

Nouveaux ligands multidentés pour la catalyse homogène. Application à la réaction de couplage aryle-aryle de type Suzuki-Myaura

Bertrand Puget

▶ **To cite this version:**

Bertrand Puget. Nouveaux ligands multidentés pour la catalyse homogène. Application à la réaction de couplage aryle-aryle de type Suzuki-Myaura. Chimie organique. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2008. Français. NNT : 2008CLF21581 . tel-00727516

HAL Id: tel-00727516

https://theses.hal.science/tel-00727516

Submitted on 3 Sep 2012

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

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

Numéro d'ordre : D.U. 1581

UNIVERSITE BLAISE PASCAL
U.F.R. de Recherche Scientifique et Technique

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES
N : 589

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE

(Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE)

Par : ***Bertrand Puget***

Ingénieur de l'Ecole Nationale Supérieure de Clermont-Ferrand
Diplômé du Master Recherche de l'Université Blaise Pascal

Nouveaux ligands multidentés pour la catalyse homogène. Application à la réaction de couplage aryle-aryle de type Suzuki-Miyaura

Soutenue publiquement le 24 Novembre 2008, devant la Commission d'Examen

Président		
Claude TAILLEFUMIER	*Professeur*	Université Blaise Pascal
Rapporteurs		
Jérome LACOUR	Professeur	Université de Genève
Jean-Marc CAMPAGNE	Professeur	ENS de Chimie de Montpellier
Examinateurs		
Alain DLUBALA	*Expert Recherche Procédé*	Sanofi-Aventis™ Aramon
Damien PRIM	*Professeur*	Institut Lavoisier UVSQ
Jean-Philippe ROBLIN	*Maître de Conférence*	ENS de Chimie de Clermont-Ferrand
Yves TROIN	*Professeur*	ENS de Chimie de Clermont-Ferrand

Préambule

Nous précisons quelques éléments utiles pour la lecture de ce rapport de thèse, concernant la numérotation, les références et les abréviations utilisées :

- Les structures utiles à la compréhension de nos propos, seront numérotées en *chiffre arabe italique* concernant la partie bibliographique et en **chiffre arabe gras** concernant les autres parties. La numérotation reprendra à 1 après la partie bibliographique.

- Pour faciliter la lecture, les références bibliographiques citées seront explicitées en bas de page. Par ailleurs les références mentionnées plusieurs fois dans ce mémoire auront le même numéro.

- Un glossaire répertorie les abréviations les plus fréquentes concernant les produits cités au cours de l'étude

Abréviations et Acronymes

AD-mix	Asymmetric Dihydroxylation mixture	PCC	chlorochromate de pyridinium
Ar	Aromatique	Pf	Point de Fusion
AcOEt	Acétate d'éthyle	PHOX	Phosphine-oxazoline
Boc	*tert*-butoxycarbonyle	Pht	Phthalimide
BOX	Bis-oxazoline	Piv	Pivaloyl
Bn	Benzyle	ppm	Parties Par Million
Cbz	Carbamate de benzyle	PPTS	*Para*-toluène sulfonate de pyridinium
CCM	Chromatographie sur Couche Mince	*p*-TSOH	Acide *para*-toluènesulfonique
CDI	Carbonyldiimiodazole	PyBOX	Pyridine 2,6-bis-oxazoline
DEAD	Diéthyl Azadicarboxylate	pyr	Pyridine
DiBAl-H	Hydrure de Diisobutylaluminium	Rf	Rapport frontal
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
DMF	Diméthylformamide	SMHR	Spectroscopie de Masse Haute Résolution
DMSO	diméthylsulfoxide	TA	Température Ambiante
dppb	Diphénylphosphinobutane	TBAB	Bromure de Tétrabutylammonium
dppe	Diphénylphosphinoéthane	TBAH	Hydroxyde de Tétrabutylammonium
dppf	Diphénylphosphinoferrocène	TBDMSCl	Chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle
dppp	Diphénylphosphinopropane	TEA	triéthylamine
e.d.	Excès diastéréoisomérique	TFA	Acide trifluoroacétique
e.e.	Excès énantiomérique	THF	Tétrahydrofurane
IR	InfraRouge	TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyl éthylène diamine
L-DOPA	L-(3,4-dihydroxyphénylalanine)	Triton B®	Hydroxyde de benzyltriméthyl ammonium
$LiAlH_4$	Hydrure de Lithium et d'Aluminium	VALAP	Valine aminophosphine
$MgSO_4$	Sulfate de Magnésium	Δ	reflux

SOMMAIRE

Sommaire 7

Introduction 15

1. Présentation 17

1.1 L'émergence de la catalyse homogène et des complexes organométalliques 17

1.2 Développer de nouveaux catalyseurs : une étape essentielle 18

2. Le Fondement du Sujet. 21

3. Objectifs 23

Chapitre 1 Partie Bibliographique 27

1. Apparition et Evolution de la Catalyse Homogène 29

1.1 Les premiers ligands phosphorés 29

1.2 Les ligands azotés et phosphorés 32

1.3 Les ligands azotés de type N,N 34

2. Les Ligands Azotés Vicinaux 37

2.1 Les différents types de ligands 1,2-diazotés. 37

2.1.1 Molécules de types 1,2-diamines 37

2.1.2 Les autres ligands de structure symétrique vicinale 39

2.1.3 Les ligands de structure vicinale disymétrique 40

2.2 Utilisation des ligands azotés vicinaux en catalyse 41

2.2.1 Les composés vicinaux pour le dédoublement et la synthèse diastéréosélective. 41

2.2.2 Les composés vicinaux comme ligands pour la synthèse asymétrique 43

2.2.3 Les composés vicinaux comme ligands pour les réactions de couplage. 44

3. Les Réactions de Couplage 45

3.1 Mécanisme général des réactions catalysées au palladium 47

3.1.1 Formation de l'espèce catalytique Pd(0)-L_2 48

3.1.2 Formation de l'espèce organopalladiée : addition oxydante 48

3.1.3 Transformation de l'espèce organopalladiée : transmétallation 48

3.1.4 Régénération de l'espèce organopalladiée : élimination réductrice 49

3.2 La Réaction de Suzuki-Miyaura 49

4. Synthèse des Pipéridines 2-substituées et 2,6-disubstituées 52

4.1 Utilisation de dérivés du « pool » chiral 53

4.2 Synthèse à partir d'oxazolopipéridines 54

4.2.1 Méthode C,N(R,S). 54

4.2.2 Ouverture de lactames bicycliques 55

4.3 Utilisation de sels de pyridinium chiraux. 56

4.4 Par cyclisation intermoléculaire 57

4.4.1 Synthèse de ligands symétriques 57

4.4.2 Réaction d'hétéro-Diels-Alder 58
4.5 Par cyclisation intramoléculaire 60
4.5.1 Par métathèse 60
4.5.2 Par substitution nucléophile 61
4.5.3 Par addition nucléophile (type Michael) 61
4.5.4 Autres voies de synthèses asymétriques 62
4.6 Conclusions et intérêt des méthodes du laboratoire. 64

5. Stratégies de Synthèse 65
5.1 La réaction de Mannich intramoléculaire. 65
5.2 La réaction de Michael intramoléculaire. 67
5.3 Objectifs 69

Chapitre 2 Synthèse de Ligands Bidentés 73

1. Stratégies de Synthèse 75

2. Synthèse des β-aminocétals 77
2.1 La préparation des cétones α,β-insaturées 77
2.2 La préparation des β-aminocétals 79
2.3 La préparation des ligands 81
2.3.1 Les ligands pyridinyle-alkyle-dioxane. 81
2.3.2 Les ligands hétéroaromatique-isopropyle-dioxane. 85
2.3.3 Les ligands de type pyridine-isopropyle. 88

Chapitre 3 Résultats en Catalyse Homogène 95

1. Formation des Complexes de Métaux de Transition 97
1.1 Les complexes de Cuivre (I) et leur application. 97
1.2 Les complexes de palladium et leurs applications. 99
1.2.1 Influence des substituants en 2,6 de la pipéridine sur le rendement de la complexation 100
1.2.2 Caractérisation de la formation des complexes 101

2. Applications Catalytiques 106
2.1 Réaction de Sonogashira. 106
2.2 Réaction de Suzuki-Miyaura 108

3. Le Criblage des Ligands 110
3.1 Optimisation des conditions réactionnelles. 110
3.1.1 Choix de la base 111
3.1.2 Le choix du solvant 111
3.1.3 Choix de la température 112
3.2 Criblage des ligands 112
3.2.1 Etude de l'influence du substituant en position 2. 113

3.2.2 Influence de la position 4 de la pipéridine et de la substitution de l'atome d'azote de la pipéridine. 114
3.2.3 Influence du substituant en position 6. 115
3.3 Deuxième évaluation des systèmes catalytiques préselectionnés. 118
3.3.1 Etude sur la charge catalytique 118
3.3.2 Influence du substrat 120

4. Optimisation et Limites de la Réaction de Suzuki-Miyaura 123
4.1 Les limites du couplage. 123
4.2 En route vers des conditions de type « éco-compatible » 131
4.2.1 Les douze principes de la chimie verte 131
4.2.2 Modifications des conditions réactionnelles 132

Chapitre 4 Développement des Nouveaux Ligands 137

1. Vers le Développement de Nouveaux Ligands 139
1.2 Synthèse des ligands de type pyridine-amine 139
1.3 La pipéridine : Elément indispensable ? 142

2. La Synthèse Asymétrique 146
2.1 Les différentes voies d'accès À des β-aminocétals optiquement actifs 147
2.1.1 Dédoublement 147
2.1.2 Mitsunobu 148
2.1.3 La voie des sulfinamides 150
2.1.4 A partir d'un ester α,β-éthylénique. 151
2.2 Perspectives : la voie des phosphonates. 154
2.2.1 Première voie de synthèse des pipéridines trans. 154
2.2.2 Nouvelle voie de synthèse envisagée 155
2.2.3 Les résultats 157

3. Synthèse de Ligands Polydentés 158
3.1 La Synthèse des dialdéhydes aromatiques. 159
3.1.1 Synthèse de furane et de thiophène 2,5-dicarboxaldéhyde 159
3.1.2 Synthèse de 1,10-phénanthroline 2,9-dicarboxaldéhyde. 159
3.1.3 Synthèse de la pyridine 2,6-dicarboxaldéhyde et de dérivés. 160
3.1.4 Synthèse de chromophores aromatiques dicarboxaldéhydes. 161
3.2 Synthèse des ligands polydentés et formation des complexes 163
3.2.1 Synthèse de ligands polydentés 163
3.2.2 Formation des complexes. 164
3.2.3 Une application catalytique. 166

Chapitre 5 Perspectives 169

1. Perspectives et premiers développements 171

1.1 Elargir l'éventail des applications 171
1.2 Comparer les tensions de cycle. 172
1.3 Une application en synthèse. 173
1.4 Le greffage sur support solide. 173
1.5 Préparation de ligands polydentés pour l'imagerie 177
2. Conclusions 179

Partie Expérimentale 185

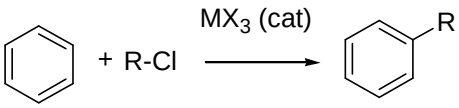
INTRODUCTION

1. PRESENTATION

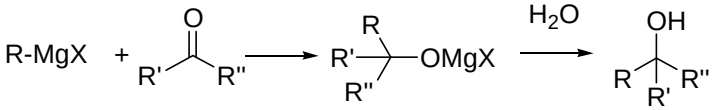
1.1 L'émergence de la catalyse homogène et des complexes organométalliques

Les molécules organiques élaborées, de nos jours, par la recherche sont de plus en plus complexes et ce, quel que soit le domaine d'application concerné (chimie pharmaceutique, agrochimie, cosmétiques…). Par conséquent, l'accès à leur synthèse, souvent composée d'étapes multiples, nécessite le développement de nouvelles voies réactionnelles voire de nouvelles techniques.

Ainsi, née d'une volonté d'apporter de nouvelles possibilités synthétiques au chimiste organicien, la chimie organométallique est apparue au XIXème siècle avec l'émergence des composés alcalins et alcalino-terreux offrant, par là même, aux chercheurs la possibilité de construire des liaisons Carbone-Carbone (Friedel-Crafts[1], Grignard[2]...) (*Schéma 1*).



Alkylation de Friedel-Crafts

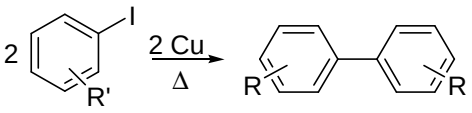


Réaction de Grignard

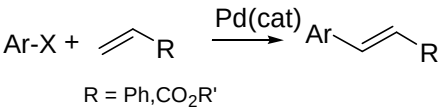
Schéma 1 *Réactions de Friedel-Crafts et Grignard***.**

Pour répondre à des exigences de synthèses plus efficaces, plus rapides et plus propres, le développement de nouvelles réactions chimiques catalysées par des métaux de transition a pris un essor considérable au XX^{ème} siècle et a permis d'élargir le champ d'investigation des chercheurs. Consécutivement à l'élargissement de l'éventail des métaux utilisés, de nouvelles réactions, jusqu'alors impossibles, ont alors été exploitées permettant notamment la création de liaisons Carbone-Carbone nouvelles (Ullmann[3], Heck[4], Stille[5]…) (*Schéma 2*) et l'amélioration des résultats en synthèse asymétrique.

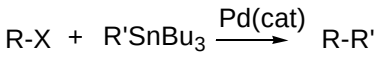
[1] Friedel C., Crafts J.M. *Compt. Rend.*, **1877**, *84*, 1392-1450.
[2] Grignard V. *Compt. Rend.,* **1900**, *130,* 1322-1325.
[3] Fanta P.E. *Synthesis,* **1974**, 9-21
[4] (a) Heck R. F., Nolley J. P. *J. Org. Chem.,* **1972**, *37*, 2320-2322.
[5] Milstein D., Stille J. K. *J. Am. Chem. Soc.,* **1978**, *100*, 3636-3638.



Homocouplage de Ullmann



Réaction de Heck



Réaction de Stille

Schéma 2 *Réactions de couplage C-C.*

Ainsi, les catalyseurs organo-métalliques doivent répondre à plusieurs critères comme, par exemple, une charge catalytique minimale du fait de leur régénération, ou une sélectivité de réactions là où plusieurs autres peuvent se produire.

Les métaux ou sels métalliques peuvent être utilisés en tant que tels et l'on parle de catalyse hétérogène (un exemple classique repose sur la réaction d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon). Mais, ils peuvent être également complexés par des ligands organiques pour former des catalyseurs solubles on parle alors de catalyse homogène car le catalyseur et les réactifs ne forment qu'une seule phase (toujours dans la réaction d'hydrogénation, c'est le cas, par exemple, du catalyseur de Wilkinson $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$, qui, de par ses ligands phosphine, est un catalyseur soluble dans la majorité des solvants organiques).

Les premiers métaux utilisés ont été le platine, le cuivre ou encore le nickel puis d'autres métaux de transition ont eu une grande importance (Fer, Palladium, Argent…). Aujourd'hui, toute la classification périodique semble concernée (In, Au…) car l'utilisation de nouveaux métaux permet de mettre au point de nouvelles réactions et/ou de réduire les coûts des complexes utilisés.

1.2 Développer de nouveaux catalyseurs : une étape essentielle

La variété des réactions susceptibles d'être développées par l'utilisation d'un catalyseur, implique la recherche de nouveaux ligands sélectifs, d'accès facile, permettant la synthèse de molécules asymétriques et de faible coût. L'augmentation continue du prix des métaux précieux comme le palladium, le platine ou encore l'or impose le développement de catalyseurs très performants et capables d'être régénérés et réutilisés afin de diminuer les coûts synthétiques.

Enfin, l'évolution actuelle des mentalités et des politiques de recherche a amené l'émergence d'une chimie plus respectueuse de l'environnement[6], basée sur le principe de l'économie d'atomes, concept développé par B.M. Trost[7], sur la valorisation des déchets et l'optimisation des procédés (utilisation de la catalyse), le gain de temps et d'énergie ce qui rend encore plus attractif et fondamental le développement de nouveaux systèmes catalytiques.

Les ligands polydentés azotés ont été beaucoup étudiés en synthèse asymétrique[8]. La variété des structures envisageables et les différentes formes d'hybridation de l'azote leur offre des propriétés de complexation totalement inédites par rapport aux autres types de ligands (notamment les ligands phosphorés).

Depuis les années 1970 et 1980, les ligands de type 1,2-diazotés ont connus un essor important, notamment grâce à leur utilisation en catalyse homogène. L'un des premiers ligands a été décrit par Noyori[9], en 1968, de type dibenzylimine, et lui a permis de réaliser une cyclopropanation asymétrique, en présence de cuivre, avec un très faible excès énantiomérique cependant (6%) (*Schéma 3*).

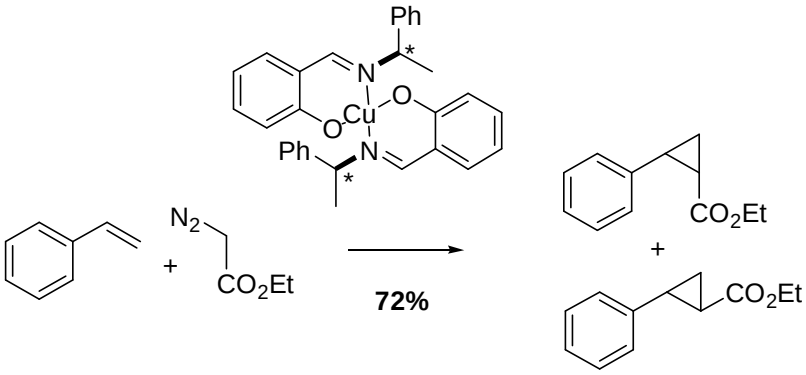


Schéma 3 : *Première cyclopropanation de Noyori (1968)*

En 1984, Brunner développa des ligands azotés pour améliorer l'hydrosilylation énantiosélective[10] de dérivés carbonylés et ainsi pallier au manque de réactivité et de sélectivité des ligands phosphorés. Il mit ainsi au point, en 1984, un ligand bidenté comprenant une pyridine et un groupement thiazolidine qui améliora nettement la réaction (catalyse au Rhodium) (*Schéma 4*).

[6] Anastas P. T. , Warner J. C*. Green chemistry theory and practice*, (Oxford university press), **1998**, 135p.
[7] Trost B. M. *Science,* **1991,** *254*, 1471-1477.
[8] Fache F., Schulz E., Tommasino M.L., Lemaire M. *Chem. Rev*., **2000**, *100*, 2159-2231.
[9] Nozaki H., Takaya H., Moriuti S. Noyori R. *Tetrahedron,* **1968**, *24*, 3655-3669.
[10] Brunner H., Becker R., Riepl G. *Organometallics,* **1984**, *3*, 1354-1359

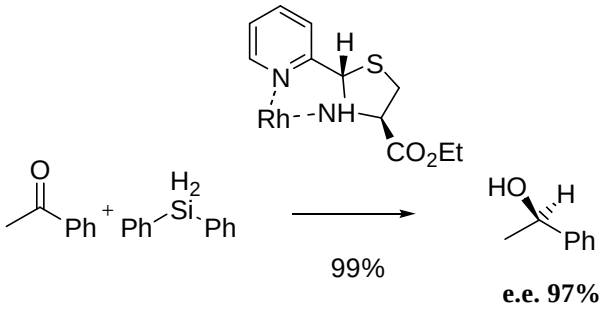


Schéma 4 *Hydrosilylation de Brunner (1984).*

Au cours des années 90, de nouveaux ligands azotés ont été développés par Sharpless pour la dihydroxilation[11] de doubles liaisons (Schéma 5) avec le système catalytique de l'AD-mix à base de tétroxide d'osmium. Ainsi il réalisa la dihydroxilation d'oléfines trisubstituées[1213] avec un excès énantiomérique de plus de 99%.

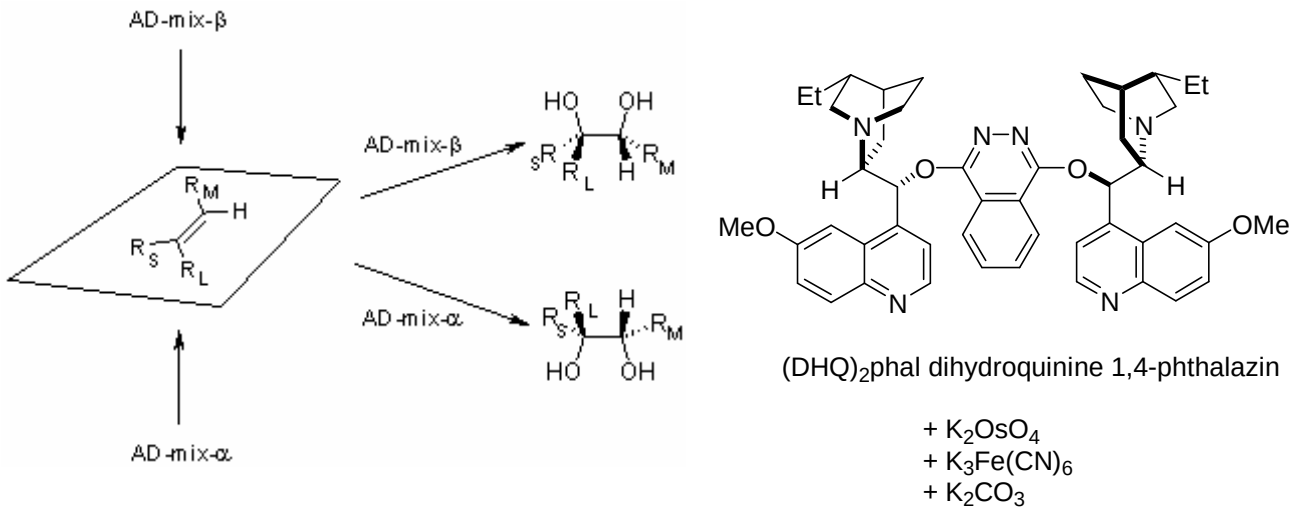


Schéma 5 *Dihydroxilation de Sharpless (1993)*

A travers ces quelques exemples faisant intervenir des métaux de transition variés dans des réactions chimiques on remarque un intérêt croissant porté aux ligands diazotés. L'essor de la chimie de coordination et l'étude des propriétés physico-chimiques des ligands (luminescence[14]) ont amené ces derniers à être utilisés dans d'autres champs d'applications de plus en plus divers tels que l'imagerie médicale[15], la radiothérapie, les matériaux hybrides[16]....

[11] Kolb H.C., van Nieuwenhze M.S., Sharpless K.B. *Chem Rev*., **1994**, *94*, 2483-2547.
[12] Johnson R.A., Sharpless K.B, in *Catalytic, Asymmetric Synthesis* ed. I Ojima (VCH, Weinheim, **1993**) pp 227-272.
[13] Sharpless K. B.,.Amberg W, Bennani Y. L., Crispino G. A., Hartung J., Jeong K. S, Kwong H. L., Morikawa K., Wang Z. M *J. Org. Chem.,* **1992**, *10*, 2768 - 2771
[14] Dias H. V R., Diyabalanage H.V. K., Rawashdeh-Omary M.A., Franzman M. A.,Omary M. A. *J. Am. Chem. Soc.,* **2003,** *125*, 12072-12073.
[15] Ma D., Lu F., Overstreet T., Milenic D.E., Brechbiel M.W. *Nucl. Med. Biol.*, **2002**, *29*, 91-105.
[16] Corriu R.J. P., Lancelle-Beltran E., Mehdi A., Reyé C., Brandès S., Guilard R. *Chem. Mater.*, **2003***, 15* , 3152 -3160.

Leur capacité de formation de complexes de métaux de transition a permis notamment des avancées considérables en médecine nucléaire avec la chélation d'isotopes radioactifs[17].

C'est dans le cadre d'étude de nouveaux ligands polyfonctionnels pour la complexation spécifique de métaux de transition que s'inscrit notre travail de recherche sur les ligands bidentés (comportant deux atomes capables d'intervenir dans la chélation) et tridentés (comportant trois hétéroatomes capables d'intervenir dans la chélation).

2. LE FONDEMENT DU SUJET.

Un grand nombre de ligands bidentés azotés a déjà été décrit dans la littérature[18]. Leur intérêt est lié à plusieurs facteurs et notamment :

- à l'obtention plus facile d'une chiralité au niveau de l'atome d'azote pour le ligand (certains composés aminés chiraux sont présents dans le « pool chiral » comme par exemple la cinchonine[19]).
- au fait que l'atome d'azote peut être sous différents états d'hybridation selon les groupements fonctionnels - amines, imines, nitriles, pyridine…- ce qui permet d'obtenir des intéractions différentes avec le métal[20].

Ce dernier aspect a suscité de nombreux travaux afin d'évaluer et d'étudier les différentes caractéristiques de complexation de l'azote, son caractère donneur notamment[20]. On peut souligner :

- l'importance de l'hétéroaromatique pour les ligands de type N_{sp2}-N_{sp3} (en particulier la pyridine).
- l'association de pyridine avec des amines libres ou incluses dans un hétérocycle[21] semble intéressante. Elle permet de créer des ligands hybrides avec des intéractions différentes entre les atomes d'azote et le métal.

De nombreux types de ligands ont été élaborés pour jouer sur cette différenciation d'intéractions métal-ligand : on retrouve les ligands diaminés, les ligands de forme azetidine-amine[22], ou pyridine-imine[23,] ou encore de type pyridine-amine[24]…

[17] Blower P.J., Dilworth J.R., Maurer R.I., Mullen G.D., Reynolds C.A, Zheng Y. *J. Inorg Bioch.,* **2001**, *85*, 15-22.
[18] (a) Sweet J.A., Cavallari J.M., Price W.A., Ziller J.W., Mc Grath D.V. *Tetrahedron:Asymmetry,* **1997**, *8,* 207-211, (b) Chelucci G., Pinna G.A., Saba A. *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, *8,* 2571-2578, (c) Nordstrom K., Macedo E., Moberg C., *J. Org. Chem*., **1997**, *62*, 1604-1609.
[19] Peltier H. M., Evans J. W., Ellman J. A. *Org. Lett*., **2005**, *7*, 1733-1736
[20] Togni A., Venanzi L.M. *Angew. Chem. Int Ed.,* **1994**, *5*, 497-526.
[21] Fiore K., Martelli G., Monari M., Savoia D. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1999**, *10,* 4803-4807.

Les diamines linéaires 1,4 diversement substituées ont fait l'objet de nombreux travaux en tant que ligands pour les métaux de transition[8]. Cependant, à l'heure actuelle, à l'exception de certaines études consacrées à des ligands associant une pyridine avec des pyrrolidines qui ont montré un intérêt certain dans les réactions de substitution allyliques[25], peu de travail est consacré à l'étude de ce type de ligands mixte N_{sp2}-N_{sp3} dont l'atome d'azote sp^3 est inclus dans une structure rigide (cyclique par exemple).

Le laboratoire de Chimie des Hétérocycles et des Glucides possédant une expertise pour la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées, nous avons donc tout naturellement choisi de nous intéresser à des structures de type 2-pyridine-pipéridine (Figure 1) dans lequel l'atome d'azote sp_3 est inscrit dans un cycle pipéridinique.

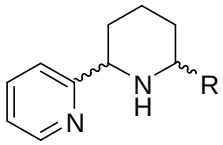


Figure 1 *Ligands de structure vicinale développés au laboratoire.*

La synthèse du cycle pipéridinique peut être abordée de plusieurs façons, selon que l'on s'intéresse à l'obtention de ligands incorporant un motif pipéridinique de type 2,6-*cis* ou 2,6-*trans*. Des méthodes permettant d'accéder sélectivement à ces deux types de structure ont été mises au point au laboratoire.

Dans le cas des composés 2,6-*cis*-disubstitués, une cyclisation de type Mannich d'un éther d'énol sur un ion iminium donne accès à l'hétérocycle *(Schéma 6)*[26]. Un iminium est obtenu par traitement en milieu acide d'une imine issue de la condensation d'une β-aminocétone protégée sous forme d'acétal avec un aldéhyde. L'éther d'énol, minoritaire, réagit de façon intramoléculaire sur l'iminium en formant la pipéridine.

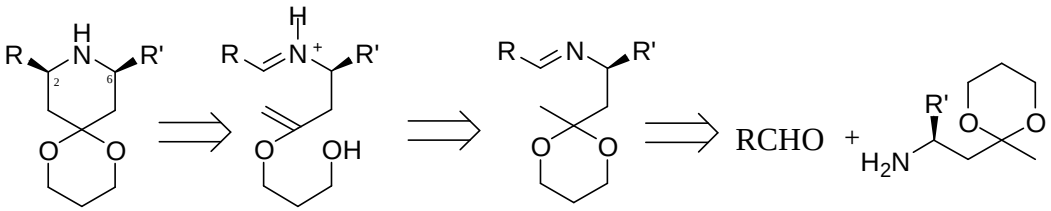


Schéma 6 *Synthèse de ligands de type 2,6-cis (Mannich).*

[22] Keller L., Sanchez M. V., Prim D., Couty F., Evano G., Marrot J. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *9*, 2306-2311.
[23] Mino T., Shirae Y., Sakamoto M., Fujita T. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2191-2194.
[24] Terrasson V., Prim D., Marrot J. *Eur. J. Inorg Chem.*, **2008**, 2739-2745.
[25] Chelucci G., Caria V., Saba A. *J. Mol. Catal.*, **1998**, *130*, 51-55.
[26] Ciblat S., Calinaud C., Canet J.L., Troin Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 353-357.

Dans le second cas, une réaction de Michael intramoléculaire à partir d'un précurseur β-aminocétone α',β'-ethylénique qui permet l'obtention du cycle pipéridinique (Schéma 7)[27]. L'accès des cétones α,β-éthyléniques peut être envisagée à travers une réaction de Wittig-Horner à partir d'un dérivé phosphonate (issu de l'aminoester correspondant) et d'un aldéhyde.

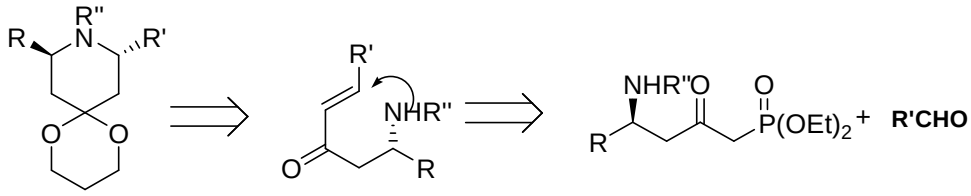


Schéma 7 *Synthèse des pipéridines 2,6-trans-disubstituées*

L'intérêt de ces deux méthodes de synthèse se situe dans la très grande diversité de structures réalisables ainsi que dans la haute diastéréosélectivité obtenue (*de*> 95%) ce qui les rend très compétitives vis-à-vis des autres voies de synthèse de cycles pipéridiniques décrites dans la littérature[28] et tout à fait complémentaires.

Il semble donc possible de faire varier et d'étudier l'influence de nombreux paramètres tels que l'encombrement stérique, la taille de la poche de coordination, la nature des hétéroatomes, la nature et la taille des groupements fonctionnels R et R'…. De plus, ces voies de synthèse peuvent être adaptées en version énantiopure et devraient permettre ainsi la préparation de ligands chiraux dont l'utilisation en catalyse asymétrique serait évaluée.

3. OBJECTIFS

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ligands bidentés possédant un motif pipéridinique substitué, en position 2, par un groupement aryle comportant un hétéroatome (obtention d'une structure vicinale) et pouvant participer à la complexation de nombreux métaux de transition (Cu, Pd…). Compte tenu de l'importance des réactions de couplage métallo-assistée pour la synthèse de molécules complexes variées (substances naturelles ou de synthèse), nous nous sommes intéressés à l'utilisation de ces systèmes ligand-métal pour la création de liaison Carbone-Carbone et plus particulièrement les réactions de couplage aryle-aryle.

[27] Abrunhosa-Thomas I., Roy O., Barra M., Besset T., Chalard P., Troin Y. *Synlett,* **2007**, *10*, 1613-1615.
[28] Buffat M.C.P. *Tetrahedron,* **2004**, *60*, 1701-1729.

Afin de déterminer les éléments importants voire essentiels à une bonne complexation et une bonne utilisation en catalyse, nous nous proposons, tout d'abord, d'étudier différentes modifications des sites 1, 2, 4 et 6 (*Figure 2)*. Pour ce faire nous avons retenu une réaction test de la littérature, le couplage aryle-aryle par la réaction Suzuki-Miyaura et nous avons effectué un criblage à partir des différents ligands préparés.

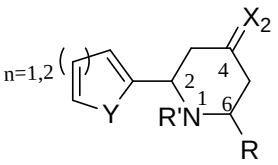


Figure 2 *Criblage de ligands*

A l'issu de ce travail de sélection, des meilleurs paramètres structuraux conduisant à des résultats optimum de la réaction test, nous nous sommes penchés sur l'étude des limites de notre système catalytique en terme de conditions réactionnelles (température, solvant, base…) et de tolérance des substrats.

Au regard des résultats obtenus, nous avons choisi de réaliser la synthèse asymétrique du meilleur « candidat » retenu dans le but d'explorer son potentiel catalytique dans une version asymétrique de la réaction de Suzuki-Miyaura.

Enfin, face à l'utilisation récente de ligands bidentés ou tridentés en imagerie médicale ou en fluorescence[29,30], une extension de notre voie de synthèse devrait également permettre d'envisager des ligands tridentés possédant deux entités pipéridiniques pouvant trouver des applications dans ces domaines (*Figure 3*).

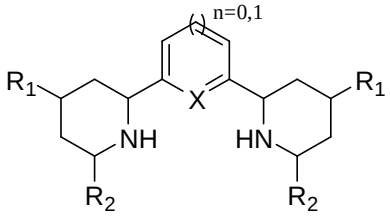


Figure 3 *Ligands de type tridentés*

Notre mémoire sera donc divisé en cinq parties : la première consistera en une étude bibliographique sur la diversité des ligands utilisés en catalyse homogène (particulièrement les ligands azotés) et rappellera le principe des réactions de couplage pour finalement évoquer les voies de synthèse des pipéridines 2,6-disubstituées.

[29] Malval J.P., Lapouyade R., Leger J.M., Jarry C. *Photochem. Photobiol Sci.,* **2003**, *2*, 259-266.
[30] Moriuchi T., Nishiyama M., Hirao T. *Eur. J. Inorg Chem*., **2002**, 447-451.

La deuxième décrira la synthèse des ligands racémiques bidentés par la réaction de Mannich intramoléculaire, qui a conduit à la réalisation d'une série de 16 ligands. Le troisième chapitre sera dédié à l'étude du potentiel de cette nouvelle classe de ligands dans une réaction classique de catalyse homogène, de type Suzuki-Miyaura. Elle présentera le criblage des ligands dans une réaction test qui a conduit à la sélection des meilleurs paramètres structuraux et les limites du système catalytique retenu en terme de conditions réactionnelles et de substrats.

La quatrième partie s'appuiera sur les résultats obtenus précédemment pour présenter le développement de nouveaux ligands bidentés et tridentés racémiques mais également l'accès aux versions énantiopures.

Enfin, nous conclurons ces travaux par une présentation des perspectives et des applications possibles qui pourront être développés dans la poursuite de ces travaux.

CHAPITRE 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

L'étude que nous avons réalisée nous a amené à nous pencher sur les différents types de ligands utilisés au cours du siècle dernier, sur les évolutions rencontrées dans ce domaine jusqu'à ces développements les plus récents. Nous avons axé notre recherche sur les ligands azotés avec cependant un regard intéressé vis-à-vis d'autres classes de ligands incontournables évoqués au cours de cette partie bibliographique.

Ainsi, nous décrirons chronologiquement les grandes classes de ligands utilisés en catalyse homogène en rappelant leurs principales applications réactionnelles avant de cibler une sélection de ligands azotés en mettant en avant leurs caractéristiques.

La seconde partie bibliographique évoquera les réactions de couplage et plus particulièrement la réaction de Suzuki-Miyaura et aux différents travaux actuellement réalisés dans ce domaine.

Enfin, la dernière partie de cette étude sera consacrée à un exposé critique des différentes méthodes de synthèse de squelette pipéridyle 2,6-disubstitué rapportée dans la littérature. Nous évoquerons par ailleurs les différentes méthodes de préparation sélective envisagées au cours de nos travaux.

1. APPARITION ET EVOLUTION DE LA CATALYSE HOMOGENE

1.1 Les premiers ligands phosphorés

Au cours du XX^{ème} siècle, deux découvertes majeures ont amené l'émergence de la catalyse homogène et mis en avant son intérêt industriel.

L'année 1938 voit ainsi apparaître un nouveau procédé industriel[31,32] permettant la préparation d'aldéhydes et d'alcools à partir d'oléfines et de monoxyde de carbone par catalyse organométallique, d'abord en présence de Cobalt (*Figure 4*) puis par le Ruthénium[33], procédé qui prit le nom d'hydroformylation ou de réaction "oxo".

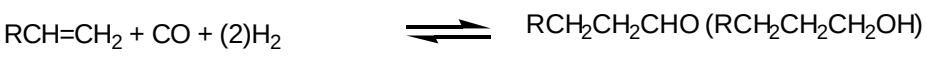


Figure 4 : *Principe de l'hydroformylation (Otto Roelen 1938).*

[31] U.S. PATENT 2,327,066 (1943).
[32] Adkins H., Krsek G. *J. Am. Chem. Soc*., **1948**, *70*, 383-386.
[33] Breit B. *Acc. Chem. Res*., **2003**, *36*, 264-275.

La deuxième découverte importante a été effectuée par Ziegler et Natta en 1953[34,35]. Il s'agit de la polymérisation de l'éthylène et du propylène par des complexes du titane en association avec des composés alkylaluminium (*Figure 5*).

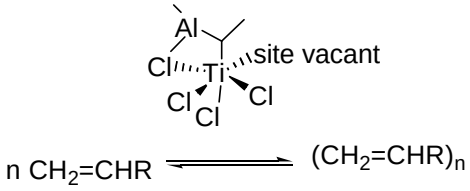


Figure 5 *Procédé Ziegler-Natta (1953).*

A partir de ces travaux originaux de nombreuses évolutions et améliorations ont été apportées notamment dans le choix du métal et des ligands. Ainsi, après ces premières découvertes de l'utilisation des métaux en catalyse de nombreux projets ont été réalisés permettant à la catalyse asymétrique de prendre son essor, ce qui aura un impact considérable en synthèse organique.

Le pionnier dans ce domaine fut sans doute William Knowles, au début des années 70, qui développa l'hydrogénation catalytique (*Schéma 8*) en utilisant des ligands phosphorés chiraux (chiralité portée par l'atome de phosphore) comme le CAMP (o-Methoxyphenyl)cyclohexylmethylphosphine). Il réussit ainsi l'addition énantiosélective d'hydrogène sur une l'une des faces prochirales d'une oléfine générant un centre de chiralité avec un très bon excès énantiomérique[36] (88%).

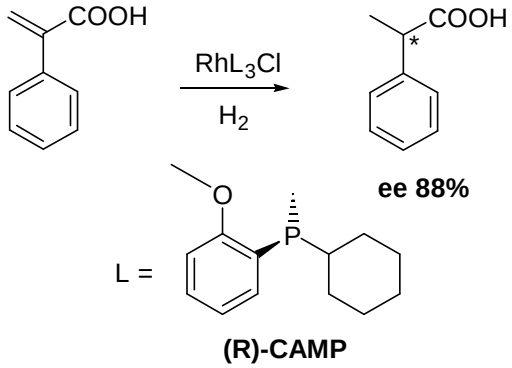


Schéma 8 *Hydrogénation (Knowles)*

Ce type de ligand fut utilisé entre autre dans la synthèse de la L-DOPA *3* (*Schéma 9*) avec un excès énantiomérique de 90%[37] et constitua ainsi la première synthèse énantiosélective catalysée (ce procédé est encore utilisé actuellement au niveau industriel).

[34] Natta G., Pino P., Mazzanti G., Giannini U. *J. Am. Chem. Soc*., **1957**, *79*, 2975-2976.
[35] Saltman W. M., Gibbs W. E. *J. Am. Chem. Soc*., **1958**, *80*, 5615-5622.
[36] Knowles W. S., Sabacky M. J. Vineyard B. D., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.,* **1972**, 10-11.
[37] Knowles W. S., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2002**, *41*, 1998-2007.

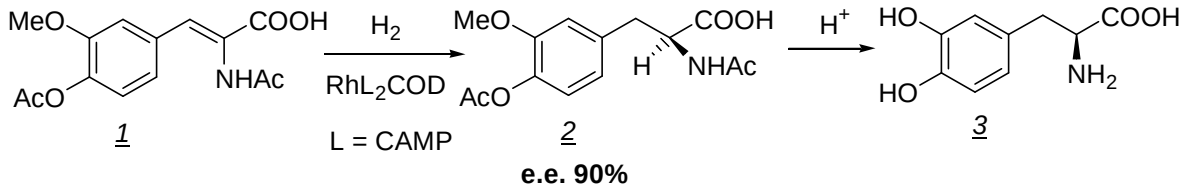


Schéma 9 : *Première synthèse catalysée de la L-DOPA.*

Au même moment, Henri Kagan utilisa des complexes de métaux de transition de symétrie C_2 pour réaliser des hydrogénations asymétriques[38,39]. Ces catalyseurs étaient composés de ligand à base diphosphine (O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)-butane, DIOP) et le métal était le rhodium. Ce ligand biphosphine, obtenu à partir de l'acide tartrique, se caractérise par le fait qu'il ne présente pas de chiralité sur l'atome de phosphore contrairement à la première génération de ligand monophosphine mais une chiralité portée par les atomes adjacents. Henri Kagan s'intéressa notamment à la réduction asymétrique d'oléfines et à l'hydrosilylation de cétones[40]. (*Schéma 10*)

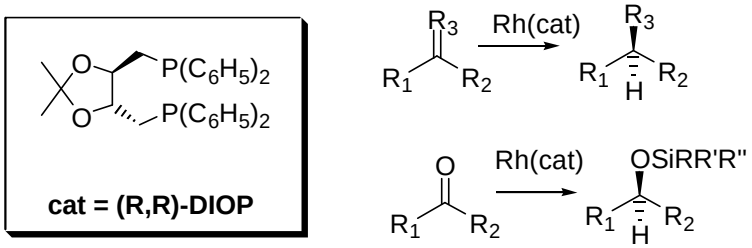


Schéma 10 : *Synthèses développées par Kagan (1971).*

Dans les années 80, Noyori et Takaya[41] ont introduit un nouveau ligand le BINAP (2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle) dont la chiralité se fait cette fois par atropoisomérie (chiralité axiale). Le BINAP est utilisé dans de nombreuses synthèses industrielles comme celle du menthol ou encore les carbapenèmes[42,43].

L'apparition de nouveaux types de ligands et de l'utilisation de Ruthénium en supplément du Rhodium a permis d'élargir le panel des réactions catalysées en synthèse asymétrique. Par la suite, d'autres ligands phosphorés vont apparaître, par exemple, les ligands JOSIPHOS[44] mis au point par Kumada et Hayashi qui ont permis, notamment, d'optimiser l'hydrogénation des fonctions C=N, C=O, et C=C tétrasubstituée.

[38] Kagan H. B., Dang T.-P. *J. Am. Chem. Soc*., **1972,** *94*, 6429-6433.
[39] Kagan H. B., Dang T.-P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*., **1971**, 481-482.
[40] Dumont W., Poulin J. C., Phat D. T., H. B. Kagan *J. Am. Chem. Soc*., **1973,** *95*, 8295-8299.
[41] Miyashita A., Yasuda A., Takaya, H., Turiumi K., T. Ito, Souchi T., Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932-7934.
[42] Noyori R., Takaya H*, Acc. Chem. Res*., **1990**, *23*, 345-351.
[43] (a) Noyori R. *Science*, **1990**, *248*, 1194-1199 (b) Noyori R. *In Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* (ed. Wiley **1994**).
[44] (a) Hayashi T., Kumada M. *Acc. Chem. Res*.,**1982**, *15*, 395-401 (b) Togni A., Breutel C., Scnhnyder A., Plindler F., Landert H., Tijanit A. *J. Am. Chem. Soc*., **1994**, *116*, 4062-4066.

Parallèlement, au cours des années 90, Burk et collaborateurs ont développé de nouveaux ligands diphosphorés[45,46]: les ligands de symétrie C_2 nommés DuPHOS.

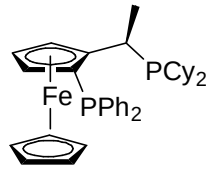
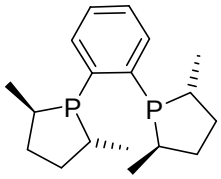
Ligands	Equipe	Particularités	Hydrogénations possibles
 **(R,S)-JOSIPHOS**	Kumada Hayashi 1980	chiralité portée par la chaîne carbonée et la chiralité planaire des ferrocènes.	C=N, C=O, C=C tétrasubstituées
 **(R,R)-Me-DuPHOS**	Burk (1990)	phosphore inclus dans un cycle saturé porteur de chiralité. considérés comme des ligands « polyvalents ».	hydrogénation d'un grand nombre de substrats. très bons excès énantiomériques. grande tolérance aux groupes fonctionnels.

Tableau 1 *Ligands phosphorés***.**

Cependant, alors que les ligands de type C_2 et à base diphosphine semblaient très efficaces concernant l'hydrogénation catalytique, ils ne permettaient pas beaucoup de synthèses asymétriques et n'avaient notamment pas d'efficacité concernant la substitution allylique[47,48]. Par ailleurs, la faible stabilité des ligands à l'air dû à l'oxydation possible du phosphore ont amené les chercheurs à se tourner vers d'autres hétéroatomes (O, N, S…) pouvant intervenir dans la chélation du métal.

1.2 Les ligands azotés et phosphorés

Pour offrir de nouvelles possibilités synthétiques aux chercheurs et pour apporter plus de stabilité aux ligands, de nouveaux types de composés sont apparus. Au cours des années 1990, les ligands aminophosphines (P, N) chiraux sont devenus très importants en synthèse asymétrique catalysée[49]. L'utilisation de ligands bidentés possédant deux sites donneurs non équivalents (ligands « hybrides ») peut apporter des avantages supplémentaires à travers les effets électroniques engendrés.

[45] Burk M. *J. Am. Chem. Soc.,* **1991**, *113*, 8518-8519.
[46] Burk M. *Acc. Chem. Res.,* **2000**, *33*, 363-372.
[47] Frost C.G., Howarth J., Williams J.M.J. *Tetrahedron:Asymmetry,* **1992**, *3*, 1089-1122.
[48] Trost B.M. *Acc. Chem. Res*., **1996**, *29*, 355-364.
[49] Nishiyama H., in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. §Yamamoto) Springer, New York, **1999**, Vols. 1-3.

Les principaux ligands contenant un atome de phosphore et d'azote sont classés en 4 catégories :

- les ligands phosphanooxazolines
- les ligands aminophosphines
- les ligands iminophosphines
- les ligands phosphinopyridines

Le tableau ci-dessous résume les différents catalyseurs et les réactions auxquelles ils sont associés

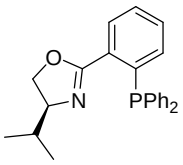
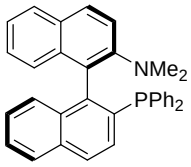
Ligands	Exemple type	Métaux	Réactions
Phosphanooxazolines	 **PHOX**	Pd Rh	Hydroboration[50'51] Substitution allylique[52]
Aminophosphines chiraux	 **(R)-MAP**	Pd	Suzuki-Miyaura[53] Amination d'Hartwig-Buchwald[53] Allylation d'aldéhydes aromatiques[53]

Tableau 2 *Ligands de type P, N.*

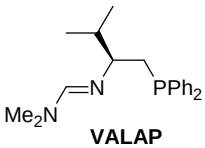
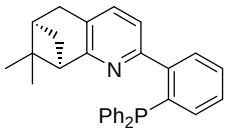
Ligands	Exemple type	Métaux	Réactions
Iminophosphines	 **VALAP**	Pd Cu	Substitution allylique[54] Addition de diéthylzinciques sur des énones.[55,56]
Phosphinoarylpyridines	 **PINPHOS**	Pd	Suzuki-Miyaura[57] Substitution allylique[57] Heck[58,59]

Tableau 3 *: Ligands de type P,N.*

[50] Brown J.M., Hulmes, D.I.,Layzell T.P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*., **1993**, 1673-1674.
[51] Valk J.M., Whitlock G.A. Layzell T.P Brown J.M., *Tetrahedron:Asymmetry,* **1995**, *6*, 2593-2596.
[52] Helmchen G., Pfaltz A. *Acc Chem. Res*., **2000**, *33*, 336-345.
[53] Langer V., Murray M., Butts C.P. *J. Am. Chem. Soc.,* **1999**,*121*, 7714-7715.
[54] (a) Saitoh A., Achiwa K., Tanaka K., Morimoto T. *J. Org. Chem*., **2000**, *65*, 4227-4240 (b) Saitoh A., Morimoto T., Achiwa K. *Tetrahedron:Asymmetry,* **1997**, *8*, 3567-3570.
[55] Morimoto T., Yamaguchi Y., Suzuki M., Saitoh A. *Tetrahedron Lett*., **2000**, *41*,10025-10029.
[56] (a) Hird A. W., Hoveyda A.H. *Angew. Chem. Int Ed.* **2003**, *42*, 1276-1279, (b) Mizutani H., Degrado S.J., Hoveyda A.H. *J. Am Chem. Soc*., **2002**, *124*, 779-781, (c) Degrado S.J Mizutani H., Hoveyda A.H. *J. Am Chem. Soc*., **2002**, *124*, 13362-13363.
[57] Ito K., Kashiwagi R., Iwasaki K., Katsuki T. *Synlett,* **1999**, 1563-1566.
[58] Malkov A.V., Bella M., Stara I.G. Kocovsky P. *Tetrahedron Lett*., **2001**, *42*, 3045-3048.
[59] Chelucci G., Saba A., Soccolini F. *Tetrahedron,* **2001**, *57*, 9989-9996.

La diversité des combinaisons ligands-métaux a ainsi permis d'ouvrir l'éventail des réactions réalisables à la fois dans l'amélioration des rendements et dans celles des conditions expérimentales (catalyse homogène supportée, chimie « verte », régénération des catalyseurs…).

1.3 Les ligands azotés de type N,N

L'avantage principal des ligands ne contenant que des azotes est l'obtention aisée d'amines chirales soit parce qu'elles sont présentes dans le « pool chiral » (acides aminés par exemple) soit parce qu'il s'agit d'intermédiaires de synthèses industrielles. De plus, le dédoublement d'amines racémiques est un travail courant et très bien décrit[60] et permet l'obtention de composés énantiopurs très rapidement.

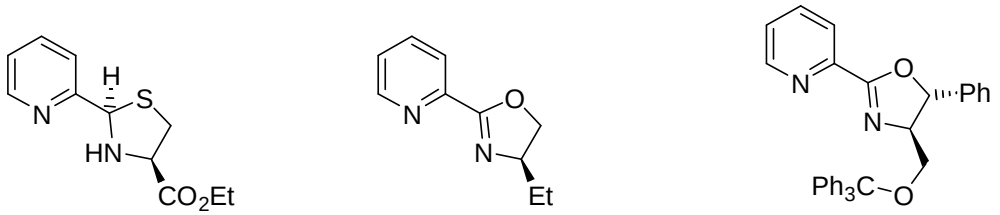
Un autre avantage des ligands azotés réside dans la chimie de l'atome d'azote en elle-même. Sans parler des nombreuses réactions capables de préparer des amines, les différents groupes fonctionnels contenant un azote vont générer différentes intéractions avec le métal de transition[20] selon que l'atome d'azote se trouve sous l'état d'hybridation sp, sp^2, sp^3.

Cependant, alors que la chiralité sur l'atome de phosphore est possible (DIPAMP), elle est plus difficile à mettre en œuvre sur un atome d'azote du fait de l'inversion de ce dernier à température ambiante (elle est néanmoins possible dans le cas de composés cycliques par exemple la spartéine et la cinchonine ces derniers ayant par ailleurs prouvés leur efficacité en catalyse asymétrique[19,61,62]).

On parlera de ligands X, lorsqu'ils engagent un électron dans leur liaison avec le métal (amides, sulfonamides), de ligands L lorsque ceux-ci engagent une paire d'électron (amines) ou de ligands de type π, si ils engagent une liaison π (imines). Cette multitude d'interactions possibles avec le métal, contrairement au phosphore, palie l'absence d'orbitale d (haute en énergie) pour l'atome d'azote. Les ligands diazotés vont avoir une importance considérable en catalyse.

Dans les années 80, dans l'hydrosilylation de Brunner, le groupement originel était une dihydrothiazoline *4* dont la stéréochimie est difficilement contrôlable. Il fut par la suite remplacé par un groupement oxazoline *5* et Brunner montra l'efficacité de ce ligand en réussissant une monoalkylation de diol énantiosélective[63] en présence de bismuth (e.e. 45%). Par ailleurs, Balavoine réussit, grâce au même type de ligand (pyridine-oxazoline *6*), une hydrosilylation énantiosélective[64] et montra ainsi l'intérêt de la forme oxazoline.

[60] Sheldon R.A. *Chirotechnology : Industrial Synthesis of Optically Active Pure Compounds*: Dekker New York **1993**.
[61] Blaser H. U. *Chem. Rev*., **1992**, *92*, 935-952.
[62] Kizirian J.-C. *Chem. Rev,* **2008**, *108*, 140-205.
[63] Brunner H., Obermann U., Wimmer P. *Organometallics,* **1989**, *8*, 821-826.
[64] Balavoine G., Clinet J. C. Lellouche I. *Tetrahedron Lett*., **1989**, *30*, 5141-5144.



4 *5* *6*

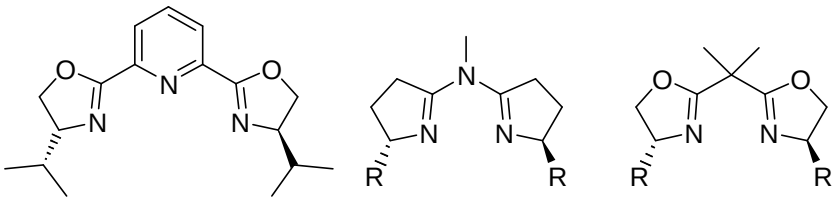
ligand de Brunner (1984) **ligand de Brunner (1989)** **ligand de Balavoine (1989)**

Figure 6 *Evolution des ligands de Brunner***.**

Il est intéressant de noter que ces ligands font apparaître une géométrie contrainte pour l'atome d'azote qui est ici inséré dans des cycles à 5 chaînons.

Comme une suite logique, le ligand PyBOX (Figure 7) fut mis au point par Nishiyama en 1989 (il fut ainsi nommé par sa structure pyridine-bisoxazoline). Ce ligand tridenté capable de complexer le Rhodium par exemple permit d'améliorer considérablement les conditions réactionnelles d'hydrosilylation[65] (alors qu'il fallait 5 jours pour Brunner et 3 jours pour Balavoine, Nishiyama réussit une hydrosylilation en moins de 5 heures avec un excès énantiomérique de 93%).

Par ailleurs, Katsuki développa le même type de ligands[66] (les azasemicorrins) qui furent utilisés par Pfaltz dans des réactions d'alkylation allylique énantiosélective au Palladium[67].



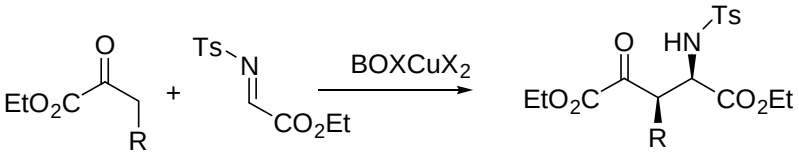
PyBOX **azasemicorrin** **bis-oxazoline**

Figure 7 : *Ligand de type « BOX ».*

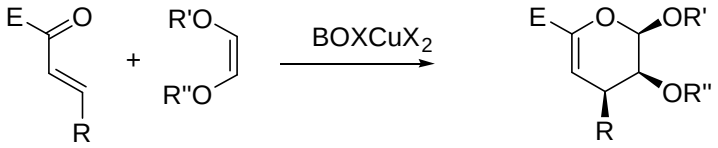
Les ligands bis-oxazolines (ligands BOX) sont très répandus et très utilisés en chimie catalytique[68] (*Schéma 11*) car capable de complexer de nombreux métaux de transition (Cu, Zn, Sn).

[65] Nishiyama H., Sakaguchi H., Nakamura T., Horihata M., Kondo M., Itoh K. *Organometallics*, **1989**, *8*, 846–848.
[66] Nishikori H., Katsuki T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9245-9248.
[67] Leutenneger U., Umbricht G., Fahrni C., von Matt P., Pfaltz A. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2143-2156.
[68] Basak R. *Synlett,* **2003**, *8*, 1223–1224.

Ainsi, de Evans à Jørgensen en passant par Masamune, les bis-oxazolines ont permis de réaliser des cyclopropanations[69], des aldolisations asymétriques[7071], des réactions d'hétéro Diels-Alder[7273], des réactions de Michael[74], des réactions de Mannich[75] ou de nitro-Mannich[76], des hydroxylations de Friedel-Crafts[77]…



e.e. 78-98%



composé endo e.e. 80-98%

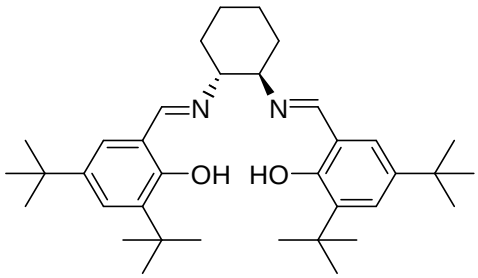
Schéma 11 *Exemples de réactions réalisées en présence de ligands BOX*

Il s'agit sans doute ici d'un des ligands les plus performants en chimie et dont la mise au point fut une des découvertes majeures des dernières années en synthèse asymétrique. Cependant, il ne permet pas de réaliser les réactions de couplage aryle-aryle ou d'autres réactions très intéressantes comme notamment les créations de liaison Carbone-Carbone (Stille, Negishi, Sonogashira…).

D'autres ligands très importants en synthèse organique, les ligands *7* de type *salen* (*salen* étant la contraction d'aldéhyde salicylique et d'éthylènediamine) développés, par Jacobsen, ont permis l'époxidation asymétrique d'oléfines non fonctionnalisées en présence de Manganèse[78,79].

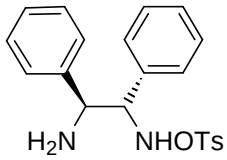
Noyori a, quant à lui, mis en avant l'intérêt de ligands diaminés *8* avec la réduction énantiosélective de carbonyles[80].

[69] (a) Lowenthal R. E., Abiko A. Masamune S. *Tetrahedron Lett.,* **1990**, *31*, 6005-6008. (b) Evans D. A., Woerpel K. A., Hinman M.M., Faul M. M. *J. Am. Chem. Soc*., **1991**, *113,* 726-728.
[70] Evans D. A., MacMillan D. W. C., Campos K. R. *J. Am. Chem. Soc*., **1997**,*119*, 10859-10860.
[71] Evans D. A., Rovis T., Kozlowski M. C., Downey C. W., Tedrowpp J. S *J. Am Chem. Soc*., **2000**,122, 9134-9142.
[72] Evans D. A, Johnson J. S, Olhavapp E. J. *J. Am. Chem. Soc*., **2000**, *8*, 1635-1649
[73] (a) Audrain H., Thorhauge J., Hazell R. G., Jørgensen K. A. *J. Org. Chem.,* **2000**, *65*, 4487-4497 (b) Zhuang W., Thorhauge J., Jørgensen K.A *Chem. Commun.,* **2000**, 459-460.
[74] Johnson J. S, Evans D. A. *Acc. Chem. Res*., **2000**, *33*, 325-335.
[75] Juhl K., Gathergood N., Jørgensen K. A. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.,* **2001**, *40*, 2995-2997.
[76] Nishiwaki N., Knudsen K. R., Gothelf K. V., Jørgensen K. A. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.,* **2001**, *40*, 2992-2995.
[77] Coma A., Garcia H., Moussaif A., Sabater M.J., Zniber R., Redouane A. *Chem. Commun.,* **2002**, 1058-1059.
[78] Jacobsen E.N. in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, ed. I. Ojima (VCH, Weinheim, **1993**) pp. 159-202.
[79] Zhang W., Loebach J. L,. Wilson S. R, Jacobsen E. N. *J. Am. Chem. Soc*., **1990**, *112*, 2801-2803.
[80]Hashigushi A., Fujii A., Takehara J., Ikariya T., Noyori R. *J. Am. Chem. Soc*., **1995**, *117*, 7562-7563.



7

ligand type salen de Jacobsen



8

ligand de Noyori

Figure 8 *Ligands azotés de type salen et ligands de Noyori*

Ainsi, les ligands azotés ont permis d'améliorer et d'exploiter de nouvelles synthèses asymétriques qui n'avaient que peu ou pas de résultats avec les ligands phosphorés. Les ligands azotés sont devenues un sujet de recherche pour bon nombre d'équipes à travers le monde, et de nombreuses familles de ligands ont fait leur apparition. Nous nous intéresserons pour notre part aux ligands vicinaux de type 1,2-azotés (comme celui utilisé ci-dessus par Noyori).

2. LES LIGANDS AZOTES VICINAUX

2.1 Les différents types de ligands 1,2-diazotés.

Il existe ainsi de nombreux types de ligands parmi lesquels on retrouve les ligands diaminés (sp^3-sp^3), les ligands de forme imine-amine (sp^2-sp^3) ou imine-imine (sp^2-sp^2) comme les ligands de type bis-pyridine ou pyridine-oxazoline.

2.1.1 Molécules de types 1,2-diamines[81]

Le schéma ci-dessous représente diverses façons d'accéder à des molécules asymétriques de type 1,2-diamine.

[81] Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C. *Angew. Chem. Int Ed.,* **1998**, *37*, 2580-2627.

