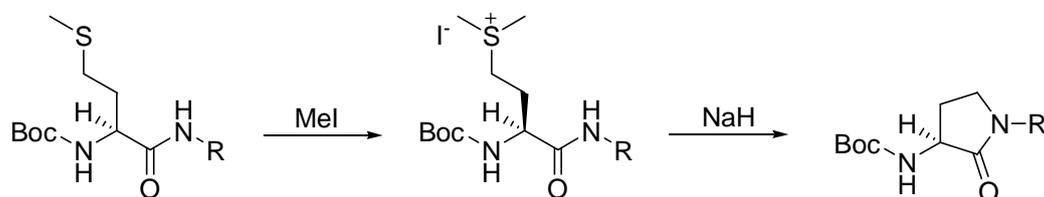


Équation D-8. Obtention de γ -lactames par cycloaddition 1,3-dipolaire.

1.1.1.2 Cyclisation par substitution utilisant l'atome d'azote de la fonction amide

1.1.1.2.1 Cyclisation par substitution nucléophile

Peu d'exemple de cette méthodologie sont décrites dans la littérature, Freidinger au début des années 1990 a développé une méthode utilisant la méthionine pour accéder à des pyrrolidinones énantiopures dérivées de celle-ci. Cette méthodologie utilise une *N*-Boc-méthionine où la fonction acide est dérivée en fonction carboxamide. Dans un premier temps, le traitement au iodométhane permet la formation d'un iodure de sulfonium qui est ensuite substitué par la fonction carboxamide activée par le NaH. Cette stratégie permet l'obtention de 2-amino-pyrrolidinone énantiopure avec de très bons rendements en utilisant le pool chiral (Équation D-9).²¹



Équation D-9. Synthèse de pyrrolidinones à partir de dérivés de la méthionine.

1.1.1.2.2 Cyclisation par activation de systèmes insaturés

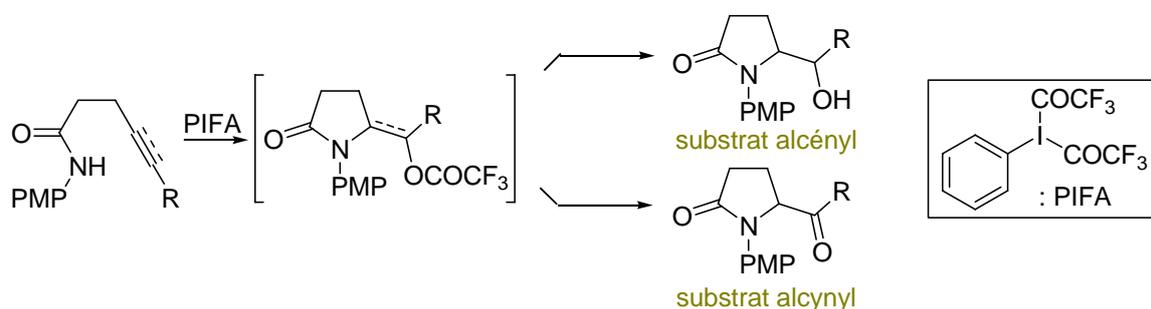
Récemment, une addition d'amide sur des systèmes insaturés utilisant le PIFA a été décrite. Elle utilise un réactif à base d'iode hypervalent très en vogue ces dernières années, le PIFA ou iodure de phényl bis-trifluoroacétate.²² Cette méthodologie est très intéressante car

²⁰ Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Piperno, A.; Romeo, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 167–172.

²¹ Freidinger, R. M.; Perlow, D. S.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 104-109.

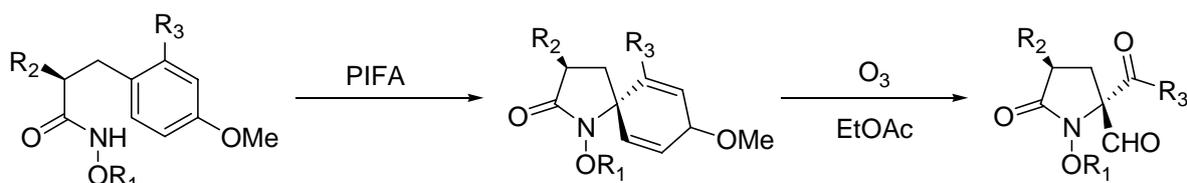
²² Quelques revues sélectionnées sur la chimie de l'iode hypervalent: (a) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665. (b) Wirth, T. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 1. (c) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**,

elle aboutit à la formation du cycle pyrrolidinone et à l'oxydation du carbone en β de l'insaturation (Équation D-10).²³



Équation D-10. Amidation d'alcène et d'alcyne à l'aide du PIFA.

Une autre application de cette méthodologie met en jeu une cyclisation induite par le PIFA d'un carboxamide portant un groupement *p*-méthoxyphényl en position γ . Cette réaction permet la création d'un γ -lactame spirocyclique qui après coupure oxydante à l'ozone libère la fonction aldéhyde et la fonction cétone (Équation D-11).²⁴



Équation D-11. Cyclisation de nitrénium puis ozonolyse de l'adduit.

1.1.1.2.3 Cycloaddition [3+2]

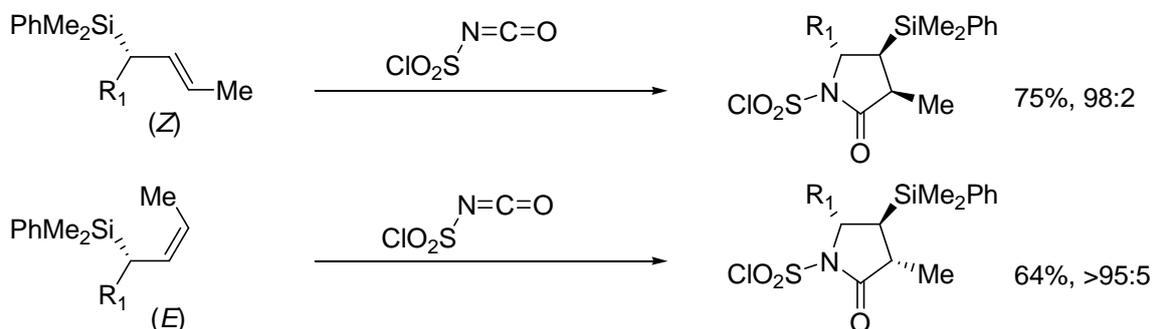
La construction du γ -lactame peut être également envisagée par l'utilisation de réaction de cycloaddition. Woerpel a décrit vers la fin des années 1990 une méthodologie d'accès aux pyrrolidinones polysubstituées à l'aide d'une cycloaddition [3+2]. Celle-ci met en jeu comme partenaires un allylsilane et un isocyanate de chlorosulfonate. Grâce à cette méthodologie, des pyrrolidinones énantiopures sont obtenues avec de bons rendements et une très bonne sélectivité. La très grande diastéréosélectivité de cette réaction est introduite par

102, 2523. (d) Koser, G. F. *Aldrichim. Acta* **2001**, 34, 89. (e) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1997.

²³ (a) Serna, S.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6533; (b) Serna, S.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3073-3076.

²⁴ Burge, M. S.; Wardrop, D. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10271-10284

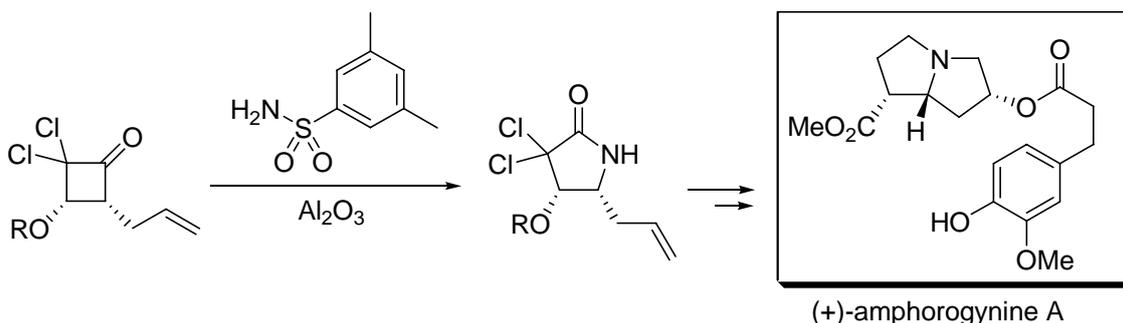
l'utilisation d'un allylsilane énantio pure, de plus la configuration du carbone α dérive de la stéréochimie de l'alcène de départ (Équation D-12).²⁵



Équation D-12. [3+2] Annulation d'allylsilane et de l'isocyanate chlorosulfonate.

1.1.1.3 Réarrangement de Beckmann et réaction aza-ène

En 2003, Green a décrit une stratégie originale de synthèse de γ -lactame utilisant une étape d'expansion de cycle d'une cyclobutanone *via* un réarrangement de type Beckmann. Cette méthodologie fut appliquée à la synthèse des amphogynine (Équation D-13).²⁶



Équation D-13. Synthèse de γ -lactame par réarrangement de Beckmann.

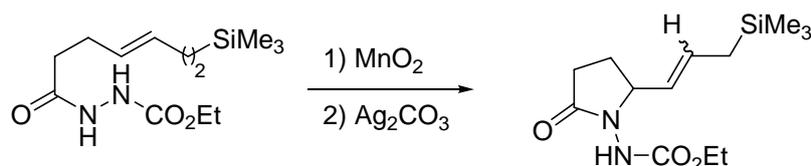
Dans le registre des processus intramoléculaires, une autre méthodologie utilise une réaction de type aza-ène, celle-ci utilise comme substrat des dérivés diazo-ène qui cyclisent en présence de dioxyde de manganèse (Équation D-14).²⁷

²⁵ Robertson, C. W.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1434-1435.

²⁶ Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1740-1744.

²⁷ Hazra, A.; Gangopadhyay, P.; Panda, N.; Slanina, Z.; Lin, C. -C.; Chen, H. -T.; Tarun K. Sarkar, T. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1155-1165.

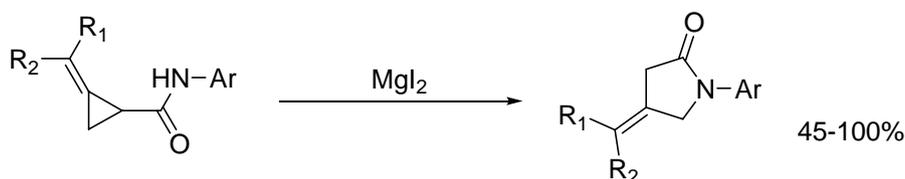
Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation



Équation D-14. Synthèse de γ -lactame par réaction de type aza-ène.

1.1.1.4 Synthèse de γ -lactames par expansion de cycle

Très récemment, une nouvelle méthodologie d'accès aux γ -lactames à partir de méthylène cyclopropyl-carboxamides. Cette réaction implique un réarrangement intramoléculaire en présence de diiodure de magnésium (MgI_2) et permet d'accéder aux déhydro- γ -lactames en conditions stœchiométriques et aux 4-méthylènes- γ -lactames dans des conditions catalytiques (Équation D-15).²⁸



Équation D-15. Synthèse de γ -lactames par expansion de cycle.

1.1.2 Accès aux pyrrolidinones par création de liaison C-C

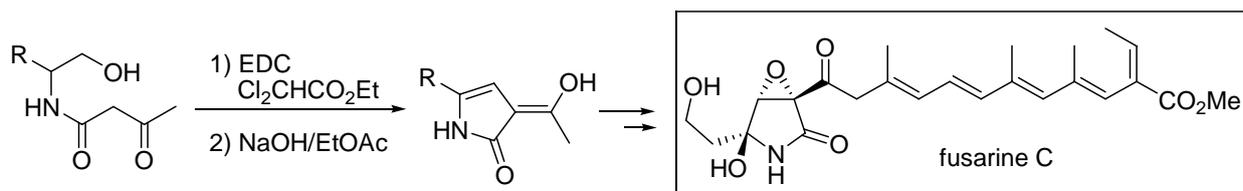
L'autre stratégie de synthèse de γ -lactames passe par la création d'une ou plusieurs liaisons C-C, ces méthodologies sont moins courantes mais permettent toutefois d'obtenir de très bons résultats.

Un premier exemple fait intervenir une réaction d'aldolisation intramoléculaire, mise en oeuvre lors de la synthèse de produits naturels comme la fusarine C et l'épolactaène. Cette méthodologie met en jeu tout d'abord une oxydation d'alcool primaire suivie d'une condensation de type aldol pour former un dihydro- γ -lactame qui subit ensuite une étape d'époxydation (Équation D-16).²⁹

²⁸ Lautens, M.; Han, W.; Liu, J. H. –C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4028-4029; Scott, M. E.; Schwartz, C. A.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, ASAP.

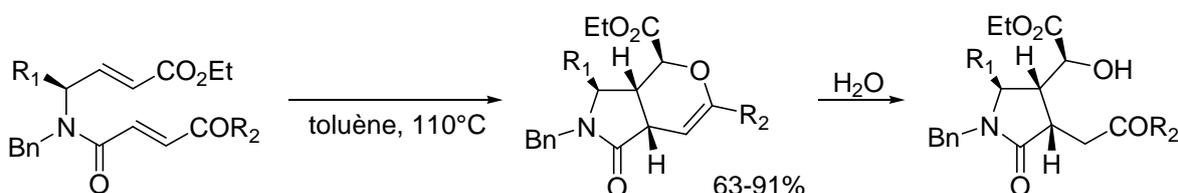
²⁹ Neubert, B. J.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8952-8955.

Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation



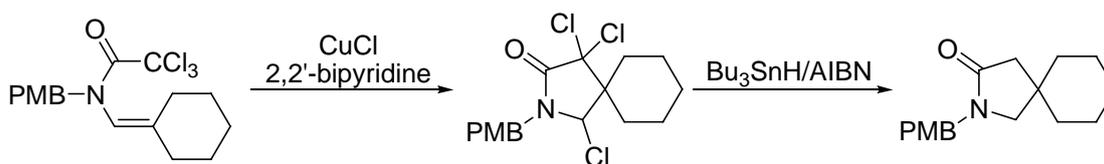
Équation D-16. Cyclisation par condensation de type aldol.

Une autre stratégie décrite par Murray implique une cyclisation intramoléculaire de type oxo-Diels-Alder pour former un γ -lactame bicyclique. Celui-ci est ensuite hydrolysé pour donner un γ -lactame hautement fonctionnalisé (Équation D-17).³⁰



Équation D-17. Synthèse de γ -lactame par cycloaddition de type oxo-Diels-Alder.

Parsons a développé dans le début des années 2000 une méthodologie de synthèse de γ -lactames utilisant une stratégie de type radicalaire qui utilise le CuCl en quantité catalytique. Celle-ci est appliquée à la synthèse de γ -lactames spirocycliques précurseur de la gabapentine (Équation D-18).³¹



Équation D-18. Synthèse de γ -lactames par cyclisation radicalaire induite par le CuCl.

1.2 Construction de γ -lactames via la chimie du zirconium

La construction de cycles pyrrolidiniques à partir de système polyinsaturés *via* la chimie du zirconium est peu décrite. Ce fait s'explique en grande partie par la forte oxophilie du zirconium bloquant le processus de bicyclisation (Équation D-19).

³⁰ Mishra, P. K.; Sun, S.; Maden, A.; Murray, W. V. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 7389–7392.

³¹ Bryans, J. S.; Chessum, N. E. A.; Huther, N.; Ghelfi, F.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6221–6231.

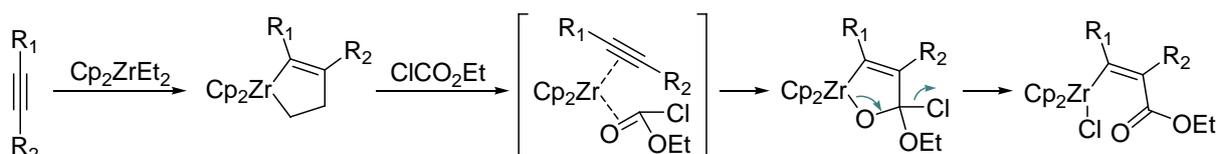


Équation D-19. Bicyclisation de systèmes polyinsaturés impliquant le zirconium^{II}.

Cependant, Taguchi a récemment développé une nouvelle méthodologie de transfert intramoléculaire d'ester utilisant des carbamates substitués par une fonction alcène. Ces premiers travaux sur cette réaction datent de 2000 et s'appuyaient sur la réaction de métallo-estérification des alcynes à l'aide du Cp_2ZrEt_2 .

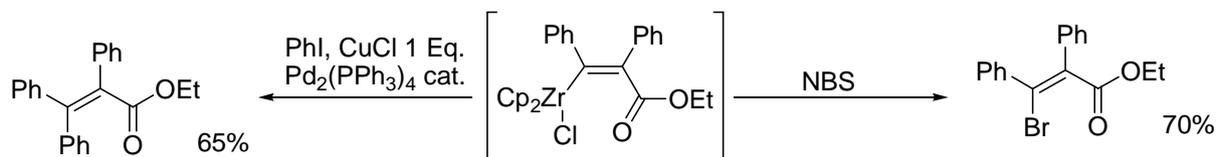
1.2.1 Métallo-estérification d'alcyne

Cette réaction repose sur la formation, dans un premier temps, d'un zirconacyclopentène par réaction d'un alcyne avec le Cp_2ZrEt_2 . Puis, le zirconacyclopentène effectue une étape d'échange de ligand avec un chloroformiate pour former un intermédiaire oxazirconacyclopentène qui se réarrange en chlorure d'alcénylzirconocène (Équation D-20).³²



Équation D-20. Métalloestérification d'alcyne par Cp_2ZrEt_2 .

Cette méthodologie est très intéressante car elle aboutit à la synthèse d'ester α,β -insaturés métallés en position β . Ces derniers sont des intermédiaires de synthèse très intéressants car ils peuvent être impliqués dans de nombreuses transformations chimiques impliquant des organozirconocènes comme des halogénations et des couplages croisés (Équation D-21).

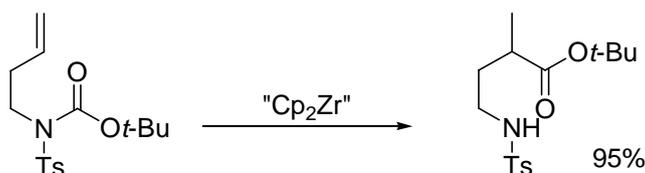


Équation D-21. Substitution des adduits de métalloestérification des alcynes.

³² Takahashi, T.; Xi, C.; Ura, Y.; Nakajima, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3228-3229.

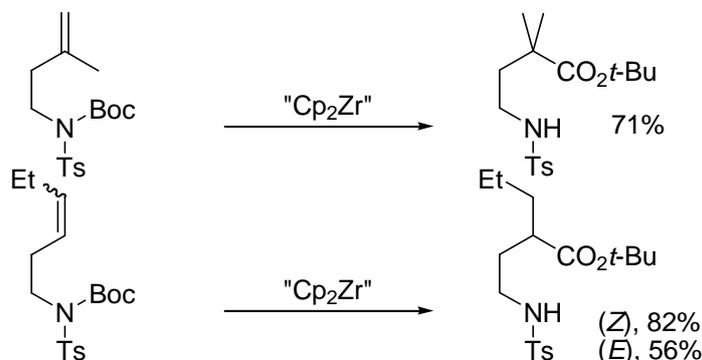
1.2.2 Transfert d'ester sur un système insaturé utilisant le zirconium(II)

Taguchi a poursuivi ces travaux en version intramoléculaire, sa méthodologie s'appuie sur l'utilisation d'un carbamate portant une chaîne homoallylique sur l'atome d'azote et utilisant le réactif de Negishi comme source de zirconocène. Le substrat type de cette nouvelle réaction est constitué par tosylamine homoallylique portant un groupement Boc, précurseur de la fonction ester (Équation D-22).³³



Équation D-22. Transfert intramoléculaire d'ester à l'aide du zirconium(II).

Taguchi a montré que cette réaction était très efficace quel que soit le degré de substitution de l'alcène. Ainsi, des alcènes disubstitués en 1,1 et en 1,2 ont été utilisés et ont permis d'obtenir les esters attendus. Il est à remarquer que la réaction fonctionne beaucoup mieux lorsque l'alcène 1,2 est de stéréochimie (*Z*) (Équation D-23).

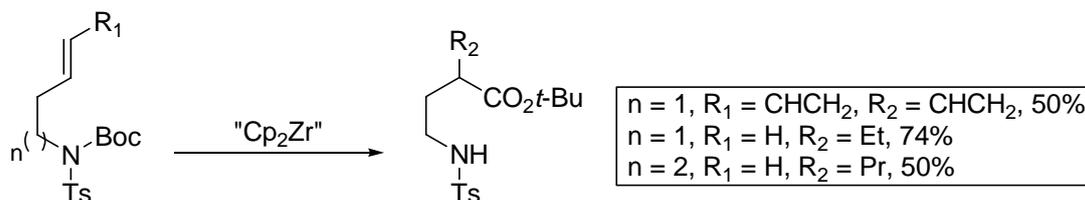


Équation D-23. Transfert d'ester impliquant des alcènes disubstitués.

En outre, cette réaction ne se limite pas aux alcènes, ainsi des essais impliquant des diènes ainsi que des alcènes en position 3 et 4 de l'azote ont été effectués et donnent toujours un transfert d'ester en position γ de la chaîne quelque soit la position relative de la double liaison. Ce fait est la conséquence d'une migration du zirconium le long de la chaîne afin de

³³ Ito, H.; Omodera, K.; Takigawa, Y.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1499-1501.

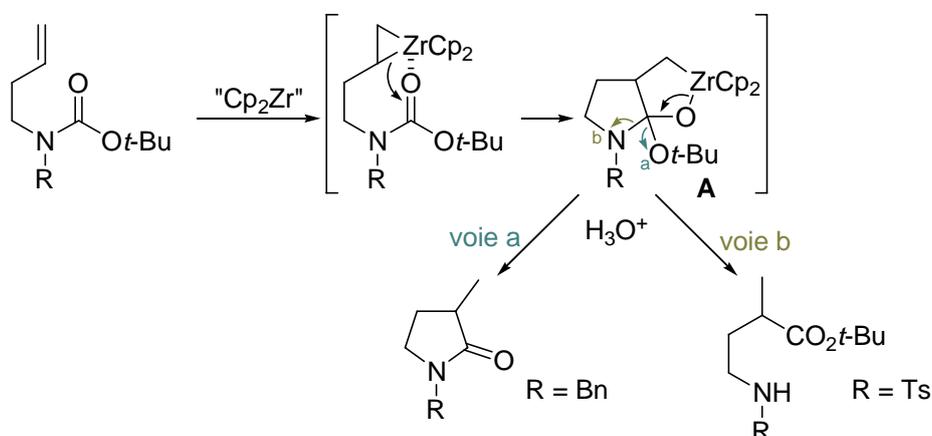
former un métallacycle à 5 chaînons beaucoup plus favorable, cette régioisomérisation est bien connue et a été longuement étudiée par Negishi (Équation D-24).³⁴



Équation D-24. Régioisomérisation et transfert d'ester.

Taguchi a démontré que le cours de la réaction était dépendant de la nature du substituant porté par l'atome d'azote et que deux types de mécanismes étaient mis en jeu donnant chacun un produit différent. Ces deux mécanismes semblent passer par le même intermédiaire bicyclique **A**, produit de couplage du zirconacyclopropane avec le carbamate.

La suite du mécanisme est différente, ainsi lorsque l'atome d'azote est substitué par un groupement alkyle, le bicyclic **A** se réarrange avec migration de l'alcool tertbutylique sur le zirconium pour donner, après hydrolyse, un γ -lactame avec 75% de rendement (voie a). En revanche, lorsque l'atome d'azote porte un groupement électroattracteur, comme un tosylé, la voie b est privilégiée avec migration de l'amine tosylée sur le zirconium. Cette voie aboutie à l'ouverture du cycle et donne le produit de transfert d'ester (voie b) (Équation D-25).

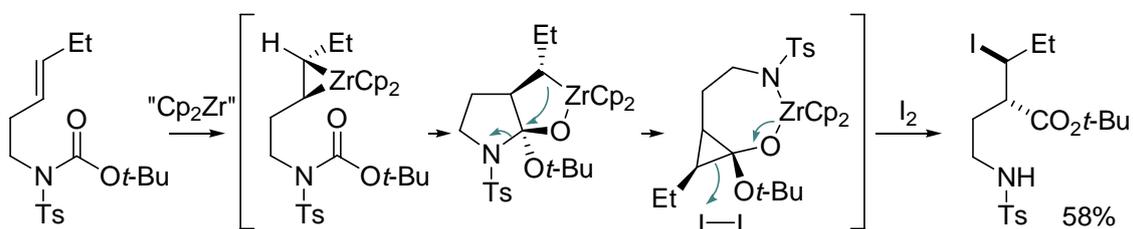


Équation D-25. Les deux voies de différenciation du mécanisme.

L'équipe de Taguchi a ensuite entrepris une étude mécanistique de cette réaction par iodolyse de l'adduit de réaction. Ainsi, il constate que lorsque l'alcène est de stéréochimie (*E*), le produit de réaction est obtenu avec 58% de rendement avec une stéréochimie essentiellement *anti*. L'iodolyse de la liaison C-Zr étant connue pour procéder avec rétention

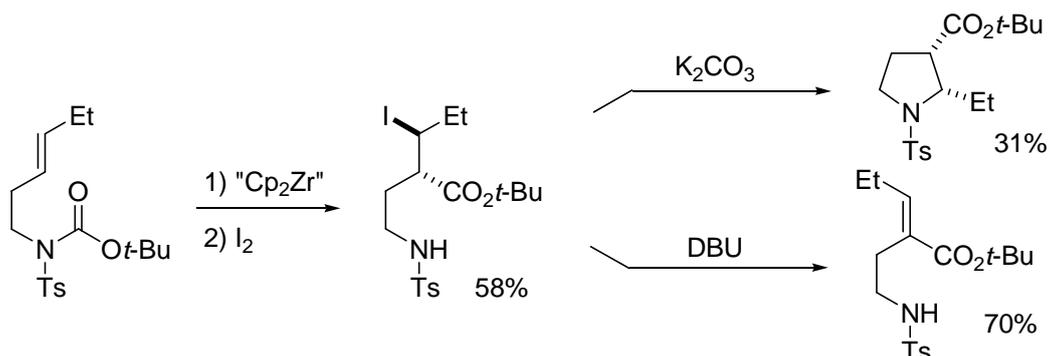
³⁴ Negishi, E.; Maye, J. P.; Choueiry, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4447.

de configuration, le produit attendu devrait être *syn* si un tel intermédiaire était impliqué lors de cette étape. Les auteurs postulent que la réaction procède via la formation d'un cyclopropane selon un réarrangement plus spécifique du bicyclic A (Équation D-26).



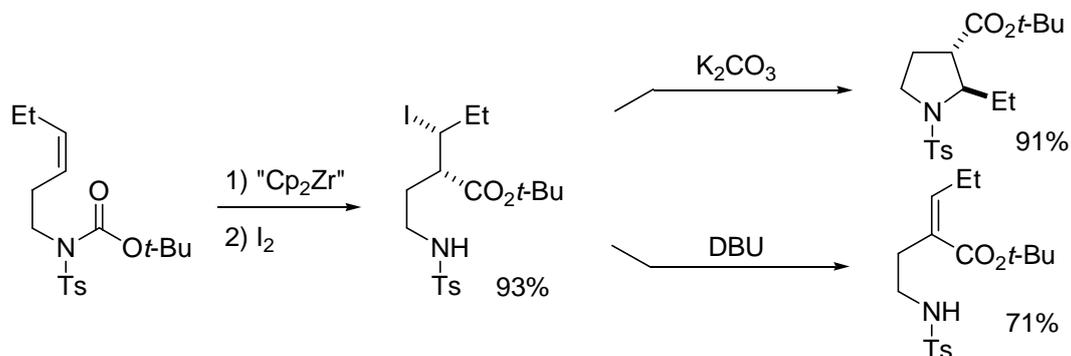
Équation D-26. Origine de la sélectivité *anti* lors de l'iodolyse de l'adduit (*E*).

Le dérivé iodé obtenu dans ces conditions, peut être impliqué dans une étape de cyclisation dans des conditions basique pour donner une pyrrolidine *cis* 2,3-substituée avec 31% de rendement. Cependant, lors de l'utilisation du DBU comme base, le produit de déhydroiodation est obtenu majoritairement avec 70% de rendement (Équation D-27).



Équation D-27. Transfert d'ester sur un alcène (*E*) puis iodolyse-cyclisation.

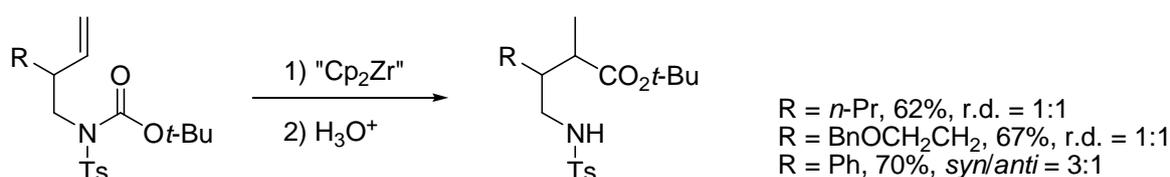
Dans le cas de l'alcène de stéréochimie (*Z*), le produit d'iodolyse est obtenu avec 93% de rendement avec une stéréochimie *syn*. Selon le même protocole, la pyrrolidine *trans* est obtenue avec 91% de rendement en présence de K_2CO_3 . De même, lors de l'utilisation du DBU le produit de déhydroiodation est obtenu avec 71% de rendement (Équation D-28).



Équation D-28. Transfert d'ester sur un alcène (*Z*) puis iodolyse-cyclisation.

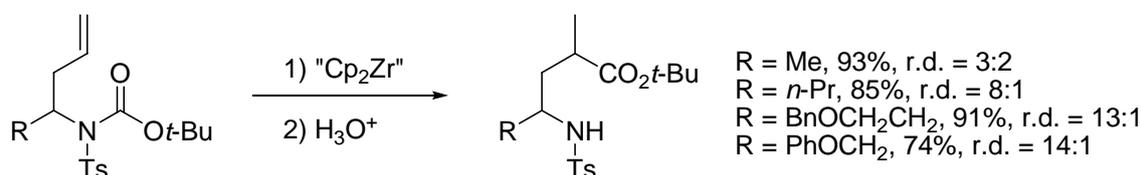
Grâce à ces résultats, Taguchi a montré que le mécanisme de cette réaction n'aboutissait pas à l'obtention d'une liaison Zr-C, mais plutôt à l'obtention d'un cyclopropane réactif vis-à-vis d'un électrophile expliquant ainsi les sélectivités obtenues.

Une étude sur l'influence d'un substituant porté par la chaîne homoallylique sur la diastéréosélectivité de la réaction a été ensuite entreprise.³⁵ Ainsi, trois substrats ont été synthétisés portant un substituant *n*-Pr, BnOCH₂CH₂ ou phényle en position allylique. Il a été ainsi constaté que la présence d'un substituant en position allylique ne permet pas d'augmenter la diastéréosélectivité et donc qu'il n'a que peu d'influence sur le cours stéréochimique de la réaction (Équation D-29).



Équation D-29. Influence d'un substituant en position β de la chaîne homoallylique.

Par contre, en présence d'un substituant situé en α de l'atome d'azote, une forte diastéréosélectivité a été obtenue, sélectivité qui peut être directement reliée à la taille du substituant (Équation D-30).

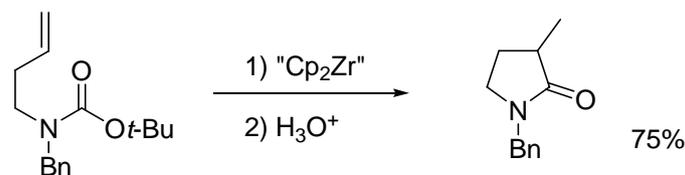


Équation D-30. Influence d'un substituant en position α de la chaîne homoallylique.

1.2.3 Synthèse d'hétérocycles par carbozirconation de carbamate

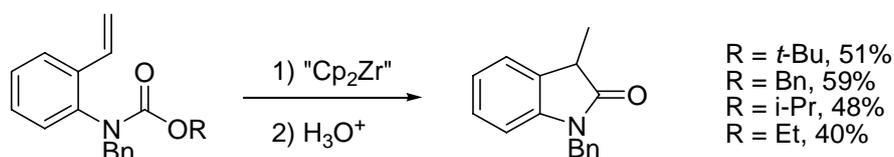
Taguchi et son équipe se sont ensuite intéressés à la réaction de carbozirconation des carbamate. Ils avaient déjà démontré que ce mécanisme était favorisée par l'utilisation d'un substituant alkyle porté par l'atome d'azote (Équation D-31).

³⁵ Takigawa, Y.; Ito, H. ; Omodera, K.; Koura, M.; Kai, Y.; Yoshida, E.; Taguchi, T. *Synthesis* **2005**, *12*, 2046-2054.



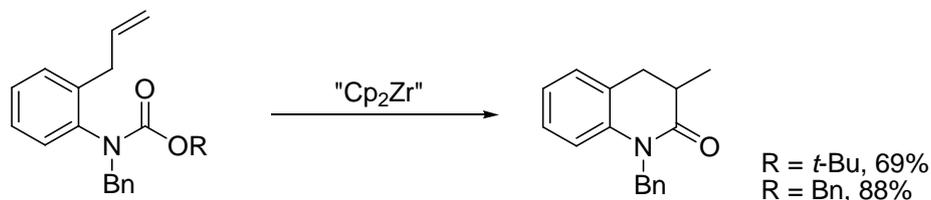
Équation D-31. Synthèse de γ -lactames par carbozirconation de carbamate.

Ils se sont intéressés dans un premier temps à la réaction d'*o*-aminovinylbenzène avec une variation au niveau du substituant porté par l'ester. Ces variations n'affectent que peu l'étape de cyclisation, et donc que l'alcool porté par l'ester n'a que peu d'impact sur le cours de la réaction (Équation D-32).



Équation D-32. Cyclisation *o*-aminovinyl-carbamates avec variation du substituant.

De plus, les *o*-aminoallylbenzènes permettent grâce à cette méthodologie l'obtention de pipéridones avec de meilleurs rendements que ceux observés avec les indanones. De plus, il est à constater que lors d'une substitution du carbamate par un groupement benzyle, le rendement en pipéridone est augmenté (Équation D-33).



Équation D-33. Synthèse de pipéridones à partir d'*o*-aminoallylbenzènes.

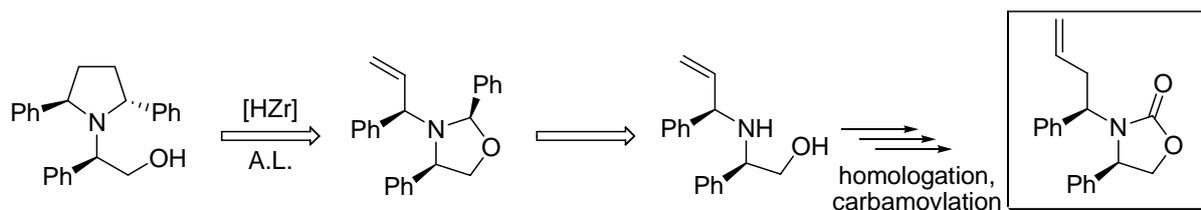
2. Partie pratique

2.1 Synthèse de γ -lactames en série optiquement enrichie par carbozirconation de carbamates cycliques

La faisabilité d'une telle méthodologie ayant été démontrée par Taguchi et son équipe, nous nous sommes intéressés au développement de cette stratégie en série optiquement pure, avec pour objectif premier l'obtention de γ -lactames énantiopures.

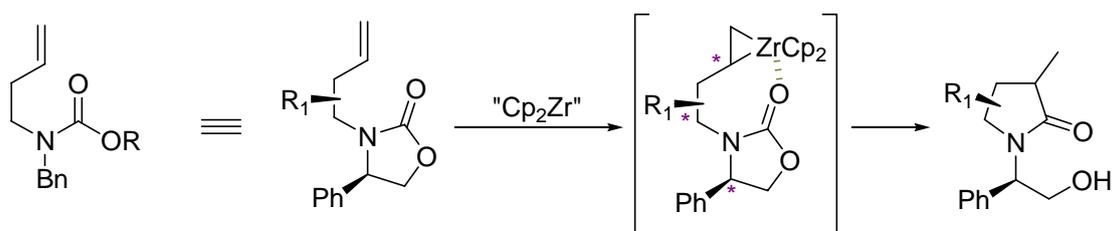
2.1.1 Etudes préliminaires

Lors de la synthèse stéréosélective de pyrrolidines nous avons été amenés à utiliser des *N*-allyloxazolidines optiquement actives comme substrat. Celles-ci nous ont permis d'obtenir des pyrrolidines énantiopures à la suite d'une séquence d'hydrozirconation / cyclisation induite par un acide de Lewis. Par analogie avec les substrats employés par Taguchi, nous avons décidé d'entreprendre une étude sur des substrats analogues (Équation D-34).



Équation D-34. Synthèse stéréosélective de 2-pyrrolidine par hydrozirconation cyclisation.

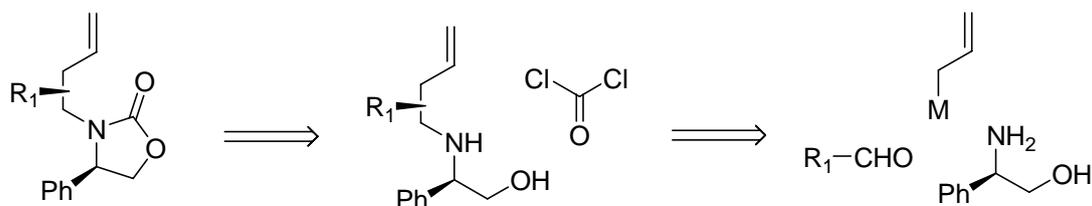
Notre substrat type comporte une chaîne homoallylique dont la structure constituera le squelette du γ -lactame et la fonction carbamate inscrite dans une oxazolidinone, structure qui a permis d'atteindre de fortes inductions asymétriques lors de nombreuses réactions.³⁶ Ainsi, la rigidité d'un carbamate cyclique pourrait induire un contrôle important lors de la réaction. De plus, en fin de réaction l'auxiliaire chiral peut être aisément coupé pour libérer le γ -lactame (Équation D-35).



Équation D-35. Stratégie d'accès au γ -lactames substitués.

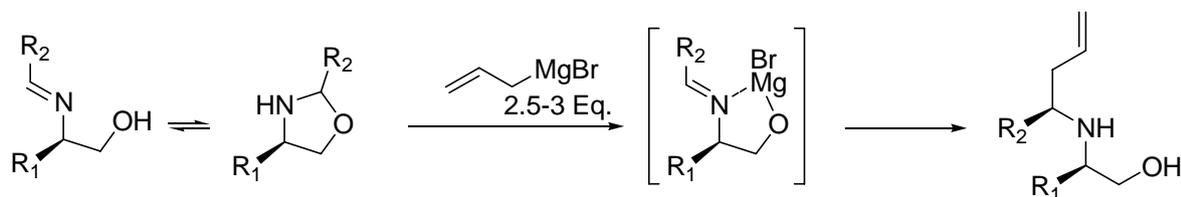
La synthèse de notre substrat type peut être aisément planifiée en trois étapes. La formation de l'oxazolidinone serait obtenue à l'aide d'un équivalent synthétique de phosgène mis en réaction avec un aminoalcool *N*-homoallylé. Et la construction de la chaîne *N*-homoallylique peut-être entreprise par addition diastéréosélective d'un allylmétal sur une imine chirale (Équation D-36).

³⁶ (a) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta*, **1982**, 15, 23-32; (b) Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R.; Watson, R. J. *J. Synth. Commun.* **1995**, 25, 561-568.



Équation D-36. Schéma rétrosynthétique d'obtention des *N*-homoallyloxazolidinones.

De plus, il est connu dans la littérature qu'en utilisant comme auxiliaire chiral le (*R*)-phénylglycinol, l'addition du bromure d'allylmagnésium est hautement diastéréosélective.³⁷ Ce type de réaction met en jeu 2.5 à 3 équivalents de réactif de Grignard avec dans un premier temps la formation d'un chélate à 5 chaînons puis l'addition de l'équivalent supplémentaire de réactif de Grignard s'effectue selon un processus 1,2 avec de bons rendements et des rapports diastéréoisomériques supérieurs à 90% (Équation D-37).