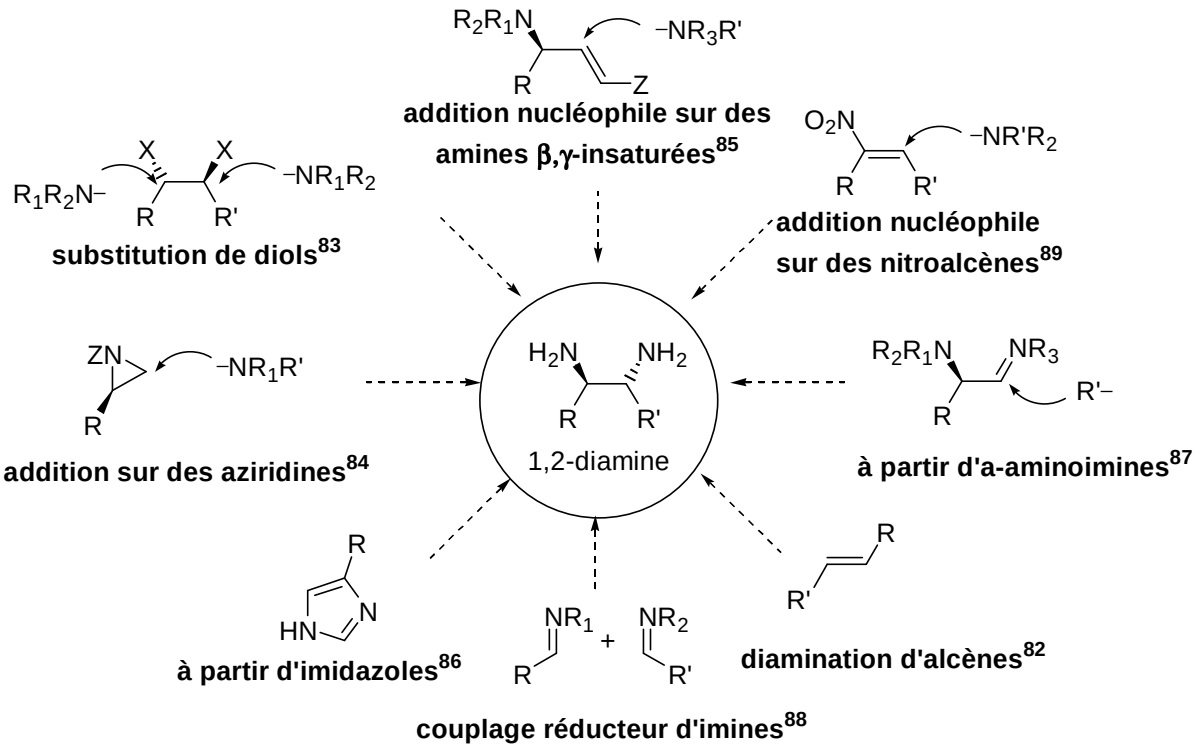


Figure *9 Ligands de type diamines vicinales*

De nombreuses voies de synthèses peuvent être envisagées pour parvenir à synthétiser ces molécules vicinales

- Diamination d'alcènes[82] (introduction directe des deux azotes sur la molécule)
- Substitution de diols[83] ou de dihalogénés (permettant d'obtenir les composés trans)
- Addition sur des aziridines[84]
- Par addition sur une amine β,γ-insaturée[85] (formation d'une imidazoline ou réarrangement sigmatropique [3,3])
- A partir d'imidazoles[86], d'aminoimines[87]
- Par couplage réducteur d'imines[88].
- Addition nucléophile sur des nitroalcènes[89]
- …

[82] (a) Ada V.G., Barluenda J., Aznar F. *Synthesis,* **1974**, 504-505 (b) Barluenda J., Aznar F de Mattos M.C.S., Kover W.B., Garcia-Granda S., Perez-Carreno E. *J. Org. Chem*., **1991**, *56*, 2930-2932 (c) Chong A., Oshima K., Sharpless K.B. *J. Am. Chem. Soc*., **1977,** *99*, 3420-3426 (d) Necker P.N., White M.A., Bergman R.G. *J. Am. Chem. Soc*., **1980**, *102*, 5676-5677.
[83] (a) Pi D., Iuliano A., Rosini C., Salvadori P. *Synthesis,* **1990**, 1023-1024 (b) Lohray B.B. Ahuja J.R. *J. Chem. Soc. Chem., Comm.* **1991**, 95-97 (c) Oi R., Sharpless K.B. *Tetrahedron Lett.,* **1991**, *32*, 999-1002.
[84] (a) Swift G., Swern D. *J. Org. Chem*., **1967**, *32*, 511-517 (b) Dureault A. Tranchepain I., Greck C., Depezay J.C. *Tetrahedron Lett.,* **1987**, *28*, 3341-3344 (c) Maligres P.E., See M.M., Askin D., Reider P.J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5253-5256 (d) Chamchaang W., Pinhas A.R. *J. Org. Chem*., **1990**, *55*, 2531-2533 (e) Meguro M., Asao N., Yamamoto Y. *Tetrahedron Lett.,* **1994**, *35*, 7395-7398.
[85] (a) Onda J., Helland A.C., Ernst B., Bellus D. *Synthesis,* **1993**, 729-733 (b) Bruni E., Cardillo G., Orena M., Sandri S., Tomasini C. *Tetrahedron Lett.,* **1989**, *30*, 1679-1682 (c) van Benthem R.A.T.M. Hiemstra H., Longarela G.R., Speckamp W.N. *Tetrahedron Lett.,* **1994**, *35*, 9281-9284 (d) Reetz M.T., Rohrig D., Harms K., Frenkling G. *Tetrahedron Lett.,* **1994**, *35*, 8765-8768.
[86] Altman J., Grinberg M., Wilchek M. *Liebigs Ann Chem.,* **1990**, 339-343.
[87] Reetz M.T., Hubel M., Jaeger R., Schwickardi R., Goddard R. *Synthesis,* **1994**, 733-738.
[88] Mangeney P., Tejero T., Alexakis A., Grosjean F., Normant I. *Synthesis,* **1988**, 255-257.
[89] Enders D., Wiedemann J. *Synthesis,* **1996**, 1443-1450.

Les ligands de types diaminés forment ainsi une classe très importante en chimie organique et les voies de synthèse permettant d'y accéder sont multiples. Cependant, il existe quelques limites[81], en particulier le fait que les molécules sont parfois instables (épimérisation).

Afin de remédier à ces inconvénients, d'autres ligands ont donc été élaborés en jouant sur l'état d'hybridation de l'azote : ligands de type sp^2-sp^3 ou des ligands de type sp^2-sp^2 ou encore de type sp^3-sp^3 dont les azotes sont contenus dans une structure rigide (aziridine, azétidine, pyrrolidine…).

2.1.2 Les autres ligands de structure symétrique vicinale.

De nombreux types de ligands de structure symétrique ont été utilisés : ainsi on retrouve des ligands avec un azote sp^2 de type bis-pyridines[90] phénanthroline[91] bis-oxazolines ou encore les ligands bis-imines de type *salen*.

On peut rajouter parmi ces derniers les ligands de type bis-pyrrolidines[92] et bis-aziridines[93] qui ont été étudiée dans certaines synthèses asymétriques et possédant des atomes d'azote incorporés dans un cycle.

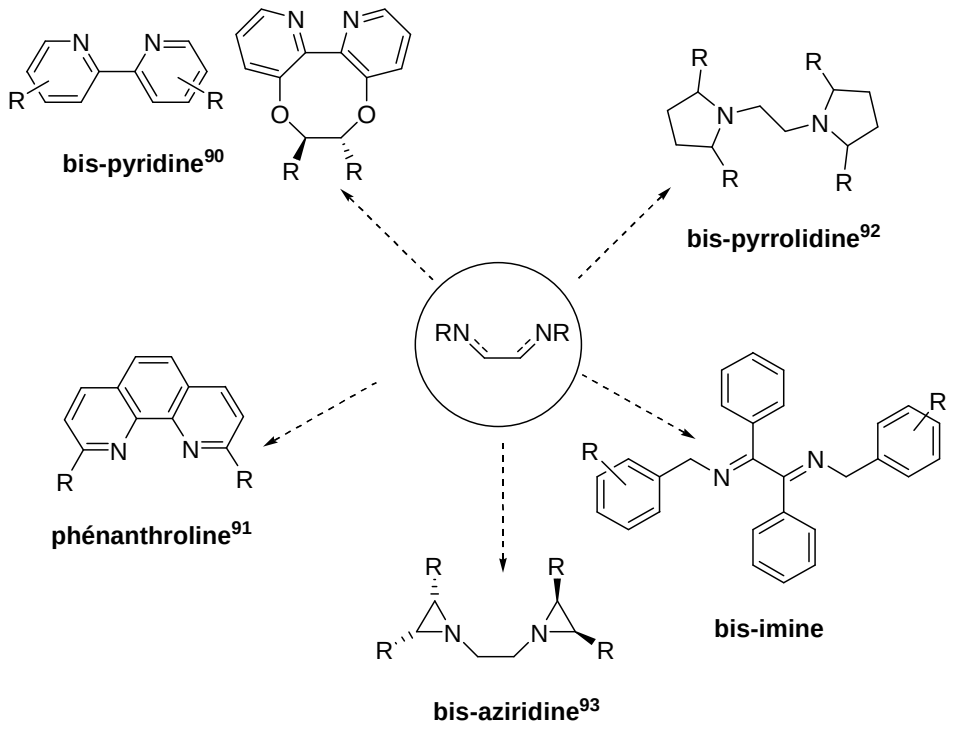


Figure 10 *Ligands vicinaux symétriques.*

[90] Milani B., Alessio E., Mestroni G., Zangrando E., Randaccio L., Consiglio G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.,* **1996**, *6*, 1021-1027.
[91] Peña-Cabrera E., Norrby P.-O., Sjögren M., Vitagliano A., De Felice V., Oslob J., Ishii S., O'Neill D., Åkermark B.,. Helquist P *J. Am. Chem. Soc*., **1996**, *118*, 4299-4313
[92] Kubota H., Nakajima M. Koga K. *Tetrahedron Lett.,* **1993**, *34*, 8135-8138
[93] Tanner D., Johansson F., Harden A., Andersson P.G. *Tetrahedron,* **1998**, *34*, 15731-15738.

2.1.3 Les ligands de structure vicinale disymétrique.

De nombreux travaux ont été réalisés pour mettre au point des ligands dissymétriques et de nombreux ligands ont été synthétisés (dérivés de 8-aminoquinoline[18b] ou de phénanthroline[94]) ou encore des ligands de type hybride avec un azote sp^3 et un azote sp^2 (pyridine-amine[24], pyridine-aziridine[21] pyridine-pyrrolidine[18a]) ou deux azotes sp^2 provenant de groupements fonctionnels différents (pyridine-oxazoline[18c], pyridine-thiazoline[95], pyridine-imine[96], pyridine-imidazole[97]).

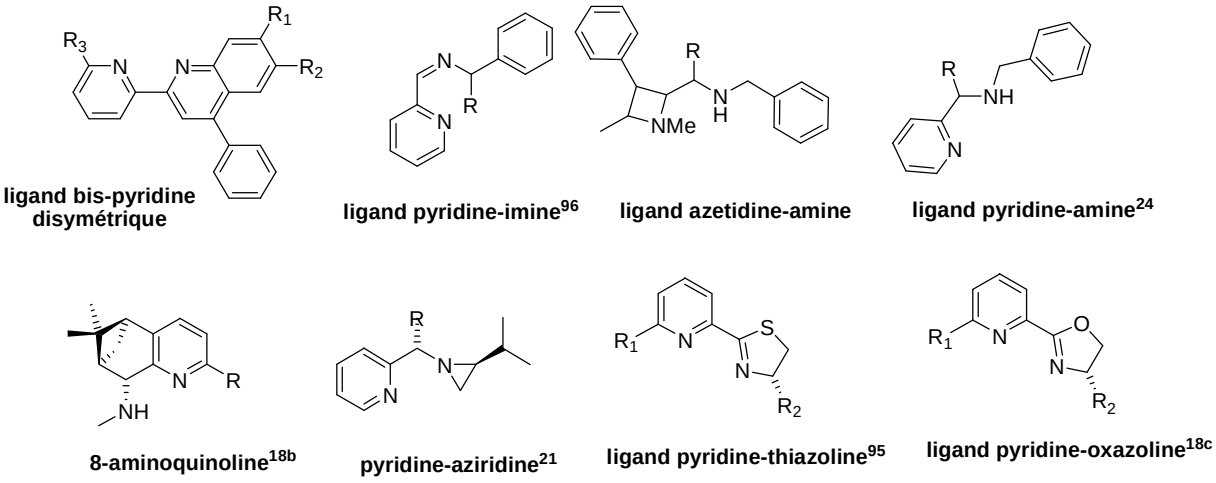


Figure 11 *Ligands de structure vicinale disymétrique.*

Par ailleurs, quelques études ont été menées sur l'influence des différents types de groupements azotés couplés avec une pyridine ou un hétérocycle aromatique. On remarque que l'association avec des amines libres ou incluses dans un hétérocycle permet de créer des ligands d'un nouveau type, encore très peu étudiés et qui semblent avoir des caractéristiques intéressantes dans les réactions asymétriques.

Ainsi, l'insertion de l'azote sp^3 dans un cycle permet de s'affranchir des problèmes dus à la libre rotation. De même, la combinaison entre une pyridine et une pyrrolidine[25] a mis en évidence l'intérêt pour la synthèse asymétrique de ces ligands hybrides.

Enfin, si l'on s'intéresse, au niveau du complexe, aux longueurs des liaisons N-Métal pour l'azote du cycle on remarque par exemple pour le Palladium :

[94] Chelucci G., Pinna G.A., Saba A. *Tetrahedron:Asymmetry,* **1998**, *9,* 531-534.
[95] Abrunhosa I., Delain-Bioton L., Gaumont A.-C., Gulea M., Masson S. *Tetrahedron,* **2004***, 60*, 9263-9272
[96] Kang B., Kim M., Lee J., Do Y., Chang S. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6721-6727.
[97] Sdelak M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Cisarova I., Rusicka A. *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 2623-2630.

Liaison ($N_{azéridine}$-Pd)[21]> Liaison ($N_{azetidine}$-Pd)[22] > Liaison ($N_{pyrrolidine}$-Pd)[25]
2.11 (Á) 2.075 (Á) 2.071 (Á)

On remarque que la longueur N-Metal diminue parallèlement à l'augmentation de la taille du cycle. On peut alors espérer obtenir une meilleure induction de la chiralité si le métal est plus proche du ligand lors des étapes du cycle catalytique faisant intervenir l'espèce organopalladiée.

Dans le même ordre d'idée, il peut aussi s'avérer intéressant de réaliser des ligands à base pipéridinique (qui n'existe pas dans la littérature) afin de vérifier l'influence de la taille de l'hétérocycle sur cette liaison N-Pd.

Par ailleurs, il apparaît intéressant de trouver une application catalytique de notre système afin d'évaluer ses performances. Pour cela, nous devons l'engager dans différentes réactions catalysées par des métaux de transition.

2.2 Utilisation des ligands azotés vicinaux en catalyse

2.2.1 Les composés vicinaux pour le dédoublement et la synthèse diastéréosélective.

Les composés vicinaux symétriques s'avèrent très utiles dans le dédoublement de racémiques comme l'ont montré de nombreux chimistes[98'99] en passant par la formation de diastéréoisomères séparables.

De même, il existe différentes applications en synthèse diastéréosélective pour ce type de ligands. Ainsi, de nombreux auteurs comme Hanessian[100], ont montré l'intérêt de phosphonamides bicycliques en synthèse chirale permettant ainsi des réactions de Wittig générant des oléfines chirales ou encore permettant de générer des acides phosphoniques chiraux.

Les imidazolidin-2-ones, dérivés de la (R) et (S)-éphédrine, ont été utilisés comme auxiliaires chiraux dans des réactions diastéréosélectives. Helmchen a ainsi synthétisé des alcools[101] conduisant à des γ-lactones chirales à partir de N-alkylurée et d'aldéhydes ou de cétones.

[98] Brunner H., Schiessling H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *33,* 125-126
[99] Alexakis A., Mangeney P., Marek I.Rose-Munch F., Rose E., Semra A., Robert F. *J. Am. Chem. Soc*., **1992**, *114*, 8288-8290.
[100] (a) Hanessian S., Delorme D., Beaudouin S., Leblanc L. *J. Org. Chem.*, **1984**, *106*, 5754-5756 (b) Hanessian S., Bennani Y.L. Delorme D. *Tetrahedron Lett.,* **1990**, *31*, 6461-6464 (c) Hanessian S., Bennani Y.L. *Tetrahedron Lett.,* **1990**, *31*, 6465-6468
[101] Roder H., Helmchen G., Peters K., von Schnering H.G. *Angew. Chem. Int Ed.,* **1984**, *23*, 898-899.

Cardillo, quant à lui, utilise des 3-acyl-imidazolidin-2-ones pour réaliser des alkylations asymétriques[102]. Enfin, Davies utilise ce type de composés pour réaliser des aldolisations asymétriques et obtenir des diols ou des alcools chiraux[103].

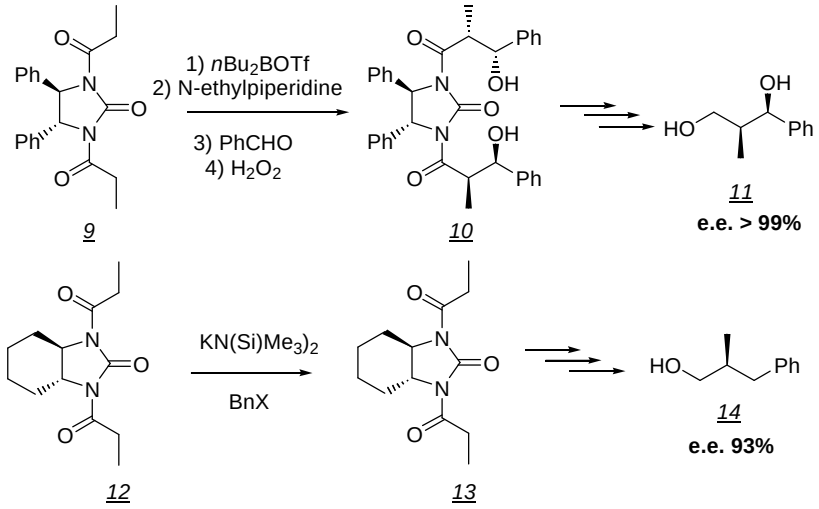


Schéma 12 : *Aldolisations asymétriques.*

Alexakis et Mangeney, quant à eux, ont utilisés les aminals chiraux 15 obtenus à partir de 1,2-diamines chirales de symétrie C_2 et d'aldéhydes afin d'obtenir des aminoaldéhydes énantiopurs 17 [104,105,106.](

Schéma **13**)

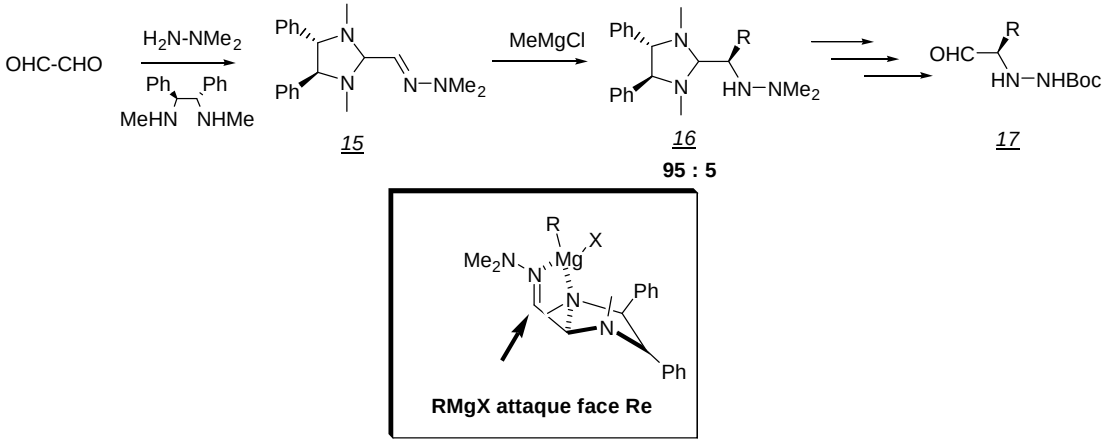


Schéma 13 *Formation d'aminoaldéhydes énantiopurs à partir d'aminals chiraux*.

Ces réactifs diaminés vicinaux réagissent dans tous ces exemples de façon directe avec le substrat pour former un des différents diastéréoisomères possibles. Cependant, il se peut, et c'est très souvent le cas, que ces composés diazotés vicinaux soient utilisés comme ligands pour la synthèse

[102] Cardillo G., D'Amico A., Orena M., Sandri S. *J. Org. Chem.,* **1988**, *53*, 2354-2356.
[103] Davies S.G., Mortlock A.A. *Tetrahedron Asymmetry,* **1991**, *2*, 1001-1004.
[104] Alexakis A., Lensen N., Tranchier J-P , Mangeney P., Feneau-Dupont J., Declercq J.P. *Synthesis,* **1995** , 1038-1050.
[105] Alexakis A., Lensen N., Mangeney J-P. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1171-1174.
[106] Alexakis A., Lensen N., Tranchier J-P , Mangeney P. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4563-4565.

asymétrique de molécule. Ils vont alors complexer un métal et jouer le rôle de catalyseurs au cours de la réaction.

2.2.2 Les composés vicinaux comme ligands pour la synthèse asymétrique

Les composés diazotés vicinaux entrent en jeu dans de nombreuses réactions et permettent notamment la création de liaisons C-C avec un contrôle stéréoseléctif de la réaction. Mukaiyama et Kobayashi ont ainsi montré que l'aldolisation asymétrique des éthers d'énols silylés était possible en présence de composés vicinaux chiraux *19*[107].

Les réactions de Michael en présence de ces ligands sont possible mais se font avec un excès énantiomérique moyen comme l'a notamment montré Brunner[108], alors que les réactions de Diels-Alder donnent de très bons excès comme l'ont démontré Evans[109] ou Corey[110].

D'autres applications sont aussi possibles en présence de structures 1,2-diamine comme : (Schéma 14).

- des cyclopropanations énantiosélectives d'alcools allyliques de type Simmons-Smith mises au point par Kobayashi[111] (réaction plus efficace en présence catalytique de sulfonamides *20*).
- des réactions de protonation d'énolates[112],
- des déprotonations d'époxydes ou de cétones[113] (les ligands sont notamment des pyrrolidines *18*).
- des réactions de réduction de composés carbonylés[114]

De même, il a été démontré que les ligands de type *salen* chiraux permettent l'époxydation[115,79], l'azéridination[116] ou encore la dihydroxylation asymétrique d'oléfines[117].

---

[107] Kobayashi S., Uchiro H., Fujishita Y., Shiina I., Mukaiyama T. *J. Am. Chem. Soc*., **1991**, *113*, 4247-4252.
[108] Brunner H., Hammer B. *Angew. Chem. Int Ed.*, **1984**, *23*, 312-313.
[109] Evans D.A. Lectka T. Miller S.J, *Tetrahedron Lett*, **1993**, *34*, 7027-7030.
[110] (a) Corey E.J., Sarshar S., Bordner J. *J. Am. Chem. Soc*., **1992**, *114*, 7938-7939, (b) Pitkul S., Corey E.J. *Org Synth*., **1992**, *71*, 30-37.
[111] (a) Takahashi H., Yoshioka M., Ohno M., Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2575-2578 (b) Takahashi H., Yoshioka M., Shibasaki M., Ohno M.,Imai N., Kobayashi S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12013-12026 (c) Imai N, Sakamoto K., Takahashi H., Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7045-7048.
[112] (a) Yasukata T., Koga K. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1993**, *4*, 35-38 (b) Vedejs E., Lee N., *J. Am. Chem. Soc*., **1991**, *113*, 5483-5485 (c) Vedejs E., Lee N. *J. Am. Chem. Soc*., **1995**, *117*, 891-900
[113] (a) Cox P.J. Simpkins N.S., *Tetrahedon:Asymmetry*, 1991, 2, 1-26 (b) Koga K. *Pure Appl Chem*, **1994**, *66*, 1487-1492 (c) Asami M. *Tetrahedron Lett*, **1985**, *26*, 5803-5806 (d) Huniya D., Dattagupta A., Singh V.K. *Tetrahedron Lett*, **1995**, *36*, 2847-2850 (e) Thierney J.P., Alexakis A, Mangeney P. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1997**, *8*, 1019-1022.
[114] Nagata T., Yorozu K., Yamada T., Mukaiyama T. *Angew. Chem. Int Ed.*, **1995**, *34*, 2145-2147.
[115] (a) Srinivasan K., Michaud P., Kochi J.K. *J. Am. Chem. Soc*., **1986**, *108*, 2309-2320 (b) Katsuki T. *Coord. Chem Rev*., **1995**, *140*, 189-214 (c) Deng L. Jacobsen E.N. *J. Org. Chem*., **1992**, *57*, 4320-4323 (d) Irie R., Noda K., Katsuki T., Jacobsen E.N. *Synlett*, **1991**, 265-266.
[116] Li Z., Conser K.R., Jacobsen E.N. *J. Am. Chem. Soc*., **1993**, *115*, 5326-5327.
[117] (a) Hanessian S., Meffre P., Girard S., Beaudouin J.Y. *J. Org. Chem*., **1993**, *58*, 1991-1993 (b) Corey E.J., Dasilva Jardine P., Vigil S., Yuen P.W., Connel R.D. *J. Am. Chem. Soc*., **1989**, *11*, 9243-9244 (c) Fuji K., Tanaka K., Miyamoto H. *Tetrahedron Lett*., **1992**, *33*, 4021-4024.

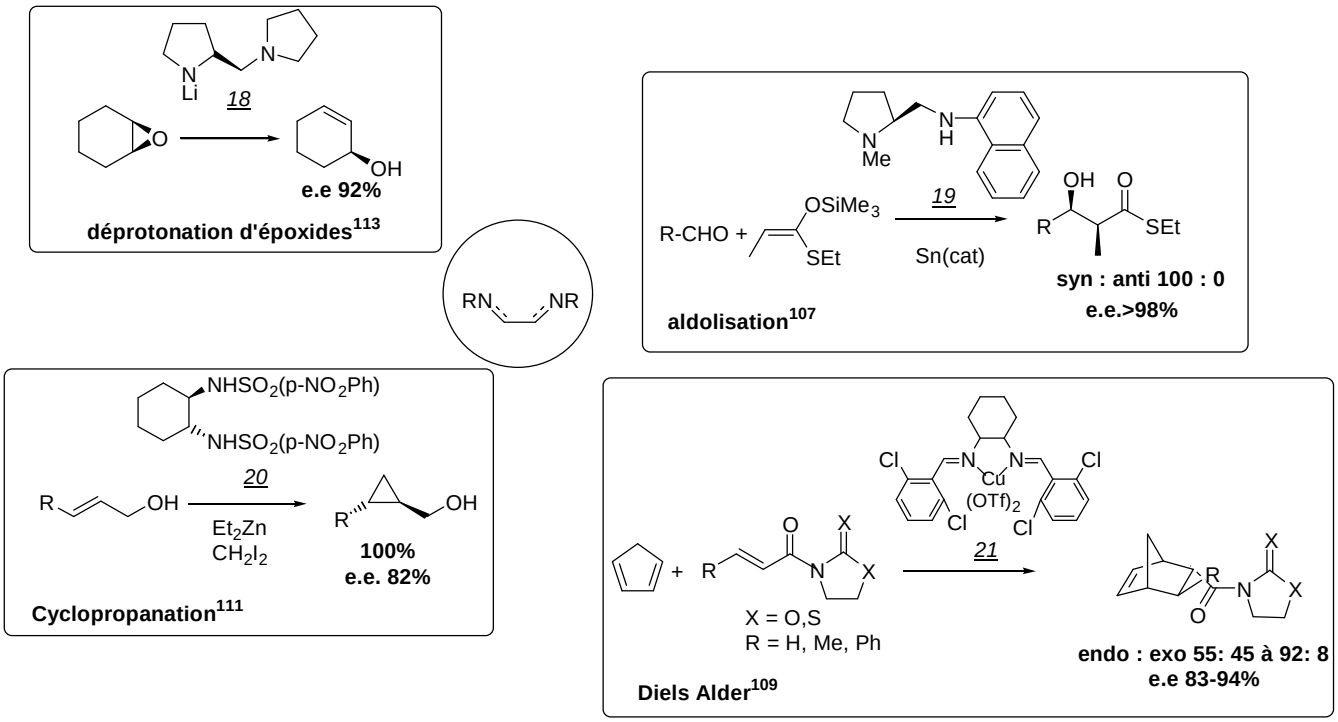


Schéma 14 *Exemples de réactions catalysées par des ligands de type 1,2 diazotés vicinaux*

2.2.3 *Les composés vicinaux comme ligands pour les réactions de couplage.*

Les ligands diazotés de type vicinal sont utilisés dans des réactions de couplage ou de créations de liaisons Carbone-Carbone. Ainsi, de nombreuses recherches ont permis de synthétiser des ligands pouvant jouer le rôle de catalyseur pour les réactions de Sonogashira[118], Heck[119] ou encore Suzuki-Miyaura[23]. Il est intéressant de souligner que ces différents ligands peuvent avoir une activité dans plusieurs de ces réactions.

[118] Mino T., Shirae Y., Saito T., Sakamoto M., Fujita T. *J. Org. Chem*., **2006**, 71, 9499-9502.
[119] Chen W., Xi C. , Yang K. *Appl. Organomet. Chem*., **2007**, *21*, 641-644.

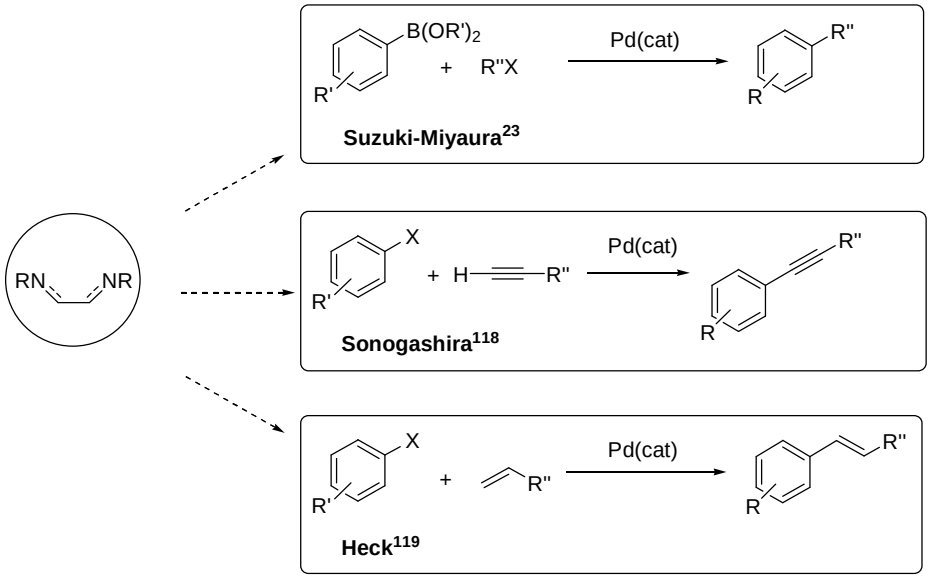


Figure 12 : *Réactions de couplages possibles.*

Nous allons maintenant revenir plus en détail sur ces réactions de couplage notamment la réaction de Suzuki-Miyaura.

3. LES REACTIONS DE COUPLAGE

Les réactions de couplage représentent un grand nombre de réactions en catalyse homogène et concernent la création de liaisons Carbone-Carbone en présence d'un catalyseur organométallique. On parle de couplage croisé (« cross-coupling ») lorsque les molécules ainsi assemblées sont différentes et d'homocouplage (« homocoupling ») lorsque les deux molécules de départ sont identiques (comme dans le cas de la réaction de Ullmann).

Le tableau ci-dessous (Tableau 4) montre quelques réactions de ce type et les principales caractéristiques de ces réactions. C'est principalement à partir de la fin des années 1970 et depuis quelques années que de nouvelles méthodes de synthèses ont émergée, permettant ainsi, des réactions nouvelles, plus propres et jusqu'alors impossible ou indirectes.

Réactions	Année	Réactif A	Réactif B	Couplage	Métal	Commentaires
Wurtz	1855	RX	-	homo	Na	
Glaser	1869	RX	-	homo	Cu	
Ullmann[3]	1901	RX	-	homo	Cu	
Cadiot-Chodkiewicz[120]	1957	alcyne	RX	cross	Cu	base
Castro-Stephens[121]	1963	R-Cu	RX	cross		
Tsuji-Trost[122]	1965	Nu-H	R-X	cross	Pd	
Kumada[123]	1972	R-Mg-Br	RX	cross	Pd/Ni	
Heck[4]	1972	alcène	RX	cross	Pd	base
Sonogashira[124]	1973	alcyne	RX	cross	Pd/Cu	base
Negishi[125]	1977	R-Zn-X	RX	cross	Pd/Ni	
Stille[5]	1977	R-Sn-R_3	RX	cross	Pd	base
Suzuki[126]	1979	R-B-$(OR)_2$	RX	cross	Pd	base
Hiyama[127]	1988	R-Si-R_3	RX	cross	Pd	base
Buchwald-Hartwig[128]	1994	R_2-N-R Sn-R_3	RX	cross	Pd	Liaison C-N
Fukayama[129]	1998	R-CO-(Set)	R-Zn-I	cross	Pd	

Tableau 4 *Réactions de couplage***.**

Les complexes de palladium présentent de nombreux avantages, ils sont compatibles avec une grande gamme de fonctionnalités (cétones, alcools, aldéhydes, groupements soufrés…), ils sont très peu toxiques et peuvent être éliminés relativement facilement ce qui reste un avantage pour des synthèses de composés d'intérêt pharmaceutique (Irbesartan[130]).

[120] Chodkiewicz W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, *2*, 819-869.
[121] (a) Owsley D. C. Castro C. E. *Organic Syntheses*, **, 1988**, *6*, 916, **1978,** *52*, 128 (b) Castro C. E., Gaughan E. J., and. Owsley D. C. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31,* 4071-4078
[122] Tsuji J., Takahashi H. MorikawaM. *Tetrahedron Lett*., **1965**, 6, 4387-4388.
[123] Sumitani K., Kumada M. *J. Am. Chem. Soc*., **1972**, *94*, 4374-4376.
[124] Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* , **1975**,*16* , 4467-4470
[125] King A.O., Okukado N. Negishi E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1977**, 683-684
[126] (a) Miyaura, N. Yamada K., Suzuki A. *Tetrahedron Lett.,* **1979**, *20*, 3437-3440 (b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422 (c) Miyaura N., Suzuki A*. Chem. Rev.,* **1995**, *95*, 2457-2483
[127] Hatanaka Y., Hiyama T. *J. Org. Chem*., **1988**, *53*, 918-920.
[128] Paul F., Patt J.,Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc*., **1994**, *116*, 5969-5970
[129] Tokuyama H., Yokoshima S., Yamashita T., Fukuyama T. *Tetrahedron Lett.*, **1998,** *39*, 3189-3192
[130] Satyanarayana B., Sumalatha Y., Venkatraman S., Reddy G. M, Reddy P. *Synth. Comm.*, **2005**, *14*, 1979-1982.

3.1 Mécanisme général des réactions catalysées au palladium

Le mécanisme généralement admis des réactions mettant en jeu le Pd(0) peut se résumer en quatre étapes[131]. (Schéma 15):

- L'initiation du cycle catalytique avec formation de l'espèce catalytique Pd(0)-L_2
- La formation de l'espèce organopalladiée avec le réactif 1 R_1-Pd-(II) appelée *addition oxydante*
- La transformation de l'espèce organopalladiée appelée *transmétallation*.
- La régénération de l'espèce catalytique (*élimination réductrice*) et la formation du produit de réaction.

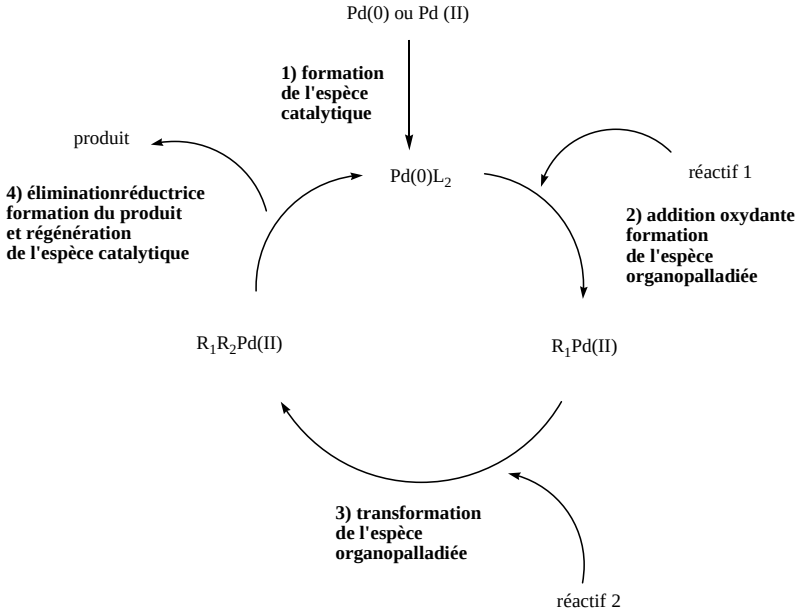


Schéma 15 *Cycle catalytique des réactions catalysées par le palladium*

Les réactions organopalladiées ont en commun la génération de l'espèce catalytique et la formation de l'espèce organopalladiée (addition oxydante) mais elles se distinguent par le type de réaction mis en jeu au cours de la formation du produit (étape 2). On peut ainsi les classer en trois types de réaction, les réactions d'insertion (type Heck) les réactions de couplage proprement dites (Stille, Suzuki, Negishi) et celles mettant en jeu un complexe π-allylique.

[131] Campagne J.M., Prim D*. Les complexes de Palladium en synthèse organique*, **2001** CNRS Ed., p27-38

3.1.1 Formation de l'espèce catalytique Pd(0)-L_2

On représente généralement l'espèce catalytique sous la forme $Pd(0)L_2$ par souci de clarté car il existe une grande variété d'espèces catalytiques (selon le solvant, la température, le ligand, la nature de la réaction, du précurseur…). Ainsi, L peut correspondre aux solvants de réaction ou à une partie du ligand (phosphine).

L'espèce catalytique peut être formée à partir de Pd(II) ou de Pd(0). L'addition oxydante est possible car le palladium possède 14 électrons vacants.

3.1.2 Formation de l'espèce organopalladiée : addition oxydante

Elle correspond à l'insertion du Pd(0) dans une liaison C-X avec oxydation du métal vers le degré d'oxydation II. On obtient un produit *trans* résultant probablement du composé *cis* initialement formé[132].

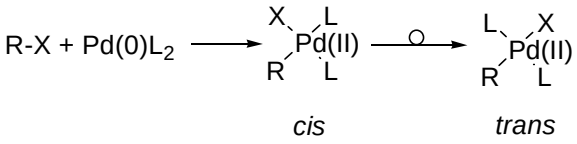


Schéma 16 *Formation du produit trans lors de l'étape d'adition oxydante***.**

La réactivité du « composé halogéné » varie selon la nature de groupement partant[133], (I>OTf>Br>Cl). On comprend alors tout l'intérêt de développer de nouveaux ligands pour améliorer la réactivité à partir de composés chlorés moins chers que leurs homologues bromés ou iodés mais beaucoup moins réactifs.

3.1.3 Transformation de l'espèce organopalladiée : transmétallation

Cette étape conduit à une espèce organopalladiée de même degré d'oxydation comportant les deux fragments à assembler. Selon le métal utilisé au cours de cette étape, le nom de la réaction sera différent (zinc pour Negishi, bore pour Suzuki, étain pour Stille, cuivre pour Sonogashira et magnésium pour Corriu-Kumada-Tamao). Cette étape est souvent considérée comme l'étape limitante du processus catalytique.

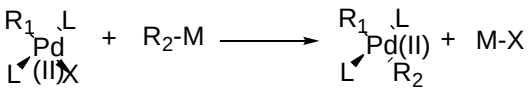


Schéma 17 *Transmétallation*

[132] Amatore C., Jutand A., Suarez A. *J. Am. Chem. Soc*., **1993**, *117*, 9531-9541
[133] Amatore C., Carre E., Jutand A., M'Barkipp M. A. *Organometallics* , **1995**, *14*, 1818-1826

3.1.4 Régénération de l'espèce organopalladiée : élimination réductrice

Elle correspond à la régénération de l'espèce catalytique active et à la formation du produit de réaction et le retour du palladium à l'état d'oxydation (0) rendant la réaction catalytique (Schéma 18).

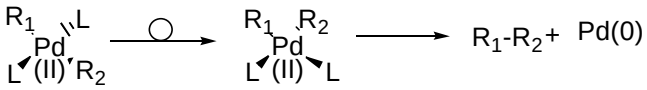


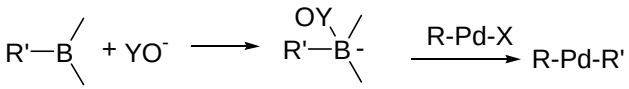
Schéma 18 *Elimination réductrice***.**

3.2 La Réaction de Suzuki-Miyaura

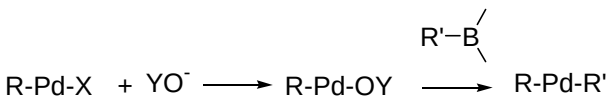
La réaction de Suzuki-Miyaura se fait en présence d'organoboranes qui lui donne ainsi un intérêt vis-à-vis des réactions de type Negishi et Stille. Les organoboranes sont des composés faciles d'accès, stables contrairement aux organozinciques (Negishi) qui doivent être préparés. Ils sont par ailleurs, moins toxiques, contrairement aux dérivés de l'étain utilisés en réaction de type Stille.

La présence d'une base est essentielle. Son rôle peut être envisagé selon deux mécanismes différents (Schéma 19). Le premier est lié à la trop faible différence d'électronégativité de l'atome de Bore par rapport à l'atome de Carbone. L'espèce borée est transformée en complexe « ate » du bore ce qui facilite la réaction de transmétallation. Le second mécanisme implique la formation d'un complexe alcoxy-palladium (dans le cas d'une base plus faible) plus réactif que son homologue halogéné.

.



formation de l'espèce boronate



formation de l'espèce alcoxy-palladium

Schéma 19 *Rôle de la base en réaction de type Suzuki-Miyaura***.**

Ainsi, la réaction de Suzuki-Miyaura a été l'objet de nombreuses études pour connaître l'effet des différents paramètres pouvant influencer le cours de la réaction. Le système standard mis au point par Suzuki[134] était le suivant : $PdTPP_4$ [Tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0)], Na_2CO_3, THF ou DMF, 60-80°C, 12-20h et il a depuis connu de nombre uses améliorations.

Il a été montré qu'il est préférable de former les complexes de palladium (0) *in situ* afin d'améliorer la qualité de la source catalytique[135]. La nature de la base a aussi évoluée ; l'utilisation de carbonate de potassium et de césium est devenue courante. Enfin, l'utilisation des micro-ondes comme méthode d'activation a aussi permis d'améliorer les résultats de couplage[136].

Les produits chlorés[137] connaissent un intérêt nouveau aux yeux des industriels du fait de leur toxicité moindre que leurs homologues bromés et de leur coût moindre. De même, l'utilisation de sels de diazoniums est de plus en plus présente car elle amène un intérêt pratique aux conditions opératoires[138] (température ambiante, sans base). L'utilisation de ces nouveaux groupes partants permet d'envisager de nouvelles perspectives.

La nature de l'espèce borée (acide boronique) a elle aussi évoluée et l'utilisation de trifluoroborates de potassium (RBF_3K)[139] a permis de rendre plus stable l'espèce borée tout en augmentant sa réactivité[140]. Elle a aussi permis l'amélioration des conditions réactionnelles (pas de ligands phosphine, pas de base) et le couplage avec des sels de diazoniums a permis d'améliorer de façon considérable les temps de réaction (1 à 5 minutes) (Schéma 20)

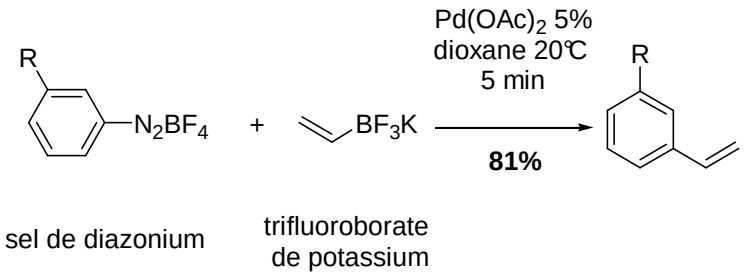
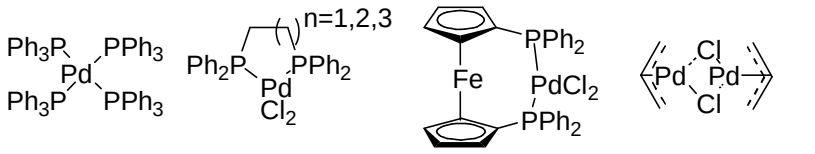


Schéma 20 *Développement de la réaction de Suzuki-Miyaura***.**

Enfin, le développement de nouveaux ligands pour améliorer les différentes conditions opératoires et permettre une chimie encore plus propre a été l'un des enjeux majeurs des recherches sur la réaction de Suzuki. Le développement de la catalyse homogène et asymétrique a ainsi amené les chimistes à créer de nouveaux ligands autres que phosphorés (Schéma 21).

---

[134] Miyaura N. Yanagi T., Suzuki A. *Synth Commun.*, **1981**, *11*, 513-519.
[135] Amatore C., Blart E., Genet J. P., Jutand A., Lemaire-Audoire., S., Savignac M. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6829-6839
[136] Crozet M.D., Castera-Ducros C., Vanelle P. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7061-7065.
[137] (a) Bei X., Turner H. W., Weinberg W. H., Guram A. S., Petersen J. L. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6797-6803 (b) Dreher S.D., Dormer P. G., Sandrock D.L., Molander G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9257-9259.
[138] Sengupta S., Bhattacharyya S. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3405-3406.
[139] (a) Darses S., Michaud G., Genêt J.-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, *8*, 1875-1883 (b) Molander G.A. Petrillo D. E. *Org. Lett.*, **2008,** 1795-1798
[140] (a) Darses S., Genêt J.-P., BrayerJ.-L. Demoute J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4393-4396 (b) Molander G. A., Gormisky P.E., Sandrock, D.L. *J. Org. Chem.*, **2008,** *73***,** 2052-2057,



22 **$PdTPP_4$**

23 **n=1 $PdCl_2$(dppe)**
n=2 $PdCl_2$(dppp)
n=3 $PdCl_2$(dppb)

24 **$PdCl_2$(dppf)**

25 **$[(\pi\text{-allyl})PdCl)]_2$**

Schéma 21 *Ligands phosphorés rencontrés en réaction de Suzuki-Miyaura***.**

De nombreuses équipes parmi lesquelles on peut citer celles de Nolan, Herrmann, ont mis au point de nouveaux ligands N-N comme les palladacycles[141], et les carbènes N-hétérocycliques[142].

Cependant même si de nombreux ligands aminés ont été étudiés[143,144,145], même si ces ligands présentent parfois des structures vicinales[23,22,146] et chirales, peu d'applications en réaction de couplage asymétrique de type Suzuki-Miyaura sont référencées[147]. On voit donc ici se dessiner l'intérêt de synthétiser une nouvelle classe de ligands chiraux permettant de réaliser ces couplages.

L'étude d'un ligand associant une structure mixte pyridine-pipéridine n'a pas été abordée (alors qu'il existe de nombreux ligands azéridines, pyrrolidines…), il semble donc intéressant de réaliser cette étude. De plus, les méthodes de synthèse de pipéridines développées au laboratoire permettent une grande modularité des différentes positions ce qui permet de réaliser un criblage assez complet des ligands afin d'optimiser leurs performances catalytiques.

Enfin, la grande stéréosélectivité de nos méthodes permet d'envisager la synthèse de ligands 2,6-disubstitués de type *cis* et *trans* (Schéma 22) qui pourront faire l'objet d'une étude comparée dans des applications complémentaires de catalyse asymétrique.

[141] Beller M., Fischer H., Herrmann W.A.,Ofele K., Brossner C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34,* 1848-1849.
[142] (a) Herrmann W.A., Reisinger C.P. Spiegler M.J. *J. Organomet. Chem*, **1999**, *557*, 93-96 (b) Bohm V.P.W., Gstottmayr C.W.K., Weskamp T., Herrmann W.A *J. Organomet. Chem*, **2000**, *595*, 186-189 (c) Zhang C., Huang J., Trudell M.L., Nolan S.P., *J. Org. Chem*., **1999**, *64*, 3804-3805.
[143] Tao B., Boykin D.W. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 4955-4957.
[144] (a) Gil-Molto J., Karlstrom S., Najera C. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12168-12176 (b) Najera C., Gil-Molto J., Karlstrom S., Falvello L.R. *Org Lett*, **2001**, *5*, 1451-1454.
[145] Grasa G.A., Hillier A.C., Nolan S.P. *Org Lett*, **2001**, *3*, 1077. Lee D.H., Lee Y. H., Kim D., Kim Y., Lim W.T., Harrowfield J. M., Jin M.-J, Park Y. C.,. Lee I. *Tetrahedron*, **2008**, *64* 7178-7182
[146] (a) Min S., Qian H.X. *Tetrahedron,* **2005**, *61*, 4949-4955 (b) Tao C., Jun G., Min S. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6289-6294.
[147] (a) Baudoin O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *20*, 4223-4229, (b) Yin, J., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc*., **2000**, *122*, 12051-12052.

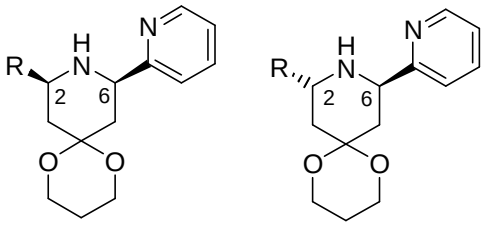


Schéma 22 *Ligands envisagés.*

4. SYNTHESE DES PIPERIDINES 2-SUBSTITUEES ET 2,6-DISUBSTITUEES

Objectifs de synthèse de nombreuses équipes de recherche, l'entité pipéridinique a reçue une attention particulière concernant sa synthèse stéréosélective. Ainsi de nombreuses revues[148,28] présentent les stratégies de synthèse envisageables pour la construction de cet hétérocycle.

Comme nous l'avons rappelé dans l'introduction, nous nous intéressons à la synthèse de ligands diaminés hybrides (sp^2-sp^3) possédant une entité pipéridinique et un hétéroaromatique (pyridine notamment) en position 2 (Figure 13). Nous rappellerons donc seulement les synthèses asymétriques pouvant conduire à des pipéridines substituées en position 2 par un groupement hétéroaromatique.

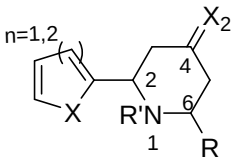


Figure 13

[148] [2](a) Bailey P.D., Millwood P.A., Smith P.D. *Chem Comm*., **1998**, 633-640 (b) Mitchinson A., Nadin A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,* **1999**, 2562-2570 (c) Mitchinson A., Nadin A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,* **2000**, 2872-2880 (d) Laschat S. Dickner T. *Synthesis* **2000**, *13*, 1781-1813.

4.1 Utilisation de dérivés du « pool » chiral

Les composés naturels se révèlent être de bons inducteurs de chiralité comme l'a montré Honda[149] pour la synthèse de pipéridines polysubstituées à partir de la (+) et (-) carvone *26*.

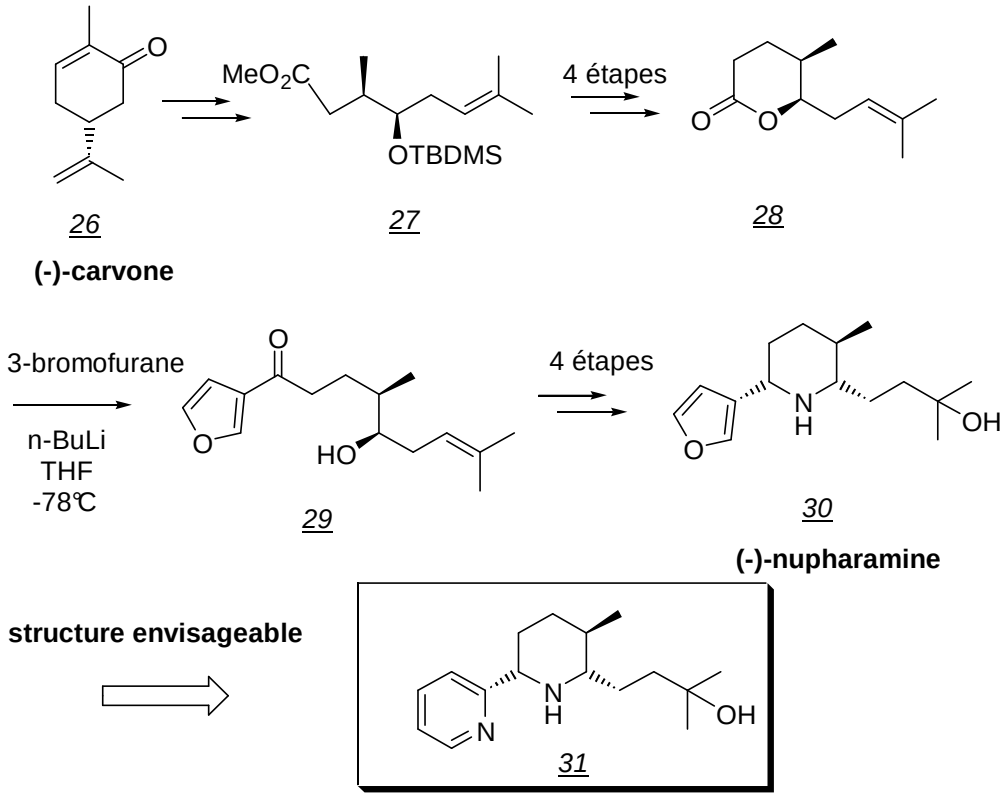


Schéma 23 A partir de composés naturels.

A travers la synthèse de la (-)-nupharamine *31* on voit la possibilité d'insérer un aromatique comportant un hétéroatome pour créer une structure vicinale (Schéma 23). Cependant cette synthèse n'est pas pratique pour la formation de ligands car trop fastidieuse et ne permet pas d'accéder à des structures intéressantes et modulables en 2.

[149] Honda T., Ishikawa F., Yamane S.I. *Chem. Commun*., **1994**, 499-500.

4.2 Synthèse à partir d'oxazolopipéridines

4.2.1 Méthode C,N(R,S).

Une première méthode très efficace mise au point par Royer et Husson[150] à partir d'un même précurseur chiral permet d'accéder à un grand nombre de pipéridines (méthode C,N(R,S)). L'oxazolopipéridine *34* obtenue par cette voie de synthèse comporte des fonctionnalités[151] permettant la substitution en position 2 et 6 du cycle pipéridine avec une géométrie relative *cis*[152] ou *trans*[153]. (*Schéma 24*).

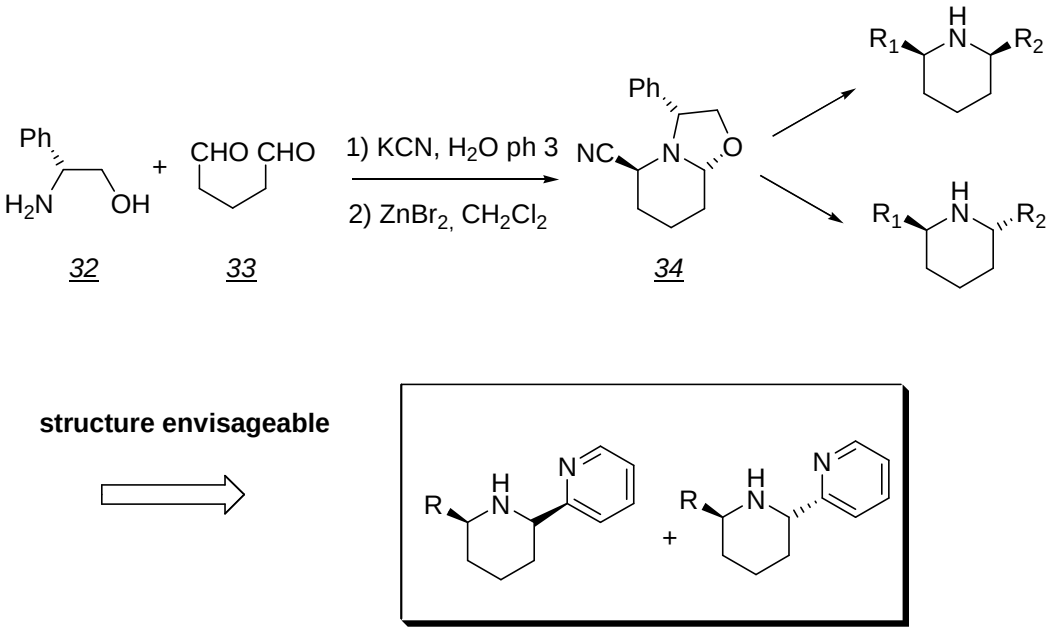


Schéma 24 *A partir d'oxazolopipéridines***.**

Par une méthode très voisine (la fonction nitrile étant remplacée par un benzotriazole), Katritzky[154] et son équipe ont réalisé l'addition de différents aryles et alkylmagnésien sur une oxazolidine bicyclique *35* (*Schéma 25*), conduisant ainsi à des structures similaires[155,156] aux ligands que nous désirons préparer. Cependant la diastéréosélectivité n'est pas toujours bonne.

[150] Husson H-P., Royer J. *J. Chem Soc. Rev*., **1999**, *28*, 383-394.
[151] Billon-Souquet F., Martes T., Royer J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40,* 3731-3734*.*
[152] Guerrier L., Royer J., Grierson D.S., Husson H.P. *J. Am. Chem. Soc*., **1983**, *105*, 7754-7755.
[153] .Grierson D.S., Royer J., Guerrier L., Husson H.P *J. Org Chem*., **1986**, *51*, 4475-4477.
[154] Katritzky A.R., Qiu G., Yang B., Steel P.J. *J. Org Chem*., **1998**, *63*, 6699-6703.
[155] Andres J.M., Herraiz-Sierra I., Pedrosa R., Perz Encabo A. *Eur. J. Org. Chem*., **2000**, 1719-1726.
[156] Agami C., Couty F., Lam H., Mathieu H. *Tetrahedron,* **1998**, *54,* 8783-8796.

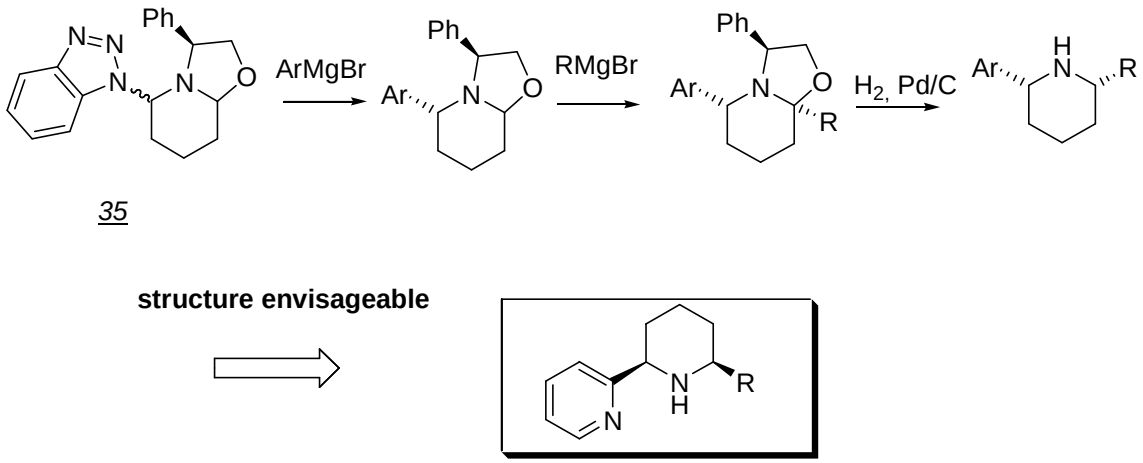


Schéma 25 *Travaux de Katrizky***.**

4.2.2 Ouverture de lactames bicycliques

Facilement synthétisables, les lactames bicycliques chiraux permettent d'accéder à une grande variété d'hétérocycles énantiomériquement purs. La condensation du phénylglycinol sur un δ-cétoacide donne une oxazolopipéridinone (*Schéma 26*) qui offrent diverses possibilités de fonctionnalisations du cycle pipéridinique et l'introduction de divers substituants en position 6.

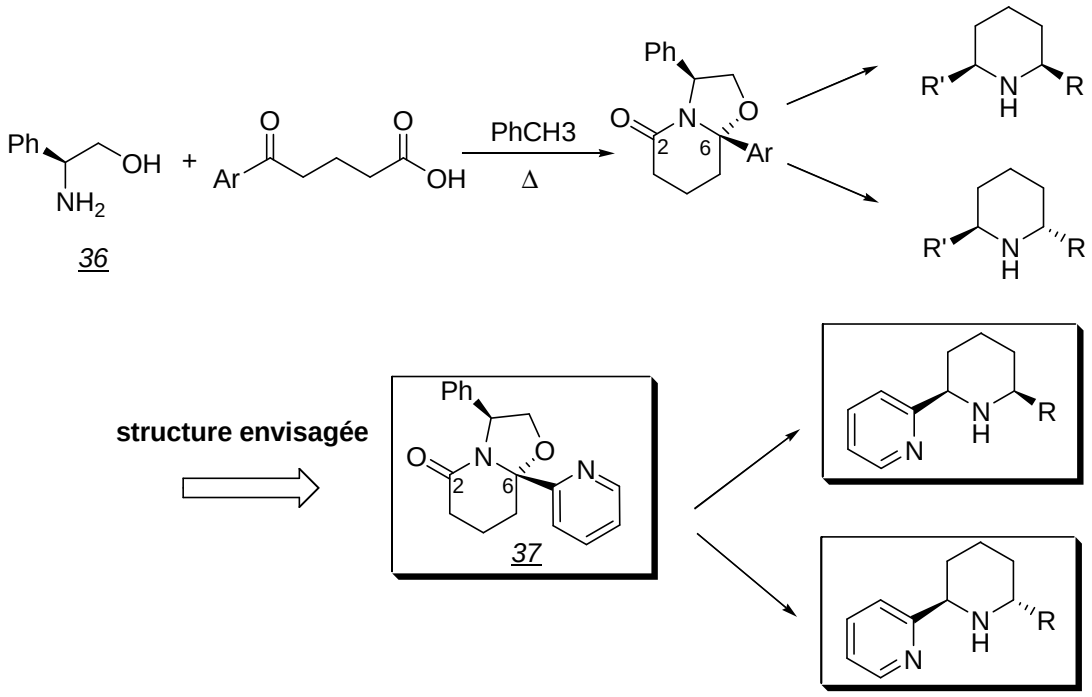


Schéma 26 *Formation de précurseurs lactames bicycliques***.**

D'autre part, la présence d'un groupement carbonyle en 2 permet d'envisager une substitution en 2 ou en 3[157] pour les structures finales. Ainsi, de nombreuses équipes ont travaillé sur la réalisation de pipéridines mono-substituées en 6 [158] ou di-substitutuées en 2 et 6 de configuration *cis*[159] ou *trans*[160].

Bien que ces synthèses donnent de bons excès diastéréoisomériques, elles ont principalement pour applications les synthèses de composés d'origine naturelle. Cependant, la complexité de la synthèse (nombre d'étapes relativement important) limite son application pour la synthèse de ligands).

4.3 Utilisation de sels de pyridinium chiraux.

Obtenues diastéréosélectivement par addition d'un magnésien sur un sel de pyridinium chiral, les dihydropyridones offrent de nombreuses possibilités dans la réalisation de pipéridines polyfonctionnelles.

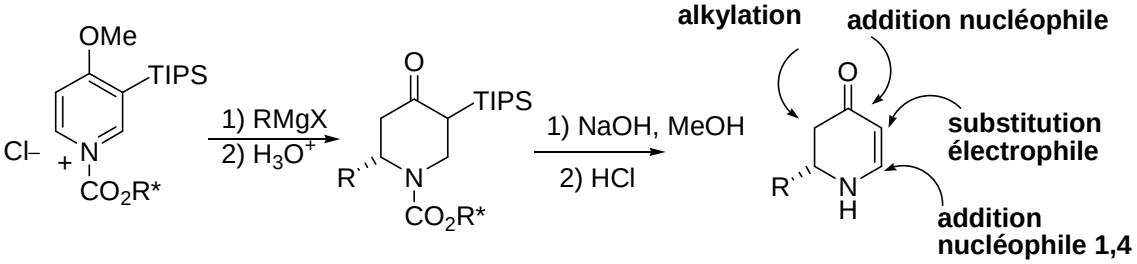


Schéma 27 *Intérêt en synthèse des dihydropyridinones***.**

Outre la préparation de composés naturels ((-)-sédamine[161a], (-)-coniine[167b], (+)-luciduline[167c], (+)-diénomycine C[167d] …), l'équipe de Marazano[162] a développé un accès rapide et énantiosélectif à des 2,3,6-trialkylpipéridines en associant les propriétés respectives des sels de pyridinium et des oxazolidines.

[157] Micouin L., Quirion J.C., Husson H.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37,* 849-852.
[158] Munchhof M.J., Meyers A.I. *J. Org. Chem*., **1995**, *60*, 7084-7085.
[159] Munchhof M.J., Meyers A.I. *J. Am. Chem Soc*., **1995**, *117*, 5399-5400.
[160] Amat M., Hidalgo J., Llor N., Bosch J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9,* 2419-2422
[161] (a) Comins D.L., Hong H. *J. Org. Chem*., **1993**, *58*, 5035-5036 (b) Al-awar R.A., Joseph J.P., Comins D.L. *J. Org. Chem*., **1993**, *58*, 7732-7739 (c) Comins D.L., Brooks C.A., Al-awar R.A., Goehring R.R. *Org. Lett*., **1999**, *1*, 229-231 (d) Comins D.L. Green G.M. *Tetrahedron Lett*., **1999**, *40*, 217-218.
[162] Wong Y.S., Gnecco D., Marazano C., Chiaroni A., Riche C., Billion A., Das B.C. *Tetrahedron,* **1998***, 54*, 9357-9372.

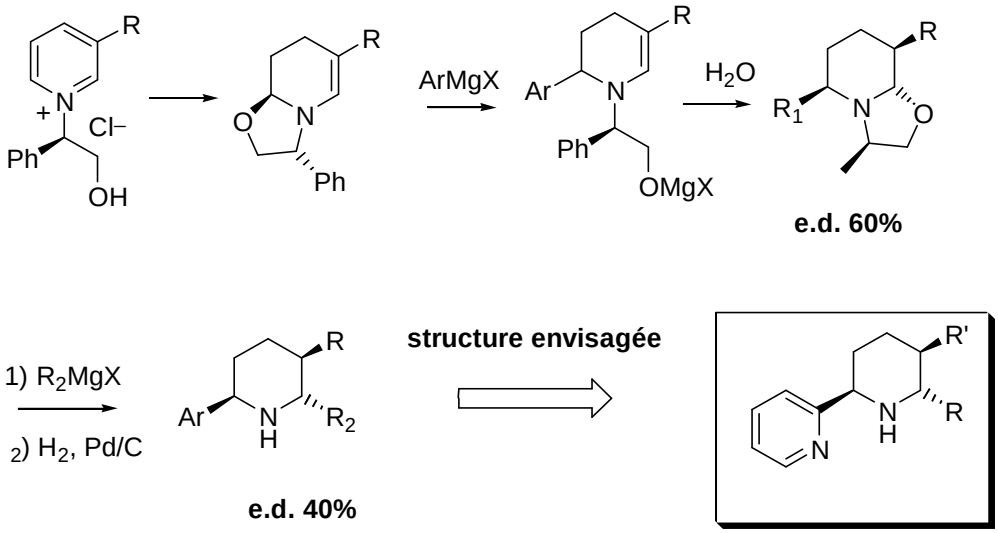


Schéma 28 : *Synthèse à partir de sels de pyridinium.*

On obtient par cette méthode des pipéridines 2,6-*trans*-disubstituées (*Schéma 28*) mais avec une faible diastéréosélectivité qui en fait une limite de la méthode.

4.4 Par cyclisation intermoléculaire

4.4.1 Synthèse de ligands symétriques

Une manière élégante de préparer facilement des 4-pipéridones 2,6-disubstituées a été mise au point par Baliah[163] (*Schéma 29*) en s'appuyant notamment sur les travaux de Petrenko-Kritschenko[164]. Cependant, cette méthode impose le même substituant en position 2 et en 6 et ne peut être réalisé de manière énantiosélective.

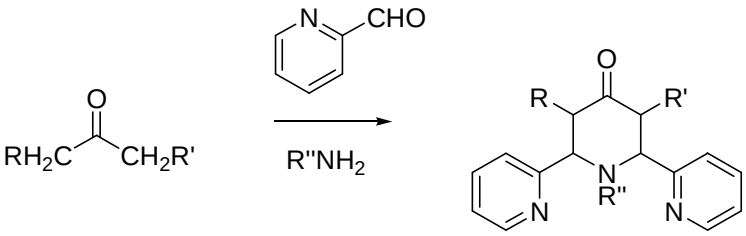


Schéma 29 *Synthèse de pipéridones.*

[163] Noller C., Baliah V. *J. Am. Chem Soc*., **1948**, *70*, 3853-3855.
[164] Petrenko- Kritschenko P. *Chem Ber*., **1909**, *42*, 3683.

Différentes cyclisations intermoléculaires[165] peuvent conduire à la formation de pipéridines 2,6-disubstituées. On peut citer, par exemple, l'utilisation d'amines primaires en présence de dicétones 1,5 (*Schéma 30*).

De même, l'utilisation de bases de Schiff en présence de cétones β-insaturés permet d'obtenir un cycle pipéridinique. L'inconvénient de ces méthodes est l'obtention de molécules symétriques et difficilement modulables par la suite.

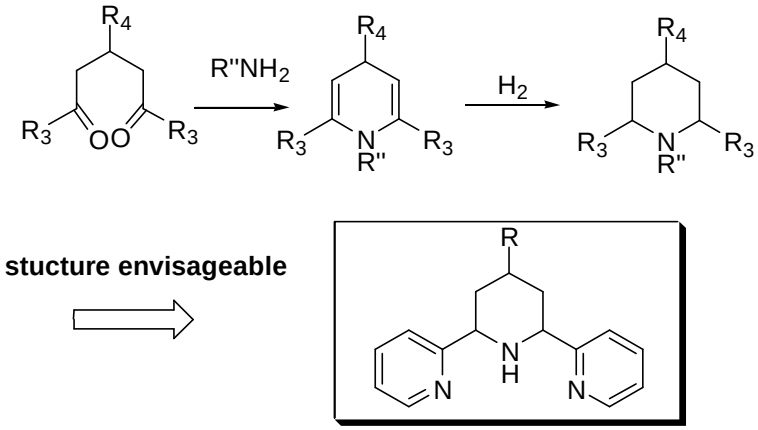


Schéma 30 *Formation de pipéridines symétriques***.**

La dernière synthèse décrite dans le schéma dérive de la synthèse de Hantzsch et permet de former des dihydropyridines. Cependant, la faible diastéréoselectivité en fait une limite de la méthode.

4.4.2 Réaction d'hétéro-Diels-Alder

Les réactions d'hétéro-Diels-Alder sont nombreuses et très intéressantes pour la synthèse d'hétérocycles polysubstitués en raison de l'excellent contrôle régio- et stéréochimique qu'elles offrent.

Nous nous intéresserons ici aux réactions d'imino-Diels-Alder mais d'autres méthodes basées sur la réaction de Diels-Alder ont été étudiées (utilisation d' 1-azadiènes[166] par exemple voire réaction de nitroso-Diels-Alder[167]) qui présentent dans la plupart des cas une faible diastéréosélectivité.

La réaction d'imino-Diels-Alder se fait entre un diène et une imine en milieu acide. Selon les substituants placés sur les substrats, on obtiendra des réactions d'aza Diels–Alder à demande normale ou inverse (l'orbitale LUMO du diène réagit avec l'orbitale HOMO du diénophile). La chiralité peut être amenée par le diène[168], l'imine[169] ou encore le catalyseur[170].

[165] Baliah V., Jeyaraman R., Chandrasekaran L. *Chem. Rev*., **1983**, *83*, 379-423.
[166] Beaudegnies R., Ghosez L. *Tetrahedron:Asymmetry,* **1994***, 5,* 557-560*.*
[167] Ozawa T., Aoyagi S., Kibayashi C. *Org. Lett*., **2000**, *2*, 2955-2958.
[168] Barluenga J., Aznar F., Ribas C., Valdes A., Fernandez M., Cabal M.P., Trujillo J. *Chem Eur J.,* **1996**, *2*, 805-811.
[169] Bailey P.D., Wilson R.D., Brown G.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,* **1991**, 1337-1340
[170] Yao S., Johannsen M., Hazell R.G., Jorgensen K.A. *Angew. Chem. Int Ed.*, **1998**, *37*, 3121-3124.

Dans le cas d'une imine chirale, les excès diastéréoisomériques qui ne dépassaient pas 80% ont pu être améliorés grâce à l'utilisation d'imines possédant deux centres chiraux l'un sur l'amine et l'autre sur la fonction ester présente sur le substrat. Dès lors, quelle que soit la nature du diène l'excès diastéréoisomérique est supérieur à 95% (*Schéma 31*).

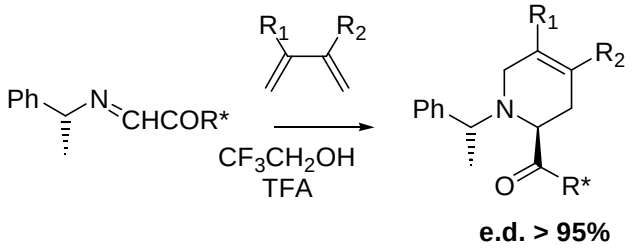


Schéma 31 *Aza Diels-Alder à partir d'une imine possédant deux centres chiraux.*

Par une démarche analogue, d'autres recherches ont été menées, utilisant une imine chirale encombrée[171], une imine possédant un groupement dioxolane chiral[172] ou encore une imine reliée à un groupement glycosidique chiral[173]. La condensation de ces dernières sur le diène de Danishefsky en présence d'un acide de Lewis a permis notamment la préparation de pipéridines 2,6-disubstituées de configuration *cis* avec un très bon excès diastéréoisomérique.

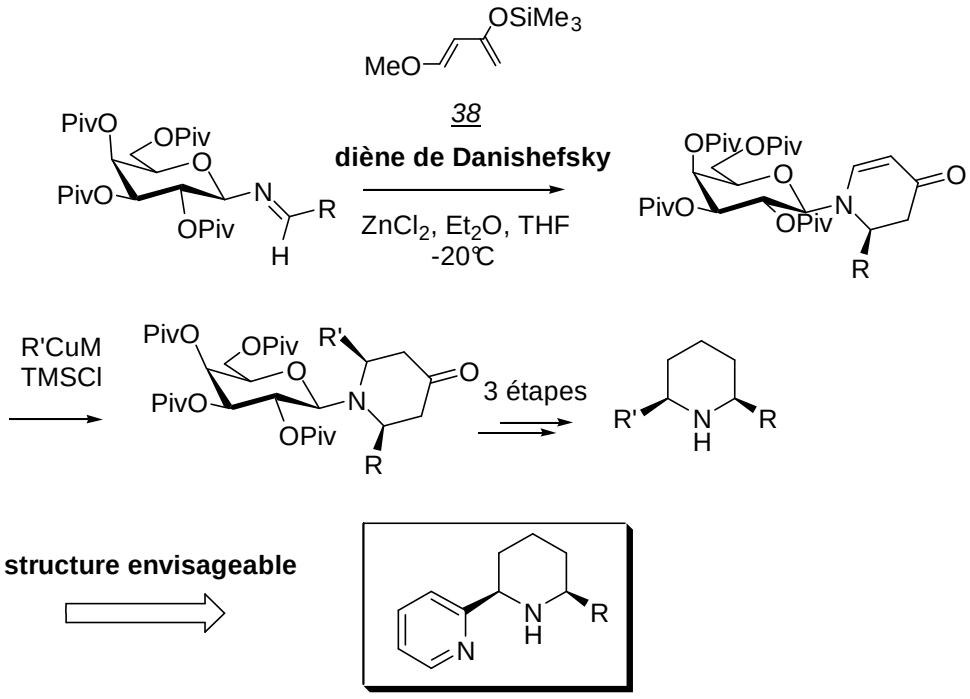


Schéma 32 *Réaction d'aza Diels-Alder à partir d'une imine.*

[171] Ratni H., Kundig E.P. *Org. Lett.*., **1999**, *1*, 1997-1999.
[172] Shimizu M., Arai A., Fujisawa T. *Heterocycles,* **2000**, *52*, 137-140.
[173] Weymann M., Pfrengle W., Schollmeyer D., Kunz H. *Synthesis,* **1997**, 1151-1160.

Parmi toutes les réactions d'imino-Diels-Alder connues, la condensation d'imines chirales avec le diène de Danishefsky *38* reste l'approche synthétique la plus utilisée pour former le cycle pipéridinique. La voie de synthèse utilisant des diènes chiraux n'est que très peu empruntée.

Par ailleurs, certains catalyseurs chiraux ont été employés dans le but d'induire une asymétrie dans la synthèse de pipéridines dans la réaction d'aza-Diels-Alder[174] entre une imine et le diène de Danishefsky *38* (Schéma 33).

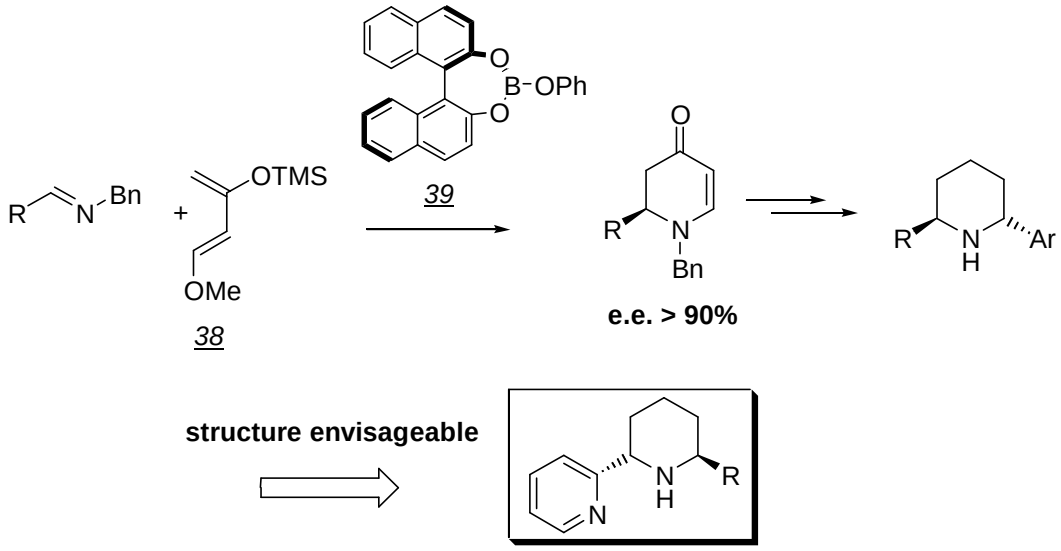


Schéma 33 : *Hétéro Diels-Alder à partir de catalyseurs chiraux***.**

4.5 Par cyclisation intramoléculaire

4.5.1 Par métathèse

Les réactions de métathèse ont elles aussi permis un accès à la synthèse d'hétérocycles de type pipéridinique[175]. Ainsi, Beak et coll. ont obtenu une pipéridine monosubstituée insaturée qui après réduction est substituée sélectivement en position 2[176] (*Schéma 34*). L'alkylation en α de l'amine N-Boc en présence de lithium, permet d'obtenir des pipéridines 2,6-disubstituées de type *trans* en induisant la stéréochimie par chélation du métal.

[174] (a) Kobayashi S., Komiyama S., Ishitani H. *Angew. Chem. Int Ed. Engl*, **1998**, *37*, 979-981 (b) Ishihara K., Miyata M., Hattori K., Tada T., Yamamoto H. *J. Am. Chem Soc*., **1994**, *116*, 10520-10524.
[175] Hu, X. E., Kim, N. K., Ledoussal, B. *Org. Lett*., **2002**, *4*, 4499-4502.
[176] Beak P., Lee W.K. *J. Org. Chem*., **1993**, *58*, 1109-1117.

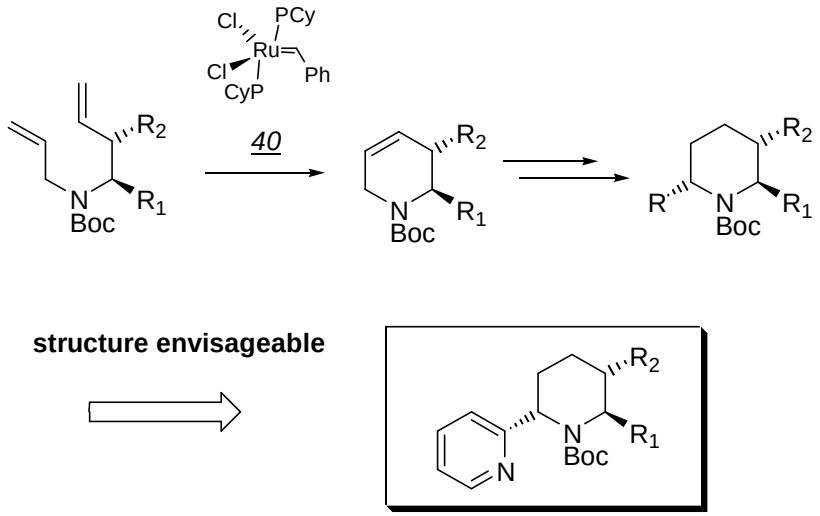


Schéma 34 : *Synthèse de pipéridines incluant une métathèse.*

4.5.2 Par substitution nucléophile

La formation de pipéridines 2- substituées via des cyclisations inter[177] et intramoléculaires[178] est possible, cependant, le contrôle de la stéréochimie n'est pas toujours parfait et entraîne la formation simultanée des isomères *cis* et *trans*. Il apparaît, de plus, difficile de moduler la position 6 avec de nombreux groupements.

4.5.3 Par addition nucléophile (type Michael)

Cette méthode permet de synthétiser des 4-pipéridones 2-insaturées diversement substituées[179]. Une addition électrophile de type Michael en 2 est de nouveau envisageable pour conduire à des composés 2,6-disubstituées de type *cis* ou *trans* (*Schéma 35*).

Une méthode du laboratoire[27] se rapproche de cette voie de synthèse et semble plus compétitive au niveau des excès diastéréoisomériques.

[177] Kobayashi T., Nakashima M., Hakogi T., Tanaka K., Katsumura S. *Org. Lett*., **2006**, *8*, 3809-3812.
[178] Serino C., Stehle N., Park Y. S., Florio S., Beak P. *J. Org. Chem*., **1999**, *64*, 1160-1165.
[179] Davis F. A., Xu H., Zhang J. *J. Org. Chem*, **2007**, *72*, 2046-2052.

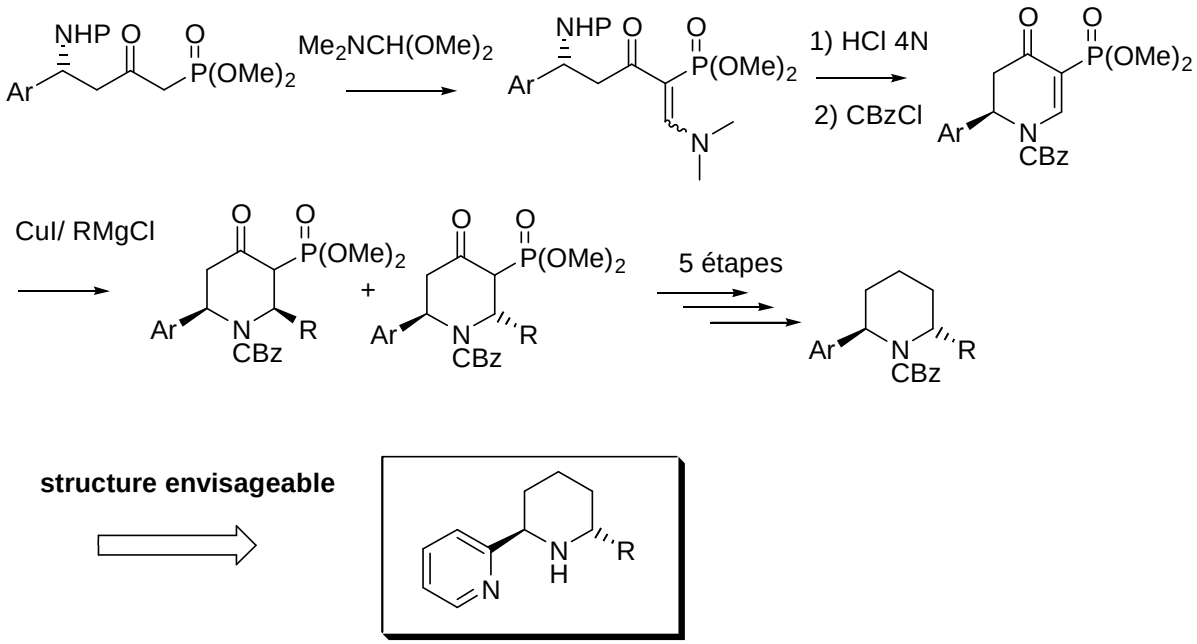


Schéma 35 *Réaction de Michael intramoléculaire***.**

4.5.4 Autres voies de synthèses asymétriques

Les voies de synthèse qui suivent permettent de conduire aux ligands de type pipéridine-pyridine mais nécessite la formation préalable d'un intermédiaire (substrat de départ) possédant une pyridine comme substituant ce qui ne semble pas toujours facile.

Ainsi, dans la perspective de préparer des hétérocycles azotés hautement fonctionnalisés, de nombreuses voies de synthèses ont été élaborées impliquant des auxiliaires chiraux de nature variés et conduisant à des pipéridines 2-substituées.

Les composés issus de β-aminoesters conduisent selon une réaction intramoléculaire[180], catalysée par un complexe de titane, à la formation diastéréosélective de pipéridines diversement substituées (*Schéma 36*).

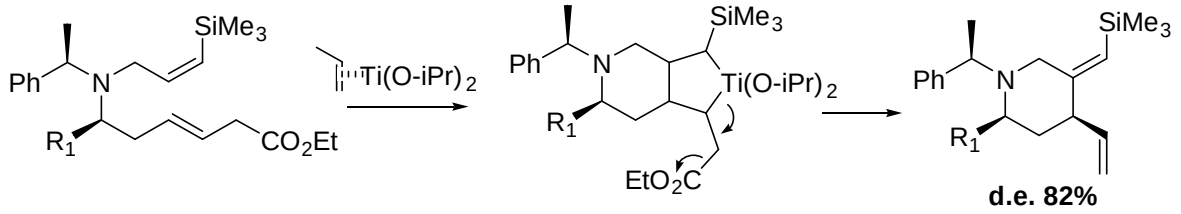


Schéma 36 *Cyclisation catalysée au titane***.**

[180] Takayama Y., Okamoto S., Sato F. *Tetrahedron Lett.,* **1997***, 38,* 8351-8354.

De même, les β-aminoesters chiraux ont été utilisés par Ma et coll. pour réaliser des pipéridines 2,4,5-trisubstituées en mettant en jeu une condensation de Dieckmann[181] (*Schéma 37*).

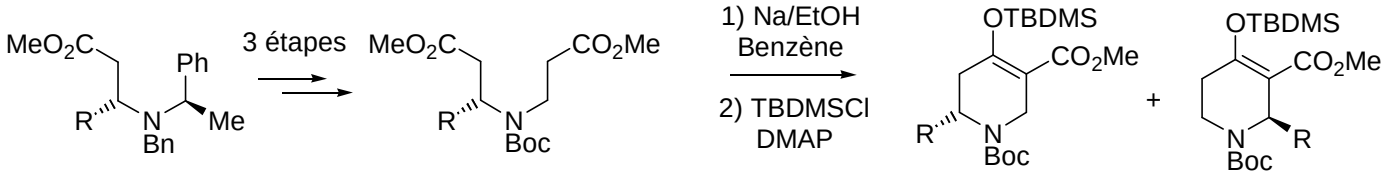


Schéma 37 *Synthèse de pipéridines par condensation de Dieckmann***.**

Les aziridines ont aussi été utilisées comme précurseur de pipéridines (*Schéma 38*). Somfai a développé une méthode à partir de vinylaziridines chirales[182] alors que d'autres équipes ont utilisé des *N*-tosylaziridines[183]. Ces voies de synthèses conduisent à la formation de tétrahydropyridines polysubstituées énantiomériquements pures.

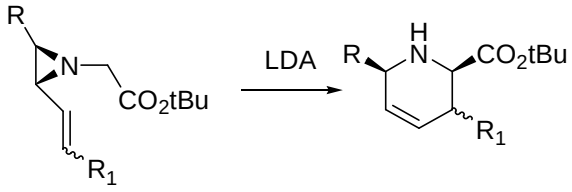


Schéma 38 *Par ouverture d'aziridines***.**

Les vinylaziridines sont obtenues à partir d'époxydes chiraux. En présence de LDA ces composés se réarrangent selon un mécanisme de type aza-[2,3]-Wittig.

Par ailleurs, l'ouverture régio- et stéréosélective des époxydes vinyliques par des nucléophiles azotés en présence de palladium (0) conduit à des dérivés aminoalcools, précurseurs d'intermédiaires pour la synthèse de cycles pipéridiniques 2-substitués[184] (*Schéma 39*).

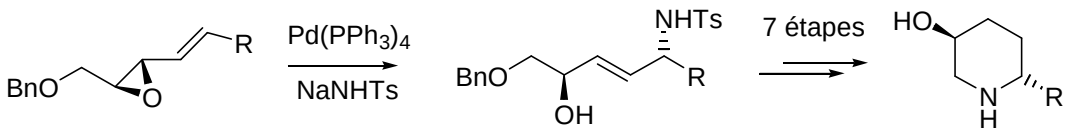


Schéma 39 *Synthèse à partir d'époxydes.*

[181] Ma D., Sun H. *Tetrahedron Lett.,* **1999***, 40,* 3609-3612.
[182] Ahman J., Somfai P. *J. Am. Chem Soc*., **1994**, *116*, 9781-9782
[183] Craig D., McCague R., Potter G.A., Willaims M.R.V. *Synlett,* **1998**, 55-57.
[184] Lofstedt J., Petterson-Pasth H., Backvall J.E. *Tetrahedron,* **2000**, *56*, 2225-2230.

D'autres méthodes partant de dérivés aminés chiraux (dérivés aminés α-furfurylés[185], sulfinimines[186], oximes[187], pyrrolidines[188]…) permettent elles aussi d'obtenir des pipéridines polysubstituées avec de très bons excès diastéréosélectifs.

La dihydroxylation asymétrique de Sharpless a permis d'accéder à des pipéridines mono et disubstituées comme l'a prouvé la méthode développée par Momose et coll..[189].

Enfin, le dédoublement enzymatique s'avère parfois efficace pour la désymétrisation de composés permettant ainsi de conduire à des pipéridines polysubstituées[190] mais reste cependant limitée quant aux structures impliquées.

4.6 Conclusions et intérêt des méthodes du laboratoire.

Loin d'être exhaustive, cette présentation des principales méthodes de préparation de pipéridines 2-substituées illustre la richesse et la diversité des recherches menées sur ce sujet. Bien qu'un grand nombre de ces synthèses permettent d'isoler des pipéridines possédant un ou deux centres asymétriques, peu d'entre elles sont susceptibles de créer à la fois des molécules 2,6-*cis*-disubstitués et 2,6-*trans*-disubstitués.

La méthode C,N(R,S) de Royer ou par similitude la méthode de Katritzky semble être des méthodes intéressantes pour créer ce type de structure mais le savoir-faire du laboratoire nous a amené a nous tourner vers la réaction de Mannich intramoléculaire[26] et vers la réaction de Michael intramoléculaire[27] qui semblent justifiées du fait de leur grande modularité, de leur simplicité de mise en œuvre vis-à-vis d'autres méthodes et de leur excellente diastéréosélectivité.

[185] Yang C.F., Xu Y.M., Liao L.X., Zhou W.S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9227-9228.
[186] (a) Davis F.A., Szewczyk J.M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5951-5954 (b) Davis F.A., Chao B., Fang T., Szewczyk J.M *Org Lett.*, **2000**, *2*, 1041-1043 (c) Davis F.A., Chao B. *Org Lett.*, **2000**, *2*, 2623-2625.
[187] Moody C.J., Lightfoot A.P., Gallagher P.T. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 746-748.
[188] Cossy J., Dumas C., Gomez Pardo D. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1693-1699.
[189] Takahata H., Kubota M., Momose T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3451-3454.
[190] (a) Chenevert R., Morin M.P. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3178-3180 (b) Tokyoota N., Yoshida Y., Yotsui Y., Momose T. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4914-4919 (c) Oetting J., Holzkamp J., Meyer H.H., Pahl A. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1997**, *8*, 477-484.

5. STRATEGIES DE SYNTHESE

5.1 La réaction de Mannich intramoléculaire.

La méthode de synthèse du cycle pipéridinique de configuration 2,6-*cis* élaborée au laboratoire repose sur la réaction de cyclisation intramoléculaire de type Mannich (*Schéma 40*) initialement décrite par Wenkert et coll.[191]

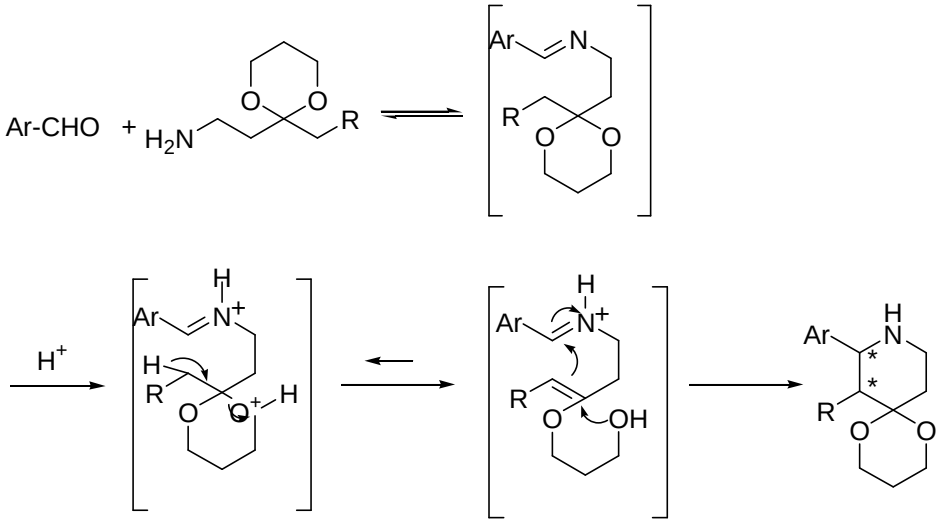


Schéma 40 *Cyclisation intramoléculaire de type Mannich.*

La condensation d'une β-aminocétone protégée sous forme d'acétal avec un aldéhyde conduit à l'imine correspondante. Celle-ci, traitée en milieu acide anhydre, génère un iminium en équilibre sous deux formes (acétal ouvert ou fermé). L'éther d'énol, minoritaire, réagit de façon intramoléculaire sur l'iminium en formant la pipéridine.

Cette méthode a permis la préparation diastéréosélective de pipéridines substituées en position 2 et 3 et celle d'alcaloïdes plus complexes. Cependant, elle n'avait été exploitée qu'en série racémique[192].

De nouvelles voies de synthèse ont été développées au laboratoire en série asymétrique en partant de composés énantiopurs. Deux méthodes permettant une induction asymétrique ont été envisagées : l'utilisation d'aldéhydes chiraux ou d'amines chirales.

[191] Wenkert E., Dave K.G., Stevens R.W. *J. Am. Chem. Soc*., **1968**, *90*, 6177-6182.
[192] Bosch J., Rubiralta M., Moral M. *Heterocycles*, **1982**, *19*, 473-476.

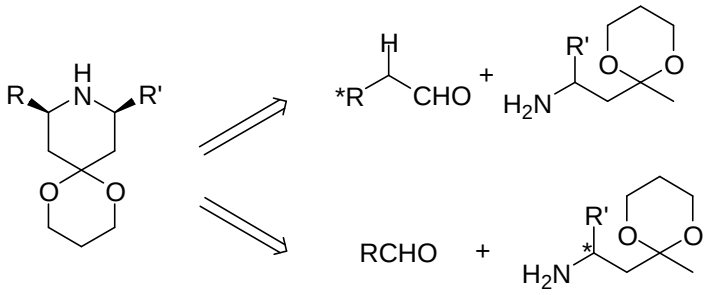


Schéma 41 Mannich intramoléculaires possibles

Dans un premier temps, l'utilisation de complexes organométalliques de fertricarbonyles, de chiralité plane, a permis de contrôler de façon effective la configuration du centre C-2 de la pipéridine (*Schéma 42*). Cette voie de synthèse a permis de réaliser notamment la diénomycine-C *41* mais elle se limite à l'introduction de substituants diéniques en position 2.

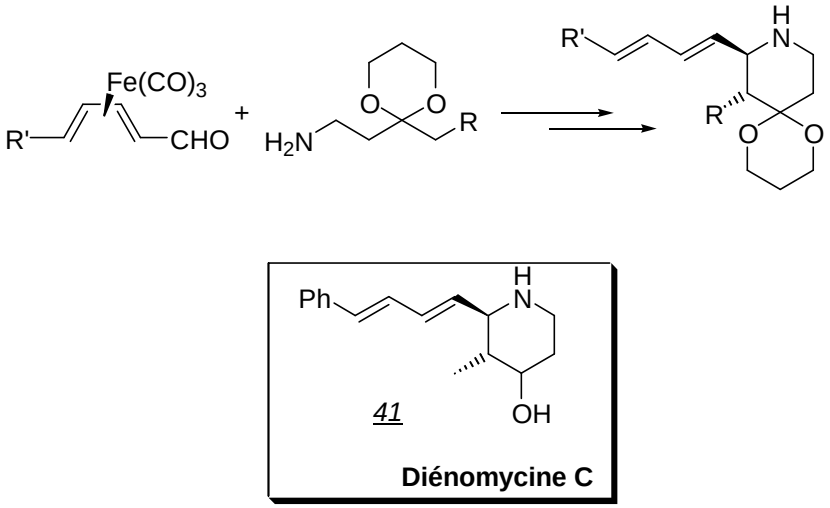


Schéma 42 *Utilisation de complexes organométalliques de fertricarbonyles.*

Les difficultés de mise en œuvre de ces réactions (dans la préparation et l'obtention de produits énantiopurs) ainsi que leurs limitations de leur champ d'application ont obligé le laboratoire à envisager le passage par l'utilisation d'amines chirales.

Il a ainsi été démontré qu'un aldéhyde achiral, engagé dans une réaction de Mannich intramoléculaire en présence d'une aminocétone α-méthylée chirale *42*[26], donne accès de manière hautement diastéréosélective à des pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées[193]. La stéréosélectivité de la réaction en faveur du composé *cis* résulte des contraintes stériques 1,3 diaxales défavorables à la formation de dérivé *trans* dans l'état de transition (Schéma 43).

[193] (a) Ciblat S., Besse P., Canet J-L., Troin Y., Veschambre H., Gelas J. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1999**, *10*, 2225-2235. (b) Glasson S.R., Canet J-L., Troin Y. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9797-9802.

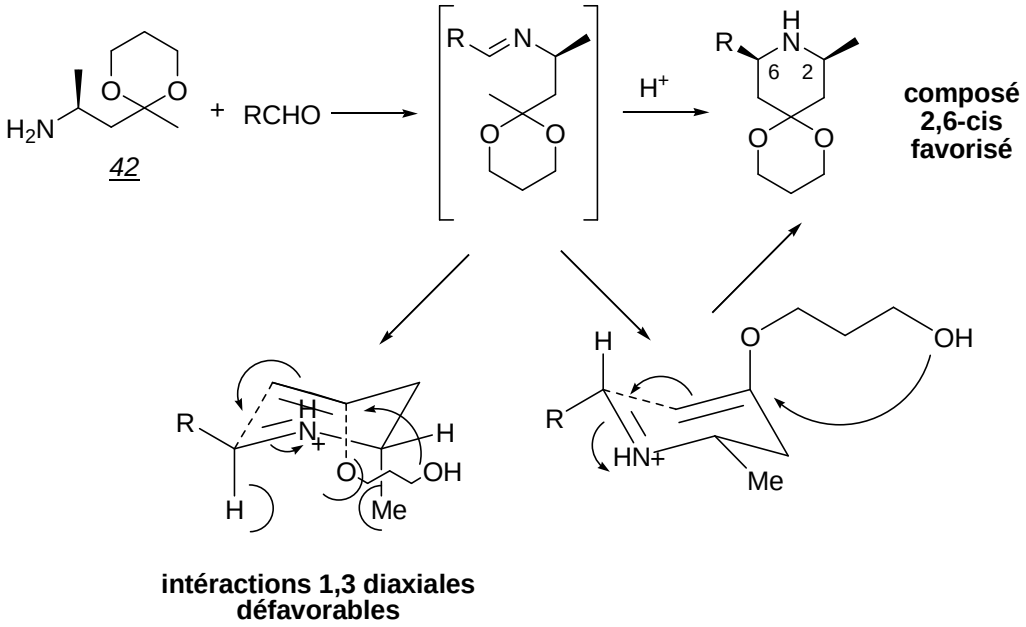


Schéma 43 : *Formation majoritaire du composé 2,6-cis disubstitué***.**

La configuration absolue du centre asymétrique est ainsi directement liée à celle de l'amine de départ. Cette méthode a ainsi permis d'obtenir de nombreux alcaloïdes (pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées, pipéridines 2,4,6-*cis,cis*-trisubstituées, pipéridines 2,4,6-*cis,trans*-trisubstituées, quinolizidines…). La généralisation de la méthode est donc passée par la réalisation d'aminocétones cétoprotégées optiquement pures.

Par ailleurs, une équipe du laboratoire s'est intéressée au développement d'une nouvelle méthode permettant d'obtenir des pipéridines 2,6-*trans*-disubstituées basée sur une réaction d'addition intramoléculaire de type 1,4.

5.2 La réaction de Michael intramoléculaire.

Comme nous l'avons vu précédemment peu de méthodes permettent de créer à la fois stéréosélectivement des édifices moléculaires 2,6-*cis* et 2,6-*trans*.[194] De plus, ces méthodes ne permettent généralement pas une grande modularité des groupements et une grande fonctionnalisation des positions sur la pipéridine.

La méthode mise au point au laboratoire[27] permet de contrôler les centres 2 et 6 (excès diastéréoisomérique supérieur à 90%) et d'avoir un grand choix quant aux substituants possibles.

[194] Singh O. V., Han H. *Org Lett*., **2004**, *6*, 3067-3070.

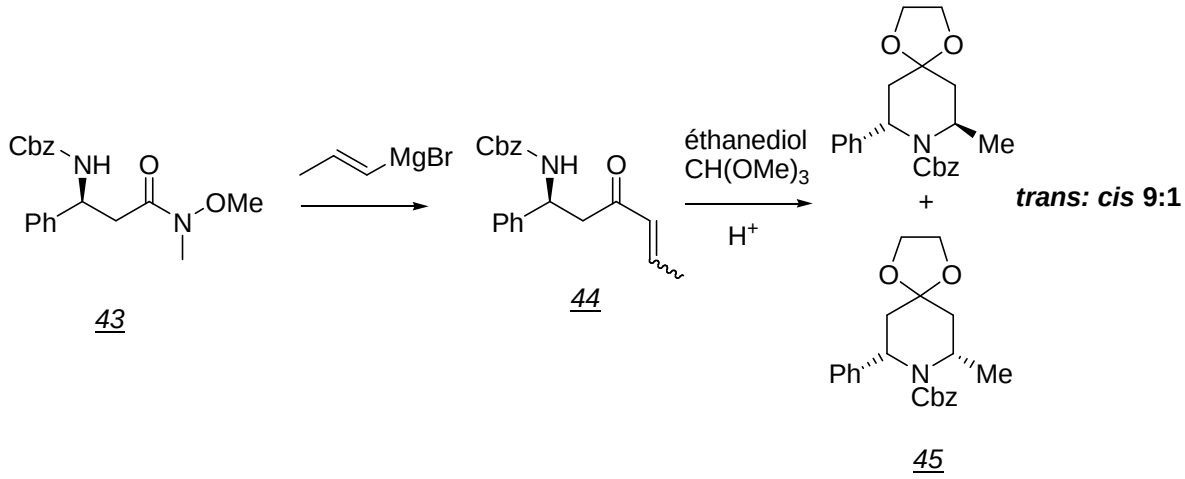


Schéma 44 *Synthèse de pipéridines 2,6-trans à partir de magnésien vinylique.*

Une réaction de Grignard entre le bromure de vinylmagnésium et l'amide de Weinreb *43* conduit à l'accepteur de Michaël correspondant *44* qui réagit en milieu acide pour former le composé *trans* *45*.

Cette réaction fait cependant intervenir des organomagnésiens vinyliques qui présentent plusieurs désavantages : utilisation délicate, diversité faible et conditions réactionnelles dures (milieu basique) (Schéma 44) qui ont conduit à l'amélioration de cette voie de synthèse.

La méthode utilisée dorénavant au laboratoire passe par des phosphonates qui permettent une synthèse plus douce et une plus grande diversité de substituants (*Schéma 45*). Ainsi, une réaction de Wittig-Hörner entre le phosphonate et l'aldéhyde conduit à l'accepteur de Michaël. L'addition de l'amine en milieu acide sur ce dernier conduit au composé *trans* correspondant.

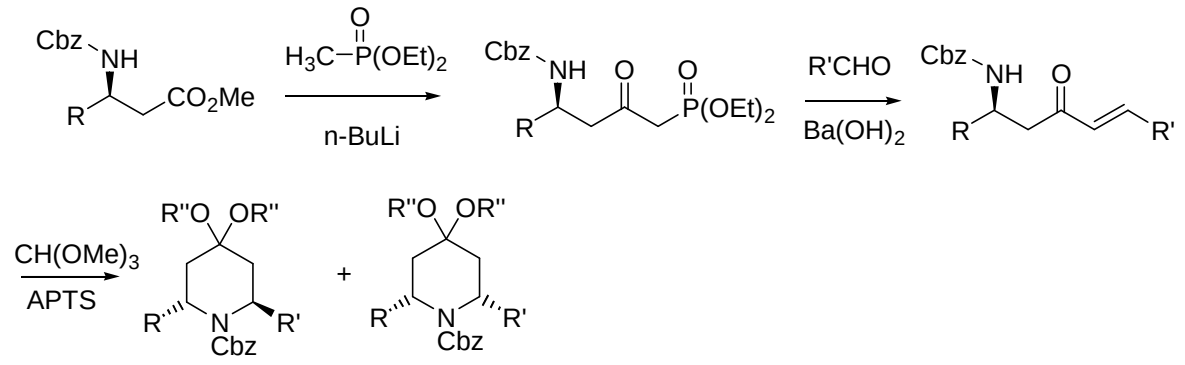


Schéma 45 *A partir de dérivés de type phosphonates***.**

Le contrôle cinétique de la réaction semble expliquer la formation de composés 2,6-*trans*-disubstitués. En effet, si l'on augmente le temps de réaction le ratio se déplace en faveur du composé *cis* (*Schéma 46*).

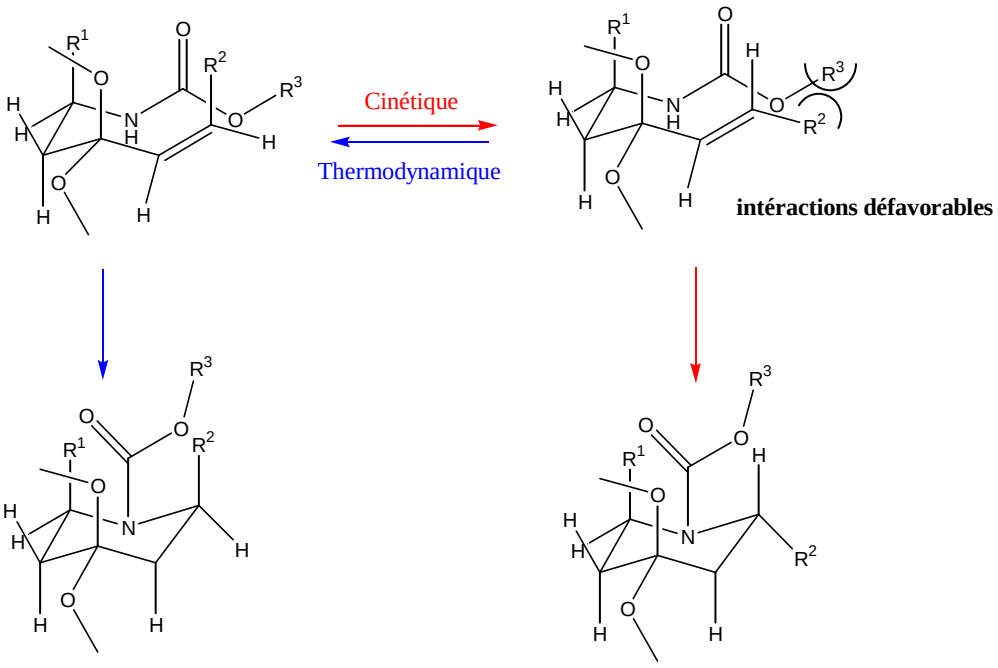
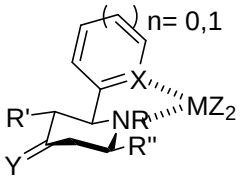


Schéma 46 *Formation de composé trans*.

Les deux méthodes décrites ci-dessus permettent ainsi d'envisager la formation du meilleur ligand en version *cis* et *trans* pour ensuite l'engager en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique.

5.3 Objectifs

D'après la Figure 14 ci-dessous on voit que quatre des six positions de l'hétérocycle semblent pouvoir influencer les propriétés du ligand dans sa complexation de métaux de transition.



$Y_2 = H_2$; O; O-$(CH_2)_n$-O, $(OCH_3)_2$
X = O, S, N, N-bz

Figure 14

Ainsi, si l'on forme un ligand bidenté avec en position 2 un groupement aromatique comportant un hétéroatome, il sera intéressant de voir l'influence de l'hétéroatome (N, S, O) mais aussi, pour un même hétéroatome, celle de la nature de l'aromatique (pyrrole, pyridine, quinoline par exemple).

En position 6, il sera intéressant d'étudier l'influence de l'encombrement et de la nature du substituant sur la formation du complexe et sur ses propriétés catalytiques. On fera ainsi varier la taille du groupement alkyle (H, Me, iPr, Ph…).

La modification de la position 4 jouera sur la structure du cycle pipéridinique. En effet, on étudiera l'influence de la présence d'un acétal de différente taille (dioxolane, dioxane), par rapport à la cétone, ou encore par rapport à la pipéridine non substituée pour voir ce que nous apporte la tension de cycle et les conformations chaise ou twist du ligand.

Enfin, nous étudierons l'influence d'une protection de l'amine secondaire

Le but du travail sera donc de réaliser un criblage des ligands racémiques, obtenus par la voie du Mannich intramoléculaire, afin d'obtenir un « candidat » idéal. Nous nous consacrerons tout d'abord à la synthèse des ligands et à l'évaluation de leurs performances catalytiques.

Puis, après avoir déterminé le meilleur système catalytique, nous tenterons de synthétiser, ce complexe dans sa configuration *cis* et/ou sa configuration *trans* énantiomériquement pur afin de l'évaluer en catalyse asymétrique, dans une réaction de Suzuki-Miyaura.

Enfin, nous envisagerons une synthèse de nouveaux ligands comme une extension directe de nos travaux.

CHAPITRE 2

SYNTHESE DE LIGANDS BIDENTES

1. STRATEGIES DE SYNTHESE

L'importance de la catalyse en chimie organique n'est plus à démontrer comme nous l'avons vu au travers des différents exemples de la littérature (chapitre 1). De plus, la quasi totalité des synthèses totales développées actuellement met en jeu au moins une réaction catalysée par un métal de transition.

On voit donc ici l'importance de développer de nouveaux catalyseurs pour mettre au point de nouvelles méthodologies efficaces et novatrices mais aussi pour améliorer les synthèses déjà existantes. Cependant, le développement de nouveaux catalyseurs passera par un compromis comme le rappelle le schéma ci-dessous (Schéma 47) :

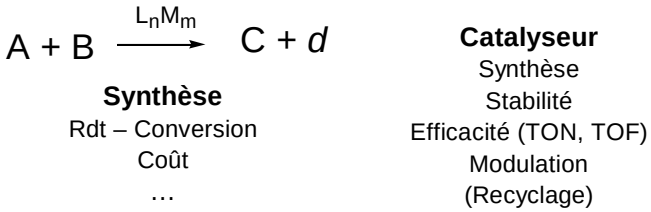


Schéma 47 *Compromis dans le développement de catalyseurs*

L'amélioration se fera à travers le gain de temps de la synthèse, l'optimisation du nombre d'étapes, et l'amélioration du taux de conversion. De plus, en catalyse asymétrique, la stéréosélectivité de la réaction devra être meilleure. Enfin, dans le cadre du respect des normes environnementales, l'utilisation de catalyseur permettra de rendre plus propres les réactions.

Cependant, l'utilisation de catalyseur ne devra pas être un désavantage. Ainsi, ce dernier devra avoir une synthèse simple et/ou efficace (dans le cas d'une synthèse en plusieurs étapes il devra être produit en grande quantité). Il devra être stable pour être stocké facilement. Il devra être efficace pour ne pas avoir à utiliser une charge catalytique trop élevée et augmenter le coût de la synthèse (les métaux coûtent chers !). Cette efficacité sera mesurer par le TON[195] et le TOF[196].

Ce catalyseur devra être modulable pour s'adapter aux conditions de la réaction et de substrats et assurer une efficacité optimale de ses performances catalytiques. Enfin, il pourra être recyclable dans le cadre de la chimie verte afin de limiter les traces de métaux à la fin de la réaction par exemple.

[195] TON = turn-over number = rapport du taux de conversion et de la quantité de catalyseur.
[196] TOF = turn-over frequency = rapport du TON et du temps.

Face aux nombreuses observations faites à partir de données de la littérature :

- Développement de ligands hybrides Nsp^2-Nsp^3 permettant de jouer sur les intéractions avec le métal[24].
- Insertion de l'azote sp^3 dans un cycle afin de jouer sur la disponibilité du doublet[21].
- Utilisation de ligands à base pyrrolidine en catalyse asymétrique[25].
- Absence de ligands à base pipéridine.

Nous avons souhaité réaliser un grand nombre de ligands bidentés à base pipéridinique afin de vérifier leur potentiel catalytique en catalyse homogène. Nous avons donc synthétisé un grand nombre de ligands racémiques en utilisant la réaction de Mannich intramoléculaire du laboratoire et nous avons retenu le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 48) :

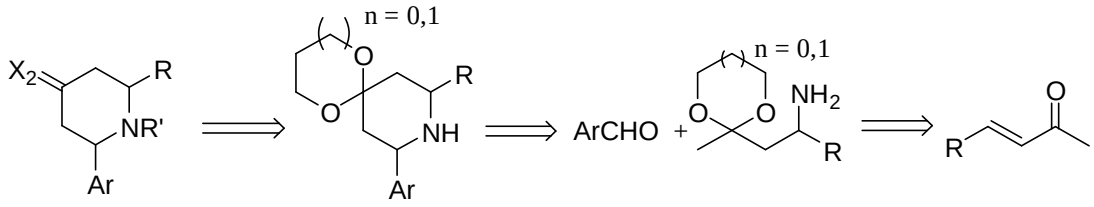


Schéma 48 *Schéma rétrosynthétique***.**

La réaction de Mannich intramoléculaire entre un composé hétéroaromatique 2-carboxaldéhyde et un β-aminocétal permet d'accéder à un grand nombre de ligands de structures et de fonctionnalités variables qui, eux-mêmes, peuvent être modifiés afin d'étudier les capacités du système catalytique dans des réactions catalysées.

La grande variété d'aldéhydes aromatiques commerciaux et l'accès facile à des accepteurs de Michaël possédant des groupements alkyles variables sont des arguments importants pour justifier cette méthode de synthèse.

Selon cette stratégie, la modulabilité du ligand repose sur quatre points et permet ainsi, d'étudier l'influence des différents paramètres structuraux sur le pouvoir catalytique :

- en position 2 : la modification des groupements hétéroaromatiques permettra de mesurer l'influence de la taille du cycle (cycle à 5 ou 6 chaînons) sur la géométrie du site de coordination. De plus, l'électronégativité des différents hétéroatomes (O, S, N) devrait influer sur la facilité de complexation (doublet disponible ou non).
- en position 6 : les différents groupements (alkyle, aromatique…) vont permettre de jouer sur l'encombrement du ligand lors de la complexation du métal et des étapes du cycle catalytique mettant en jeu le système catalytique.

- en position 4 : en modifiant la structure du cycle (acétal ouvert ou fermé, cétone…) on connaîtra l'influence de la tension de cycle et on déterminera la conformation idéale du cycle.
- en position 1 : protéger l'amine permettra de jouer sur la disponibilité du doublet de l'azote sp^3.

L'utilisation d'aldéhydes commerciaux (furane, thiophène, pyridine quinoline et pyrrole) permettra de concentrer les efforts de synthèse sur la réalisation d'aminocétals à partir de cétones α,β insaturées.

2. SYNTHESE DES β-AMINOCETALS

2.1 La préparation des cétones α,β-insaturées

Parmi les accepteurs de Michael que nous avons retenu pour nos synthèses, seuls quatre sont commerciaux. Il est donc nécessaire de préparer les cétones α,β-insaturées à partir de l'aldéhyde correspondant en réalisant une réaction de Wittig[197] (Schéma 49).

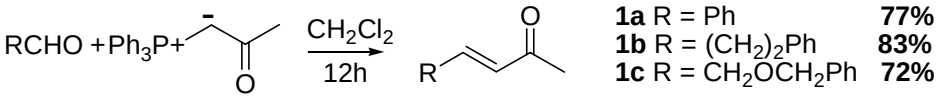


Schéma 49 *Formation des cétones α,β-insaturées.*

Les réactions de Wittig conduisent au produit souhaité avec des rendements de l'ordre de 75%. Le rendement le plus faible obtenu est celui de la réaction mettant en jeu le benzyloxyéthanal. Par ailleurs, cet aldéhyde doit d'abord être synthétisé comme le décrit le schéma suivant (Schéma 50):

La première étape consiste en une protection du benzaldéhyde[26], suivie d'une ouverture de l'acétal[198] et d'une oxydation de type Swern[199]. Bien que ces réactions soient simples sur le papier, elles se sont avérées délicates à mettre en œuvre et ont conduit au composé **4** avec un rendement global de 32% conséquence d'une oxydation difficile (pour ces trois étapes la littérature[197] donne un

[197] Li L-S., Yikang W., Hu Y-J., Xia L-J., Wu Y-L. *Tetrahedron :Asymmetry*, **1998**, *9*, 2271-2277.
[198] Takano S., Akiyama M., Sato S., Oganasawara K. *Chem Lett.*, **1983**, 1593-1596.
[199] Omura K., Swern D. *Tetrahedron,* **1978**, *34,* 1651-1660.

rendement global de 54%). Les autres types d'oxydation (Parikh-Doering[200] ou oxydation au PCC[201] ne donnent pas de meilleur rendement).

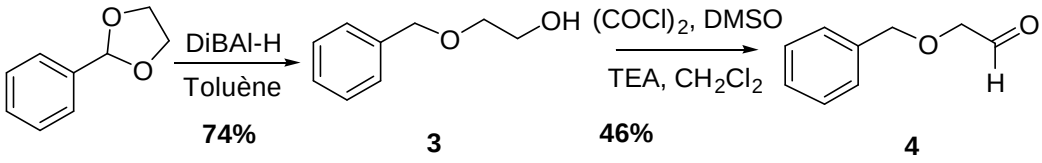


Schéma 50 *Synthèse du benzyloxyéthanal***.**

Enfin, pour synthétiser un accepteur comportant un groupement *tert*-butyle, une autre voie de synthèse est envisagée car l'encombrement stérique ne permet pas de l'obtenir par la voie classique de la réaction de Wittig.

La synthèse du dernier accepteur de notre série est réalisée en deux étapes (Schéma 51), une aldolisation classique[202] en présence d'une base (la proline) suivie d'une déshydratation avec l'acide sulfurique. Une déshydratation en présence d'acide chlorhydrique comme celle décrite dans la littérature[203] n'a pas conduit à l'alcène désiré mais à la 4-chloro-5,5-dimethyl-hexan-2-one **6** résultant d'une substitution nucléophile du groupement hydroxyle par un chlore.

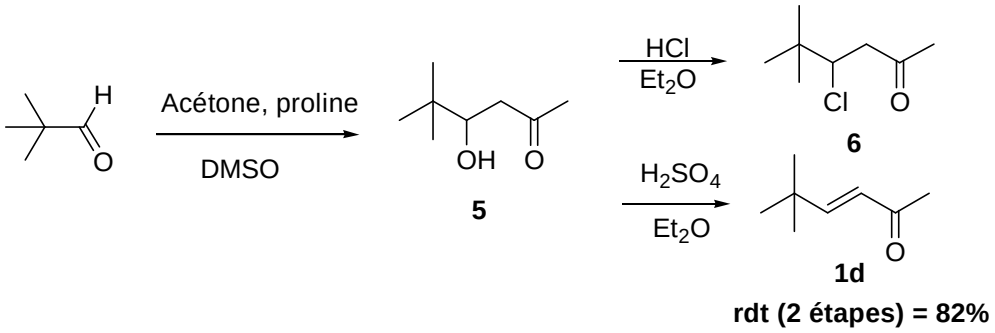


Schéma 51 *Synthèse de la (E)-5,5-dimethyl-hex-3-èn-2-one.*

On ne donne pas ici le rendement de l'aldolisation mais celui après deux étapes car l'étape d'aldolisation conduit à un mélange d'alcool **5** et d'alcène final **1d** (produit de crotonisation) qui est purifié par chromatographie sur silice. Le rendement en alcène **1d** après deux étapes tient compte de la crotonisation et correspond au rapport entre les quantités d'alcène **1d** obtenu et d'aldéhyde de départ.

[200] Parikh J.P., Doering W-E. *J. Am. Chem. Soc*., **1967**, *89*, 5505-5507.
[201] Sim J. Y., Hwang G.-S., Kim K. H., Ko E. M.. Ryu D. H. *Chem. Commun.*, **2007**, 5064-5065
202 Davis T. A., Chopade P. R., Hilmersson G., Flowers R. A. *Org Lett.*, **2005**, 119-122,
[203] Börner C., Dennis M.R., Sinn E., Woodward S. *Eur. J. Org Chem*., **2001**, *13*, 2435-2446.

2.2 La préparation des β-aminocétals

Nous disposons donc de huit accepteurs de Michael différents (Schéma 52) à partir desquelles nous avons réalisé les β-aminocétals selon la séquence décrite[204] (Schéma 53)

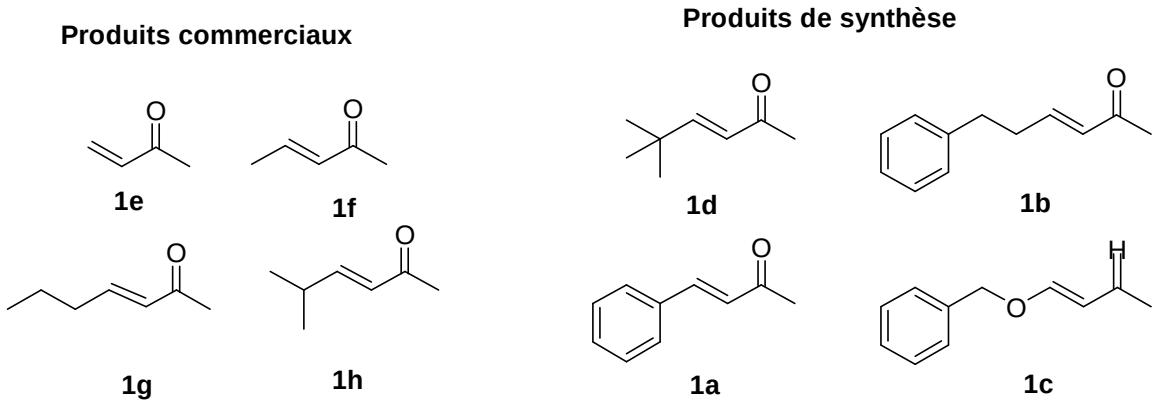


Schéma 52 *Accepteurs de Michaël.*

La première étape consiste en une addition 1,4 du phthalimide sur l'accepteur de Michael en présence de triton B® (benzyltriméthylammonium hydroxyde). Ce dernier joue le rôle de base mais aussi de catalyseur de transfert de phase afin d'améliorer la solubilité du phthalimide dans le solvant.

La deuxième étape consiste en une protection de la fonction cétone par le propane-1,3-diol en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique (appareillage Dean Stark). Enfin, l'hydrazinolyse du phthalimide se fait dans des conditions classiques de Gabriel en milieu basique.