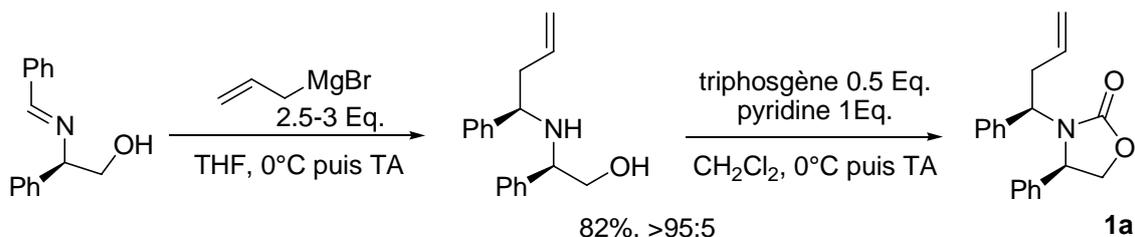


Équation D-37. Allylation diastéréosélective sur une imine chirale.

Ainsi, après formation de l'imine chirale par réaction du benzaldéhyde et du (*R*)-phénylglycinol dans le CH₂Cl₂ en présence de tamis moléculaire, 2.5 équivalents de bromure d'allylmagnésium sont ajoutés à une solution de l'imine dans le THF, à 0°C. Après retour à température ambiante et agitation pendant deux heures, le *N*-homoallylaminealcool est obtenu avec 82% de rendement et un rapport diastéréoisomérique > 95:5 en faveur de l'isomère (*R,R*) et peut être isolé sous forme diastéréoisomériquement pure après purification par chromatographie sur gel de silice. L'aminoalcool est ensuite converti en oxazolidinone **1a** à l'aide de triphosgène[®] en présence de pyridine de façon quantitative³⁸ avec un rendement global de 69% (Équation D-38).

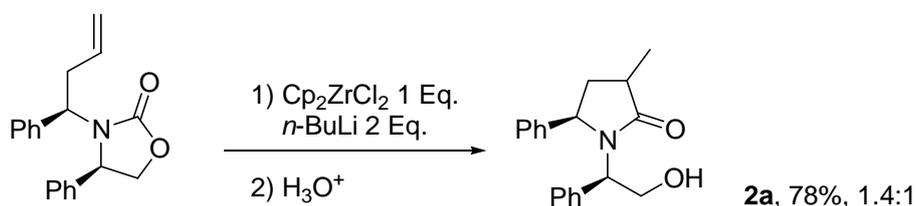
³⁷ (a) Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340; (b) Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *Synlett.* **1990**, 636; (c) Takahashi, H.; Hsieh, B. C.; Higashiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2429.

³⁸ List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.



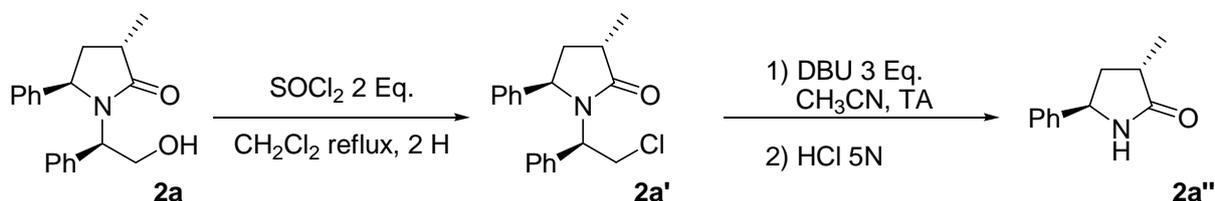
Équation D-38. Synthèse de la *N*-homoallyloxazolidinone **1a**.

Nous avons ensuite mis en réaction l'oxazolidinone **1a** en présence du réactif de Negishi, généré à -78°C dans les conditions décrites par Taguchi, dans le THF et à température ambiante. Le γ -lactame est obtenu après hydrolyse avec 78% de rendement avec un rapport diastéréoisomérique faible de 1.4:1 (Équation D-39).



Équation D-39. Synthèse du γ -lactame **2a**.

Néanmoins, les diastéréoisomères sont séparables par chromatographie et la stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire a pu être établie après déprotection de l'auxiliaire chiral. Cette déprotection passe tout d'abord par une étape de substitution de la fonction alcool par un atome de chlore à l'aide de SOCl_2 dans le CH_2Cl_2 . Le dérivé chloré **2a'** est ensuite traité par le DBU pour former l'intermédiaire de type benzylidène lequel conduit au γ -lactame déprotégé **2a''** après un traitement acide à l'aide d' HCl 5N.³⁹ La configuration *trans* du composé **2a''** a été établie par comparaison des données RMN ^1H de la littérature (Équation D-40).⁴⁰



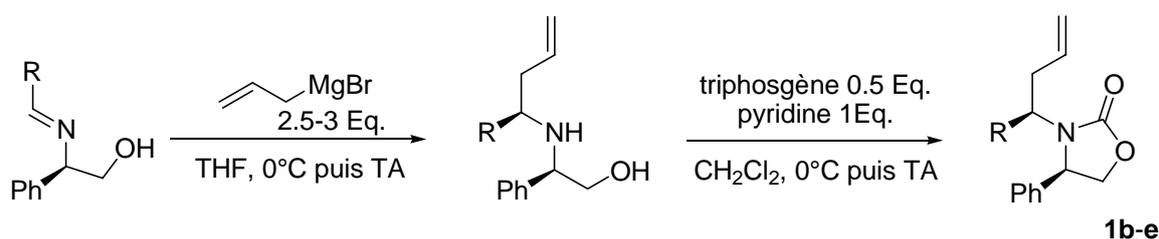
Équation D-40. Déprotection de l'auxiliaire chiral du diastéréoisomère majoritaire **2a**.

³⁹ Benningshof, J. C. J.; Blaauw, R. H.; Van Ginkel, A. E.; Van Maarseveen, J. H.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 14, 1693-1700.

⁴⁰ (a) Miller, R. D.; Goelitz, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1616-18; Maldaner, A. O.; (b) Pili, R. A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13321-13332.

2.1.2 Etude de diastéréosélectivité

Après le résultat décevant de la cyclisation de la *N*-homoallyloxazolidinone **1a**, nous avons étudié la diastéréosélectivité en fonction du substituant porté sur la chaîne homoallylique. Les différents substrats ont été obtenus selon la stratégie décrite auparavant, seul l'étape d'allylation de l'imine dérivée du furfural et du (*R*)-phénylglycinol a été effectuée en utilisant une séquence de type Barbier utilisant l'indium, l'allylation via le réactif de Grignard étant peu sélective, de plus, le mélange s'est avéré difficile à séparer.⁴¹ Les différentes *N*-homoallyloxazolidinones sont isolées avec de bons rendements globaux sous forme diastéréoisomériquement pure (Tableau D-1).

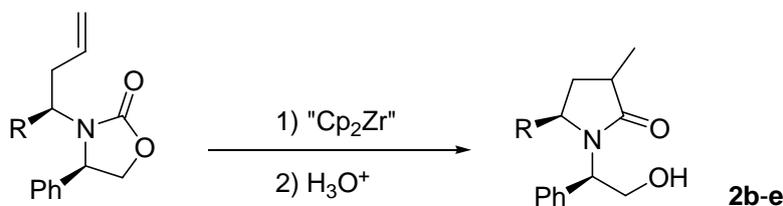

 Tableau D-1. Synthèse des *N*-homoallyloxazolidinones **1b-e**.

Entrée	R	Produits (%) ⁴²	r.d.
1	2-Furyl	1b (65)	90 : 10
2	2-(<i>N</i> -Me)-pyrrole	1c (62)	87 : 13
3	2-MeO-C ₆ H ₄	1d (60)	80 : 20
4	<i>i</i> -Pr	1e (67)	90 : 10

Ces différentes *N*-homoallyloxazolidinones ont ensuite été soumises aux conditions de cyclisation et conduisent aux γ -lactames attendus avec de bons rendements. La réaction est compatible avec une large gamme de substituant de type arylique, alkyle et hétéroarylique. Une légère augmentation de la diastéréosélectivité est à constater mais celle-ci demeure encore faible avec un rapport de 3:1 dans le cas du γ -lactame portant un substituant *N*-Mepyrrole (Entrée 3) (Tableau D-2).

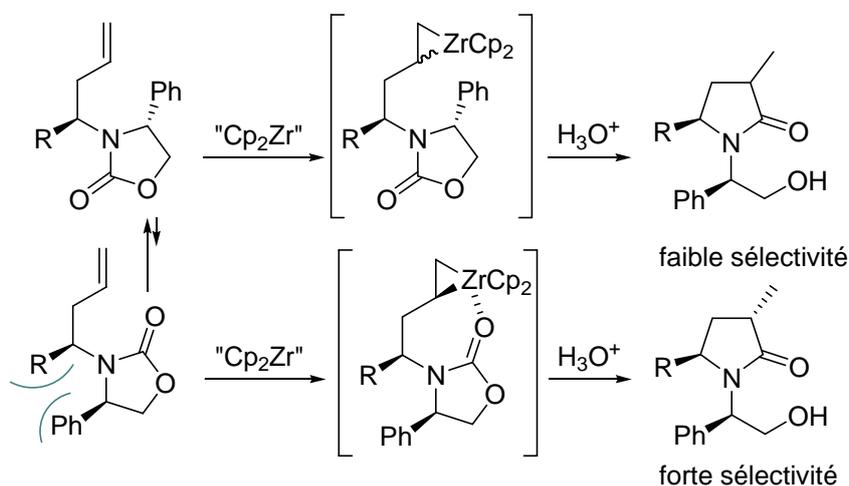
⁴¹ Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464-3471.

⁴² Rendements calculés à partir du (*R*)-phénylglycinol, les r.d. sont ceux obtenus après l'étape d'allylation de l'imine chirale.


Tableau D-2. Synthèse des γ -lactames 2b-e.

Entrée	R	Produits (%)	r.d.
1	2-Furyl	2b (75)	1.4 : 1
2	2-(N-Me)-pyrrole	2c (73)	1.2 : 1
3	2-MeO-C ₆ H ₄	2d (74)	3 : 1
4	<i>i</i> -Pr	2e (78)	1.4 : 1

La formation du zirconacyclopropane étant l'étape stéréodéterminante de la réaction, les faibles sélectivités obtenues nous démontrent que le substituant porté par la chaîne homoallylique induit une faible différenciation des deux faces de l'alcène. Il semble que nos substrats adoptent une conformation où le carbonyle ne puisse pas guider la formation du zirconacyclopropane. De plus, Taguchi a montré que seuls les substrats portant conjointement un substituant en position homoallylique et un carbamate ouvert dérivés du Boc permettaient d'obtenir de hautes sélectivités. Il postule que dans ces conditions, une assistance du carbonyle guide la formation du zirconacyclopropane (Équation D-41).


Équation D-41. Origine conformationnelle de la faible sélectivité observée.

2.1.3 Influence du résidu phénylglycinol

Afin d'étudier l'impact du substituant porté par l'oxazolidinone, nous avons synthétisé une série de substrats obtenus tout d'abord par allylation d'une imine dérivée de l'éthanolamine suivie d'un traitement par le triphosgène[®] comme décrit pour les substrats **1a-**

e. Les *N*-homoallyloxazolidinones **1f-h** ont été obtenues avec de bons rendements globaux (Tableau D-3).

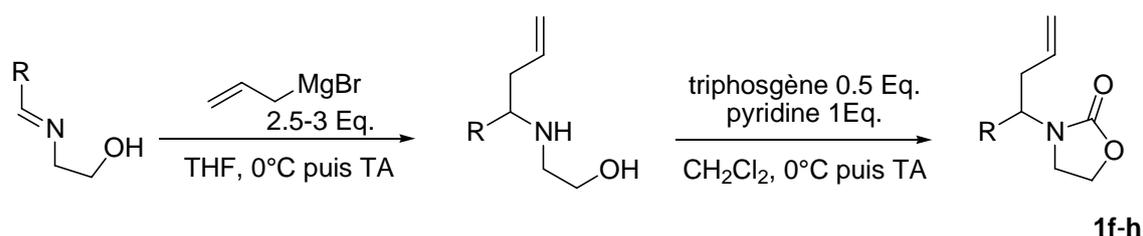


Tableau D-3. Synthèse des *N*-homoallyloxazolidinones 1f-h.

Entrée	R	Produits (%)
1	Ph	1f (70)
2	2-MeO-C ₆ H ₄	1g (65)
3	Ph-CH=CH	1e (63)

Cette série de substrats a été placée en condition de cyclisation et a permis d'obtenir les γ -lactames attendus avec des rendements similaires. De manière générale, on constate une légère augmentation de la sélectivité avec une bonne sélectivité de 6:1 dans le cas du γ -lactame portant un groupement cinnamyle (Entrée 3). Cette étude semble confirmer l'effet néfaste du centre porté par l'oxazolidinone et dans une même mesure le faible apport de la rigidification du carbamate sur la sélectivité de cette réaction (Tableau D-4).

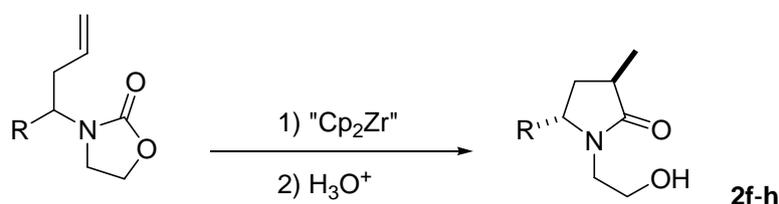


Tableau D-4. Synthèse des γ -lactames 2f-h.

Entrée	R	Produits (%)	r.d.
1	Ph	2f (78)	2 : 1
2	2-MeO-C ₆ H ₄	2g (78)	2 : 1
3	Ph-CH=CH (<i>E</i>)	2h (46)	6 : 1

Le diastéréoisomère majoritaire **2f** a été isolé et grâce à une série d'étude RMN ¹H utilisant des expériences nOe nous avons pu établir que la configuration du γ -lactame majoritaire était de type *trans* (Figure D-3).

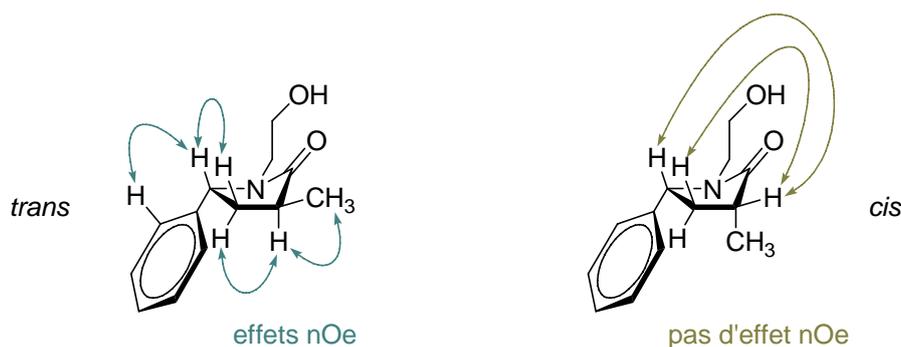


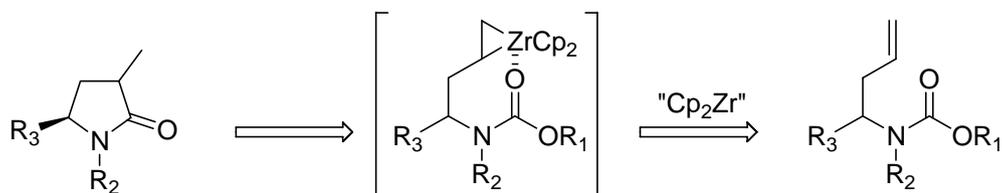
Figure D-3. Effets nOe mettant en évidence la configuration du lactame 2f majoritaire.

2.2 Synthèse diastéréosélective de γ -lactames par carbozirconation de carbamates ouverts

2.2.1 Etudes préliminaires

Afin d'approfondir notre étude sur la synthèse diastéréosélective de γ -lactames, et au vu des résultats obtenus par Taguchi lors de sa réaction de transfert d'esters, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de carbamates ouverts. Ceux-ci seront plus libres conformationnellement par rapport aux carbamates cycliques, et nous espérons ainsi obtenir de hautes valeurs de diastéréosélectivité.

Notre étude a tout d'abord débuté cette étude en faisant varier les différents substituants R_1 et R_2 (Équation D-42).



Équation D-42. Schéma rétrosynthétique d'obtention des γ -lactames à partir de carbamates ouverts.

Les différents substrats sont obtenus par allylation d'une imine simple puis par la formation du carbamate avec de bons rendements globaux. Les carbamates d'éthyle et de benzyle sont obtenus à partir de l'amine en utilisant le chloroformiate correspondant en présence de K_2CO_3 dans l'acétone.⁴³ Les carbamates de tertbutyle quant à eux, sont obtenus à

⁴³ Catarzi, D.; Colotta, V.; Varano, F.; Lenzi, O.; Filacchioni, G.; Trincavelli, L.; Martini, C.; Montopoli, C.; Moro, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7932-7945.

l'aide de (Boc)₂O dans le CH₂Cl₂ en présence d'une quantité catalytique de DMAP⁴⁴ (Tableau D-5).

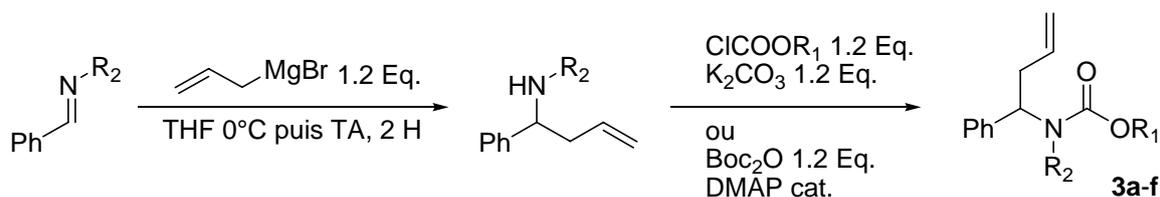


Tableau D-5. Synthèse des carbamates ouverts 6a-f.

Entrée	R ₁	R ₂	Produit (%)
1	<i>t</i> -Bu	PMP	3a (72)
2	Et	Bn	3b (68)
3	Bn	Bn	3c (66)
4	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	3d (70)
5	<i>t</i> -Bu	Bn	3e (73)
6	<i>t</i> -Bu	PMB	3f (71)

Ces substrats engagés dans la réaction de couplage permettent d'obtenir les γ -lactames attendus (Tableau D-6). On peut remarquer qu'aucune sélectivité n'est obtenue lors l'utilisation d'un substituant de type arylique sur l'atome d'azote (Entrée 1), tout comme lors de l'utilisation de carbamate d'éthyle ou de benzyle (Entrée 2 et 3). Par contre, nous obtenons de bonnes diastéréosélectivités (> 7:1) lors de l'utilisation d'un carbamate de tertbutyle et d'un substituant de type alkyle porté par l'atome d'azote (Entrée 4-6).

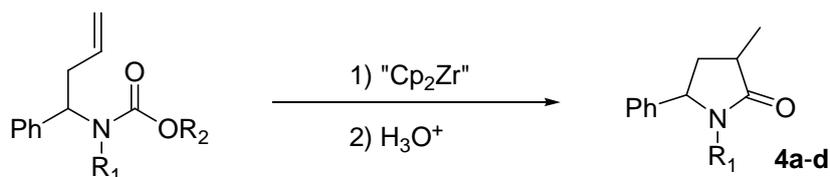


Tableau D-6. Synthèse des γ -lactames 7a-d.

Entrée	R ₁	R ₂	Produit (%)	r.d.
1	<i>t</i> -Bu	PMP	4a (72)	1.2 : 1
2	Et	Bn	4b (67)	1 : 1
3	Bn	Bn	4b (68)	1.2 : 1
4	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	4c (71)	8 : 1
5	<i>t</i> -Bu	Bn	4b (72)	7.5 : 1
6	<i>t</i> -Bu	PMB	4d (69)	7 : 1

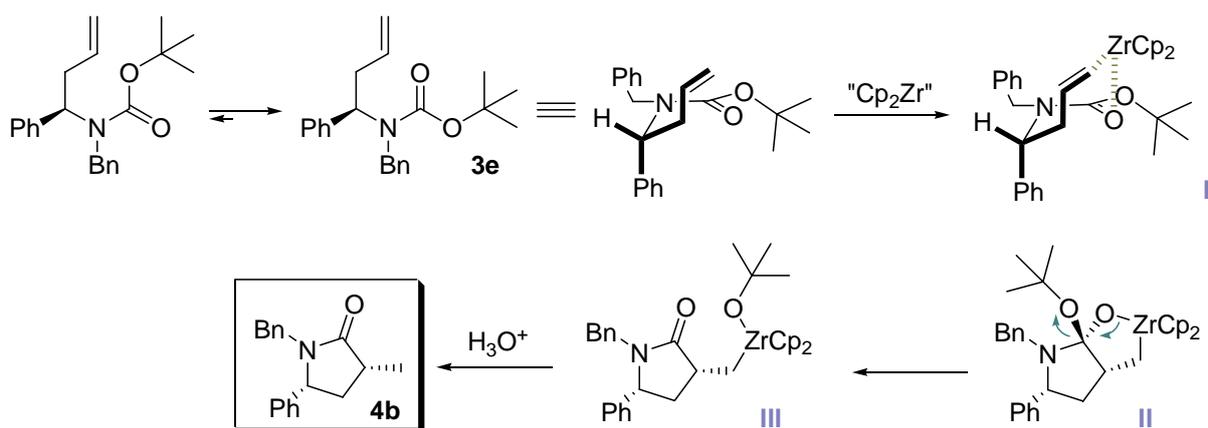
⁴⁴ Nguyen, T. D.; Leung, K. C.-F.; Liang, M.; Pentecost, C. D.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3363-3366.

2.2.2 Origine de la diastéréosélectivité observée

Cet ensemble de résultats montre que dans un premier temps la présence d'un carbamate volumineux (N-Boc) soit indispensable pour réaliser une transformation sélective. De même, il semble que la chaîne latérale portée par l'atome d'azote doive être relativement flexible. Dans le cas des structures ouvertes, le substrat peut se présenter sous la forme de deux rotamères.

Cependant, la présence de substituant de différentes tailles sur le carbamate permet vraisemblablement de déplacer l'équilibre vers le rotamère présentant la fonction carbonyle vers le substituant ramifié porté par l'atome d'azote condition nécessaire pour envisager une assistance du carbonyle dans l'approche de l'équivalent zirconocène. Dès lors, il est vraisemblable que le substituant volumineux (le phényle dans le cas représenté ci-dessous) adopte une position pseudo-axiale par rapport au plan du carbamate pour limiter les interactions stériques.

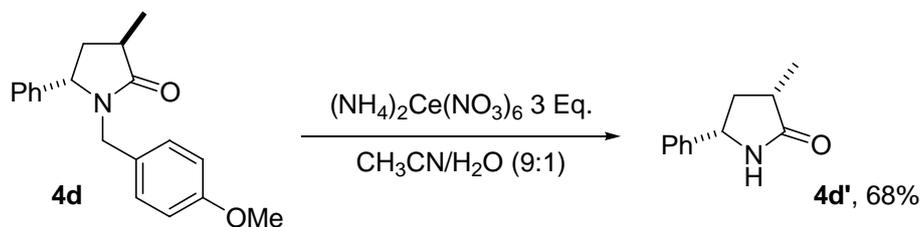
Dès lors, pour minimiser les interactions stériques, le groupement protecteur flexible s'orienterait vers la face opposée par rapport, à la fois au substituant volumineux (phényle) et au tert-butyloxy du carbamate agissant comme un relais, comme représenté sur le schéma suivant. En conséquence le groupement volumineux t-butyloxy encombrerait sélectivement une des faces du carbamate, favorisant l'approche du zirconocène par la face la plus accessible comme décrit dans le complexe I. Ainsi, le couplage alcène-carbamate conduit au bicyclic **II**, le quel se réarrange pour former le lactame *cis* **III** (Équation D-43).



Équation D-43. Origine de la diastéréosélectivité obtenue à partir des γ -lactames ouverts.

Le diastéréoisomère majoritaire de **4d** a été séparé par chromatographie sur gel de silice, puis celui-ci a subi une débenzylation en conditions oxydantes à l'aide du nitrate de

cérium ammonium.⁴⁵ Cette méthode nous a permis d'obtenir le γ -lactame **4b'** avec un bon rendement et permet d'envisager une méthode de choix pour la protection-déprotection de l'atome d'azote dans la stratégie de synthèse de γ -lactames substitués. Par comparaison avec les données de la littérature nous avons pu établir que sa structure de ce composé est *cis* (Équation D-44).⁴⁰



Équation D-44. Débenzylation du diastéréoisomère majoritaire **4d**.

2.2.3 Etude de substrats

Après avoir établi les paramètres optimaux de cette méthodologie, nous avons ensuite démontré la faisabilité de notre réaction avec différents substrats, ceci en faisant varier le substituant porté par la chaîne homoallylique. Ces substrats ont été synthétisés selon la stratégie décrite précédemment, et sont obtenus avec de bons rendements (Tableau D-7).

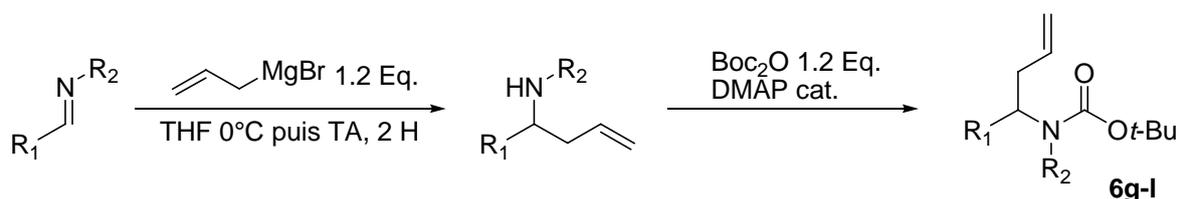


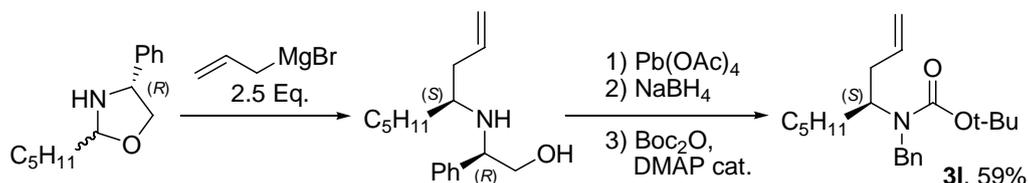
Tableau D-7. Synthèse des carbamates **6f-m**.

Entrée	R ₁	R ₂	Produit (%)
1	4-MeO-C ₆ H ₄	Bn	3g (70)
2	2-MeO-C ₆ H ₄	PMB	3h (68)
3	2-Furyl	Bn	3i (73)
4	4-F-C ₆ H ₄	Bn	3j (67)
5	<i>i</i> -Pr	Bn	3k (72)
6	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Bn	3l (57)

Le composé **3l** a été obtenu à partir d'un substrat énantiopure selon une séquence d'allylation diastéréosélective de l'imine dérivée du (*R*)-phénylglycinol. L'aminoalcool obtenu est ensuite traité par le Pb(OAc)₄, puis réduit par NaBH₄ pour obtenir directement

⁴⁵ Serna, S.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3073-3076.

l'amine homoallylique protégée par un groupement benzyle.⁴⁶ Le carbamate **3i** est ensuite obtenu à l'aide de Boc₂O dans le CH₂Cl₂ en présence d'une quantité catalytique de DMAP (Équation D-45).



Équation D-45. Synthèse du carbamate énantiopure **3i**.

Cette série de carbamates ouverts a été soumise aux conditions de cyclisation et a donné les γ -lactames attendus avec de bons rendements et de bonnes sélectivités (Tableau D-8).

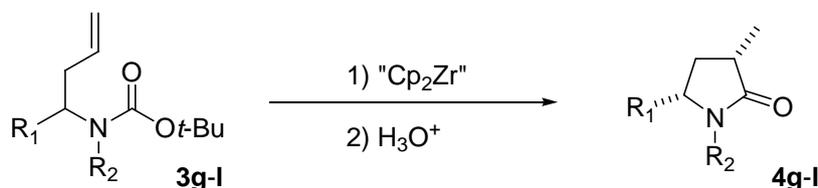


Tableau D-8. Synthèse des γ -lactames **4g-l**.

Entrée	R ₁	R ₂	Produit (%)	r.d.
1	4-MeO-C ₆ H ₄	Bn	4g (65)	8 : 1
2	2-MeO-C ₆ H ₄	PMB	4h (67)	5.6 : 1
3	2-Furyl	Bn	4i (70)	8 : 1
4	4-F-C ₆ H ₄	Bn	4j (68)	8 : 1
5	<i>i</i> -Pr	Bn	4k (59)	8 : 1
6	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Bn	4l (63)	6 : 1

La réaction donne de bons résultats avec des substituants très variés ; comme des groupements de type arylique, hétéroaromatique et alkyle (Entrée 1-5). Le γ -lactame à longue chaîne alkyle **4l** est obtenu avec une plus faible sélectivité de 6 : 1, mais celle-ci reste encore très raisonnable (Entrée 6).

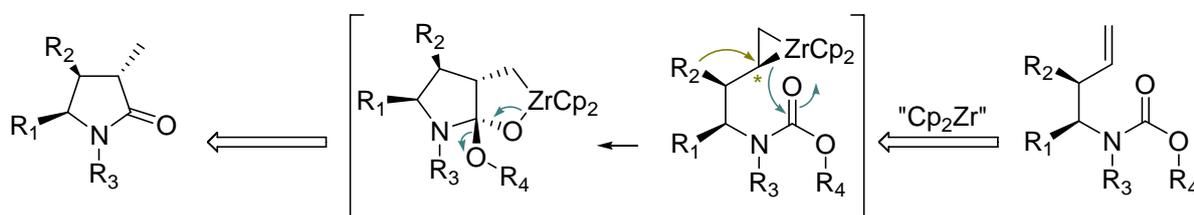
L'utilisation des carbamates ouverts nous a permis atteindre notre but de synthèse de γ -lactames disubstitués avec de hautes stéréosélectivités. Ainsi, l'accès γ -lactames 3,5-

⁴⁶ Comesse, S.; Bertin, B.; Kadouri-Puchot, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3807-3809.

disubstitués *cis*. De plus, la substitution de la chaîne homoallylique peut-être de diverses natures et, la libération du γ -lactame sous sa forme NH est aisément obtenue.

2.3 Synthèse de γ -lactames polysubstitués

L'étude du mécanisme nous a montré que l'étape stéréo-déterminante repose sur la formation du zirconacyclopropane. Il est démontré que dans notre cas le carbamate cyclique guide peu la formation de celui-ci. Nous avons donc tenté de contrôler sa formation par l'ajout d'un substituant plus proche de l'alcène. De plus, cette substitution nous donnerait un accès aisé à des γ -lactames polysubstitués (Équation D-46).



Équation D-46. Synthèse de γ -lactames polysubstitués.

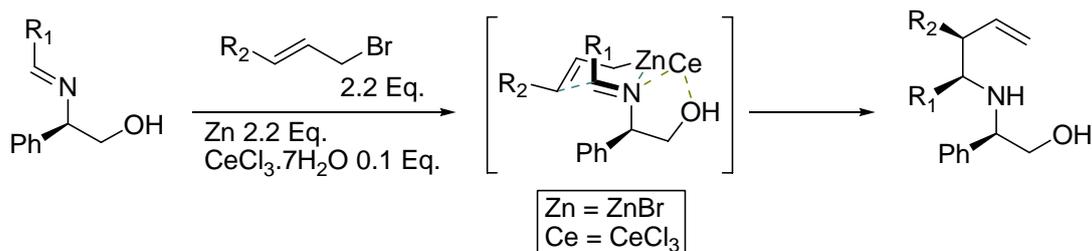
2.3.1 Accès aux γ -lactames polysubstitués par carbozirconation de carbamate ouvert

Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction impliquant un carbamate ouvert polysubstitué obtenu selon une variante de la stratégie utilisée lors de la synthèse du carbamate **6k**.

Ce substrat est obtenu par addition diastéréosélective d'un organozincique généré *in situ*, en présence d'une quantité catalytique de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Cette méthodologie a déjà été décrite dans la littérature mais celle-ci impliquait des imines chirales dérivées d'un phénylglycinate ou d'un phénylglycinol méthoxylé.⁴⁷ Dans notre cas, cette étape est très efficace et permet d'obtenir un aminoalcool homoallylique disubstitué essentiellement *syn*. Cette sélectivité provient d'un état de transition à six centres de type Zimmerman-Traxler qui place le substituant R_1 en position *pseudo* axiale et le substituant R_2 en position *pseudo* équatoriale. La différenciation faciale de l'imine est procurée par la formation d'un chélate cyclique à l'aide de CeCl_3 (Équation D-47).

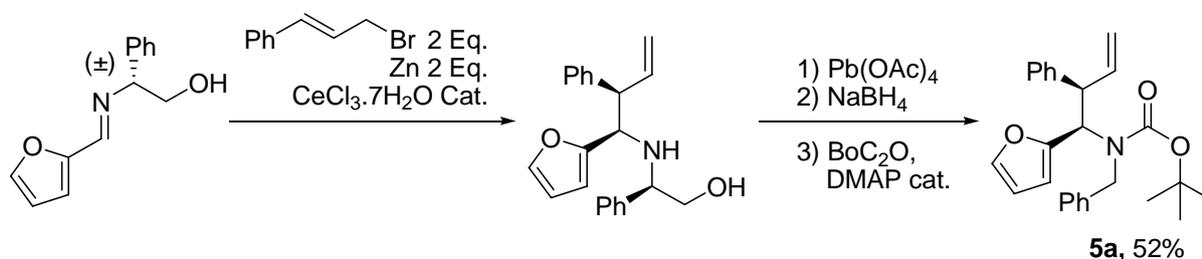
⁴⁷ (a) Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7766; (b) El-Shehawy, A. A.; Omara, M. A.; Ito, K.; Itsuno, S. *Synlett* **1998**, 367. (c) Itsuno, S.; El-Shehawy, A. A.; Abdelaal, M. Y.; Ito, K. *New J. Chem.* **1998**, 775.

Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation



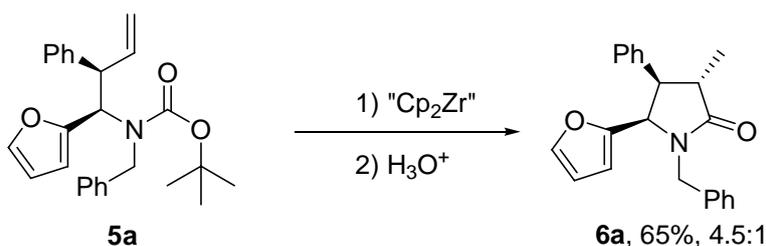
Équation D-47. Allylation diastéréosélective d'organozincique en présence de CeCl_3 .

L'aminoalcool obtenu selon cette méthode est ensuite traité successivement au $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ puis au NaBH_4 pour obtenir l'homoallylamine benzylée. La formation du carbamate **5a** est ensuite obtenue à l'aide de Boc_2O dans le CH_2Cl_2 en présence d'une quantité catalytique de DMAP (Équation D-48).



Équation D-48. Synthèse du carbamate **6n**.

Le carbamate **5a** est ensuite mis en réaction de carbozirconation et donne le γ -lactame attendu **6a** avec un bon rendement mais avec une sélectivité moyenne de 4.5 : 1 (Équation D-49).



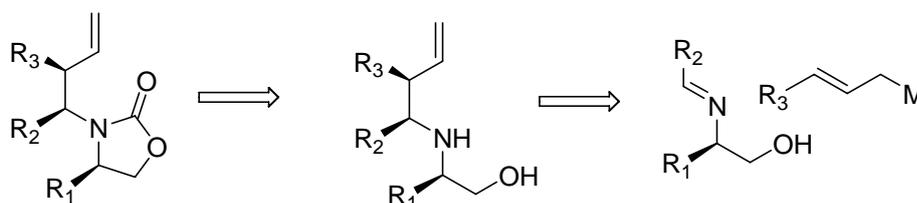
Équation D-49. Synthèse du carbamate **6a**.

La baisse de sélectivité observée dans ce cas pourrait résulter d'une conformation de la chaîne insaturée qui soit moins favorable à une approche stéréodirigée du zirconocène.

2.3.2 Accès aux γ -lactames polysubstitués par carbozirconation de carbamate cyclique

Dans un second temps nous avons envisagé la réaction de ce type de substrat polysubstitués mais cette fois ci en série cyclique. Cette réaction impliquerait des *N*-

homoallyloxazolidinones polysubstituées obtenues selon une stratégie similaire à celle mise en œuvre dans le paragraphe précédent (Équation D-50).



Équation D-50. Stratégie d'obtention de carbamate polysubstitué cyclique.

La construction de la chaîne homoallylique polysubstituée est obtenue par addition diastéréosélective d'un allylzinc généré in situ en présence d'un acide de Lewis. Les *N*-homoallylaminoalcools polysubstitués attendus sont obtenus à partir des imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol, ceci avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. Il est à noter qu'une plus faible sélectivité est obtenue en utilisant le bromure de crotyle, mais les diastéréoisomères sont aisément séparables sur colonne de SiO₂. Les *N*-homoallyloxazolidinones polysubstituées sont ensuite formées de manière quantitative lors de l'étape de cyclisation à l'aide du triphosgène[®] (Tableau D-9).

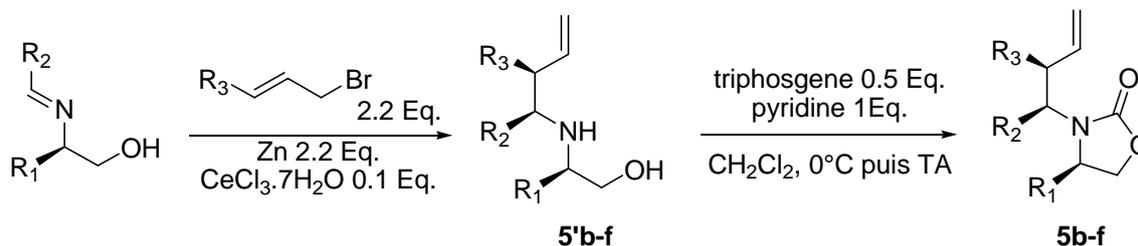


Tableau D-9. Synthèse des *N*-homoallyloxazolidinones polysubstituées 5b-g.

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Produit (%)	r.d.
1	Ph	Ph	Me	5b (78)	1.5 : 1
2	Ph	CH ₂ OBn	Ph	5c (75)	12 : 1
3	Ph	<i>i</i> -Pr	Ph	5d (58)	10 : 1
4	H	3-(<i>N</i> -Boc-indolyl)	Ph	5e (77)	3 : 1
5	H	Ph	Ph	5f (76)	9 : 1

Ces oxazolidinones ont ensuite été mise en conditions de cyclisation et ont donné les γ -lactames polysubstitués attendus avec de bons rendements et de bonnes à très bonnes sélectivités (Tableau D-10). Seul le substrat portant un groupement indolye a donné une sélectivité moyenne de 3:1, ceci pouvant être imputé à une perturbation de l'état de transition par le carbonyle du Boc protégeant l'indole. Ces résultats montrent que la présence conjointe

de deux substituants sur la chaîne homoallylique permet un meilleur contrôle de l'approche du $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{but-1-ène})$.

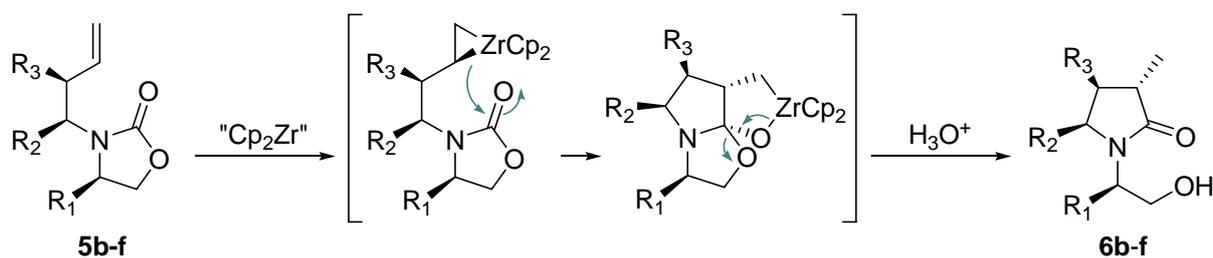


Tableau D-10. Synthèse des γ -lactames polysubstitués **5a-e**.