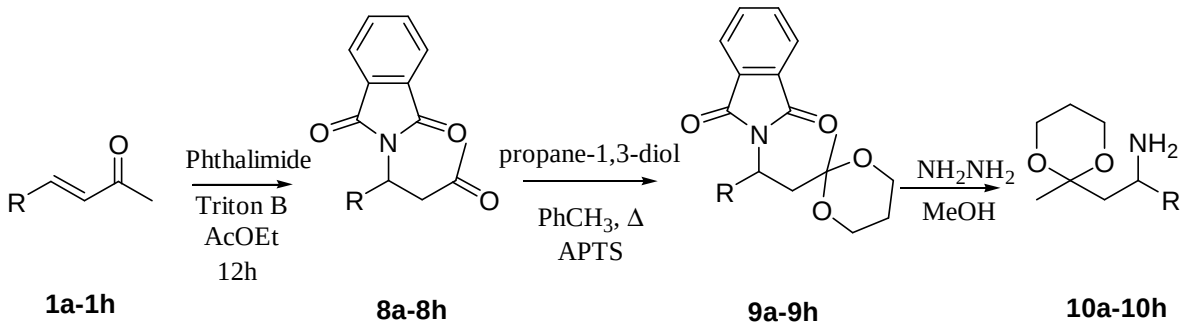


Schéma 53 *Synthèse des β-aminocétals*.

[204] Islam A.M., Raphael R.A. *J Chem. Soc.,* **1955**, 3151-3154.

L'addition du phthalimide est repérable en RMN du fait de la présence d'un système ABX (Figure 15) résultant de la création d'un centre chiral en position 3 comme l'atteste la figure ci-dessous.

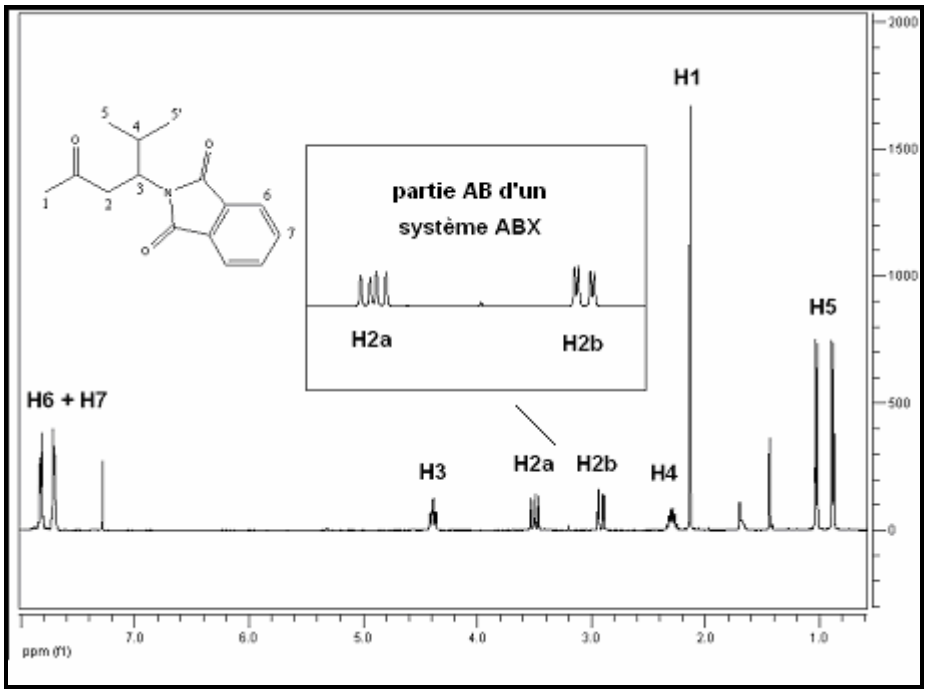


Figure 15 *Système ABX*.

On retrouve ce système ABX après avoir protégé la cétone pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment.

Les rendements de ces étapes sont différents selon la nature du groupe alkyle. Ainsi, un encombrement important limite l'insertion du phthalimide comme nous avons pu l'observer pour le groupement *tert* -butyle qui conduit à un mauvais rendement. Le tableau ci-dessous rend compte des différentes expériences réalisées sur ces trois étapes (Tableau 5).

R	Rdt étape 1	Rdt étape 2	Rdt étape 3	Rdt total
H	92%	90%	97%	80%
Me	89%	92%	98%	80%
iPr	77%	86%	96%	63%
C_3H_7	88%	88%	98%	76%
t-Bu	45%	71%	50% (impur)	-
Ph	63%	81%	88%	45%
$Ph(CH_2)_2$	83%	88%	91%	66%
$O\text{-}CH_2Ph$	75%	84%	87%	55%

Tableau 5 *Rendement des étapes de la synthèse des β-aminocétals.*

La réaction en présence de la 5-méthyl-hex-3-en-2-one **1h** a du être prolongée pendant 24h afin d'obtenir un meilleur rendement qui reste cependant plus faible que ceux obtenus à partir des autres accepteurs de Michael.

On retrouve ainsi en partie l'explication du mauvais rendement de l'insertion pour l'accepteur phényle **1a**. Cependant, le mauvais rendement et la difficulté d'insertion d'un substituant sur l'alcène réside principalement dans la conjugaison de la molécule et l'absence de lacune électronique.

Par ailleurs, l'accepteur *tert*-butyle **1d** a donné lieu à de nombreux essais pour optimiser le rendement (augmentation du nombre d'équivalent ou encore essais micro-ondes pour accélérer la réaction) sans pour autant amélioré celui annoncé dans le tableau. La protection du composé obtenu **8d** se fait moins facilement du fait de l'encombrement important de la molécule (phthalimide, t-Bu).

Enfin, l'hydrazinolyse n'a pas fourni le composé pur mais un mélange de composés a été obtenu, mélange difficilement exploitable pour la synthèse du ligand correspondant et que nous n'avons donc pas pu étudié.

2.3 La préparation des ligands

2.3.1 Les ligands pyridinyle-alkyle-dioxane.

A partir des β-aminocétals obtenus, nous avons réalisé une première série de ligands afin d'étudier l'influence du groupement alkyle en position 6. Les ligands sont synthétisés en utilisant la méthode du laboratoire de formation de pipéridines par réaction intramoléculaire de type Mannich (Schéma 54).

La condensation de la pyridine 2-carboxaldéhyde avec les amines préparées précédemment en présence d'un agent desséchant ($MgSO_4$) permet de former l'imine correspondant. Celle-ci est directement traitée en milieu acide anhydre (acide para-toluène sulfonique préalablement déshydraté dans les conditions de Dean-Stark). Le composé ainsi obtenu est en équilibre entre la forme acétal et éther d'énol.

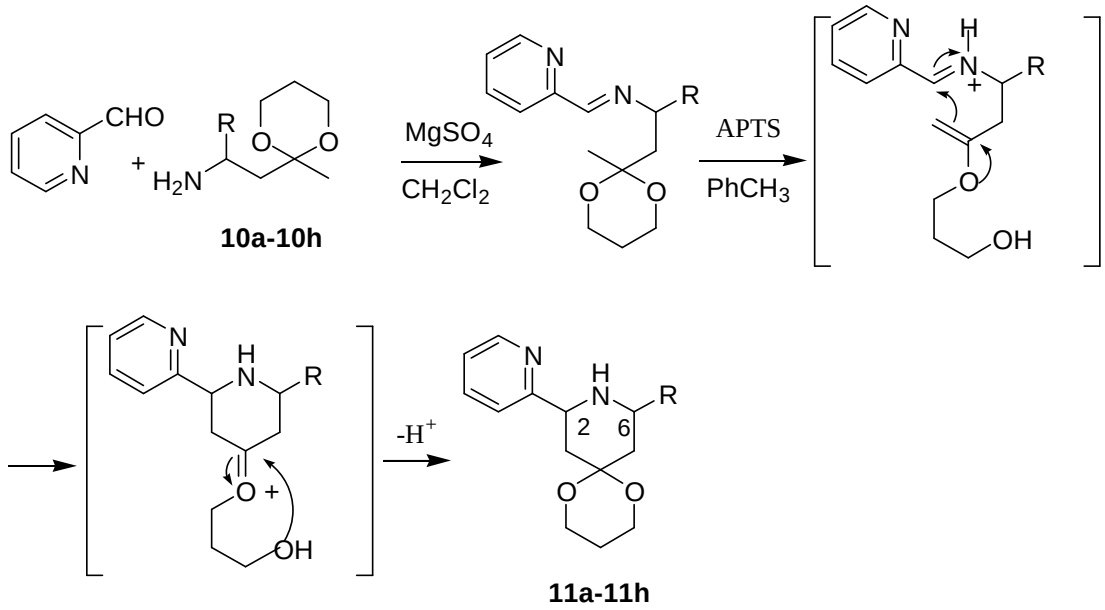


Schéma 54 *Mécanisme de la réaction de Mannich intramoléculaire***.**

L'ion iminium formé en milieu acide va alors réagir avec la forme énol de l'acétal, selon la réaction de Mannich intramoléculaire[193a] pour former les pipéridines avec des rendements variables dépendant de la nature du groupement R et avec un excès diastéréoisomérique important (supérieur à 92%). En effet, l'analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H montre l'apparition des protons situés en α de la pyridine et/ ou du groupement alkyle des composés *cis* et *trans* permettant de justifier cette affirmation.

Les structures de ces pipéridines sont confirmées par les données RMN comme le montre le tableau suivant (Tableau 6):

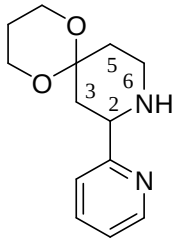
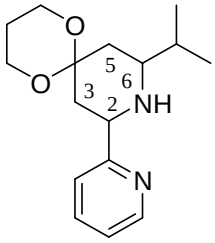
RMN ^{1}H (solvant C_6D_6)	 **10e**	 **10h**
H_{2ax}	4.19 ppm dd (J = 12Hz, J= 2Hz)	4.24 ppm dd (J = 12Hz, J= 2Hz)
H_{3eq}	2.82 ppm d (J = 12Hz, J= 2Hz)	2.89 ppm m
H_{3ax}	1.66 ppm t (J = 12Hz)	1.58 ppm t (J = 12Hz)
H_{5eq}	2.16 ppm td (J = 12Hz J = 2Hz J= 2Hz)	2.30 ppm td (J = 12Hz, J= 2Hz J= 2Hz)
H_{5ax}	1.57 ppm td (J = 12Hz J = 12Hz J = 4Hz)	1.37 ppm t (J = 12Hz)
H_{6ax}	2.99 ppm td (J = 12Hz J = 12Hz J= 2Hz)	2.88 ppm m
H_{6eq}	2.86 ppm td (J = 12Hz J = 2Hz J= 2Hz)	-

Tableau 6 *Etude RMN justifiant de l'excès diastéréoisomérique.*

La structure des pipéridines peut être mise en évidence par RMN ^{1}H en étudiant la forme des signaux et les constantes de couplages des protons H_{3ax} et H_{5ax} (Figure 16+ Figure 17). En effet, ces derniers résonnent sous forme de triplets (J = 12Hz) (couplage axial-axial entre le proton H_{5ax} et le proton H_6 et entre le proton H_2 et le proton H_{3ax}) confirmant ainsi la position équatoriale des substituant et donc la configuration 2,6-*cis* de nos molécules.

Remarque : l'utilisation du benzène-D_6 permet de déplacer le signal du proton H_2 vers les champs faibles et permet de vérifier la position axiale de ce proton.

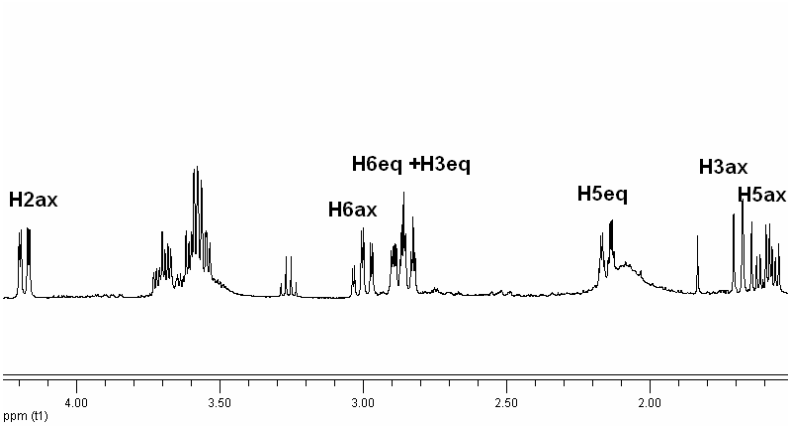


Figure 16 *RMN du ligand* ***10e***

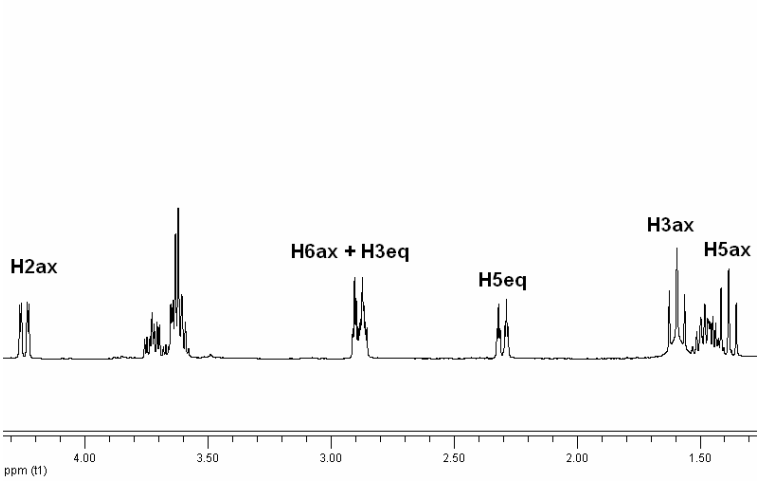


Figure 17 *RMN du ligand* ***10h***

Cette voie de synthèse a permis de réaliser sept ligands possédant un groupement alkyle différent en position 6 (Schéma 55). Seul le ligand *tert*-butyle **10d** n'a pu être synthétisé à cause des difficultés rencontrées pour synthétiser l'amine **9d**, qu'il faudra réaliser de façon différente. Il serait intéressant à l'avenir de retenter cette synthèse afin de comparer ce dernier aux ligands présentant un encombrement en position 6 (phényle, isopropyle).

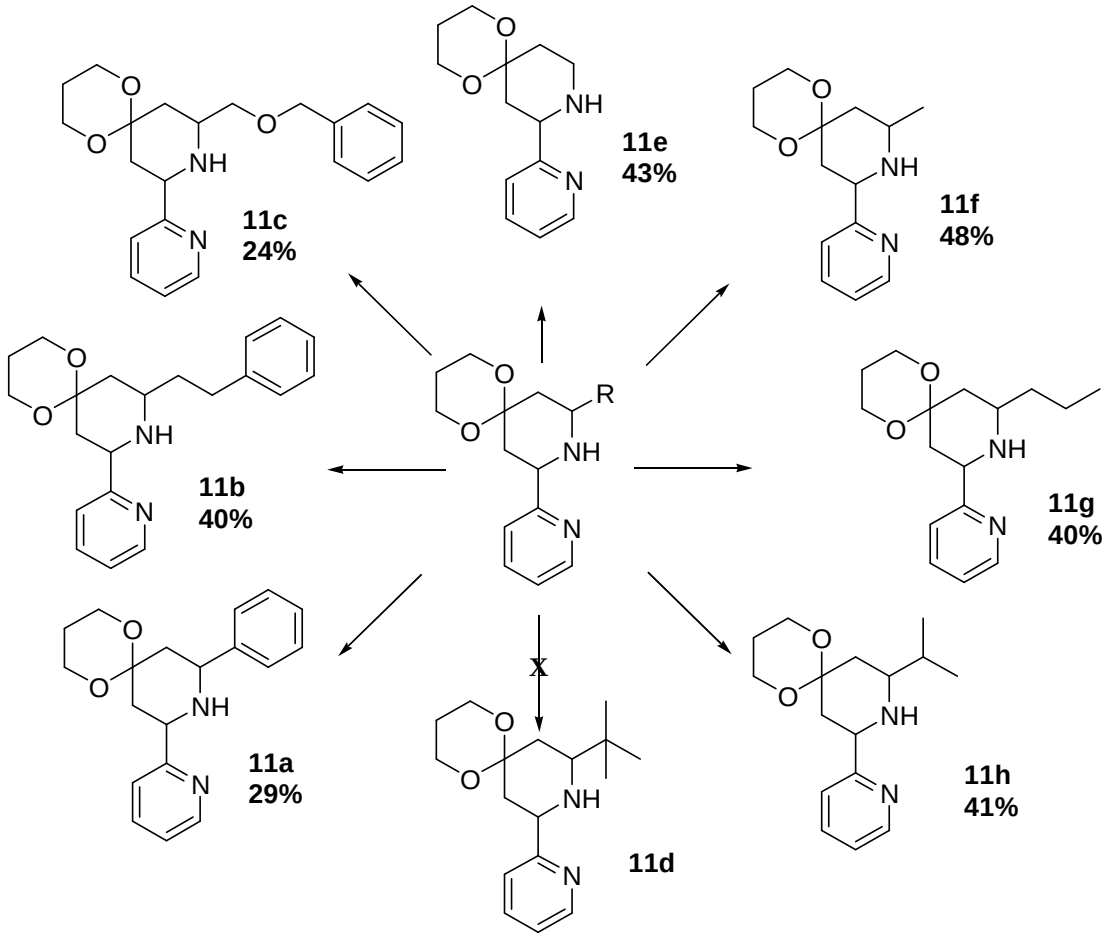


Schéma 55 *Ligands pyridine-pipéridine dioxane présentant une position 6 variable***.**

2.3.2 Les ligands hétéroaromatique-isopropyle-dioxane.

Après avoir fait varier la position 6 de notre ligand, nous avons souhaité étudier l'influence de la nature du noyau aromatique en position 2. L'étude a porté à la fois sur la nature de l'hétéroatome (N, S, O) mais aussi sur l'encombrement (quinoline) et la géométrie du site de coordination (pyrrole). De plus, pour un même hétéroatome (ici l'azote) on étudie le caractère donneur du doublet en comparant les groupements pyrrole et pyridine.

Le groupement alkyle sélectionné pour cette étude est le groupement isopropyle. En l'absence du groupement *tert*-butyle, il présente un encombrement important qui pourrait se révéler intéressant dans la perspective d'une éventuelle induction asymétrique dans les réactions asymétriques que nous nous proposons d'étudier.

La réalisation des composés comportant un groupement furanyle **11i**, thiophènyle **11j** et quinolinyle **11k** n'a pas posé de problème. En effet, la réaction de Mannich intramoléculaire entre les différents aldéhydes commerciaux et la 2-(2'-amino-2'méthyl)éthyl-2-méthyl-1,3-dioxane **10h** conduit avec de bons rendements (de l'ordre de 70%) aux pipéridines 2,6-cis disubstituées correspondantes.

Cependant, la synthèse du ligand possédant un groupement pyrrole **11l** en position 2 pose plus de difficultés expérimentales. Ainsi, bien que le pyrrole 2-carboxaldéhyde soit commercial et bien que la réaction de Mannich entre ce dernier et l'aminocétal **10h** se fasse dans de bonnes conditions (rendement brut de l'ordre de 50% d'après l'analyse GC-MS), il est apparu très difficile d'isoler le ligand pour des raisons techniques de séparation.

En effet, la présence sur la molécule de deux sites polaires azotés (amines secondaires) a empêché sa purification sur colonne de silice malgré une élution en présence d'acétate d'éthyle/méthanol (8/2) et la neutralisation de la silice par de la triéthylamine (Schéma 56).

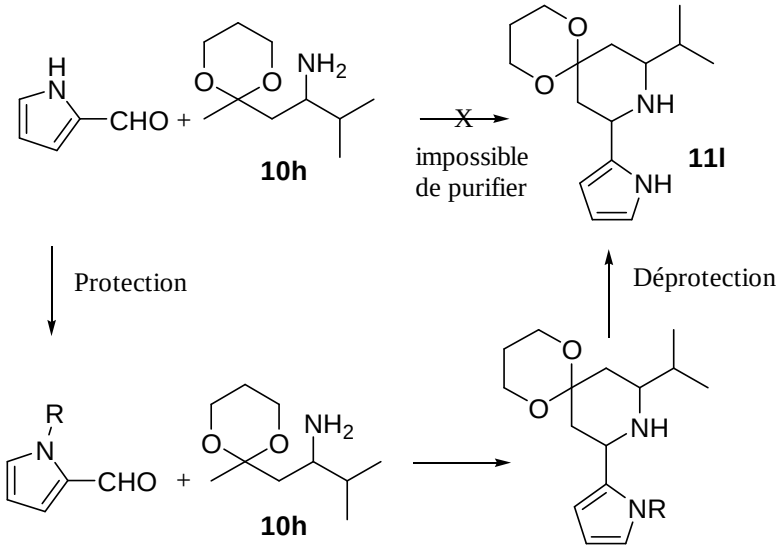


Schéma 56 *Formation du ligand **11l**.*

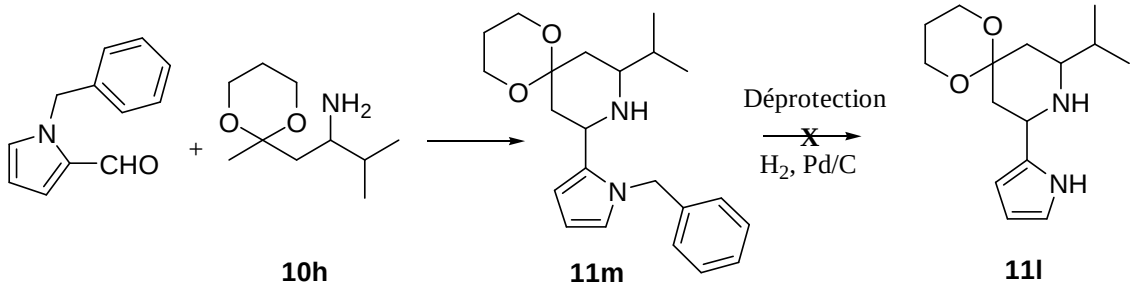
Nous avons alors souhaité réaliser une purification par chromatographie flash sur silice greffée C_{18} (colonne inverse) avec comme éluant un mélange acétonitrile/eau avec 0.5% d'acide trifluoroacétique nécessaire pour une bonne migration.

Comme attendu ce mélange a entraîné une déprotection de notre composé **11l** sur la colonne (formation de la cétone en milieu acide aqueux). Cependant, ce produit même pur et pouvant être protégé de nouveau n'aurait ensuite pas pu être purifié pour les raisons décrites précédemment.

Afin de diminuer la polarité de ce composé et faciliter sa purification nous avons réalisé préalablement une protection du pyrrole 2-carboxaldéhyde, avant de le coupler avec le β-aminocétal **10h** (Schéma 56). La protection devait aussi présenter l'avantage d'être stable en milieu acide et de ne pas interagir avec l'aldéhyde.

Le groupement protecteur idéal dans notre cas est un benzyle[205] car il est stable en milieu acide (conditions de la réaction de Mannich intramoléculaire) et clivable par hydrogénation (ne nécessitant pas de purification). Après avoir synthétisé l'aldéhyde protégé, nous avons donc réalisé le ligand grâce à la réaction de Mannich et nous avons isolé le produit **11m** avec un rendement moyen de 35%.

Nous avons tenté, bien qu'elle ne soit pas décrite dans la littérature, de cliver le groupement benzyle mais sans succès malgré de nombreuses tentatives (hydrogénation sous pression d'hydrogène en présence de catalyseur de Pearlman). Cependant, même si le ligand pyrrole n'a pu être obtenu, nous disposons d'un nouveau ligand **11m** comportant un pyrrole protégé et présentant un azote dont le doublet possède un caractère donneur différent de la pyridine (Schéma 57).



10h **11m** **11l**

Schéma 57 *Synthèse du ligand **11m**.*

D'autres essais de protection du pyrrole ont été testés (carbamate de benzyle[206], méthyle[207]) sans plus de succès. Ainsi, dans le cas du carbamate le pyrrole n'a pas été protégé (carbamate) et dans le cas du méthyle, l'aldéhyde protégé n'a pas conduit à la cyclisation attendue.

Nous obtenons donc ici 4 nouveaux ligands permettant de comparer l'influence des différents groupements en position 2 (Schéma 58).

[205] Purkarthofer T., Ruber K., Fechter M.H., Griengel H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7661-7668.
[206] Handy S.T., Sabatini J.J., Zhang Y., Vulfona I. *Tetrahedron Lett*. **2004**, 45, 5057-5060.
[207] Upadhyaya A.K., Mehrotra K.N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1988**, 957-960.

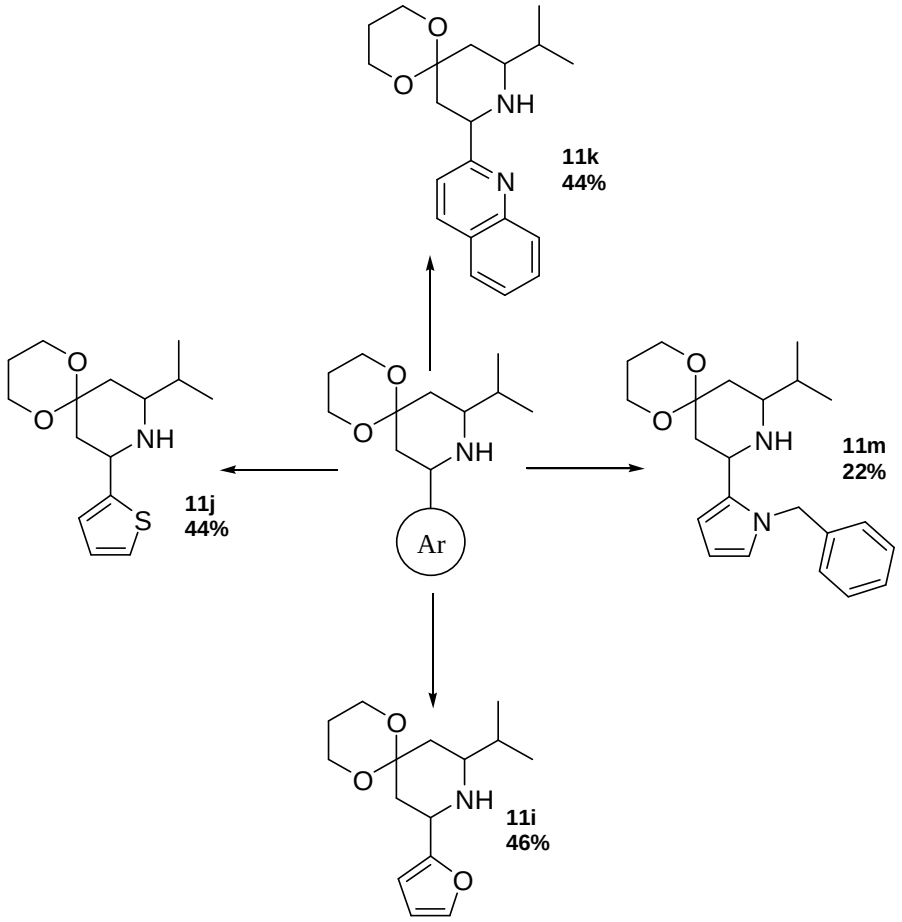


Schéma 58 *Ligands de type pipéridine-ispropyle-dioxane***.**

2.3.3 Les ligands de type pyridine-isopropyle.

Après avoir créer des ligands permettant d'étudier l'influence des groupements en positions 2 et 6 il nous fallait jouer sur les dernières positions intéressantes au niveau structural pour notre molécule à savoir la position 4 et la position 1.

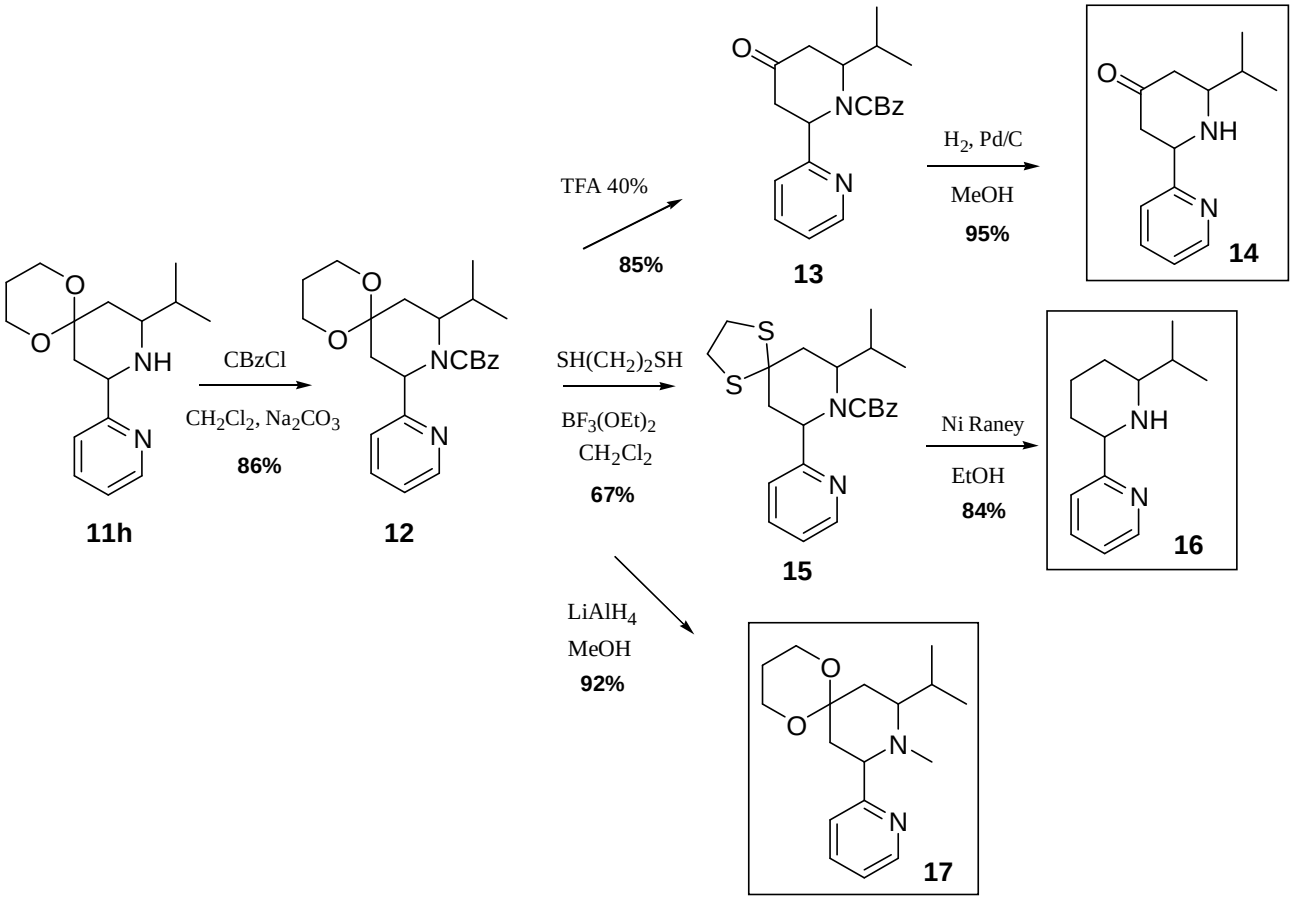


Schéma 59 *Modification des positions 1 et 4***.**

Comme nous avons pu l'observer (Schéma 59), il est nécessaire de préparer de façon transitoire une pipéridine dont l'atome d'azote est protégé sous la forme de carbamate de benzyle **12** afin d'obtenir les ligands souhaités.

Cet intermédiaire **12** permet d'améliorer la réactivité (temps de réaction, rendements), lors des étapes de déprotection de l'acétal et lors de l'étape de thiocétalation.

Ainsi, même si la déprotection de l'acétal se fait en milieu acide aqueux (HCl 6N) pour la pipéridine **11h**, cette réaction est extrêmement lente (48 heures minimum) et donne un rendement identique à la déprotection de l'acétal de l'intermédiaire **12** par l'acide trifluoroacétique (40% aqueux) qui se fait en 3 heures.

De même, la transacétalation en présence de l'intermédiaire **12** donne des rendements supérieurs à ceux observés dans le cas de la pipéridine **11h**. On suppose qu'une complexation par le ligand de l'acide de Lewis doit avoir lieu dans le cas d'une pipéridine NH diminuant ainsi la réactivité de ce dernier.

Cette étape de thiocétalation s'effectue en présence d'éthane dithiol et de BF_3-éthérate. Le traitement par du Nickel de Raney dans l'éthanol de l'intermédiaire obtenu **15**, permet la désulfuration du composé et la déprotection simultanée de la fonction amine conduisant ainsi à la pipéridine **16**.

Concernant la position 1, il nous a semblé intéressant d'étudier l'influence d'une protection de l'amine en ajoutant un substituant peu encombrant (groupement méthyle). En effet, très peu de ligands présente des amines tertiaires dans leur structure notamment au niveau du site de coordination avec le métal de transition (cela étant du principalement à la plus faible réactivité du doublet). Nous avons donc voulu connaître l'influence du degré de substitution de l'azote.

Les méthodes de protection de notre amine sont limitées :

- une amination réductrice en présence de formaldéhyde posant des problèmes d'ordre pratique.
- les réactions d'alkylation pouvant conduire à l'ammonium quaternaire, nous avons choisi de réduire le carbamate en N-CH_3.

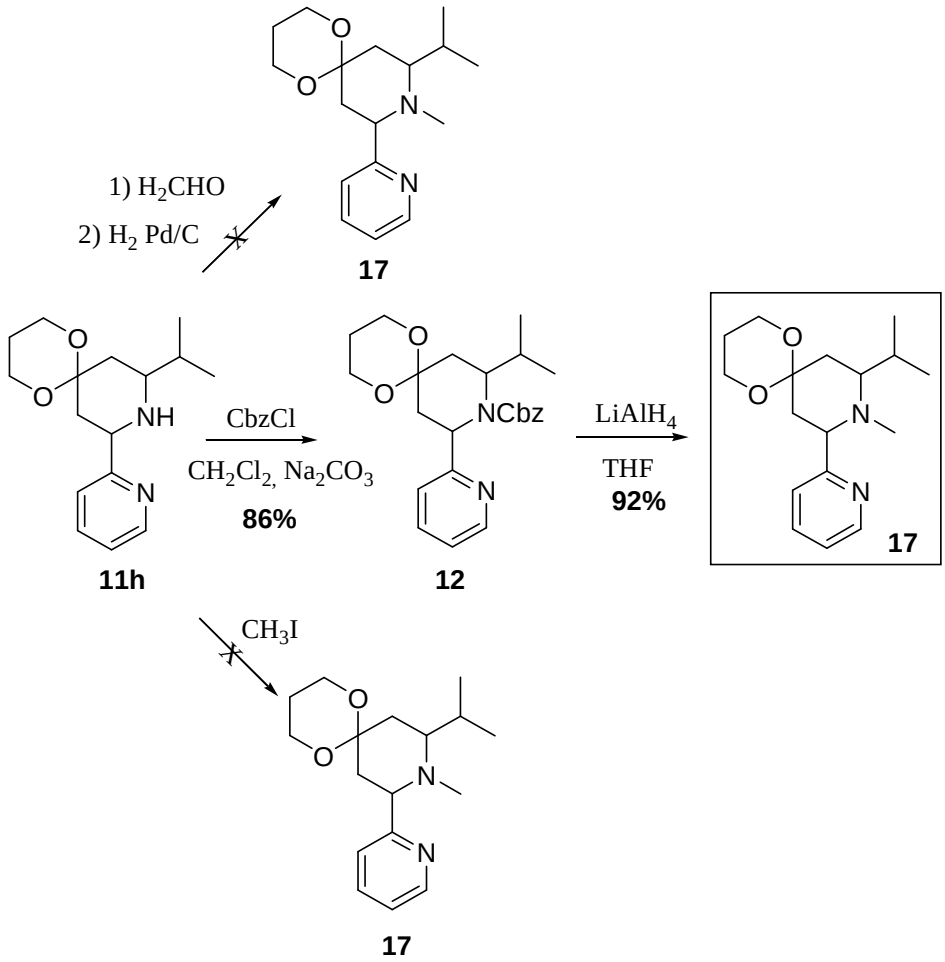
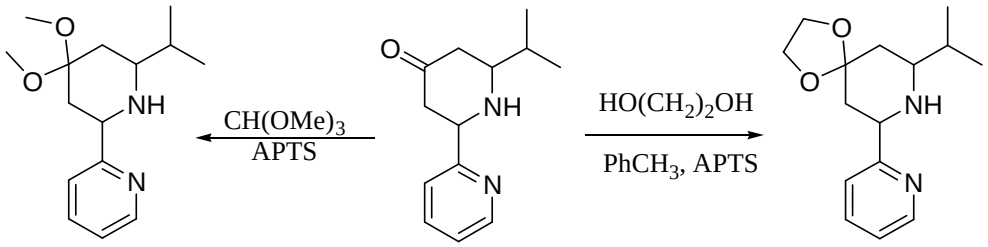


Schéma 60 *Protection de la position 1.*

Ainsi, la méthode envisagée (Schéma 60) fait intervenir une fois de plus l'intermédiaire clé **12** qui, engagé, dans une réduction en présence de $LiAlH_4$ permet d'obtenir avec une excellente pureté et un excellent rendement le ligand N-CH_3 **17** correspondant.

Enfin, à partir de la pipéridone **14** obtenue, nous avons réalisé deux nouveaux ligands permettant d'étudier l'influence de la nature de l'acétal (Schéma 61). En effet, un dioxolane (ligand **18**) aura tendance à tendre le cycle pipéridinique par rapport au dioxane amenant ainsi à une forme twistée pour l'hétérocycle. Un diméthyle acétal (ligand **19**) aura lui tendance à rendre le cycle plus « libre » (proche d'une conformation chaise) se rapprochant ainsi d'un cycle nu comme pour le ligand **16**.



19 **14** **18**

Schéma 61 *Modification de l'acétal en position 4.*

Cette première partie synthétique nous a donc permis de préparer 16 ligands différents par leur nature, leur structure (ligands Nsp^3-O, Nsp^3-S Nsp^3- Nsp^3 – Nsp^2).

En résumé, nous avons ainsi (Figure 18) :

- Moduler la position 6 afin d'étudier l'influence de l'encombrement du groupe alkyle.
  - 7 ligands

- Moduler la position 2 afin d'étudier l'influence de l'hétéroatome mais aussi l'influence de l'angle de la structure vicinale.
  - 4 ligands

- Modifier la position 4 afin d'étudier l'influence de la structure du cycle pipéridinique
  - 4 ligands

- Modifier la nature de l'azote (secondaire ou tertiaire) afin d'étudier l'influence du degré de substitution de l'azote.
  - 1 ligand

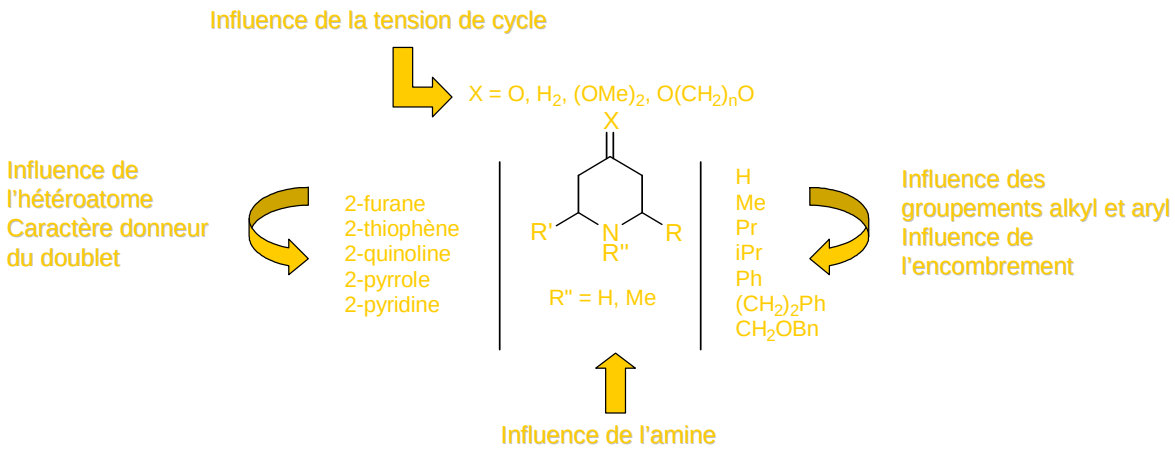


Figure 18 *Ligands bidentés obtenus.*

Le chapitre qui suit présentera la synthèse des complexes de métaux de transition (Cu, Pd) réalisés à partir de ces ligands. Nous nous intéresserons à différentes réactions organocatalysées et plus particulièrement à la réaction de Suzuki-Miyaura réaction classique de couplage arylique.

Elle devrait nous permettre, au travers d'une réaction modèle, de mesurer le potentiel synthétique des ligands préparés et l'efficacité des complexes obtenus. Enfin, au travers de ce « criblage », nous pourrons espérer identifier le meilleur ligand que nous étudierons ensuite dans sa version asymétrique afin de réaliser ce couplage aryle-aryle de façon asymétrique.

CHAPITRE 3

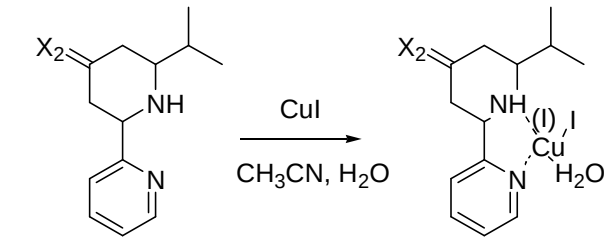
RESULTATS EN CATALYSE HOMOGENE

1. FORMATION DES COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION

Le premier chapitre a montré l'importance et l'étendue des recherches concernant les systèmes vicinaux de type N,N comme structures complexantes de métaux comme le Palladium ou le Cuivre. Nos systèmes, possédant le même type d'enchaînement, apparaissent donc comme de bons candidats pour complexer ces métaux de transition.

Ainsi, nous devrions pouvoir les utiliser dans des réactions de couplages de type Heck, Suzuki-Miyaura, Sonogashira via les complexes de Palladium et aux réactions de Ullmann ainsi qu'aux couplages de binols via les complexes de Cuivre.

1.1 Les complexes de Cuivre (I) et leur application.



X_2 = $O(CH_2)_3O$; O; H,H

11h **Cu(11h)**
14 **Cu(14)**
16 **Cu(16)**

Schéma 62 : *Réalisation des complexes de cuivre.*

Les complexes de cuivre (I) sont synthétisés à partir des ligands en présence d'iodure de cuivre dans l'acétonitrile. En laissant le mélange sous agitation à l'air libre et/ou en faisant buller de l'air on génère l'espèce catalytique (*Schéma 62*), par un échange de ligand entre l'acétonitrile et l'eau. Les cinétiques de réaction sont lentes (voir très lentes dans le cas de la pipéridone **14** mais les complexes sont obtenus avec de bons rendements (de l'ordre de 85%) (*Tableau 7*).

Complexe	Temps	Rendement
Cu(11h)	24h	91%
Cu(14)	48h	78%
Cu(16)	24h	86%

Tableau 7 *Formation des complexes.*

Les complexes solides sont caractérisés par infrarouge (déplacement des bandes N-H et C=N comme pour les complexes de palladium).

Nous avons donc engagé ces complexes dans une réaction de couplage de binols[208]. La synthèse de dérivés 1,1'-binaphthalène a intéressé de nombreux chimistes en particulier la synthèse de binaphthalènes chiraux à partir de dérivés non chiraux (Figure 19)[209].

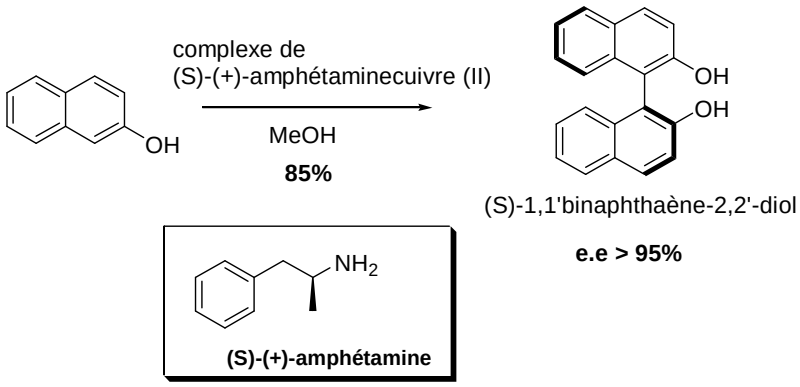


Figure 19

De bons résultats en synthèse racémique permettraient d'envisager une synthèse de binols chiraux par la suite.

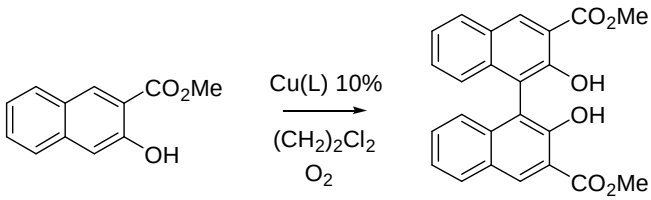


Schéma 63 *Couplage de binols***.**

[208] Li X., Hewgley J.B., Mulrooney C.A., Yang J., Kozlowski M.C. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5500-5511.
[209] Brussee J., Jansen A.C.A. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3261-3262.

La réaction se fait dans le dichloroéthane en présence de catalyseur (charge catalytique de 10%) sous atmosphère d'oxygène. Le Tableau 8 résume les quelques essais réalisés sur cette réaction en utilisant les trois espèces catalytiques :

Essai	Complexe	Temps	Température	Taux de conversion
1	**Cu(11h)**	24h	TA	25%
2	**Cu(11h)**	24h	45℃	28%
3	**Cu(11h)**	72h	45℃	34%
4	**Cu(11h)**	24h	reflux	32%
5	**Cu(14)**	36h	TA	30%
6	**Cu(16)**	36h	TA	23%

Tableau 8 *Essais de couplages de binols.*

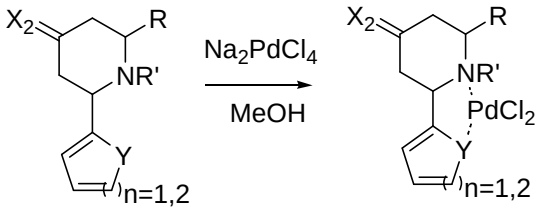
L'utilisation du complexe **Cu(11h)** dans les conditions standard de réaction décrites dans la littérature a conduit à la formation du produit de couplage avec un taux de conversion plus faible (entrée **1**) que ceux décrit pour les ligands décrits dans la littérature[208]. Par ailleurs, même avec une augmentation de la température, le taux de conversion observé reste modeste (entrées **2** et **4**). De même, un temps de réaction plus long ne conduit pas à des taux de conversion plus élevés (entrée **3**) montrant ainsi la faible efficacité de notre catalyseur dans ce type de réaction.

En ce qui concerne les deux autres complexes pipéridone **Cu(14)** et pipéridine **Cu(16)** (entrées **5** et **6)** les résultats pour cette réaction de couplage de binols restent modestes.

Conclusion : face à ces résultats plutôt décevants, nous avons décidé de nous tourner vers la synthèse de complexes de palladium et vers les réactions catalysées par ce métal.

1.2 Les complexes de palladium et leurs applications.

Les complexes de Palladium ont été préparés à partir de tétrapalladate de sodium dans le méthanol et sous atmosphère inerte (*Schéma 64*) afin d'éviter l'oxydation du métal. La formation du complexe est assez rapide, la précipitation se fait en quelques minutes sauf pour le ligand **16.** Toutefois les rendements optimisés sont obtenus après 24h.



11a-11c
11e-11k
11m
14
16
17
18
19

Pd(11a-11c)
Pd(11e-11k)
Pd(11m)
Pd(14)
Pd(16)
Pd(17)
Pd(18)
Pd(19)

Schéma 64 : *Formation des complexes de Palladium.*

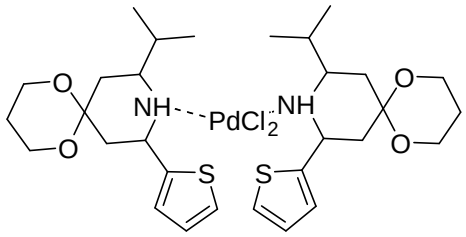
1.2.1 Influence des substituants en 2,6 de la pipéridine sur le rendement de la complexation

Concernant les ligands à base pyridine, et ce quels que soit les groupements R et R' les rendements de complexation obtenus sont excellents voire quantitatifs (sauf pour CH_2OBn **11c** ou le rendement est de l'ordre de 40%). De plus, la substitution en position 4 ne semble pas influer sur la formation du complexe.

A contrario, la modification du groupement aromatique en position 2 entraîne une baisse significative du rendement (le furane **11i** donne à peine 15% de rendement, le thiophène **11j** 45% et le « pyrrole » **11m** 30%). Le changement d'hétéroatome semble conduire à la création de moins bons ligands.

Ainsi, l'atome d'oxygène n'est pas un bon chélatant pour le palladium, de même, l'atome N sp^3 du pyrrole protégé ne présente pas la même affinité que l'azote sp^2 d'une pyridine. Le doublet participe en effet à la délocalisation pour obtenir la structure aromatique.

Le thiophène, quant à lui, est connu pour être un très bon chélatant pour les métaux de transition. Le rendement faible obtenu ici (45%) pourrait être expliqué par la formation de dimères **20** (*Figure 20*), ceci étant en accord avec les masses obtenues en Masse Haute Résolution.



20

Figure 20 *Complexe possible en présence d'un groupement thiophène.*

De plus, le passage d'un aromatique à 6 chaînons à un aromatique à 5 chaînons entraîne un éloignement des « dents » du ligand. On verra, par ailleurs que ces ligands ne présentent qu'une faible activité catalytique.

Conclusion : Les meilleurs candidats pour la formation des complexes semblent ainsi être ceux combinant le motif pipéridine et la pyridine **11a-c 11e-h** (ou la quinoline **11k**) ce qui correspond à la combinaison azote N(sp^2) et N(sp^3).

1.2.2 Caractérisation de la formation des complexes

Les complexes organométalliques présentent une faible solubilité dans les solvants organiques ou aqueux ce qui rend leurs analyses spectroscopiques difficiles. Ainsi, l'utilisation de solvants polaires comme le DMSO et le DMF se sont avérés indispensable à la solubilisation partielle de nos complexes.

Les analyses en SM-HR n'ont pas été concluantes (masse exacte différant de quelques $g.mol^{-1}$) et nous avons cherché d'autres méthodes spectroscopiques permettant la mise en évidence de nos complexes.

Nous nous sommes alors intéressés à l'analyse infrarouge de notre complexe **Pd(11h)** (*Figure 21*). Une donnée caractéristique correspond à l'apparition d'une bande fine vers 3170 cm^{-1} caractéristique de la liaison N-H du complexe. La formation du complexe donne une bande fine différente de la bande N-H observable pour le complexe **Pd(11h)** vers 3350 cm^{-1}. De même la figure ci-dessous montre un déplacement de la bande de la pyridine C=N du ligand vers le complexe

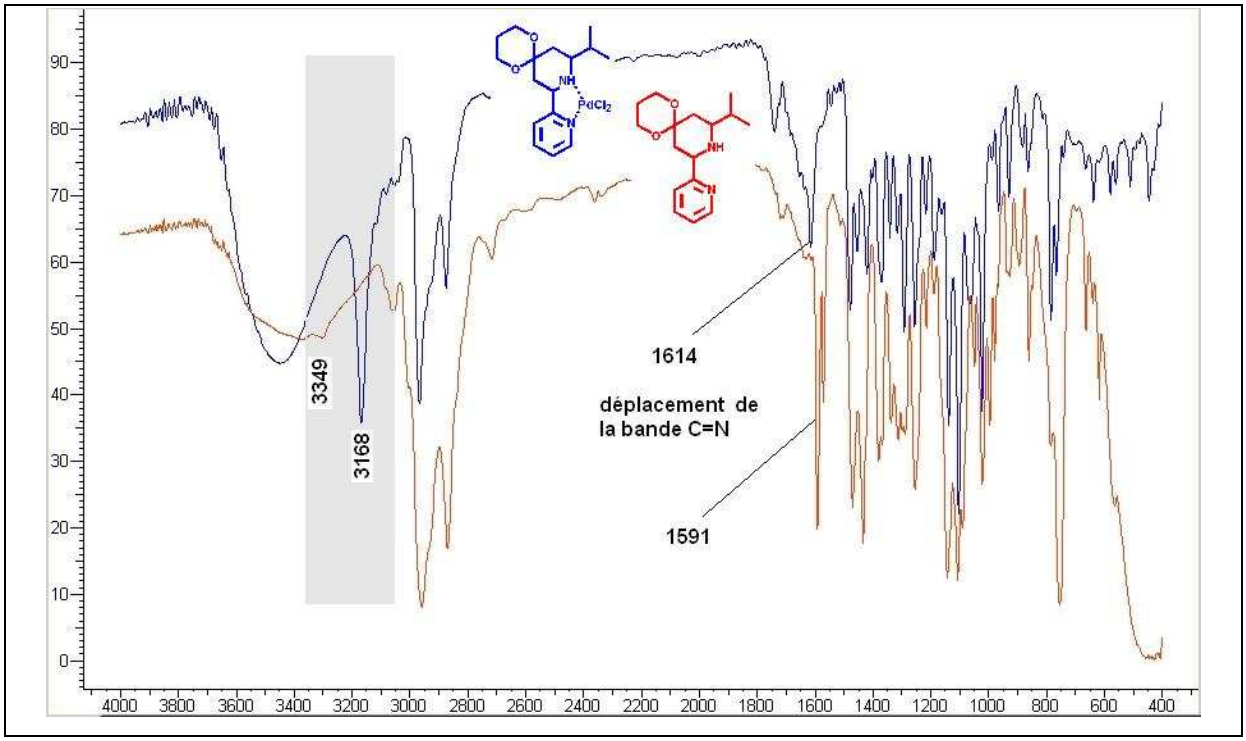


Figure 21 *Déplacement et apparition de bandes en IR.*

Remarque : Le spectre du ligand a été obtenu en réalisant un film entre pastilles de NaCl alors que le spectre du complexe se fait à partir de pastilles de KBr. Cependant une vérification a montré que les bandes résultantes de cette différence de support apparaissent seulement dans la zone inférieure à 1000 cm^{-1}.

Par ailleurs, la bande apparaissant vers 3450 cm^{-1} pour le complexe correspond à l'eau présente dans le KBr et n'appartient pas à notre complexe. Enfin, les bandes Pd-Cl et N-Pd n'apparaissent pas sur le spectre puisqu' elles se situent respectivement vers 350 et 310 cm^{-1}.

La principale preuve de la formation de notre complexe **Pd(11h)** est apportée par l'analyse RMN ^{1}H de notre composé. Ainsi, l'analyse des signaux du noyau aromatique (*Figure 22*) et le déplacement du signal de chacun des protons indiquent que le noyau pyridinique intervient dans la complexation du métal de transition.

De même, l'apparition du singulet élargi du proton NH du complexe vers 6.2 ppm nous amène à penser que l'azote de la pipéridine intervient lui aussi dans la complexation du métal.

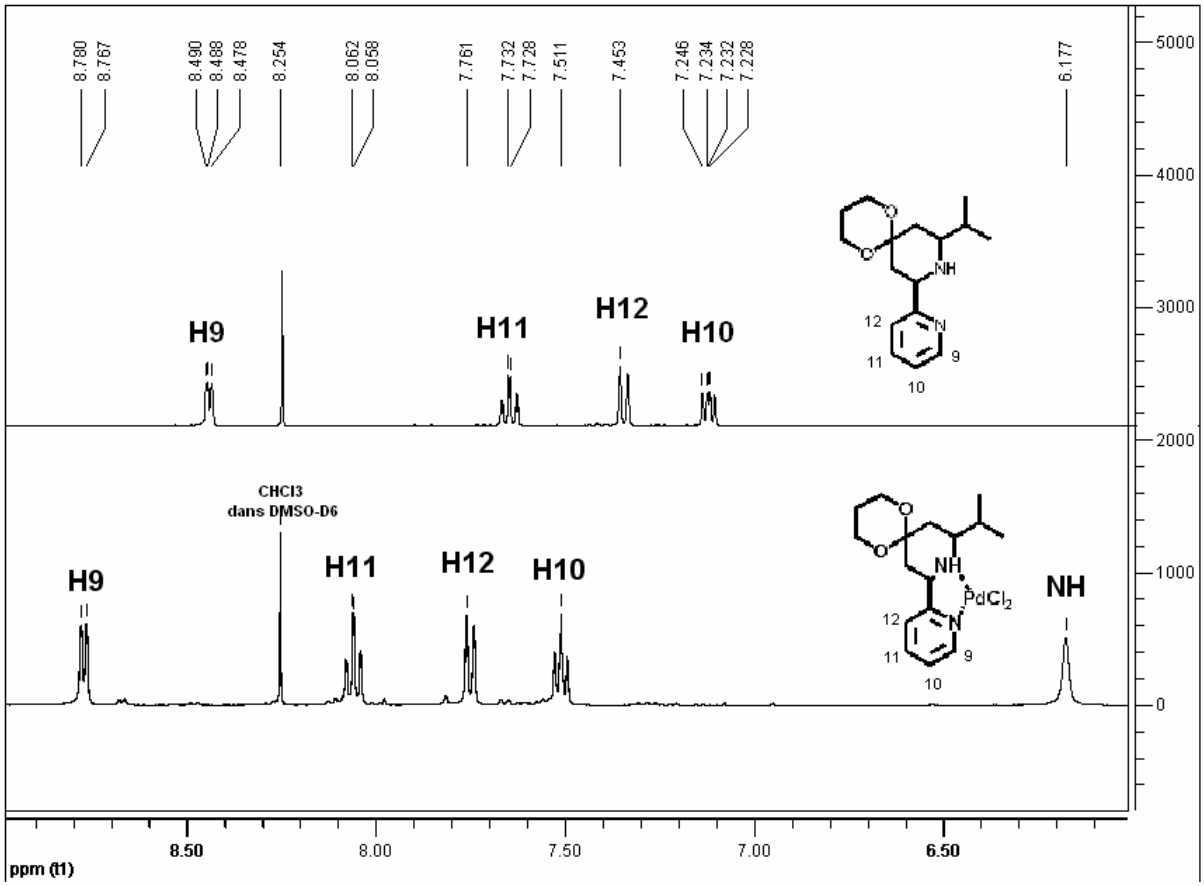


Figure 22 *Extrait du spectre RMN comparé (zone 6-9ppm).*

L'analyse de la seconde partie du spectre (il n'y a pas de différence entre 6 ppm et 3 ppm) montre également une évolution de la structure de la pipéridine (*Figure 23*). La rigidification imposée par la complexation du métal entraîne maintenant une différenciation entre les deux CH_3 du groupement isopropyle.

Par ailleurs, le proton du groupement isopropyle semble très affecté par la présence du métal et le déplacement du signal est de l'ordre de 0.9 ppm.

La chaise du cycle pipéridinique semble ainsi modifiée et désymétrisée comme le montre le rapprochement des signaux H_2 et H_5 (à noter le shift des protons axiaux respectivement de 1.5 ppm et 1.2ppm). L'acétal semble lui aussi un peu affecté (faible déplacement). Il est aussi intéressant de noter que à l'opposé le proton 6 se déplace vers la gauche.

Remarque : la forme des signaux axiaux et équatoriaux H_5 et celle du signal pour le proton H_6 indiquent la conservation des positions axiales et équatoriales de notre complexe **Pd(11h)**.

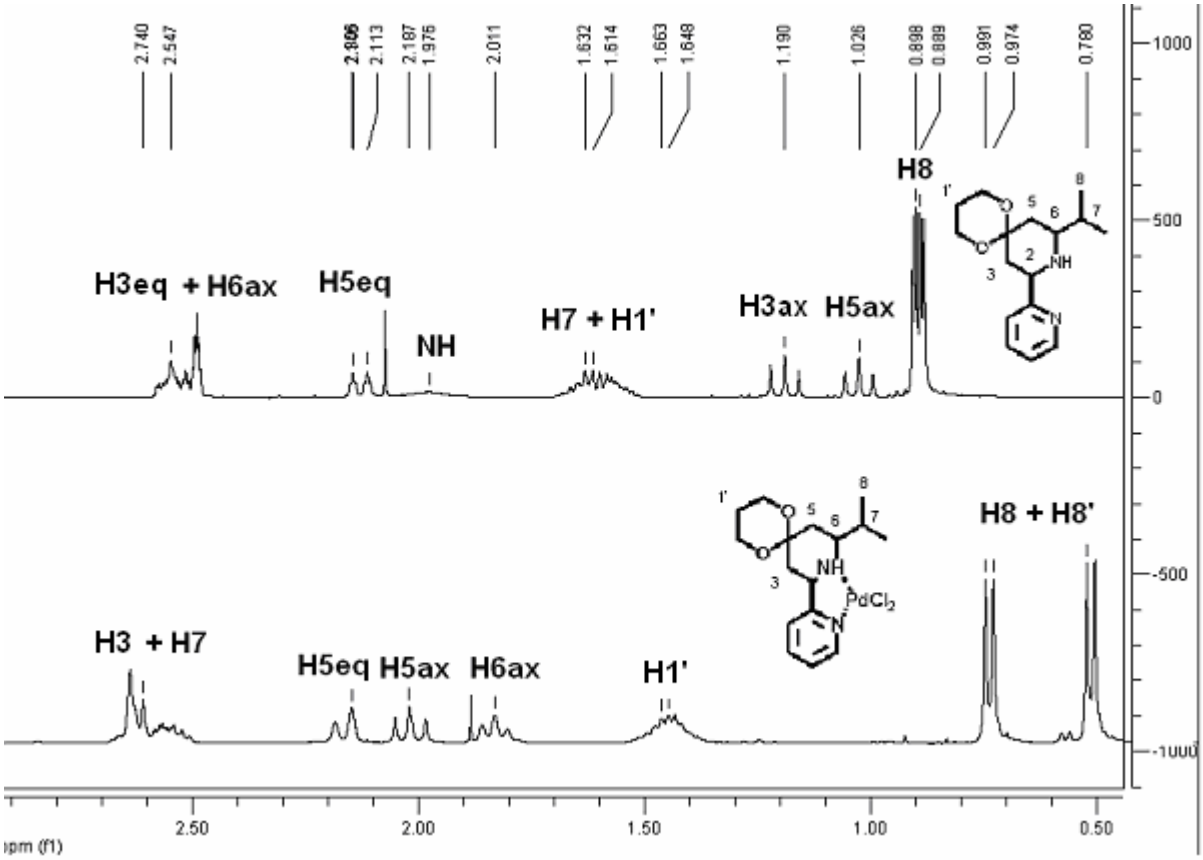
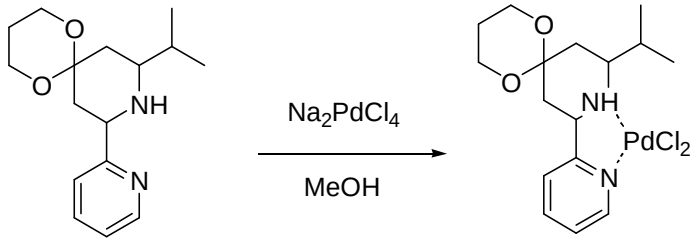


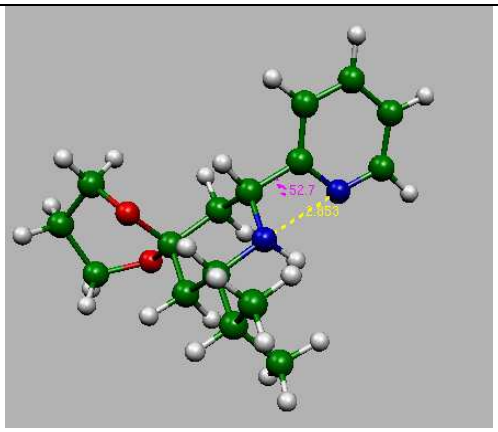
Figure 23 *Extrait du spectre RMN comparé (zone 0-3ppm).*

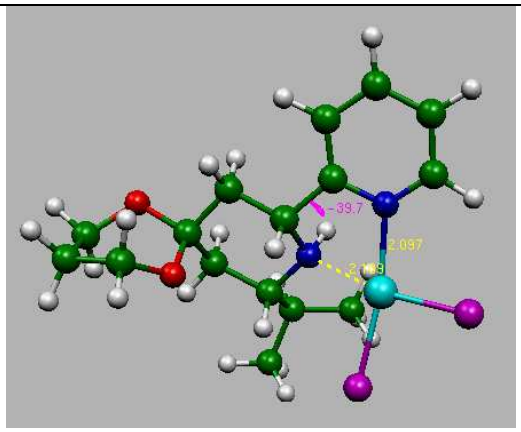
Des calculs théoriques de modélisation moléculaire par une méthode *ab initio* ont été effectués[210]. Il s'agit d'une géométrie optimisée sans contrainte, molécule isolée, à pression nulle et température nulle, à un niveau de calcul Hartree-Fock et une base (SDD) décrivant les électrons du palladium avec des pseudo-potentiels pour les électrons les plus internes.