Entrée	R_1	R_2	R_3	Produit (%)	r.d.
1	Ph	Ph	Me	6b (65)	9 : 1
2	Ph	CH_2OBn	Ph	6c (68)	10 : 1
3	Ph	<i>i</i> -Pr	Ph	6d (58)	10 : 1
4	H	3-(<i>N</i> -Boc-indolyl)	Ph	6e (67)	3 : 1
5	H	Ph	Ph	6f (71)	12 : 1

Grâce à cette étude nous avons démontré que la synthèse de γ -lactames polysubstitués à partir de N -homoallyloxazolidinones était aisée. Contrairement à la synthèse de pyrrolidinones 3,5-disubstitués, où les carbamates ouverts ont donné les meilleurs résultats en terme de diastéréosélectivité, c'est à présent lors de l'utilisation de carbamates cycliques que les meilleures sélectivités sont obtenues. Il en ressort donc deux stratégies différentes pour l'obtention de γ -lactames :

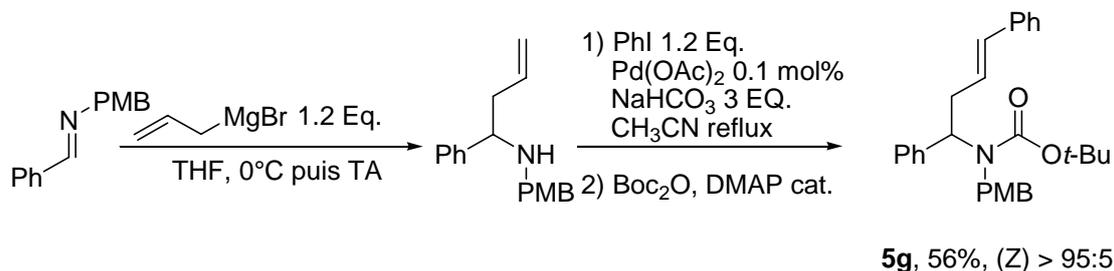
- ✓ Pour l'obtention de γ -lactames 3,5-disubstitués la stratégie implique l'utilisation de carbamates ouverts.
- ✓ Pour l'obtention de γ -lactames 3,4,5-trisubstitués la stratégie implique l'utilisation de carbamates cycliques.

2.3.3 Carbozirconation de carbamate ouverts comportant un alcène disubstitué

L'utilisation d'alcène 1,2-disubstitué dans des réactions de couplage impliquant le « Cp_2Zr » sont possibles. Nous avons donc synthétisé un carbamate ouvert comportant un alcène disubstitué. Dans un premier temps, une amine homoallylique simple est préparée. Puis celle-ci est soumise à un couplage de Heck, utilisant 1.2 équivalent d'iodophényle en présence d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans du CH_3CN .⁴⁸ L'alcène disubstitué (*E*) est obtenu

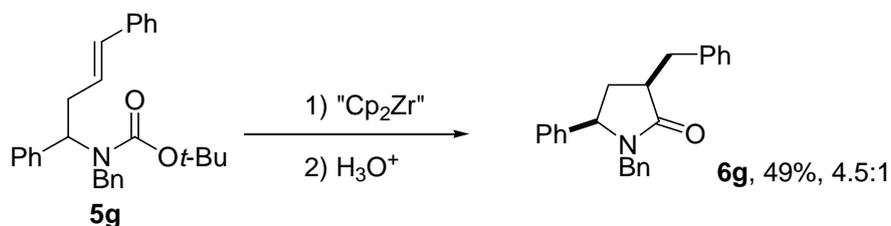
⁴⁸ Gurjar, M. K.; Talukdar, A. *Synthesis* **2002**, 3, 315-315.

avec 65% de rendement puis le carbamate est formé à l'aide de (Boc)₂O comme précédemment décrit (Équation D-51).



Équation D-51. Synthèse du carbamate 5g.

Le carbamate **5g** a ensuite été mis en réaction avec le réactif de Negishi et a permis d'obtenir le γ -lactame **6g** avec un rendement de 49% et une sélectivité de 3.5 : 1 (Équation D-52).



Équation D-52. Synthèse du γ -lactame 6g.

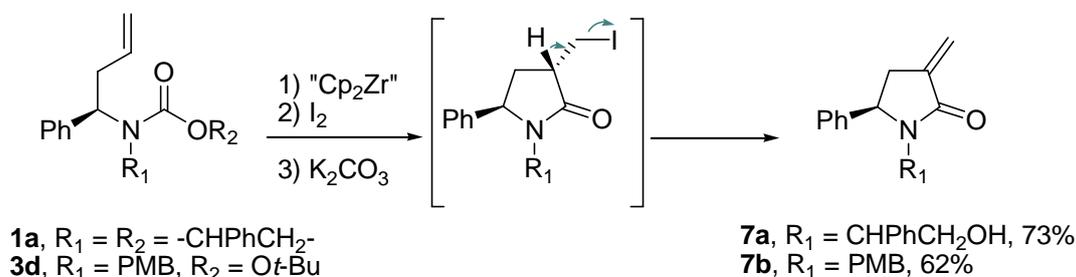
Ce résultat est intéressant car il confirme la possibilité d'utilisation d'alcène 1,2-disubstitué et ouvre un large champ à notre méthodologie de synthèse de γ -lactames.

2.4 Accès aux 3-méthylène-pyrrolidinones substituées en position 5

Taguchi a montré que par une séquence d'iodolyse, suivie d'un traitement basique, il parvenait à obtenir des pyrrolidines 2,4-disubstituées. Dans l'optique de fonctionnaliser ultérieurement la chaîne *via* une réaction de substitution nucléophile, nous avons donc traité l'adduit de réaction des carbamates **1a** et **3d** par le diiode. Le produit iodé est certes majoritairement obtenu, cependant celui est très sensible et n'a pu être purifié. Engagé brut avec différents nucléophiles (amine, azoture de sodium), le produit de déhydroiodation est alors le produit majoritaire.

Toutefois, les 3-méthylène-pyrrolidinones se révèlent être des composés très intéressants, ils montrent en effet une certaine cytotoxicité vis-à-vis des cellules P388 de

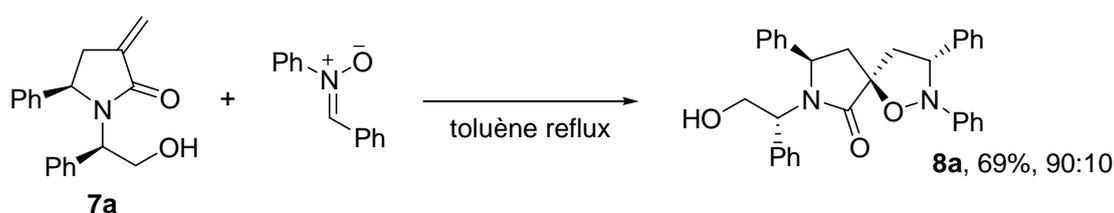
leucémie.⁴⁹ En outre, ils s'avèrent être d'intéressants intermédiaires réactionnels pour accéder à des structures polycycliques. Nous avons donc optimisé les conditions de déhydrométabolisation de l'intermédiaire iodé. Celui-ci est traité par du K_2CO_3 dans l'acétone pour conduire aux 3-méthylène-pyrrolidinones **7a** et **7b** avec de bons rendements (Équation D-53).



Équation D-53. Accès au 3-méthylène-pyrrolidinones **7a** et **7b**.

Un grand nombre de fonctionnalisations sont possibles avec ce type de composé comme des additions 1,4 de cuprolithiens,⁵⁰ des cycloadditions de Diels-Alder,⁵¹ un accès aux γ -lactames *cis* par hydrogénation catalytique⁵² et des cycloadditions 1,3 dipolaire.

Nous nous sommes intéressés à ce dernier type de fonctionnalisation, en faisant réagir le γ -lactame **7a** avec l'oxyde de *N*-benzylidènebenzénamine au reflux du toluène. L'adduit de cycloaddition **8a** est obtenu avec un bon rendement de 69% sous la forme d'un diastéréoisomère majoritaire (Équation D-54).⁵³



Équation D-54. Synthèse du γ -lactame **8a** par cycloaddition 1,3 dipolaire .

⁴⁹ Dembélé, Y. A.; Belaud, C.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 511-514.

⁵⁰ Moody, C. M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 23, 3519-3530.

⁵¹ (a) Fotiadu, F.; Pardigon, O.; Buono, G.; Le Corre, M.; Hercouet, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 867-870; (b) Yong, S. R.; Williams, M. C.; Pyne, S. G.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Turner, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8120-8129; (b) Fotiadu, F.; Pardigon, O.; Buono, G.; Le Corre, M.; Hercouet, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 867-870.

⁵² Arda, A.; Jimenez, C.; Rodriguez, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3241-3243.

⁵³ Rigolet, S.; Mélot, J. -M.; Vébrél, J.; Chiaroni, A.; Riche, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 1095-1103.

3. Conclusion

Certes, l'obtention de γ -lactames via la chimie du zirconium, était déjà décrite par Taguchi. Par contre, le besoin d'une méthode générale et diastéréosélective utilisant des substrats optiquement enrichis était toujours nécessaire. Nous avons démontrés que l'obtention avec de haute sélectivité de γ -lactames 3,5-disubstitués *cis* est aisée lors de l'utilisation de N-homoallylcarbammates ouverts. En parallèle, l'accès à des structures polysubstituées optiquement actives met en jeu des carbammates cycliques très simple d'accès. De nombreuses possibilités d'extension de cette méthodologie ont été abordées comme l'utilisation d'alcènes 1,2-disubstitués ou encore l'obtention des 3-méthylène-pyrrolidinones par une séquence finale d'iodolyse suivie d'un traitement basique.

4. Partie expérimentale

4.1 Matériels et méthodes

Toutes les réactions ont été effectuées sous une atmosphère d'argon selon les techniques de Schlenk. Avant toute utilisation, le THF et Et₂O sont distillés sur sodium benzophénone sous argon, Et₃N et CH₂Cl₂ sont eux distillés sur CaH₂ sous argon. Les réactifs (Aldrich) sont utilisés tel quels. Les spectres RMN ¹H et ¹³C RMN sont effectués dans le CDCl₃ sur un spectromètre Bruker AC-250. Les spectres de masse sont obtenus par un spectromètre Micromass Q-TOF micro MS. Les analyses élémentaires sont obtenues avec un analyseur élémentaire Perkin-Elmer 2400 CHN.

4.1.1 Allylation des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol par le bromure d'allylmagnésium

Une solution de bromure d'allylmagnésium (2 M, 12.5 mL, 25 mmol) dans le THF est ajoutée lentement à une solution de l'imine chirale (10 mmol) dans le THF (15 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. La réaction est ensuite hydrolysée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (15 mL). La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (2 x 15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (15 mL) puis une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole AcOEt (80:20) comme éluant pour donner l'aminoalcool homoallylique attendu sous la forme d'une huile jaune.

4.1.2 Alkylation diastéréosélective des imines chirales dérivées du (*R*)-phénylglycinol selon une procédure de type Barbier utilisant l'indium

Le bromure d'allyle (2.88 mL, 25 mmol) est ajouté à un mélange de imine (10 mmol) et d'indium (2,870 g, 25 mmol) dans le MeOH absolu (20 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant trois heures à température ambiante. La réaction est ensuite hydrolysée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (15 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (2 x 15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (15 mL) puis une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole AcOEt (80:20) comme éluant pour donner l'aminoalcool homoallylique attendu sous la forme d'une huile jaune.

4.1.3 Formation de l'oxazolidinone

L'aminoalcool homoallylique (1 mmol) et de la pyridine (1 mmol) sont mis en solution dans du CH₂Cl₂ (5 mL) à 0°C. Une solution de triphosgène® (148 mg, 0.5 mmol) dans le CH₂Cl₂ (3 mL) est ajoutée au goutte à goutte à 0°C à une solution d'aminoalcool (1 mmol) et de pyridine (2.2 mmol) dans le CH₂Cl₂ (5 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant deux heures à température ambiante. Le milieu est ensuite dilué avec de l'AcOEt (10 mL) puis lavé avec une solution de HCl 1N (2 x 10 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentré sous pression réduite puis donner l'oxazolidinone.

4.1.4 Procédure générale de carbozirconation de carbamate homoallylique

Une solution de *n*-BuLi 2.5 M dans de l'hexane (800 µL, 2 mmol) est ajoutée lentement à une solution de Cp₂ZrCl₂ (292 mg, 1 mmol) dans le THF (5 mL) à -78°C. Le mélange est agité pendant une heure à -78°C, une solution du carbamate (1 mmol) dans le THF (3 mL) est alors ajoutée puis la température est portée à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures. La réaction est ensuite hydrolysée par une solution d' HCl 1N (5 mL). La phase aqueuse puis extraite à l'AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, lavées successivement par une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃, et par une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié

par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole AcOEt (85:15) comme éluant pour donner le γ -lactame attendu sous la forme d'une huile jaune.

4.1.5 Clivage de l'auxiliaire chiral par le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

Une solution d'aminoalcool (1 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) est ajoutée lentement à une solution de tetracétate de plomb (540 mg, 1.2 mmol) dans le MeOH absolu (10 mL) à 0°C. Le mélange est agité pendant trente minutes à 0°C, puis le milieu est dilué par du CH_2Cl_2 (10 mL). La réaction est ensuite hydrolysée à l'aide d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10% (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite au CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), puis par de l'eau (10 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. La suite de la procédure dépend de la nature de l'amine désirée :

- ✓ Pour l'obtention de l'amine primaire homoallylique, le résidu est dilué dans l'éther (10 mL). Une solution aqueuse d'HCl 5N (10 mL) est ajoutée. Le mélange est ensuite agité vigoureusement pendant une heure. Le milieu réactionnel est neutralisé à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite à l'AcOEt (2 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole, AcOEt et Et_3N (80:18:2) comme éluant pour donner l'amine primaire homoallylique attendue sous la forme d'une huile jaune.
- ✓ Pour l'obtention de l'amine homoallylique benzylée, le résidu est dilué dans du MeOH (10 mL) à 0°C. Puis NaBH_4 (19.5 mg, 0.5 mmol) est additionné et la suspension est laissée sous agitation à 0°C pendant trente minutes. La réaction est ensuite hydrolysée à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (5 mL) puis diluée par de l'AcOEt (10 mL). Le milieu est neutralisé à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite à l'AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'AcOEt (85:15) comme éluant pour donner l'amine homoallylique benzylée attendue sous la forme d'une huile jaune.

4.1.6 Allylation diastéréosélective des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol par un organozincique généré in situ

A une suspension de Zn (1,625 g, 25 mmol) et de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (372 mg, 1 mmol) dans du THF (15 mL) à 0°C est ajoutée une solution de l'imine chirale (10 mmol) et du bromure d'allyle correspondant (25 mmol) dans le THF (10 mL). Le mélange est agité à 0°C pendant deux heures puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (15 mL). La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (2 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement par une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 (5 mL), et par une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole AcOEt (80:20) comme éluant pour donner l'aminoalcool homoallylique attendu sous la forme d'une huile jaune.

4.1.7 Préparation des carbamates d'éthyle et de benzyle

A un mélange d'amine homoallylique (10 mmol), de K_2CO_3 (2.1 g, 15 mmol) dans de l'acétone (15 mL) est ajouté le chloroformate correspondant (12 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi puis neutralisé par une solution d'HCl 1N. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (2 x 15 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées puis lavées successivement par une solution d'HCl 1N (15 mL), puis par une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 (15 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant le CH_2Cl_2 comme éluant pour donner le carbamate attendu sous la forme d'une huile jaune.

4.1.8 Formation des carbamates de tertbutyle

Une solution de l'amine homoallylique (10 mmol), de Boc_2O (2.6 g, 12 mmol) et de DMAP (122 mg, 1 mmol) dans le CH_2Cl_2 (15 mL) est agitée à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution d'HCl 1N (5 mL). La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (2 x 15 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées successivement par une solution d'HCl 1N (15 mL), puis par une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 (15 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par

chromatographie sur gel de silice en utilisant le CH_2Cl_2 comme éluant pour donner le carbamate attendu sous la forme d'une huile jaune.

4.1.9 Procédure de déprotection des γ -lactames *p*-méthoxybenzylés

A une solution du γ -lactame (1 mmol) dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mL, 9:1) à 0°C est ajouté en une portion le CAN (1,65 g, 3 mmol). La réaction est laissée sous agitation à 0°C pendant une heure puis diluée par de l'AcOEt (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite à l'AcOEt (2 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par une solution aqueuse saturée d' Na_2CO_3 (15 mL), puis par une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'AcOEt / MeOH (96:4) comme éluant pour donner le carbamate.

4.1.10 Couplage de Heck sur une amine homoallylique

A un mélange d'amine homoallylique (10 mmol), d'iodure de phényle (2,45 g, 12 mmol) et de NaHCO_3 anhydre (2,52 g, 30 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (20 mL) est ajouté en une portion le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (224 mg, 1 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit, puis diluée par de l'AcOEt (10 mL) et hydrolysée par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite à l'AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées successivement par une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 (15 mL), puis par une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'AcOEt (90:10) comme éluant pour donner l'amine homoallylique attendue sous la forme d'une huile jaune.

4.1.11 Procédure d'obtention des 3-méthylène-pyrrolidinones

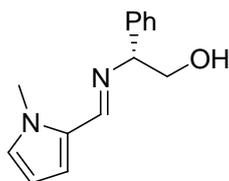
Le Cp_2ZrCl_2 (292 mg, 1 mmol) est dissous dans du THF (5 mL) à -78°C , puis une solution de *n*-BuLi (2.5 M dans de l'hexane, 800 μL , 2 mmol) est ajoutée lentement. Le mélange est laissé sous agitation pendant une heure à -78°C . Une solution du carbamate (1 mmol) dans le THF (3 mL) est ajoutée lentement puis la température est portée progressivement à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. La réaction est ensuite refroidie à 0°C puis une solution d' I_2 (254 mg,

1 mmol) dans le THF (3 mL) est additionnée. Le mélange réactionnel agité à température ambiante pendant une heure. La réaction est ensuite hydrolysée par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis extraite à l'AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement par une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ (5 mL), par une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (5 mL) et par une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite dissous dans l'acétone (2 mL) puis ajouté à une suspension de K₂CO₃ (210 mg, 1.5 mmol) dans l'acétone (3 mL). La suspension est agitée pendant une heure supplémentaire puis diluée par de l'AcOEt (5 mL) et hydrolysée par de l'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite à l'AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées successivement par une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ (10 mL), puis par une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'AcOEt (90:10) comme éluant pour donner la 2-méthylène-pyrrolidinone attendue sous la forme d'une huile jaune.

4.1.12 Cycloaddition 1,3 dipolaire

Une solution de 2-méthylène-pyrrolidinone **8a** (293 mg, 1 mmol) et de l'oxyde de la *N*-benzylidène-benzénamine (236 mg, 1.2 mmol) dans le toluène (10 mL) est portée à reflux pendant une nuit. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'AcOEt (85:15) comme éluant pour donner l'adduit de cycloaddition **9a** sous la forme d'une huile jaune pâle.

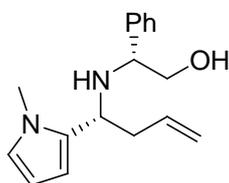
4.2 Caractéristiques spectrales



(R, E)-2-[(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)méthylèneamino]-2-phényléthanol

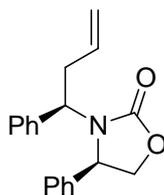
¹H RMN δ : 1.98 (s 1, 1 H), 3.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.07 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.45 (dd, *J* = 3.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.66 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.27

(m, 5 H), 8.17 (s, 1 H); ^{13}C RMN δ : 36.9, 68.2, 76.7, 106.7, 108.2, 117.3, 127.3 (2 C), 128.5, 129.5, 141.2, 153.9; IR (film) ν : 3371, 2926, 2867, 1634, 1053, 701; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$: 229.1341; trouvée: 229.1347.



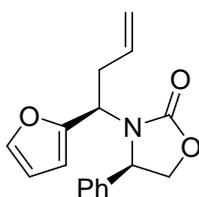
(R)-2-[(R)-1-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)but-3-énylamino]-2-phényléthanol

$[\alpha]_D^{25}$ -44.5 (c 0.9, CH_2Cl_2); ^1H RMN δ : 2.43-2.63 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.51 (dd, $J = 10.7, 8.0$ Hz, 1 H), 3.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 3.76 (dd, $J = 7.3, 6.0$ Hz, 1 H), 3.90 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1 H), 5.01 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.04 (dm, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 5.71 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.0$ Hz, 1 H), 6.05 (m, 2 H), 6.48 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.29 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 33.7, 39.2, 51.5, 61.1, 66.0, 106.3, 106.7, 117.2, 121.9, 127.3, 127.6, 128.6, 134.2, 135.1, 141.0; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$: 271.1810; trouvée: 271.1812.



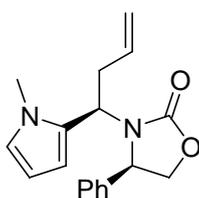
(R)-4-phényl-3-[(R)-1-phénylbut-3-ényl]oxazolidin-2-one **1a**

^1H RMN δ : 2.25 (m, 2 H), 4.07 (dd, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 1 H), 4.23 (dd, $J = 7.8, 6.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1 H), 4.86 (dm, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 4.91 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.67 (ddt, $J = 16.8, 10.2, 6.2$ Hz, 1 H), 7.13 (m, 4 H), 7.28 (m, 6 H); ^{13}C RMN δ : 35.7, 58.3, 58.8, 70.2, 117.6, 127.7, 128.1, 128.4, 128.5, 128.96, 129.0, 134.5, 137.5, 139.3, 174.5; IR (film) ν : 1725, 1405, 1235, 1045, 925, 705; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 294.1494; trouvée: 294.1493.



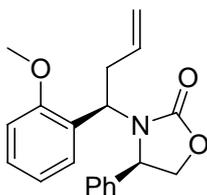
(R)-3-[(R)-1-(Furan-2-yl)but-3-enyl]-4-phényloxazolidin-2-one 1b

$[\alpha]_D^{25}$ -8.5 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H RMN δ : 2.11 (m, 2 H), 4.05 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1 H), 4.28 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1 H), 4.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.01 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.55 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.7 Hz, 1 H), 6.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.29 (dd, *J* = 3.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.38 (m, 3 H), 7.36 (dd, *J* = 1.8, 1.1 Hz, 1 H); ¹³C RMN δ : 35.3, 52.7, 58.8, 70.1, 109.0, 110.0, 117.6, 127.5, 128.47, 128.9, 133.7, 139.1, 142.3, 151.3, 158.4; IR (film) ν : 2933, 1710, 1640, 1439; HRMS-ESI: *m/z* [M + Na]⁺ calculée pour C₁₇H₁₇NO₃: 306.1116; trouvée: 306.1111.



(R)-3-[(R)-1-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)but-3-ényl]-4-phényloxazolidin-2-one 1c

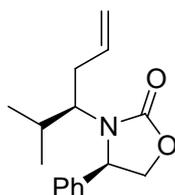
$[\alpha]_D^{25}$ +32.2 (c 0.9, CH₂Cl₂); ¹H RMN δ : 2.02-2.22 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 4.12 (dd, *J* = 6.7, 2.2 Hz, 1 H), 4.17 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1 H), 4.48 (t, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 4.88 (dm, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 4.99 (dm, *J* = 17.0 Hz, 1 H), 5.70 (dddd, *J* = 17.0, 10.5, 7.0, 6.0 Hz, 1 H), 5.88 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 3.5, 2.8 Hz, 1 H), 6.68 (dd, *J* = 2.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.35 (m, 3 H); ¹³C RMN δ : 33.9, 36.9, 50.8, 57.7, 70.4, 106.7, 109.6, 117.5, 123.2, 127.8, 128.7, 129.0, 134.5, 139.9, 158.2, 181.0; IR (film) ν : 1750, 1404, 1218, 1423, 701; HRMS-ESI: *m/z* [M + Na]⁺ calculée pour C₁₈H₂₀N₂O₂: 319.1422; trouvée: 319.1425.



(R)-3-[(R)-1-(2-Méthoxyphényl)but-3-ényl]-4-phényloxazolidin-2-one 1d

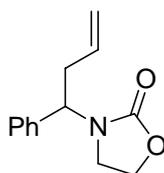
$[\alpha]_D^{25}$ -19.2 (c 0.8, CH₂Cl₂); ¹H RMN δ : 2.32 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.03 (dt, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 4.96 (dm, *J* = 17.0 Hz, 1 H), 5.02 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.33 (dd, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, *J* = 17.2, 10.0, 6.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 7.32 (m, 4 H); ¹³C RMN δ : 36.2, 52.5, 55.4, 59.1, 70.0, 110.2, 117.4, 119.9, 125.1, 127.7, 128.6, 128.7, 128.8, 129.3, 135.0, 139.6, 157.6, 158.7;

IR (film) ν : 1755, 1490, 1450; HRMS-ESI: m/z $[M + Na]^+$ calculée pour $C_{20}H_{22}NO_3$: 324.1600; trouvée: 324.1597.



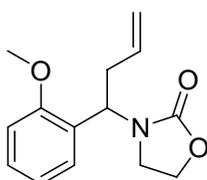
(R)-3-[(R)-2-Méthylhex-5-én-3-yl]-4-phényloxazolidin-2-one 1e

$[\alpha]_D^{25}$ -14.0 (c 0.8, CH_2Cl_2); 1H RMN δ : 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 3.07 (td, $J = 10.2, 4.0$ Hz, 1 H), 4.23 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 1 H), 4.58 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 4.75 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1 H), 4.96 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 5.04 (dm, $J = 10.02$, 1 H), 5.76 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H), 7.38 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 20.4, 20.6, 29.8, 34.7, 60.7, 61.3, 69.8, 117.4, 128.2, 128.9, 129.1, 135.6, 138.7, 151.9; IR (film) ν : 1745, 1410, 1220; HRMS-ESI: m/z $[M + Na]^+$ calculée pour $C_{16}H_{21}NO_2Na$: 282.1470; trouvée: 282.1471.



3-(1-Phénylbut-3-ényl)oxazolidin-2-one 1f

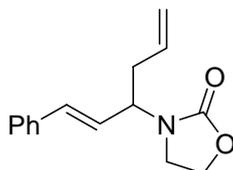
1H RMN δ : 2.64-2.85 (m, 2 H) 3.20 (ddd, $J = 9.0, 8.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 9.0, 8.2, 6.5$ Hz, 1 H), 4.16-4.34 (m, 2 H), 5.08-5.24 (m, 2 H), 5.82 (dddd, $J = 17.3, 10.2, 7.5, 6.0$ Hz, 1 H), 7.35 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 34.7, 40.0, 55.6, 61.9, 117.8, 127.4, 128.0, 128.7, 134.1, 138.1, 158.2; IR (film) ν : 2918, 1733, 1423, 1252, 703; HRMS-ESI: m/z $[M + Na]^+$ calculée pour $C_{13}H_{15}NO_2Na$: 240.1000; trouvée: 240.0998.



3-[1-(2-Méthoxyphényl)but-3-ényl]oxazolidin-2-one 1g

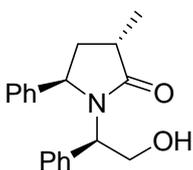
1H RMN δ : 2.78 (m, 2 H), 3.22 (dt, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1 H), 3.54 (dt, $J = 8.4, 6.1$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.15-4.30 (m, 2H), 5.08 (dm, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 5.18 (dm, $J = 17.5$ Hz, 1 H), 5.35

(dd, $J = 9.2, 6.5$ Hz, 1 H), 5.82 (m, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H); ^{13}C RMN δ : 34.9, 41.5, 51.1, 55.4, 61.8, 110.8, 117.5, 120.2, 126.3, 128.0, 129.2, 134.7, 157.5, 157.8; IR (film) ν : 2920, 1745, 1492, 1421, 1248; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$: 270.1006; trouvée: 270.1008.



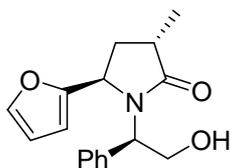
3-[(E)-1-Phénylhexa-1,5-dièn-3-yl]oxazolidin-2-one 1h

^1H RMN δ : 2.46 (ddm, $J = 14.2, 8.7$ Hz, 1 H), 2.55 (ddm, $J = 14.2, 6.5$ Hz, 1 H), 3.53 (t app, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.33 (t app, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.65 (dt, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1 H), 5.13 (dm, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 5.18 (dm, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 5.82 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.0$ Hz, 1 H), 6.16 (dd, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1 H), 6.58 (dd, $J = 16.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.25-7.40 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 36.2, 40.4, 54.1, 62.0, 117.9, 126.0, 126.4, 128.0, 128.6, 132.7, 133.9, 2 C sont manquants; IR (film) ν : 2917, 1742, 1425, 1254; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$: 266.1157; trouvée: 266.1154.



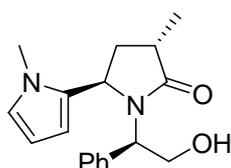
(3S, 5R)-1-[(R)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-3-méthyl-5-phénylpyrrolidin-2-one 2a

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -22.6 (c 1.1, CH_2Cl_2); ^1H RMN δ : 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.86-2.15 (m, 2 H), 2.75 (m l, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 3.62-3.86 (m, 2 H), 4.28 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1 H), 5.22 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1 H), 7.10 (m, 4 H), 7.28 (m, 6 H); ^{13}C RMN δ : 16.3, 35.4, 38.1, 59.5, 60.3, 63.1, 126.4, 128.0 (2 C), 128.3, 128.5, 128.7, 136.3, 142.2, 179.6; anal calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 77.26%; H, 7.17%; N, 4.74%; trouvée: C, 77.38%; H, 7.26%; N, 4.63%.



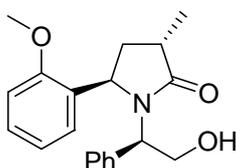
(3S, 5R)-5-(furan-2-yl)-1-[(R)-2-hydroxy-1-phényléthyl]-3-méthylpyrrolidin-2-one 2b

^1H RMN δ : 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.89 (ddd, $J = 12.6, 9.5, 8.7$ Hz, 1 H), 2.28 (ddd, $J = 12.6, 8.2, 2.8$ Hz, 1 H), 2.99 (ddq, $J = 9.5, 8.5, 7.1$ Hz, 1 H), 3.77 (m, 2 H), 4.34 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1 H), 5.17 (dd, $J = 7.5, 6.5$ Hz, 1 H), 6.07 (d, $J = 3.2, 0.7$ Hz, 1 H), 6.25 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.28 (m, 4 H); ^{13}C RMN δ : 16.1, 34.7, 35.9, 53.1, 59.2, 62.6, 107.6, 110.4, 127.8, 128.0, 128.5, 128.6, 136.2, 142.4, 153.7, 178.9; IR (film) ν : 3402, 2971, 2933, 2876, 1677, 1454, 1418, 1251, 1062, 1012, 749, 700; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 286.1443; trouvée: 286.1448.



(3S,5R)-1-[(R)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-3-méthyl-5-(1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-pyrrolidin-2-one 2c

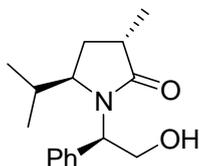
^1H RMN δ : 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.90 (dt, $J = 12.5, 8.7$ Hz, 1 H), 2.14 (ddd, $J = 12.5, 8.2, 3.0$ Hz, 1 H), 2.73 (t1, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 2.90 (tq, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.85 (dt, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1 H), 3.98 (ddd, $J = 11.5, 8.0, 6.2$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J = 8.5, 3.2$ Hz, 1 H), 5.20 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1 H), 6.05 (dd, $J = 3.5, 2.7$ Hz, 1 H), 6.10 (dd, $J = 3.7, 2.0$ Hz, 1 H), 6.49 (dd, $J = 2.7, 2.0$ Hz, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.30 (m, 3 H); ^{13}C RMN δ : 16.1, 33.6, 35.2, 36.4, 52.2, 59.0, 63.2, 107.3, 122.9, 128.0, 128.3, 128.6, 131.7, 136.5, 179.1; IR (film) ν : 3411, 2967, 1674, 753, 702; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: 321.1579; trouvée: 321.1573.



(3S,5R)-1-[(R)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-5-(2-méthoxyphényl)-3-méthylpyrrolidin-2-one 2d

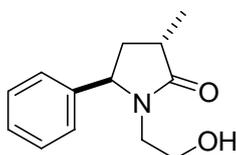
^1H RMN δ : 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.95 (dt, $J = 12.7, 9.2$ Hz, 1 H), 2.12 (dd, $J = 12.7, 10.0$ Hz, 1 H), 2.80-2.98 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 5.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 5.09 (dd, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.08 (m, 3 H), 7.23 (m, 4 H); ^{13}C RMN δ : 16.7 ; 35.8, 36.2, 55.1, 60.1, 63.6, 110.7, 120.4, 127.7, 128.3, 128.6,

129.1, 129.6, 136.6, 156.6, 180.1, 2 C sont manquants ; IR (film) ν : 3403, 2963, 2932, 1668, 1492, 1464, 1244, 1026, 755; HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calculée pour $C_{20}H_{24}NO_3$: 326.1756; trouvée: 326.1753.



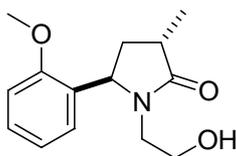
(3*S*, 5*R*)-1-((*R*)-2-Hydroxy-1-phényléthyl)-5-isopropyl-3-méthylpyrrolidin-2-one 2e

1H RMN δ : 0.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.60 (dt, $J = 12.5, 9.5$ Hz, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 2.06 (dd, $J = 11.4, 10.5$ Hz, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 3.33 (dm, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J = 7.7, 4.3$ Hz, 1 H), 4.08 (dt, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1 H), 4.23 (dt, $J = 11.2, 7.9$ Hz, 1 H), 4.69 (dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 1 H), 7.34 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 14.5, 17.3, 19.2, 27.8, 30.3, 36.9, 62.5, 64.6, 64.9, 127.7, 128.0, 128.56, 137.6, 179.7; IR (film) ν : 3395, 2963, 1661, 1451, 1065, 755, 701; HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calculée pour $C_{16}H_{24}NO_2$: 262.1807; trouvée: 262.1804.



1-(2-Hydroxyéthyl)-3-méthyl-5-phénylpyrrolidin-2-one 2f

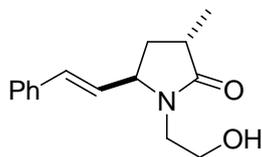
1H RMN δ : 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.09 (m, 2 H), 2.65 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 3.58 (m, 4 H), 4.65 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 2 H), 7.27 (m, 3 H); ^{13}C RMN δ : 16.3, 35.2, 37.3, 44.9, 60.7, 61.6, 126.2, 127.1, 127.9, 128.9, 140.8, 161.5; HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calculée pour $C_{13}H_{18}NO_2$: 220.1338; trouvée: 220.1342.



1-(2-Hydroxyéthyl)-5-(2-méthoxyphényl)-3-méthylpyrrolidin-2-one 2g

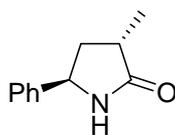
Isomère majoritaire: 1H RMN δ : 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 2.66 (hex, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 3.01 (m, 2 H), 3.58-3.72 (m, 3 H), 5.04 (dd, $J = 6.7, 4.8$ Hz, 1 H), 6.97 (m, 3 H),

7.28 (td, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN δ : 16.2, 35.1, 36.0, 45.6, 55.3, 56.4, 61.1, 110.7, 120.5, 126.1, 128.4, 128.8, 156.9, 180.2; IR (film) ν : 3403, 2965, 2933, 1668, 1491, 1463, 1243, 755.



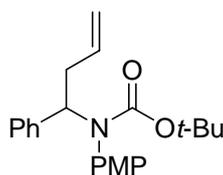
(E)-1-(2-Hydroxyéthyl)-3-méthyl-5-styrylpyrrolidin-2-one 2h

^1H RMN δ : 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.00 (dt, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1 H), 2.13 (ddd, $J = 12.8, 8.5, 3.9$ Hz, 1 H), 2.67 (hex, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.22 (dt, $J = 14.8, 4.0$ Hz, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 3.73 (t, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 4.25 (td, $J = 8.2, 3.8$ Hz, 1 H), 6.04 (dd, $J = 15.8, 8.6$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.26-7.40 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 16.3, 34.8, 35.4, 44.7, 60.4, 61.2, 126.5, 128.1, 128.6, 132.8, 134.2, 135.7, 179.2; IR (film) ν : 3389, 2967, 2932, 1668, 1456, 753.



(3S, 5R)-3-Méthyl-5-phénylpyrrolidin-2-one 2a'-trans⁴⁰

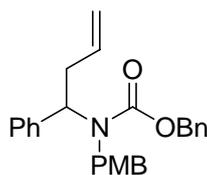
^1H RMN δ : 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.21 (m, 2 H), 2.61 (hex, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.73 (dd, $J = 6.3, 5.9$ Hz, 1 H), 6.95 (s l, 1 H), 7.30 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 15.9, 34.8, 55.5, 125.4, 127.5, 128.7, 142.8, 181.3; anal calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 75.4%; H, 7.48%; N, 7.99%; trouvée: C, 74.15%; H, 7.38%; N, 7.64%.



tert-Butyl 4-méthoxyphényl(1-phénylbut-3-ényl)carbamate 3a

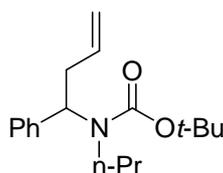
^1H RMN δ : 1.38 (s, 9 H), 2.68 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 5.14 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.19 (dm, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 5.71 (dd, $J = 9.0, 6.9$ Hz, 1 H), 5.88 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 6.7, 6.1$ Hz, 1 H), 6.70 (m, 4 H), 7.20 (m, 2 H), 7.27 (m, 3 H); ^{13}C RMN δ : 27.3, 35.0, 55.2, 60.8, 84.3,

113.6, 117.9, 128.0, 128.2, 128.5, 130.4, 134.3, 138.4, 147.8, 149.8, 159.1; IR (film) ν : 2980, 1775, 1733, 1512, 1219, 1148.



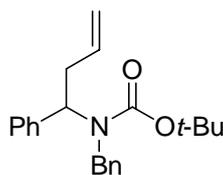
Benzyl 4-méthoxyphényl(1-phénylbut-3-ényl)carbamate 3c

$^1\text{H RMN } \delta$: 2.66 (t 1, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.08 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.37 (d 1, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.95 (m 1, 2 H), 5.17 (s 1, 2 H), 5.65 (m 1, 1 H), 5.25-5.50 (m 1, 1 H), 6.71 (d 1, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 6.91 (m 1, 2 H), 7.29 (m 1, 10 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 35.7, 55.2, 59.3, 67.3, 113.4, 117.4, 127.6, 127.9, 128.2, 128.4 (2 C), 138.9, 134, 9, 136.6, 139.5, 156.8, 158.5, 2 C sont manquants; IR (film) ν : 2955, 1695, 1515, 1245.



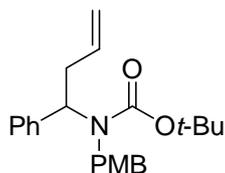
tert-Butyl 1-phénylbut-3-ényl(propyl)carbamate 3d

$^1\text{H RMN } \delta$: 0.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.20 (m 1, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 2.72 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 5.06 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.19 (dd, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1 H), 5.71 (m 1, 1 H), 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.7$ Hz, 1 H), 7.30 (m, 5 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 11.4, 22.6, 28.4, 35.5, 79.2, 117.0, 127.1, 127.7, 128.1, 135.1, 140.5, 155.9, 1 C est manquant.



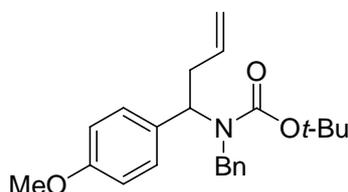
tert-Butyl benzyl(1-phenylbut-3-enyl)carbamate 3e

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.39 (s, 9 H), 2.65 (dd, $J = 7.5, 7.0$ Hz, 2 H), 4.07 (d, $J = \text{Hz}$, 1 H), 4.31 (m 1, 1 H), 4.97-5.04 (m, 2 H), 5.49 (m 1, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 7.02-7.38 (m, 5 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 28.3, 36.0, 80.0, 117.1, 126.5, 127.4, 128.0, 128.3, 135.1, 139.6, 140.0, 156.1, 4 C sont manquants.