[210] Ces calculs ont été effectués par le Dr. Sylvain Marque (Maître de conférence à l'UVSQ dans l'équipe du Pr Damien Prim)



11h **Pd(11h)**





$Q(N_{py})$	- 0,252
$Q(N_{pip})$	- 0,622
$d(N_{py}\text{-}N_{pip})$	2.853 Å
angle dièdre (N-C-C-N)	52,7°

$Q(N_{py})$	- 0,562
$Q(N_{pip})$	- 0,870
Q(Pd)	+ 0,490
$d(N_{py}\text{-}Pd)$	2.097 Å
$d(N_{pip}\text{-}Pd)$	2.189 Å
angle dièdre (N-C-C-N)	39,7°
angle (N-Pd-N) =	76,8°

A partir de ces modélisations et des résultats obtenus, nous pouvons faire quelques remarques :

- La pipéridine est à chaque fois en conformation chaise et l'acétal est sous une forme « twistée ».
- L'angle dièdre entre les deux azotes des molécules évolue (52.7° pour le ligand **11h** et 37.7° pour le complexe **Pd(11h)**). La chélation avec le métal semble ainsi rigidifier le cycle (tension supplémentaire).
- L'isopropyle se place en-dessous du plan moyen du cycle pipéridine, ce qui laisse de la place à un des atomes de chlore pour se placer au dessus de celui-ci. Ainsi, ce même chlore semble assez proche du proton du carbone α de l'azote de la pipéridine (d Cl- H = 2,79 A).
- La distance interatomique (N_{pip}-Pd) importante 2.189 Å montre qu'il s'agira là sûrement d'une liaison dative formée à partir de l'azote de la pipéridine et le métal.

La conformation de la pipéridine ne semble pas justifiée la différence entre les spectres RMN du ligand **11h** et du complexe **Pd(11h)**. En effet, les deux conformations chaise obtenues et la forme « twistée » de l'acétal sont communes aux deux composés. Seule la position de l'isopropyle et des atomes de chlore ou encore la complexation pourrait expliquer les observations en RMN.

Il apparaît dès lors important de réaliser des cristaux à partir de ces complexes afin de connaître leur véritable structure.

2. APPLICATIONS CATALYTIQUES

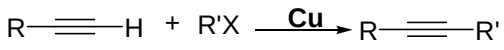
Parmi les nombreuses réactions de synthèse catalysées par des complexes de Palladium, nous nous sommes particulièrement intéressés à celles permettant de créer des liaisons Carbone-Carbone notamment les réactions de Sonogashira et de Suzuki.

2.1 Réaction de Sonogashira.

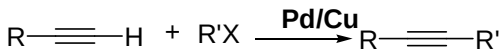
La réaction de Sonogashira[124] consiste en un couplage entre un alcyne vrai et un dérivé halogéné. Cette réaction trouve son origine dans les travaux de Glaser[211], Chodkiewicz-Cadiot[212] et ceux de Stephens-Castro[213].

Cependant, si à l'origine le Cuivre était catalyseur unique, il est, par la suite, devenu co-catalyseur avec le Palladium et tend même à devenir absent et à être remplacé par ce dernier[135] (*Figure* 24). De plus, de nouveaux métaux comme l'Indium[214] sont aujourd'hui à l'étude pour ce type de couplage.

1963 Castro-Stephens



1975 Sonogashira



1995 Genêt

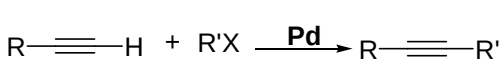


Figure 24 *Evolution de la réaction de Sonogashira***.**

[211] Glaser C., *Ber. Dtsch. Chem Ges.*, **1869**, *2*, 422-424.
[212] Chodkiewicz W., Cadiot P., *C. R. Hebd. Seances Acad Sci.*, **1955**, *241*, 1055-1057.
[213] Stephens R.D., Castro C.E., *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313-3315.
[214] Borah H., Prajapadi D., Boruah R.C., *Synlett*, **2005**, *18*, 2823-2825.

Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant (*Schéma 65*):

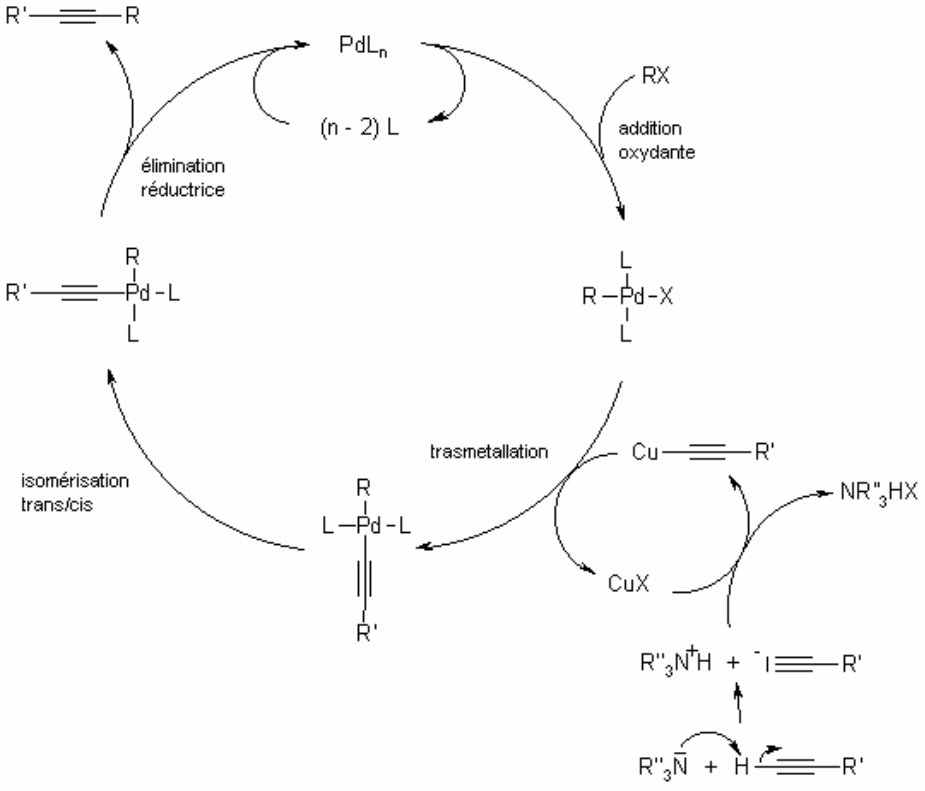


Schéma 65 *Cycle catalytique de la réaction de Sonogashira***.**

La réaction de Sonogashira possède quelques particularités :

- L'étape de transmétallation est elle aussi particulière puisque l'espèce cuivrée est formée in situ de façon catalytique. La première étape permet de former une quantité catalytique de cuprate à partir de l'alcyne, d'une source de cuivre catalytique (le cuprate réagit avec l'espèce palladiée permettant la régénération du sel de cuivre) et en présence d'une base.

- La réaction de Sonogashira possède une grande tolérance aux fonctionnalités présentes sur les substrats et la formation de la cible peut se faire à température ambiante.

Nous avons donc évalué la performance catalytique de nos complexes en réaction de type Sonogashira (*Schéma 66)*. Nous avons réalisé deux essais en utilisant les complexes **Pd(11h)** et **Pd(16)** et en utilisant comme substrat un halogénure aromatique permettant de suivre l'évolution de la réaction et de la quantifier en RMN.

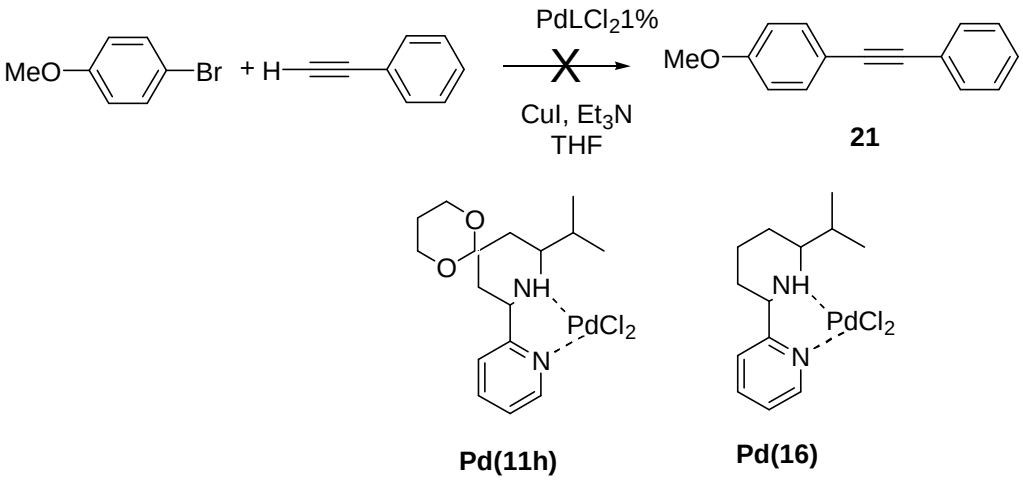


Schéma 66 *Synthèse de type Sonogashira***.**

La formation du composé **21** n'a pas été observée même après un temps de réaction important et même après avoir augmenté la charge catalytique (essais à 5%) montrant cette fois l'inefficacité de nos complexes dans ce type de couplage.

Devant les difficultés rencontrées mais aussi devant les capacités de nos ligands en réactions de Suzuki-Miyaura (voir plus loin), nous n'avons pas cherché à développer au mieux cette réaction de Sonogashira mais nous nous sommes intéressés à la réaction de Suzuki-Miyaura.

2.2 Réaction de Suzuki-Miyaura

La réaction de Suzuki[215] a connu un grand développement du fait de son large champ d'application. Son principal intérêt réside dans l'utilisation d'acides boroniques, composés moins toxiques[216] que les organostanniques utilisés dans la réaction de Stille et plus facile d'utilisation que les organozinciques de Negishi. Ainsi, cette réaction fait l'objet de nombreuses études concernant les améliorations des conditions réactionnelles (liquides ioniques[217], réactions en milieu aqueux[218], utilisation de produits chlorés).

Le mécanisme généralement admis de la réaction de Suzuki-Miyaura est un mécanisme classique résumé dans le schéma ci-dessous (*Schéma 67*):

[215] Suzuki A., *J. Organomet. Chem*., **1999**, *576*, 147-168.
[216] Weir R.J., Fischer R.S., *Toxicol. Appl. Pharmacol*. **1972**, *23*, 351-364.
[217] Mathews C.J., Smith P.J., Welton T., *J. Mol. Catal. A Chem*., **2004**, *214*, 27-32.
[218] Najera C., Gil-Molto J., Karlstrom S., *Adv. Synth. Catal*., **2004**, *346*, 1798-1811.

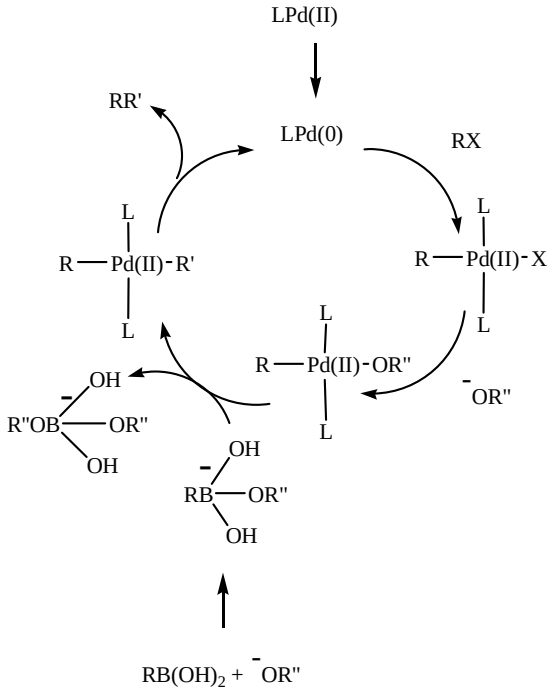


Schéma 67 *Mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura*[215]**.**

L'étape limitante, comme l'a démontré les études menées par Smith et coll.[219], dépend de la nature de l'halogénure car dans le cas ou X = I la transmétallation est limitante alors que dans les autres cas c'est l'addition oxydante qui limite la réaction.

Afin d'évaluer le potentiel de nos catalyseurs, nous avons choisi une réaction bien décrite dans la littérature. Il s'agit du couplage entre le 4-bromobenzaldéhyde et l'acide phénylboronique.

Les conditions réactionnelles furent empruntées et adaptées de la littérature[220] (utilisation d'u mélange de solvant DMF/H_2O (95 : 5), base K_2CO_3 (2 voire 2.5 équiv.), température de 110℃ et en présence de notre système catalytique) en utilisant cependant moins d'acide boronique (1.1 équiv.) pour limiter les coûts et la perte de produit.

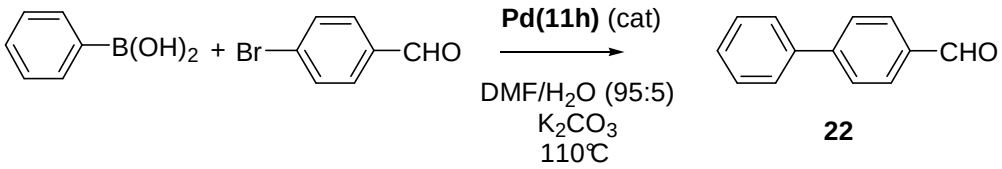


Schéma 68 *Premiers essais en réaction de Suzuki-Miyaura*.

Le choix du 4-bromobenzaldéhyde permet d'avoir un suivi RMN de notre réaction. Le proton de l'aldéhyde sert de référentiel dans ce cas (le proton du 4-bromobenzaldéhyde sort vers 9.98ppm, celui du produit final **22** vers 10.06 ppm).

[219] Smith G.B., Dezeny G.C., Hugues D.L., King A.O., Verhoeven T.R., *J. Org Chem*., **1994**, *59*, 8151-8156.
[220] Alonso D.A., Najera C., Pacheco M.C., *J. Org Chem*., **2002**, *67*, 5588-5594.

Par ailleurs, ce choix de couplage permet de s'affranchir de l'homocouplage (produit de couplage entre les acides boroniques[221]), erreur souvent rencontrée dans la littérature lorsque l'on choisit de coupler le bromobenzène et l'acide phénylboronique comme réaction de référence ce qui surestime le rendement réel.

La réaction en présence de 0.1% molaire en charge catalytique donne après une heure 100% de conversion (sans homocouplage), nous avons alors diminué la charge catalytique afin de connaître un peu mieux les limites du système.

L'étude de l'évolution de la réaction, en présence d'une charge de 0.01% molaire catalytique, montre qu'après 30 minutes le taux de conversion est de 60%, qu'après 1 heure on atteint 95% et que la conversion est totale après moins de 2 heures. Un autre essai réalisé montre qu'après 1 heure 30 minutes, on obtient, après purification un rendement de 97% en produit de couplage.

A partir de ce résultat encourageant, nous avons alors cherché à optimiser les conditions réactionnelles (choix de la base et du solvant, température) afin de pouvoir réaliser une étude comparée des complexes préparés.

3. LE CRIBLAGE DES LIGANDS

3.1 Optimisation des conditions réactionnelles.

De nombreux paramètres peuvent être étudiés dans le cadre de l'optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura, soit pour en améliorer le rendement, en réduire le coût ou encore la rendre plus propre. Nous avons ainsi cherché dans un premier temps à optimiser le temps de réaction et le taux de conversion afin de définir des conditions réactionnelles précises pour le couplage choisi (Schéma 69).

Ainsi, nous avons modifié successivement le solvant de départ, la base et les températures comme le montre le tableau suivant (*Tableau 9*).

[221] Adamo C., Ciofini I., Jutand A., Lakmini H., *J. Am. Chem. Soc*., **2006**, *128*, 6829-6836.

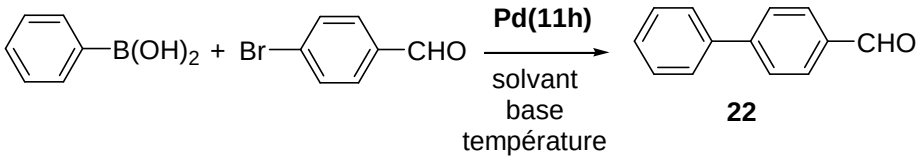


Schéma 69 *Réaction d'optimisation***.**

Entrée	Mol%Pd	Base	Solvant	Temps	Température	Conversion (rdt)
1	10^{-1}	K_2CO_3	DMF/H_2O (95 :5)	1h	110℃	Quant.
2	10^{-2}	K_2CO_3	DMF/H_2O (95 :5)	30min	110℃	60%
3	10^{-2}	K_2CO_3	DMF/H_2O (95 :5)	1h30	110℃	Quant.
4	**10^{-2}**	**Cs_2CO_3**	**DMF/H_2O (95 :5)**	**30min**	110℃	**Quant. (95)**
5	**10^{-2}**	**K_3PO_4-7H_2O**	**DMF/H_2O (95 :5)**	**30min**	110℃	**Quant.**
6	10^{-3}	K_3PO_4-7H_2O	DMF/H_2O (95 :5)	30min	110℃	5%
7	**10^{-3}**	**K_3PO_4-7H_2O**	**DMF/H_2O (95 :5)**	**12h**	110℃	**95%**
8	10^{-3}	Cs_2CO_3	DMF/H_2O (95 :5)	9h	110℃	0
9	10^{-3}	K_3PO_4-7H_2O	Toluène aq	3h	110℃	0
10	10^{-3}	K_3PO_4-7H_2O	DMF/H_2O (95 :5)	12h	ambiante	0%
11	10^{-3}	K_3PO_4-7H_2O	DMF/H_2O (95 :5)	12h	50℃	25%

Tableau 9 : *Optimisation des conditions réactionnelles*

3.1.1 Choix de la base

La première optimisation des conditions réactionnelles concerne le choix de la base. En effet, en remplaçant le carbonate de potassium par du carbonate de césium (entrée **4**), on obtient un rendement de 95% après 30 minutes seulement. Ce même résultat est obtenu en utilisant une autre base heptahydratée : le phosphate de potassium (entrée **5**).

La discrimination entre ces deux bases est faite en diminuant encore la charge catalytique et en la ramenant à 10^{-3}% molaire (entrées **7** et **8**).

3.1.2 Le choix du solvant

Le choix du solvant (entrées **7** et **9**), permet d'éliminer le toluène solvant parfois utilisé pour ce type de réaction car la réaction ne semblait pas se faire à très faible charge dans ce dernier (faible solubilité du complexe).

3.1.3 Choix de la température

Les deux dernières entrées montrent qu'un apport d'énergie est nécessaire à faible charge pour permettre une bonne conversion. A température ambiante le produit final **22** ne se forme pas (seul l'homocouplage est observé). Cette observation est valable à 50°C même si un peu de produit final **22** se forme, le rendement de ce dernier ne sera jamais quantitatif du fait de la formation de biphényle.

Le système d'étude que nous allons adopter pour le criblage de nos ligands sera donc le suivant :

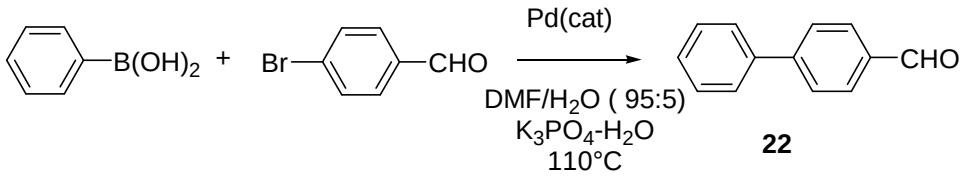


Schéma 70 *Réaction d'étude des complexes***.**

3.2 Criblage des ligands

Ayant défini les meilleures conditions réactionnelles pour cette réaction de Suzuki-Miyaura, nous avons mené une étude sur l'ensemble des ligands obtenus précédemment afin de déterminer celui qui présentera le meilleur potentiel catalytique.

Ainsi, après avoir défini les conditions opératoires, nous avons choisi d'utiliser une charge catalytique de 10^{-2}% molaire permettant de mesurer l'efficacité des complexes (donc des ligands) par comparaison à celle du complexe de référence isopropyle.

Remarques :

Des premiers essais ont été menés sur ce ligand afin de comparer l'influence entre les résultats obtenus en GC-MS et ceux obtenus en RMN. Nous avons observé une différence infime entre les pourcentages obtenus à partir des deux analyses (de l'ordre du pourcent voir de 2% correspondant aux indices de réponses différents sur le premier appareil). Les résultats donnés pour le taux de conversion sont donc indiqués à ± 2% mais donne une valeur relative de l'efficacité du ligand.

Par ailleurs on parle ici de taux de conversion car, sauf indications, les produits de couplage n'ont pas été isolés.

En outre, les essais réalisés montrent une forte répétabilité des réactions. Les essais sont faits dans les mêmes conditions réactionnelles (agitation, température, quantité de solvant…). Les prélèvements sont faits aux mêmes temps.

*Chaque essai est constitué de 3 réactions en parallèle dont l'une est une expérience témoin (ligand **11h**) permettant de corriger dans le cas d'une divergence le résultat obtenu. Ainsi, la dernière colonne permet de rendre compte de l'efficacité du ligand avec relativité.*

Enfin, dans le cas de l'échec d'un essai on réalise une seconde série d'expériences de vérification des résultats.

3.2.1 Etude de l'influence du substituant en position 2.

Entrée	Ligand	Temps	Conversion	Référence
1	**11h**	30min	79%	>90%
		1h	88%	>98%
		3h	93%	>99%
2	**11i**	30min	5%	6%
		1h	>5%	>6%
		3h	10%	11%
		20h	42%	-
3	**11j**	30min	72%	82%
		1h	76%	86%
		3h	>90%	>95%

Tableau 10

Entrée	Ligand	Temps	Conversion	Référence
1'	**11h**	30min	79%	>90%
		1h	86%	>98%
		3h	96%	>99%
2'	**11m**	30min	50%	57%
		1h	68%	77%
		3h	78%	80%
3'	**11k**	30min	81%	92%
		1h	90%	>99%
		3h	96%	>99%

Tableau 11

Cette première étude permet de sélectionner deux ligands, le ligand pyridine **11h** d'une part, et le ligand quinoline **11k** d'autre part, qui engagés en réaction, conduisent à des taux de conversion identiques.

Le ligand **11i** apparaît comme un mauvais candidat pour cette réaction (taux de conversion faible même après 20 heures (entrée **2**)). Le ligand **11m** donnent des taux de conversion légèrement (entrée **2'**) inférieurs à ceux observés pour le ligand **11h** et génère de l'homocouplage.

De même, pour des raisons de structure et non de réactivité (sous doute formation d'un dimère (*Figure 20*)) le ligand **11j** est éliminé de notre sélection.

3.2.2 Influence de la position 4 de la pipéridine et de la substitution de l'atome d'azote de la pipéridine.

Entrée	Ligand	Temps	Conversion	Référence
1	**11h**	30min	92%	>90%
		1h	97%	>98%
		3h	>99%	>99%
2	**18**	30min	55%	50%
		1h	72%	72%
		3h	87%	87%
3	**19**	30min	>95%	92%
		1h	>98%	>98%
		3h	>99%	>99%

Tableau 12

Entrée	Ligand	Temps	Conversion	Référence
1'	**11h**	30min	>90%	>90%
		1h	>98%	>98%
		3h	>98%	>99%
2'	**14**	30min	0%	0%
		1h	0%	0%
		3h	5%	5%
3'	**16**	30min	>98%	>98%
		1h	99%	99%
		3h	99%	99%

Tableau 13

Entrée	Ligand	Temps	Conversion	Référence
1''	**11h**	30min	84%	>90%
		1h	90%	>98%
		3h	96%	>99%
2''	**17**	30min	84%	>90%
		1h	90%	>98%
		3h	>98%	>99%

Tableau 14

Au travers de cette étude on se rend compte que les ligands possédant une tension de cycle moins importante acétal ouvert **19** (entrée **3**) ou pipéridine non substituée **16** (entrée **3'**) sont très actifs voire meilleurs que ceux possédant un acétal. De même, le ligand présentant une substitution de l'azote de la pipéridine **17** donne des résultats légèrement supérieurs et il apparaît intéressant de le conserver.

A l'opposé, le ligand **14** (entrée **2'**) n'a presque aucune activité catalytique cela étant sous doute dû à la déformation du cycle pipéridinique dû à l'introduction d'un Carbone sp^2 ce qui doit modifier la complexation avec le métal. De même, concernant l'acétal, un cycle à 5 donnant une tension de cycle plus importante donne un ligand un peu moins bon **18**.

Cette étude permet donc de conserver trois ligands pour la suite de l'étude, à savoir les ligands **16, 17** et **19**.

3.2.3 Influence du substituant en position 6.

Entrée	Ligand	Temps	Conversion	Référence
1	**11h**	30min	80%	>90%
		1h	87%	>98%
		3h	94%	>99%
2	**11e**	30min	3%	3%
		1h	4%	4%
		3h	20%	21%
		20h	33%	-
3	**11f**	30min	40%	45%
		1h	50%	56%
		3h	66%	69%
		20h	90%	-

Tableau 15

Entrée	Ligand	Temps	Conversion	Référence
1	**11h**	30min	92%	>90%
		1h	>98%	>98%
		3h	>99%	>99%
2	**11g**	30min	88%	87%%
		1h	>96%	>96%
		3h	>99%	>99%
3	**11b**	30min	87%	86%%
		1h	97%	97%
		3h	>99%	>99%

Tableau 16

Entrée	Ligand	Temps	Conversion	Référence
1'	**11h**	30min	85%	>90%
		1h	95%	>98%
		3h	>98%	>99%
2'	**11c**	30min	21%	23%
		1h	40%	43%
		3h	67%	69%
		20h	99%	99%
3'	**11a**	30min	52%	56%
		1h	92%	93%
		3h	>98%	>98%

Tableau 17

Quatre ligands conduisent à des résultats similaires (**11a, 11b, 11g** et **11h**) ce qui correspond à des groupements entraînant un encombrement plus ou moins important au niveau de la sphère de coordination.

Ces nouvelles expériences montrent la nécessité de groupes alkyles en position 6 qui doivent comporter au moins deux carbones. On peut ainsi éliminer les ligands tels que **11e**, **11f**, ou **11c**.

Pour expliquer ces résultats, on émet l'hypothèse qu'un encombrement important permet d'augmenter la vitesse de l'élimination réductrice plus rapide. De la même manière l'introduction d'un autre hétéroatome entraînerait une meilleur chélation du Palladium.

A la fin de cette étude préliminaire, il reste huit candidats potentiels (*Schéma 71*) pour le choix d'un ligand en synthèse asymétrique. Afin de réduire le nombre de ces derniers et avoir un meilleur aperçu de leur capacité catalytique, nous avons réalisé une nouvelle étude en diminuant la charge catalytique et en modifiant les substrats de la réaction afin d'évaluer les limites de chaque système catalytique retenu.

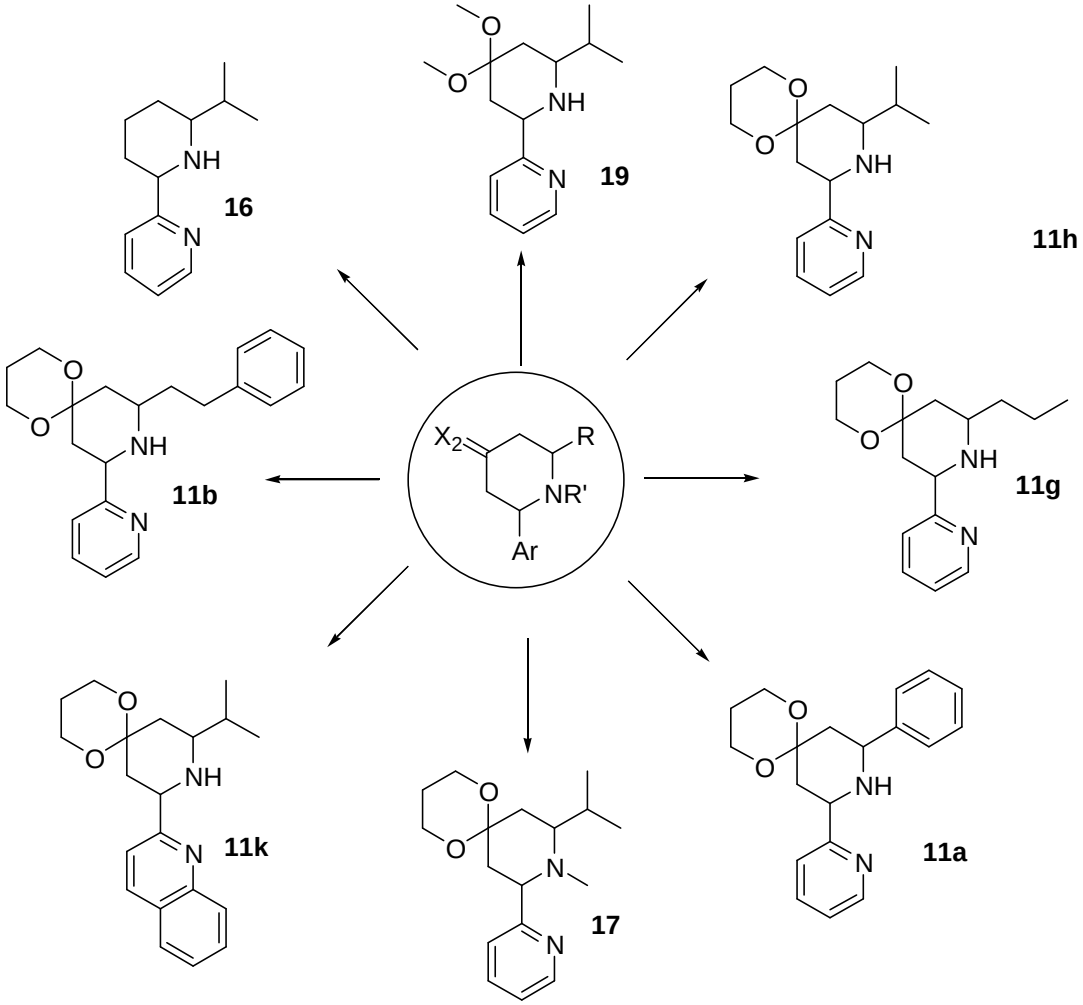


Schéma 71 *Ligands présélectionnés.*

Si les résultats obtenus dans un système catalytique « modèle » ont permis d'affiner les paramètres structuraux nécessaires, il reste maintenant à faire varier les conditions opératoires afin d'affiner les limites de notre système idéal.

3.3 Deuxième évaluation des systèmes catalytiques préselectionnés.

3.3.1 Etude sur la charge catalytique

Une nouvelle étude a donc dû être réalisée pour trouver la charge catalytique optimale pour ce travail. Les conditions opératoires sont conservées (base, solvant, température) ainsi que les substrats mais la charge catalytique préalablement utilisée est abaissée afin de réaliser une meilleure discrimination des ligands. En effet la charge de 10^{-2}% molaire donne des conversions trop rapides et trop importantes pour permettre une comparaison efficace des ligands entre eux.

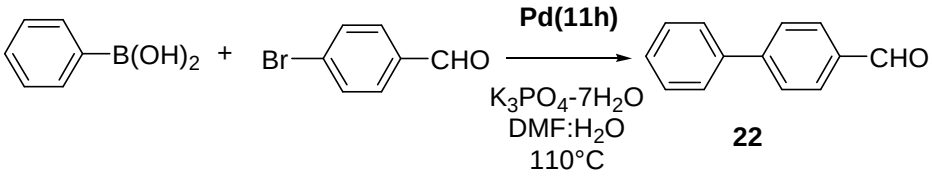


Schéma 72 *Etude sur la charge catalytique à employer***.**

Nous avons fixé cette fois le temps à 1 heure et nous avons abaissé la charge catalytique progressivement.

Entrée	Charge	Temps	Conversion
1	10^{-2}%	1h	92%
2	5.10^{-3}%	1h	75%
3	3.10^{-3}%	1h	58%
4	10^{-3}%	1h	7%

Tableau 18

La limite de charge catalytique du système s'approche de 10^{-3}% ce qui est un très bon résultat concernant ce couplage. On choisit comme charge catalytique 3.10^{-3}% car une charge supérieure (entrée **1** et 2) donne des réactions trop rapides et ces charges n'apporteront pas de réelles informations discriminatoires. A l'opposé une charge plus faible donnera très peu de réaction et sans doute peu de répétabilité dans les essais.

Entrée	Ligand	Temps	Conversion
1	**11h**	1h	66%
		4h	80%
		7h	87%
2	**17**	1h	40%
		4h	66%
		7h	70%
3	**19**	1h	68%
		4h	81%
		7h	92%

Tableau 19

Entrée	Ligand	Temps	Conversion
1'	**11h**	1h	63%
		4h	81%
		7h	92%
2'	**16**	1h	74%
		4h	89%
		7h	>99%

Tableau 20

Ces deux premières études nous permettent de conclure quant à la substitution de l'azote de la pipéridine **17** qui ne donne pas de meilleurs taux de conversion et on observe de l'homocouplage. De plus, la synthèse du ligand nécessite des étapes supplémentaires ce qui le rend encore moins attractif, en tenant compte du compromis de départ (Schéma 47). On conservera pour la suite les ligands **11h, 16, 19**.

Entrée	Ligand	Temps	Conversion
1	**11h**	1h	62%
		4h	88%
		7h	95%
2	**11g**	1h	6%
		4h	13%
		7h	16%
3	**11b**	1h	6%
		4h	14%
		7h	18%

Tableau 21

Entrée	Ligand	Temps	Conversion
1	**11h**	1h	70%
		4h	92%
		7h	98%
2'	**11k**	1h	65%
		4h	83%
		7h	95%
3'	**11a**	1h	42%
		4h	71%
		7h	87%

Tableau 22

Ainsi, les chaînes alkyles intéressantes sont l'isopropyle et le phényle dont la synthèse nécessite cependant une étape supplémentaire la synthèse préalable de l'accepteur de Michaël.

On retiendra aussi que le ligand **11k** donne de très bons résultats en prenant toutefois en compte le fait que le coût de sa synthèse sera supérieur car la quinoline 2-carboxaldéhyde est plus onéreuse que la pyridine.

Remarque : on voit ici l'intérêt futur qu'il y aura à s'intéresser au groupement tert -butyle ou à d'autres groupements encombrés sans doute comparable au groupement isopropyle. Dans le même ordre d'idée, on pourrait envisager la substitution de la pyridine en 6 par un méthyle pour voir l'influence de l'encombrement du noyau aromatique.

Par ailleurs, nous avons mené une étude comparable en choisissant d'autres substrats, possédant un encombrement plus important et une réactivité plus faible afin de connaître les différences entre nos ligands présélectionnés.

3.3.2 Influence du substrat

Nous avons cette fois-ci choisi un couplage de Suzuki-Miyaura réputé « difficile » (*Schéma 73*) celui qui correspond au couplage entre l'acide *ortho*- tolylboronique (encombrement) et le 4-bromoanisole (réactivité plus faible que le 4-bromobenzaldéhyde et suivi possible en RMN).

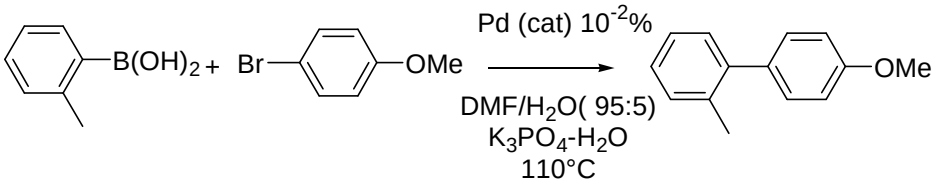


Schéma 73 *Influence du substrat***.**

Tous les ligands présélectionnés ont été repris dans cette réaction afin de vérifier qu'il n'y ait pas de surprises liées au substrat.

Entrée	Ligand	Temps	Conversion
1	**11h**	1h	6%
		4h	15%
		20h	18%
2	**11g**	1h	<2%
		4h	<2%
		20h	6%
3	**11a**	1h	0%
		4h	0%
		20h	0%

Tableau 23

Le ligand isopropyle est de nouveau le plus performant. Une chaîne alkyle plus longue et un groupement aromatique en position 6 semblent moins favorables aux réactions de couplage entre substrats moins réactifs.

Entrée	Ligand	Temps	Conversion
1	**11h**	1h	5%
		4h	8%
		20h	14%
2	**11b**	1h	<1%
		4h	<1%
		20h	3%
3	**19**	1h	4%
		4h	9%
		20h	15%

Tableau 24

On remarque (Tableau 24) une nouvelle fois l'intérêt du groupement isopropyle au profit d'une chaîne mixte alkyle-phényle plus longue. La nature de l'acétal ne semble pas prépondérante au cours de la réaction de couplage choisie.

Entrée	Ligand	Temps	Conversion
1	**11h**	1h	11%
		4h	15%
		20h	21%
2	**11k**	1h	12%
		4h	14%
		20h	23%
3	**17**	1h	0%
		4h	0%
		20h	0%

Tableau 25

On retrouve presque les mêmes résultats, à savoir que le groupement isopropyle permet un meilleur couplage dans le cas d'une réaction plus difficile. Le remplacement de la pyridine par la quinoline ne semble pas avoir d'influence sur le couplage.

Par contre, on élimine maintenant objectivement les autres groupements alkyles (groupement phényle par exemple (Tableau 23) et l'amine protégée N-CH_3 qui n'ont aucune activité catalytique.

Il reste donc quatre ligands intéressants tous comportant un groupement isopropyle et l'amine NH.

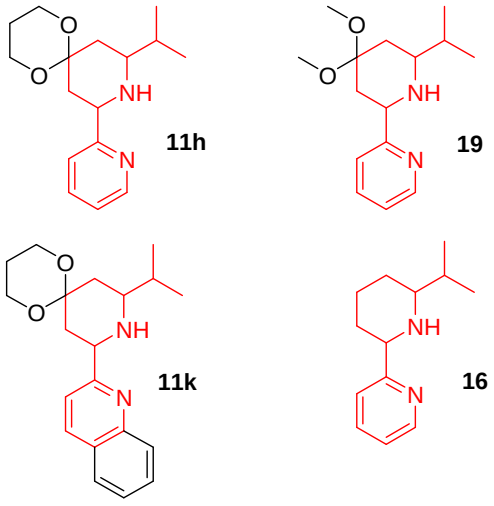


Schéma 74 *Structure type du ligand « idéal ».*

Ces deux critères semblent donc incoutournables pour la suite de notre étude. Le choix de la pyridine est purement financier (la pyridine 2-carboxaldéhyde est moins chère que la 2-quinoline carboxaldéhyde).

Finalement le ligand de choix de notre étude sera un ligand pyridine-isopropyle-pipéridine NH avec une fonction acétal (*Schéma 74*) qui variera entre un acétal ouvert, un acétal cyclique de type dioxane ou encore une pipéridine ne possédant aucune substitution en position 4.

La suite de l'étude va se centrer sur l'exploitation des limites réactionnelles (substrats, conditions opératoires) de nos ligands.

A partir des premiers résultats obtenus, nous avons cherché à étendre cette étude dans des réactions modèles à la réalisation de nombreux couplages afin de connaître la potentialité de nos ligands, afin de définir leurs limites. Certains couplages croisés ont permis d'accéder à de nouvelles structures et nous nous sommes intéressés par la suite à la valorisation de ces résultats à travers la synthèse d'un principe actif.

Nous avons également voulu « améliorer » les conditions de la réaction de Suzuki-Miyaura et nous pencher sur la possibilité de la réaliser dans des conditions « éco-compatibles » c'est-à-dire dans le cadre de développement d'une « chimie éco-compatible ».

La dernière partie de ce chapitre sera consacrée à l'élaboration de nouveaux ligands bidentés et polydentés comme extension naturelle de l'étude.

4. OPTIMISATION ET LIMITES DE LA REACTION DE SUZUKI-MIYAURA

4.1 Les limites du couplage.

Au cours de cette étude et dans le cadre d'une collaboration avec l'institut Lavoisier de Versailles dans l'équipe du Professeur Damien Prim, j'ai pu réalisé de nombreux couplages entre des acides boroniques et des composés halogénés de nature et de structure très variées afin de vérifier les limites des ligands en matière de couplage.

Le système d'étude adopté pour permettre les comparaisons a été le suivant (*Schéma 75*) et les essais sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

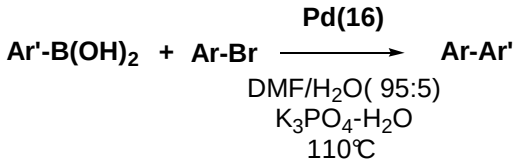


Schéma 75 : *Système d'étude en réaction de Suzuki-Miyaura.*

Les taux de conversion donnés sont établis par un suivi réactionnel par RMN ^{1}H en examinant la disparition des protons en β du Bore et/ou en suivant un proton remarquable des substrat.

Le premier tableau présenté met en valeur des couplages relativement favorables par la présence de groupement éléctro-attracteur sur l'halogénure et/ou de groupement éléctro-donneur sur l'acide boronique.

La plupart des acides boroniques utilisés dans notre étude sont commerciaux. Cependant, ils peuvent être également synthétisés selon les méthodes décrites dans la littérature [222] et qui se résument à 2 voies principales.

- Transmétallation à partir d'aryle-métal (Organo-magnésiens[223], Ortho-lithiation[224] (Echange métal-halogène)
- Boronylation directe metallo-assistée[225]

[222] *Boronic acids, Preparation Applications in organic Synthesis and Medicine* (ed. Hall D.G.) Wiley **2005** Weinheim 571p.
[223] Brousmiche D.W., Xu M., Lukerman M., Wan P. *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 12961-12970.
[224] Fukuda T., Sudo E.I., Shimokawa K Iwao M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 328-338
[225] Billingsey K.L., Barder T.E., Buchwald S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2007**, *46*, 5359-5363.

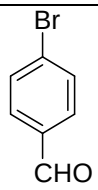
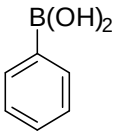
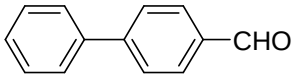
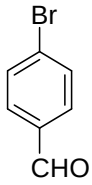
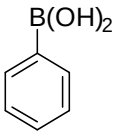
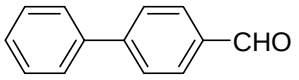
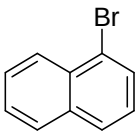
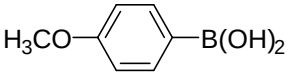
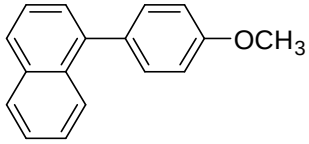
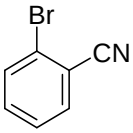
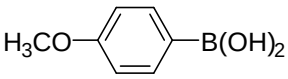
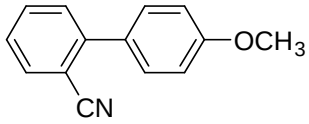
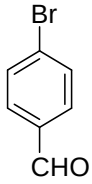
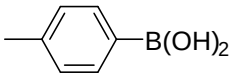
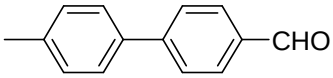
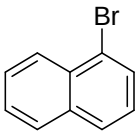
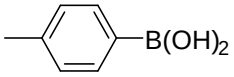
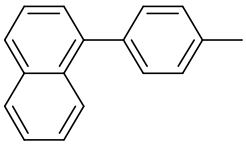
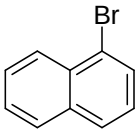
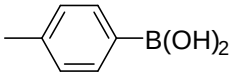
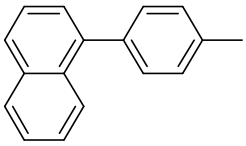
E.	Ar-Br	Ar'-B(OH)$_2$	Mol %	Produit	Tps	Conv. (rdt)
1			10^{-3}		12h	99% (95%)
2			6.10^{-4}		1h30	40%
3			6.10^{-3}		2h	95% (86%)
4			6.10^{-3}		2h	99%
5			6.10^{-4}		4h30	99% (88%)
6			6.10^{-3}		2h	99%
7			6.10^{-4}		24h	50%

Tableau 26

Ce premier tableau de résultat montre que dans le cadre de couplages simples [acides boroniques activés (entrées **3-7**) par des groupements donneurs et composés bromés activés par des groupements attracteurs (entrées **1-2**)] les résultats sont très bons voire supérieurs à ceux observés dans la littérature pour les ligands de type diamine[24].

La limite semble atteinte pour des charges catalytiques de l'ordre de 10^{-3}% ce qui nous a amené à essayer des couplages plus difficiles tout en adaptant la charge.

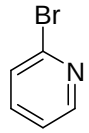
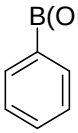
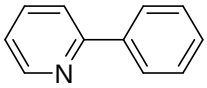
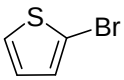
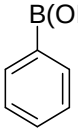
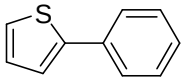
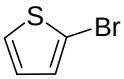
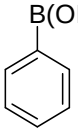
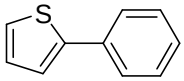
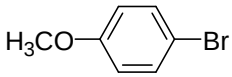
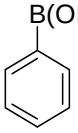
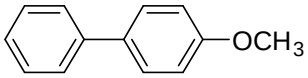
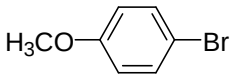
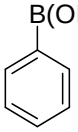
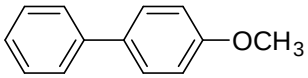
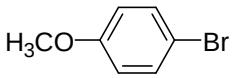
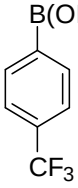
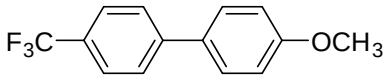
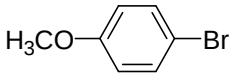
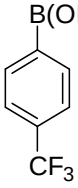
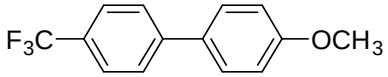
E.	Ar-Br	Ar'-B(OH)$_2$	Mol %	Produit	Tps	Conv. (rdts)
1			6.10^{-2}		2h	99% (97%)
2			6.10^{-2}		2h	99% (91%)
3			6.10^{-3}		2h 12h	30% 50% + Produit 2^{ndaire}
4			6.10^{-3}		2h	99% (95%)
5			6.10^{-4}		12h	6%
6			6.10^{-3}		2h	99% (95%)
7			6.10^{-4}		16h	5%

Tableau 27

A la vue de ces résultats, même pour des charges catalytiques relativement faibles (de l'ordre de 6.10^{-3}% voire 6.10^{-2}%) les couplages entre des composés halogénés de plus faible réactivité (entrées **1-5**) et des acides boroniques moins réactifs (entrées **6-7**) donnent des bons résultats pour des temps de réaction de l'ordre de 2 heures.

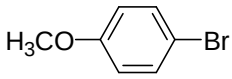
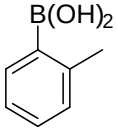
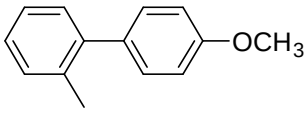
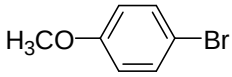
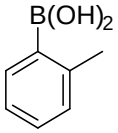
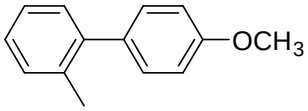
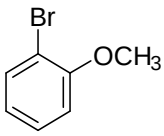
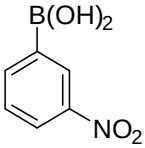
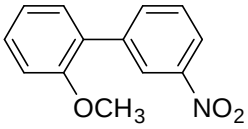
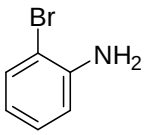
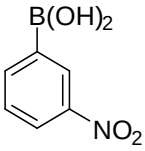
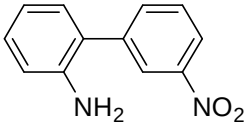
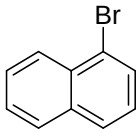
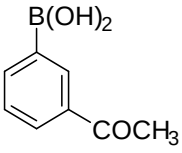
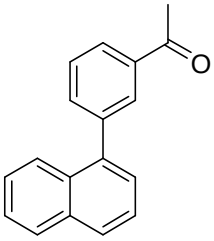
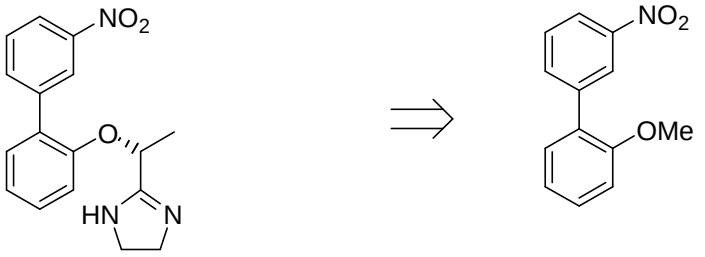
E.	Ar-Br	Ar'-B(OH)$_2$	Mol %	Produit	Tps	Conv. (rdts)
1			6.10^{-2}		2h	99%
2			6.10^{-3}		5h	20%
3			6.10^{-2}		2h 5h	66% 85% (72%)
4			6.10^{-2}		5h	63% (61%)
5			6.10^{-3}		5h	90% (76%)

Tableau 28

En faisant évoluer l'encombrement des réactifs, même pour des charges catalytiques relativement faibles (de l'ordre de 10^{-2}%) les couplages entre des composés halogénés de plus faible réactivité et des acides boroniques encombrés donnent des bons résultats pour des temps de réaction un peu plus important.

Il est intéressant de noter que ces essais ont permis de synthétiser des composés qui n'étaient pas encore décrits dans la littérature (entrées **3**, **4** et **5** du Tableau 28) et permettant d'accéder à des composés reconnus (**23-24**) appartenant à différents domaines[226].

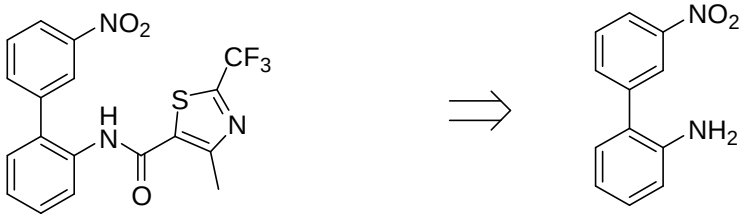
[226] Crassous, P.-A., Cardinaletti C., Carrieri A., Bruni B., Di Vaira M., *J. Med. Chem.* **2007**, *50,* 3964-3968.



23

(R)-(+)-m-Nitrobiphenyline

agit sur adrenorecepteurs



24

acide 4-Methyl-2-trifluoromethyl-thiazole-5-carboxylique (3'-nitro-biphenyl-2-yl)-amide

pesticide

Figure 25 *Applications possibles des couplages réalisés*

A partir de là nous avons cherché les limites à ces réactions de couplage pour les composés bromés en utilisant des dérivés faiblement actifs ou des acides boroniques très encombrés.

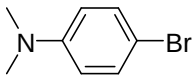
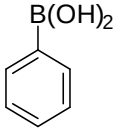
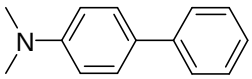
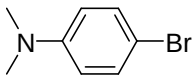
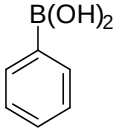
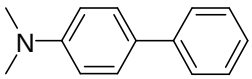
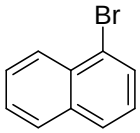
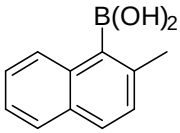
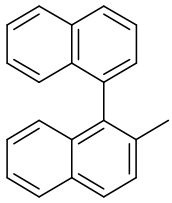
E.	Ar-Br	Ar'-B(OH)$_2$	Mol %	Produit	Tps	Conv. (rdts)
1			6.10^{-2}		4h	60% (47%)
2			6.10^{-3}		20h	6%
3			6.10^{-3}		2h	95% (88%)

Tableau 29

Encore une fois, même si les charges catalytiques sont de l'ordre de 6.10^{-2}% elles restent très intéressantes pour ces couplages difficiles notamment celui concernant la 4-bromo-diméthylaniline (entrées **1** et **2**) et aussi concernant le couplage de binaphthyles, toujours difficile à cause de l'encombrement et de la barrière énergétique à franchir (entrée **3**).

Ce dernier résultat est par ailleurs vraiment important et témoigne des très bonnes performances catalytiques de notre système. Ainsi, la réalisation de couplages de naphthalènes, en présence de ligands non racémiques, pourrait conduire à la formation de binaphthalènes chiraux avec de bons rendements mettant ainsi en valeur nos ligands dans leur version chirale.

Les couplages plus difficiles entre des acides boroniques moins réactifs et des composés bromés semblent pouvoir être une des limites de nos ligands. Nous avons alors cherché à connaître leur comportement avec les autres composés halogénés usuellement utilisés.

Les composés bromés et chlorés sont les composés les plus largement utilisés dans les synthèses de Suzuki-Miyaura car ils sont plus stables et moins chers que les produits iodés et concernant les composés chlorés ils ont l'avantage d'être moins toxiques et moins chers.

Cependant, leur réactivité n'est pas la même du fait de la différence de force de liaison[227] entre l'aromatique et l'halogène :

Ar-Cl	>	Ar-Br	>	Ar-I
96 kcal.mol^{-1}		81 kcal.mol^{-1}		65 kcal.mol^{-1}

Ainsi, les composés chlorés, moins réactifs, devraient présenter des limites plus importantes pour nos ligands et de façon concomitante le besoin d'augmenter la charge catalytique.

[227] Whitcombe N.J., Hii K. K., Gibson S. E, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449-7476.

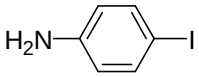
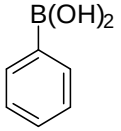
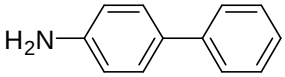
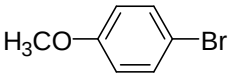
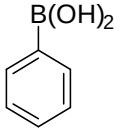
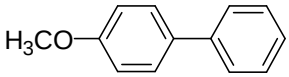
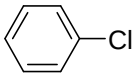
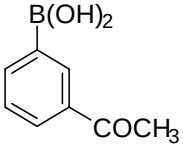
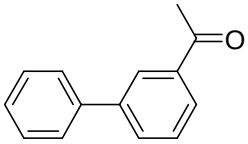
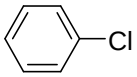
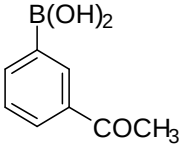
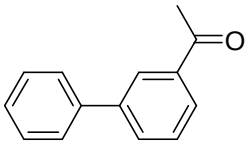
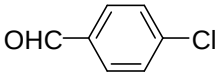
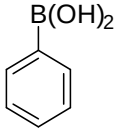
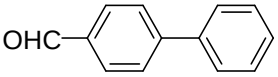
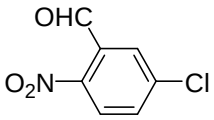
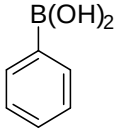
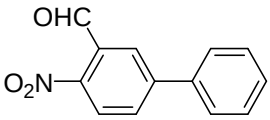
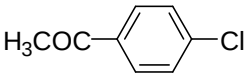
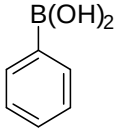
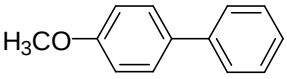
E.	Ar-Cl	Ar'-B(OH)$_2$	Mol %	Produit	Temps	Conv. (rdts)
1			6.10^{-2}		1h	>98%
2			6.10^{-3}		2h	99% (95%)
3			6.10^{-3}		6h	50% + départ
4			6.10^{-2}		4h	50% + 2^{ndaire}
5			2.10^{-1}		20h	0% + 2^{ndaire}
6			2.10^{-1}		20h	dégradation + 2^{ndaire}
7			2.10^{-1}		20h	20% + 2^{ndaire}

Tableau 30

La première limite observée à notre ligand semble ainsi être le couplage de dérivés chlorés. Certains composés chlorés ont donnés des résultats moyens et d'autres ne donnent que de mauvais résultats. A chaque fois un composé secondaire issu du couplage entre les acides boronique a été observé au bout d'un temps plus long fixant ainsi certaines limites de ce système catalytiques en comparaison avec d'autres systèmes[220].

L'intérêt de ces ligands semble être aussi une certaine chimiosélectivité vis-à-vis des réactions possibles la réaction fonctionnant parfaitement avec les bromés et moins bien avec les composés chlorés.

Remarque : les trois derniers essais ont été réalisés à partir du ligand acétal.

Bien que notre système catalytique ait montré quelques limites dans le couplage de dérivés aromatiques chlorés, les résultats obtenus dans le cadre de dérivés bromés sont très compétitifs avec ceux répertoriés dans la littérature vis-à-vis des ligands diazotés.

Il nous est alors apparu pertinent de développer ce système catalytique en utilisant des conditions dictées par des exigences de procédé type « chimie verte » ou encore de développement durable en terme de solvant et d'énergie.

4.2 En route vers des conditions de type « éco-compatible »

4.2.1 Les douze principes de la chimie verte

Le concept de Chimie Verte (« green chemistry ») fut développé aux Etats-Unis (non signataire de l'accord de Kyoto) afin d'apporter un cadre à la loi de prévention de la pollution (« Pollution Prevent Act ») adopté sur le territoire en 1990. L'objectif étant de prévenir la pollution en concevant des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer à la source l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses plutôt que de se limiter au traitement des déchets.

Les douze principes ont été définit par les chimistes Anastas et Warner :

- **Prévention** : Il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans l'assainissement ou l'élimination des déchets.
- **Économie d'atomes** : Les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final.
- **Synthèses chimiques moins nocives** : Lorsque c'est possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement.
- **Conception de produits chimiques plus sécuritaires :** Les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité.
- **Solvants et auxiliaires plus sécuritaires** : Lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation...) ou utiliser des substances inoffensives.
- **Amélioration du rendement énergétique** : Les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pression ambiantes.

- **Utilisation de matières premières renouvelables** : Lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non renouvelables.
- **Réduction de la quantité de produits dérivés** : Lorsque c'est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/dé protection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée
- **Catalyse :** Les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles.
- **Conception de substances non persistantes** : Les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, cela dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement.
- **Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution :** Des méthodologies analytiques doivent être élaborées afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant l'apparition de substances dangereuses.
- **Chimie essentiellement sécuritaire afin de prévenir les accidents** : Les substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique devraient être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, les explosions et les incendies.

Notre étude portant sur un système catalytique rentre donc dans ces principes de chimie verte cependant, l'utilisation de DMF, de base inorganique et les températures élevées, sont autant de critères pouvant être améliorés afin de répondre au mieux à ces exigences modernes. Aussi, l'étude de la réactivité de ces systèmes dans l'eau apparaît désormais comme indispensable au développement de la réaction de Suzuki-Miyaura[144a,228.]

4.2.2 Modifications des conditions réactionnelles

Le système d'étude choisi est une nouvelle fois le couplage entre le 4-bromobenzaldéhyde et l'acide phénylboronique (*Schéma 76*) à l'aide du ligand **11h**. Nous nous sommes intéressés à l'influence de la température, de la base et du solvant afin de se rapprocher des conditions et principes de la chimie verte.

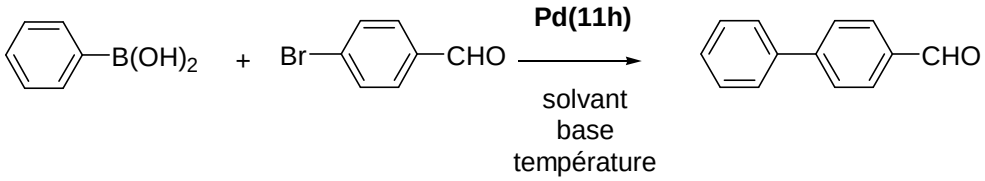


Schéma 76 *Système d'étude des conditions vertes.*

[228] (a) Najera C., Gil-Molto J., Karlstrom S., Falvell L.R., *Org Lett*, **2003**, *5*, 1451-1454.