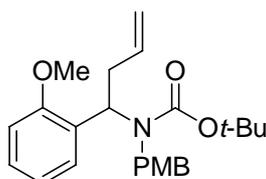
tert-Butyl 4-méthoxybenzyl(1-phénylbut-3-ényl)carbamate 3f

$^1\text{H RMN}$ δ : 1.41 (s 1, 9 H), 2.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 4.00 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.28 (s 1, 1 H), 4.98 (d 1, $J = 10.3$, 1 H), 4.99 (d 1, $J = 17.2$, 1 H), 5.36 (m 1, 1 H), 5.71 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.98 (s 1, 2 H), 7.28 (m, 5 H); $^{13}\text{C RMN}$ δ : 28.4, 35.9, 46.9, 55.2, 58.7, 79.9, 113.4, 117.1, 127.3, 128.1, 128.2, 128.8, 131.7, 135.2, 140.1, 156.1, 158.3; IR (film) ν : 2977, 2932, 1684, 1513, 1247, 1163.



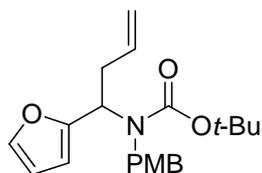
tert-Butyl benzyl(1-(4-méthoxyphényl)but-3-ényl)carbamate 3g

$^1\text{H RMN}$ δ : 1.39 (s 1, 9 H), 2.61 (dd, $J = 7.4, 6.7$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.05 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 4.30 (m 1, 1 H), 4.97 (d 1, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.99 (d 1, $J = 18.2$ Hz, 1 H), 5.45 (m 1, 1 H), 5.84-5.60 (m, 1 H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.06 (m 1, 2 H), 7.20 (m, 5 H); $^{13}\text{C RMN}$ δ : 28.2, 36.0, 47.0, 55.0, 57.7, 79.7, 113.5, 116.9, 126.4, 127.1, 127.8, 129.2, 131.8, 135.1, 139.6, 156.0, 158.7; IR (film) ν : 2976, 2932, 1685, 1513, 1250, 1161.



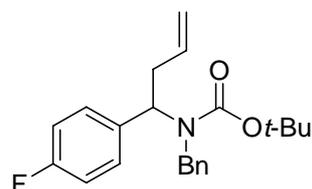
tert-Butyl 4-méthoxybenzyl(1-(2-méthoxyphényl)but-3-ényl)carbamate 3h

$^1\text{H RMN}$ δ : 1.47 (s 1, 9 H), 2.60 (s 1, 2 H), 3.73 (s 1, 3 H), 3.75 (s 1, 3 H), 4.13 (s 1, 2 H), 4.91-5.04 (m 1, 2 H), 5.49 (s 1, 1 H), 5.71 (m 1, 1 H), 6.65-7.30 (m 1, 8 H); $^{13}\text{C RMN}$ δ : 28.4, 46.8, 55.1, 55.2, 110.2, 113.1, 116.7, 119.8, 127.5, 128.4 (signal large), 128.7, 132.1, 135.6, 157.9, 158.1.



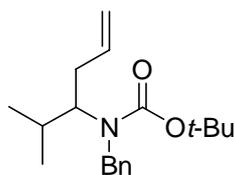
tert-Butyl benzyl(1-(furan-2-yl)but-3-ényl)carbamate 3i

^1H RMN δ : 1.33-1.47 (s, 9H), 2.57 (s 1, 2 H), 4.17 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 4.31 (m 1, 1 H), 4.92-5.20 (m 1, 2.5 H), 5.50-5.81 (m 1, 1.5 H), 6.04-6.26 (m 1, 2 H), 7.00-7.26 (m 1, 6 H); ^{13}C RMN δ : 28.1, 35.5, 46.9, 52.4, 79.8, 109.8, 117.3, 126.2, 126.5, 127.7, 134.1, 139.4, 141.6, 153.1, 155.6; IR (film) ν : 2977, 2931, 1699, 1454, 1164, 735.



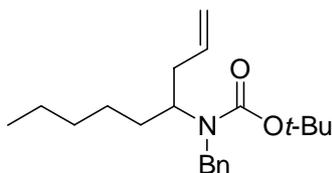
tert-Butyl benzyl(1-(4-fluorophényl)but-3-ényl)carbamate 3j

^1H RMN δ : 1.30 (s, 9 H), 2.54 (m, 2 H), 4.02 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 4.20 (m 1, 1 H), 4.92 (m 1, 2H), 5.28 (m 1, 1 H), 5.60 (m 1, 1 H), 6.83 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 6.96 (m 1, 2 H), 7.10 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 28.2, 35.9, 47.4, 57.9, 80.0, 114.9 (d, $J = 21$ Hz), 117.3, 126.6, 127.2, 127.9, 129.7, 134.8, 137.5 (d, $J = 225$ Hz), 155.9, 161.9 (d, $J = 245$ Hz); IR (film) ν : 2977, 2930, 1685, 1511, 1226, 1157; ^{19}F RMN δ : -115.3 (br m).



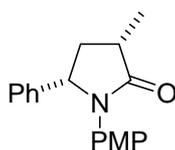
tert-Butyl benzyl(2-méthylhex-5-én-3-yl)carbamate 3k

Obtenu sous la forme de 2 rotamères : ^1H RMN δ : 0.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 1.5 H), 0.81 (d, $J = 6.2$ Hz, 1.5H), 0.90 (m 1, 3 H), 1.36 (s, 4.5 H), 1.50 (s, 4.5 H), 1.84 (m 1, 1 H), 2.34 (m 1, 0.5 H), 3.77 (m 1, 0.5 H), 4.24 (s, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 4.85-4.99 (m, 2 H), 5.51 (m, 0.5 H), 5.66 (m, 0.5 H), 7.26 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 20.0, 20.2, 20.6 (2 C), 28.1, 28.3, 30.9, 31.4, 34.8, 35.5, 48.4, 48.5, 62.8, 64.2, 79.1, 79.3, 116.1 (2 C), 126.4, 126.6, 127.4, 127.8, 127.9, 128.4, 135.8, 135.9, 139.1, 139.6, 156.0, 156.5; IR (film) ν : 2975, 2873, 1684, 1365, 1166, 701.



tert-Butyl benzyl(non-1-en-4-yl)carbamate 3l

$[\alpha]_D^{25}$ -11.9 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H RMN δ : 0.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.08-1.52 (m 1, 17 H), 2.15 (m, 2 H), 3.75 (s 1, 0.45 H), 4.14 (t 1, *J* = 6.5 Hz, 0.55 H), 4.26 (s 1, 1.1 H), 4.37 (s 1, 0.9 H), 4.95 (m 1, 2 H), 5.67 (m 1, 1 H), 7.26 (m, 5 H); ¹³C RMN δ : 14.4, 23.0, 26.7, 28.8, 29.0, 32.1, 33.1, 33.7, 38.6, 39.0, 47.6, 47.7, 56.6, 79.8, 117.0, 127.0, 127.5, 128.5, 136.2, 136.4, 154.0; IR (film) ν: 2975, 2873, 1684, 1365, 1166, 701.

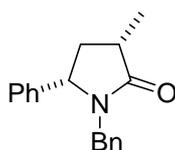


1-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-5-phenylpyrrolidin-2-one 4a

Obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères 1.5:1

Diastéréoisomère minoritaire : ¹H RMN δ : 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 2.25 (dd, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 1 H), 2.84 (tq, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 5.12 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 9.0, Hz, 2 H), 7.19-7.32 (m, 5 H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H); ¹³C RMN δ : 15.9, 35.7, 37.8, 55.3, 61.9, 113.9, 123.0, 125.8, 127.6, 128.9, 131.8, 141.3, 156.5, 177.0;

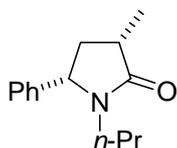
Diastéréoisomère majoritaire : ¹H RMN δ : 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.64 (ddd, *J* = 17.4, 8.5, 2.7 Hz, 1 H), 2.64-2.85 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 5.08 (dd, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 9.1, Hz, 2 H), 7.19-7.24 (m, 7 H); ¹³C RMN δ : 16.6, 37.5, 38.9, 55.2, 62.2, 113.8, 124.7, 126.6, 127.6, 128.7, 131.0, 141.3, 156.7, 177.2; IR (film) ν : 2966, 1694, 1512, 1248.



1-Benzyl-3-méthyl-5-phénylpyrrolidin-2-one 4b

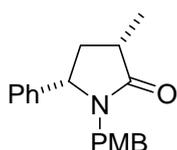
¹H RMN δ : 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.53 (td, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1 H), 2.67-2.49 (m, 2 H), 3.48 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H), 4.27 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1 H), 5.08 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J* =

6.4, 2.9 Hz, 2 H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.24 (m, 4 H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN δ : 16.9, 35.7, 37.3, 38.7, 44.9, 60.3, 126.9, 127.7, 127.8, 128.5, 128.9, 129.1, 129.3, 136.8, 140.9, 178.3; IR (film) ν : 3466, 2930, 1691, 1455, 1241, 700.



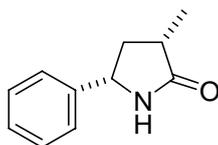
3-Méthyl-1-propyl-5-phénylpyrrolidin-2-one 4c

^1H RMN δ : 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.32-1.53 (m, 3 H), 2.53 (m, 3 H), 3.59 (dt, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1 H), 4.52 (dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz, 1 H), 7.22-7.41 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 11.4, 16.5, 20.1, 36.9, 38.7, 42.3, 60.7, 127.2, 128.2, 129.0, 141.0, 178.0; IR (film) ν : 2965, 2932, 2874, 1690, 1456, 1418, 702.



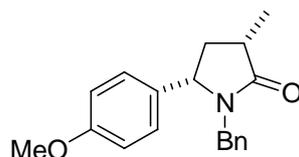
1-(4-Méthoxybenzyl)-3-méthyl-5-phénylpyrrolidin-2-one 4d

^1H RMN δ : 1.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.52 (dt, $J = 12.2, 9.7$ Hz, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 3.44 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.25 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1 H), 5.05 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.35 (m, 4 H); ^{13}C RMN δ : 16.4, 36.9, 38.2, 43.7, 55.1, 59.6, 113.6, 127.2, 128.0, 128.8, 129.8, 140.5, 158.8, 177.7; IR (film) ν : 2964, 2932, 1688, 1513, 1248, 1176, 1033.



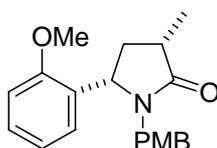
(3S, 5R)-3-Méthyl-5-phénylpyrrolidin-2-one 4d'-cis

^1H RMN δ : 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.60 (ddd, $J = 11.9, 10.4, 9.2$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J = 17.5, 14.9, 7.4$ Hz, 1 H), 2.71 (ddd, $J = 15.1, 11.6, 9.1$ Hz, 1 H), 4.65 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1 H), 6.15, (s l, 1 H), 7.32 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 15.7, 37.1, 40.9, 56.4, 127.8, 127.9, 128.8, 142.1, 180.4; IR (film) ν : 3207, 1694, 1457, 1286.



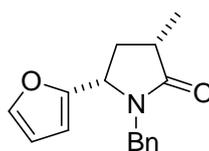
1-benzyl-5-(4-méthoxyphényl)-3-méthylpyrrolidin-2-one 4g

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.49 (ddt, $J = 8.5, 8.5, 6.1, 2.1$ Hz, 1 H), 2.57-2.46 (m, 2 H), 3.44 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 5.01 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 2 H), 7.04-6.97 (m, 4 H), 7.21 (m, 3 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 16.5, 37.0, 38.4, 44.4, 55.3, 59.4, 114.3, 127.4, 128.5, 128.8, 132.2, 136.6, 159.5, 177.7.



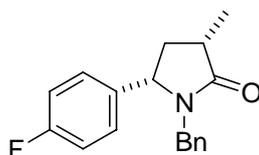
1-(4-Méthoxybenzyl)-5-(2-méthoxyphényl)-3-méthylpyrrolidin-2-one 4h

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.54 (m, 1 H), 2.56 (m, 2 H), 3.48 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.98 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.85-7.12 (m, 5 H), 7.28 (m, 1 H), $^{13}\text{C RMN } \delta$: 16.8, 35.8, 35.9, 36.9, 44.0, 55.2, 55.25, 110.9, 113.6, 120.8, 128.5, 128.8, 130.0, 157.3, 158.8, 177.9, 2 C are missing; IR (film) ν : 2932, 1683, 1513, 1245.



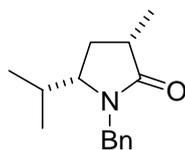
1-Benzyl-5-(furan-2-yl)-3-méthylpyrrolidin-2-one 4i

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.87 (dt, $J = 12.0, 8.7$, Hz, 1 H), 2.53 (m, 2 H), 3.58 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 4.43 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 6.21 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.34 (dt, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.25 (m, 3 H), 7.39 (s, 1 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 17.0, 33.7, 36.9, 45.1, 53.5, 109.8, 110.7, 127.8, 128.8, 128.9, 137.1, 143.4, 152.4, 177.5; IR (film) ν : 2973, 2932, 1699.



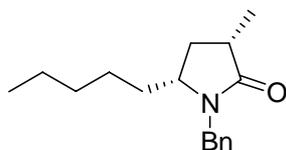
5-(4-Fluorophényl)-3-méthyl-1-phénylpyrrolidin-2-one 4j

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.41 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 3.39 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 4.18 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1 H), 4.98 (d, $J = 14.4$ Hz, 2 H), 7.09-6.86 (m, 4 H), 7.17 (m, 3 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 16.4, 36.9, 38.4, 44.5, 59.2, 115.8 (d, $J = 22$ Hz), 127.5, 128.5, 128.6, 128.9 5 (d, $J = 8.2$ Hz), 136.1 (d, $J = 3.5$ Hz), 136.2, 162.4 (d, $J = 245$ Hz), 177.8; $^{19}\text{F RMN } \delta$: -114.3 (tt, $J = 8.2, 5.6$ Hz); IR (film) ν : 3444, 2931, 1691, 1511, 1407, 1225.



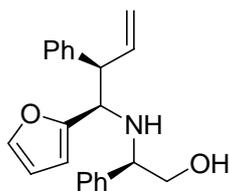
1-Benzyl-5-isopropyl-3-méthylpyrrolidin-2-one 4k

$^1\text{H RMN } \delta$: 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.25 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.00-2.20 (m, 2 H), 2.47 (tq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.33 (ddd, $J = 8.8, 7.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H), 7.25 (m, 5 H)); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 14.2, 16.8, 18.7, 26.8, 26.9, 36.5, 44.5, 59.4, 127.8, 128.5, 128.9, 137.0, 178.7; IR (film) ν : 2962, 2932, 1687, 1454, 1421, 701.



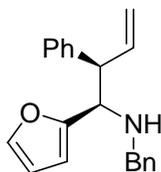
(3S, 5S)-1-Benzyl-3-méthyl-5-pentylpyrrolidin-2-one 4l

$^1\text{H RMN } \delta$: 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.21 (m, 8 H), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 2.35 (ddd, $J = 12.4, 8.8, 6.7$ Hz, 1 H), 2.47 (ddq, $J = 14.1, 9.9, 7.1$ Hz, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.99 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.98 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 7.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 14.9, 17.0, 22.9, 24.4, 32.2, 33.8, 34.4, 36.9, 44.6, 55.5, 127.7, 128.3, 128.9, 137.3, 178.3; IR (film) ν : 2930, 2859, 1688, 1454, 1418, 700.



(R)-2-[(1R, 2R)-1-(Furan-2-yl)-2-phénylbut-3-énylamino]-2-phényléthanol

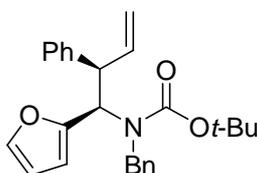
^1H RMN δ : 1.99 (s 1, 1 H), 3.35 (dt, $J = 9.3, 3.6$ Hz, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.74 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 4.97 (dm, $J = 18.8$ Hz, 1 H), 5.00 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.91 (m, 1 H), 5.97 (ddd, $J = 18.8, 10.4, 8.4$ Hz, 1 H), 6.14 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 9 H); ^{13}C RMN δ : 55.2, 59.4, 62.4, 65.3, 108.2, 109.9, 117.0, 126.9, 127.0, 127.3, 128.2, 128.4, 128.7, 138.1, 141.3, 141.5, 141.8, 154.5; IR (film) ν : 3332, 3028, 1453, 1071, 756, 700.



(1R, 2R)-N-benzyl-1-(furan-2-yl)-2-phénylbut-3-én-1-amine

Le produit de réaction a été utilisé sans purification supplémentaire lors de l'étape suivante.

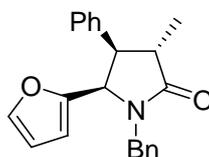
^1H RMN δ : 1.66 (s 1, 2 H), 3.42 (d, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 3.69 (d, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 4.85 (dm, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 4.90 (dm, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.84 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 8.1$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 6.33 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 2 H), 7.11 (dd, $J = 6.7, 2.0$ Hz, 2 H), 7.20-7.44 (m, 7 H).



tert-Butyl benzyl[(1R, 2R)-1-(furan-2-yl)-2-phénylbut-3-ényl]carbamate **5a**

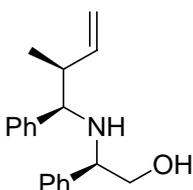
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +62$ (c 1.1, CH_2Cl_2); ^1H RMN isolé sous la forme d'un mélange 4:1 de rotamères, isomère majoritaire δ : 1.06 (s, 9 H), 4.03 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 4.12 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1 H), 4.34 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 4.93 (d 1, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 4.94 (d 1, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 5.80-5.94 (m, 2 H), 6.26 (s 1, 1 H), 6.37 (s 1, 1 H), 6.67 (m, 2 H), 6.67 (m 1, 2 H), 7.29 (m, 7 H); ^{13}C RMN δ : 27.9, 47.6, 51.7, 55.6, 79.6, 109.1, 100.1, 116.4, 126.0, 126.3, 126.6, 127.6, 128.3 (2

C), 138.6, 139.5, 140.3, 141.7, 152.7, 155.3; IR (film) ν : 2977, 1690, 1453, 1403, 1366, 1248, 1165.



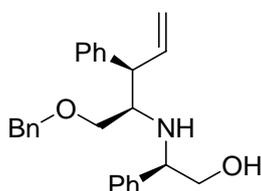
(3S, 4S, 5R)-1-benzyl-5-(2-furyl)-4-phénylpyrrolidin-2-one 6a

^1H RMN δ : 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 3.14-3.30 (m, 2 H), 3.63 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 4.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.17 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 5.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.15 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2 H), 7.10-7.40 (m, 9 H); ^{13}C RMN δ : 14.2, 39.5, 45.0, 52.6, 58.6, 109.7, 110.1, 127.1, 127.6, 127.9, 128.1, 128.3, 128.7, 136.5, 142.5, 149.9, 176.5, 1 C is missing; IR (film) ν ; 2931, 1696, 1497, 1454, 1232, 755, 700.



(R)-2-[(1R, 2R)-2-Méthyl-1-phénylbut-3-énylamino]-2-phényléthanol 5'b

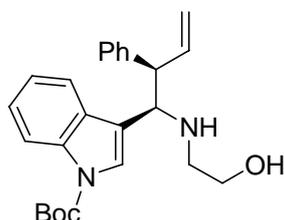
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -23 (c 1, CH_2Cl_2); ^1H RMN δ : 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.35 (s 1, 2 H), 2.61 (hex, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.51 (dd, $J = 12.1, 7.5$ Hz, 1 H), 3.72-3.80 (m, 2 H), 5.02 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1 H), 5.04 (dm, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.68 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 7.8$ Hz, 1 H), 7.08-7.30 (m, 10 H); ^{13}C RMN δ : 16.6, 42.7, 60.8, 64.3, 65.0, 115.3, 126.9, 127.0, 127.3, 127.8, 128.0, 128.4, 140.3, 141.3, 141.5; IR (film) ν : 3386, 1453, 1028, 758, 700.



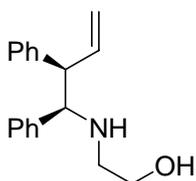
(R)-2-[(2R, 3R)-1-(Benzyloxy)-3-phénylpent-4-en-2-ylamino]-2-phényléthanol 5'c

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -33.1 (c 0.9, CH_2Cl_2); ^1H RMN δ : 1.79 (s 1, 2 H), 2.99 (ddd, $J = 8.3, 4.6, 3.7$ Hz, 1 H), 3.22 (dd, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1 H), 3.27 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.56 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1 H), 3.61 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 5.11 (dm, $J = 10.1, 1$ H), 5.14 (dm, J

= 17.0 Hz, 1 H), 6.05 (ddd, $J = 17.0, 10.1, 9.5$ Hz, 1 H), 7.26 (m, 15 H); ^{13}C RMN δ : 53.2, 60.6, 63.9, 66.9, 70.1, 73.4, 117.3, 126.9, 127.4, 127.9, 128.0, 128.5, 128.7, 128.9, 129.0, 138.8, 142.8; IR (film) ν : 3395, 3028, 2864, 1495, 1453, 700.

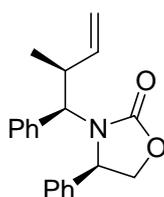


tert-Butyl 3-(1-(2-hydroxyéthylamino)-2-phénylbut-3-ényl)-1H-indole-1-carboxylate 5'e



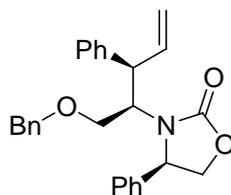
2-(1,2-Diphénylbut-3-énylamino)éthanol 5'f

^1H RMN δ : 2.07 (s 1, 2 H), 2.37 (t, $J = \text{Hz}$, 2 H), 3.17-3.35 (m, 2 H), 3.46 (dd, $J = 8.8, 8.3$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.64 (dm, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 4.77 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.71 (ddd, $J = 17.0, 10.2, 8.0$ Hz, 1 H), 7.18 (m, 5 H); ^{13}C RMN δ : 48.7, 57.3, 60.8, 67.1, 116.4, 126.8, 127.3, 128.1, 128.2, 128.25, 128.7, 138.6, 141.3, 141.5; IR (film) ν : 3328, 3027, 2921, 1493, 1453, 1055, 756, 701.



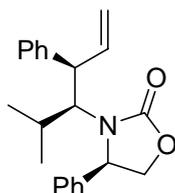
(R)-3-[(1R, 2S)-2-Méthyl-1-phénylbut-3-ényl]-4-phényloxazolidin-2-one 5b

$[\alpha]_D^{25}$ -5.5 (c 1.4, CH_2Cl_2); ^1H RMN δ : 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 2.53 (ddq, $J = 11.8, 7.6, 6.5$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1 H), 4.31 (dd, $J = 8.9, 7.2$ Hz, 1 H), 4.42 (dd, $J = 8.9, 8.0$ Hz, 1 H), 4.59 (dm, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.75 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.77 (dm, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 5.38 (ddd, $J = 17.0, 10.2, 7.6$ Hz, 1 H), 7.27 (m, 6 H), 7.37 (m, 4 H); ^{13}C RMN δ : 18.3, 38.1, 59.8, 64.5, 70.1, 115.2, 127.9, 128.0, 128.2, 128.8, 129.1, 129.6, 137.2, 138.6, 140.6, 158.8; IR (film) ν : 1750, 1401, 1223, 1059, 706; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$: 330.1470; trouvée:330.1475.



(R)-3-[(2R, 3R)-1-(Benzyloxy)-3-phénylpent-4-én-2-yl]-4-phényloxazolidin-2-one 5c

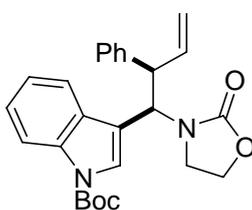
^1H RMN δ : 3.63-3.75 (m, 4 H), 3.81 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.12 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 4.41 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.98 (dd, J = 10.1, 1.3 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J = 16.9, 1.3 Hz, 1 H), 5.85 (ddd, J = 16.9, 10.1, 7.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.15 (m, 4 H), 7.32 (m, 9 H); ^{13}C RMN δ : 50.9, 58.3, 62.0, 69.5, 70.8, 73.5, 117.1, 127.6, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8, 129.3, 137.7, 138.6, 138.9, 142.0, 158.6; IR (film) ν : 3030, 2907, 2248, 1714, 1418, 1097.



(R)-3-[(3S,4R)-2-Méthyl-4-phénylhéx-5-en-3-yl]-4-phényloxazolidin-2-one 5d

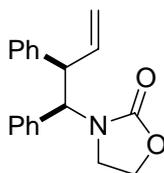
Huile jaune; mp 110 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -219 (c 1, CH_2Cl_2);

^1H NMR δ : 7.32 (m, 8H), 7.12 (m, 2H), 5.96 (ddd, 1H, J = 9.9, 10.0, 16.9 Hz), 5.16 (dm, 1H, J = 16.9 Hz), 5.02 (dm, 1H, J = 10.0 Hz), 4.19 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 4.01 (dd, 1H, J = 8.0, 13.7 Hz), 3.94 (dd, 1H, J = 7.8, 13.7 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 7.8, 8.0 Hz), 3.15 (dd, 1H, J = 4.1, 10.8 Hz), 2.11 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.66 (d, 3H, J = 6.8 Hz); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ 158.1, 142.6, 139.1, 137.8, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 126.8, 116.2, 69.3, 64.4, 63.2, 50.8, 30.6, 21.7, 19.4; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2$: 336.1964; found: 336.1971.



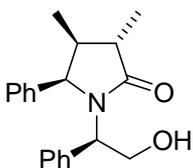
tert-butyl 3-[1-(2-oxooxazolidin-3-yl)-2-phénylbut-3-ényl]-1H-indole-1-carboxylate 5e

^1H RMN δ : 1.71 (s, 9 H), 3.11 (q, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.26 (td, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1 H), 3.75 (q, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.94 (td, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1 H), 4.12 (dd, $J = 11.9, 7.4$ Hz, 1 H), 5.04 (dm, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.06 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1 H), 6.00 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 7.3$ Hz, 1 H), 5.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 7.26-7.40 (m, 7 H), 7.72 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.09 (d l, $J = 8.0$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN δ : 28.2, 40.1, 51.2, 51.4, 61.6, 84.2, 115.1, 116.9, 117.1, 120.0, 123.2, 124.7, 124.9, 127.2, 127.8, 128.8, 129.6, 135.2, 138.7, 139.9, 149.7, 157.6.



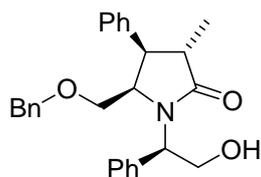
3-(1,2-Diphenylbut-3-enyl)oxazolidin-2-one 5f

^1H RMN δ : 3.23 (dd, $J = 17.4, 8.3$ Hz, 1 H), 3.34 (ddd, $J = 9.0, 8.0, 5.1$ Hz, 1 H), 3.77 (q, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.98 (ddd, $J = 9.2, 8.4, 5.1$ Hz, 1 H), 4.14 (ddm, $J = 12.1, 7.3$ Hz, 1 H), 4.88 (dm, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 4.93 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.36 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 5.78 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 7.3$ Hz, 1 H), 7.12-7.52 (m, 10 H); ^{13}C RMN δ : 40.4, 50.5, 59.7, 61.6, 77.0, 117.2, 127.0, 127.8, 128.1, 128.4, 128.7, 128.7, 136.8, 138.2, 140.0, 157.5; IR (film) ν : 2920, 1735, 1423, 1252, 1070, 1035, 703; HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 294.1494; trouvée: 294.1500.



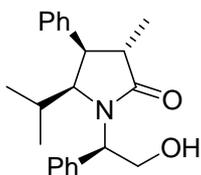
(3S, 4S, 5R)-1-[(R)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-3,4-diméthyl-5-phénylpyrrolidin-2-one 6b

$[\alpha]_D^{25}$ -38 (c 0.6, CH_2Cl_2); ^1H RMN δ : 0.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.07 (ddq, $J = 11.7, 8.2, 6.9$ Hz, 1 H), 2.41 (dq, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1 H), 2.95 (s l, 1 H), 3.71 (m, 3 H), 4.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.41 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 1H), 7.12 (m, 4 H), 7.30 (m, 6 H); ^{13}C RMN δ : 13.7, 14.2, 41.6, 41.9, 58.7, 62.9, 62.95, 63.7, 127.9, 128.0, 128.4 (3 C), 128.5, 136.3, 138.3, 178.6; IR (film) ν : 3416, 1964, 2931, 1668, 1455, 1418, 1235, 755, 701.



(3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(Benzyloxyméthyl)-1-((*R*)-2-hydroxy-1-phényléthyl)-3-méthyl-4-phénylpyrrolidin-2-one **6c**

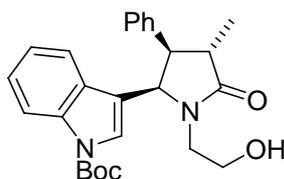
$[\alpha]_D^{25}$ -60 (*c* 0.6, CH₂Cl₂); ¹H RMN δ : 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 2.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.18 (dd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.29-3.33 (m, 2 H), 3.52 (dm, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.12 (dd, *J* = 12.0, 4.6 Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.24 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 1 H), 5.08 (dd, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.31 (m, 11 H); ¹³C RMN δ : 14.5, 39.8, 51.7, 60.7, 61.9, 64.0, 68.1, 73.1, 127.2, 127.7, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 136.5, 137.1, 137.3, 178.8.



(3*S*, 4*S*, 5*R*)-1-[(*R*)-2-hydroxy-1-phényléthyl]-4-isopropyl-3-méthyl-5-phénylpyrrolidin-2-one **6d**

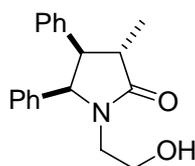
Solide blanc; mp 150 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -75 (*c* 0.4, CH₂Cl₂)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.22 (m, 10H), 4.64 (dd, 1H, *J* = 4.1, 8.1 Hz), 4.37 (dt, 1H, *J* = 7.9, 11.3 Hz), 4.09 (td, 1H, *J* = 3.9, 15.1 Hz), 3.82 (dd, 1H, *J* = 4.1, 7.8 Hz), 3.65 (dd, 1H, *J* = 2.1, 8.4 Hz), 3.53 (dd, 1H, *J* = 8.4, 12.7 Hz), 3.26 (quint, 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.59 (m, 1H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 0.67 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.37 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 179.3, 137.8, 136.7, 128.5, 128.5, 128.1, 127.6, 127.1, 70.4, 65.3, 65.0, 52.5, 39.0, 30.5, 19.1, 17.7, 14.7; HRMS-ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₂₈NO₂: 338.2120; found: 338.2116.



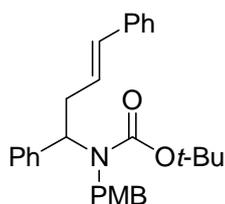
tert*-butyl 3-[1-(2-hydroxyéthyl)-4méthyl-5-oxo-3-phénylpyrrolidin-2-yl]-1H-indole-carboxylate **6e*

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.65 (s, 9 H), 2.78 (s 1, 1 H), 3.01-3.19 (m, 2 H), 3.63 (dd, $J = 11.9, 7.8$ Hz, 1 H), 9.52 (m, 2 H), 3.89 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1 H), 5.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.85-7.03 (m, 7 H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 13.8, 28.1, 39.8, 45.7, 53.4, 60.2, 61.3, 84.1, 114.9, 116.6, 118.9, 122.5, 123.7, 124.3, 127.2, 128.0, 128.4, 129.1, 135.3, 136.3, 149.3, 178.3; IR (film) ν : 3406, 2979, 1932, 1733, 1674, 1453, 1372, 1257, 1156; 1085, 756.



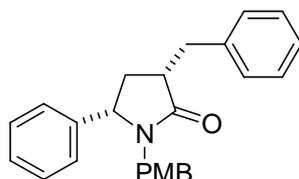
1-(2-Hydroxyéthyl)-3-méthyl-4,5-diphénylpyrrolidin-2-one **6f**

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.96 (dd, $J = 11.4, 6.8$ Hz, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.37 (t 1, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 3.61 (dd, $J = 11.7, 8.2$ Hz, 1 H), 3.80 (m, 3 H), 4.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.75 (m, 4 H), 7.10 (m, 6 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 13.8, 38.8, 46.2, 53.8, 61.5, 67.2, 127.0, 127.1, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 136.0, 136.3, 178.7.



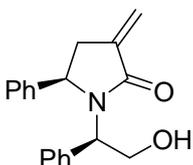
(*E*)-*tert*-Butyl 1,4-diphénylbut-3-ényl(4-méthoxybenzyl)carbamate **5g**

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.40 (s, 9 H), 2.64-2.90 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.06 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 4.31 (m 1, 1 H), 5.43 (m 1, 1 H), 6.04 (m 1, 1 H), 6.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.00 (m 1, 2 H), 7.24 (m, 10 H); $^{13}\text{C RMN } \delta$: 28.3, 35.4, 47.3, 55.1, 113.4, 126.0, 126.9, 127.0, 127.9, 128.3 (2 C), 128.5, 131.6, 132.0, 137.4, 140.3, 156.1, 158.3; IR (film) ν : 3330, 1490, 1450, 1300, 1050, 705.



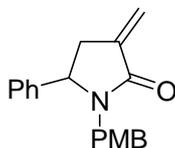
3-Benzyl-1-(4-méthoxybenzyl)-5-phénylpyrrolidin-2-one 6g

^1H RMN δ : 1.59 (ddd, $J = 13.1, 9.8, 8.9$ Hz, 1 H), 2.37 (td, $J = 13.0, 7.6$ Hz, 1 H), 2.76 (dt, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 3.34 (dd, $J = 10.1, 9.2$ Hz, 1 H), 3.40 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.20 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 1 H), 5.02 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 10 H); ^{13}C RMN δ : 35.6, 37.4, 44.3, 44.3, 55.6, 60.1, 114.2, 126.7, 127.6, 128.5, 128.9, 129.3, 129.5, 130.4, 139.7, 141.0, 159.3, 176.6; IR (film) ν : 2932, 1686, 1513, 1247, 701.



(R)-1-[(R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-3-méthylène-5-phénylpyrrolidin-2-one 7a

^1H RMN δ : 2.50 (ddd, $J = 17.1, 5.3, 2.7$ Hz, 1 H), 3.01 (tdd, $J = 16.8, 8.4, 2.6$ Hz, 1 H), 3.57 (dd, $J = 11.3, 6.2$ Hz, 1 H), 3.77 (dd, $J = 11.0, 8.5$ Hz, 1 H), 4.28 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1 H), 5.05 (dd, $J = 7.8, 6.4$ Hz, 1 H), 5.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.00 (m, 4 H), 7.13 (m, 6 H); ^{13}C RMN δ : 35.2, 59.6, 60.1, 62.1, 116.2, 126.6, 127.6, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 136.0, 138.8, 141.6.



1-(4-Méthoxybenzyl)-3-méthylène-5-phénylpyrrolidin-2-one 7b

^1H RMN δ : 2.61 (ddd, $J = 15.3, 5.9, 2.3$ Hz, 1 H), 3.12 (ddd, $J = 15.3, 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 3.47 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.38 (dd, $J = 8.5, 5.9$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H), 5.38 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.13 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 7.34 (m, 4 H); ^{13}C RMN δ : 35.1, 44.4, 55.6, 58.3, 114.3,

Table des illustrations

Table des figures

Figure D-1. Produits naturels contenant un cycle pyrrolidinone.	167
Figure D-2 Stratégie de synthèse des pyrrolidinones.	168
Figure D-3. Effets nOe mettant en évidence la configuration du lactame majoritaire.	189

Table des tableaux

Tableau D-1. Synthèse des <i>N</i> -homoallyloxazolidinones 1b-e.	186
Tableau D-2. Synthèse des γ -lactames 2b-e.	187
Tableau D-3. Synthèse des <i>N</i> -homoallyloxazolidinones 1f-h.	188
Tableau D-4. Synthèse des γ -lactames 2f-h.	188
Tableau D-5. Synthèse des carbamates ouverts 6a-f.	190
Tableau D-6. Synthèse des γ -lactames 7a-d.	190
Tableau D-7. Synthèse des carbamates 6f-m.	192
Tableau D-8. Synthèse des γ -lactames 7a-d.	193
Tableau D-9. Synthèse des <i>N</i> -homoallyloxazolidinones polysubstituées 4a-e.	196
Tableau D-10. Synthèse des γ -lactames polysubstitués 5a-e.	197

Table des équations

Équation D-1. Lactamisation d'amine γ -aminés.	169
Équation D-2. Synthèse de glutamates substitués par réaction de Ugi.	169
Équation D-3. Synthèse de pyrrolidinones par alkylation-lactamisation.	170
Équation D-4. Synthèse de γ -lactame disubstitué par addition d'azoture-réduction-lactamisation.	170
Équation D-5. Synthèse de pyrrolidinones par addition de Michael-lactamisation.	170
Équation D-6. Synthèse de pyrrolidinones par addition de Michael d'un dérivé du nitrométhane puis réduction-lactamisation.	171
Équation D-7. Synthèse de pyrrolidinones par réduction-lactamisation.	171
Équation D-8. Obtention de γ -lactames par cycloaddition 1,3-dipôlaire.	172
Équation D-9. Synthèse de pyrrolidinones à partir de dérivés de la méthionine.	172

Équation D-10. Amidation d'alcène et d'alcyne à l'aide du PIFA.	173
Équation D-11. Cyclisation de nitrénium puis ozonolyse de l'adduit.....	173
Équation D-12. [3+2] Annulation d'allysilane et de l'isocyanate chlorosulfonate.....	174
Équation D-13. Synthèse de γ -lactame par réarrangement de Beckmann.....	174
Équation D-14. Synthèse de γ -lactame par réaction de type aza-ène.....	175
Équation D-15. Synthèse de γ -lactames par expansion de cycle.....	175
Équation D-16. Cyclisation par condensation de type aldol.	176
Équation D-17. Synthèse de γ -lactame par cycloaddition de type oxo-Diels-Alder.....	176
Équation D-18. Synthèse de γ -lactames par cyclisation radicalaire induite par le CuCl.	176
Équation D-19. Bicyclisation de systèmes polyinsaturés impliquant le zirconium ^{II}	177
Équation D-20. Métalloestérification d'alcyne par Cp ₂ ZrEt ₂	177
Équation D-21. Substitution des adduits de métalloestérification des alcynes.....	177
Équation D-22. Transfert intramoléculaire d'ester à l'aide du zirconium(II).	178
Équation D-23. Transfert d'ester impliquant des alcènes disubstitués.	178
Équation D-24. Régioisomérisation et transfert d'ester.....	179
Équation D-25. Les deux voies de différenciation du mécanisme.	179
Équation D-26. Origine de la sélectivité <i>anti</i> lors de l'iodolyse de l'adduit (<i>E</i>).	180
Équation D-27. Transfert d'ester sur un alcène (<i>E</i>) puis iodolyse-cyclisation.	180
Équation D-28. Transfert d'ester sur un alcène (<i>Z</i>) puis iodolyse-cyclisation.	180
Équation D-29. Influence d'un substituant en position β de la chaîne homoallylique.	181
Équation D-30. Influence d'un substituant en position α de la chaîne homoallylique.....	181
Équation D-31. Synthèse de γ -lactames par carbozirconation de carbamate.....	182
Équation D-32. Cyclisation o-aminovinyl-carbamates avec variation du substituant.	182
Équation D-33. Synthèse de pipéridones à partir d'o-aminoallylbenzènes.	182
Équation D-34. Synthèse stéréosélective de 2-pyrrolidine par hydrozirconation cyclisation.	183
Équation D-35. Stratégie d'accès au γ -lactames substitués.	183
Équation D-36. Schéma rétrosynthétique d'obtention des <i>N</i> -homoallyloxazolidinones.....	184
Équation D-37. Alkylation diastéréosélective sur une imine chirale.....	184
Équation D-38. Synthèse de la <i>N</i> -homoallyloxazolidinone 1a.	185
Équation D-39. Synthèse du γ -lactame 2a.....	185
Équation D-40. Déprotection de l'auxiliaire chiral du diastéréoisomère majoritaire 2a.	185
Équation D-41. Origine conformationnelle de la faible sélectivité observée.	187

Équation D-42. Schéma rétrosynthétique d'obtention des γ -lactames à partir de carbamates ouverts	189
Équation D-43. Origine de la diastéréosélectivité obtenue à partir des γ -lactames ouverts...	191
Équation D-44. Débenzylation du diastéréoisomère majoritaire 4d.	192
Équation D-45. Synthèse du carbamate énantiopure 3l.	193
Équation D-46. Synthèse de γ -lactames polysubstitués.	194
Équation D-47. Alkylation diastéréosélective d'organozincique en présence de $CeCl_3$	195
Équation D-48. Synthèse du carbamate 6n.	195
Équation D-49. Synthèse du carbamate 6a.....	195
Équation D-50. Stratégie d'obtention de carbamate polysubstitué cyclique.	196
Équation D-51. Synthèse du carbamate 5g.	198
Équation D-52. Synthèse du γ -lactame 6g.	198
Équation D-53. Accès au 3-méthylène-pyrrolidinones 7a et 7b.	199
Équation D-54. Synthèse du γ -lactame 8a par cycloaddition 1,3 dipolaire	199

Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation

Références

- 1) Sauleau, P.; Retailleau, P.; Vacelet, J.; Bourguet-Kondracki, M. –L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 955–963
- 2) (a) Moody, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7277–7280; (b) Meyers, A. I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 36–42; (c) Rigo, B.; Fasseur, D.; Cherepy, N.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7057–7060.
- 3) Bergmann, R.; Gericke, R. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 492–504.
- 4) Corey, E. J.; Li, W.-D. *Z. Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1–10.
- 5) Nilsson, B. M.; Ringdhal, B.; Hacksell, U. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 580–584.
- 6) (a) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Ninkovic, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8967–8970; (b) Galeazzi, R.; Geremia, S.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 79–88; (c) Hanessian, S.; Ratovelomanana, V. *Synlett* **1990**, 501–503; (d) Russ, P. L.; Caress, E. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 149–151; (e) Kornet, M. J.; Thio, P. A.; Tan, S. I. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3637–3639.
- 7) (a) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869; (b) Dessimoni, G.; Tacconi, G. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 651; (c) Guan, Y.; Green, M. A.; Bergstrom, D. E. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 297 and references 2–9 therein; (d) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1171; (e) Feng, Z.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1181.
- 8) (a) Forbes, D. C.; Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–935; (b) Doyle, M. P.; Timmons, D. J.; Tumonis, J. S.; Gau, H.-M.; Blossey, E. C. *Organometallics* **2002**, *21*, 1747.
- 9) Sharma, N. K.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1403–1406.
- 10) Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D. Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281–3284.
- 11) Goulliaev, A. H.; Monster, J. B.; Vedso, M.; Senning, A. *Org. Prep. Proceed. Int.* **1995**, *27*, 273–303.
- 12) Gobert, J.; Giurgea, C.; Geerts, J.-P.; Bodson, G. Patent EP 0165919, **1985**; (b) Raghavan, B.; Johnson, R. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2151–2154.
- 13) (a) Belliotti, T. R.; Capiris, T.; Ekhatu, I. V.; Kinsora, J. J.; Field, M. J.; Heffner, T. G.; Meltzer, L. T.; Schwarz, J. B.; Taylor, C. P.; Thorpe, A. J.; Vartanian, M. G.; Wise, L. D.; Zhi-Su, T.; Weber, M. L.; Wustrow, D. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2297–2307.
- 14) Wu, Y.-H.; Feldkamp, R. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1519–1524.

- 15) (a) Arvanitis, E.; Motevalli, M.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4277–4280; (b) Ma, D.; Jiang, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 575–579.
- 16) Felluga, F.; Pitacco, G.; Prodan, M.; Pricl, S.; Visintin, M.; Valentin, E. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 3241-3249.
- 17) Ballini, R.; Bosica, G.; Damiani, M.; Righi, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13451-13456.
- 18) Moffet, R. B. 5,5-Dimethyl-2-Pyrrolidone. *Org. Synth.* **1952**, *Coll. Vol. IV*, 357-359.
- 19) Abdel, M.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A. *Synlett* **1994**, 81-83.
- 20) Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Piperno, A.; Romeo, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 167–172.
- 21) Freidinger, R. M.; Perlow, D. S.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 104-109.
- 22) Quelques revues sélectionnées sur la chimie de l'iode hypervalent: (a) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665. (b) Wirth, T. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 1. (c) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. (d) Koser, G. F. *Aldrichim. Acta* **2001**, *34*, 89. (e) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1997.
- 23) (a) Serna, S.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6533; (b) Serna, S.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3073-3076.
- 24) Burge, M. S.; Wardrop, D. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10271-10284
- 25) Robertson, C. W.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1434-1435.
- 26) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1740-1744.
- 27) Hazra, A.; Gangopadhyay, P.; Panda, N.; Slanina, Z.; Lin, C. –C.; Chen, H. –T.; Tarun K. Sarkar, T. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1155–1165.
- 28) Lautens, M.; Han, W.; Liu, J. H. –C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4028-4029; Scott, M. E.; Schwartz, C. A.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, ASAP.
- 29) Neubert, B. J.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8952-8955.
- 30) Mishra, P. K.; Sun, S.; Maden, A.; Murray, W. V. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7389–7392.
- 31) Bryans, J. S.; Chessum, N. E. A.; Huther, N.; Ghelfi, F.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6221–6231.
- 32) Takahashi, T.; Xi, C.; Ura, Y.; Nakajima, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3228-3229.
- 33) Ito, H.; Omodera, K.; Takigawa, Y.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1499-1501.
- 34) Negishi, E.; Maye, J. P.; Choueiry, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4447.

- 35) Takigawa, Y.; Ito, H.; Omodera, K.; Koura, M.; Kai, Y.; Yoshida, E.; Taguchi, T. *Synthesis* **2005**, *12*, 2046-2054.
- 36) (a) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta*, **1982**, *15*, 23-32; b) Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R.; Watson, R. J. *J. Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561-568.
- 37) Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340; (b) Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *Synlett.* **1990**, 636; (c) Takahashi, H.; Hsieh, B. C.; Higashiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2429.
- 38) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.
- 39) Benningshof, J. C. J.; Blaauw, R. H.; Van Ginkel, A. E.; Van Maarseveen, J. H.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *14*, 1693-1700.
- 40) (a) Miller, R. D.; Goelitz, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1616-18; Maldaner, A. O.; (b) Pili, R. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13321-13332.
- 41) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464-3471.
- 42) Catarzi, D.; Colotta, V.; Varano, F.; Lenzi, O.; Filacchioni, G.; Trincavelli, L.; Martini, C.; Montopoli, C.; Moro, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7932-7945.
- 43) Nguyen, T. D.; Leung, K. C.-F.; Liong, M.; Pentecost, C. D.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3363-3366.
- 44) Serna, S.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3073-3076.
- 45) Comesse, S.; Bertin, B.; Kadouri-Puchot, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3807-3809.
- 46) (a) Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umami-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766; (b) El-Shehawy, A. A.; Omara, M. A.; Ito, K.; Itsuno, S. *Synlett* **1998**, 367. (c) Itsuno, S.; El-Shehawy, A. A.; Abdelaal, M. Y.; Ito, K. *New J. Chem.* **1998**, 775.
- 47) Gurjar, M. K.; Talukdar, A. *Synthesis* **2002**, *3*, 315-315.
- 48) Dembélé, Y. A.; Belaud, C.; Villiéras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 511-514.
- 49) Moody, C. M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, *23*, 3519-3530.
- 50) (a) Fotiadu, F.; Pardigon, O.; Buono, G.; Le Corre, M.; Hercouet, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 867-870; (b) Yong, S. R.; Williams, M. C.; Pyne, S. G.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Turner, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8120-8129; (b) Fotiadu, F.; Pardigon, O.; Buono, G.; Le Corre, M.; Hercouet, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 867-870.
- 51) Arda, A.; Jimenez, C.; Rodriguez, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3241-3243.
- 52) Rigolet, S.; Mélot, J. -M.; Vébrel, J.; Chiaroni, A.; Riche, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 1095-1103.

Table des matières

D. Synthèse de pyrrolidinones par carbozirconation	165
1. Partie théorique	167
1.1 Voies d'accès aux pyrrolidinones	168
1.1.1 Accès aux pyrrolidinones par création de liaison C-N	168
1.1.1.1 Amidification intramoléculaire	168
1.1.1.1.1 Obtention de l'acide γ -aminé par substitution	169
1.1.1.1.2 Obtention de l'acide γ -aminé par addition de type Michaël	170
1.1.1.1.3 Obtention de l'acide γ -aminé par amination réductrice	171
1.1.1.1.4 Obtention de l'acide γ -aminé par cycloaddition 1,3-dipolaire	171
1.1.1.2 Cyclisation par substitution utilisant l'atome d'azote de la fonction amide	172
1.1.1.2.1 Cyclisation par substitution nucléophile	172
1.1.1.2.2 Cyclisation par activation de systèmes insaturés	172
1.1.1.2.3 Cycloaddition [3+2]	173
1.1.1.3 Réarrangement de Beckmann et réaction aza-ène	174
1.1.2 Accès aux pyrrolidinones par création de liaison C-C	175
1.2 Construction de γ -lactames via la chimie du zirconium	176
1.2.1 Métallo-estérification d'alcyne	177
1.2.2 Transfert d'ester sur un système insaturé utilisant le zirconium(II)	178
1.2.3 Synthèse d'hétérocycles par carbozirconation de carbamate	181
2. Partie pratique	182
2.1 Synthèse de γ -lactames en série optiquement enrichie par carbozirconation de carbamates cycliques	182
2.1.1 Etudes préliminaires	183
2.1.2 Etude de diastéréosélectivité	186
2.1.3 Influence du résidu phénylglycinol	187
2.2 Synthèse diastéréosélective de γ -lactames par carbozirconation de carbamates ouverts	189
2.2.1 Etudes préliminaires	189
2.2.2 Origine de la diastéréosélectivité observée	191
2.2.3 Etude de substrats	192

2.3	Synthèse de γ -lactames polysubstitués	194
2.3.1	Accès aux γ -lactames polysubstitués par carbozirconation de carbamate ouvert	194
2.3.2	Accès aux γ -lactames polysubstitués par carbozirconation de carbamate cyclique	195
2.3.3	Carbozirconation de carbamate ouverts comportant un alcène disubstitué	197
2.4	Accès aux 3-méthylène-pyrrolidinones substituées en position 5	198
3.	Conclusion	200
4.	Partie expérimentale	200
4.1	Matériels et méthodes	200
4.1.1	Allylation des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol par le bromure d'allylmagnésium	200
4.1.2	Allylation diastéréosélective des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol selon une procédure de type Barbier utilisant l'indium	201
4.1.3	Formation de l'oxazolidinone	201
4.1.4	Procédure générale de carbozirconation de carbamate homoallylique	201
4.1.5	Clivage de l'auxiliaire chiral par le Pb(OAc) ₄	202
4.1.6	Allylation diastéréosélective des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol par un organozincique généré in situ	203
4.1.7	Préparation des carbamates d'éthyle et de benzyle	203
4.1.8	Formation des carbamates de tertbutyle	203
4.1.9	Procédure de déprotection des γ -lactames <i>p</i> -méthoxybenzylés	204
4.1.10	Couplage de Heck sur une amine homoallylique	204
4.1.11	Procédure d'obtention des 3-méthylène-pyrrolidinones	204
4.1.12	Cycloaddition 1,3 dipolaire	205
4.2	Caractéristiques spectrales	205

NOUVELLE MÉTHODE DE GÉNÉRATION
D'UN ÉQUIVALENT DU « Cp₂Zr »

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

E. Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

1. Partie théorique

Espèce furtive, jamais isolée, le Cp₂Zr peut être représenté selon deux états de spin : spin faible (état singulet, forme **A**) ou spin fort (état triplet, forme **B**).¹ Il possède donc une structure électronique comparable à celle d'un carbène, avec toutefois une orbitale vacante supplémentaire (Figure E-1).

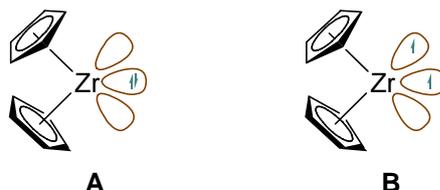
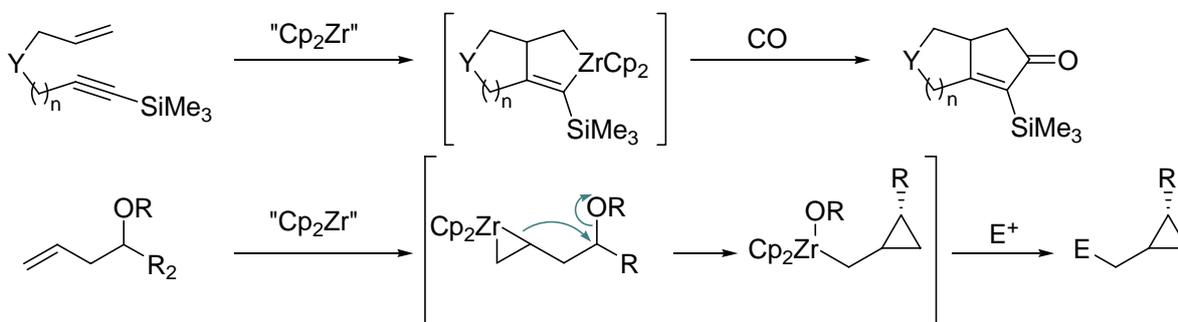


Figure E-1. Les deux formes du zirconocène ou "Cp₂Zr".

Cette espèce chimique du zirconium se comporte tel un carbène, et est impliqué dans un grand nombre de réactions utilisées couramment en synthèse, comme par exemple la synthèse de cyclopent-2-énone à partir de systèmes polysinsaturés et la synthèse de cyclopropane (Équation E-1).



Équation E-1. Exemples d'application en synthèse du "Cp₂Zr".

1.1 Génération du « Cp₂Zr », historique

L'essor de la chimie du zirconium(II) date des années 90, celui-ci coïncide avec l'avènement du protocole de génération d'un équivalent synthétique du « Cp₂Zr » développé par Negishi. En effet, la chimie du zirconium(II) avait déjà été abordée mais des limitations dues à son mode de génération n'ont pas permis de faire des avancées significatives. Ainsi en

¹ (a) Britzinger, H. H.; Bartel, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1105; (b) Britzinger, H. H.; Lohr, L. L. Jr.; Wong, K. L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5146.

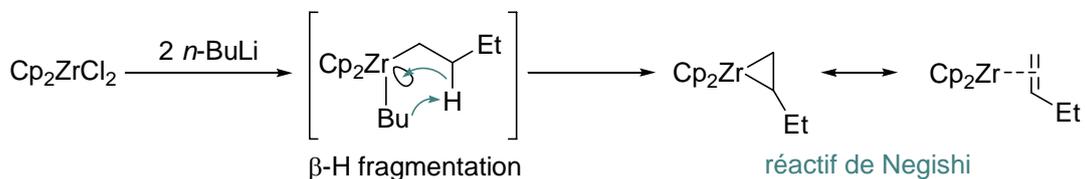
une quarantaine d'années, peu de nouvelles méthodes de génération d'un équivalent du zirconocène ont été décrites.

Les premiers essais datent des années 60 avec l'utilisation du Na-naphtalène comme système réducteur, cette méthode de préparation avait déjà été utilisée pour la synthèse et la caractérisation du « Cp₂Ti »². Et c'est ainsi que, Watt et Drummonds publient la première caractérisation du « Cp₂Zr » en 1966³ (Équation E-2).



Équation E-2. Première réduction du dichlorure de zirconocène.

Puis c'est bien plus tard en 1986 que Negishi et Takahashi publient le protocole Negishi-Takahashi⁴ de génération d'un nouvel équivalent du zirconocène, le (1-butène)ZrCp₂.⁵ Celui-ci est obtenu par double transmétallation du dichlorure de zirconocène en Cp₂Zr(*n*-Bu)₂ à -78°C dans le THF, puis vers 0°C une β-H fragmentation se déroule pour donner le complexe (1-butène)ZrCp₂. Ce complexe peut-être vu sous deux formes limites où le zirconium possède deux degrés formels d'oxydation ; un zirconacyclopropane possédant un Zr^{IV} et le complexe (1-butène)ZrCp₂ possédant un Zr^{II} (Équation E-3).



Équation E-3. Préparation du Cp₂Zr(but-1-ène) selon le protocole Negishi-Takahashi.

Quelques années plus tard, Moriarty proposa une nouvelle méthode de réduction utilisant le magnésium métal associé au HgCl₂ comme système réducteur,⁶ puis dans la même année Berg proposa une autre méthode utilisant un amalgame de Na/Hg (Équation E-4).⁷

² Watt, G. W.; Baye, L. J.; Drummond, F. O. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1138-1140.

³ Watt, G. W.; Drummond, F. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5926; **1970**, 92, 826.

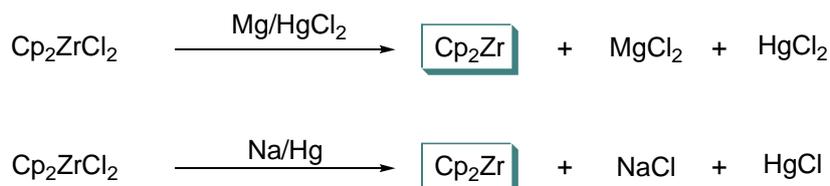
⁴ Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.

⁵ Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623.

⁶ Sikora, D. J.; Moriarty, K. J.; Rausch, M. D. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 248.

⁷ Fryzuk, M. D.; Hadad, T. S.; Berg, D. J. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 99, 137.

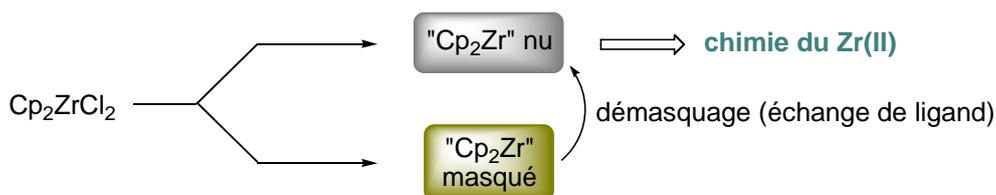
Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »



Équation E-4. Méthodes de réduction alternatives du dichlorure de zirconocène.

Deux stratégies d'utilisation du zirconocène en synthèse apparaissent (Équation E-5) :

- ✓ La première stratégie implique des métaux réducteurs permettant d'obtenir le zirconocène que l'on peut qualifier de « nu », car non ligandé. Dans ces conditions, le zirconocène possède une faible durée de vie et doit être généré, dans de nombreux cas, en présence du substrat.
- ✓ L'autre stratégie consiste en la formation d'un intermédiaire équivalent du zirconocène comme le Cp₂Zr(1-butène), le Cp₂Zr(CO)₂⁶, le Cp₂Zr(*i*-Bu)(*i*Pr)⁸ et le Cp₂Zr-(Me₃SiC≡CSiMe₃) ou réactif de Rosenthal⁹.



Équation E-5. Stratégies d'utilisation du zirconocène en synthèse.

1.2 Utilisations du Cp₂Zr en synthèse

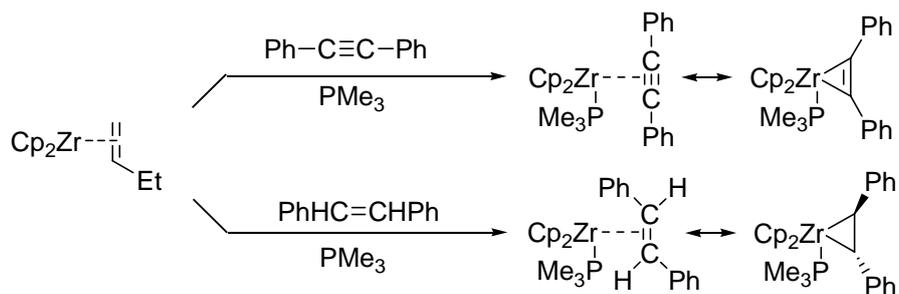
Les utilisations du zirconium(II) en synthèse sont nombreuses, il fut tout d'abord impliqué dans des réactions de formation de zirconacycles. Ces espèces sont hautement réactives et constituent le préambule de toute réaction impliquant le zirconium(II), deux protocoles ont été développés pour leur synthèse :

- ✓ Le protocole Negishi-Takahashi, implique le réactif de Negishi qui effectue une étape d'échange de ligand avec un substrat insaturé pour former un nouveau zirconacycle (Équation E-6).

⁸ Swanson, D. R.; Negishi, E. *Organometallics* **1991**, *10*, 825.

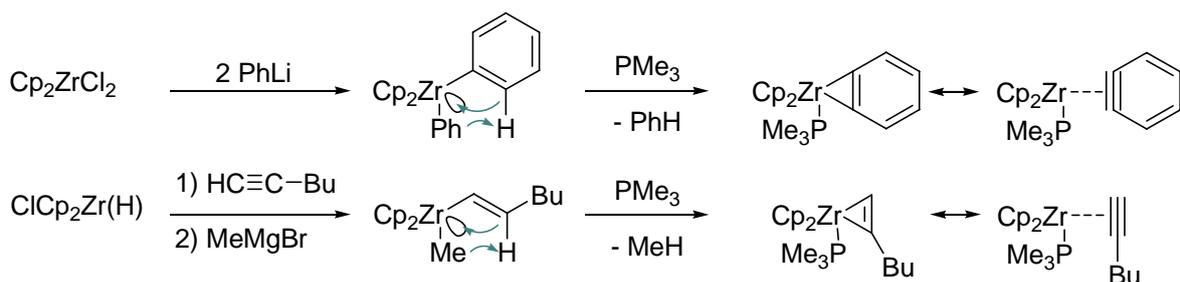
⁹ Ohft, A.; Pulst, S.; Lefebvre, C.; Paulecke, N.; Arnd, P.; Burkalov, V. V.; Rosenthal, U. *Synlett* **1996**, 111.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »



Équation E-6. Préparation de complexes Cp₂Zr-alcène, Cp₂Zr-alcynes.

- ✓ Un autre protocole majeur de génération de zirconacycles à trois centres fut initialement décrit par Erker¹⁰ puis développé par Buchwald.¹¹ Il implique un organozirconocène qui se réarrange par β-H-fragmentation pour former un zirconacycle. Le dialkylzirconocène peut être obtenu selon deux voies différentes, la première, par adition de deux équivalents d'organolithien, la seconde par hydrozirconation d'un alcyne suivie de l'addition d'un équivalent de bromure de méthylmagnésium (Équation E-7).



Équation E-7. Préparation de complexe benzyne-ZrCp₂ et alcyne-ZrCp₂.

1.2.1 Transformation de zirconacycles en carbocycles

Ces zirconacycles peuvent être impliqués dans de nombreuses transformations comme des expansions de cycle donnant accès à des zirconacyclopentanes, zirconacyclopentènes et zirconacyclopentadiènes. De la même manière, des systèmes insaturés comportant un hétéroatome peuvent être aussi impliqués dans ce type d'expansion de cycle (Équation E-8).

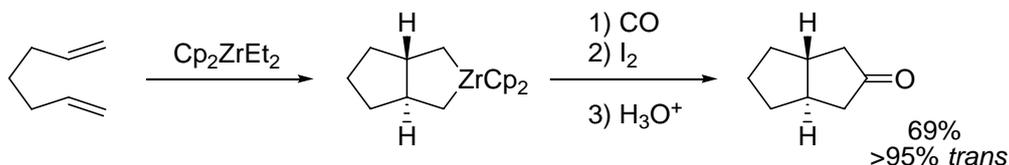


Équation E-8. Réactions d'expansion de cycle.

¹⁰ Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3659.

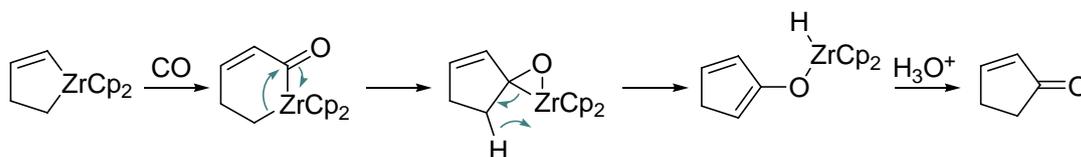
¹¹ Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2544.

Ces zirconacycles peuvent ensuite être impliqués dans des processus variés donnant accès à des cétones cycliques en remplaçant formellement le zirconium par un ou plusieurs atomes. Grâce à ce type de méthodologie, des composés réputés difficiles d'accès notamment les cyclopentanones bicycliques sont obtenues d'une manière régiospécifique par carbonylation¹² (Équation E-9).



Équation E-9. Synthèse stéréospécifique de cyclopentanone à partir de diènes.

Les méthodes employées pour la carbonylation diffèrent en fonction du zirconacycle impliqué. Les zirconacyclopentanes et zirconacyclopent-2-ènes donnent un acylmétal intermédiaire qui se réarrange en oxazirconacyclopropane. Dans le cas des zirconacyclopent-2-ènes, l'oxazirconacyclopropane se réarrange en diénolate de zirconium après une étape de β-H fragmentation (Équation E-10).



Équation E-10. Carbonylation de zirconacyclopent-2-ène.

Par contre, dans le cas des zirconacyclopentanes, l'alcoolate de zirconium est formé après iodolyse de l'oxazirconacyclopropane qui conduit à la cyclopentanone après déhydroiodation (Équation E-11).

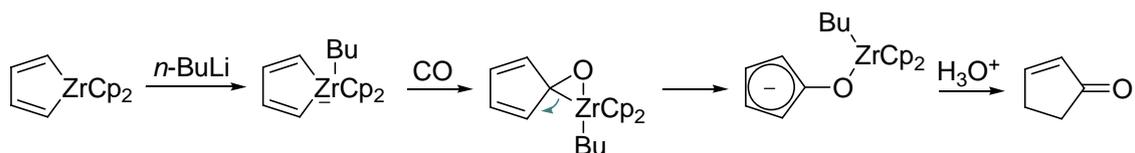


Équation E-11. Carbonylation de zirconacyclopentane.

Les zirconacyclopentadiènes sont, pour leur part, inertes vis-à-vis du CO et nécessitent une activation préalable par formation d'un zirconate à l'aide de n-BuLi¹³ (Équation E-12).

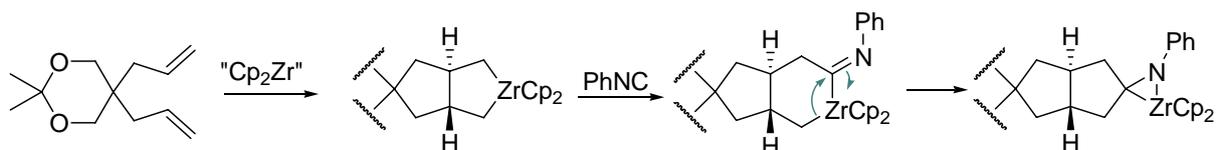
¹² Negishi, E. *Chemica Scripta* **1989**, 29, 457.

¹³ Takahashi, T.; Huo, S.; Hara, R.; Noguchi, Y.; Nakajima, K.; Sun, W. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1094.



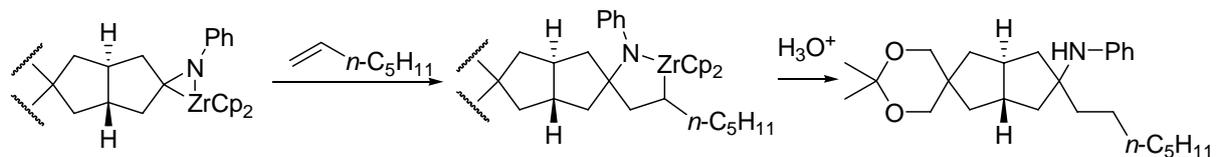
Équation E-12. Carbonylation de zirconacyclopentadiène.

L'utilisation d'isonitriles constitue une alternative à l'utilisation de CO. Ils s'insèrent dans les zirconacyclopentanes et zirconacyclopent-2-ènes, selon un mécanisme similaire donnant des azazirconacyclopropanes (Équation E-13).



Équation E-13. Formation d'azazirconacyclopropanes par insertion d'isonitrile.

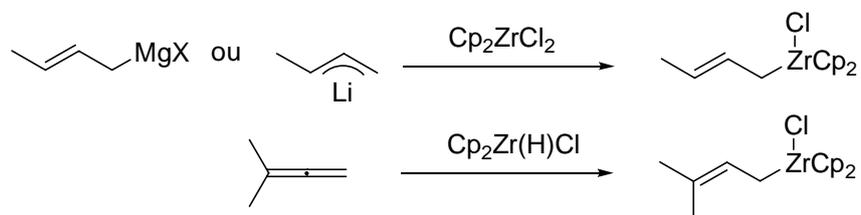
Ces intermédiaires peuvent ensuite réagir avec des alcènes ou des alcynes pour former des azazirconacycles à cinq chaînons¹⁴ (Équation E-14).



Équation E-14. Insertion d'alcène dans les azazirconacyclopropanes.

1.2.2 Synthèse d'allylzirconocènes

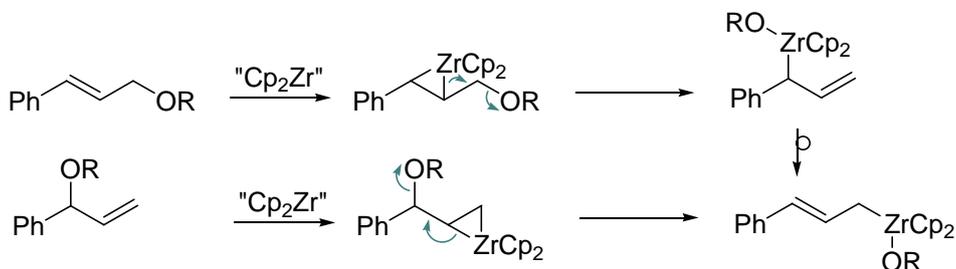
Auparavant, l'accès aux allylzirconocènes mettait en jeu soit des réactions de transmétallation du Cp₂ZrCl₂ à l'aide d'un allylmétal ou bien par une étape d'hydrozirconation d'allènes (Équation E-15).



Équation E-15. Synthèse d'allylzirconocène par transmétallation et par hydrozirconation.

¹⁴ (a) Davis, J. M.; Whitby, R. J. *Tetrahedron* **1992**, 33, 5655; (b) Davis, J. M.; Whitby, R. J.; Jaxa-Chamiec, A. *Synlett* **1994**, 110.

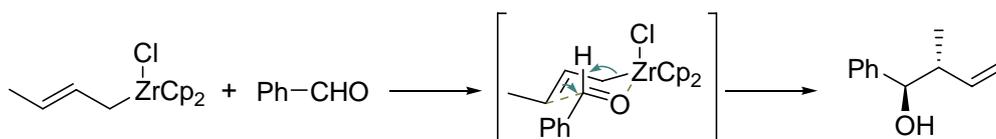
Désormais, grâce à l'utilisation du zirconium(II), ces composés sont aisément obtenus à partir d'éthers allyliques. Le zirconocène forme tout d'abord un zirconacyclopropane par échange de ligand puis se réarrange par migration du groupement alkoxy vers le zirconium (β -élimination) pour donner l'allylzirconocène (Équation E-16).



Équation E-16. Synthèse d'allylzirconocènes à partir d'éthers allyliques.

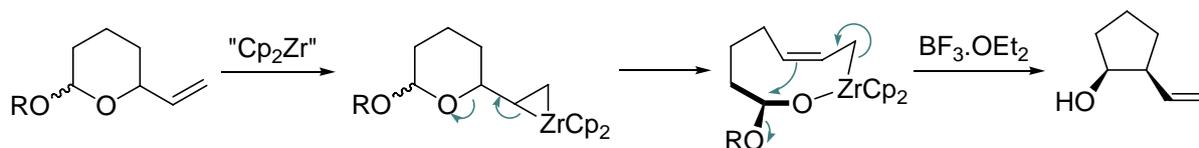
Les allylzirconocènes sont très utilisés en synthèse et peuvent être impliqués dans de nombreuses transformations comme :

- ✓ Les additions sur des aldéhydes (Équation E-17).¹⁵



Équation E-17. Allylation d'aldéhydes.

- ✓ Les contractions de 2-vinyl pyranes (Équation E-18).¹⁶



Équation E-18. Contraction de vinyl sucres.

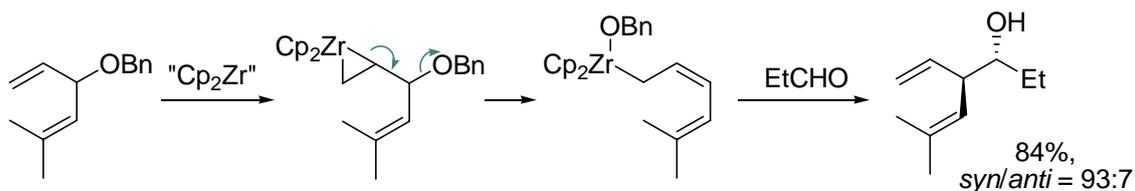
- ✓ La synthèse de diénylzirconocènes et leur condensation sur un aldéhyde (Équation E-19).¹⁷

¹⁵ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2895.

¹⁶ (a) Ito, H.; Motori, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8835; (b) Redlich, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1345.

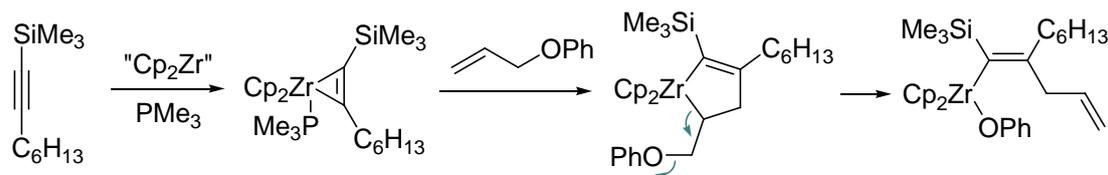
¹⁷ Bertus, P.; Cherouvrier, F.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1677.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »



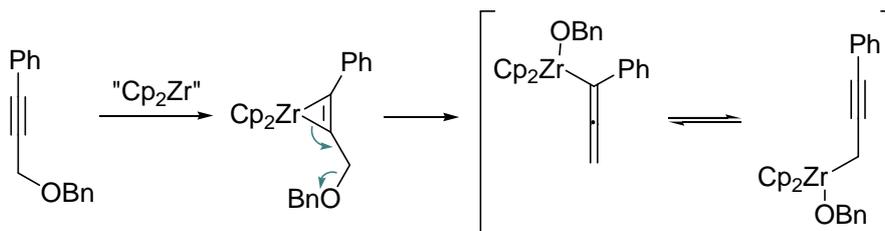
Équation E-19. Synthèse de diényles zirconocènes.

- ✓ L'allylzirconation d'alcynes (Équation E-20).¹⁸



Équation E-20. Allylzirconation d'alcynes.

- ✓ La synthèse d'allènes (Équation E-21).¹⁹



Équation E-21. Synthèse d'allènes zirconocènes.

Ces réactions impliquant le zirconium(II) sont très puissantes et couramment utilisées en synthèse organique. Toutefois, le principal défaut de ces réactions réside dans l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de zirconium, en effet, seules, quelques rares réactions l'impliquent en quantité catalytique. De plus, la génération préalable du zirconocène implique le plus souvent des conditions drastiques (basses températures et milieu fortement basique) non compatibles avec certains substrats.

Il demeure donc nécessaire de développer de nouvelles méthodes de génération d'un équivalent du zirconocène dans des conditions douces. De plus, le développement de méthodologies catalytiques impliquant le zirconium(II) est toujours d'actualité.

Nous envisageons donc de développer une nouvelle méthode de réduction du Cp₂ZrCl₂ utilisant un métal réducteur, à ce jour jamais associé au zirconium, le mischmétall.

¹⁸ Hara, T.; Ura, Y.; Huo, S.; Kasai, K.; Susuki, N.; Takahashi, T. *Inorganica Chimica Acta* **2000**, 741.

¹⁹ Takahashi, T.; Hara, T.; Huo, S.; Ura, Y.; Leese, M. P.; Susuki, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8723.

1.3 Le mischmetall

L'utilisation des terres rares en synthèse organique a considérablement augmenté ses vingt dernières années. Malgré l'appartenance à la même famille, les métaux et dérivés du samarium, cérium, lanthane, ytterbium, néodyme, dysprosium, lutétium, scandium et yttrium diffèrent réellement en termes de réactivité :

- ✓ Les dérivés du samarium(II) peuvent être utilisés en temps que réducteurs puissants.
- ✓ Les dérivés du cérium(IV) sont eux de puissants oxydants .
- ✓ Quelques dérivés du scandium et de l'ytterbium(III) sont de très bons acides de Lewis utilisés comme catalyseurs dans de nombreuses réactions.
- ✓ La chimie du lanthane est très spécifique.

Namy et son équipe ont développé une chimie utilisant des lanthanides purs et un alliage de lanthanides, le mischmetall. La chimie du mischmetall est très intéressante car elle permet, le plus souvent, d'accéder aux mêmes résultats que lors de l'utilisation d'un lanthanide pur.²⁰

Le mischmetall est l'alliage de terres rares le plus répandu et représente 90% des échanges de terres rares sur le marché. Il est obtenu par électrolyse de la bastnaesite, un minerai riche en lanthanides légers.

1.3.1 Composition du Mischmetall

La concentration relative des quatre lanthanides légers et autres lanthanides lourds du mischmetall varie en fonction de la provenance géographique du minerai. Le mischmetall usuel contient :

- ♦ 48-50% de cérium (Ce)
- ♦ 32-34% de lanthane (La)
- ♦ 13-14% de néodyme (Nd)
- ♦ 4-5% de praséodyme (Pr)
- ♦ et 1.5% d'autres métaux rares

Cet alliage coûte dix fois moins cher que le cérium pur. De plus, il est commercialement disponible sous forme de lingot facilement converti en une fine poudre à l'aide d'une lime. Cette poudre peut-être conservée durant plusieurs semaines sous atmosphère d'argon dans un tube de Schlenk.

²⁰ Lannou, M.-I.; Hélicon, F.; Namy, J.-L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10551-10565.

1.3.2 Chimie du Mischmetall

Cet alliage peut-être impliqué dans de nombreuses réactions, qu'elles soient stœchiométriques ou bien catalytiques. Le plus souvent, celui-ci est utilisé pour ces propriétés réductrices ou bien en temps qu'acide de Lewis.

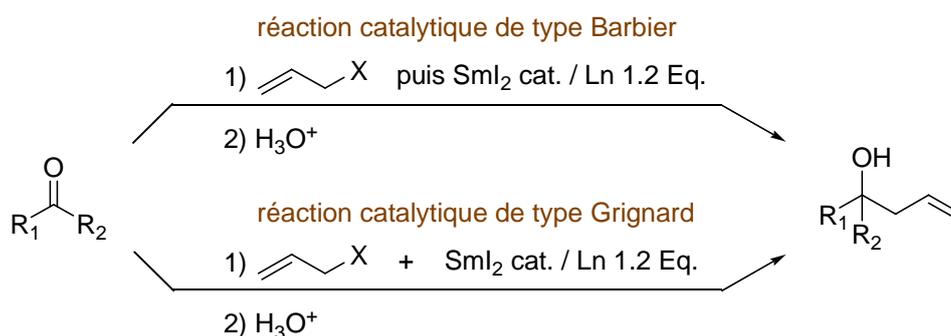
1.3.2.1 Utilisation du mischmetall en temps que réducteur

1.3.2.1.1 Allylation de cétones et d'aldéhydes catalysée au SmI₂²¹

Une des premières applications du mischmetall en synthèse fut son utilisation en temps que réducteur dans des réactions d'allylation de composés carbonylés impliquant des organosamariens. Le développement de la chimie du diiodure de samarium (SmI₂) a débuté en 1977.²² Toutefois, cette chimie très efficace met en jeu des réactifs coûteux, c'est ainsi que le développement de méthodes catalytiques a fait l'objet de nombreuses recherches.²³

La stratégie adoptée consiste à introduire dans le milieu réactionnel un métal co-réducteur, capable de réduire le samarium(III) en samarium(II), afin de le recycler *in-situ*. Ce métal doit donc permettre une réduction du samarium(III), impliquant une capacité de rupture de liaison Sm(III)-O et ceci en totale inertie vis-à-vis du substrat.