Entrée	Mol%Pd	Base	Solvant	Temps	Température	Conversion
1	1	K_3PO_4-7H_2O	DMF/H_2O (95 :5)	3h	TA	50%
				7h		>96%
2	10^{-1}	K_3PO_4-7H_2O	DMF/H_2O (95 :5)	1h	TA	<10%
				4h		<30%
3	10^{-1}	K_3PO_4-7H_2O	H_2O sans TBAB	2h	100℃	<10%
				20h		62%
4	10^{-1}	K_3PO_4-7H_2O	H_2O avec TBAB	2h	100℃	>80%
5	10^{-2}	K_3PO_4-7H_2O	H_2O avec TBAB	2h	100℃	35%
6	2	K_3PO_4-7H_2O	H_2O avec TBAB	2h	TA	73%
				4h		>95%
7	1.5	K_3PO_4-7H_2O **(1equiv.)**	H_2O sans TBAB	1h	TA	8%
				20h		50%

Tableau 31

Comme le montrent les entrées **1** et **2**, la réaction peut donc se faire à température ambiante dans le système de solvants DMF/H_2O (95 :5) cependant la charge catalytique doit être plus importante et le temps de réaction doit être beaucoup plus long. Même si le second critère ne peut être retenu du point de vue des problèmes écologiques, le premier quant à lui entraîne la présence dans le milieu d'une quantité importante de métal pouvant être néfaste.

Nous avons montré à travers d'autres expériences (entrées **3-7**) que cette réaction se fait dans l'eau sous certaines conditions. Ainsi, la présence de bromure de tétrabutylammonium (catalyseur de transfert de phase) (entrées **3-4**) est nécessaire au bon fonctionnement de la réaction.

En effet, le catalyseur, le composé halogéné et le produit final présente une faible miscibilité dans l'eau rendant la réaction difficile sans catalyseur de transfert de phase. De même les faibles charges rendent la réaction plus lente en milieu aqueux (entrées **5**).

Les charges catalytiques doivent être par ailleurs plus importantes (de l'ordre du pourcent) pour des réactions à température ambiante, dans l'eau (entrée **6**).

Dès lors, bien que ces charges sont de l'ordre de celles utilisées dans l'industrie, il apparaît important pour des raisons de coût (consommation de métal) et de propreté, de créer, par la suite, des ligands greffés sur des résines polymères afin de travailler dans des conditions de catalyse

homogène supportée ou de trouver des conditions permettant de limiter la charge catalytique employée.

Nous nous sommes alors intéressés à l'utilisation d'un additif unique combinant les propriétés d'un catalyseur de transfert de phase et celles d'une base (Tableau 32).

Entrée	Mol% Pd	Base	Solvant	Température	Temps	Conversion (rdt)
1	1	Triton B **(1 équiv.)**	DMF/H_2O (95 :5)	110℃	2h	>98%
2	1	Triton B **(0.8 équiv.)**	DMF/H_2O (95 :5)	110℃	2h	77%
3	1	Triton B **(0.2 équiv.)**	DMF/H_2O (95 :5)	110℃	2h	21%
4	3	Triton B **(1 équiv.)**	H_2O	80℃	1h30	95%
5	1	Triton B **(1 équiv.)**	Acétone	reflux	4h	50%
					16h	>96%
6	1	Triton B **(1 équiv.)**	EtOH	reflux	1h	>98%
7	2.10^{-2}	Triton B **(1 équiv.)**	EtOH	reflux	2h	>98%
8	10^{-3}	Triton B **(1 équiv.)**	EtOH	reflux	1h	40%
					3h	60%
					12h	>99%
9	10^{-1}	Triton B **(1 équiv.)**	DMF/H_2O (95 :5)	TA	1h	5%
					5h	18%
					50h	51%
					96h	64%
					150h	67%
10	2.10^{-2}	TBAH **(1 équiv.)**	EtOH	reflux	2h	63%

Tableau 32

Ainsi, le premier essai (entrée **1**) montre qu'un équivalent de Triton B® (catalyseur employé dans les réactions d'alkylation) permet d'obtenir une réaction de couplage totale en moins de deux heures remplissant ainsi parfaitement son rôle de base. Les essais suivants (entrées **2** et **3**) ont

permis de mettre en avant le fait qu'un équivalent était nécessaire et que l'on avait une réponse linéaire entre le taux de conversion et la quantité de triton B® employée.

L'addition de Triton B® dans d'autres solvants plus éco-compatible (eau, éthanol) a permis de montrer (entrées **4**, **5** et **6**), que cette réaction était possible si la charge catalytique était de l'ordre du pourcent. Sa qualité de catalyseur de transfert de phase permet une réaction complète dans l'eau et permet d'améliorer les temps de réaction.

L'éthanol est le solvant qui donne les meilleurs résultats et les essais réalisés ont permis de montrer que l'on peut baisser la charge catalytique (entrées **7** et **8**). Enfin, le Triton B semble être aussi efficace à température ambiante pour une charge catalytique moyenne (entrée **9**). Par cet essai nous avons ainsi pu montrer que Triton B® pouvait jouer le rôle de base dans la réaction de Suzuki-Miyaura.

De même, le remplacement par de l'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAH) semble convenir mais nécessite une augmentation de la charge catalytique (entrée **9**).

Cependant, au vu de la grande quantité de charge nécessaire à ces réactions dans l'eau en présence de Triton B® nous nous sommes penchés sur la synthèse de nouveaux ligands très simples d'accès et tout aussi performants.

CHAPITRE 4

DEVELOPPEMENT DES NOUVEAUX LIGANDS

1. VERS LE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX LIGANDS

1.2 Synthèse des ligands de type pyridine-amine

Les différentes études citées précédemment nous ont permis de mettre en avant l'intérêt d'associer une pipéridine (azote contenu dans un cycle rigide) et un azote de type sp^2 (pyridine). En effet, ces ligands sont très performants en couplage de type Suzuki-Miyaura.

De même, la méthode de synthèse permet d'obtenir une grande modularité et une bonne diastéréosélectivité, ce qui en feraient des ligands de choix en synthèse asymétrique. Cependant, le nombre d'étapes de leur synthèse en série racémique est un élément limitant et il nous a semblé important de vérifier l'importance du cycle pipéridinique en terme de rigidité.

Nous avons vu que les meilleurs résultats étaient obtenus avec des ligands présentant une faible contrainte. Dans ces conditions, est-il nécessaire d'avoir un atome d'azote sp^3 inclus dans un cycle ou une structure acyclique d'accès plus simple conduisent-elles à des résultats comparables ?

Nous avons donc voulu réaliser une nouvelle série de ligand capable d'être synthétisé rapidement et possédant une structure proche. Les résultats obtenus précédemment ont permis de définir les éléments indispensables à notre structure pour être un bon ligand (*Figure 26*).

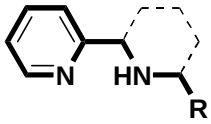


Figure 26 : *Structure de base.*

Ainsi la présence d'une pyridine, d'une amine libre (les deux azotes présentant une structure vicinale) et un groupement alkyle assez volumineux en β de l'amine semblent être des éléments essentiels pour obtenir de bonnes performances catalytiques. La seule donnée qui reste à définir est donc l'importance du cycle pipéridinique en tant que structure rigide.

Nous avons donc réalisés des structures acycliques plus simples qui, de plus, n'a, à notre connaissance jamais été réalisé.

La synthèse de cette nouvelle série de ligands acycliques **25a-b** s'effectue par simple amination réductrice au départ de la 2-pyridine carboxaldéhyde et de la 2-(aminométhyl)-pyridine. Cette stratégie permet d'envisager une grande diversité de structures accessibles en fonctions de la

disponibilité commerciale des aldéhydes et des amines nécessaires. Les réactions se font en une étape avec un très bon rendement (>90%) et sans purification.

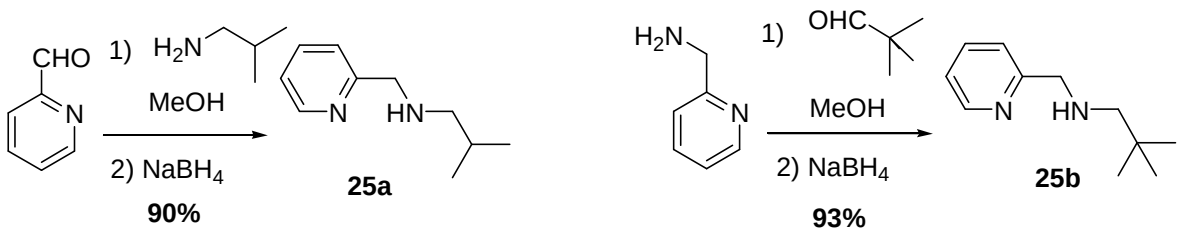


Schéma 77 : *Synthèse one-pot des ligands*

La réalisation des complexes **Pd(25a-b)** en présence de tétrachloropalladate de sodium se fait dans les conditions précédemment décrites (cf. *chapitre 3*) avec un rendement de l'ordre de 90%.

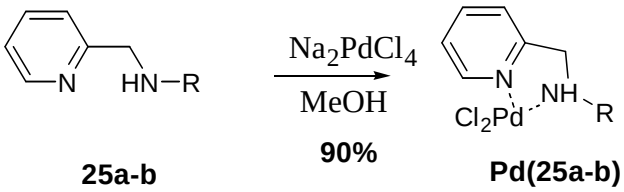


Schéma 78 : *Synthèse des complexes*

Les solides obtenus lors de la formation du complexe **Pd(25a)** présentent des similitudes avec les complexes à base pipéridine. Ainsi, une solubilité restreinte est encore observée (sauf dans le DMSO et le DMF), de même que l'apparition d'une bande fine vers 3100 cm^{-1} comme pour les complexes précédents.

De même en RMN, on retrouva des similitudes notamment au niveau du déplacement des signaux. On observe ainsi (*Figure 27*), un déplacement des signaux du noyau aromatique et la formation d'un ammonium quaternaire (signal NH vers 6.5 ppm). On peut donc comparer les déplacements relatifs concernant la partie aromatique pour les deux types de complexes **Pd(11h)** et **Pd(25a).**

Complexe	$\Delta\delta$ H_1	$\Delta\delta$ H_2	$\Delta\delta$ H_3	$\Delta\delta$ H_4
Pd(11h)	0.29 ppm	0.28 ppm	0.33 ppm	0.31 ppm
Pd(25a)	0.27 ppm	0.23 ppm	0.34 ppm	0.42 ppm

Tableau 33

On remarque des similitudes au niveau des déplacements du complexe **Pd(11h)** et du nouveau complexe **Pd(25a)**.

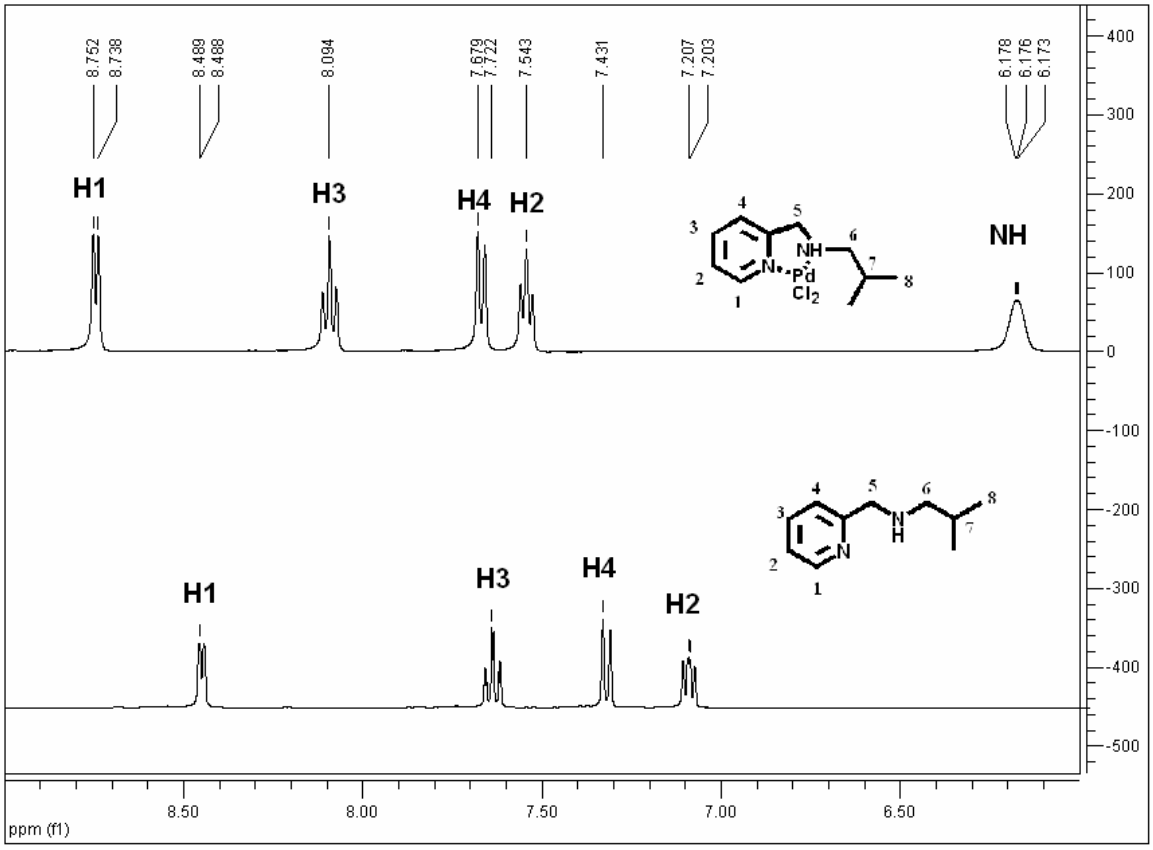


Figure 27 : *Déplacements relatifs au niveau de la partie aromatique entre le ligand **25a** et son complexe **Pd(25a)**.*

Par ailleurs, il est intéressant de noter que la formation de l'ammonium quaternaire génère la création d'un nouveau centre asymétrique sur la molécule comme le prouve les deux systèmes ABX en α de l'amine (*Figure 28*).

Nous avons de nouveau essayé de déprotoner l'ammonium pour accroître la solubilité du complexe sans succès.

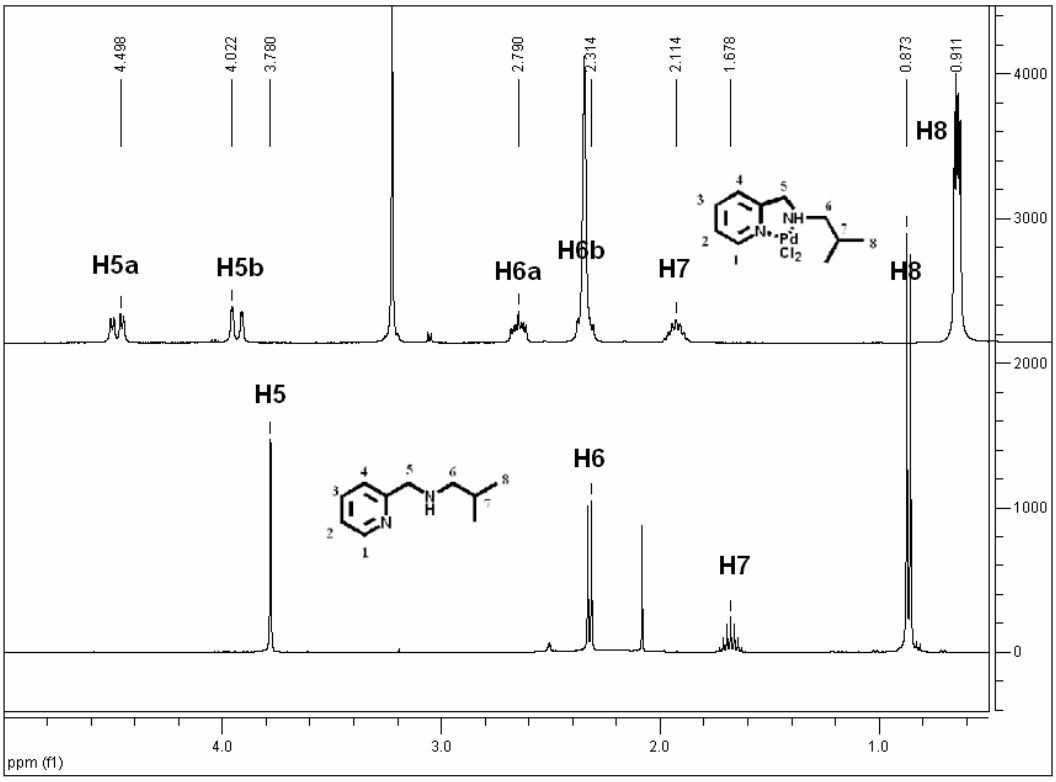
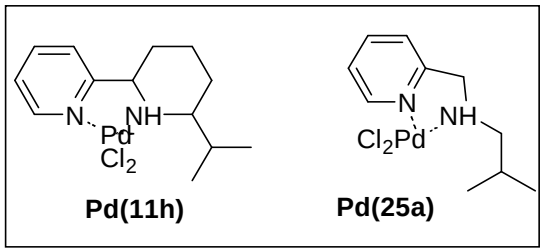


Figure 28

Disposant facilement de quantité appréciable de complexe **Pd(25a)**, nous avons choisi d'étudier et de comparer ce système catalytique à ceux que nous avons précédemment présentés.

1.3 La pipéridine : Elément indispensable ?



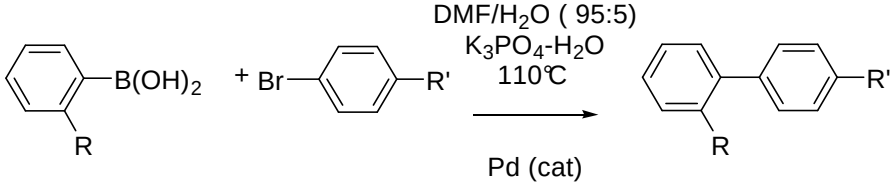


Schéma 79 *Comparaison des deux systèmes catalytiques.*

Afin de comparer l'efficacité relative de nos systèmes catalytiques nous avons fait varier la charge mais aussi les substrats de la réaction de couplage pour voir si l'absence du cycle pipéridinique avait une influence.

Entrée	R	R'	Ligand	Charge	Temps	Conversion
1	H	CHO	**11h**	0.01%	30min	84%
					1h	90%
					3h	96%
2	H	CHO	**25a**	0.01%	30min	86%
					1h	92%
					3h	98%
3	H	CHO	**11h**	0.003%	1h	66%
					4h	80%
					7h	87%
4	H	CHO	**25a**	0.003%	1h	70%
					4h	86%
					7h	91%
5	CH_3	OMe	**11h**	0.01%	1h	11%
					4h	15%
					7h	21%
6	CH_3	OMe	**25a**	0.01%	1h	13%
					4h	21%
					7h	25%

Tableau 34

Ainsi, comme le montrent les différents essais réalisés, le nouveau système catalytique est aussi performant voir plus performant que l'ancien et possède l'avantage d'être très facilement accessible en grande quantité.

Le catalyseur a par ailleurs été testé dans l'eau sans TBAB avec une charge de 10^{-2}% molaire à 80℃ (*Schéma 80*)

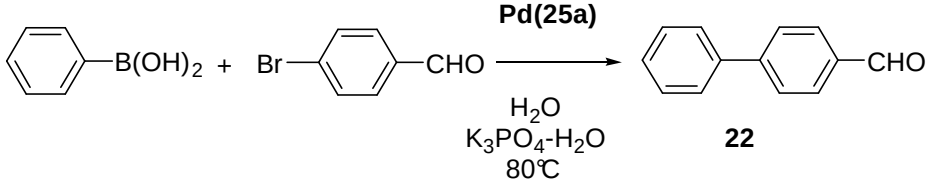


Schéma 80 *Essai dans l'eau pour le ligand B.*

Les résultats on montré qu'après 2 heures on obtient 80% de conversion montrant encore une fois ses performances très intéressantes car pour le ligand à base pipéridine ce résultat est obtenue pour des charges catalytiques supérieurs au pourcent (Tableau 31).

De même, nous avons cherché a comparé l'influence d'un groupement plus encombrant ici, le groupement *tert*-Butyle qui faisait défaut dans notre première étude et qui cette fois était accessible.

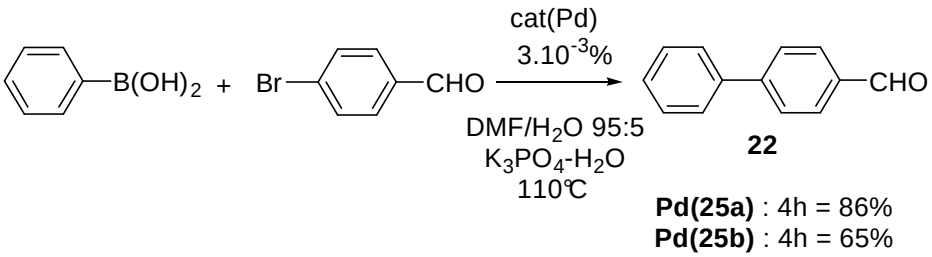


Schéma 81 : *Ligand tBu et ligand iPr.*

Les résultats sont moins bons si le ligand possède un groupement *tert*-butyle sans doute à cause de l'encombrement stérique trop important. L'échec de la synthèse en série pipéridinique du ligand *tert*-butyle doit alors être relativisé.

La réalisation de ces complexes et de ces ligands ne posant aucune difficulté nous nous sommes penchés sur la réalisation de complexes chiraux pouvant induire une asymétrie lors de la réaction de couplage. Nous avons ainsi réalisé le couplage entre la (R)-(+)-1-phényléthyle amine et la pyridine 2-carboxaldéhyde. Nous avons obtenu un ligand **(+)25** présentant un α^D de +41°.

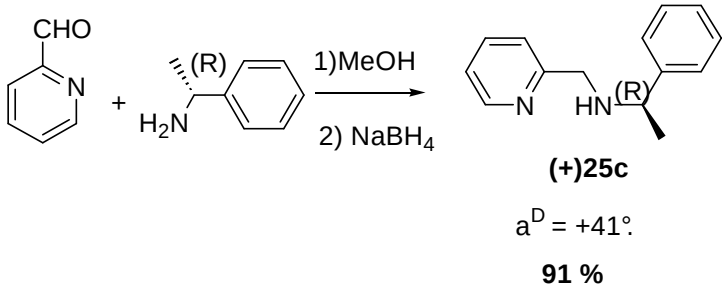


Schéma 82 : *Synthèse de ligands chiraux*

Cependant lors de la synthèse du complexe, la création d'un centre asymétrique sur l'azote, comme observé précédemment, entraîna la formation de diastéréoisomères observables en RMN notamment au niveau du noyau aromatique et des déplacements des protons (*Figure 29*).

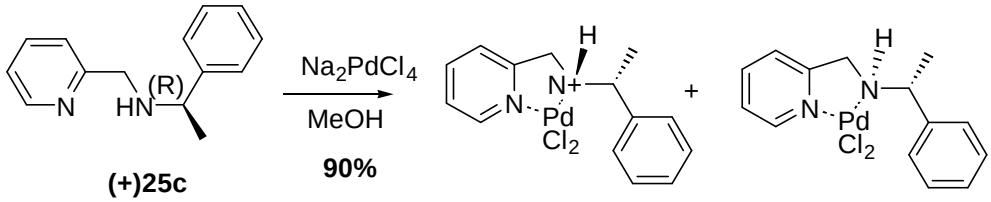


Schéma 83 *Formation du complexe et formations des diastéréoisomères.*

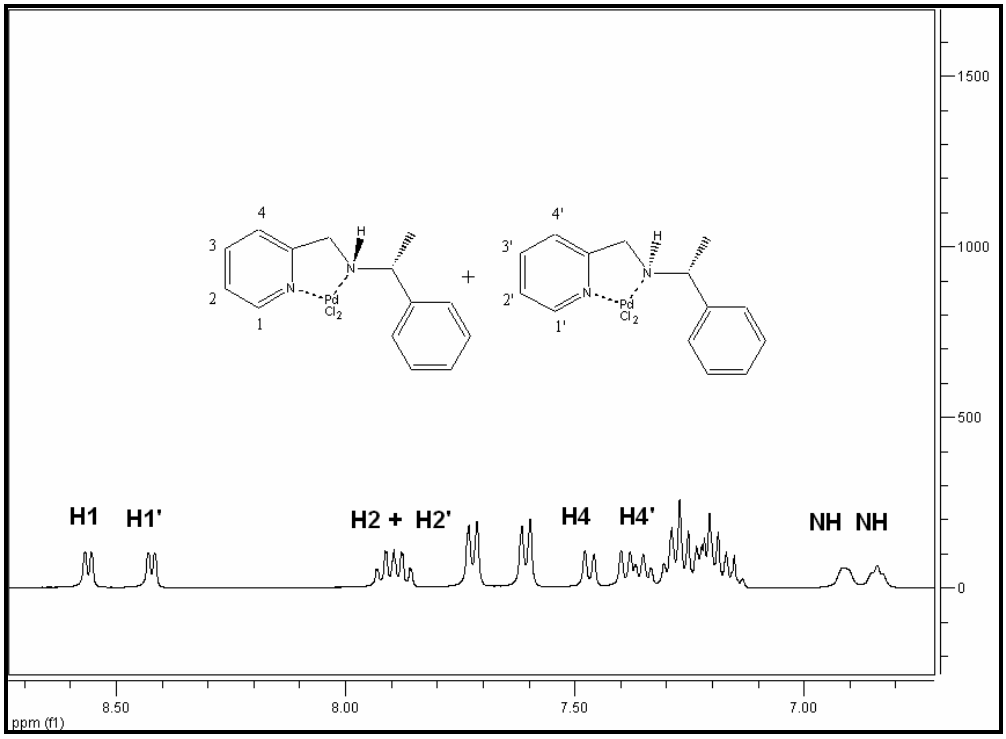


Figure 29 : *Formation de diastéréoisomères.*

La figure ci-dessus montre ainsi bien la formation de deux diastéréoisomères dans les mêmes proportions ce qui empêche l'utilisation du ligand **(+)25** en synthèse asymétrique. Il faudrait pour cela pouvoir séparer les diastéréoisomères obtenus ce qui n'a pu être réalisé.

Nous avons donc réalisé des ligands très performants et très simples d'accès pouvant être utilisés en tant que complexes de palladium et pouvant catalyser des couplages de Suzuki-Miyaura.

Cependant, le compromis de départ prend ici toute son importance, à savoir que ces ligands sont, certes, très intéressants au niveau de la catalyse homogène (facile d'accès, efficace, modulable…) mais ne permettent pas de travailler en catalyse asymétrique.

La pipéridine n'est donc pas indispensable en version racémique mais elle prend toute sa « dimension » en synthèse asymétrique de ligands et la suite de notre travail a alors été de réaliser ces nouveaux ligands en version énantiopure.

2. LA SYNTHESE ASYMETRIQUE

Après avoir identifier le meilleur ligand permettant d'avoir un système catalytique performant, nous avons cherché à le préparer dans sa version énantiopure.

Les essais de création de ce ligand ont été aussi nombreux que variés et ont permis d'explorer différentes voies de synthèses des amines chirales. Une façon d'introduire la chiralité dans notre ligand est de contrôler la configuration et la conformation du substituant en 6 de la pipéridine (Schéma 84).

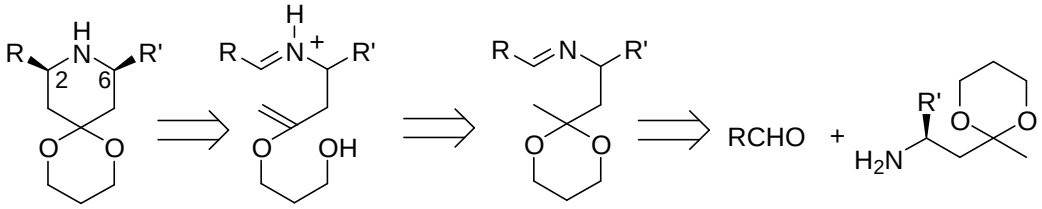


Schéma 84 Nécessité d'obtenir des β-aminocétals énantiopurs.

Dans le cas des composés 2,6-*cis*-disubstitués, une cyclisation de type Mannich d'un éther d'énol sur un ion iminium donne accès à l'hétérocycle. Un iminium est obtenu par traitement en milieu acide d'une imine issue de la condensation d'une β-aminocétone protégée sous forme d'acétal avec un aldéhyde. L'éther d'énol, minoritaire, réagit de façon intramoléculaire sur l'iminium en formant la pipéridine. La synthèse de β-aminocétals chiraux conduit, ainsi, à des ligands chiraux.

Nous allons donc revenir sur les différentes méthodes de synthèse de ces β-aminocétals développés au cours de cette thèse.

2.1 Les différentes voies d'accès À des β-aminocétals optiquement actifs

2.1.1 Dédoublement

De nombreux dédoublements de racémiques ont été étudiés au laboratoire notamment concernant la 2-(2-aminopropyl)-2-méthyl-1,3-dioxane. Ce dédoublement est réalisé en présence d'acide tartrique par précipitation du monotartrate de l'amine dans le méthanol.

Des recristallisations successives du sel obtenu ont permis pour cette amine, d'obtenir, après traitement basique, l'amine optiquement pure souhaitée (dans ce cas l'emploi de l'acide tartrique (+) donne l'énantiomère (-)).

Nous avons souhaité appliquer cette méthode en utilisant l'acide tartrique (+) pour dédoubler l'amine 2-[2'-amino-3'-méthyl]butyl-2-méthyl-1,3-dioxane. Cependant, la prise en masse trop rapide du mélange a rendu vaine cette tentative. Dès lors, nous avons utilisé un acide tartrique plus encombré (l'acide dibenzoyle tartrique (+)) qui eu lui l'effet inverse à savoir l'absence de cristallisation.

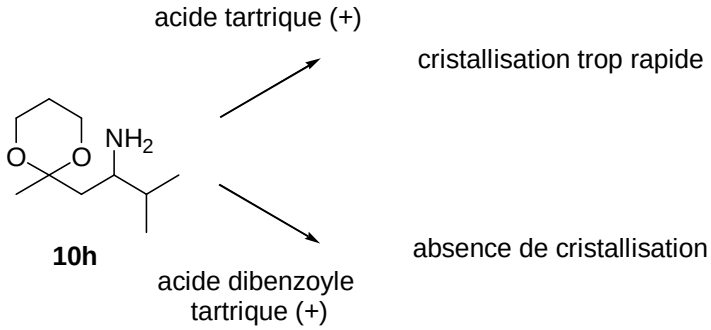


Figure 30 : *Essais de dédoublement par cristallisation.*

D'autres dédoublements sont possibles en présence d'acides (acide camphosulfonique, salicylique, R(+)-2,4-hydroxyphénoxypropionique, mandélique), mais aussi des dédoublements par voie enzymatique (lipases, estérases et protéases) permettent de conduire à des amines optiquement actives.

Nous n'avons pas souhaité poursuivre cette voie et nous nous sommes tournés vers la synthèse asymétrique de nos ligands à l'aide des méthodes du laboratoire.

2.1.2 Mitsunobu

L'une des premières méthode de synthèse asymétrique des α-méthyle aminocétals développée au laboratoire reposait sur une substitution nucléophile de type Mitsunobu du Phthalimide sur un β-cétol **27** optiquement actif obtenu par réduction enzymatique asymétrique[229] (Schéma 85)

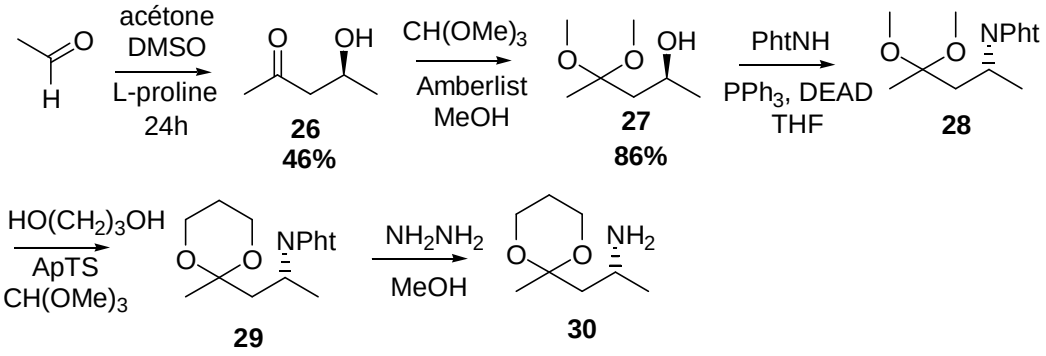


Schéma 85 *Synthèse envisagée par réaction de Mitsunobu***.**

Nous avons envisagé d'adapter cette stratégie pour obtenir les α-isopropyle aminocétals souhaités. Cette synthèse passe par la préparation d'un cétol chiral 26 par aldolisation asymétrique catalysée par la L-proline[230] puis par une réaction de Mitsunobu[231].

Cette synthèse décrite par le laboratoire (*Schéma 85*) a permis de rendre compte de la nécessité de protéger la cétone **26** par un acétal diméthoxy (l'acétal cyclique empêchant l'introduction du phthalimide).

La première étape d'aldolisation énantiosélective entre l'isobutyraldéhyde et l'acétone se fait dans le DMSO (solvant polaire car passage par un intermédiaire ionique). Son mécanisme[232] est le suivant (*Schéma 86*): formation d'un ion iminium **32** par action de la proline sur l'acétone en équilibre avec une énamine **33**, puis attaque de l'aldéhyde (réaction à 9 centres) conduisant à un autre ion iminium **34** qui s'hydrate pour donner le cétol chiral **36** après régénération du catalyseur.

Le rendement moyen obtenu tient au fait qu'il y a formation de produit secondaire de déshydratation comme ce fut le cas pour l'amine *tert* -butyle. Le produit est purifiable par distillation sous pression réduite (70°C sous 5 mbars) et présente un pouvoir rotatoire de +57°.

[229] Besse P., Ciblat S., Canet J.L., Troin Y., Veschambre H. *Tetrahedron : Asymmetry,* **2000**, *11*, 2211-2219.
[230] List B., Lerner R. A., Barbas C. F. J. *Am. Chem. Soc.,* **2000**, *122*, 2395-2396.
[231] Tabor A.B., Holmes A.B., Baker R. *J. Chem. Soc Chem Comm*., **1989**, 1025-1027
[232] List B. *Chem. Commun.*, **2006**, 819-824.

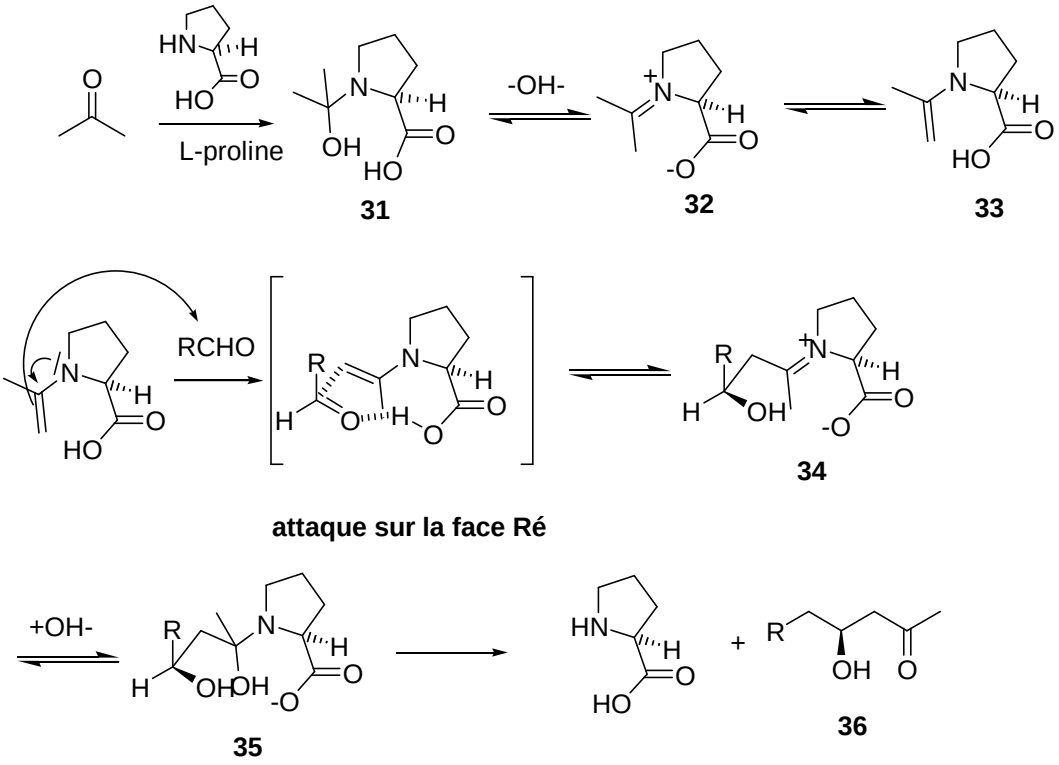


Schéma 86 : *Réaction d'aldolisation.*

L'étape de protection par l'acétal ouvert ne pose pas d'inconvénient, l'utilisation d'une résine échangeuse d'ions (Amberlyst®) permet par simple filtration d'obtenir le cétol protégé.

Nous avons réalisé cette synthèse en remplaçant le groupement méthyle par un groupement isopropyle afin d'obtenir le ligand choisi. Malheureusement, la synthèse n'a pu être menée à terme.

La substitution par le phthalimide dans les conditions de la réaction de Mitsunobu n'a pas abouti au composé. L'étude des conditions opératoires (changement de solvant, modification de la température) n'a pas conduit au composé.

Le passage par un meilleur groupement partant (mésylate) ainsi que la tentative d'introduction d'autres groupes aminés n'ont pas permis de continuer la synthèse de l'amine chiral. L'encombrement stérique important (groupement isopropyle) est sans aucun doute le responsable de cette observation, nous le verrons par la suite.

Remarque : L'introduction de l'azote en utilisant, par exemple, NaN_3 est une alternative envisagée mais n'a pas été essayée.

2.1.3 La voie des sulfinamides

Cette voie de synthèse permet d'accéder, à travers la formation de sulfinamides chiraux, à des β-aminocétals chiraux. Elle a notamment été décrite comme voie d'accès au 2-[2'-amino-3'-méthyl]butyl-2-méthyl-1,3-dioxane par Davis[233] et coll..

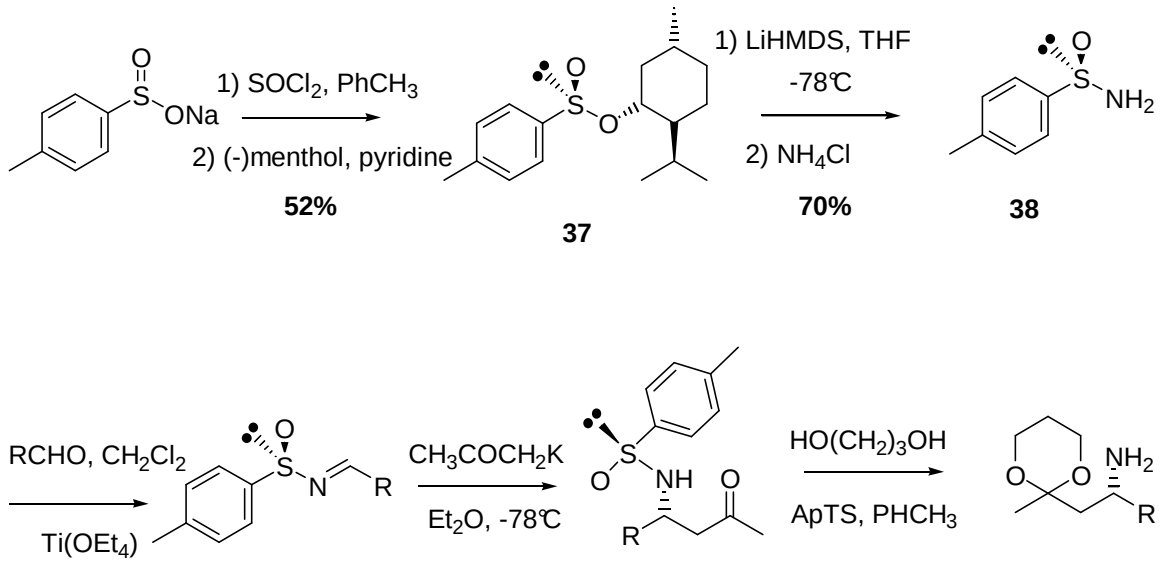


Schéma 87 : Voies des sulfinamides.

L'induction asymétrique est obtenu grâce à l'utilisation de (-) menthol lors de l'estérification du sulfinate de sodium[234]. Le produit final **37** est obtenu après recristallisation. Le rendement peut être optimisé en reprenant les eaux mères et en réalisant un deuxième voire un troisième jet de cristaux jusqu'à épuisement de ces dernières.

La réaction de ce sulfinate avec le lithium bis-(triméthylsilyl) amide permet la création de sulfinamide chiral **38**[235] qui pourra ensuite réagir avec différents aldéhydes pour former les imines correspondantes.

Ainsi, nous avons réalisé à partir de l'isobutyraldéyde le sulfinamide correspondant puis par addition nucléophile, nous avons réalisé la cétone correspondante sans difficulté majeure et sans racémisation.

Cependant, l'étape unique de protection de la cétone et de clivage de la copule chirale qui normalement doit fournir l'amine finale n'a pas permis d'accéder au composé mais une dégradation du produit donnant un mélange inexploitable (il se produit sans doute une déprotection de l'amine qui va réagir avec la cétone non protégée).

[233] Davis F.A., Prasad K.R., Nolt M.B., Wu Y. *Org Lett*., **2003**, *5*, 5011-5014.
[234] Hulce M., Mallamo J. P., Frye L., Kogan T. P., Posner G. H. *Org. Synth*., **1986**, *64*, 196-202
[235] Fanelli D.L., Szewczyk J.M., Zhang Y.L., Reddy G.V., Burns D.M., Davis F.A. *Org. Synth*., **2000**, *77*, 50-56.

Or, si l'on s'intéresse aux travaux de Davis et coll., on remarque que les cétones réalisées possèdent un groupement R = phényle, méthyle, propyle. Cependant, seule la cétone « méthyle » a ensuite été engagée dans une protection. Nous avons donc réalisé la cétone phényle comme Davis l'avait fait et une nouvelle fois nous avons constaté l'échec de la protection.

L'encombrement du groupement en α de l'amine semble donc responsable des difficultés rencontrées lors de la protection. La position dans l'espace du groupement sulfinamide est sans doute altérée par l'encombrement et empêche la protection de la fonction cétone sous forme de dioxane. Cette hypothèse sera vérifiée au cours de la synthèse suivante.

2.1.4 A partir d'un ester α,β-éthylénique.

La deuxième tentative de synthèse de β-aminocétals chiraux emprunte une voie déjà étudiée au laboratoire[236] pour créer ces mêmes molécules possédant différents groupements alkyles (méthyle, propyle, butyle) et une protection sous forme de dioxane (*Schéma 88*).

L'addition 1,4 de la (R)-*N*-benzyl-*N'*-α-méthylbenzylamine (amine de Davies) sur l'ester α,β-éthylénique permet d'obtenir un β-aminoester protégé avec un excellent excès diastéréoisomérique[237]. Le passage par la formation d'un amide de Weinreb (permettant par la suite la mono addition de l'alkylmagnésien) et la modification de la protection de l'amine (la protection par un carbamate permettant d'éviter toute réaction de rétro-Michaël) conduisent après l'addition du magnésien par réaction de Grignard à la β-aminocétone protégée. La protection par le 1,3-propanediol et l'hydrogénolyse des groupements protecteurs de l'amine permettent ensuite de générer le β-aminocétal attendu.

236 Bariau A., Canet J.-L., Chalard P. Troin Y. *Tetrahedron : Asymmetry,* **2005**, *16*, 3650-3660
237 Davies S.G., Ichihara O. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, *2*, 183-186.

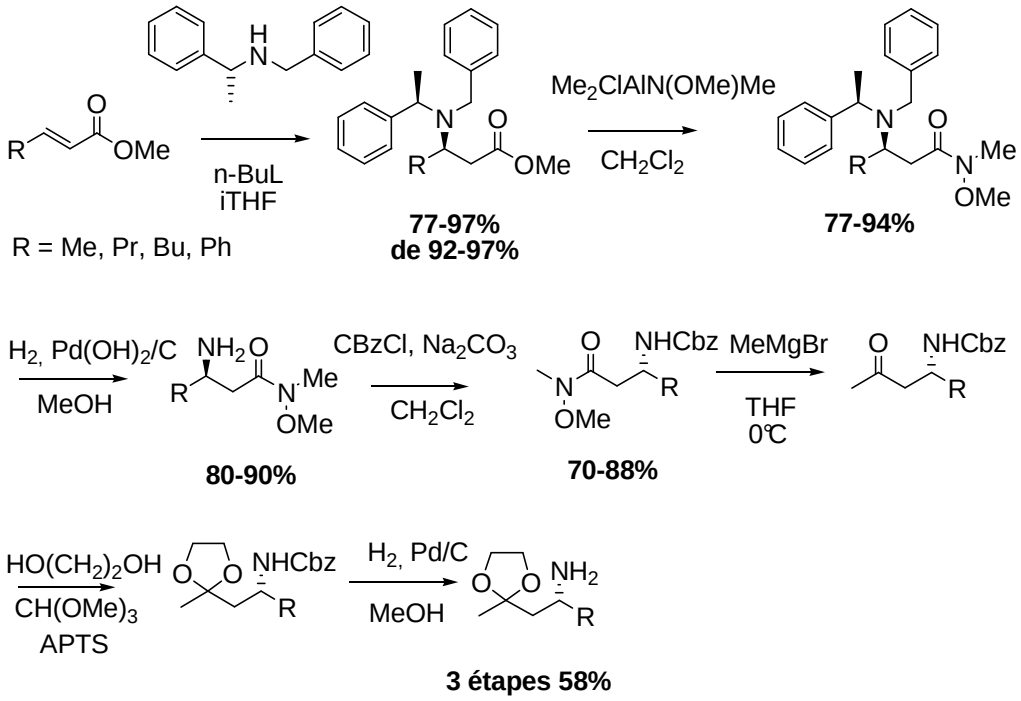


Schéma 88 *Voie à partir de l'ester α,β-éthylénique.*

En modifiant légèrement la séquence réactionnelle, nous avons tenté de synthétiser ces β-aminocétals chiraux avec un groupement isopropylique (*Schéma 89*).

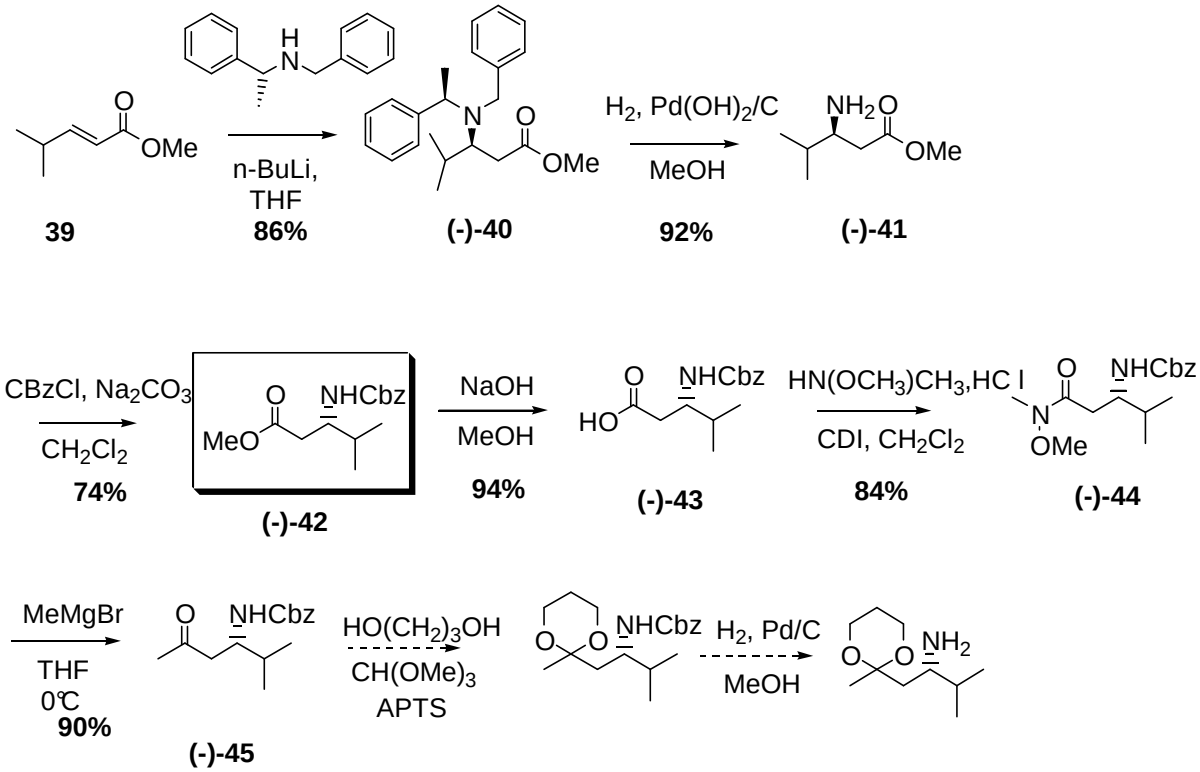


Schéma 89 : *Voie de synthèse utilisée.*

L'addition d'amine de Davies sur l'ester α,β-éthylénique **39**, puis la transformation de la protection en carbamate de benzyle permet d'accéder à un intermédiaire particulièrement intéressant **(-)-42** qui sera également utilisé pour la préparation des pipéridines *2,6-trans* disubstituées correspondantes. Ces trois étapes ne présentent aucune difficulté majeure et l'intermédiaire X est obtenu avec un rendement global (3 étapes) de 58%.

Afin d'éviter une réaction de rétro-Michaël déjà observée au laboratoire[236] (la présence d'un carbamate peut engendrer, selon les conditions utilisées, une réaction de rétro-Michaël.), la formation de l'amide de Weinreb est réalisée en deux étapes. On forme tout d'abord l'acide carboxylique **(-)-43** par saponification classique puis l'amide correspondant **(-)-44**, ces étapes ne nécessitant aucune purification.

La formation de la cétone **(-)-45** se fait par addition du bromure de méthylmagnésium selon une réaction de Grignard classique. Ainsi, la formation du composé **(-)-45** se fait en 6 étapes, avec un bon rendement global de l'ordre de 40%.

A partir de la β-aminocétone, précédemment décrite, différents essais de protection du groupement carbonylé sous forme d'un acétal cyclique ont été tentés (*Schéma 90*). Ainsi, l'utilisation de conditions « dures » ou de conditions douces » n'a pas permis d'aboutir au composé désiré.

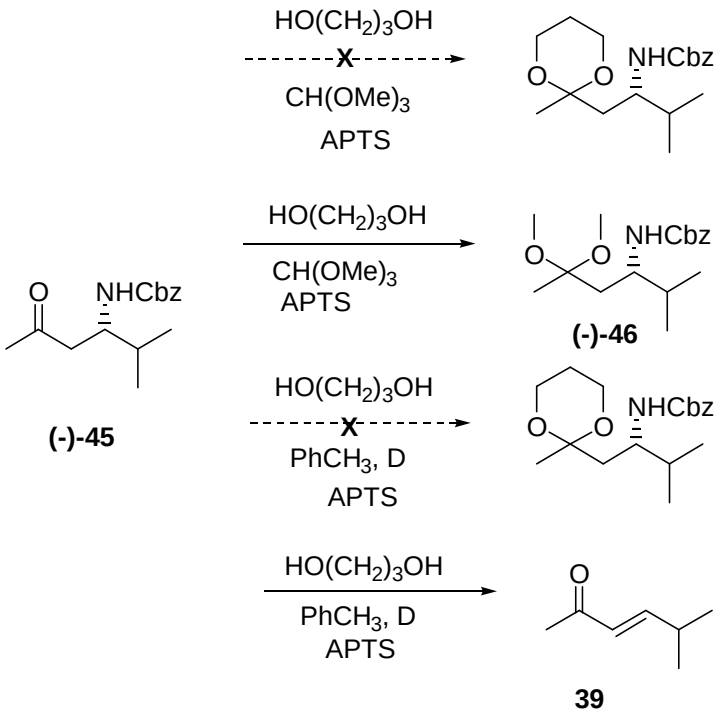


Schéma 90 *Protection de la cétone sous forme d'acétal.*

La protection en présence de triméthylorthoformate conduit à la formation de l'acétal ouvert plus stable **(-)-46** et la transacétalation n'a pas été observée dans ce cas précis. La protection dans des conditions utilisant un appareil Dean-Stark a quant à elle favorisée une réaction de rétro-Michaël et a conduit à la formation de l'énone correspondante **39**.

Le passage par un carbamate moins encombré, comme le carbamate d'éthyle, n'a pas non plus permis cette réaction, le groupement isopropyle semble, en grande partie, responsable de ce défaut de réactivité.

Devant ces difficultés synthétiques, et grâce à l'émergence au laboratoire d'une nouvelle voie de synthèse, nous avons envisagé la formation des ligands optiquement actifs d'une manière différente. L'intermédiaire **(-)-42** décrit précédemment prend alors toute son importance.

2.2 Perspectives : la voie des phosphonates.

2.2.1 Première voie de synthèse des pipéridines trans.

La synthèse de pipéridines 2,6-*trans* disubstituées est très peu décrite dans la littérature[176,238] du fait de la stabilité moindre. Le laboratoire s'est donc intéressé à leur synthèse.

Le principe de la méthode développée au laboratoire[27] repose sur l'addition de Michaël intramoléculaire de la fonction amine sur des cétones α,β-éthyléniques, ces dernières étant initialement préparées par addition d'un organomagnésien vinylique sur des amides de Weinreb (*Schéma 91*).

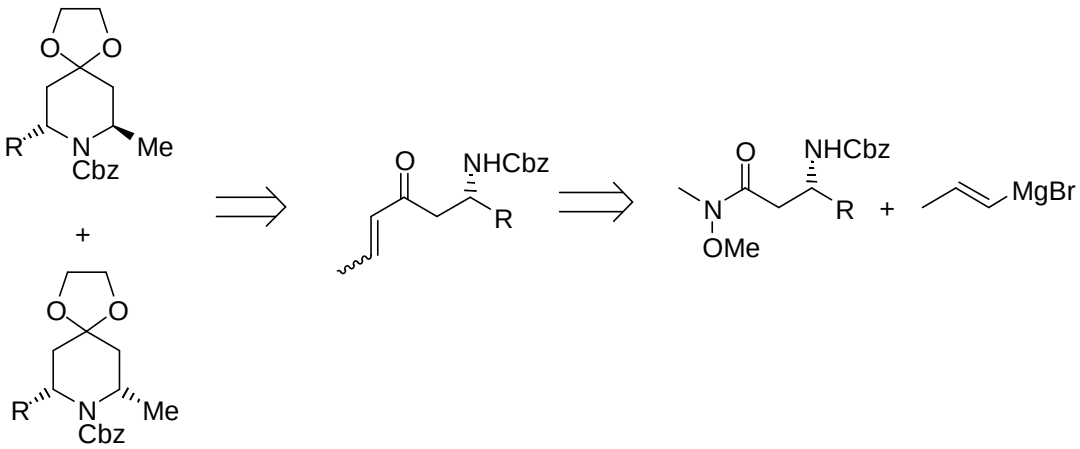


Schéma 91 *Voie de synthèse des pipéridines 2,6-trans disubstituées*

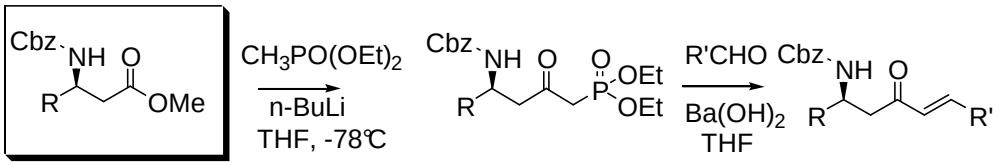
238 Takahata H., Yotsui Y., Momose T., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13505-13516.

L'excès diastéréosélectif est de l'ordre de 80% mais le principal défaut de la méthode est l'utilisation d'organomagnésiens vinyliques dont l'utilisation s'est révélée délicate. De plus, l'accès à différentes oléfines est limité par la disponibilité des organomagnésiens vinyliques. Par ailleurs, les conditions dures utilisées (emploi de base) peuvent générer l'énone correspondante dans le cas d'une réaction de rétro-Michaël.

Afin de généraliser cette nouvelle méthode de cyclisation par réaction de Michaël intramoléculaire, une nouvelle voie de synthèse a été élaborée en passant notamment par la formation de phosphonates en conditions plus douces pour obtenir des oléfines variées par réaction de Wittig-Hörner.

2.2.2 Nouvelle voie de synthèse envisagée

La formation des cétones α,β-éthyléniques peut être envisagée à travers une réaction de Wittig-Horner à partir d'un dérivé phosphonate (issu de l'aminoester correspondant) et d'un aldéhyde. Le composé **(-)-42** élaboré pour la synthèse des pipéridines *cis* devient donc également un intermédiaire clé de cette voie dite des phosphonates (*Schéma 92*).



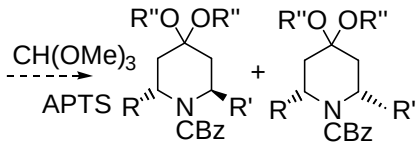


Schéma 92 *Voie de synthèse de notre ligand en version trans***.**

L'anion du phosphonate réagit avec la fonction ester de **(-)-42** pour donner le phosphonate **(-)-46** Ce dernier, mis en présence de l'aldéhyde et d'hydroxyde de baryum (nécessité de ne pas déprotoner en α de la cétone) conduit au dérivé α,β-insaturé **(-)-47**. Cette nouvelle voie de synthèse permet donc d'accéder à un grand nombre de structure selon l'aldéhyde utilisé.

La dernière étape correspond à une addition 1,4 de type Michaël de l'amine sur l'accepteur obtenu précédemment. La première étape de cette cyclisation est en fait la protection de la cétone par l'acétal ouvert et l'addition se fait sur l'énone protégée (*Schéma 93*).

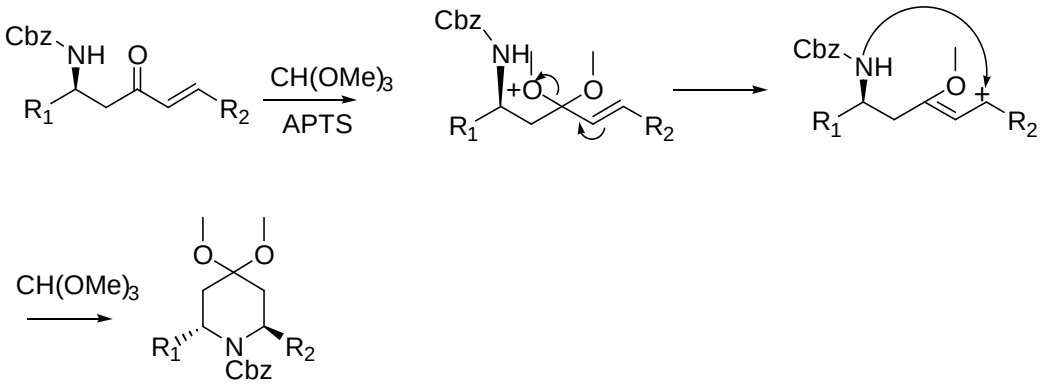


Schéma 93 : *Formation des pipéridines 2,6-trans-disustituées.*

Ainsi, lors de la non formation des pipéridines *trans*, on isole le produit résultant de la protection de la cétone, l'alcène se trouvant sous forme Z (produit thermodynamique). Or, l'alcène de configuration Z conduirait au composé de type *cis* d'après le Schéma 94. Il y aurait donc un contrôle cinétique de la réaction et formation préalable de l'isomère de configuration E pour former l'isomère de configuration *trans*. Des travaux sont en cours au laboratoire pour confirmer cette hypothèse.

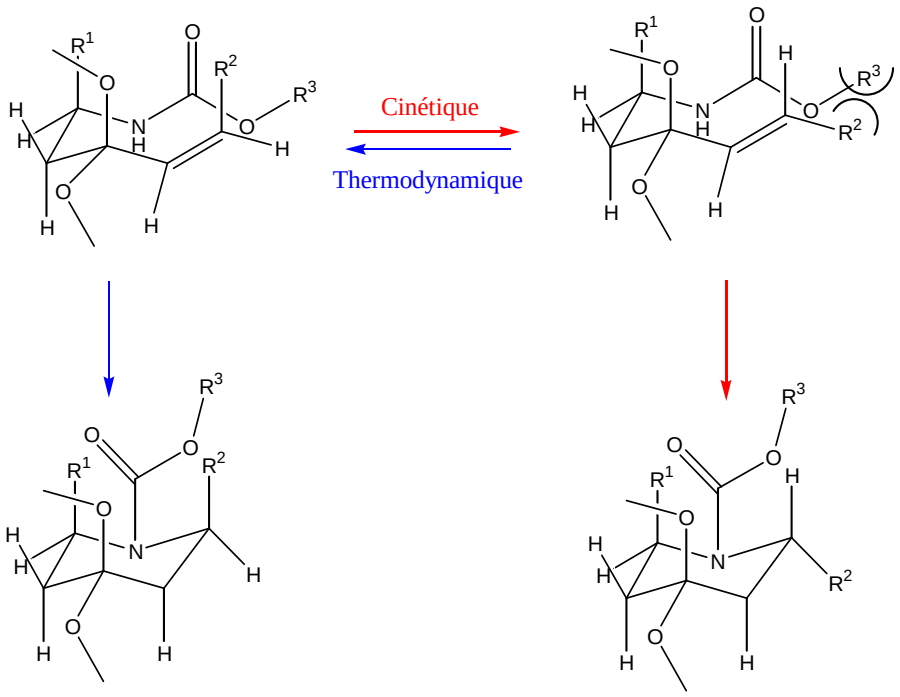
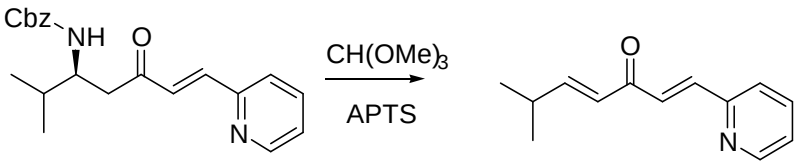


Schéma 94 *Hypothèse sur la formation de composé trans par cette méthode*

En faisant ainsi évoluer les conditions réactionnelles (quantité d'acide et temps de réaction), on peut ainsi générer les deux espèces *cis* et *trans* qui présentent l'avantage d'être séparables par chromatographie.

2.2.3 Les résultats

Les réactions avec une protection carbamate de benzyle n'ont pas permis d'accéder à la molécule cyclisée. En effet, on observe d'après la RMN ^{1}H, la formation du diène conjugué **49** dûe à l'élimination type rétro-Michaël (Schéma 95) sans doute liée à l'encombrement de l'isopropyle et du carbamate.