Deux types d'allylation ont été mises au point et ont donné des résultats comparables à ceux obtenus en version stœchiométrique.²⁴ La première implique une procédure de type Barbier, de formation du réactif alkylant en présence du substrat. La seconde est de type Grignard, impliquant la formation dans un premier temps du réactif alkylant puis son addition sur le substrat (Équation E-22).



Équation E-22. Réactions d'allylation de carbonyles sous catalyse au SmI₂.

²¹ Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hélicon, F.; Lannou, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989–2995.

²² Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* 1977, 1, 5–7.

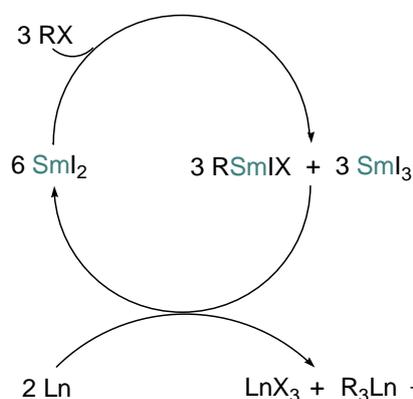
²³ (a) Corey, E. J.; Zheng, G. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2045–2048; (b) Nomura, R.; Matsumo, T.; Endo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11666–11667.

²⁴ Souppe, J.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3497–3500.

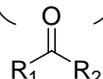
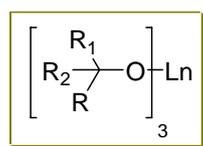
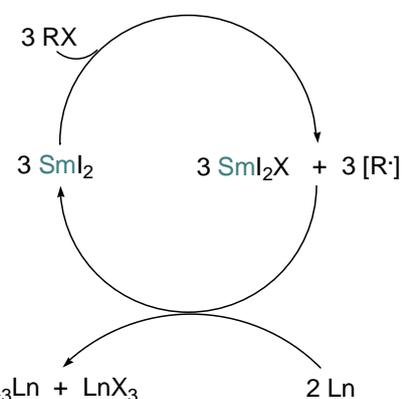
Après de nombreuses études mécanistiques, deux mécanismes ont été proposés pour la réaction de type Barbier (Équation E-23) :

- ✓ Le premier s'appuie sur un mécanisme de type ionique avec formation de trois équivalents d'organosamariens RSmIX puis leur transmétallation avec un équivalent de mischmetall pour donner un triorganolanthanide qui s'additionne sur le substrat. Les trois équivalents d'SmI₃ formés lors de la première étape sont alors réduits par le deuxième équivalent de mischmetall pour former *de novo* le SmI₂.
- ✓ Le deuxième s'appuie sur un mécanisme de type radicalaire avec formation dans un premier temps de trois radicaux allyles. Ceux-ci forment avec un équivalent de mischmetall le triorganolanthanien. La suite du mécanisme est identique au précédent.

mécanisme catalytique ionique



mécanisme catalytique radicalaire



Équation E-23. Mécanismes catalytiques proposés.

Ce système catalytique a été ensuite étendu aux des réactions d'allylation d'esters et de lactones ceci avec de très bons résultats.²⁵

1.3.2.1.2 Couplage pinacolique catalysé par le SmI₂

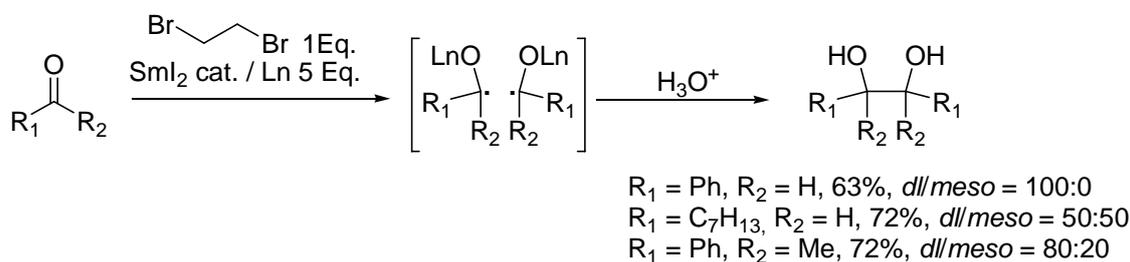
Le mischmetall peut-être également impliqué lors de réactions de couplages pinacoliques en tant que co-réducteur en association avec le SmI₂. De plus, cette méthodologie ne requiert pas l'addition de TMSCl pour rompre les liaisons Sm(III)-O contrairement à la méthode utilisant le magnésium comme co-réducteur.^{23b}

Les 1,2-diols sont alors obtenus avec de bons rendements et les ratios *dl* / *meso* sont identiques à ceux obtenus en version stœchiométrique.²⁶ L'addition de dibromoéthane dans le

²⁵ Lannou, M. I.; Hélicon, F.; Namy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8007–8010.

²⁶ Namy, J. L.; Souppe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 765–766.

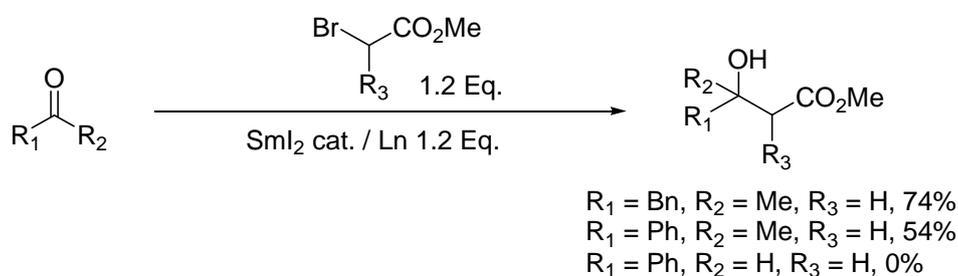
milieu permet de former *in situ* le SmBr₂, connu pour donner de meilleurs résultats lors des couplages pinacoliques (Équation E-24).²⁷



Équation E-24. Couplage pinacolique catalysé par le SmI₂.

1.2.1.1.1 Réaction de type Reformatsky

Depuis les travaux pionniers de Kagan, l'utilisation de SmI₂ s'est considérablement développée. Parmi ces nombreuses applications, nous pouvons distinguer les réactions de type Reformatsky qui ont été développées tant en version intramoléculaire qu'en version intermoléculaire.²⁸ Des extensions en version asymétrique ont également été développées par l'utilisation de ligands chiraux.²⁹ Grâce à cette méthodologie, les β-hydroxyesters sont obtenus avec de bons rendements, mais nécessite l'utilisation de 1.2 équivalent d'α-bromoacétate pour limiter les réactions secondaires des α-métalloacétates (Équation E-25).



Équation E-25. Addition de type Reformatsky catalysée par SmI₂.

Il existe toutefois quelques limitations, ainsi les cétones cycliques tout comme les aldéhydes ne réagissent pas en version catalytique. Cependant, des méthodes d'activation du cérium, utilisant des dérivés iodés, sont décrites dans la littérature.³⁰ Ainsi, lors de d'addition

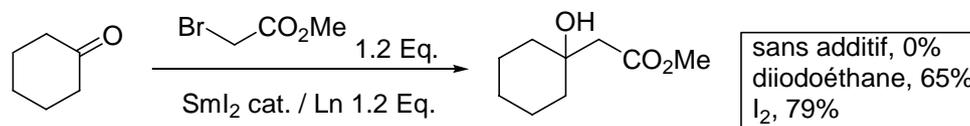
²⁷ Lebrun, A.; Rantze, E.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **1995**, *19*, 699–705.

²⁸ Fukuzawa, S.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1702–1706.

²⁹ (a) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Harring, L. S.; Thorel, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036–8044. (b) Molander, G. A.; Brown, G. A.; Storch de Garcia, I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3453–3463.

³⁰ Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904–3912.

de diiodoéthane ou d'iode en quantité catalytique, le β-hydroxyester attendu est obtenu avec de très bons rendements. Il semble donc que ces dérivés iodés activent le mischmetall comme il a été décrit par ailleurs avec le cérium (Équation E-26).



Équation E-26. Effet activateur des dérivés iodés lors de la réaction type Reformatsky catalysée au SmI₂.

1.3.2.2 Utilisation du mischmetall en tant que précurseur d'acide de Lewis

Les trihalogénures de lanthanides sont bien connus comme étant de très bons acides de Lewis et employés dans de nombreuses réactions. Ils sont obtenus, selon la procédure de Deacon, par traitement aux ultrasons de lanthanide métal en présence d'hexachloroéthane dans le THF.³¹ De manière similaire, un « trichlorure de mischmetall » est obtenu et réagit dans des conditions similaires aux trichlorures de lanthanides purs (Équation E-27).



Équation E-27. Préparation de trichlorure de lanthanide anhydre.

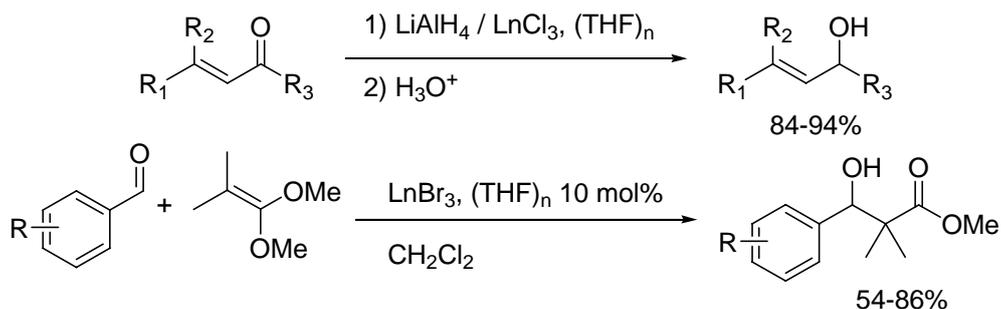
Ainsi, des résultats similaires sont obtenus lors de réduction de type Luche-Fukuzawa qui utilisent habituellement le couple LiAlH₄/CeCl₃.³² En outre, Collin avait montré que les triiodures de lanthanides étaient de très bons catalyseurs dans les réactions d'aldolisation de type Mukaiyama.³³ L'utilisation de « tribromure de mischmetall », en quantité catalytique dans de ce type de réaction, permet également d'obtenir de très bons résultats (Équation E-28).

³¹ Deacon, G. B.; Feng, T.; Nickel, S.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1328–1329.

³² Fukuzawa, S. I.; Fujinami, T.; Yamaguchi, S.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1929–1932.

³³ (a) Van de Weghe, P.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3881–3884. (b) Giuseppone, N.; Van de Weghe, P.; M.; Collin, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13129–13148.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »



Équation E-28. Réduction de type Luche–Fukuzawa et réaction aldol Mukaiyama utilisant un trihalogénure de mischmetall.

2. Partie pratique

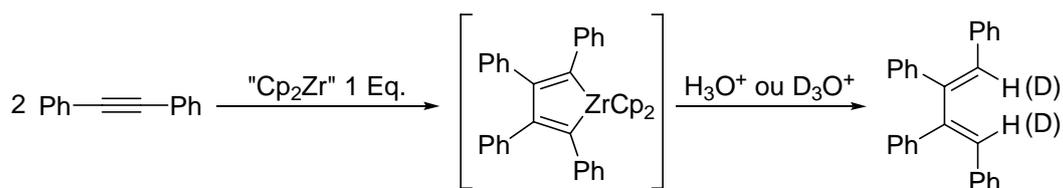
La forte inertie du mischmetall, vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels, fait de lui un bon candidat pour générer le « Cp₂Zr » à partir du Cp₂ZrCl₂. De surcroît, la réduction du Cp₂ZrCl₂ libérerait dans le milieu du « trichlorure de mischmetall », un puissant acide de Lewis qui s'avère nécessaire dans de nombreuses réactions impliquant les organozirconocènes.

2.1 Mise au point du système de réduction du Cp₂ZrCl₂³⁴

Les premières études de faisabilité de ce système réducteur bimétallique ont été effectuées par Médégan dans le cadre de sa thèse au sein de l'équipe de Namy à l'ICMMO de l'université d'Orsay.

2.1.1 Etudes préliminaires

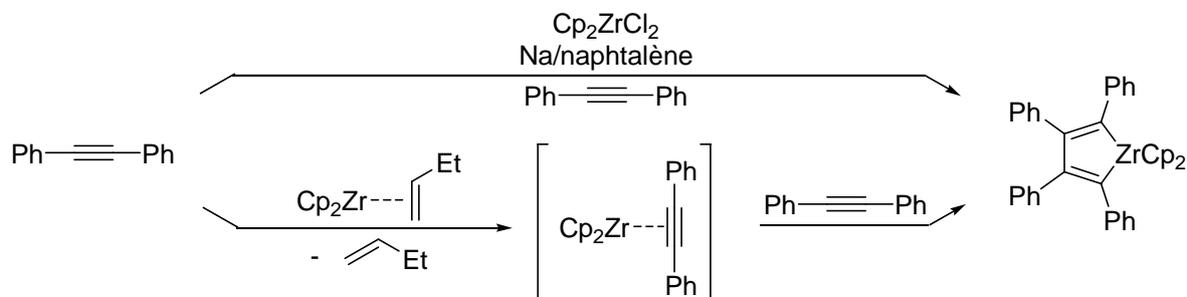
Ces premières études avaient pour but de prouver la capacité du mischmetall à réduire le Cp₂ZrCl₂ en un équivalent du « Cp₂Zr ». Elles passaient par la mise en place d'une réaction type, décrite dans la littérature, permettant de détecter la formation du « Cp₂Zr », afin de tester les différents systèmes de réduction. La réaction choisie est la cyclodimérisation des alcynes, réaction bien connue comme pouvant être effectuée avec divers équivalents du « Cp₂Zr » (Équation E-29).



Équation E-29. Réaction de cyclodimérisation d'alcynes *via* formation d'un zirconacyclopentadiène.

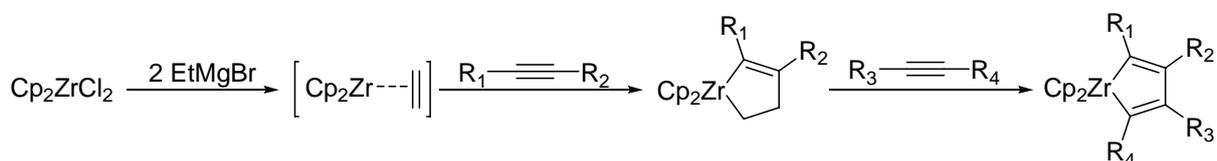
³⁴ Denhez, C.; Medegan, S.; Helion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2945-2947.

La synthèse de zirconacyclopentadiène peut-être effectuée de diverse manières, soit par des réactions d'échange de ligand avec le réactif de Negishi,⁴ ou bien directement par formation *in situ* du zirconocène à l'aide d'un métal réducteur suivie de sa réaction directe avec les deux équivalents d'alcynes (Équation E-30).



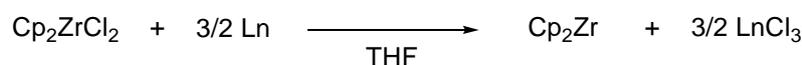
Équation E-30. Synthèse de zirconacyclopentadiène.

Le Cp₂Zr-(éthylène) possède une réactivité différente du réactif de Negishi, l'insertion du premier équivalent d'alcyne s'effectue, non pas par échange de ligand, mais par carbozirconation et aboutit à la formation d'un zirconacyclopentène. Dans un second temps, le deuxième équivalent d'alcyne est inséré par échange de ligand avec le dégagement d'une molécule d'éthylène (Équation E-31).



Équation E-31. Synthèse de zirconacyclopentadiène asymétrique via le Cp₂Zr-(éthylène).

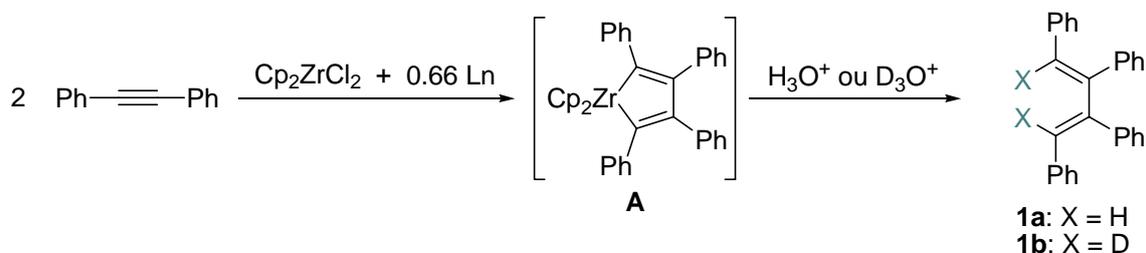
L'équation théorique de réduction du Cp₂ZrCl₂ met en jeu trois équivalents de Cp₂ZrCl₂ pour deux équivalents de mischmétall (la masse molaire du mischmétall est estimée à 140 g.mol⁻¹ en additionnant les masses molaires de chacun des constituants de l'alliage pondérées de leur pourcentage). Les deux réactifs sont mis en présence dans le THF sous atmosphère d'argon et à température ambiante (Cp₂ZrCl₂ 1 Eq., Ln 2/3 Eq.). Après une heure d'agitation un changement de couleur du milieu est observé, passant de l'incolore au rouge brique qui confirme une réaction entre les deux partenaires (Équation E-32).



Équation E-32. Équation théorique de réduction du Cp₂ZrCl₂ par le mischmétall.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

Dans ces mêmes conditions en présence de deux équivalents de diphénylacétylène, le (*E,E*)-1,2,3,4-tétraphényl-1,3-butadiène **1a** est obtenu après hydrolyse avec un faible rendement de 50%. La deutérolyse conduit au composé **1b** avec un rendement similaire avec incorporation de deuterium aux positions extrêmes confirmant la formation du zirconacyclopentadiène **A** (Équation E-33).



Équation E-33. Synthèse de tétraphényl-butadiène par réduction du Cp₂ZrCl₂.

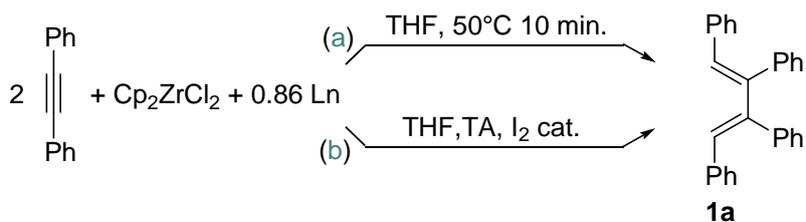
Afin de déterminer la proportion active du mischmétall, une série de réaction utilisant les métaux les plus abondants du mischmétall (Ce, La et Nd) a été effectuée. Ainsi, lors de l'utilisation du La et du Ce, le changement de couleur est également observé après 45 minutes à une heure (le dimère **1a** est obtenu avec 78 et 60% de rendement respectivement). En revanche, aucun produit d'homocouplage n'est obtenu lorsque le Nd est employé, ceci, même en portant le mélange réactionnel au reflux du THF.

Grâce à ces expériences nous avons pu déterminer que la proportion active réductrice du mischmétall était de l'ordre de 80 à 85% en masse de l'alliage. Ainsi, nous avons procédé à un ajustement de stœchiométrie en utilisant 0.86 équivalent de mischmétall (qui sera noté Ln par la suite) et développé deux méthodes de réduction du Cp₂ZrCl₂ (Équation E-34) :

- ✓ La première méthode utilise une activation par chauffage, dans ces conditions, le changement de couleur du milieu, synonyme de la génération du « Cp₂Zr », intervient après 10 minutes de réaction (méthode **a**).
- ✓ La seconde méthode utilise le diiode comme activateur comme lors des réactions de type Reformatsky développées par Namy³⁵, quelques cristaux sont ajoutés au mélange réactionnel et le changement de coloration est obtenu après quelques minutes (méthode **b**).

³⁵ Voir paragraphe 1.2.1.1.1 Réaction de type Reformatsky.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »



Équation E-34. Conditions optimisées de réduction du Cp₂ZrCl₂.

Le tétraphénylbutadiène **1a** est obtenu selon ces deux méthodes avec de très bons rendements de 84 et de 86% respectivement.

2.1.2 Exploration de la réactivité du « Cp₂Zr » obtenu

Afin de déterminer le potentiel synthétique de ce nouvel équivalent du zirconocène, de nombreuses réactions ont été testées. Tout d'abord, quelques expériences ont visé à estimer la stabilité de ce nouveau réactif.

2.1.2.1 Etude de stabilité

Après avoir optimisé les conditions de réduction du Cp₂ZrCl₂, nous avons constaté une forte baisse de rendement lorsque le substrat était ajouté après l'apparition de la couleur rouge-brique. Ce fait nous porte à croire que le « Cp₂Zr » semble être « nu » dans le milieu ou bien associé au trichlorure de mischmetall sous forme d'un complexe peu stable dans le temps, comme par exemple celui indiqué ci-dessous (Figure E-2).

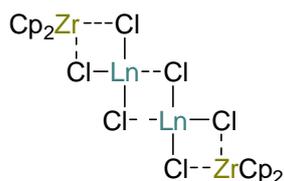


Figure E-2. Association hypothétique du zirconocène produit par réduction à l'aide de mischmetall.

Afin de stabiliser le zirconocène produit, nous l'avons généré en présence d'une phosphine. En effet, la triméthylphosphine est bien connue pour stabiliser de nombreux complexes de zirconium(II) permettant ainsi leurs caractérisations (Figure E-3).

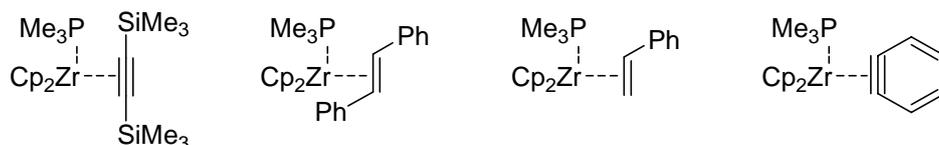


Figure E-3. Exemples de complexes de zirconium(II) stabilisés par PMe₃.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

Ainsi, une série de réaction a été mise en place. Le complexe de zirconium(II) est formé puis le substrat est ajouté après un temps variable (Tableau E-1).

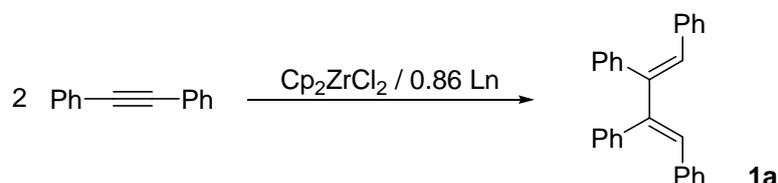


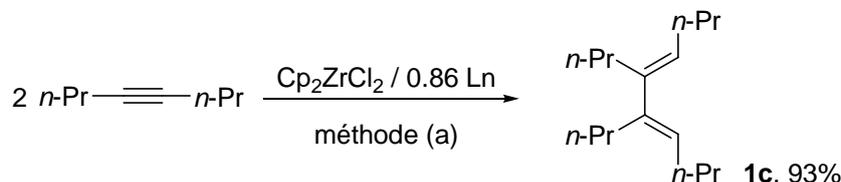
Tableau E-1. Essais de stabilisation de l'équivalent de « Cp₂Zr ».

Entrée	Conditions	PMe ₃	Rendement
1	Addition du substrat 5 min. après coloration (TA)	sans	45%
2	Addition du substrat 30 min. après coloration (TA)	sans	18%
3	Addition du substrat 5 min. après coloration (0°C)	sans	35%
4	Addition du substrat 30 min. après coloration (0°C)	sans	17%
5	Addition du substrat 5 min. après coloration (0°C)	1 Eq.	43%
6	Addition du substrat 30 min. après coloration (0°C)	1 Eq.	19%

On peut constater que notre équivalent de zirconocène est peu stable en absence de substrat, ceci même à 0°C ou en présence de PMe₃. Ce fait n'est pas un inconvénient, car de nombreuses études ont montré que l'utilisation de mischmetall était compatible avec de nombreux substrats.

2.1.2.2 Etude de substrat

Par la suite nous avons procédé à une étude de substrats par l'utilisation d'alcynes variés. Ainsi, la réaction avec des alcynes disubstitués par des groupements alkyles, donne avec notre système réducteur de très bons résultats (Équation E-35).

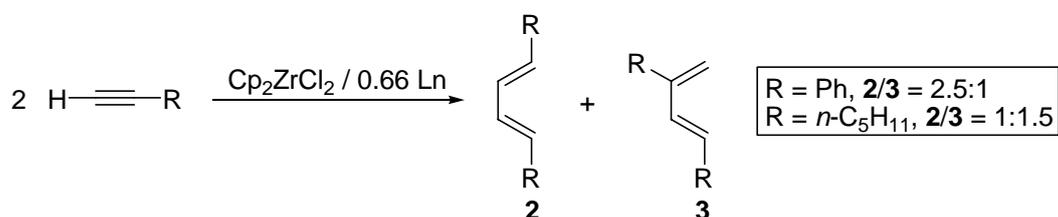


Équation E-35. Cyclodimérisation d'alcynes disubstitués en série alkyle.

De plus, notre réactif a montré sa compatibilité avec des alcynes vrais, ce qui constitue le premier exemple de cyclodimérisation d'alcyne vrai par le « Cp₂Zr » (seul exemple impliquant les alcynes vrais et le titanocène est décrit dans la littérature³⁶). Les diènes

³⁶ Alt, H. G.; Engelhardt, H. E.; Rausch, M. D.; Kool, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3717.

substitués sont obtenus avec de bons rendements, mais avec une faible sélectivité « pair ». (Équation E-36).



Équation E-36. Cyclodimérisation d'alcynes vrais par le zirconium.

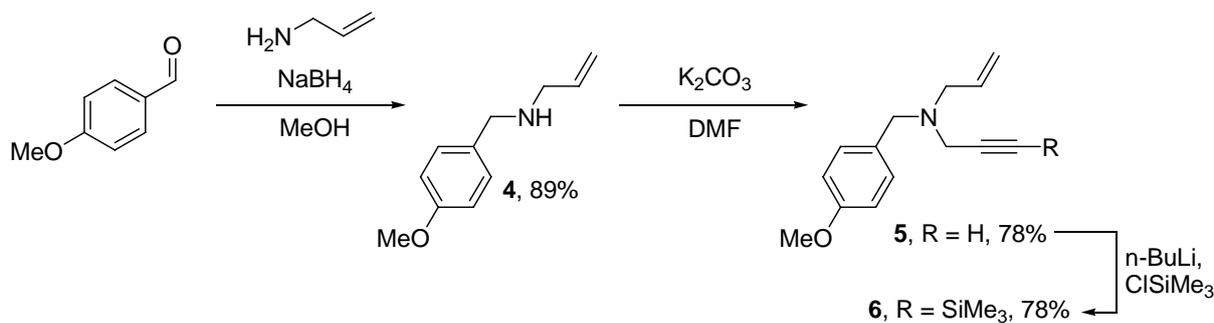
2.1.3 Couplage intramoléculaire d'énynes

Par la suite, nous avons testé notre équivalent synthétique de zirconocène dans des réactions de couplage intramoléculaire de systèmes polyinsaturés. Dans le cas des énynes, le « Cp₂Zr » effectue une réaction de bicyclisation par carbozirconation intramoléculaire. Ces réactions sont très efficaces et bien connues, elles sont impliquées dans de nombreuses synthèses de cyclopenténone.³⁷

Les substrats types **5** et **6** sont aisément obtenus en deux ou trois étapes. La première étape d'amination réductrice est réalisée par condensation de l'allylamine et du *p*-anisaldéhyde dans le méthanol, suivie de la réduction de l'imine intermédiaire par le NaBH₄. Ensuite, l'amine **4** réagit avec un halogénure de propargyle en présence de K₂CO₃ dans le DMF pour conduire à l'amine **5**. L'ényne silylée **6** est ensuite obtenue par génération de l'alcynure de lithium, à l'aide d'un équivalent de *n*-BuLi, puis addition sur le chlorure de triméthylsilyle (Équation E-37).

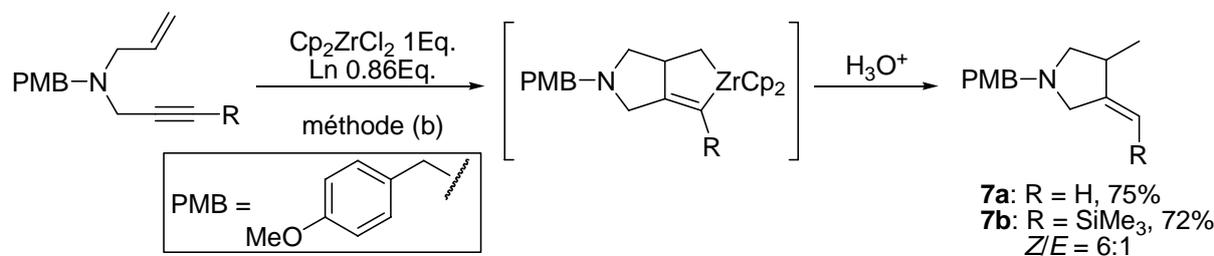
³⁷ (a) *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; (b) *New Aspects of Zirconium Containing Organic Compounds*. In *Topics in Organometallic Chemistry*; Marek, I., Ed.; Springer: Berlin, **2005**; Vol. 10; (c) *Metallocenes in Regio- and Stereoselective Synthesis*. dans *Topics in Organometallic Chemistry*; Takahashi, T., Ed.; Springer: Berlin, **2005**; Vol. 8; (d) Negishi, E.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 755-769. (e) Negishi, E. Zirconium-Promoted Bicyclization of Enynes. dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol.5, pp 1163-1184.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »



Équation E-37. Synthèse des énynes **5** et **6**.

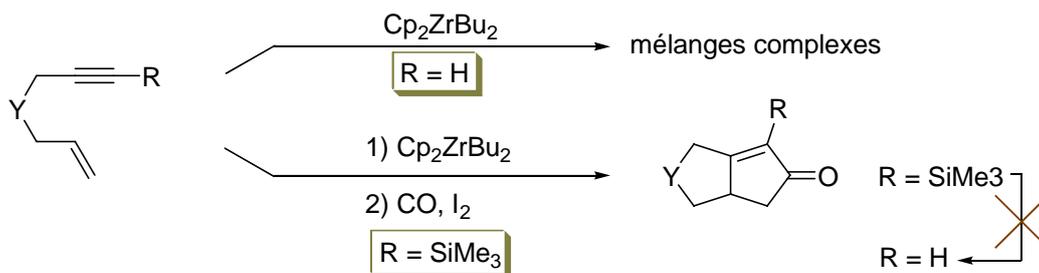
Les énynes **5** et **6** obtenues ont ensuite été mises en présence de notre équivalent de Cp₂Zr(II) en utilisant la méthode (b). Les produits de couplage **7a** et **7b** sont obtenus à température ambiante avec de bons rendements, confirmant la très bonne réactivité de notre équivalent du « Cp₂Zr » (Équation E-38).



Équation E-38. Bicyclisation d'énynes par le système Cp₂ZrCl₂/mischmetall.

Les alcynes vrais peuvent être utilisés dans ce type de réactions, ce fait souligne une première dans la chimie du zirconium(II). Habituellement, les énynes non protégées par un groupement silylle réagissent très mal avec le réactif de Negishi ou tout autre équivalent du « Cp₂Zr » et conduisent à des mélanges complexes. De plus, cette méthode est une réelle avancée dans la synthèse des cyclopenténones *via* la chimie du zirconium, en effet, la coupure de la liaison C-Si des cyclopenténones s'est toujours révélée très difficile (Équation E-39).³⁸

³⁸ (a) Negishi, E.; Swanson, D. R.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 917; (b) Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623; (c) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W.A.; Taber, D. F.; Fagan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7128; (d) Lund, E. C.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4487; (e) Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1222; (f) Wender, P. A.; McDonald, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3691; (g) Wender, P. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4956; (h) Agnel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7424; (i) Agnel, G.; Owczarkzyk, Z.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1543; (j) Pagenkopf, B. L.; Lund, E. C.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4421; (k) Negishi, E.; Ma, S.; Sugihara, T.; Noda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1922.



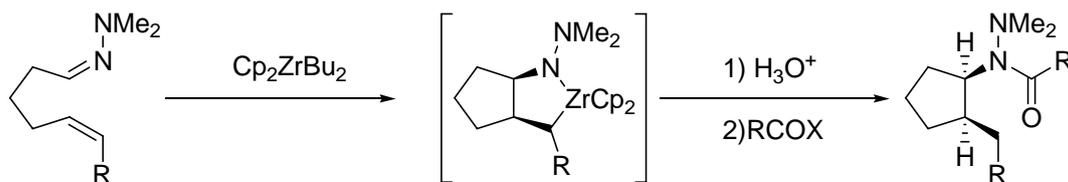
Équation E-39. Limitations des réactions de bicyclisation d'énynes par le « Cp₂Zr ».

La réactivité de notre équivalent du « Cp₂Zr » est excellente dans ce type de réaction et l'apparition de nouvelles propriétés du « Cp₂Zr » nous ont poussés à explorer plus profondément celles-ci. Ces nouvelles propriétés sont certainement dues aux conditions douces de génération de l'équivalent du « Cp₂Zr », nous avons donc étendu cette étude aux cas particuliers où le réactif de Negishi montre des limitations.

2.1.4 Couplage d'imines et de partenaires insaturés

Les réactions de couplage intramoléculaires ne se limitent pas aux diènes et aux énynes, en effet, ce type de couplage réducteur a été également étendu aux imine insaturées. Cette voie d'accès est très intéressante synthétiquement pour l'obtention de composés naturels azotés.

Les premiers cas de couplages intramoléculaires ont été décrits par Livinghouse en 1989 et impliquent une hydrazone et un alcène (Équation E-40).³⁹



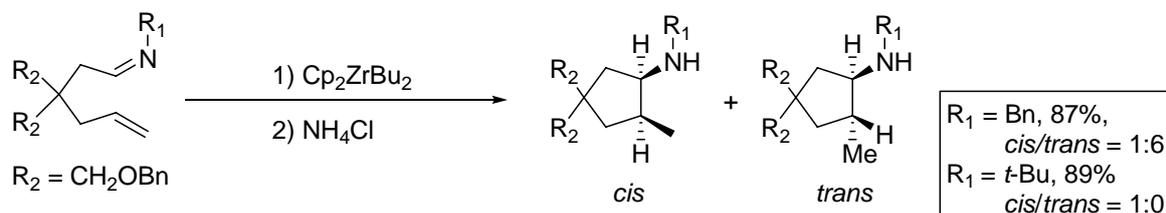
Équation E-40. Bicyclisation intramoléculaire d'une hydrazone et d'un alcène par le Zr.

Plus récemment, Mori a décrit la première réaction de bicyclisation impliquant une imine et un alcène (Équation E-39).⁴⁰ Cette nouvelle réaction donne de très bons résultats, l'auteur postule que la première étape du mécanisme implique la formation d'une zirconaziridine puis d'un azazirconacyclopentane formé *via* une étape de carbozirconation. Cette étape d'expansion de cycle est favorisée par un effet Torpe-Ingold conféré par les substituant R₂, et la sélectivité *cis/trans* est dépendante du substituant R₁. Ainsi, la

³⁹ Jensen, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4495.

⁴⁰ Makabe, M.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6238-6243.

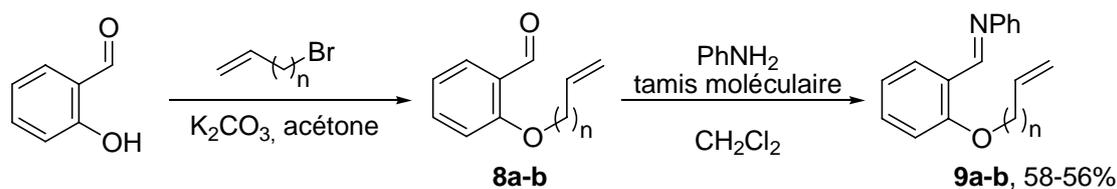
stéréochimie *trans* est favorisée avec la taille du substituant porté par l'atome d'azote (Équation E-41).



Équation E-41. Bicyclisation intramoléculaire d'une imine et d'un alcène par le Zr.

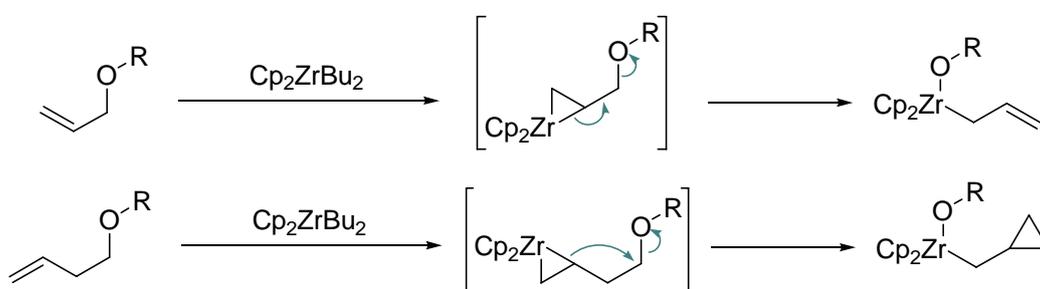
2.1.4.1 Cyclisation intramoléculaire d'imine et d'éther allylique et homoallylique

Nous avons donc synthétisé en deux étapes un substrat dérivé de l'aldéhyde salicylique. Dans un premier temps l'aldéhyde salicylique est alkylé par un bromure d'allyle ou d'homoallyle en présence de K₂CO₃ dans l'acétone. Ensuite, les imines **9a** et **9b** sont obtenues par condensation des aldéhydes **8a** et **8b** avec l'aniline en présence de tamis moléculaire (Équation E-42).



Équation E-42. Synthèse des imines à éthers allylique et homoallylique.

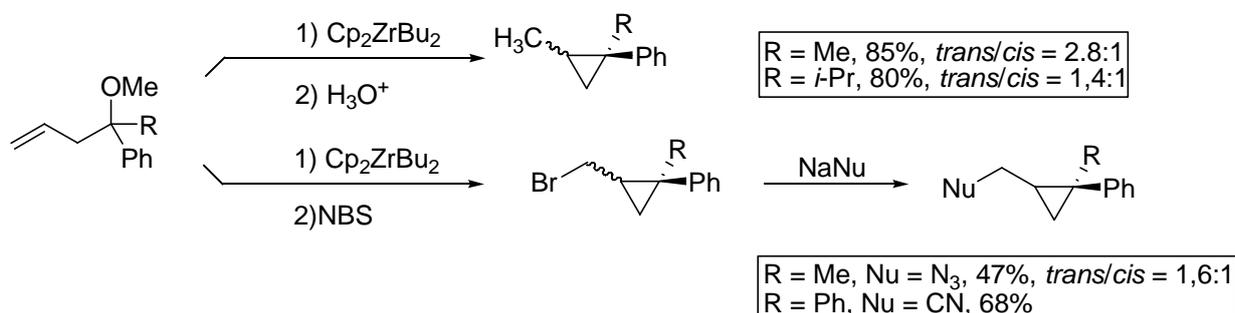
L'utilisation de ce type de substrat est particulièrement difficile à envisager dans les conditions décrites par Negishi. En effet, les éther allyliques ou homoallyliques sont connus pour subir des réarrangements avec le Cp₂Zr(but-1-ène) (Équation E-43).



Équation E-43. Réarrangement allylique et homoallyl-cyclopropylcarbinyl.

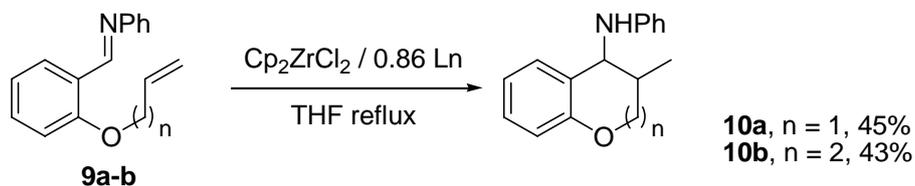
Ce dernier type de réarrangement est en outre favorisé par une élévation de la température. Le potentiel synthétique de ce type de réarrangement a été bien étudié au sein de

notre laboratoire et par Taguchi et a été exploité lors de la synthèse de cyclopropanes trisubstitués (Équation E-44).⁴¹



Équation E-44. Synthèse de cyclopropanes trisubstitués et couplage de celui-ci avec un électrophile.