(-)-48 **49**

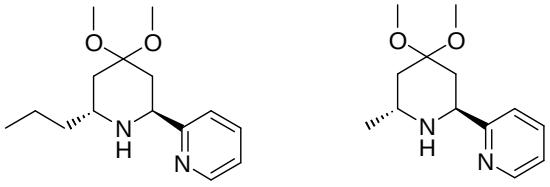
Schéma 95 *Elimination de type rétro-Michaël lors de la formation des pipéridines trans***.**

Nous avons donc tenté de pallier cette non-réactivité en modifiant certains substituants de cet accepteur afin de le rendre plus « flexible » et réactif en réaction de Michael intramoléculaire.

Nous avons tout d'abord changé la nature du carbamate en utilisant cette fois un carbamate d'éthyle en lieu et place du carbamate de benzyle. Ce dernier avait donné de bons résultats pour certaines cyclisations difficiles où l'encombrement stérique était le facteur limitant de la pyridine. Des études réalisées au laboratoire ont permis de montrer que la réaction s'effectue correctement avec un groupement méthyle, une 3-pyridine et un carbamate d'éthyle.

Malheureusement, la réaction n'a également pas eu lieu et a conduit à une simple protection de la cétone ce qui nous amène à modifier le groupement alkyle potentiel responsable de cet échec.

Il nous reste donc, dans une dernière approche, à réaliser des ligands possédant un groupement méthyle ou propyle linéaire. Certes, ces ligands, de part notre criblage ont montré qu'ils devraient être moins performants dans la réaction de couplage mais qu'ils auront l'avantage de nous renseigner sur la capacité de notre système à induire une asymétrie dans la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique.



50 **51**

Figure 31 ***Ligands en cours de synthèse*****.**

3. SYNTHESE DE LIGANDS POLYDENTES

L'importance des ligands de symétrie C_2 n'étant plus à démontrer[239], de nombreux ligands de type « *N,N,N*-pincer » sont apparus comportant pour la plupart une pyridine et incluant différents types de métaux de transition (Ru[240], Zn[241], Pd[242], Mn[243], Ln[244], Ta[245], Fe[246], Cu,[247] Pt[248], Rh[249]…). De nombreux domaines ont connus des avancées significatives grâce à l'utilisation de tels ligands parmi lesquels la catalyse bien sur mais aussi l'imagerie médicale[250] et d'autres applications thérapeutiques[251].

Ainsi, après avoir réalisé des ligands bidentés nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux ligands tridentés accessibles par la même voie de synthèse : la réaction de Mannich intramoléculaire développée au laboratoire.

En exploitant cette réaction sur des dialdéhydes, il semblait possible de synthétiser un nouveau type de ligands possédant un hétéroaromatique et deux entités pipéridiniques (*Schéma 96*).

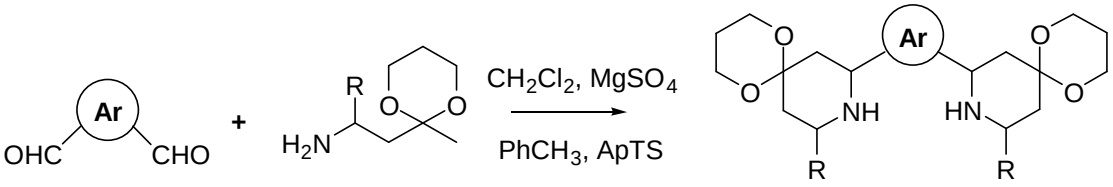


Schéma 96 : *Formation de ligands tridentés***.**

Pour cela, il fallait préalablement préparer des dialdéhydes aromatiques. Différentes voies de synthèse ont permis d'y accéder.

[239] Whitesell J.K., *Chem. Rev*., **1989**, *89*, 1581-1590.
[240] Abbenhuis R.A, del Rio I., Bergshoef M.M., Boersma J., Veldman M., Spek A.L., van Koten G., *Inorg Chem.*, **1998**, *37*, 1749-1755.
[241] del Rio I., Gossage R.A., Hannu M.S.,Lutz M., Spek A.L., van Koten G., *Can J. Chem.*, **2000**, *78*, 1620-1626.
[242] Moriuchi T., Bandoh S., Miyaishi M., Hirao T., *Eur J. Inorg Chem.*, **2001**, 651-657.
[243] Sugiyama H., Aharonian G., Gambarotta S., Yap G.P.A., Budzelaar R., *J. Am Chem Soc*, **2002**, *124*, 12268-12274.
[244] Estler F., Eickerling G., Herdtweck E., Anwander R., *Organometallics*, **2003**, *22*, 1212-1222.
[245] Guerin F., McConville D.H., Vittal J.J., Yap G.A.P., *Organometallics*, **1998**, *17*, 1290-1297.
[246] Britovsek G.J. P., Bruce M., Gibson V.C., Kimberley B.S., Maddox P.J., Mastroianni S., McTavish S.J., Redshaw C.,. Solan G.A, Strömberg S., White A.J. P., Williams D.J., *J.Am Chem Soc*, **1999**, *121*, 8728-8740
[247] Scrimin P., Tecilla P., Tonellato U., Valle G., Veronese A., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 527-538.
[248] Yutaka T., Mori I., Kurihara M., Mizunati J., Tamai N., Kawai T., Irie M., Nishihara H., *Inorg Chem.*, **2002**, *41*, 7143-7150.
[249] Chelucci G., Saba A., Vignola D., Solinas C., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1099-1104.
[250] Cutler C.S., Wuest M., Anderson C.J., Reichert D. E., Sun Y., Martell A. E., Welch M.J. *Nucl Med Biol*, **2000**, *27*, 375-380
[251] (a) Bligh W.A., Bashall A., Garrud C., Mc Partlin M., Wardle N., White K., Padhye S., Barve V., Kundu G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2003**, 353-357 (b) Salvemini D., Wang Z.Q.G., Zweier J.L., Samouilov A., Macarthur H., Misko T.P., Currie M.G., Cuzzocrea S., Sikorski J.A., Riley D.P., *Science* **1999**, *286*, 304-306.

3.1 La Synthèse des dialdéhydes aromatiques.

3.1.1 Synthèse de furane et de thiophène 2,5-dicarboxaldéhyde

Cette synthèse se fait « en un seul pot »[252] à partir de furane ou de thiophène en réalisant une dimétallation (*Schéma 97*) à l'aide de la base de Schossler-Lochmann (butyllithium/tert-butoxyde de potassium).

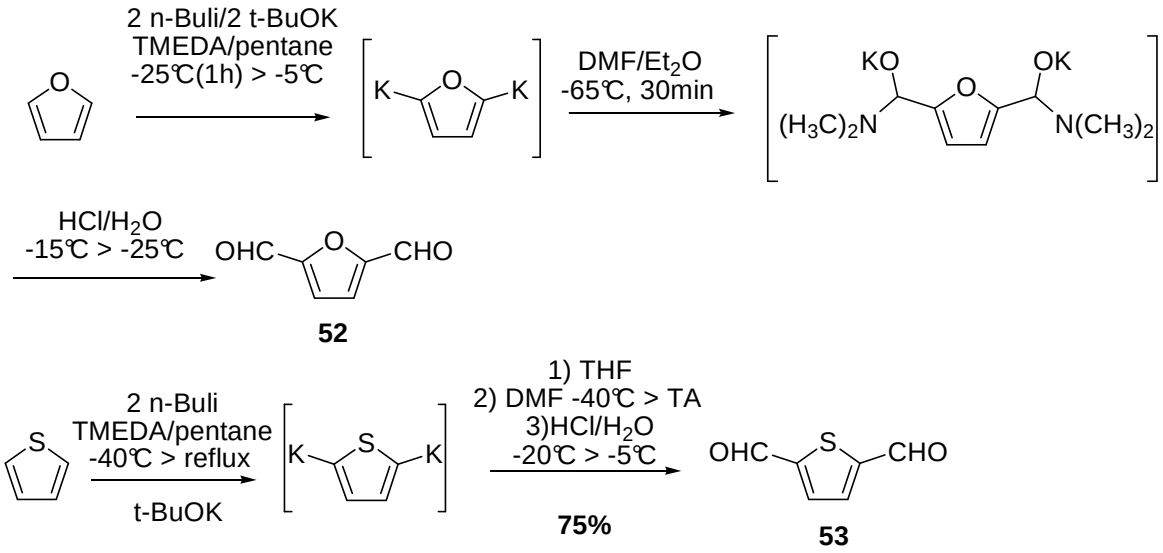


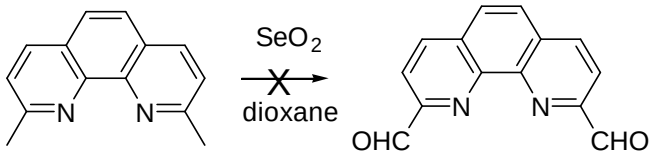
Schéma 97 *Synthèse de furane et de thiophène 2,5-dicarboxaldéhyde*

Ces réactions bien que simples à mettre en œuvre entraînent cependant la formation de monoaldéhyde et les rendements sont généralement plus faibles que ceux annoncés dans la littérature.

3.1.2 Synthèse de 1,10-phénanthroline 2,9-dicarboxaldéhyde.

La première méthode décrite dans la littérature[253] ne nous a pas permis de synthétiser le dialdéhyde **54** souhaité. Il s'agissait de l'oxydation de la néocuproine par l'oxyde de sélénium (*Schéma 98*).

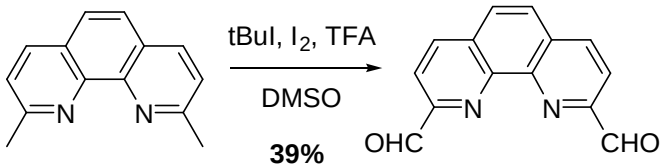
252 Feringa B.L., Hulst R., Rikers R., Brandsma L., *Synthesis*, **1988** , 316-318.
253 Chandler C.J., Deady L.W., Reiss J.A., *J. Heter. Chem*, **1981**, *18*, 599-601



54

Schéma 98 : *A partir d'oxyde de sélénium.*

Malgré de nombreux efforts et l'optimisation de certains paramètres, le produit **54** n'a jamais pu être synthétisé en utilisant cette méthode. L'échec de cette méthode peut s'expliquer par la formation de sels de sélénium difficilement séparable du milieu réactionnel. Une deuxième voie de synthèse fut donc envisagée[254], en utilisant comme réactif d'oxydation le mélange DMSO et iode.[255]

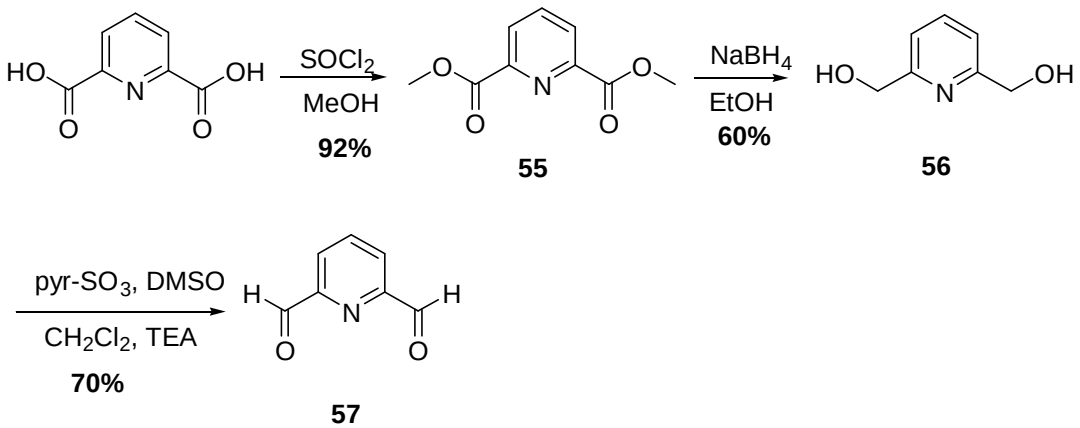


54

Schéma 99 : *A partir d'iode et de DMSO.*

Cette voie nous permet un accès facile au composé souhaité mais avec un faible rendement.

3.1.3 Synthèse de la pyridine 2,6-dicarboxaldéhyde et de dérivés.



55 **56** **57**

Schéma 100 : *Synthèse de la pyridine 2,6-dicarboxaléhyde***.**

Cette synthèse est assez simple et donne avec un rendement global de 39% le produit **57**. La seule difficulté entraînant une baisse du rendement semble être due à la formation de sels de bore lors de l'étape de réduction de l'ester **55** en alcool **56**. De plus, la formation des sels ajoutée à la

254 Angeloff A, Daran J.C., Bernadou J., Meunier B., Eur. *J. Inorg. Chem*, **2000**, *9*, 1985-1996.
255 Markovac A., Stevens L., Ash A.B., Hackley B.E., *J. Org Chem*., **1970**, *35*, 841-843.

miscibilité de la pyridine 2,6-*bis*-hydroxyméthyle dans l'eau et à sa forte polarité imposent une extraction liquide/liquide en continue comme moyen de purification et fait qu'une chute de rendement est parfois observable.

Remarque : Il est important de souligner que lorsque nous avons réalisé cette synthèse, la pyridine-2,6-diéthanol était très chère et il était nécessaire de la synthétiser. Dorénavant, il apparaît plus simple de partir de cette dernière pour réaliser en une étape la synthèse du dialdéhyde.

A partir de ces aldéhydes et de nos β-aminocétals précédemment décrits nous avons réalisé des ligands polydentés.

3.1.4 Synthèse de chromophores aromatiques dicarboxaldéhydes.

La synthèse de ces chromophores aromatiques passe par des réactions simples (aldolisation-crotonisation[256], addition de Michaël[14], cyclisation aromatique[257] (Hantzsch), oxydation avec $KMnO_4$[256], estérification[258], réduction par les hydrures et oxydation de Parikh-Doering).

Le rendement global est de l'ordre de 7% et cette synthèse a permis de produire de nombreux composés aromatiques (*Figure 32*).

256 Csaky A.G., Maximo N., Plumet J., Pamila A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6485-6488.
257 Weller D., Luellen G.R., Weller D.L., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4804-4806.
258 Van Staraven C.J., Aarts V.M.L.J., Grootenhuis P.D.J., Droppers W.J.H., Van erden J., Harkema S., Reinhoudt D.N., *J.Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8134-8144.

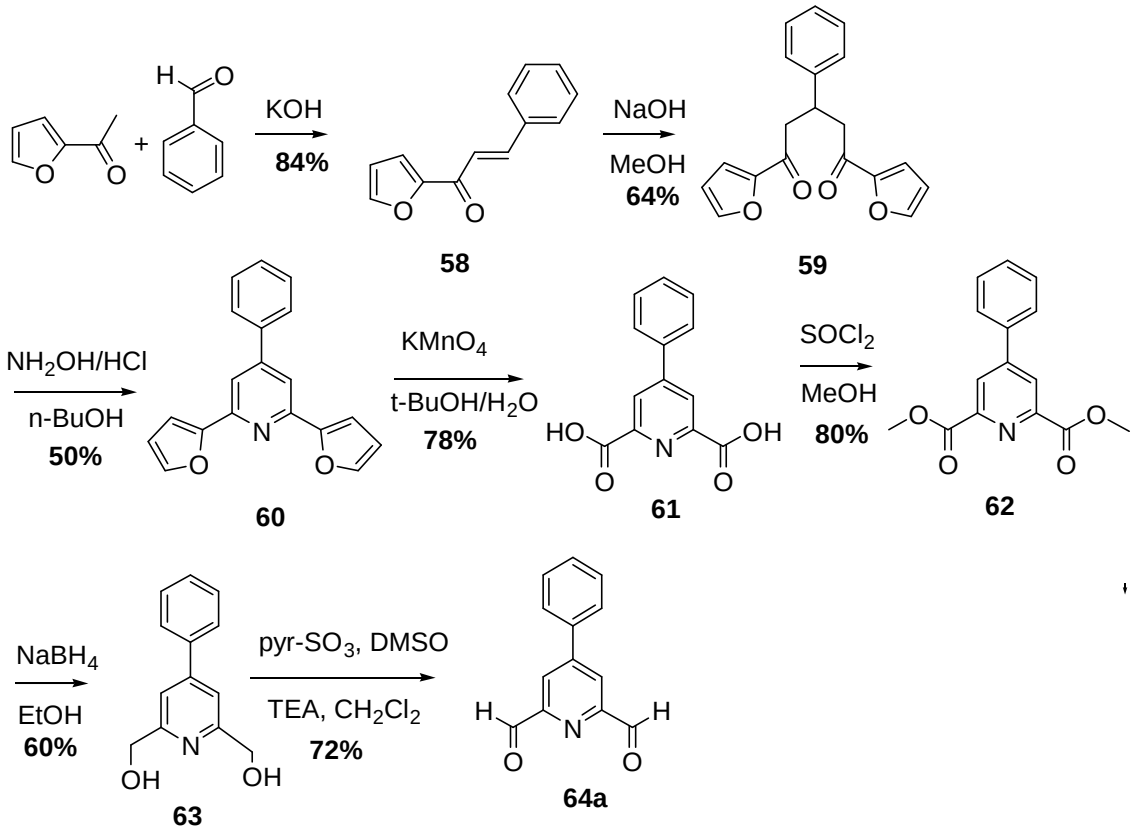


Schéma 101 *Synthèse de dialdéhydes***.**

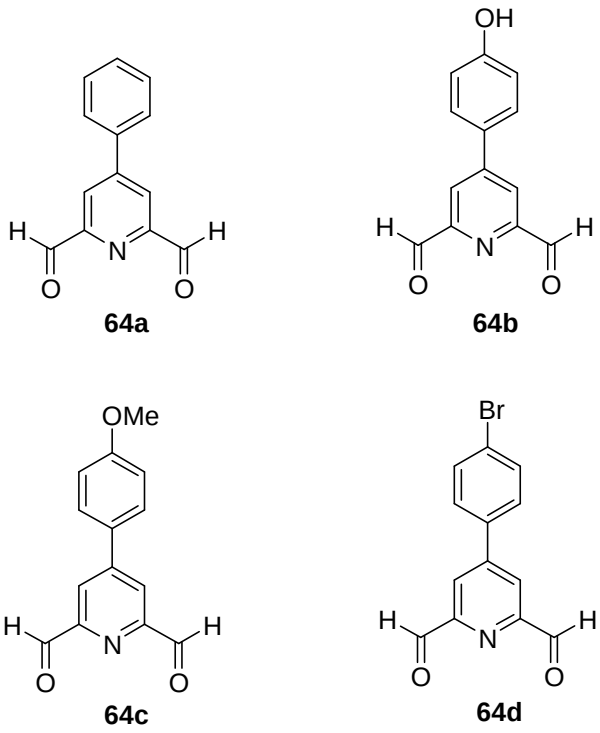


Figure 32 *Dialdéhydes aromatiques réalisés***.**

Le dernier composé **64d** est très intéressant puisque un couplage de Suzuki-Miyaura pourrait conduire à la formation de composés aromatiques encore plus conjugués. De plus, les substituants sur le noyau benzénique permettent d'envisager un greffage des ligands sur support solide pour une application en catalyse homogène supportée.

3.2 Synthèse des ligands polydentés et formation des complexes

3.2.1 Synthèse de ligands polydentés

A partir des différents dialdéhydes et β-aminocétals précédemment décrits ou d'autres disponibles au laboratoire, nous avons réalisé différentes structures **65a-g** afin de rendre compte de l'efficacité de la méthode du laboratoire.

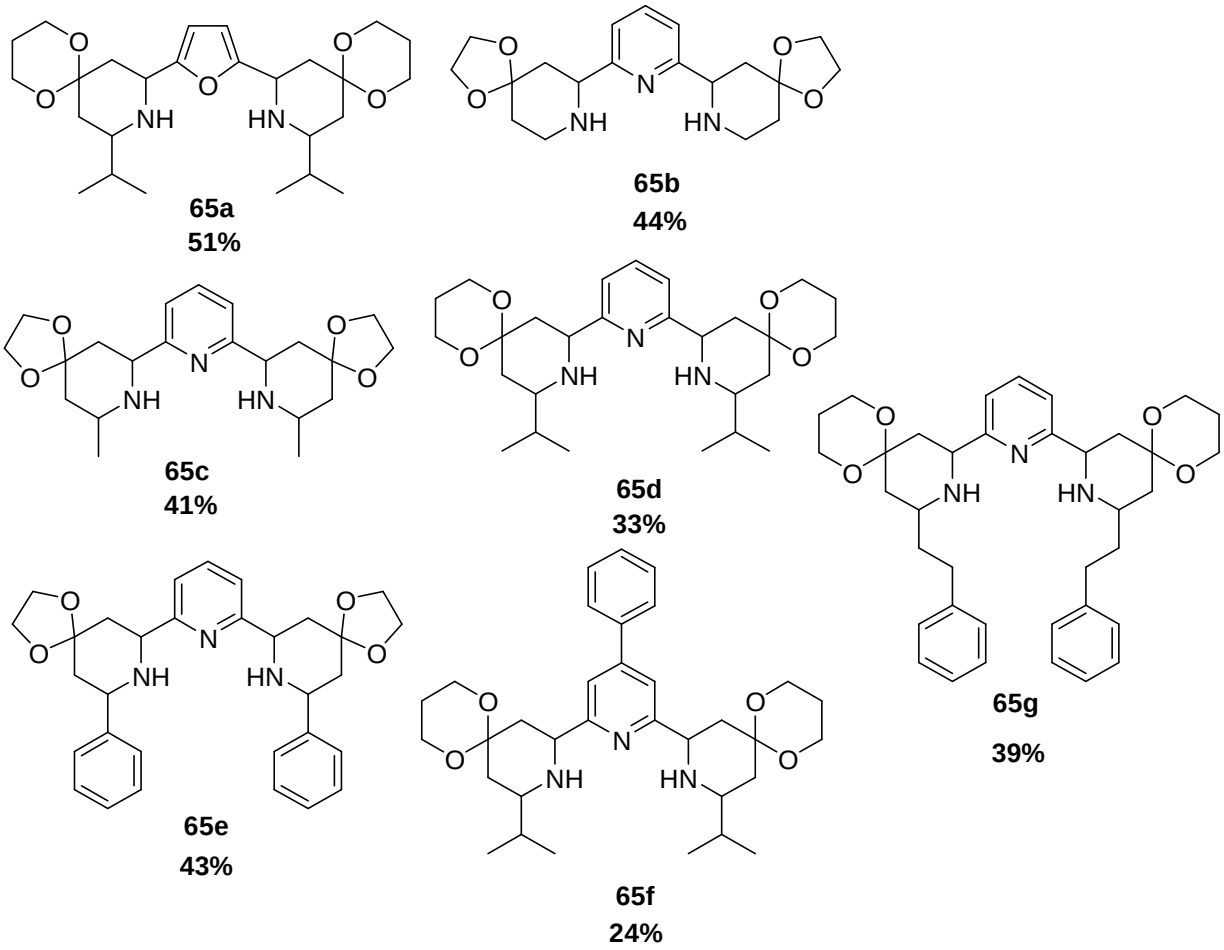


Figure 33 *Ligands tridentés réalisés***.**

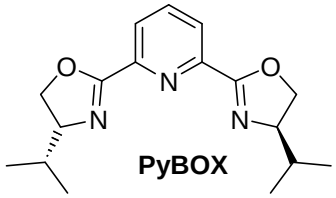
Ces différentes synthèses ont permis de montrer que les ligands tridentés sont synthétisables avec un dioxane **65d** ou un dioxolane **65b**, une pyridine **65e** ou un furane **65a** et un groupement alkyle encombré **65f** ou moins encombré **65c**.

Les rendements sont moyens mais s'expliquent en partie par le fait qu'une transacétalation s'effectue dans certains cas entre l'amine protégée et l'aldéhyde. Ces rendements restent cependant en accord avec la formation d'une double pipéridine (pour une simple il est de 60% voire 70%).

Remarque : Nous n'avons pas réussi à synthétiser le ligand à base phénanthroline pour des raisons de purification (le produit semble se former d'après la CCM)

3.2.2 Formation des complexes.

Les complexes de cuivre peuvent s'avérer intéressants dans de nombreux domaines. Ainsi, pour l'imagerie médicale et la radiothérapie la complexation des isotopes du cuivre (^{64}Cu et ^{67}Cu)[15] se révèle être un complément intéressant aux éléments comme le technétium ou l'yttrium ; les applications en catalyse[259] dans des réactions de couplage restent cependant limitées (hormis ceux dérivés de PyBOx (Figure 34)) par rapport à l'utilisation de ligand tridentés de type N,N,O et N,N,P[55].



PyBOX

Figure 34

Nous avons alors cherché à synthétiser des complexes tridentés afin de mesurer leur activité catalytique. La formation des complexes de cuivre à partir du ligand **65g** peut se faire à partir de triflate $Cu(OTf)_2$ mais aussi de chlorure cuivreux $CuCl_2$[260] ou cuivrique CuCl (*Schéma 75*).

[259] Kohmura Y. Katsuki T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3941-3945
260 Uenishi J., Takami T., *Heterocycles*, **2007**, *78*, 439-447.

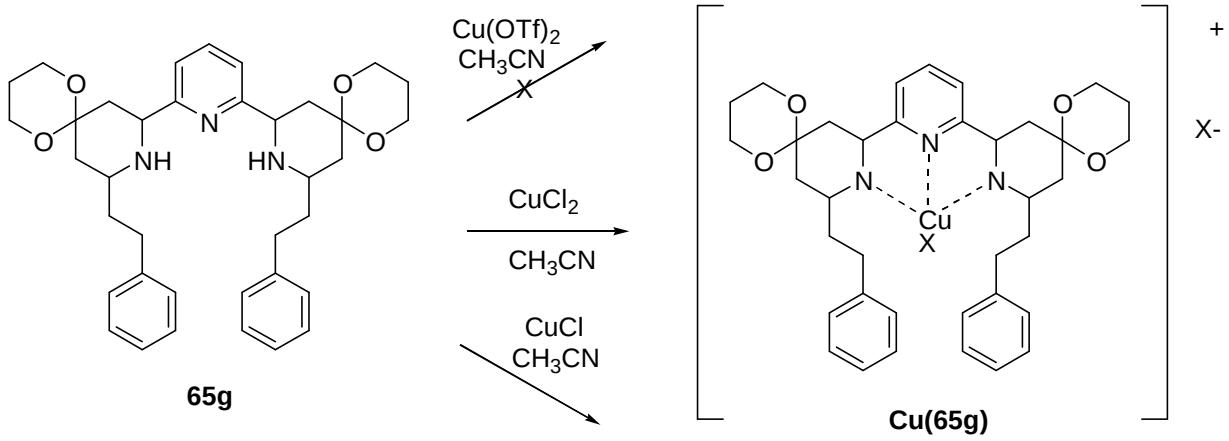


Schéma 102 *: Synthèse de complexes tridentés.*

Les complexes à partir de chlorure de cuivre ont été réalisés avec un bon rendement alors que la complexation avec le triflate de cuivre n'a pas conduit au produit désiré.

Ces complexes sont caractérisables d'un point de vue physique. On observe tout d'abord la formation d'un solide vert, qui, par un échange de contre-ion avec $AgPF_6$ conduit à un nouveau complexe bleu (*Schéma 103*). Le changement du contre-ion induit un changement de couleur (passage du vert au bleu).

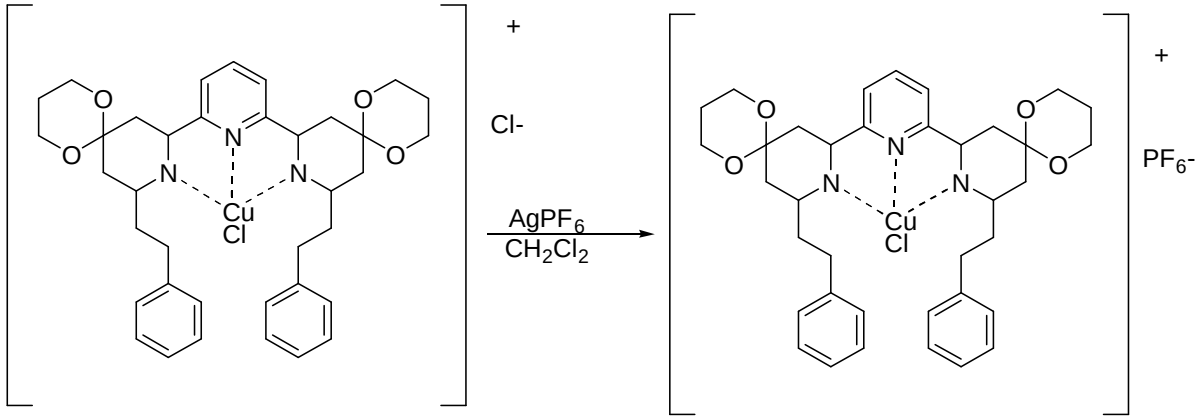


Schéma 103 *Modification du contre-ion***.**

Ils sont aussi caractérisables en infrarouge par un déplacement des bandes de la pyridine vers 1460 cm^{-1} et l'apparition d'une bande fine vers 3100 cm^{-1}.

Le cuivre étant paramagnétique, il est impossible de caractériser ces produits par RMN. L'analyse masse Haute Résolution permet cette fois-ci et contrairement aux complexes de palladium de caractériser le complexe avec l'obtention d'une masse correspondante à celle attendue.

3.2.3 Une application catalytique.

L'application que nous avons voulu exploiter est une synthèse simple permettant de mettre en valeur le rôle de catalyseur de notre complexe. Il s'agit de l'addition de Michaël de diéthyl zinc sur la cyclohéxènone[55]

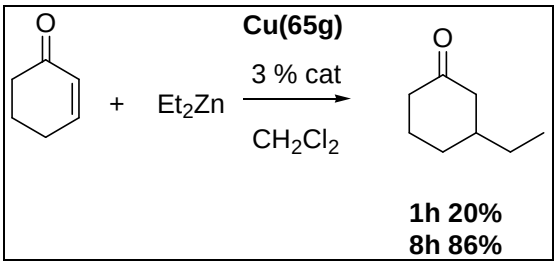


Schéma 104 *Addition d'ethyl zinc catalysée par le complexe tridenté***.**

En présence de 3% molaire de notre catalyseur, cette réaction s'effectue en 8 heures avec un rendement de 86%.

Les premiers résultats nous montrent que nos ligands tridentés peuvent avoir une application en catalyse même si ces derniers ne sont pas aussi bons que ceux rencontrés dans la littérature[55] (les ligands N,N,P (type VALAP) donnent, en 5h à 0°C, une conversion totale avec une charge de 1.5% molaire).

D'autres essais doivent être réalisés (autres réactions catalysées au cuivre ou utilisation d'un autre métal) afin d'optimiser leur potentiel catalytique.

CHAPITRE 5

PERSPECTIVES

De nombreuses perspectives sont envisagées pour la suite de ces travaux afin de compléter les études réalisées sur les ligands bidentés, afin de développer leur utilisation dans des applications concrètes, afin de rendre le système catalytique encore plus performant mais aussi nous envisagerons des perspectives de développement des complexes tridentés et de leurs applications.

De même, la réalisation de ligands en version optiquement pure, afin de vérifier leur potentialité de créer des complexes chiraux est la perspective à plus courte échéance. L'utilisation de la réaction de Michaël devrait permettre de conduire aux composés possédant des groupement alkyles de faible encombrement (Me, Pr…). Cette étude permettrait de comparer la potentialité de nos ligands comparativement aux peu de références trouvées dans la littérature à ce sujet.

1. Perspectives et premiers développements

1.1 Elargir l'éventail des applications

Comme nous l'avons vu au cours du chapitre 3, les ligands bidentés utilisés en synthèse pallado-assistée peuvent se révéler être de bons systèmes catalytiques (Suzuki-Miyaura), mais aussi des catalyseurs moyens (Sonogashira).

Il apparaît donc intéressant de vérifier leur performance catalytique dans des réactions de « cross-coupling » diverses et variées (Heck, Buchwald-Hartwig, Hiyama…) utilisant toujours le palladium comme métal de transition (Schéma 105).

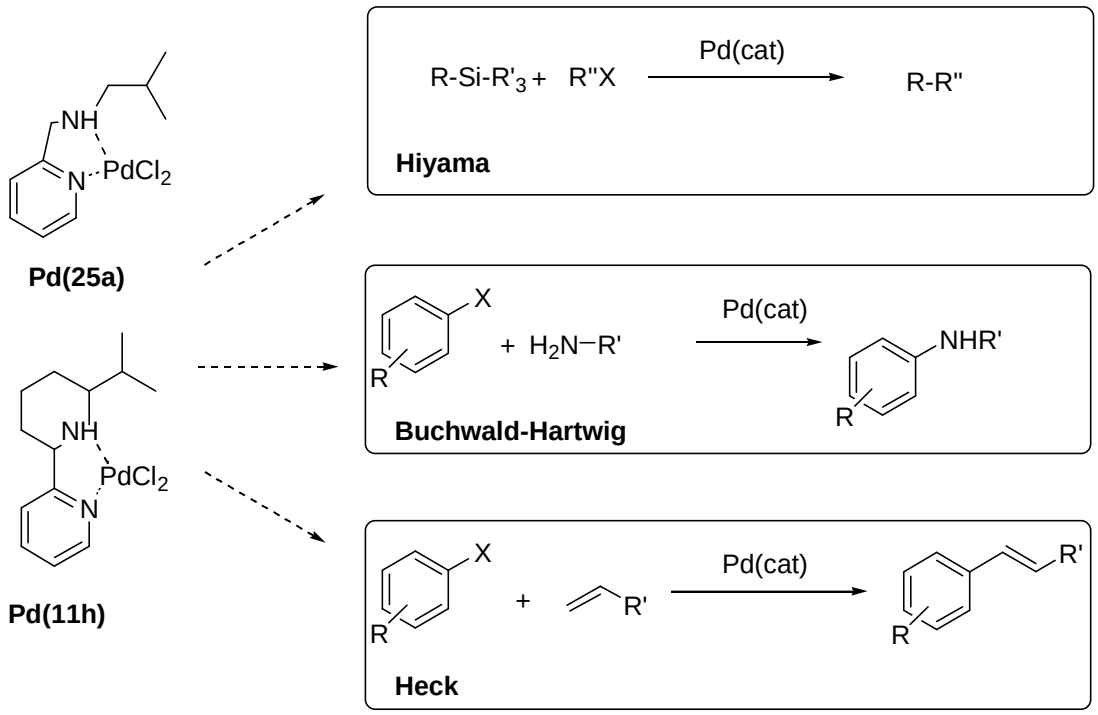


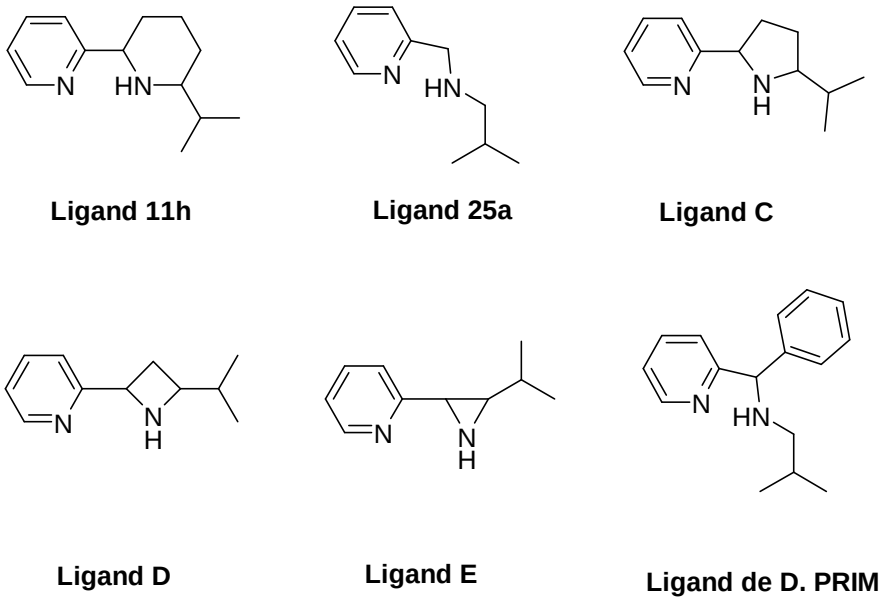
Schéma 105 *Nouvelles réactions envisagées***.**

Par ailleurs, l'évaluation de leur performance dans le cadre de catalyse assistée par d'autres métaux de transition (Cu, Au…) plus en vogue actuellement peut devenir un autre champ d'investigation. Même si le premier essai de couplage de binols n'a pas donné de résultats probants il apparaît nécessaire de vérifier que les complexes cuivre « bidentés » ne sont pas de bons systèmes catalytiques.

1.2 Comparer les tensions de cycle.

Une étude complémentaire sur les différentes tailles du cycle contenant l'azote sp^3 permettrait de justifier de l'importance et de la nécessité de la faible tension de cycle pour obtenir de bons résultats en couplage aryle-aryle.

Ainsi, il apparaît intéressant de comparer ces ligands à des ligands comportant un motif azéridine, azétidine et pyrrolidine mais aussi des ligands possédant un azote sp^3 libre comme ceux que nous avons décrit et ceux de Damien Prim (Schéma 106).



Ligand 11h **Ligand 25a** **Ligand C**

Ligand D **Ligand E** **Ligand de D. PRIM**

Schéma 106 *Influence de la tension de cycle.*

Cette étude systématique permettrait de voir les différentes potentialités de ces systèmes et si nous arrivons à réaliser des cristaux à partir des complexes nous pourrons aussi connaître réellement l'influence de la taille du cycle sur les longueurs de liaison N(sp^3)-Pd.

1.3 Une application en synthèse.

Les résultats de couplage nous ont montré que nos complexes ont un grand potentiel en synthèse, nous avons donc cherché à utiliser ces ligands dans une application industrielle simple afin de connaître sa potentialité réelle. Nous avons choisi pour cible les composés de la famille des Sartan l'Irbesartan®[261] (Sanofi-Aventis™) le Valsartan® (Novartis™) le Losartan® (Merck™). La synthèse de l'irbesartan se fait en deux étapes:

Notre choix de synthèse était de coupler l'acide 2-cyanoboronique avec le bromure de 4-bromobenzyle afin d'obtenir un intermédiaire clé **66** puis de réaliser le tétrazole **67** et enfin de réaliser la substitution nucléophile. Ainsi, le couplage lors de la première étape ne devrait se faire qu'en position 4 comme le décrit la littérature[262].

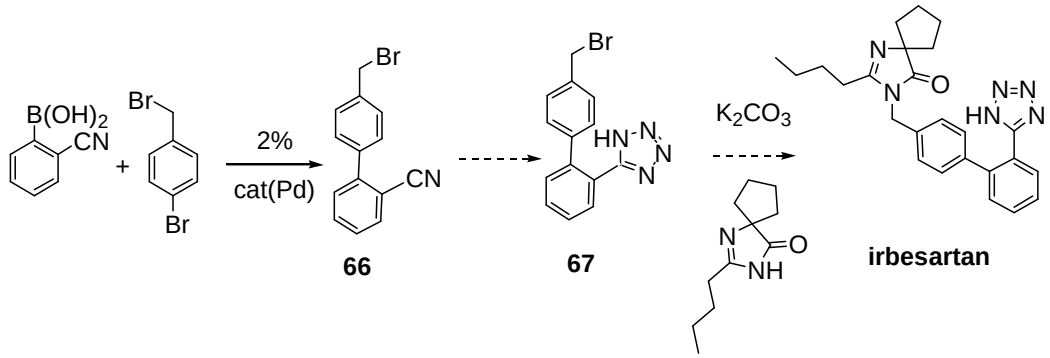


Schéma 107 : *Synthèse envisagée pour l'Irbesartan®*

Cependant, bien que le produit souhaité lors de la première étape se soit formé, nous ne sommes pas parvenu à l'isoler. De plus, des produits secondaires (homocouplage de l'acide boronique, formation de benzonitrile) sont apparus, limitant le rendement de la réaction.

Des essais ultérieurs permettront d'optimiser l'étape clé de cette synthèse, en modifiant notamment les substrats de départ.

1.4 Le greffage sur support solide.

Pour rejoindre les exigences du milieu industriel, il semble intéressant de mettre au point un système catalytique greffé sur support solide. Les catalyseurs, en général, ne sont pas recyclables et produisent souvent des résidus qui nécessitent une élimination parfois délicate.

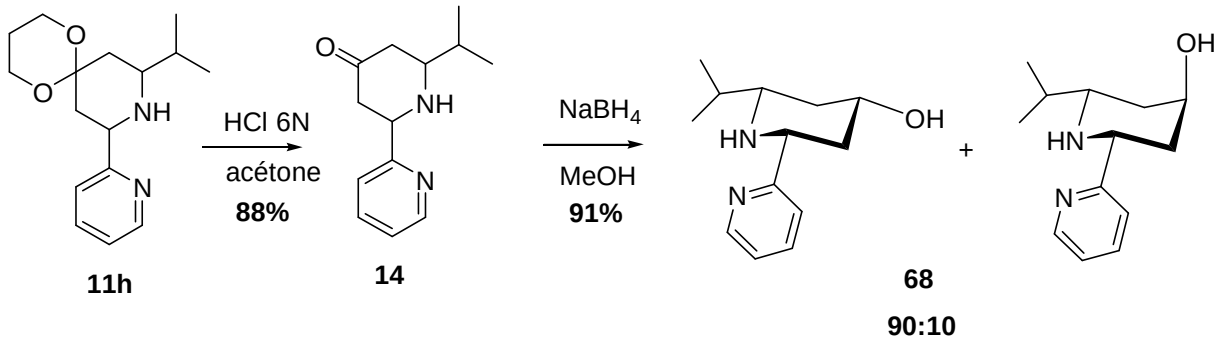
[261] European Patent EP 0708103A1 18/10/1996.
[262] Bandgar B.P., Bettigeri S. V., Phopase J.,*Tetrahedron Lett*., **2004**, *45*, 6959-6962.

Le greffage sur support solide est apparu comme un outil essentiel, afin de limiter l'empoissonnement des produits de réaction par le métal et afin de régénérer les catalyseurs qui sont souvent onéreux et nécessitent plusieurs étapes de synthèse. On parle dès lors de catalyse homogène supportée.

La catalyse homogène supportée se fait en trois étapes :

- adsorption des réactifs à la surface du catalyseur
- réaction entre les réactifs adsorbés
- désorption des produits formés

La position 4 de notre ligand pouvant être transformée en groupement hydroxy il apparaît alors possible de réaliser le greffage sur cette position en réduisant la 4-pipéridone en 4-pipéridinol en présence de borohydrure de sodium (*Schéma 108*).



11h **14** **68** **90:10**

Schéma 108 : *Synthèse de la 4-pipéridinol.*

La position axiale ou équatoriale du groupement en 4 n'a pas beaucoup d'intérêt pour nous concernant le greffage, nous pouvons ainsi utilisés le mélange des composés *cis* et *trans* obtenus sans le purifier. Cependant les autres positions ne doivent pas interagir lors de l'étape de couplage notamment l'amine qui est en compétition lors de nombreuses synthèses avec le groupement hydroxyle.

Par ailleurs, les résultats précédents ont montré qu'une pipéridine protégée semblait donner de moins bons résultats, l'amine doit donc être libre après greffage. La protection d'une amine en présence d'un alcool n'étant pas sélective, elle doit donc se faire lorsque le ligand était sous forme acétal ou cétone. De plus, cette dernière doit être stable en milieu acide, en présence d'hydrure et son clivage ne doit pas altéré le greffage et le support solide (c'est par exemple pour cela que nous n'avons pas choisi une protection clivable par hydrogénation).

Aucune protection ne semble convenir et répondre à tous ces critères, nous avons donc tenté de réaliser le greffage sur la pipéridinole non protégée NH. Le fait qu'une amine libre soit présente limitait une nouvelle fois le choix de ce dernier (la compétition des réactivités d'une amine et d'un alcool empêchait par exemple les estérifications). Le choix se fit donc sur deux résines (*Figure 35*).

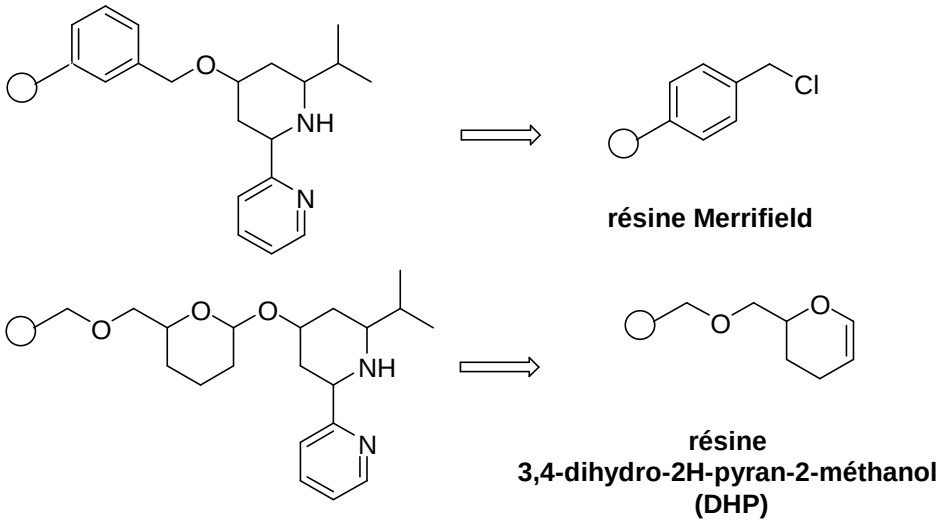
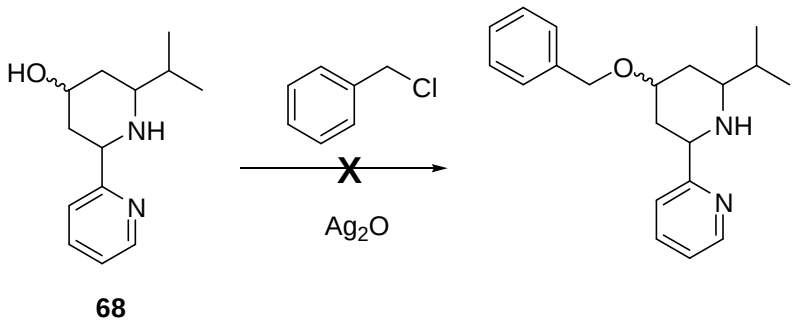


Figure 35 *Deux greffages envisagés*

La première protection nécessitait l'emploi de conditions douces car la compétition entre l'alcool et l'amine risquait d'induire une protection en 1. Nous avons alors tenté de protéger l'alcool par le chlorure de benzyle en présence de Ag_2O[263] qui permettait de ne pas toucher à l'amine (*Schéma 109*).



68

Schéma 109 *Tentative de couplage en présence de chlorure de benzyle***.**

Cependant cette réaction ne permit pas d'obtenir le composé souhaité car la réaction ne se fit pas. D'autres essais en présence de base forte (KOH) n'ont pas abouti à la formation de l'étheroxide.

263 Kuhn R, Low I Trishmann H., *Chem Ber*., **1957**, *90*, 203, Van Hijfte L., Little R.D., *J. Org. Chem*., **1985**, *50*, 3940-3942.

Une alternative envisagée sera d'inverser la réaction de greffage et de réaliser la substitution sur notre ligand directement et non plus sur la résine.

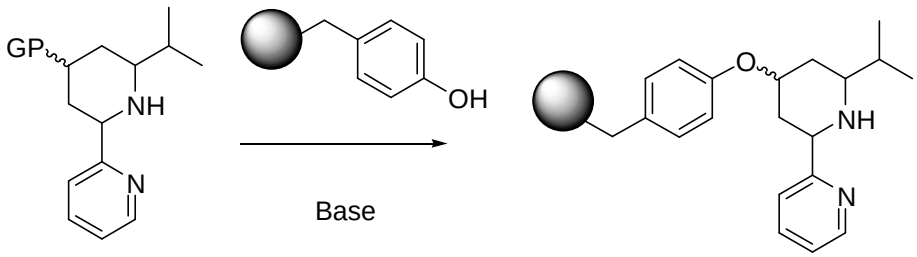


Schéma 110 : *Greffage envisagé***.**

Le couplage en présence de DHP se fait en milieu acide faible (PPTS) et, d'après la littérature avec un bon rendement[264]. Cependant, il n'est pas décrit de couplages réalisés en présence d'une amine NH.

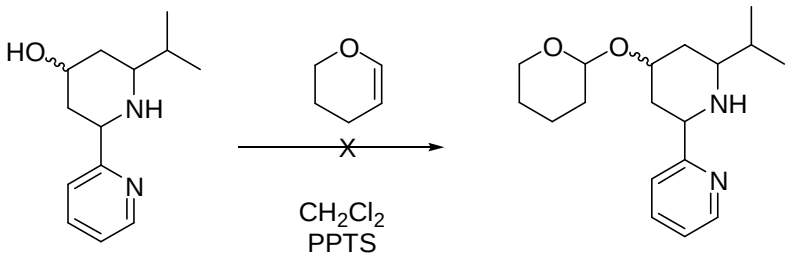


Schéma 111 : *Couplage en présence de dihydropyrane***.**

La réaction ne se fait pas même à reflux du dichlorométhane ou du dichloroéthane (DCE) ni en présence d'APTS.

Pour éviter de rencontrer le problème de réactivité en position 4 (compétitivité avec la fonction amine), nous nous intéressons actuellement au développement de ligands greffés sur la pyridine directement. Ainsi, le couplage de Hiyama entre le ligand bromé sur la pyridine et des organosilylés greffés sur des polymères[265] permettrait l'accès à ces molécules.

[264] Miyashita M., Yoshikoshi A., Grieco P.A., *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 3772-3774.
[265] Suginome, M., Iwanami, T., Ito, Y.*J. Am. Chem. Soc*., 2001, 123, 4356-4357

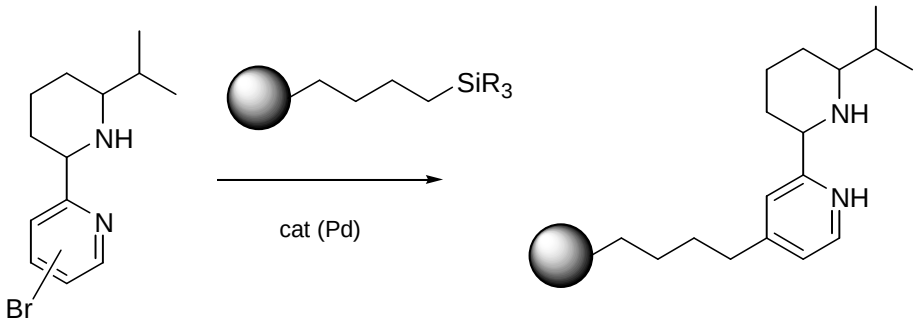


Schéma 112 *Greffage à partir de composés organosilylés*

1.5 Préparation de ligands polydentés pour l'imagerie

Les ligands trouvent des applications diverses dans des domaines très variées allant de la médecine (radiothérapie) ou l'imagerie médicale. Cependant, généralement ces complexes ne sont pas stables in vivo (comme le TETA), et d'autres ligands du même type ont été développés afin de palier a ce problème[266].

Ainsi, dans cette optique de ligand pour l'imagerie médicale, en choisissant une amine fonctionnalisée par des groupements oxygénés nous pouvons créer un ligand capable de complexer le cuivre. Nous avons choisi de synthétiser un β-aminocétal comportant une fonction ester (qui pourra ensuite être transformé en acide) afin de réaliser ce ligand.

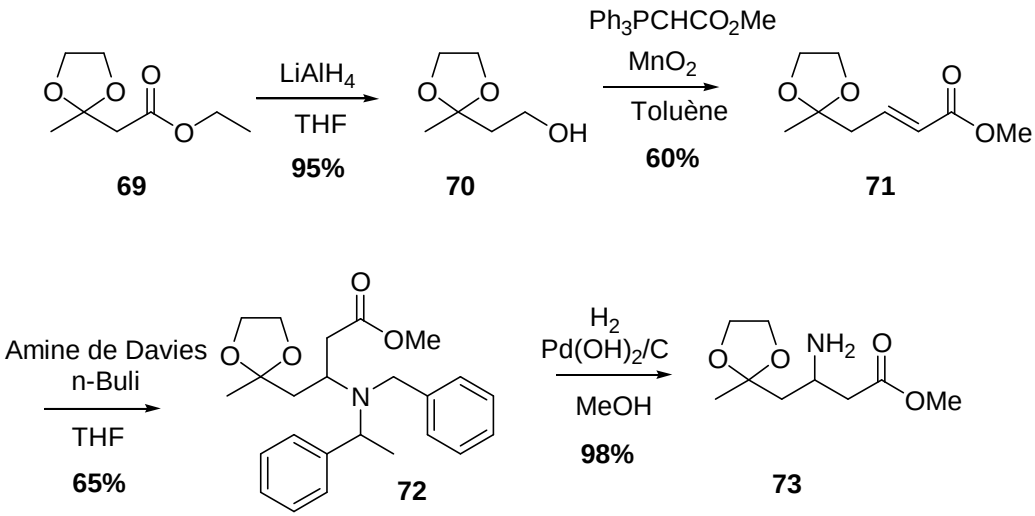
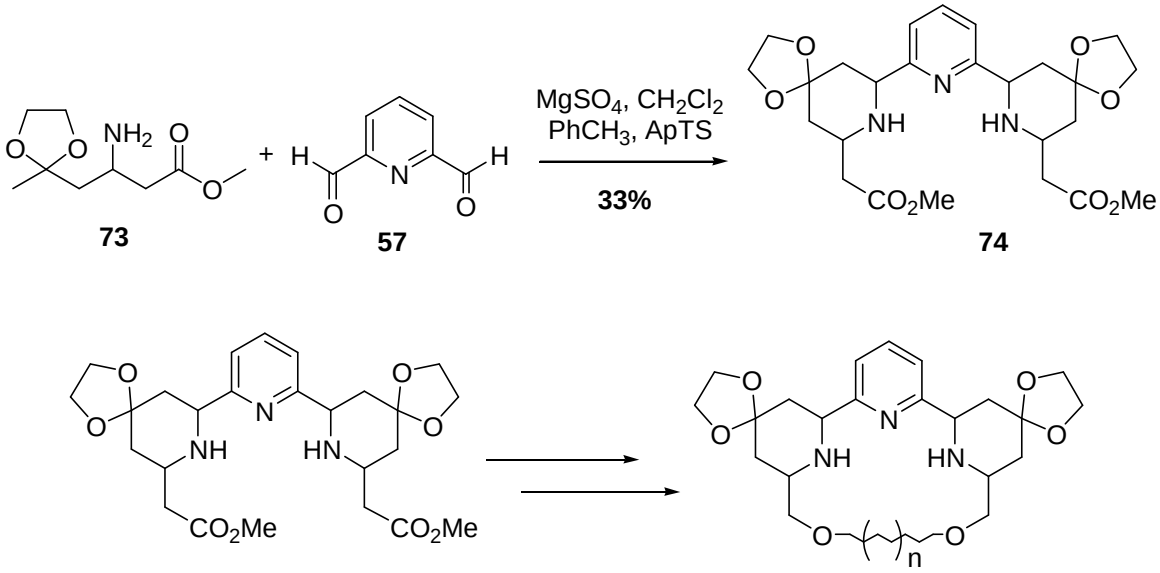


Schéma 113 : *Synthèse de l'amine CO_2Me.*

[266] Sun X., Wuest M., Weisman G. R., Wong E. H., Reed D. P., Boswell C. A., Motekaitis R., Martell A. E., Welch M. J., Anderson C. J., *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 469-477

Cette synthèse décrite dans une publication du laboratoire[267] a été améliorée (au niveau du nombre d'étapes) par l'utilisation de MnO_2[268] qui permet une réaction one-pot permettant de passer de l'alcool **70** à la cétone α,β-éthylénique **71**. A partir de l'acétoacétate d'éthyle protégé **69**, on obtient après réduction l'alcool correspondant **70** qui est engagé dans une réaction de Wittig après l'avoir été préalablement oxyder par MnO_2. L'addition de l'amine de Davies sur l'accepteur obtenu **71** et l'hydrolyse catalysée par le réactif de Pearmann du composé conduit à l'amine souhaitée **73**. Le rendement global est alors de 36%.

L'amine obtenu a permis de synthétiser un nouveau ligand de type *N,N-pincer* capable par la suite d'amener à la formation de cage pour la radiothérapie.



73 **57** **74**

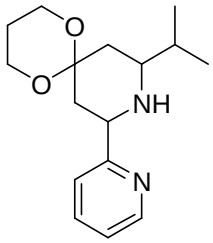
Schéma 114 *Synthèse du ligand N,N,N pincer.*

267 Rougnon-Glasson S., Tratrat C., Canet J.-L., Chalard P. Troin Y., *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, 1562-1567.

[268] Wei X. Taylor R.J. K., *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 3815-3818.

2. Conclusions

Cette étude nous a permis de réaliser les premiers ligands à base pipéridinique de type N,N permettant la complexation de métaux de transition comme le Palladium ou le Cuivre (Figure 36).



11h

Figure 36 *Exemples de ligands synthétisés***.**

Nous avons vérifié leur potentialité dans des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura en montrant leur intérêt vis-à-vis de ligands azotés (utilisation de charges catalytiques plus faibles permettant de limiter le coût et les résidus de métaux…) mais surtout vis-à-vis de ligands phosphorés (stabilité à l'air, utilisation simple en réaction…).

Par ailleurs, nous avons mis en avant un enchaînement structural clé de nos ligands permettant de réaliser de bons couplages et ayant conduit à la réalisation de ligands plus simples d'accès et tout aussi performant en version racémique de la réaction de Suzuki-Miyaura (Figure 37).

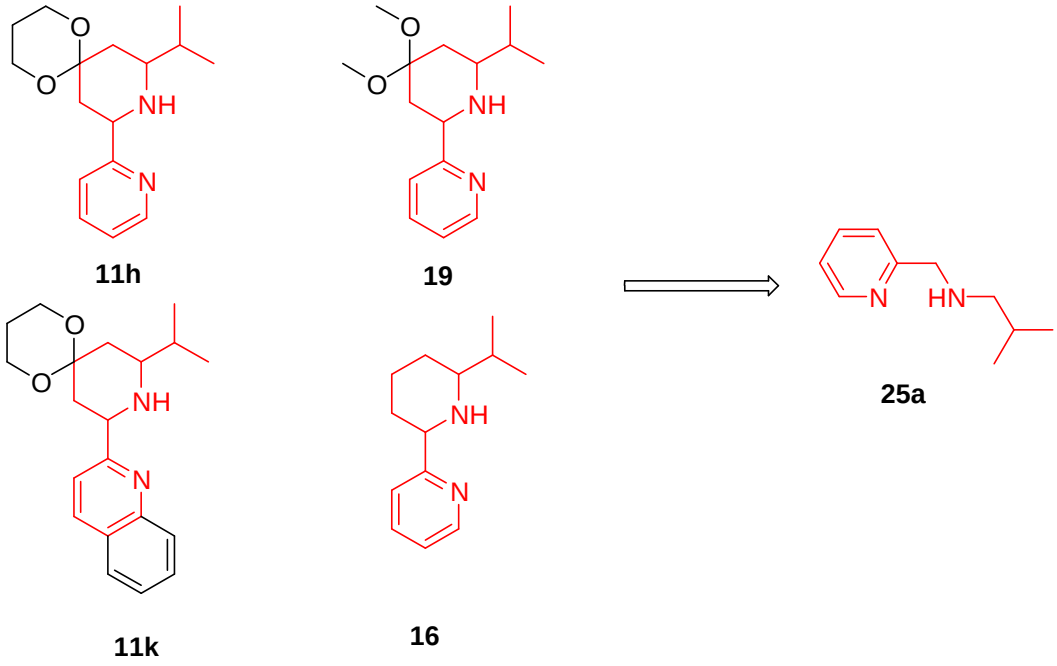


Figure 37 *Développement de nouveaux ligands.*

L'utilisation de ces ligands a permis d'optimiser les conditions de ce type de couplage et notamment sa réalisation dans des solvants plus éco-compatibles (eau, éthanol…) et dans des conditions plus douces (température ambiante, Triton B®). De même, le greffage de ces ligands sur des polymères devrait permettre d'accroître leur potentialité et de répondre encore mieux aux exigences écologiques.

Les différentes tentatives de synthèse asymétrique de ces ligands nous ont aussi montré que les méthodes du laboratoire ne permettront pas de conduire aux ligands isopropyles mais qu'il faudra faire l'étude du ligand méthyle ou propyle en couplage asymétrique (Figure 38).

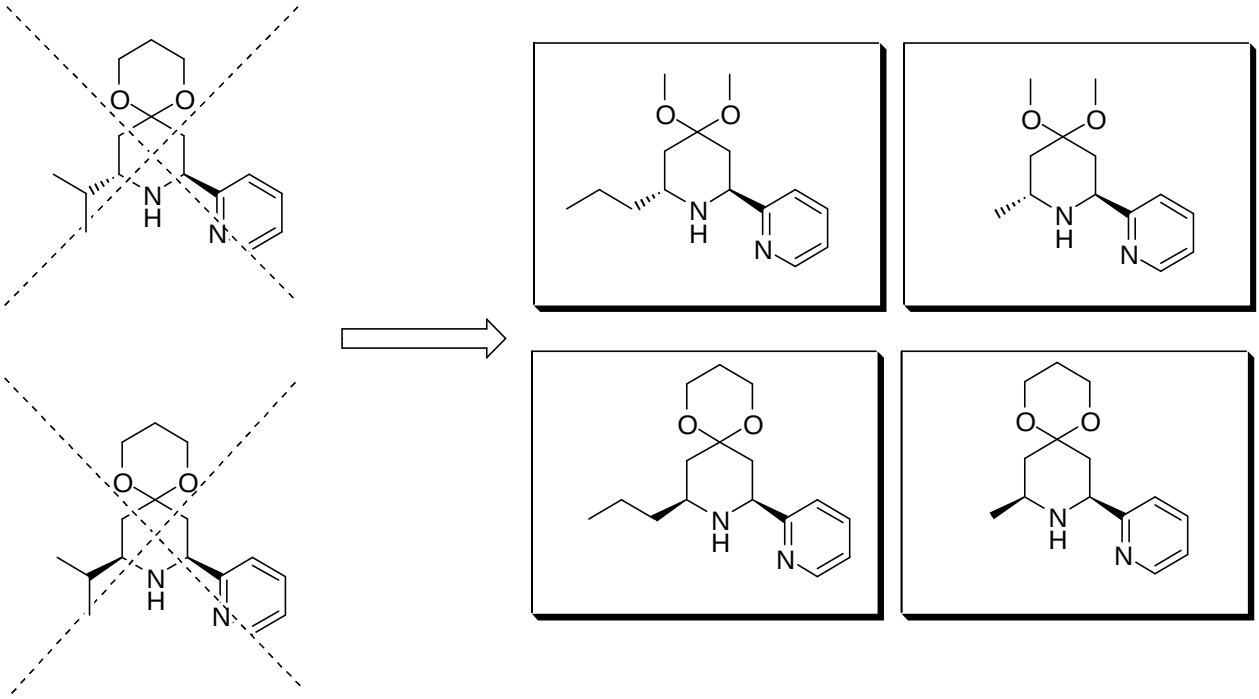


Figure 38 *Projets de réalisation en version asymétrique***.**

Le développement de la méthode à des ligands polydentés a permis par ailleurs de réaliser des ligands de type bis-pipéridines capables de complexer le cuivre et de réaliser des réactions de couplage.