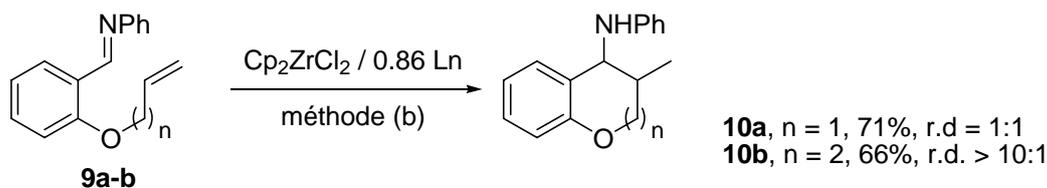
Les premiers essais de réaction avec notre équivalent du « Cp₂Zr » ont été effectués en utilisant la méthode d'activation (a). Ainsi, les composés **9a** et **9b** ont été mis en réaction avec un équivalent de Cp₂ZrCl₂ et 0.86 équivalent de mischmetall, puis le mélange réactionnel fut porté au reflux pendant deux heures (Équation E-44). Les amines attendues **10a** et **10b** sont obtenues avec des rendements moyens confirmant que les deux réactions impliquant notre équivalent du « Cp₂Zr » sont en compétition. Il y a bien bicyclisation entre les deux partenaires insaturés mais les réarrangements intéressant les éthers portés par les substrats ont aussi lieu (Équation E-45).



Équation E-45. Premiers essais de bicyclisation d'imine et d'éther allylique et homoallylique.

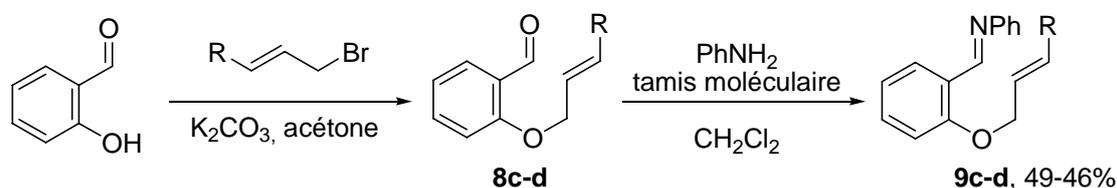
Par contre, en utilisant la méthode (b) à température ambiante, nous avons obtenu les amines attendues avec de bons rendements. Il est à noter qu'aucune diastéréosélectivité n'est observée dans le cas de l'amine **10a**, alors que l'amine **10b** est obtenue quant à elle sous la forme de l'unique isomère *trans* (Équation E-46).

⁴¹ (a) Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4827-4829; (b) Vasse, J. L.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6449-6451.



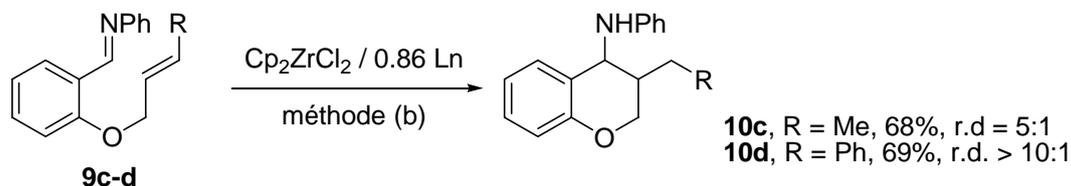
Équation E-46. Bicyclisation d'imine et d'éther allylique et homoallylique.

Nous avons étendu cette étude à la cyclisation des imines et des éthers allyliques en synthétisant deux nouveaux substrats possédant un alcène 1,2-disubstitué. La synthèse des substrats est identique à celle décrite précédemment, et les produits **9c** et **9d** sont obtenus avec de bons rendements globaux (Équation E-47).



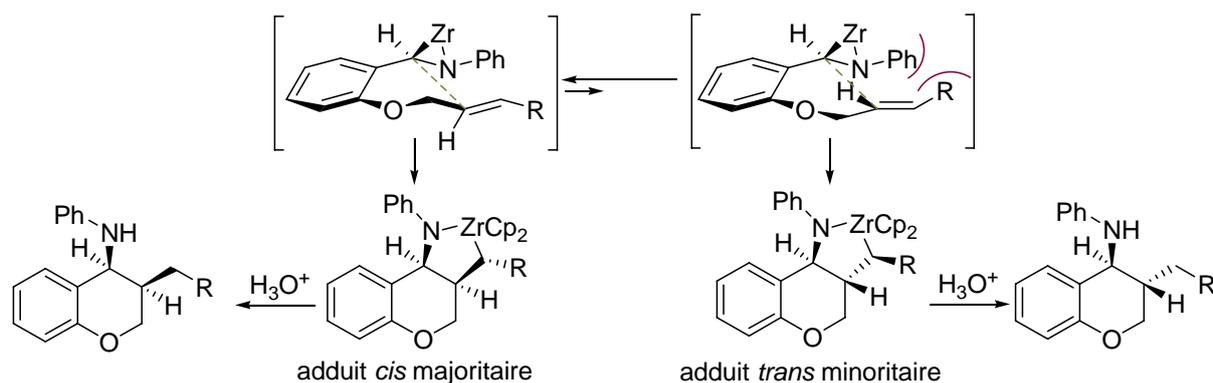
Équation E-47. Synthèse des imines à éthers allylique substitués.

Dans ces conditions, les substrats **9c** et **9d** conduisent aux amines attendues **10c** et **10d** avec des rendements similaires, mais à présent on constate une forte augmentation de la sélectivité (Équation E-48).



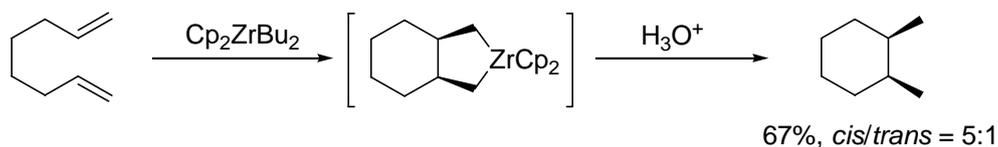
Équation E-48. Bicyclisation d'imine et d'éther allylique substitués.

La sélectivité peut s'expliquer comme dans les cas de cyclisation de Mori cités précédemment. Il semble que les zirconacyclopropanes intermédiaires adoptent préférentiellement la conformation « pro-*cis* » pour laquelle, les contraintes stériques entre le substituant porté par l'azote et le substituant R semblent moindre par rapport à la conformation « pro-*trans* ». (Équation E-49).



Équation E-49. Origine de la sélectivité de la cyclisation d'une imine et d'un éther allylique substitué.

En outre, il a été démontré lors de bicyclisation de 1,6-diènes à l'aide de Cp₂ZrBu₂, que le produit obtenu par hydrolyse était majoritairement de stéréochimie *cis* (Équation E-49).⁴²



Équation E-50. Bicyclisation d'1,6-diène par le Cp₂ZrBu₂.

Nous avons montré que notre équivalent du « Cp₂Zr » était encore une fois très performant vis-à-vis des systèmes insaturés. De plus, sa génération à température ambiante permet de cycliser des imines et des alcènes de type éther allylique et homoallylique, ce qui constitue encore une avancée dans la chimie du « Cp₂Zr ».

2.1.4.2 Couplage intermoléculaire d'imines et d'alcynes

Ce type de couplage est également décrit dans la littérature, Mori a décrit en 2004 un exemple de couplage intramoléculaire impliquant le réactif de Negishi.⁴³ En revanche, de tels couplages intermoléculaires directs impliquant des alcynes vrais ne sont, à notre connaissance, pas décrits dans la littérature. Seuls, quelques exemples indirects existent et ont été développés par Buchwald et Whitby.⁴⁴

Les zirconaziridines constituent le réactif commun de ces deux types de réaction. Elles sont obtenues selon le protocole Eker-Buchwald, mais les deux stratégies diffèrent par

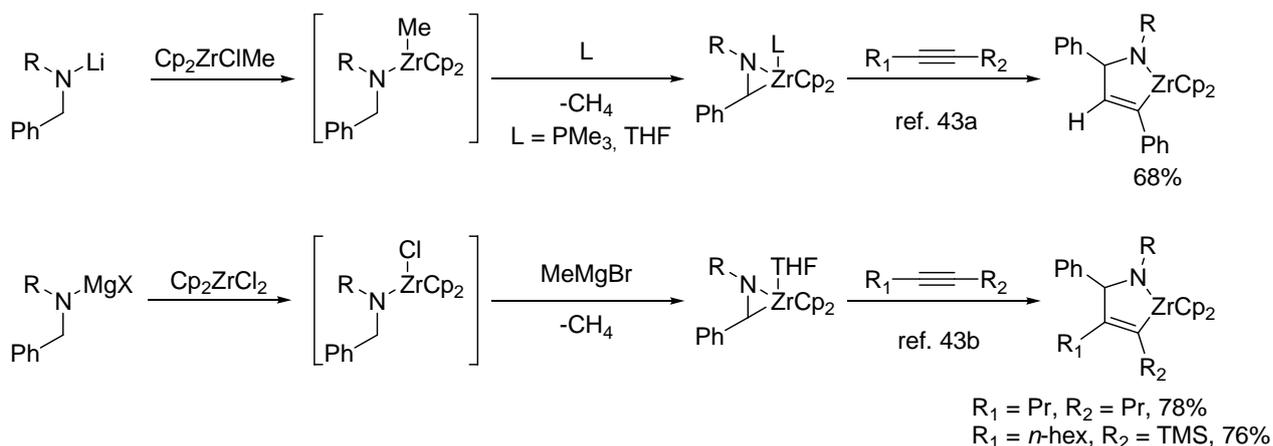
⁴² Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5108.

⁴³ Makabe, M.; Sato, Y.; Mori, M. *Synthesis* **2004**, 1369-1374.

⁴⁴ (a) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Wannamaker, M. W.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4486-4494; (b) Harris, M. C. J.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2431-2434.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

l'utilisation du Cp₂Zr(Cl)Me dans le cas de Buchwald, Whitby utilisant le Cp₂ZrCl₂. Ainsi, un amidure benzylique de lithium ou d'halogénure de magnésium est additionné sur un chlorozirconocène puis la zirconaziridine est formée par une β-H fragmentation avec libération d'une molécule de méthane. La dernière étape de formation de l'azazirconacyclopentène est obtenue par expansion de cycle avec un alcyne (Équation E-50).



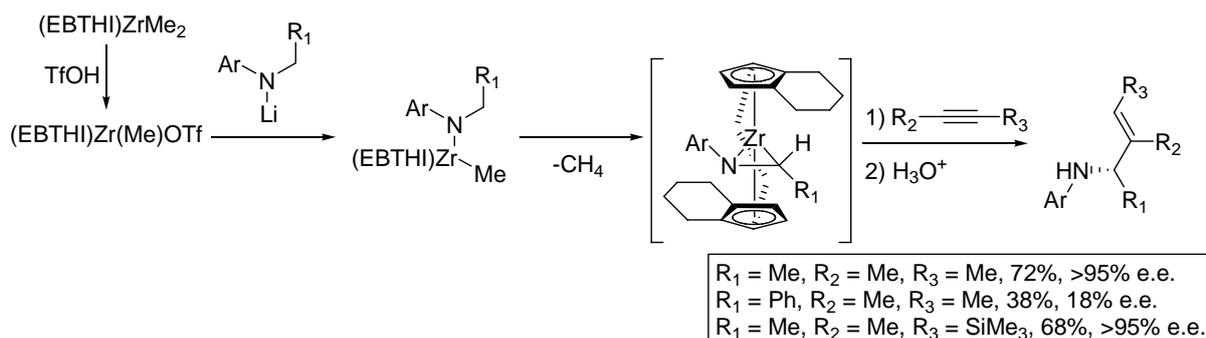
Équation E-51. Synthèse d'azazirconacyclopentène selon le protocole Eker-Buchwald.

Après hydrolyse, les amines allyliques sont obtenues avec de bons rendements et une excellente régiosélectivité. Le phénylacétylène est incorporé avec le groupement phényle du côté du zirconium, la régiosélectivité de ce type d'insertion est bien connue pour placer le substituant le plus encombrant du côté du zirconium. De même, le 1-triméthylsilyl-1-octyne est incorporée avec le substituant silylé du côté du zirconium.

Buchwald développa quelques années plus tard une version asymétrique de ce type de couplage intermoléculaire. Ainsi, en utilisant un complexe chiral de zirconium, il est parvenu à obtenir des amines allyliques énantio-pures.⁴⁵ L'optimisation a porté sur l'activation du zirconocène en augmentant son électrophilie par substitution d'un groupement méthyle par un groupement OTf. Les amines allyliques attendues sont obtenues avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités, mais on constate qu'il existe de fortes différences de réactivité comme pour le cas où R₁ est un groupement phényle (Équation E-52).

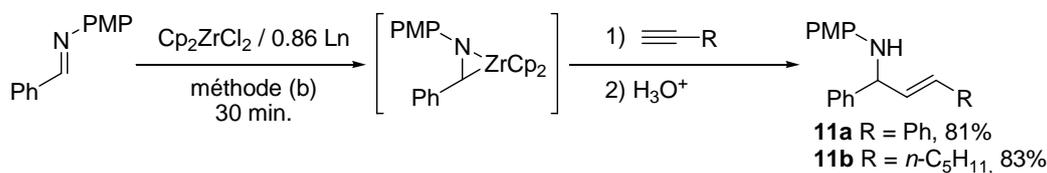
⁴⁵ Grossman, R. B.; Davis, W. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321-2322.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »



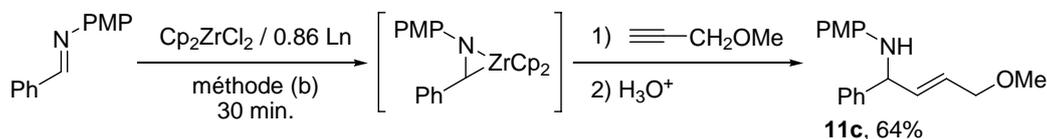
Équation E-52. Couplage intermoléculaire énantiosélectif de Buchwald.

Nous avons donc décidé de tester notre équivalent du « Cp₂Zr » dans ces conditions intermoléculaires. La formation de la zirconaziridine à partir de la *N*-benzylaniline est obtenue à température ambiante selon le protocole de réduction utilisant le diiode. Puis, l'alcyne est additionné et le mélange laissé sous agitation jusqu'à consommation totale du substrat. Les amines allyliques **11a** et **11b** sont obtenues avec de bons rendements et une excellente régiosélectivité. Ces expériences nous prouvent que la formation d'une zirconaziridine à partir d'une aldimine selon notre protocole de réduction du Cp₂Zr^{II} est une chose aisée (Équation E-53).



Équation E-53. Couplage intermoléculaire d'imine et d'alcyne.

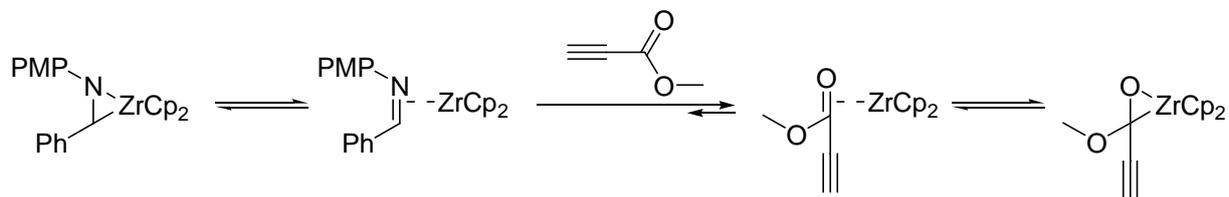
De même, un alcyne fonctionnalisé a donné l'amine allylique attendue **11c**. Ainsi, les éthers propargyliques sont compatibles avec ces conditions réactionnelles. De plus, aucun produit de réarrangement n'est retrouvé dans le milieu réactionnel (Équation E-54).



Équation E-54. Couplage intermoléculaire d'imine et d'alcyne fonctionnalisés.

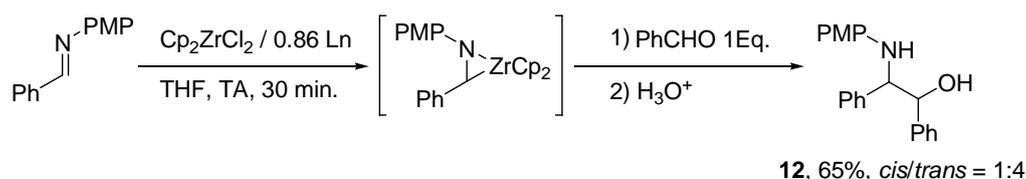
Une réaction a été tentée avec le propiolate de méthyle, mais le produit est obtenu avec de très faible rendement (12%). Cette forte baisse de réactivité est certainement due à une réaction d'échange de ligand avec la fonction carbonyle du propiolate de méthyle. L'équilibre de cet échange est favorisé vers la formation de l'oxazirconacyclopropane de par la grande

oxophilie du zirconium. Ce fait avait déjà été constaté lors d'essais de bicyclisation d'énynes comportant deux fonctions esters, aucune cyclisation n'avait en effet eue lieu, le Cp₂Zr^{II} étant en quelque sorte piégé sur les carbonyles des esters (Équation E-55).



Équation E-55. Echange de ligand, zirconaziridine vs zirconaépoxyde.

Notre système a montré aussi la possibilité de coupler une imine et un aldéhyde avec formation préalable de la zirconaziridine puis sa condensation avec le benzaldéhyde. L'aminoalcool **12** est obtenu sous la forme d'un mélange (4:1) de diastéréoisomères en faveur du composé *trans* (Équation E-56).

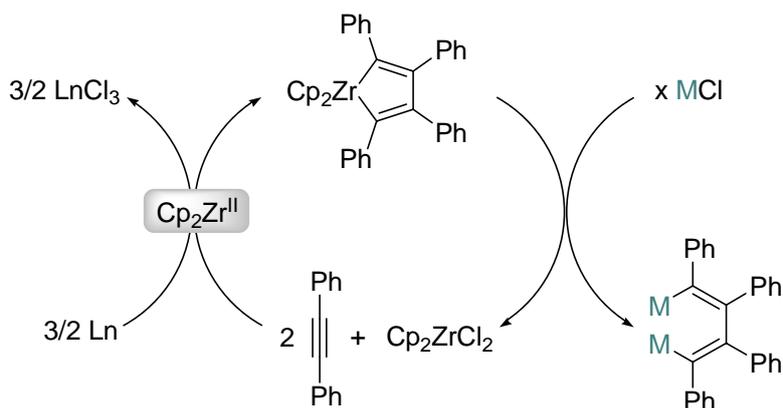


Équation E-56. Couplage réducteur d'une imine et d'un aldéhyde.

2.1.5 Cyclodimérisation et cyclotrimérisation d'alcynes sous catalyse au zirconium.

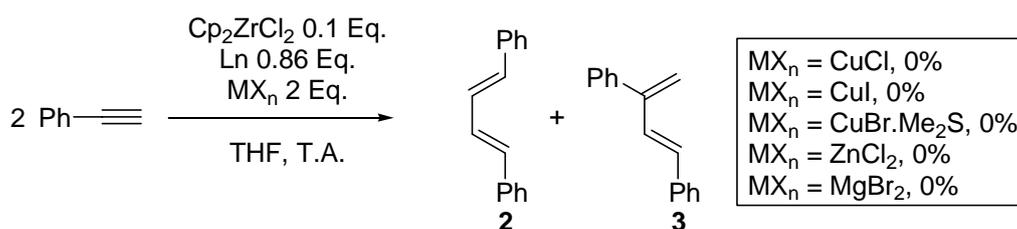
L'ensemble de ses études a confirmé que la réduction du Cp₂ZrCl₂ par le mischmetall est effective et ce dans des conditions douces. Ainsi, la mise au point d'une réaction catalytique en Cp₂ZrCl₂ semble être envisageable.

Un tel cycle impliquerait le Cp₂ZrCl₂ en quantité catalytique qui serait réduit par un équivalent de mischmetall présent dans le milieu réactionnel tout au long du cycle. Ensuite, l'équivalent du « Cp₂Zr » effectuerait un couplage réducteur impliquant deux équivalents d'alkyne. Puis, interviendrait l'étape de régénération du Cp₂ZrX₂ par transmétallation entre avec un métal halogéné et le zirconacyclopentadiène ce qui libérerait Cp₂ZrX₂ lequel pourrait être à nouveau réduit par le mischmetall pour compléter le cycle catalytique (Équation E-57).



Équation E-57. Cycle catalytique envisagé.

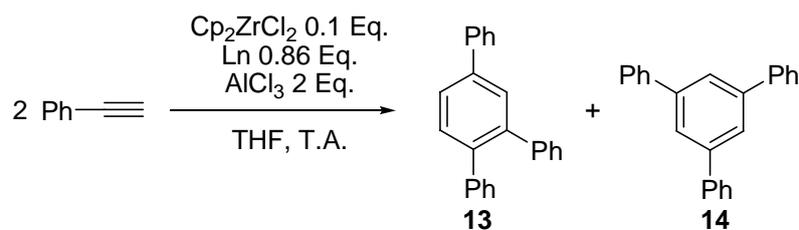
Un panel de métaux halogénés, connus pour pouvoir effectuer des transmétaillations avec les organozirconocènes, a donc été testé en utilisant le phénylacétylène comme substrat, une quantité catalytique de dichlorozirconocène et 0.86 équivalent de mischmetall. Les essais utilisant des halogénures de cuivre(I), de zinc(II) et de magnésium(II) n'ont donné lieu à aucune réaction catalytique (Équation E-58).



Équation E-58. Screening des métaux halogénés.

Récemment, Xi a décrit la synthèse de cyclopentadiène mettant en jeu la transmétaillation de zirconacyclopentadiènes par AlCl₃ suivie de la condensation de l'aluminacycle obtenu sur un aldéhyde.⁴⁶ Ainsi, avec l'utilisation de trichlorure d'aluminium, nous avons pu mettre en évidence une réaction catalytique. Cependant, dans ces conditions, nous obtenons pas les diènes attendus mais les produits de cyclotrimérisation d'alcyne : le triphényle-1,3,4-benzène **12** et triphényle-1,3,5-benzène **13** ceci avec de bons rendements avec une toposélectivité de 3:2 en faveur du dérivé 1,3,5 (Équation E-59).

⁴⁶ (a) Zhao, C.; Li, P.; Cao, X.; Xi, Z. *Chem.: Eur. J.* **2002**, *8*, 4292; (b) Zhao, C.; Li, P.; Cao, X.; Xi, Z. *Chem.: Eur. J.* **2002**, *8*, 4573.



Équation E-59. Synthèse de benzènes trisubstitués sous catalyse au zirconium.

Cette réaction est très intéressante car, outre la cyclotrimérisation de Volhart utilisant le cobalt en quantité stœchiométrique, il existe un seul exemple dans la littérature de réaction de ce type utilisant le zirconium en quantité catalytique. Cette réaction fut décrite par Han en 1998 et utilise le ZrCl₄ en quantité catalytique en présence de lithium métal.⁴⁷ De nombreux exemples sont décrits dans la littérature et utilisent des complexes de palladium,⁴⁸ de rhodium,⁴⁹ de ruthénium⁵⁰ et de cobalt.⁵¹ Mais dans la chimie des métallocènes, aucun exemple de catalyse de ce type n'a été décrit à ce jour, notre réaction impliquant le zirconocène constitue donc une première.

Le mécanisme catalytique pourrait être le suivant (Équation E-59). Après l'étape de cyclodimérisation des alcynes par le « Cp₂Zr », le zirconacyclopentadiène **A** subit une première transmétallation par un équivalent d'AlCl₃. Ensuite, l'alcénylzirconocène du complexe bimétallique **B** effectue une carbozirconation sur un nouvel équivalent d'alcyne pour donner l'adduit **C**. Celui-ci subit alors une deuxième transmétallation intramoléculaire libérant l'aluminacycle **D** et le Cp₂ZrCl₂ pouvant être engagé dans un nouveau cycle catalytique. L'aluminacycle **D** soumis à une hydrolyse pourrait donner selon un mécanisme intramoléculaire le benzène trisubstitué avec génération d'alumine. Toutefois, une étude approfondie du mécanisme de cette réaction est nécessaire.

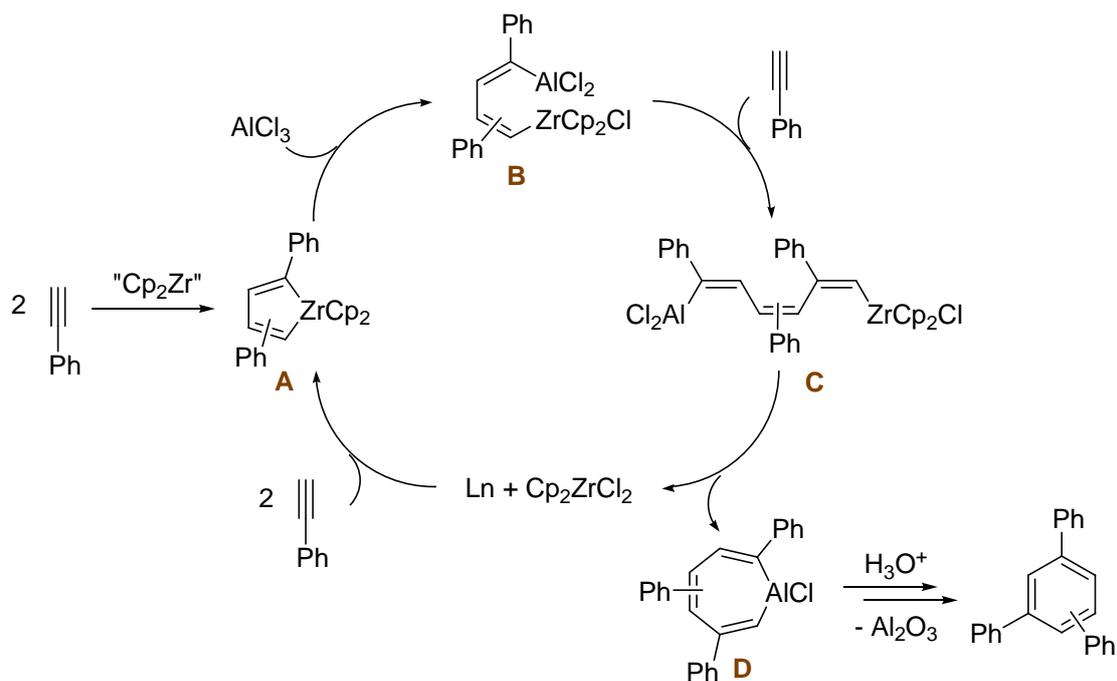
⁴⁷ Choi, K. S.; Park, M. K.; Han, B. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1257-1261.

⁴⁸ Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3627-3629.

⁴⁹ Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirasaka, K.; Hirano, M. *Chem.: Eur. J.* **2005**, *11*, 1145-1156

⁵⁰ Elakkari, E.; Floris, B.; Galloni, P.; Tagliatesta, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *5*, 889-894.

⁵¹ Hilt, G.; Hess, W.; Vogler, T.; Hengst, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5170-5181.



Équation E-60. Mécanisme postulé de cyclotrimerisation d'alkyne sous catalyse au zirconium.

Ce système catalytique a été utilisé avec d'autres substrats comme l'ényne **5** et l'éther d'imine cyclique **9a**. Ces deux réactions n'ont pas donné les produits escomptés, le substrat est en outre retrouvé intact en fin de réaction. Cette absence de catalyse peut-être expliquée par une plus grande difficulté lors de ruptures de liaison $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-Zr}$ et N-Zr par transmétallation avec AlCl_3 .

3. Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons développé un nouveau réactif, équivalent synthétique du zirconocène « Cp₂Zr » par réduction du Cp₂ZrCl₂ avec le mischmetall. L'équivalent synthétique du « Cp₂Zr » généré a montré une réactivité comparable au Cp₂Zr(but-1-ène) dans de nombreuses réactions types. En outre, le mischmetall a démontré sa forte inertie vis-à-vis de nombreux substrats, et la génération du zirconocène peut-être effectué en présence du substrat et à température ambiante. De plus, notre équivalent synthétique, grâce à ces conditions douces de génération a montré de nouvelles réactivités très intéressantes synthétiquement :

- ✓ L'utilisation d'alcynes vrais dans de nombreux couplages réducteurs.
- ✓ L'utilisation de substrats porteurs de fonction éthers allyliques et homoallyliques avec l'absence de réarrangement à température ambiante.
- ✓ La formation efficace de zirconaziridines et leurs implications dans des réactions de couplage.
- ✓ La mise au point de couplages réducteurs en version catalytique à l'aide d'AlCl₃.

4. Partie expérimentale

4.1 Matériels et méthodes

Toutes les réactions ont été effectuées sous une atmosphère d'argon selon les techniques de Schlenk. Avant toute utilisation, le THF et Et₂O sont distillés sur sodium benzophénone sous argon, Et₃N et CH₂Cl₂ sont eux distillés sur CaH₂ sous argon. Les réactifs (Aldrich) sont utilisés tel quels. Les spectres RMN ¹H et ¹³C NMR sont effectués dans le CDCl₃ sur un spectromètre Bruker AC-250. Les spectres de masse sont obtenus par un spectromètre Micromass Q-TOF micro MS. Les analyses élémentaires sont obtenues avec un analyseur élémentaire Perkin-Elmer 2400 CHN. Les spectres infrarouges ont été effectués sur un spectromètre Nicolet Avatar 320 FT-IR.

4.1.1 Cyclodimérisation d'alcynes

4.1.1.1 Procédure (a)

A une suspension de mischmetall en poudre (120 mg) dans le THF (5 mL) sont ajoutés l'alcyne (2 mmol) et le Cp₂ZrCl₂ (1 mmol). La suspension résultante est chauffée à 50°C jusqu'à ce qu'une coloration rouge foncée soit obtenue, ensuite la réaction est agitée à température ambiante pendant 4 heures. La réaction est ensuite hydrolysée à l'aide d'une

solution aqueuse d'HCl (1N, 2 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite à l'AcOEt (2x5 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole / AcOEt comme éluant.

4.1.1.2 Procédure (b)

A une suspension de mischmetall en poudre (120 mg), Cp₂ZrCl₂ (1 mmol) et le substrat (1 mmol) dans le THF (5 mL) sont ajoutés 2 cristaux d'I₂. La couleur du mélange devient rouge en quelques minutes. La réaction est laissée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. La réaction est ensuite hydrolysée à l'aide d'une solution aqueuse d'HCl (1N, 2 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite à l'AcOEt (2x5 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole / AcOEt comme éluant.

4.1.2 Couplage réducteur catalytique

A une suspension de mischmetall en poudre (120 mg), Cp₂ZrCl₂ (0.1 mmol), AlCl₃ (266 mg, 2 mmol) dans du THF (5 ml) à 0°C sont additionnés l'alcyne (1 mmol) et deux cristaux d'I₂. La suspension devient alors rapidement rouge sombre dans les minutes qui suivent. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. La réaction est ensuite hydrolysée à l'aide d'une solution aqueuse d'HCl (1N, 2 mL), La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'AcOEt (2x5 mL), les phases organique sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur colonne de SiO₂ en utilisant comme éluant un mélange d'éther de pétrole et d'AcOEt.

4.1.3 Couplage intermoléculaire d'une imine et d'un alcyne

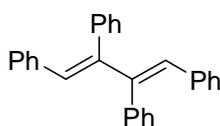
A une suspension de mischmetall en poudre (120 mg) dans du THF (5 mL) est additionné l'imine (1 mmol), Cp₂ZrCl₂ (1 mmol), et 2 cristaux d'I₂. La réaction est agitée pendant 1 heure à température ambiante. La solution de l'alcyne (1.1 mmol) dans du THF est ensuite additionnée au goutte à goutte et le mélange est laissé sous agitation pendant 8 heures à température ambiante. La réaction est ensuite hydrolysée à l'aide d'une solution aqueuse d'HCl (1N, 2 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite à l'AcOEt (2x5 mL), les phases

organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole / AcOEt comme éluant.

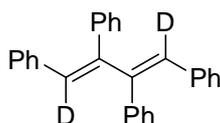
4.1.4 Couplage intramoléculaire d'imine et d'alcène et couplage intramoléculaire d'énynes

Ces réactions ont été effectuées en utilisant la procédure (b) avec les quantités suivantes: mischmetall en poudre (120 mg), le substrat (1 mmol) et le Cp₂ZrCl₂ (1 mmol).

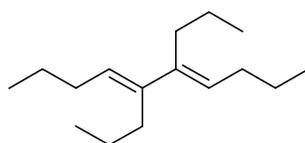
4.2 Caractéristiques spectrales



1E,3E)-buta-1,3-diène-1,2,3,4-tétrayltétrabenzène 1a⁵²



1,4-didéutéro-(1E,3E)-buta-1,3-diène-1,2,3,4-tétrayltétrabenzène 1b⁵³



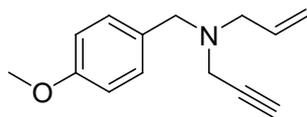
(4E,6E)-5,6-dipropyldéca-4,6-diène 1c

Obtenu en utilisant la procédure (a).

¹H RMN δ: 0.91 (m, 12 H), 1.44 (m, 8 H), 2.09 (m, 8 H), 5.35 (t, *J* = 5.3 Hz, 2 H); ¹³C RMN δ : 14.0, 23.0, 31.0, 126.4, 141.7; IR (CaF₂, film), ν : 3050, 2958, 2928, 2871, 1729, 1633, 1463, 1376, 1260; MS (IE) : *m/z* : 222 (70%), 179 (95%), 95 (100%).

⁵² Xi, Z.; Guo, R.; Mito, S.; Yan, H.; Kanno, K. -I.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1252-1257.

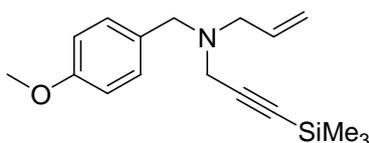
⁵³ Negishi, E.-I.; Takahashi, T. dans "Product class 11: organometallic complexes of zirconium and hafnium." *Science of Synthesis* **2003**, *2*, 681-848.



N-allyl-N-propargyl-4-méthoxybenzylamine 5

A une suspension de *N*-allyl- 4-méthoxybenzylamine (1.77 g, 10 mmol) et de carbonate de potassium (2.1 g, 15 mmol) dans le DMF (25 mL) est ajouté goutte à goutte une solution de bromure de propargyle dans le DMF (1.3 g, 11 mmol) à 0°C. Le mélange est agité pendant 4 heures à température ambiante. La réaction est ensuite hydrolysée avec de l'eau (15 mL) et extraite à l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, lavées avec de l'eau (2 x 10 mL) séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole / AcOEt (90 : 10) comme éluant pour donner le produit sous la forme d'une huile jaune (79%).

¹H RMN δ : 2.23 (t, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 3.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 5.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H), 5.86 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.5 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H); ¹³C RMN δ : 40.9, 55.1, 56.4, 56.5, 73.1, 78.5, 113.6, 117.9, 130.2, 130.4, 135.5, 158.7 ; IR (film) ν : 3295, 2834, 1612, 1512; HRMS-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₄H₁₈NO: 216.1388, trouvée: 216.1392.

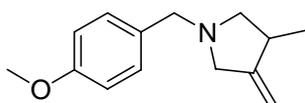


N-(4-méthoxybenzyl)-N-allyl-3-triméthylsilylprop-2-ynamine 6

A une solution de *N*-allyl-*N*-propargyl-4-méthoxybenzylamine (2.15 g, 10 mmol) dans le THF (25 mL), est ajouté une solution de butyllithium (2.5 M, dans les hexanes, 4 mL) à -78°C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 15 min puis ramené à 0°C. Le chlorotriméthylsilane (1.4 mL, 11 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte et le mélange réactionnel agité pendant 3 heures à température ambiante. La réaction est ensuite hydrolysée à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite à l'AcOEt (2 x 1 5 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur

MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le produit sous la forme d'une huile rouge (92%).

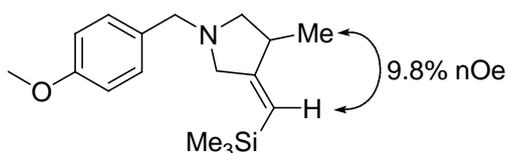
¹H RMN δ : 0.14 (s, 9 H), 2.94 (dd, *J* = 6.5, 1.1 Hz, 2 H), 3.07 (s, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 4.95 (dm, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 5.05 (dm, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 5.66 (tdd, *J* = 16.6, 10.1, 6.5 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H); ¹³C RMN δ : 0.12, 42.1, 55.2, 56.5, 90.1, 100.9, 113.6, 117.9, 130.3, 130.4, 135.5, 158.6; IR (film) ν : 2957, 2833, 1612, 1513; HRMS-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₆NOSi: 288.1784, trouvée: 288.1777.



1-(4-méthoxybenzyl)-3-méthyl-4-méthylènepyrrolidine **7a**

Obtenu en utilisant la procédure (b).

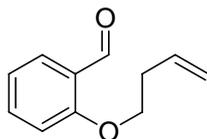
¹H RMN δ : 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 2.71 (dd, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1 H), 2.95-3.05 (m, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 3.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 3.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.81 (q, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 4.87 (q, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H); ¹³C RMN δ : 17.6, 37.4, 55.2, 59.3, 59.9, 62.1, 103.8, 113.5, 113.6, 129.9, 130.0, 153.9; IR (film) ν : 2931, 2835, 1684, 1611; HRMS-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₄H₂₀NO: 218.1545, trouvée: 218.1543.



(Z)-1-(4-méthoxybenzyl)-3-méthyl-4-[(triméthylsilyl)méthylène]pyrrolidine **7b**

Obtenu en utilisant la procédure (b).

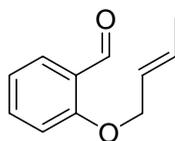
¹H RMN δ : 0.05 (s, 9 H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.94 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.90-3.01 (m, 2 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 3.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 5.22 (m, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); ¹³C RMN δ : -0.4, 17.3, 40.2, 55.2, 59.3, 60.1, 61.1, 113.5, 116.6, 129.9, 130.9, 158.6, 162.7; IR (film) ν : 2954, 2777, 1634, 1513; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₈NOSi: 290.1940, trouvée: 290.1938.



2-(but-3-énoxy)benzaldéhyde 8b⁵⁴

A une suspension de salicylaldéhyde (1.22 g, 10 mmol) et de carbonate de potassium (2 g, 15 mmol) dans l'acétone sèche, est ajouté le 4-bromobut-1-ène (1.5 g, 11 mmol). Cette suspension est portée au reflux pendant 6 heures, puis refroidie à température ambiante, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole / AcOEt (95 : 5) comme éluant pour donner le produit sous la forme d'une huile incolore (62%).

¹H RMN δ : 2.61 (q, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 4.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 5.14 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.20 (dm, *J* = 18.2 Hz, 1 H), 5.92 (ddd, *J* = 17.3, 10.0, 6.5 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.54 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H); ¹³C RMN δ : 33.5, 67.6, 112.5, 117.5, 120.6, 124.9, 128.2, 133.96, 135.9, 161.2, 189.8; IR (film) ν : 3078, 2861, 1688, 1599; HRMS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₂O₂Na: 199.0735; trouvée: 199.0741.



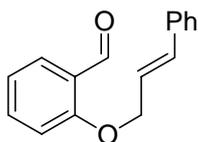
(E)-2-(but-2-ényloxy)benzaldéhyde 8c⁵⁵

Le produit est obtenu selon la même méthode que pour **8b**, sous la forme d'une huile jaune pâle (63%).

¹H RMN δ : 1.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 4.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 5.76 (td, *J* = 5.5, 1.2 Hz, 1 H), 5.87 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 1 H), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H); ¹³C RMN δ : 18.3, 69.6, 113.3, 121.0, 125.7, 128.7, 131.3, 136.2, 190.3.

⁵⁴ Garanti, L.; Sala, A.; Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2403-2406.

⁵⁵ Crich, D.; Chen, C.; Hwang, J. -T.; Yuan, H.; Papadatos, A.; Walter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 897-8951.



(E)-2-(cinnamyloxy)benzaldehyde 8d⁵⁶

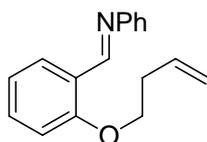
Le produit est obtenu selon la même méthode que pour **8b**, sous la forme d'une huile jaune pâle (67%).

¹H RMN δ : 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.42 (dt, J = 15.9, 5.7 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (m, 5 H), 7.54 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H); ¹³C RMN δ : 69.5, 113.3, 121.3, 123.8, 127.0, 128.6, 128.9, 129.1, 133.9, 136.5, 190.2.



N-[2-(allyloxy)benzylidène]aniline 9a⁵⁷

¹H NMR δ : 4.62 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 5.30 (ddd, J = 10.4, 2.6, 1.5 Hz, 1 H), 5.42 (ddd, J = 17.3, 2.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.07 (ddt, J = 17.3, 10.4, 5.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (m, 3 H), 7.39 (m, 3 H), 8.17 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H).



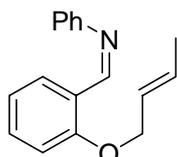
N-[2-(but-3-ényloxy)benzylidène]aniline 9b

Une solution de 2-(but-3-ényloxy)benzaldéhyde (1.76 g, 10 mmol) et d'aniline (0.93 g, 10 mmol) dans le CH₂Cl₂ (20 mL) est portée à reflux pendant 2 heures en présence de tamis moléculaire 4 Å (3 g). Le solide est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner une huile verte (79%).

⁵⁶ Boger, D. L.; Corbett, W. L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2068-2074.

⁵⁷ Black, M.; Cadogan, J. I. G.; Leardini, R.; McNab, H.; McDougald, G.; Nanni, D.; Reed, D.; Zompatori, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 11, 1825-1832.

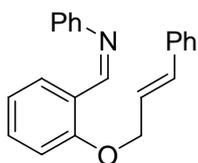
¹H RMN δ : 2.58 (tq, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 2 H), 4.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 5.15 (dm, *J* = 10.2 Hz, 2H), 5.17 (dq, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 2H), 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.22 (m, 3 H), 7.39 (m, 3 H), 8.15 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H); ¹³C RMN δ : 33.6, 67.6, 112.1, 117.3, 120.9, 121.0, 124.9, 125.6, 127.5, 129.0, 132.6, 134.2, 152.8, 156.5, 158.8; IR (film) ν : 3080, 2925, 1620, 1590, 1250, 760; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₁₈NO: 252.1388; trouvée: 252.1384.



(Z)-N-(2-((E)-but-2-ényloxy)benzylidène)benzenamine 9c

Obtenu comme pour le produit **9b** avec le (E)-2-(but-2-ényloxy)benzaldéhyde (1.76 g, 10 mmol) et l'aniline (0.93 g, 10 mmol).

¹H RMN δ : 1.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 4.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 5.76 (td, *J* = 5.5, 1.2 Hz, 1 H), 5.87 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 1 H), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H); ¹³C RMN δ : 18.3, 69.6, 113.3, 121.0, 125.7, 128.7, 131.3, 136.2, 190.3.

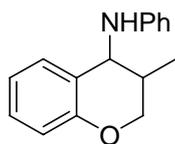


(Z)-N-(2-(cinnamyloxy)benzylidène)benzenamine 9d⁵⁸

Obtenu comme pour le produit **9b** avec le 2-(cinnamyloxy)benzaldéhyde (2.38 g, 10 mmol) et l'aniline (0.93 g, 10 mmol).

¹H RMN δ : 4.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 6.42 (td, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J* = 10.1, 8.6 Hz, 1 H), 7.35 (m, 8 H), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H); ¹³C RMN δ : 69.1, 112.4, 116.9, 121.0, 121.1, 123.9, 125.6, 126.5, 127.6, 128.0, 128.6, 129.0, 132.6, 133.2, 135.2, 153.2, 156.4, 160.4.

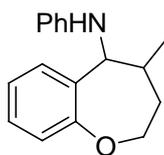
⁵⁸ Tsuge, O.; Ueno, K.; Oe, K. *Chem. Lett.* **1981**, 135-138.



3-Méthyl-4-phénylaminochroman 10a

Obtenu selon la procédure (b) et isolé sous la forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères.

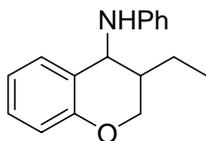
¹H RMN δ : 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H^β), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H^α), 2.22 (ddd, *J* = 11.3, 4.3, 2.6 Hz, 1 H^β), 2.42 (ddd, *J* = 7.0, 4.8, 2.8 Hz, 1 H^α), 3.73 (d 1, *J* = 8.5 Hz, 1 H^β), 3.94-4.06 (m, 1 H^α, 1 H^β), 4.14-4.27 (m, 2 H^α, 1 H^β), 4.77 (dd, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H^β), 6.63-7.20 (m, 9 H); ¹³C RMN δ : 11.4, 14.3, 30.5, 31.5, 51.2, 53.3, 67.6, 68.9, 112.4, 113.1, 116.5, 116.6, 117.3, 117.5, 120.6, 120.7, 122.2, 123.5, 128.7, 128.9, 129.3, 129.4, 130.6, 146.7, 147.6, 153.9, 154.274; IR (film) ν : 3395, 2964, 2873, 1733; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₆H₁₈NO: 240.1388; trouvée: 240.1383.



4-Méthyl-5-phénylamino-2,3,4,5-tétrahydrobenzo[b]oxépin 10b

Obtenu selon la procédure (b).

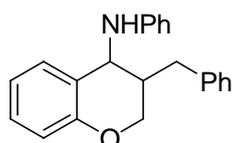
¹H RMN δ : 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.50 (dm, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 2.35 (m, 1H), 2.43 (dt, *J* = 15.0, 4.2 Hz, 1 H), 3.99 (td, *J* = 12.1, 1.9 Hz, 1 H), 4.19 (dt, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.51 (s 1, 1 H), 6.62 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2 H), 6.65 (ddd, *J* = 7.1, 2.1, 1.1 Hz, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 7.16 (m, 4 H); ¹³C RMN δ : 17.1, 31.6, 32.4, 62.2, 68.4, 113.5, 117.2, 121.9, 123.9, 128.7, 129.2, 130.1, 133.6, 147.1, 157.9; IR (film) ν : 3421, 2963, 1582, 1459, 764, 701; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₀NO: 254.1545; trouvée: 254.1540.



3-éthyl-N-phénylchroman-4-amine 10c

Obtenu selon la procédure (b) et isolé en sous la forme d'un mélange 6:1 de diastéréoisomères.

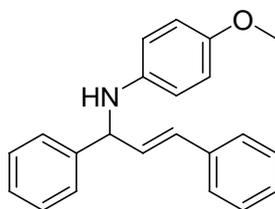
¹H RMN δ : 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.50 (s, 2 H), 2.08-1.96 (m, 1 H), 4.00 (s 1, 1 H), 4.14 (ddd, *J* = 11.3, 3.6, 1.3 Hz, 1 H), 4.25 (dd, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 2 H), 6.67 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2 H), 6.77 (ddd, *J* = 7.4, 2.0, 0.9 Hz, 1 H), 6.88 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.90 (dt, *J* = 6.9, 1.2, 1 H), 7.24 (m, 4 H) ; ¹³C RMN δ : 11.7, 21.5, 38.1, 51.9, 64.9, 112.4, 116.7 120.7, 117.4 122.1, 129.0, 129.4, 131.0, 146.6, 154.5.



3-benzyl-N-phénylchroman-4-amine **10d**

Obtenu selon la procédure (b).

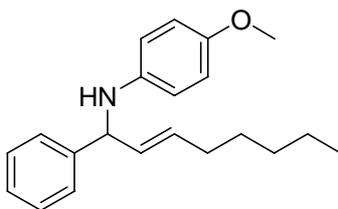
¹H RMN δ : 2.32 (ddt, *J* = 10.2, 7.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 4.17 (dd, *J* = 11.2, 2.2 Hz, 1 H), 4.25 (s 1, 1 H), 6.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 6.69 (td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.27 (m, 7 H) ; ¹³C RMN δ : 35.2, 38.3, 50.6, 64.9, 112.4, 116.9, 117.4, 121.0, 121.4, 126.4, 128.4, 129.2 129.3, 131.4, 139.4, 146.1, 154.4.



(*E*)-*N*-(1,3-diphénylallyl)-4-méthoxyaniline **11a**

Obtenu selon la procédure (b) à partir de la *N*-benzylidène-4-méthoxybenzenamine (211 mg, 1 mmol) et du phénylacétylène (123 µl, 1.1 mmol).

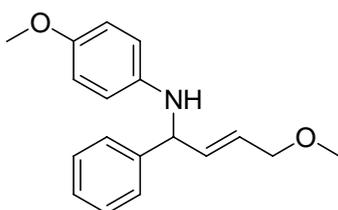
¹H RMN δ : 3.69 (s, 3 H), 3.85 (s 1, 1 H), 4.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 6.37 (dd, *J* = 15.8, 6.2 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.61 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.28 (m, 10 H) ; ¹³C RMN δ : 55.6, 61.5, 114.7, 114.8, 126.4, 127.1, 127.4, 127.6, 128.5, 130.8, 131.1, 136.6, 141.4, 142.3, 152.2 ; IR (film) ν : 3396, 3026, 2831, 1511 ; HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculée C₂₂H₂₂NO: 316.1701 ; trouvée: 316.1693.



(E)-N-(1-phényloct-2-ényl)-4-méthoxyaniline 11b

Obtenu selon la procédure (b) à partir de *N*-benzylidène-4-méthoxybenzenamine (211 mg, 1 mmol) et d'hept-1-yne (147 μ l, 1.1 mmol).

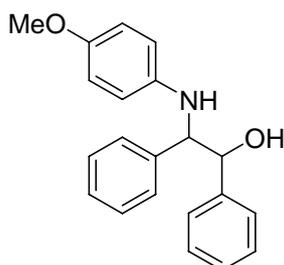
¹H RMN δ : 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.26 (m, 6 H), 2.02 (m, 2 H), 3.68 (s 1, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.79 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J = 15.3, 6.1 Hz, 1 H), 5.67 (dt, J = 15.3, 6.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (m, 5 H); ¹³C RMN δ : 14.0, 22.5, 28.8, 31.5, 32.2, 55.7, 61.3, 114.6, 114.8, 126.9, 127.0, 128.5, 131.5, 132.7, 141.6, 143.0, 152.0; IR (film) ν : 3403, 2929, 2855, 1511; HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculée pour C₂₁H₂₈NO: 310.2171; trouvée: 310.2160.



(E)-4-méthoxy-N-(4-méthoxy-1-phénylbut-2-ényl)benzénamine 11c

Obtenu selon la procédure (b) à partir de *N*-benzylidène-4-méthoxybenzenamine (211 mg, 1 mmol) et du 3-méthoxyprop-1-yne (122 μ l, 1.1 mmol).

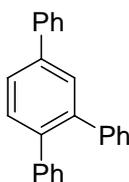
¹H RMN δ : 3.23 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.67 (s, 1 H), 3.85 (dd, J = 5.4, 0.8 Hz, 2 H), 4.79 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.69 (dt, J = 15.4, 5.4 Hz, 1 H), 5.85 (dd, J = 15.5, 5.8 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.27 (s, 5 H); ¹³C RMN δ : 56.1, 58.5, 61.2, 72.8, 115.1, 115.2, 127.5, 127.8, 128.4, 129.1, 134.8, 141.8, 142.6.



2-(4-méthoxyphénylamino)-1,2-diphényléthanol **12**⁵⁹

Obtenu selon la procédure de couplage intermoléculaire avec le benzaldéhyde (106 mg, 1 mmol) sous la forme d'un mélange *syn* / *anti* 1:4. de diastéréoisomères

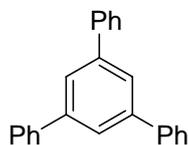
¹H RMN δ : 3.66 (s, 3 H^α), 3.82 (s, 3 H^β), 4.27 (s 1, 1H^α), 4.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H^α), 4.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H^β), 4.67 (s 1, 1H^β), 4.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H^α), 5.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H^β), 6.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.22 (s, 10 H).



1,2,4-Triphénylbenzène **13**⁶⁰

Obtenu en utilisant la procédure catalytique.

¹H RMN δ : 7.11–7.80 (m, 18 H); ¹³C RMN δ : 125.2, 126.1, 126.5, 126.6, 127.1, 127.3, 127.4, 127.5, 127.8, 127.9, 128.8 (2 C), 129.4, 129.8 (2 C) 131.1, 139.5, 140.3, 140.5, 140.9, 141.0, 141.1, 141.5, 142.3.



1,3,5-Triphénylbenzène **14**⁶¹

Obtenu en utilisant la procédure catalytique.

¹H RMN δ : 7.30-7.75 (m, 15 H), 7.80 (s, 3 H); ¹³C RMN δ : 125.5, 127.4, 127.5, 128.9, 141.2, 142.4.

⁵⁹ (a) Kureshy, R. I.; Singh, S.; Khan, N. –U. H.; Abdi, S. H. R.; Suresh, E.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5, 1303-1309; (b) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Massaccesi, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2173-2176.

⁶⁰ Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirasaka, K.; Hirano, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, 4, 1145-1156.

⁶¹ Periasamy, M.; Jayakumar, K. N.; Bharathi, P. *J. Org. Chem.* **2005**, 14, 5420-5425.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

Table des illustrations

Table des figures

Figure E-1. Les deux formes du zirconocène ou "Cp ₂ Zr"	245
Figure E-2. Association hypothétique du zirconocène produit par réduction à l'aide de mischmetall.	261
Figure E-3. Exemples de complexes de zirconium(II) stabilisés par PMe ₃	261

Table des Tableaux

Tableau E-1. Essais de stabilisation de l'équivalent de « Cp ₂ Zr ».	262
--	-----

Table des équations

Équation E-1. Exemples d'application en synthèse du "Cp ₂ Zr"	245
Équation E-2. Première réduction du dichlorure de zirconocène.....	246
Équation E-3. Préparation du Cp ₂ Zr(but-1-ène) selon le protocole Negishi-Takahashi.....	246
Équation E-4. Méthodes de réduction alternatives du dichlorure de zirconocène.	247
Équation E-5. Stratégies d'utilisation du zirconocène en synthèse.	247
Équation E-6. Préparation de complexes Cp ₂ Zr-alcène, Cp ₂ Zr-alcynes.....	248
Équation E-7. Préparation de complexe benzyne-ZrCp ₂ et alcyne-ZrCp ₂	248
Équation E-8. Réactions d'expansion de cycle.....	248
Équation E-9. Synthèse stéréospécifique de cyclopentanone à partir de diènes.....	249
Équation E-10. Carbonylation de zirconacyclopent-2-ène.	249
Équation E-11. Carbonylation de zirconacyclopentane.	249
Équation E-12. Carbonylation de zirconacyclopentadiène.	250
Équation E-13. Formation d'azazirconacyclopropanes par insertion d'isonitrile.	250
Équation E-14. Insertion d'alcène dans les azazirconacyclopropanes.....	250
Équation E-15. Synthèse d'allylzirconocène par transmétallation et par hydrozirconation... ..	250
Équation E-16. Synthèse d'allylzirconocènes à partir d'éthers allyliques.	251
Équation E-17. Allylation d'aldéhydes.....	251
Équation E-18. Contraction de vinyl sucres.....	251
Équation E-19. Synthèse de diényles zirconocènes.	252
Équation E-20. Allylzirconation d'alcynes.....	252

Équation E-21. Synthèse d'allènes zirconocènes.....	252
Équation E-22. Réactions d'allylation de carbonyles sous catalyse au SmI ₂	254
Équation E-23. Mécanismes catalytiques proposés.	255
Équation E-24. Couplage pinacolique catalysé par le SmI ₂	256
Équation E-25. Addition de type Reformatsky catalysée par SmI ₂	256
Équation E-26. Effet activateur des dérivés iodés lors de la réaction type Reformatsky catalysée au SmI ₂	257
Équation E-27. Préparation de trichlorure de lanthanide anhydre.	257
Équation E-28. Réduction de type Luche–Fukuzawa et réaction aldol Mukaiyama utilisant un trihalogénure de mischmetall.	258
Équation E-29. Réaction de cyclodimérisation d'alcyne <i>via</i> formation d'un zirconacyclopentadiène.	258
Équation E-30. Synthèse de zirconacyclopentadiène.....	259
Équation E-31. Synthèse de zirconacyclopentadiène asymétrique <i>via</i> le Cp ₂ Zr-(éthylène)..	259
Équation E-32. Équation théorique de réduction du Cp ₂ ZrCl ₂ par le mischmetall.	259
Équation E-33. Synthèse de tétraphényl-butadiène par réduction du Cp ₂ ZrCl ₂	260
Équation E-34. Conditions optimisées de réduction du Cp ₂ ZrCl ₂	261
Équation E-35. Cyclodimérisation d'alcyne disubstitués en série alkyle.	262
Équation E-36. Cyclodimérisation d'alcyne vrais par le zirconium.	263
Équation E-37. Synthèse des ényne 5 et 6.	264
Équation E-38. Bicyclisation d'ényne par le système Cp ₂ ZrCl ₂ /mischmetall.	264
Équation E-39. Limitations des réactions de bicyclisation d'ényne par le « Cp ₂ Zr ».	265
Équation E-40. Bicyclisation intramoléculaire d'une hydrazone et d'un alcène par le Zr.	265
Équation E-41. Bicyclisation intramoléculaire d'une imine et d'un alcène par le Zr.	266
Équation E-42. Synthèse des imines à éthers allylique et homoallylique.	266
Équation E-43. Réarrangement allylique et homoallyl-cyclopropylcarbinyl.	266
Équation E-44. Synthèse de cyclopropanes trisubstitués et couplage de celui-ci avec un électrophile.	267
Équation E-45. Premiers essais de bicyclisation d'imine et d'éther allylique et homoallylique.	267
Équation E-46. Bicyclisation d'imine et d'éther allylique et homoallylique.	268
Équation E-47. Synthèse des imines à éthers allylique substitués.	268
Équation E-48. Bicyclisation d'imine et d'éther allylique substitués.	268

Équation E-49. Origine de la sélectivité de la cyclisation d'une imine et d'un éther allylique substitué.....	269
Équation E-50. Bicyclisation d'1,6-diène par le Cp ₂ ZrBu ₂	269
Équation E-51. Synthèse d'azazirconacyclopentène selon le protocole Eker-Buchwald.....	270
Équation E-52. Couplage intermoléculaire énantiosélectif de Buchwald.....	271
Équation E-53. Couplage intermoléculaire d'imine et d'alcyne.	271
Équation E-54. Couplage intermoléculaire d'imine et d'alcyne fonctionnalisés.....	271
Équation E-55. Echange de ligand, zirconaziridine vs zirconaépoxyde.	272
Équation E-56. Couplage réducteur d'une imine et d'un aldéhyde.....	272
Équation E-57. Cycle catalytique envisagé.....	273
Équation E-58. Screening des métaux halogénés.....	273
Équation E-59. Synthèse de benzènes trisubstitués sous catalyse au zirconium.	274
Équation E-60. Mécanisme postulé de cyclotrimérisation d'alcyne sous catalyse au zirconium.	275

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

Références bibliographiques

- 1) Watt, G. W.; Baye, L. J.; Drummond, F. O. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1138-1140.
- 2) Watt, G. W.; Drummond, F. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5926; **1970**, 92, 826.
- 4) Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.
- 5) Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623.
- 6) Sikora, D. J.; Moriarty, K. J.; Rausch, M. D. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 248.
- 7) Fryzuk, M. D.; Hadad, T. S.; Berg, D. J. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 99, 137.
- 8) Swanson, D. R.; Negishi, E. *Organometallics* **1991**, 10, 825.
- 9) Ohft, A.; Pulst, S.; Lefeber, C.; Paulecke, N.; Arnd, P.; Burkalov, V. V.; Rosenthal, U. *Synlett* **1996**, 111.
- 10) Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3659.
- 11) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2544.
- 12) Negishi, E. *Chemica Scripta* **1989**, 29, 457.
- 13) Takahashi, T.; Huo, S.; Hara, R.; Noguchi, Y.; Nakajima, K.; Sun, W. –H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1094.
- 14) (a) Davis, J. M.; Whitby, R. J. *Tetrahedron* **1992**, 33, 5655; (b) Davis, J. M.; Whitby, R. J.; Jaxa-Chamiec, A. *Synlett* **1994**, 110.
- 15) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2895.
- 16) (a) Ito, H.; Motori, T.; Hanzawa, Y. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8835; (b) Redlich, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1345.
- 17) Bertus, P.; Cherouvrier, F.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1677.
- 18) Hara, T.; Ura, Y.; Huo, S.; Kasai, K.; Susuki, N.; Takahashi, T. *Inorganica Chimica Acta* **2000**, 741.
- 19) Takahashi, T.; Hara, T.; Huo, S.; Ura, Y.; Leese, M. P.; Susuki, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8723.
- 20) Lannou, M.-I.; Hé lion, F.; Namy, J.-L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10551-10565.
- 21) Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hé lion, F.; Lannou, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989–2995.
- 22) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* 1977, 1, 5–7.
- 23) (a) Corey, E. J.; Zheng, G. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2045–2048; (b) Nomura, R.; Matsumo, T.; Endo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11666–11667.
- 24) Souppe, J.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3497–3500.

- 25) Lannou, M. I.; Hé lion, F.; Namy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8007–8010.
- 26) Namy, J. L.; Souppe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765–766.
- 27) Lebrun, A.; Rantze, E.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **1995**, *19*, 699–705.
- 28) Fukuzawa, S.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1702–1706.
- 29) (a) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Harring, L. S.; Thorel, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036–8044. (b) Molander, G. A.; Brown, G. A.; Storch de Garcia, I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3453–3463.
- 30) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904–3912.
- 31) Deacon, G. B.; Feng, T.; Nickel, S.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1328–1329.
- 32) Fukuzawa, S. I.; Fujinami, T.; Yamaguchi, S.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1929–1932.
- 33) (a) Van de Weghe, P.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3881–3884. (b) Giuseppone, N.; Van de Weghe, P.; M.; Collin, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13129–13148.
- 34) Denhez, C.; Medegan, S.; Helion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2945–2947.
- 36) Alt, H. G.; Engelhardt, H. E.; Rausch, M. D.; Kool, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3717.
- 37) (a) *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; (b) New Aspects of Zirconium Containing Organic Compounds. In *Topics in Organometallic Chemistry*; Marek, I., Ed.; Springer: Berlin, **2005**; Vol. 10; (c) Metallocenes in Regio- and Stereoselective Synthesis. dans *Topics in Organometallic Chemistry*; Takahashi, T., Ed.; Springer: Berlin, **2005**; Vol. 8; (d) Negishi, E.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 755–769. (e) Negishi, E. Zirconium-Promoted Bicyclization of Enynes. dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 5, pp 1163–1184.
- 38) (a) Negishi, E.; Swanson, D. R.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 917; (b) Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623; (c) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W.A.; Taber, D. F.; Fagan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7128; (d) Lund, E. C.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4487; (e) Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1222; (f)

- Wender, P. A.; McDonald, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3691; (g) Wender, P. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4956; (h) Agnel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7424; (i) Agnel, G.; Owczarkzyk, Z.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1543; (j) Pagenkopf, B. L.; Lund, E. C.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4421; (k) Negishi, E.; Ma, S.; Sugihara, T.; Noda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1922.
- 39) Jensen, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4495.
- 40) Makabe, M.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6238-6243.
- 41) Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4827-4829; (b) Vasse, J. L.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6449-6451.
- 42) Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5108.
- 43) Makabe, M.; Sato, Y.; Mori, M. *Synthesis* **2004**, 1369-1374.
- 44) (a) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Wannamaker, M. W.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4486-4494; (b) Harris, M. C. J.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2431-2434.
- 45) Grossman, R. B.; Davis, W. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321-2322.
- 46) Zhao, C.; Li, P.; Cao, X.; Xi, Z. *Chem.: Eur. J.* **2002**, *8*, 4292; Zhao, C.; Li, P.; Cao, X.; Xi, Z. *Chem.: Eur. J.* **2002**, *8*, 4573.
- 47) Choi, K. S.; Park, M. K.; Han, B. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1257-1261.
- 48) Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3627-3629.
- 49) Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirasaka, K.; Hirano, M. *Chem.: Eur. J.* **2005**, *11*, 1145-1156
- 50) Elakkari, E.; Floris, B.; Galloni, P.; Tagliatesta, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *5*, 889-894.
- 51) Hilt, G.; Hess, W.; Vogler, T.; Hengst, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5170-5181.
- 52) Xi, Z.; Guo, R.; Mito, S.; Yan, H.; Kanno, K. -I.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1252-1257.
- 53) Negishi, E.-I.; Takahashi, T. dans "Product class 11: organometallic complexes of zirconium and hafnium." *Science of Synthesis* **2003**, *2*, 681-848.
- 54) Garanti, L.; Sala, A.; Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2403-2406.

- 55) Crich, D.; Chen, C.; Hwang, J. -T.; Yuan, H.; Papadatos, A.; Walter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 897-8951.
- 56) Boger, D. L.; Corbett, W. L.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2068-2074.
- 57) Black, M.; Cadogan, J. I. G.; Leardini, R.; McNab, H.; McDougald, G.; Nanni, D.; Reed, D.; Zompatori, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, *11*, 1825-1832.
- 58) Tsuge, O.; Ueno, K.; Oe, K. *Chem. Lett.* **1981**, 135-138.
- 59) (a) Kureshy, R. I.; Singh, S.; Khan, N. -U. H.; Abdi, S. H. R.; Suresh, E.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *5*, 1303-1309; (b) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Massaccesi, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2173-2176.
- 60) Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirasaka, K.; Hirano, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *4*, 1145-1156.
- 61) Periasamy, M.; Jayakumar, K. N.; Bharathi, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *14*, 5420-5425.

Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

Table des matières

E. Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »	245
1. Partie théorique	245
1.1 Génération du « Cp ₂ Zr », historique	245
1.2 Utilisations du Cp ₂ Zr en synthèse	247
1.2.1 Transformation de zirconacycles en carbocycles	248
1.2.2 Synthèse d'allylzirconocènes	250
1.3 Le mischmetall	253
1.3.1 Composition du Mischmetall	253
1.3.2 Chimie du Mischmetall	254
1.3.2.1 Utilisation du mischmetall en temps que réducteur	254
1.3.2.1.1 Alkylation de cétones et d'aldéhydes catalysée au SmI ₂	254
1.3.2.1.2 Couplage pinacolique catalysé par le SmI ₂	255
1.3.2.2 Utilisation du mischmetall en tant que précurseur d'acide de Lewis	257
2. Partie pratique	258
2.1 Mise au point du système de réduction du Cp ₂ ZrCl ₂	258
2.1.1 Etudes préliminaires	258
2.1.2 Exploration de la réactivité du « Cp ₂ Zr » obtenu	261
2.1.2.1 Etude de stabilité	261
2.1.2.2 Etude de substrat	262
2.1.3 Couplage intramoléculaire d'énynes	263
2.1.4 Couplage d'imines et de partenaires insaturés	265
2.1.4.1 Cyclisation intramoléculaire d'imine et d'éther allylique et homoallylique	266
2.1.4.2 Couplage intermoléculaire d'imines et d'alcyne	269
2.1.5 Cyclodimérisation et cyclotrimérisation d'alcyne sous catalyse au Zr.	272
3. Conclusion	276
4. Partie expérimentale	276
4.1 Matériels et méthodes	276
4.1.1 Cyclodimérisation d'alcyne	276
4.1.1.1 Procédure (a)	276

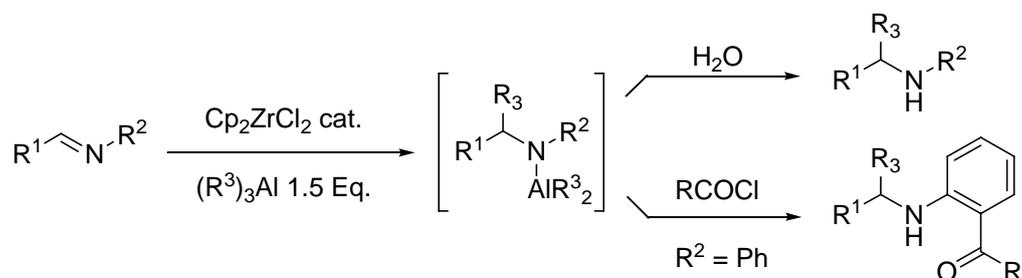
Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du « Cp₂Zr »

4.1.1.2	Procédure (b)	277
4.1.2	Couplage réducteur catalytique	277
4.1.3	Couplage intermoléculaire d'une imine et d'un alcyne	277
4.1.4	Couplage intramoléculaire d'imine et d'alcène et couplage intramoléculaire d'énynes	278
4.2	Caractéristiques spectrales	278

CONCLUSION GÉNÉRALE

F. Conclusion générale

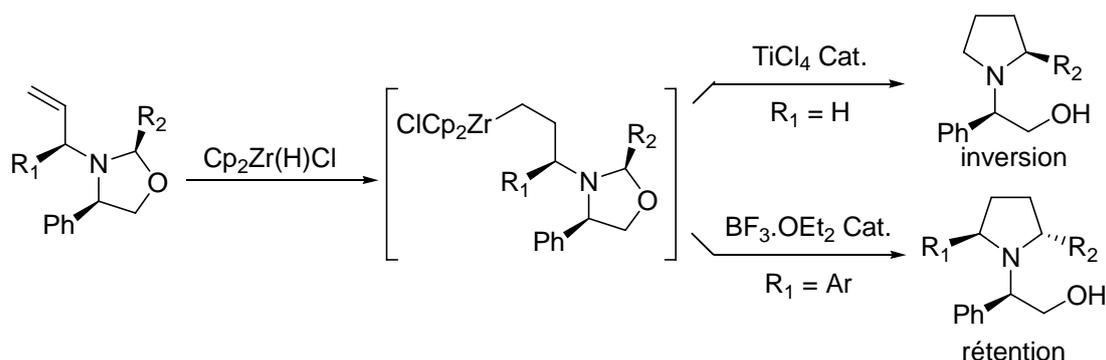
Nous avons grâce au large panel d'outils synthétiques que propose la chimie du zirconium développé de nouvelles méthodes de synthèse de composés azotés potentiellement importants.



1. Carboaluminé des aldimines sous catalyse au zirconium

La réaction de carboaluminé des aldimines est une nouvelle réaction impliquant les alanes et une quantité catalytique de dichlorure de zirconocène. Cette réaction très efficace, permet l'addition d'unité éthyle mais aussi *n*-butyle sur la fonction azométhine. La gamme de substrats est très étendue avec cependant de meilleurs résultats dans le cas des aldimines dérivées d'aldéhydes aromatiques.

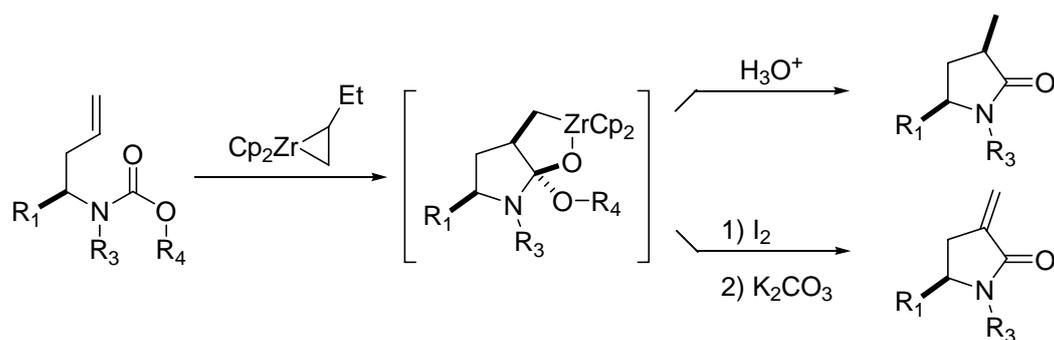
De plus, cette réaction s'est montrée très chimiosélective au contraire de nombreux autres réactifs organométalliques et procède de façon hautement diastéréosélective lors de l'utilisation d'imine dérivée du (*R*)-phénylglycinol. Le mécanisme de cette réaction implique un complexe bimétallique cyclique à pont chlore conduisant à un azazirconacycle intermédiaire par insertion de l'imine. Lequel subit une transmétallation par un équivalent d'alane ce nouveau complexe bimétallique subit une étape de β -H fragmentation qui enlève le métal porté en bout de chaîne. Une procédure d'alkylation de type « one-pot » avec génération préalable de l'imine *in situ* a été mise au point donnant des résultats similaires à ceux obtenus à partir de substrat pur. Une extension importante de cette méthodologie dans le cas d'imines dérivées de l'aniline à été mise en œuvre par traitement du milieu réactionnel avec un halogénure d'acide conduisant régiosélectivement au produit d'orthoacylation.



2. Synthèse de Pyrrolidine selon une séquence d'hydrozirconation/cyclisation

Ensuite, nous avons développé une nouvelle méthode stéréosélective d'accès aux pyrrolidines 2- et 2,5- disubstituées. Celle-ci implique une séquence d'hydrozirconation de *N*-allyloxazolidine puis une étape de cyclisation catalysée par un acide de Lewis. Cette méthodologie efficace et hautement stéréosélective permet d'obtenir à partir de substrats d'accès aisé des 2-pyrrolidines optiquement pures. L'étape de cyclisation, dans ce cas lors de l'utilisation de TiCl_4 comme acide de Lewis, procède avec inversion de configuration selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$.

Cette réaction a été étendue à la synthèse de pyrrolidines 2,5-disubstituées *trans* par adjonction d'un substituant sur la chaîne allylique. Dans ce cas, l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis permet d'obtenir une cyclisation efficace avec rétention de configuration.

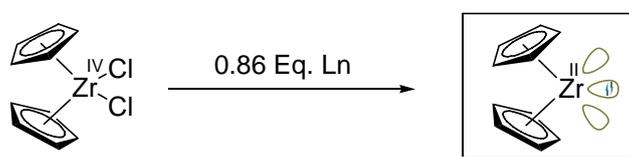


3. Synthèse de γ -lactames par carbozirconation

Par ailleurs, nous avons développé une méthodologie diastéréosélective d'accès à des γ -lactames polysubstitués à partir de *N*-homoallyl-carbamates. Cette réaction implique le réactif de Negishi qui effectue dans un premier temps une réaction d'échange de ligand avec le substrat puis une expansion de cycle par carbozirconation intramoléculaire donnant après hydrolyse des γ -lactames di- ou trisubstitués.

Il a été démontré que l'utilisation de carbamates ouverts permettait l'obtention de γ -lactames 3,5-disubstitués *cis* avec de hautes diastéréosélectivités et que cette méthode de synthèse pouvait être effectuée en série énantio pure.

L'accès aux γ -lactames polysubstitués optiquement actifs est possible par simple adjonction d'un deuxième centre sur la chaîne homoallylique. Dans ce cas, l'utilisation de *N*-homoallyloxazolidinones a montré une très grande efficacité et terme de stéréosélectivité. Cette méthodologie fut étendue à la synthèse des 3-méthylène pyrrolidinones, composés potentiellement cytotoxiques, selon une séquence iodolyse-déhydroiodation de l'adduit réactionnel.



4. Nouvelle méthode de génération d'un équivalent du "Cp₂Zr"

Enfin, nous avons développé un nouvel équivalent synthétique du « Cp₂Zr » par réduction du dichlorure de zirconocène en utilisant un alliage de lanthanides, le mischmetall.

Ce nouveau réactif a montré des similitudes avec le réactif de Negishi en terme de réactivité, Un grand nombre de couplages réducteurs impliquant des substrats variés comme des alcynes et des énynes ont été effectués grâce à ce réactif. Ce réactif généré dans des conditions douces permet d'impliquer dans des réactions de couplages réducteurs des alcynes vrais, ce fait constitue une première dans la chimie du zirconium(II). Par ailleurs, il a été démontré l'utilisation possible d'éthers de type allylique et homoallylique dans des réactions de couplage et ceci sans l'apparition de réarrangements allylique et homoallylique fréquemment observés avec le réactif de Negishi. De plus, une méthode de synthèse d'amine allylique hautement régiosélective a été mise au point, celle-ci implique un couplage direct intermoléculaire entre une imine et un alcyne vrai.

Enfin, une procédure catalytique utilisant le AlCl₃ a été mise au point, avec génération et régénération *in situ* du « Cp₂Zr » par le mischmetall. Cette cyclotrimérisation d'alcynes vrais constitue une autre première dans la chimie des zirconocènes.

G. Publications personnelles

Articles

- ✓ Addition of Trialkylalanes to Imines under Zirconium Catalysis.
Synthesis **2005**, 12, 2075-2079.
- ✓ Stereoselective Synthesis of Pyrrolidines from *N*-Allyl-Oxazolidines via Hydrozirconation-Cyclisation.
Org. Lett. **2005**, 7, 22, 4887-4889.
- ✓ Reduction of Cp_2ZrCl_2 with mischmetall: a new method for generating an efficient “ Cp_2Zr ” equivalent.
Org Lett. **2006**, 8, 2945-2947.

Communications orales

- ✓ Développement des Réactions d'Alkylation d'Imines sous Catalyse au Zirconium.
Journée de communications SFC Champagne Ardenne (Reims), Février 2005.
- ✓ Synthèse de γ -lactames par Carbozirconation de *N*-homoallyloxazolidinones.
Journée de communications SFC Champagne Ardenne (Reims), Février 2006.
- ✓ Stereoselective Synthesis of Polysubstituted γ -Lactams via Zirconium-Mediated Cyclisation of *N*-Homoallyl-Oxazolidinones.
Journée de communication échange Reims / Groningen, Juin 2006.

Communications par affiches

- ✓ Addition of Alkylalanes to Imines under Zirconium Catalysis.
Congrès SFC Grand Est IV (Mulhouse), Mars 2004.
- ✓ Zirconium-Catalyzed Domino reaction Of Anilines Derived Aldimines.
Congrès Eurochem 2005 (Nancy), Aout 2005.

RÉSUMÉ :

Ce mémoire concerne le développement de nouvelles méthodes d'activation de complexes zirconocènes reposant sur une coopération bimétallique. Cette démarche a été appliquée à la synthèse de composés azotés.

La première partie de ce travail est consacrée au développement d'une réaction hautement chimiosélective de carboalumination d'aldimines sous catalyse au zirconium. Cette réaction met en jeu des alanes en tant que source de groupements alkyls et procède *via* l'établissement d'un complexe bimétallique. Dans le cas des imines dérivées de l'aniline une réaction d'acylation régiosélective en position ortho, également catalysée par le zirconium, peut être mise en œuvre.

Dans la deuxième partie, nous avons développé une synthèse diastéréosélective de pyrrolidines substituées en position 2- et 2,5-. Celles-ci sont obtenues à partir de *N*-allyloxazolidines optiquement pures selon une séquence d'hydrozirconation / cyclisation activée par un acide de Lewis.

Au cours du troisième chapitre, nous avons développé une méthode de préparation stéréosélective de γ -lactames *via* une réaction de couplage intramoléculaire de carbamates homoallyliques impliquant la chimie du zirconium(II).

Enfin, la dernière partie de cette thèse a été consacrée au développement d'un nouveau réactif, équivalent synthétique du zirconocène(II). Celui-ci est obtenu par réduction du dichlorure de zirconocène par un alliage de lanthanides, le mischmetall. Ce nouveau réactif a montré un fort potentiel synthétique dans de nombreux couplages et a notamment permis d'utiliser, pour la première fois, des alcynes vrais et de réaliser la première trimérisation d'alcynes catalysée par le zirconium.

TITLE :

New methods for the generation and the activation of zirconocene complexes: synthesis of nitrogen-containing compounds

SUMMARY :

This memory deals with the development of new methods for activation of zirconocene complexes through a bimetallic co-operation. New syntheses of nitrogen-containing compounds have been developed on this basis.

The first part of this work is devoted to the highly chemoselective carboalumination of aldimines under zirconium catalysis. This reaction involves alanes as alkyl promoters and proceeds through metallacycles involving a bimetallic polarisation. In the case of imines derived from aniline, a zirconium-catalyzed regioselective acylation at the ortho position can be carried out.

In the second part, we developed a new diastereoselective synthesis of 2- and 2,5-substituted pyrrolidines starting from optically pure *N*-allyloxazolidines, according to a hydrozirconation/ Lewis acid-catalyzed cyclization sequence.

The third chapter presents a stereoselective synthesis of γ -lactams from *N*-homoallyl-carbamates, by using a zirconium (II)-mediated intramolecular coupling reaction.

Finally, the last part of this thesis was devoted to the development of a new reagent, synthetic equivalent of zirconocene(II). This reagent is obtained by reduction of dichlorozirconocene with a lanthanide alloy, the mischmetall. This new reagent possesses an important synthetic potential in many couplings. In particular, the first coupling involving 1-alkynes and the first zirconium catalyzed trimerisation of alkynes have been carried out.

MOTS-CLÉS :

Zirconium, Catalyse, Pyrrolidines, γ -lactames, Alkylation, Alanes, Imines, Acides de Lewis, Aminal, Complexes bimétalliques, Lanthanides, Synthèse asymétrique.