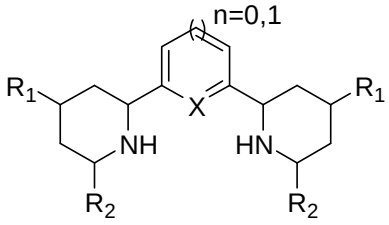


Figure 39 Ligands tridentés.

La potentialité de réalisation de ligands polydentés macrocycliques « cages » pourrait par ailleurs permettre d'utiliser ces ligands dans d'autres domaines comme l'imagerie médicale et la radiothérapie par exemple.

Enfin, à travers le nombre important de publications récentes concernant la réaction de Suzuki-Miyaura[269] et notamment les études concernant les ligands de type « phosphine-free »[270], l'utilisation de conditions réactionnelles écologiques[271] voire de catalyse homogène supportée[272] on remarque le grand intérêt porté à l'étude de ligands et le développement actuel que connaît ce domaine.

Il apparaît alors important pour notre laboratoire de continuer dans cette voie afin de rester compétitifs dans ce domaine vis-à-vis des autres équipes de recherche.

[269] Srimari D., Sarkar A., *Tetrahedron Lett*., **2008**, *49*, 6304-6307.
[270] Mino T., Kajiwara K., Shirae Y., Sakamoto M., Fujita T., *Synlett*, **2008** (sous presse)
[271] Lee D.H., Lee H.Y., Kim D. Kim Y. et al. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7178-7182.
[272] (a) Phan N.T.S., Styring P., *Green Chemistry*, **2008**, *10*, 1055-1060 (b) Jamwal N., Gupta M., Paul S., *Green Chemistry*, **2008**, *10*, 999-1003

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Techniques Chromatographiques

Les **chromatographies sur couches minces** (CCM) ont été réalisées sur plaques en verre de silice DURACIL® 25 UV_{254} (MACHEREY-NAGEL) ou sur plaque d'alumine ALUGRAM® ALOX N/UV_{254} (MACHEREY-NAGEL). La révélation des plaques est faite dans un premier temps sous U.V., puis la révélation est ensuite chimique avec le révélateur chimique adéquate (acide phosphomolybdique, *p*-anisaldéhyde, $KMNO_4$).

Les séparations par **chromatographies sur colonne** ont été réalisées sur gel de silice KIESELGEL® 60 (0,063-0,200) en mode **normal** ou sur gel d'alumine FLUKA (0,05-0,15 mm) pH=7 ± 0.5

Les **solvants** sont rendus **anhydres** par distillation sur sodium (THF, Toluène), méthylate de magnésium (Méthanol), P_2O_5 (Dichlorométhane, acétate d'éthyle) et stockés sur tamis moléculaire.

Techniques d'Analyses et Techniques Spectroscopiques

Les **points de fusion** ($\mathbf{P_f}$ en°C) ont été mesurés à l'aide d'un appareil Büchi B540, les produits ayant été au préalable recristallisés dans un solvant indiqué entre parenthèses.

Le **pouvoir rotatoire** $\mathbf{[\alpha]_D^{25}}$ a été déterminé sur un polarimètre ADP440 Bellingham Stanley LTD à 25°C à la longueur d'onde de la raie D du Sodium (λ = 589nm). La concentration des produits entre parenthèses est exprimée en g/100mL.

Les **spectres infra-rouge** (**IR**) ont été réalisés sur un appareil FTIR PERKIN ELMER Paragon 500 à partir d'échantillons sous forme d'un film entre deux lames de NaCl (*liquide*) ou sous forme de pastilles de KBr (*solide*).

Les **spectres de masse** ont été réalisés sur un appareil de chromatographie en phase gazeuse couplée masse : Agilent 5973 Network Mass Selective Detector – Agilent 6890N GC system

La colonne utilisée est une Uptibond UB1701, colonne de polyméthylsiloxanne greffée (14% cyanopropyl).

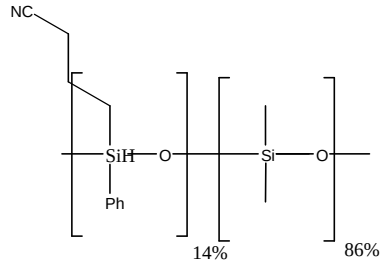


Figure 40

Paramètres de la méthode utilisée :

Debit colonne 1.3 ml/min

Injection 2µl, injecteur atomatique Agilent Technologies 7683 Series

Vitesse moyenne : 41 cm/ sec

Gas saver 20 mL/ min (2min)

Programme de température

	Initial temp	Rate	Final temp	Final Time
1	50	-	-	2
2	50	50	300	8
3	300	-	-	15

Injecteur

Mode : split

Température: 250℃

Pression 10.7 psi

Split Ration 40,1 : 1

Split flow 51,7 mL/min

Total flow: 55 mL/min

Détection

Délai de solvant: 1.80 min

Balayage : 27-520 um,

Temperature de Quadripole 150℃ maximum 200℃

Temperature de Source : 230℃ maximum 250 ℃

Remarque : pour les bis-pipéridines la température de départ du four est 150℃.

Les **spectres de masse Haute Résolution** ont été réalisés par le Centre Régional de Mesures Physiques de Clermont-Ferrand sur un spectromètre Haute Résolution Q-TOF micro (Waters) en ionisation électrospray (ESI), mode positif (+).

Les **spectres de Résonance Magnétique Nucléaire** (RMN) ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 400 (400,13 MHz en 1H et 100,13 MHz en 13C). Les déplacements chimiques (d) sont exprimés en ppm par rapport à celui du solvant utilisé pour référence interne. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour décrire les signaux sont les suivantes :

s : singulet
se : singulet élargi
d : doublet
dd : doublet dédoublé
ddd : doublet de doublets dédoublés

t : triplet
td : triplet dédoublé
q : quadruplet
o : octuplet
m : multiplet

éq : équatorial
ax : axial

AB : système AB
ABX : système ABX

Les numérotations données en partie expérimentale respectent au maximum les règles de nomenclature IUPAC (dans la mesure du possible).

Procédures Générales

Procédure générale d'estérification

A une solution d'acide carboxylique (1 équiv.) dans le méthanol absolu (2,5 mL/mmol d'acide) à 0°C, on ajoute lentement le chlorure de thionyle (2.5 équiv.). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 3h puis le solvant est évaporé.

Procédure générale de formation de cétones α,β-éthyléniques (Wittig)

A une solution de triphénylphosphorane (1.5 équiv.) dans du dichlorométhane est ajouté à température ambiante l'aldéhyde (1 équiv.) et le mélange est ensuite laissé sous agitation une nuit. Après disparition de l'aldéhyde on évapore le dichlorométhane et on reprend la solution dans du cyclohexane afin de faire précipiter et d'éliminer l'oxyde de triphénylphosphine résiduel. Le composé est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Procédure générale d'addition de Michaël du phthalimide sur une cétone α,β-éthylénique

A une solution de cétone α,β-éthylénique (1 équiv.) dans de l'acétate d'éthyle sont ajoutés à température ambiante le phthalimide (0.9 équiv.) et une quantité catalytique de Triton B® (benzyltriméthylammonium hydroxyde, catalyseur de transfert de phase, 0.2 équiv.). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 6h.

Après refroidissement, le mélange est traité par une solution de soude 1N, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice ou par recristallisation.

Procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal

Dans un ballon muni d'un appareil Dean-Stark, sont ajoutés à une solution de phthalimidocétone (1 équiv.) dans du toluène (5 mL/mmol de cétone), le diol (propane 1,3-diol ou éthylène glycol) (2.5 équiv.) et une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (0.1 équiv.). Le mélange réactionnel est chauffé 5 heures au reflux du toluène, puis neutralisé par une solution de $NaHCO_3$ saturée après refroidissement. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice ou par recristallisation.

Procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide

L'amine protégée (1 équiv.) est solubilisée dans du méthanol (10 mL/mmol d'amine protégée) puis l'hydrazine monohydrate (20 équiv.) est ajoutée. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 3h puis le solvant est évaporé. Le résidu solide est ensuite traité avec une solution aqueuse de potasse (2,6N). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Procédure générale de cyclisation de type Mannich pour la formation des pipéridines

Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant, on ajoute à une solution d'amine (1 équiv.) dans du dichlorométhane anhydre (10mL/ mmol d'amine) on additionne du sulfate de magnésium anhydre (100mg/ mmol d'amine). La solution est agitée pendant 5 minutes à température ambiante puis on ajoute l'aldéhyde (1.1 équiv.). Le mélange est ensuite porté à reflux jusqu'à complète disparition de l'amine (réaction suivie sur plaque d'alumine avec une élution à l'acétate d'éthyle).

La solution contenant l'imine est transvasée dans un second ballon bicol muni d'un appareil Dean-Stark contenant de l'APTS (1.5 équiv. voire plus selon les réactifs) préalablement déshydraté dans du toluène. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 65°C. La réaction est suivie par CCM (acétate d'éthyle).

Après refroidissement, la solution est diluée avec du dichlorométhane et traitée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine)

Procédure générale d'amination réductrice pour la formation des ligands de type linéaire.

A une solution d'aldéhyde (1 équiv.) dans du méthanol (5mL/mmol) on ajoute de l'amine (1.1 équiv) et on laisse agiter à température ambiante jusqu'à formation complète de l'imine. On ajoute alors à 0°C, du borohydrure de sodium (1.5 équiv.) et on laisse revenir à température ambiante. Après 2 heures de réaction, on évapore le solvant. On reprend avec du dichlorométhane avant de laver la solution à l'eau. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Procédure générale d'addition de l'amine de Davies sur un ester α,β-éthylénique

A une solution de *N*-benzyl-*N'*-α-méthylbenzylamine (1,1 équiv.) dans le THF anhydre (5ml/ mmol d'amine) sous argon à 0°C, est additionné lentement une solution de n-butyllithium dans l'hexane (1,6M, 1,2 équiv.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est refroidit à -

78°C. Une solution de l'ester α,β-éthylénique (1 équiv.) dans le THF anhydre (2mL/ mmol) est additionnée goutte à goutte. Lorsque la disparition de l'ester est observée (par CCM : éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98:2, révélation $KMNO_4$) le milieu réactionnel est hydrolysé à -78°C avec une solution de chlorure d'ammonium saturée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Procédure générale d'hydrogénolyse de l'amine tertiaire

A une solution de l'amine tertiaire dans le méthanol (5mL/ mmol d'amine) est ajouté de l'hydroxyde de palladium sur charbon (20% en masse, 70mg/ mmol d'amine). Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène (4bars) pendant 24h à l'aide d'un appareil de Parr. Il est ensuite filtré sur célite, lavé avec du méthanol et le filtrat est concentré sous vide.

Procédure générale de protection des amines par un carbamate de benzyle ou d'éthyle

A une solution d'amine (1 équiv.) dans un mélange biphasique équivolumique dichlorométhane / solution aqueuse de Na_2CO_3 (0,8M, 2 équiv.) est ajouté à 0°C, du chloroformate d'alkyle (2 équiv.), la solution est ensuite laissée sous agitation magnétique à température ambiante. Après avoir observée la fin de la réaction par CCM, le mélange est séparé, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Procédure générale de formation des amines de Weinreb

A une solution d'α-aminoacide protégée (1 équiv.) dans du dichlorométhane anhydre (5mL/ mmol d'amine) est ajouté par portions du 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (2 équiv.) à 0°C. Après 1 heure sous agitation, le chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine est ajouté lentement sous agitation et le milieu réactionnel est laissé à température ambiante. Après avoir observée la fin de la réaction par CCM, le milieu est neutralisé par une solution de HCl 1N. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Procédure générale d'alkylation des amines de Weinreb

A une solution de l'amine de Weinreb (1 équiv.) dans du THF anhydre (20mL/ mmol d'amine) sous argon à 0°C est ajouté lentement l'halogénure d'alkylmagnésien (3 équiv.) et la solution est laissé sous agitation. Après avoir observée la fin de la réaction par CCM, le milieu est neutralisé par une solution de chlorure d'ammonium saturée. Le mélange est séparé, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Procédure générale de protection des cétones sous forme d'acétal en milieu non solvaté

Dans un ballon, sont ajoutés à une solution de cétone (1 équiv.) dans du triméthylorthoformate (5 équiv.), le diol (propane 1,3-diol ou éthylène glycol) (5 équiv.) et une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (0.1 équiv.). Après disparition complète de la cétone, le milieu est dilué avec du dichlorométhane et traité avec une solution de $NaHCO_3$ saturée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Procédure générale d'hydrogénolyse des amines protégées par un carbamate d'alkyle

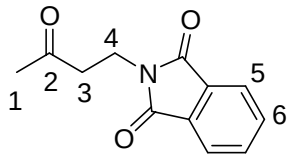
A une solution de l'amine protégée (1 équiv.) dans le méthanol absolu, est ajouté du formiate d'ammonium (5 équiv.) et du Pd/C à 10% en masse (200mg/g d'amine). Le mélange est agité à température ambiante. Après avoir observée la fin de la réaction par CCM, le milieu est filtré sur célite, lavé avec du méthanol et le filtrat est concentré sous vide. Le brut est repris par une solution saturée de bicarbonate de potassium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Procédure générale de formation des complexes de palladium

Une solution de ligand (1 équiv.) dans le méthanol absolu sous argon est ajoutée à une suspension de tétrachloropalladate de sodium (1.05 équiv.) dans le méthanol absolu sous argon. On agite le milieu réactionnel pendant 24h et on filtre le résidu formé sur fritté. On lave plusieurs fois le solide obtenu avec de l'éther à 0℃.

Procédure générale des réactions de Suzuki

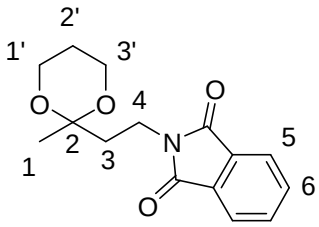
Dans un ballon contenant le composé halogéné (1 équiv.), l'acide boronique (1.05 équiv.) et la base (2.5 équiv.) est ajoutée une solution de catalyseur à la dilution apropriée dans un mélange DMF/H_2O (95:5). Le milieu est ensuite dilué avec le mélange DMF/H_2O (95:5) pour atteindre un volume de 2 mL/mmol d'halogénure, puis porté à reflux. Après avoir observée la fin de la réaction par GC-MS, on se le milieu estneutrali avec une solution de chlorure d'ammonium saturée puis on dilue le mélange avec de l'éther. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le produit de couplage est purifié par chromatographie sur colonne de silice.



4-phthalimido-2-butanone 8e

La procédure générale d'addition de Michaël du phthalimide sur une cétone α,β-éthylénique est appliquée à la méthyle vinyle cétone et le composé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect)	92% (solide blanc)
Rf	0.5 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 2).
P_f	110℃. (Lit. 110-112℃).
MS	217, 174, **160**, 147, 130, 105, 76, 43.
IR (KBr)	2935, 1775, 1702, 1437, 1396, 1349, 1304, 1177, 1041, 938, 721.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.85 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_5), 7.65 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_6); 3.93 (t, J = 8Hz, 2H, H_4); 2.87 (t, J = 8Hz, 2H, H_3); 2.15 (s, 3H, H_1).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	205.8 (C_2) ; 168.1 (C=O) ; 134.0 (C*ipso*); 131.8-123.4 (C_5 + C_6); 41.6 (C_4); 33.0 (C_3); 29.4 (C_1).



4-phthalimido-2-(1',3'-dioxane)butane 9e

La procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal est appliquée au composé **8e** et le composé obtenu **9e** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

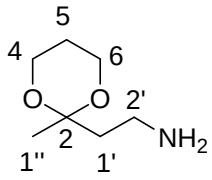
Rendement (aspect)	90% (solide blanc)
Rf	0.5 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 2).
P_f	69-70℃

MS 275, **260**, 218, 174, 160, 113, **101**, 76, 43.

IR (KBr) 2963, 2875, 1771, 1704, 1396, 1245, 1177, 1097, 954, 723.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.95 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_5) ; 7.70 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_6) ; 3.92-3.82 (m, 6H, H_4 + $H_{3'}$ + $H_{1'}$) ; 2.11 (t, J = 6 Hz, 2H, H_3) ; 1.80-1.72 (m, 1H, $H_{2'a}$) ; 1.65-1.57 (m, 1H, $H_{2'b}$) ; 1.45 (s, 3H, H_1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168.4 (C=O); 133.0-123.5 (C_5 + C_6) ; 98.1 (C_2) ; 59.8-59.7 ($C_{3'}$ +$C_{1'}$) ; 35.6 (C_4) ; 33.3 (C_3) ; 25.2 ($C_{2'}$) ; 21.7 (C_1).



2-éthylamino-2-méthyl-1,3-dioxacyclohexane 10e

La procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide est appliquée au composé **9e**.

Rendement (aspect) 97% (huile jaune)

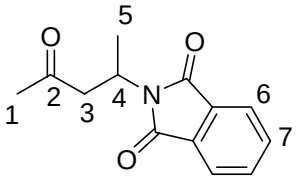
Rf 0.05 (acétate d'éthyle).

MS 145, 130, **101**, 86, 73, 43, 30.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3416, 2959, 1556, 1485, 1384, 1246, 1090, 1053, 946, 851.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 4.90-4.55 (m, 4H, H_6 + H_4) ; 2.75 (m, 2H, $H_{2'}$) ; 1.80 (se, 2H, NH_2) ; 1.70-1.65 (m, 3H, $H_{1'}$-H_{5a}) ; 1.55-1.45 (m, 1H, H_{5b}) ; 1.65 (s, 3H, $H_{1''}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 99.0 (C_2) ; 59.8-59.3 (C_4 + C_6) ; 46.0 ($C_{2'}$) ; 37.4 ($C_{1'}$) ; 25.6 (C_5) ; 20.9 ($C_{1''}$).



(±)-4-phthalimido-2-pentanone 8f

La procédure générale d'addition de Michaël du phthalimide sur une cétone α,β–éthylénique est appliquée à la 3-pentèn-2-one et le composé obtenu **8f** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 89% (solide blanc)

Rf 0.30 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

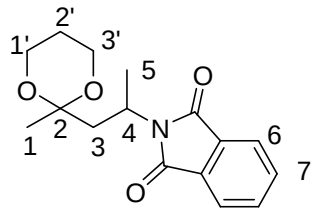
P_f 60-62℃

MS 231, 216, 188, **174**, 147, 130, 102, 76, 43

IR (KBr) (cm^{-1}) 3990, 2370, 1773, 1712, 1467, 1370, 1197, 1141, 1036, 803.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.79 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_6) 7.68 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_7); 4.82 (m, 1H, H_4), 3.14 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 120Hz, δ_{3a} = 3.29 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 2.99 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); 2.13 (s, 3H, H_1). 1.42 (d, J = 8Hz, 1H, H_5)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 205.8 (C_2), 168.2 (C=O), 133.9 (C_{ipso}), 131.9 (C_6), 123.2, (C_7); 46.7 (C_4); 42.5 (C_3); 30.2 (C_1) ; 18.8 (C_5).



(±)-4-phthalimido-2-(1',3'-dioxane)pentane 9f

La procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal est appliquée au composé **8e** et le composé obtenu **9f** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 92% (solide blanc)

Rf 0.35 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

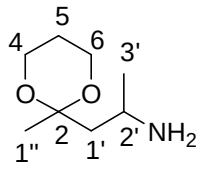
P_f 78-79℃

MS 274, 231, 216, 188, 174, 127, **101**, 76, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2986, 1760, 1700, 1381 ; 1091; 716

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.75 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_6) 7.64 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_7); 4.77 (m, 1H, H_4), 3.76 (m, 3H, $H_{3'}$ + $H_{1'}$) 3.45 (m, 1H, $H_{1'}$), 2.23 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 360Hz, δ_{3a} = 2.69 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 1.77 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H), 1.75 (m, 1H, $H_{2'a}$), 1.45 (m, 1H, $H_{2'b}$), 1.44 (d, J = 8Hz, 1H, H_5), 1.36 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168.7 (C=O), 133.5 (C_{ipso}), 132.3 (C_6), 122.9, (C_7); 98.4 (C_2) ; 59.8-59.7 ($C_{3'}$ + $C_{1'}$) ; 42.5 (C_4) ; 42.2 (C_3) ; 25 ($C_{2'}$) 20 (C_1) 19.9 (C_5)



(±)-2-(2'-amino)propyl-2-méthyl-1,3-dioxane 10f

La procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide est appliquée au composé **9f**.

Rendement (aspect) 98% (huile jaune)

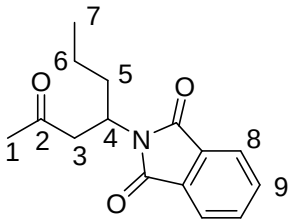
R_f 0.1 (acétate + 0.5% triéthylamine)

MS 144, 116, **101**, 73, 58, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3374, 2957, 2869, 1593, 1453, 1372, 1246, 1145, 1100.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 3.87 (m, 4H, H_6 +H_4), 3.25 (m, 1H, $H_{2'}$) ; 1.7 (m, 4H, NH_2 + H_{5a} + $H_{1'a}$) ; 1.57 (dd, J = 4Hz J = 16Hz 2H, $H_{1'b}$) ; 1.37 (s, 3H, $H_{1''}$) 1.11 (m, 1H, H_{5b}) ; 0.99 (d, 3H, $H_{3'}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 98.9 (C_2) ; 59.5-59.3 (C_4 + C_6) ; 47.8 ($C_{2'}$) ; 42.7 ($C_{1'}$) ; 25.2 (C_5) ; 23.6 ($C_{3'}$) 20.9 ($C_{1''}$).



(±)-4-phthalimido-2-heptanone 8g

La procédure générale d'addition de Michaël du phthalimide sur une cétone α,β–éthylénique est appliquée à la 3-heptèn-2-one et le composé obtenu **8g** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 88% (solide blanc)

Rf 0.25 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

P_f 50-51℃

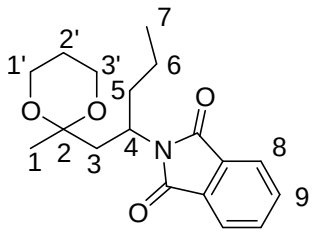
MS 259, 216, 201, **174**, 160, 148, 130, 104, 76, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2958, 1773, 1712, 1391, 1048, 871, 721.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.80 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_8) 7.68 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_9); 4.70 (m, 1H, H_4), 3.13 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, Δν= 140Hz,

δ_{3a} = 3.31 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 2.96 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); 2.13 (s, 3H, H_1), 1.82 (partie AB de système ABX, 2H, H_5, $\Delta\nu$= 158Hz, δ_{5a} = 2 (m, 1H) δ_{5b} = 1.63 (m, 1H)), 1.28 (m, 2H, H_6), 0.9 (t, J = 8Hz, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 205.9 (C_2), 168.4 (C=O), 133.9 (C_{ipso}), 131.8 (C_8), 123.2, (C_9); 46.7 (C_4); 45.7 (C_3); 34.6 (C_5) 30.2 (C_1) ; 19.5 (C_6), 13.6 (C_7)



(±)-4-phthalimido-2-(1',3'-dioxane)heptane 9g

La procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal est appliquée au composé **8g** et le composé obtenu **9g** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 88% (solide blanc)

Rf 0.30 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

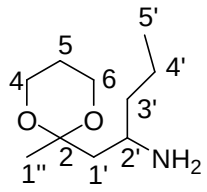
P_f 74-76℃

MS 317, 302, 202, 174, 155, 13, **101**, 73, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2966, 2874, 1769, 1705, 1393, 1241, 1174, 1098, 960, 725.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.79 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_8) 7.67 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_9); 4.65 (m, 1H, H_4), 3.80 (m, 3H, $H_{3'}$ + $H_{1'}$) 3.45 (m, 1H, $H_{1'}$), 2.13 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 390Hz, δ_{3a} = 2.73 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 1.76 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H)); 1.82 (m, 1H, H_{5a}), 1.6 (m, 2H, $H_{2'a}$ + H_{5b}) 1.39 (s, 3H, H_1), 1.19 (m, 3H, $H_{2'b}$ + H_6) 0.9 (t, J = 8Hz, 1H, H_7).

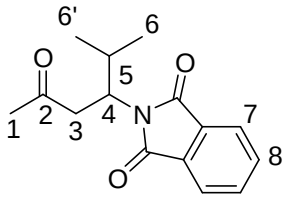
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168.9 (C=O), 133.5 (C_{ipso}), 132.2 (C_8), 122.8, (C_9); 98.5 (C_2); 59.8 ($C_{3'}$ + $C_{1'}$) 46.5 (C_4); 41.4 (C_3) 35.4 (C_5); 25.2 ($C_{2'}$), 19.9 (C_1), 19.6 (C_6), 13.7 (C_7)



(±)-2-(2'-amino)pentyl-2-méthyl-1,3-dioxane 10g

La procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide est appliquée au composé **9g**.

Rendement (aspect)	98% (huile jaune)
Rf	0.1 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	187, 172, 144, 128, **101**, 86, 72, 59, 43, 30.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3379, 2956, 2870, 1587, 1454, 1371, 1246, 1145, 1103, 1055.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	3.88 (m, 4H, H_6 + H_4), 3.10 (m, 1H, $H_{2'}$) ; 1.8 (m, 1H, H_{5a}) 1.68 (m, 1H, $H_{1'a}$), 1.58 (m, 3H, NH_2 + $H_{1'a}$) ; 1.54 (m, 1H, $H_{3'a}$) ; 1.37 (s, 3H, $H_{1''}$) 1.27 (m, 4H, H_{5b}+ $H_{3'a}$+ $H_{4'}$) ; 0.84 (d, 3H, $H_{5'}$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	99.5 (C_2); 59.5 (C_6 + C_4) 46.9 ($C_{2'}$); 46.5 ($C_{1'}$) 41.1 ($C_{3'}$); 25.5 (C_5), 20.5 ($C_{1''}$), 19.1 ($C_{4'}$), 14.1 ($C_{5'}$)



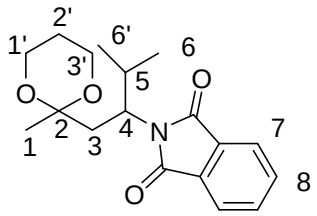
(±)-4-phthalimido-5-méthyl-2-hexanone 8h

La procédure générale d'addition de Michaël du phthalimide sur une cétone α,β–éthylénique est appliquée à la 5-méthyl-3-hexèn-2-one et le composé obtenu **8h** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect)	77% (solide blanc)
Rf	0.25 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).
P_f	52-53℃
MS	259, 244, 216, 201, **174**, 130, 76, 43.
IR (KBr) (cm^{-1})	2957, 2852, 1760, 1704, 1466, 1387, 1365, 1335, 1172, 1107, 1061, 1027, 911, 729.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.80 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_7) 7.68 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_8);

4.36 (td, J = 2Hz J = 12Hz, 1H, H_4), 3.19 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 230Hz, δ_{3a} = 3.48 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H), δ_{3b} = 2.90 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); 2.28 (m, 1H, H_5), 2.10 (s, 3H, H_1), 1.01 (d, 3H, J = 8Hz ,H_6), 0.86 (d, J = 8Hz ,3H, $H_{6'}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 206.3 (C_2), 168.6 (C=O), 133.3 (C_7), 131.8 (C_{ipso}), 123.2, (C_8); 52.9 (C_4); 43.1 (C_3); 30.7 (C_1), 30.1 (C_5); 19.9-19.5 (C_6 + $C_{6'}$)



(±)-4-phthalimido-5-méthyl-2-(1',3'-dioxane)hexane 9h

La procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal est appliquée au composé **8h** et le composé obtenu **9h** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 86% (solide blanc)

Rf 0.30 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

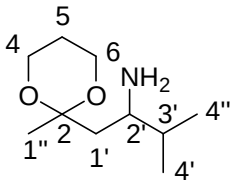
P_f 69-70

MS 317, 302, 274, 216, 202, 174, 155, 130, **101**, 73, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2948, 2871, 1768, 1689, 1610, 1464, 1333, 1253, 1118,1070, 1060, 951, 884, 729.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.79 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_7) 7.65 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_8); 4.24 (td, J = 2Hz J = 12Hz, 1H, H_4), 3.73 (m, 3H, $H_{1'}$ + $H_{3'}$) 3.38 (m, 1H, $H_{1'}$), 2.3 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 340Hz, δ_{3a} = 2.70 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H), δ_{3b} = 1.86 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); 2.30 (m, 1H, H_5), 1.68 (m, 1H, $H_{2'a}$), 1.37 (s, 3H, H_1), 1.22 (m, 1H, $H_{2'b}$), 1.01 (d, 3H, J = 8Hz ,H_6), 0.83 (d, J = 8Hz ,3H, $H_{6'}$)

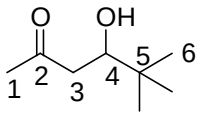
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168.4 (C=O), 133.0 (C_7), 131.7 (C_{ipso}), 123.5, (C_8); 98.7 (C_2); 64.5 ($C_{3'}$ + $C_{1'}$) 52.7 (C_4); 43.4 (C_3); 30.2 (C_5); 25.2 ($C_{2'}$), 19.8-19.4 (C_6 + $C_{6'}$) 20.3 (C_1).



(±)-2-(2'-amino-3'-méthyl)butyl-2-méthyl-1,3-dioxane 10h

La procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide est appliquée au composé **9h**.

Rendement (aspect)	96% (huile jaune)
Rf	0.1 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	187, 172, 144, 128, **101**, 86, 72, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3370, 2956, 2870, 1467, 1371, 1246, 1153, 1103, 965, 805.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	3.89 (m, 4H, H_6 + H_4), 2.95 (m, 1H, $H_{2'}$) ; 2.25 (se, 2H, NH_2), 1.82 (m, 1H, H_{5a}) 1.65 (m, 2H, $H_{1'}$), 1.54 (m, 1H, $H_{3'}$) ; 1.47 (m, 1H, H_{5b}), 1.44 (s, 3H, $H_{1''}$) 0.88 (d, J = 8Hz ,3H, $H_{4'}$) 0.87 (d, J = 8Hz ,3H, $H_{4''}$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	99.7 (C_2); 59.7 (C_4 + C_6) 52.2 ($C_{2'}$); 43.9 ($C_{1'}$) 33.9 ($C_{3'}$); 25.5 (C_5), 20.0 ($C_{1''}$), 18.6 ($C_{4'}$), 17.8 ($C_{4''}$).



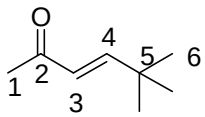
4-hydroxy-5,5-dimethyl-hexan-2-one 5

A une solution de proline (0.2 équiv.) dans du DMSO (5mL/ mmol d'aldéhyde) on ajoute par de l'acétone de synthèse (15 équiv.) on laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 1/2 heure puis on additionne lentement du triméthylacétaldéhyde et on laisse la solution sous agitation à température ambiante pendant 24h. On ajoute dans le milieu de l'éther (5mL/ mmol d'aldéhyde) et une solution saturée en NaCl. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther et les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **5** est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement (aspect)	48% (liquide jaune)
P_{eb}	200℃
Rf	0.2 (acétate d'éthyle + cyclohexane 1 : 1).
MS	145, 127, 111, **87**, 71, 57, 43, 29
IR (NaCl) (cm^{-1})	3436, 2958, 2854, 1702, 1252, 1053, 851

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 3.70 (ddd, J = 10Hz J = 3Hz J = 2.6Hz 1H, H_4), 2.93 (se, 1H, OH) ; 2.50 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 40Hz, δ_{3a} = 2.55 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 2.45 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H)); 2.18 (s, 3H, H_1) 0.88 (s, 9H, H_6).

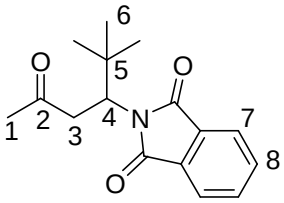
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 210.3 (C_2); 74.7 (C_4) 45.0 (C_3); 34.1 (C_5) 30.9 (C_1); 25.6(C_6)



(E)-5,5-dimethyl-hex-3-èn-2-one 6

A une solution de l'alcool **5** (1 équiv.) dans de l'éther (5mL/ mmol d'alcool) on ajoute à 0°C de l'acide sulfurique concentré (5 équiv.) avant de laisser le milieu réactionnel sous agitation pendant 2 heures. On ajoute dans le milieu de l'éther et on refroidit à 0°C avant de neutralise par une solution de saturée en$NaHCO_3$. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther et les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées.

Rendement (aspect)	98% (liquide incolore)
P_{eb}	172°C
Rf	0.5 (acétate d'éthyle + cyclohexane 1 : 1).
MS	126, **111**, 83, 69, 57, 43, 29
IR (NaCl) (cm^{-1})	2964, 2869, 1699, 1678, 1623, 1478, 1464, 1361, 1255, 984.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)	6.77 (d, J = 16Hz 1H, H_4), 5.98 (d, J = 16Hz 1H, H_3), 2.23 (s, 3H, H_1) 1.08 (s, 9H, H_6).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	199.8 (C_2); 157.9 (C_4) 126.3 (C_3); 33.6 (C_5) 28.6 (C_6); 26.9 (C_1)



(±)-4-phthalimido-5,5-dimethyl-hexan-2-one 8d

La procédure générale d'addition de Michaël du phthalimide sur une cétone α,β–éthylénique est appliquée à la 5,5-diméthyl-3-hexèn-2-one **6** et le composé obtenu **8d** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 45% (solide blanc)

Rf 0.3 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

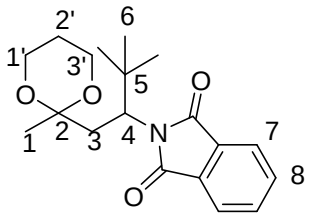
P_f 47-48℃

MS 274, 217, **174**, 147, 130, 11, 76, 57, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2953, 2867, 1763, 1701, 1465, 1387, 1321, 1192, 1096, 1042 729

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.85 (m, 1H, H_{7a}) 7.77 (m, 1H, H_{7b}) 7.68 (m, 2H, H_8); 4.49 (dd, J = 4Hz J = 12Hz, 1H, H_4), 3.30 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 440Hz, δ_{3a} = 3.85 (dd, J = 16Hz J = 20Hz, 1H) δ_{3b} = 2.75 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H)); 2.10 (s, 3H, H_1), 1.00 (s, 9H, H_6)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 206.5 (C_2), 169.5 (C=O), 133.8-133.7 (C_7), 132.2-131.4 (C_{ipso}), 123.4-122.7 (C_8); 55.7 (C_4); 39.5 (C_3); 35.8 (C_5), 30.1 (C_1), 27.5 (C_6)



(±)-4-phthalimido-5,5-diméthyl-2-(1',3'-dioxane)hexane 9d

La procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal est appliquée au composé **8d** et le composé obtenu **9d** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 71% (solide blanc)

Rf 0.35 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

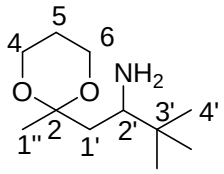
P_f 65-69

MS 331, 316, 274, 174, 147, 116, **101**, 57, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2953, 2868, 1766, 1682, 1606, 1458, 1323, 1221, 1126,1062, 753.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.82 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_7) 7.66 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_8); 4.50 (dd, J = 2Hz J = 12Hz, 1H, H_4), 3.78 (m, 3H, $H_{3'}$ + $H_{1'}$) 3.28 (m, 1H, $H_{1'}$), 2.36 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 480Hz, δ_{3a} = 2.95 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 1.77 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); 1.69 (m, 1H, H_{2a}), 1.37 (s, 3H, H_1), 1.19 (m, 1H, $H_{2'b}$), 1.01 (s, 9H, H_6).

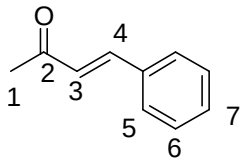
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 169.8 (C=O), 133.9 (C_7), 131.7 (C_{ipso}), 122.8, (C_8); 98.7 (C_2); 59.9 ($C_{1'}$ + $C_{3'}$) 55.5 (C_4); 35.5 (C_5), 35.3 (C_3); 27.8 (C_6); 25.1 ($C_{2'}$), 19.5 (C_1).



(±)-2-(2'-amino-3',3'-diméthyl)butyl-2-méthyl-1,3-dioxane 10d

La procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide est appliquée au composé **9d**.

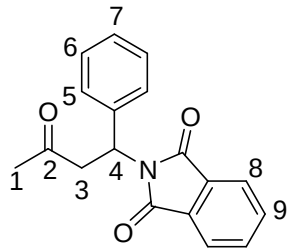
Rendement (aspect)	50% (huile jaune)
Rf	0.2 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
IR (NaCl) (cm^{-1})	3387, 2952, 2851, 1468, 1254, 1143, 1087, 796
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)	3.95 (m, 4H, H_4 +H_6), 2.82 (dd, J = 12Hz J = 2Hz 1H, $H_{2'}$) ; 1.75 (m, 5H, NH_2 + $H_{1'}$ + H_{5a}), 1.46 (m, 1H, H_{5b}), 1.45 (s, 3H, $H_{1''}$) 0.86 (s, J = 8Hz 9H, $H_{4'}$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	99.6 (C_2); 59.8 (C_6 + C_4) 56.1 ($C_{2'}$); 44.3 ($C_{1'}$) 36.2 ($C_{3'}$), 27.3 ($C_{4'}$), 25.2 (C_5), 20.3 ($C_{1''}$).



(E)-4-phényl-butèn-2-one 1a

La procédure générale de formation de cétones α,β-éthyléniques (Wittig) est appliquée au benzaldéhyde.

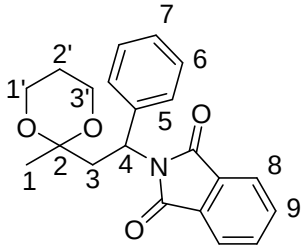
Rendement (aspect)	77% (liquide incolore)
Rf	0.46 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).
$P_{éb}$	260°C
MS	146, 131, **103**, 77, 51, 43
IR (NaCl) (cm^{-1})	3475, 3027, 2927, 1695, 1668, 1609, 1575, 1495, 1450, 1358, 1256, 975, 749, 690
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.52 (m, 3H, H_5 + H_4), 7.40 (m, 3H, H_6 + H_7), 6.72 (d, 1H, J=16 Hz, H_3), 2.38 (s, 3H; H_1)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	198.7 (C_2) 143.7 (C_4), 134.6 (C_{ipso}), 130.8 (C_5), 129.2 (C_7), 128.5 (C_6), 127.7 (C_3), 27.7 (C_1)



(±)-4-phthalimido-4-phényl-butan-2-one 8a

La procédure générale d'addition de Michaël du phthalimide sur une cétone α,β–éthylénique est appliquée à la 4-phénylbut-3-èn-2-one **1a** et le composé obtenu **8a** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect)	63% (solide blanc)
Rf	0.45 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).
P_f	78-80℃
MS	293, **250**, 236, 146, 130, 103, 77, 43
IR (KBr) (cm^{-1})	2904, 1940, 1771, 1709, 1466, 1383, 1367, 1329, 1171, 1082, 718.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.76 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_8) 7.67 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_9); 7.48 (d, J = 8Hz 2H, H_5), 7.3 (t, J = 8Hz, 2H, H_6), 7.26 (d, J = 8Hz 1H, H_7), 5.83 (dd, J = 4Hz J = 10Hz, 1H, H_4), 3.65 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, Δν= 260Hz, δ_{3a} = 3.96 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 3.28 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H)); 2.16 (s, 3H, H_1),
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	205.8 (C_2) 168.4 (C=O), 140.1 ($C_{ipso-ph}$), 133.9 (C_8) 133.2 (C_{ipso}), 128.2 (C_6) 127.5 (C_5), 127.2 (C_7) 123 (C_9); 52.3 (C_4); 38.5 (C_3); 31.3 (C_1).



(±)-4-phthalimido-4-phényl-2-(1',3'-dioxane)butane 9a

La procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal est appliquée au composé **8a** et le composé obtenu **9a** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 81% (solide blanc)

Rf 0.50 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

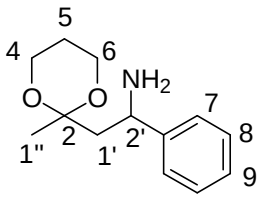
P_f 93-98℃

MS 351, 336, 275, 250, 236, 189, 130, **101**, 77, 43

IR (KBr) (cm^{-1}) 2923, 1706, 1456, 1389, 1368, 1245, 1153, 1008, 897, 718

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.79 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_8) 7.67 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_9); 7.64 (d, J = 8Hz 2H, H_5), 7.31 (t, J = 8Hz, 2H, H_6), 7.23 (d, J = 8Hz 1H, H_7), 5.88 (dd, J = 4Hz J = 12Hz, 1H, H_4), 3.83 (m, 3H, $H_{3'}$ + $H_{1'}$) 3.45 (m, 1H, $H_{3'}$), 2.8 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 440Hz, δ_{3a} = 3.35 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 2.25 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); 1.79 (m, 1H, $H_{2'a}$), 1.43 (s, 3H, H_1), 1.30 (m, 1H, $H_{2'b}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168.6 (C=O), 140.5 ($C_{ipso-ph}$), 133.6 (C_9) 133 (C_{ipso}), 128.5 (C_7) 128 (C_6), 127.3 (C_8) 123.1, (C_5); 98.4 (C_2); 59.9 ($C_{3'}$ +$C_{1'}$) 49.6 (C_4); 40.5 (C_3); 25 ($C_{2'}$), 20.5 (C_1).



(±)-2-(2'-amino-2'-phényl)butyl-2-méthyl-1,3-dioxane 10a

La procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide est appliquée au composé **9a**.

Rendement (aspect) 88% (huile jaune)

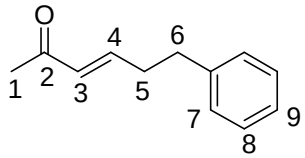
Rf 0.2 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 221, 206, 162, 120, **106**, 101, 77, 59, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3383, 1601, 1493, 1453, 1371, 1245, 1151, 1114, 1087, 1054, 964, 801, 701.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.38 (d, J = 8Hz 2H, H_7), 7.31 (t, J = 8Hz, 2H, H_8), 7.21 (d, J = 8Hz 1H, H_9), 4.4 (dd, J = 4Hz J = 12Hz, 1H, $H_{2'}$) 4.01 (m, 3H, H_6 + H_4), 3.9 (m, 1H, H_4), 2.12 (dd, J = 8Hz J = 12Hz, 1H, H_{3a}) ; 1.85 (m, 4H, $H_{1'b}$ + H_{3a} + NH_2), 1.54 (m, 1H, $H_{1'b}$) ; 1.46 (s, 3H, $H_{1''}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 146.7 (C_{ipso}), 128.7 (C_8) 127.3 (C_9) 126.4 (C_7), 99.1 (C_2); 59.8 (C_6 + C_4) 51.7 ($C_{2'}$); 48.9 ($C_{1'}$) 25.5 (C_5), 20.5 ($C_{1''}$)



(E)-6-phényl-hexèn-2-one 1b

La procédure générale de formation de cétones α,β-éthyléniques (Wittig) est appliquée au phényléthanal.

Rendement (aspect) 83% (liquide jaune)

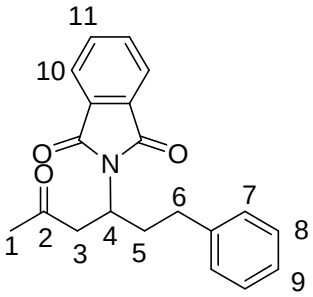
Rf 0.41 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

MS 174, 131, 116, 105, **91**, 74, 43

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3026, 1676, 1626, 1497, 1362

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.13-7.35 (m, 5H, H_7 + H_8+H_9), 6.70 (d, 1H, J=16 Hz, H_3), 6.09 (d, 1H, J=16 Hz, H_4), 2.79 (m, 2H, H_5), 2.54 (m, 2H, H_6), 2.23 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 198.5 (C_2) 131.7 (C_4), 128.5 (C_{ipso}), 128.3 (C_7), 128.1 (C_9), 126.2 (C_8), 34.4 (C_6), 34.1 (C_5), 27 (C_1)



(±)-4-phthalimido-6-phényl-hexan-2-one 8b

La procédure générale d'addition de Michaël du phtalimide sur une cétone α,β–éthylénique est appliquée à la 6-phénylhex-3-èn-2-one **1b** et le composé obtenu **8b** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 83% (solide blanc)

Rf 0.45 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

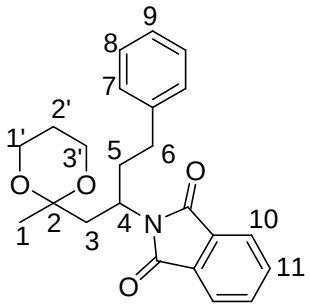
P_f 79-81℃

MS 321, 245, 230, 216, **174**, 156, 130, 116, 104, 91, 76, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2922, 2855, 1770, 1721, 1700, 1465, 1396, 1374, 1171, 1031, 724.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.74 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_{10}) 7.67 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_{11}); 7.1 (m, 5H, H_9 + H_7+H_8), 4.77 (m, 1H, H_4), 3.12 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, Δν= 100Hz, δ_{3a} = 3.25 (dd, J = 8Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 2.99 (dd, J = 8Hz J = 16Hz, 1H); 2.60 (partie AB de système ABX, 2H, H_6, Δν= 40Hz, δ_{6a} = 2.65 (m, 1H) δ_{6b} = 2.55 (m, 1H)); 2.17 (partie AB de système ABX, 2H, H_5, Δν= 150Hz, δ_{5a} = 2.38 (m, 1H) δ_{5b} = 1.96 (m, 1H)), 2.09 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 205.7 (C_2) 168.4 (C=O), 140.7 ($C_{ipso\text{-}ph}$), 133.8 (C_9) 131.7 (C_{ipso}), 128.3 (C_7) 127.2 (C_8), 125.8 (C_{10}) 123.1 (C_{11}); 46.7 (C_4); 45.8 (C_6); 33.7 (C_3); 32.8 (C_5) 30.2 (C_1)



(±)-4-phthalimido-6-phényl-2-(1',3'-dioxane)hexane 9b

La procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal est appliquée au composé **8b** et le composé obtenu **9b** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 88% (solide blanc)

Rf 0.50 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

P_f 97-100℃

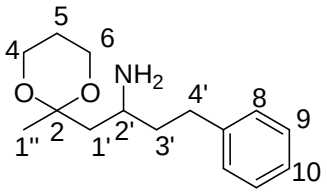
MS 379, 364,303, 288, 273, 189, 174, 130, 105, **101**, 91, 76, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2916, 1709, 1448, 1376, 1242, 1145, 1004, 723

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.78 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_{10}) 7.68 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_{11}); 7.14 (m, 5H, H_9 + H_7+H_8), 4.72 (m, 1H, H_4), 3.79 (m, 3H, $H_{3'}$ + $H_{1'}$) 3.47 (m, 1H, $H_{1'}$), 2.3 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, Δν= 360Hz, δ_{3a} = 2.76 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 1.84 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); 2.55 (m, 3H, H_6 + H_{5a}), 1.97 (m, 1H, H_{5b}), 1.77 (m, 1H, $H_{2'a}$), 1.39 (s,

3H, H_1), 1.28 (m, 1H, $H_{2'b}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168.9 (C=O), 141.4 ($C_{ipso-ph}$), 133.5 (C_{10}) 132.2 (C_{ipso}), 128.3 (C_8)128.2 (C_7), 125.7 (C_9) 122.8 (C_{11}); 98.5 (C_2); 59.7 ($C_{3'}$ + $C_{1'}$) 46.9 (C_4); 41.7(C_6); 34.9 (C_3); 26.9 (C_5); 24.9 ($C_{2'}$), 19.8 (C_1).



(±)-2-(2'-amino-4'-phényl)butyl-2-méthyl-1,3-dioxane 10b

La procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide est appliquée au composé **9b**.

Rendement (aspect) 91% (huile jaune)

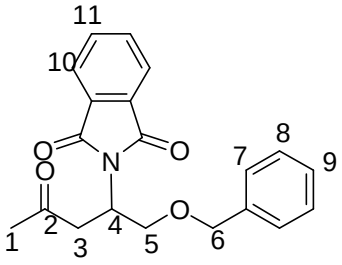
Rf 0.2 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 249, 234, 190, 134, 117, **101**,91, 73, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3371, 2947, 2866, 1947, 1868, 1601, 1495, 1453, 1371, 1246, 1150, 1092, 953, 700.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.24 (m, 2H, H_9), 7.19 (m, 3H, H_{10} + H_8), 3.96 (m, 4H, H_2), 3.2 (m, 1H, H_5), 2.65 (m, 2H, H_4), 1.65 (m, 7H, H_6 + H_7 + NH_2 +H_{3a}) ; 1.85 (m, 3H, H_{3a} + NH_2), 1.51 (m, 1H, H_{3b}) ; 1.43 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 142.2 (C_{ipso}), 128.3 (C_8) 128.2 (C_{10}), 125.7 (C_9), 99.5 (O-C-O); 59.7 (C_2) 47 (C_5); 46.9 (C_7); 40.1(C_4); 32.4 (C_6); 25.5 (C_3), 20.2 (C_1).



(±)-4-phthalimido-5-*O*-benzyloxy-pentan-2-one 8c

La procédure générale d'addition de Michaël du phthalimide sur une cétone α,β–éthylénique est appliquée à la 5-benzyloxypent-3-èn-2-one et le composé obtenu **8c** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 75% (solide blanc)

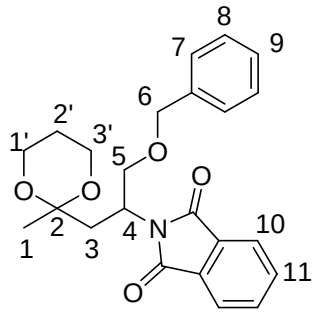
Rf 0.60 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).

MS 337, **279**, 260, 246, 174, 91, 77, 51, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 3030, 2925, 2852, .1774, 1706, 1496, 1374, 1244, 1172, 1090, 1030, 722.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.81 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_{10}) 7.68 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_{11}); 7.27 (m, 5H, $H_9 + H_7 + H_8$), 5.05 (m, 1H, H_4), 4.54 (d, J = 12Hz, 1H H_{6a}), 4.49 (d, J = 12Hz, 1H H_{6b}), 3.75 (partie AB de système ABX, 2H, H_5, $\Delta\nu$= 60Hz, δ_{5a} = 3.85 (dd, J = 8Hz J = 16Hz, 1H) δ_{5b} = 2.65 (dd, J = 8Hz J = 16Hz, 1H)); 3.17 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$= 100Hz, δ_{3a} = 3.29 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); δ_{3b} = 3.05 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H)), 2.09 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 205.1 (C_2) 168.3 (C=O), 137.7 ($C_{ipso\text{-}ph}$), 134.3 (C_{10}) 131.8 (C_{ipso}), 128.3 (C_8) 127.7 (C_7), 123.5 (C_9) 123.2 (C_{11}); 72.8 (C_6); 69.1 (C_5); 46.1 (C_4); 42.3 (C_3); 30.1 (C_1).



(±)-4-phthalimido-5-*O*-benzyloxy-2-(1',3'-dioxane)pentane 9c

La procédure générale de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal est appliquée au composé **8c** et le composé obtenu **9c** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 4).

Rendement (aspect) 84% (solide blanc)

Rf 0.65 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).

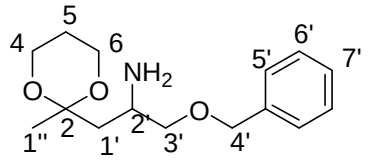
MS 395, 380, 274, 174, **101**, 91, 77, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2956, 1714, 1496, 1383, 1247, 1173, 1164, 1054, 723.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.82 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_{10}) 7.68 (dd, J = 6Hz J = 3Hz 2H, H_{11}); 7.24 (m, 5H, $H_9 + H_7 + H_8$), 5.01 (m, 1H, H_4), 4.54 (d, J = 12Hz, 1H H_{6a}), 4.49 (d, J = 12Hz, 1H H_{6b}), 3.84 (m, 5H, $H_{5a} + H_{3'} + H_{1'}$) 3.77 (dd, dd, J = 10Hz J = 6Hz, 1H, H_{5b}), 2.24 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$=

240Hz, δ_{3a} = 2.54 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) δ_{3b} = 1.94 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H); 1.83 (m, 1H, $H_{2'a}$), 1.56 (m, 1H, $H_{2'b}$), 1.42 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168.7 (C=O), 138.2 ($C_{ipso-ph}$), 133.6 (C_{10}) 132.3 (C_{ipso}), 128.9 (C_8) 127.5 (C_7), 125.3 (C_9) 122.9 (C_{11}); 98.3 (C_2); 72.6 (C_6) 70.1 (C_5) 59.9 ($C_{3'}$ + $C_{1'}$) 45.9 (C_4); 38.3 (C_3); 25.1 ($C_{2'}$), 19.8 (C_1).



(±)-2-(2'-amino-3'-*O*-benzyloxy)propyl-2-méthyl-1,3-dioxane 10c

La procédure générale d'hydrazinolyse du phthalimide est appliquée au composé **9c**.

Rendement (aspect) 87% (solide beige)

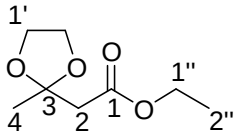
Rf 0.1 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 265, 188, 174, **101**, 91, 51, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3351, 2951, 1604, 1496, 1579, 1246, 1145, 1046, 737.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.32 (m, 5H, $H_{5'}$ + $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 4.54 (m, 2H, $H_{4'}$), 3.90 (m, 4H, H_6 +H_4), 3.62 (m, 1H, $H_{2'}$), 3.53 (partie AB de système ABX, 2H, $H_{3'}$, Δν= 40Hz, $\delta_{3'a}$ = 3.57 (dd, J = 12Hz J = 16Hz, 1H) $\delta_{3'b}$ = 3.48 (dd, J = 4Hz J = 16Hz, 1H)); 3.04 (se, 2H, NH_2), 1.90 (m, 3H, $H_{1'}$ + H_{5a}), 1.70 (m, 1H, H_{5b}); 1.44 (s, 3H, $H_{1''}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 137.4 (C_{ipso}), 128.5 ($C_{5'}$) 127.9 ($C_{7'}$), 125.7 ($C_{6'}$), 98.9 (C_2);73.3 ($C_{4'}$), 69.5 ($C_{3'}$) 60.1 (C_6 + C_4) 48.1 ($C_{2'}$); 40.6 ($C_{1'}$); 25.2 (C_5), 18.9 ($C_{1''}$).

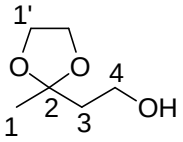


(3,3-dioxolane)acétoacetate d'éthyle 69

Dans un ballon surmonté d'un appareil Dean-Stark on introduit de l'acétoacétate d'éthyle (1 équiv.) dans du toluène (5mL/ mmol) puis de l'éthylène glycol (1,5 équiv) et de l'acide paratoluène sulfonique (0,1eq). On porte à reflux pendant 3h.

Après avoir constaté la fin de la réaction par CCM, on lave la phase organique avec une solution saturée de $NaHCO_3$ puis à l'eau. On sèche la phase organique avec Na_2SO_4 puis on évapore le solvant. Le produit **69** est ensuite purifié par distillation sous pression réduite

Rendement (aspect)	95% (liquide incolore)
Rf	0.5 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 2).
$P_{éb}$	235°C
MS	159, 117, 99, **87**, 73, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	2932, 1735, 1447, 1049, 735
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)	4.16 (q, J = 7Hz 2H, $H_{1''}$); 3.99 (m, 4H, $H_{1'}$); 2.67 (s, 2H, H_2); 1.51 (s, 3H, H_4); 1.28 (t, J = 7Hz 3H, $H_{2''}$).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	169.5 (C_1); 109.8 (C_3); 64.77 ($C_{1'}$); 60.5 ($C_{1''}$); 44.2 (C_2); 24.4 (C_4); 14.1 ($C_{2''}$).

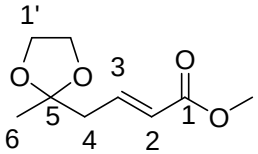


(1,3-dioxolane)butanol 70

Dans un ballon contenant du THF anhydre (5mL/ mmol) on introduit délicatement à 0°C de l'hydrure de lithium aluminium (1,1eq) puis au goutte à goutte une solution de l'ester **69** dans du THF anhydre (5mL/ mmol).

Après 2h à TA, on vérifie la fin de la réaction par CCM avant d'ajouter une solution de NaOH 0,1N puis de l'eau. On filtre sur célite le mélange et on lave à l'éther. Après évaporation des solvants, on obtient l'alcool **70** souhaité.

Rendement (aspect)	95% (liquide incolore)
Rf	0.5 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).
MS	132, 117, 99, **87**, 73, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3400, 2913, 1449, 1057, 712
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)	4 (m, 4H, $H_{1'}$); 3.77 (t, J=5Hz 2H, H_4); 2.67 (s, 1H, OH); 1.85 (t, J = 5Hz 2H, H_3); 1.32 (s, 3H, H_1).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	110.5 (C_2); 64.5 ($C_{1'}$); 58.9 (C_4); 40.2 (C_3); 23.8 (C_1).



(5,5-dioxolane)hex-2-ènoate de méthyle 71

On porte à reflux une solution contenant du triphénylphosphorane (1.2 équiv.) dans du toluène (10mL/ mmol) jusqu'à dissolution du solide puis on ajoute l'alcool **70** (1 équiv.) avant d'ajouter une première portion d'oxyde de manganèse (1g/ 4 mmol d'alcool). On attend 4h avant d'ajouter de nouveau une seconde portion d'oxyde de manganèse. On laisse alors tourner la réaction une nuit. On contrôle la disparition de l'alcool **70** par CCM puis on filtre sur célite.

On purifie le mélange par chromatographie sur colonne avec pour éluant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle.

Rendement (aspect) 60% = 2 étapes (liquide incolore)

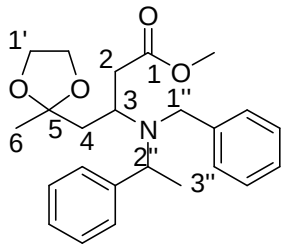
Rf 0.6 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).

MS 186, 171, 139, **87**, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 2936, 1720, 1656, 1448, 1136, 712

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.01 (dd, J=8Hz J=16Hz 1H, H_3); 5,95 (d, J=15Hz 1H, H_2); 3,98 (m, 4H, $H_{1'}$); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 2,56 (d, J=8Hz 2H, H_4); 1,32 (s, 3H, H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 166.5 (C_1); 143.7 (C_3); 124.0 (C_2), 108.8 (C_5); 64.7 ($C_{1'}$); 51.5 (OCH_3); 42.1 (C_4); 24.3 (C_6).



(±)-3,3-(N-benzyl-N'-méthylbenzylamino)-(5,5-dioxolane)hexanoate de méthyle 72

La procédure générale d'addition de l'amine de Davies sur un ester α,β-éthylénique est appliquée au composé **71**.

Rendement (aspect) 65% = (huile jaune)

Rf 0.65 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).

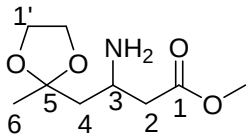
MS 397; 324; 296; 204, 192, 105; 91; **87**; 43

IR (NaCl) (cm^{-1}) 2924; 1947, 1874; 1738; 1449; 1249; 1145

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.28 (m, 10H, H_{ar}); 3.85 (m, 5H, $H_{1'}$ + $H_{2''}$); 3.72 (partie AB de système ABX, 2H, $H_{1''}$, $\Delta\nu$=41Hz, $\delta_{1''a}$ = 3.76 (d, J = 14Hz 1H), $\delta_{1''b}$ = 3.66 (d, J= 14Hz 1H)); 3.53 (m, 1H, H_3); 3.43(s, 3H, OCH_3); 2.54 (partie AB d'un système ABX, 2H, H_2, $\Delta\nu$=54Hz, δ_{2a} = 2.54 (dd, J= 4Hz, J= 14Hz 1H),

δ_{2b}= 2.40 (dd, J= 8Hz, J= 14Hz 1H)); 1.59 (d, J = 3Hz 2H, H_4); 1.41 (d, J = 7Hz 3H, $H_{3''}$); 1.34 (s, 3H, H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 172.8 (C_1); 144.1-141.2 (C_{ipso}); 128.7, 128.1, 127.4, 127.2, 127.0, 126.5 (C_{ar}), 108.8 (C_5); 64.7-64.5 ($C_{1'}$); 57.2 (C_3); 51.2 ($C_{2''}$); 50.3 (OCH_3), 50.2 ($C_{1''}$); 41.7 (C_4); 39.7 (C_2) ; 24.9 (C_6); 15.8 ($C_{3''}$).



(±)-3-amino-(5,5-dioxolane)hexanoate de méthyle 73

La procédure générale d'hydrogénolyse de l'amine tertiaire est appliquée au composé **72**.

Rendement (aspect) 90% = (huile jaune)

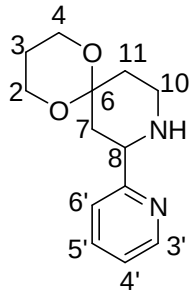
Rf 0.1 (acétate d'éthyle).

MS 203, 156, 142, **87**, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3377, 1735, 1438, 1379, 1255, 1042, 949, 816.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 3.92 (m, 4H, $H_{1'}$) ; 3.62 (s, 3H, OCH_3); 3.45 (m, 1H, H_3); 2.36 (partie AB d'un système ABX, 2H, H_2, $\Delta\nu$=38Hz, δ_{2a} = 2.42 (dd, J= 4Hz, J= 16Hz, 1H), δ_{2b}=2.30 (dd, J= 12Hz, J= 16 Hz 1H)); 1.70 (m, 4H, NH_2+ H_4), 1.31(s, 3H, H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 172.8 (C_1); 109.6 (C_5); 64.7-64.5 ($C_{1'}$); 51.4 (OCH_3); 44.7 (C_3); 44.6 (C_4); 42.1 (C_2); 24.1(C_6).

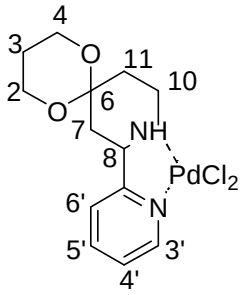


8-Pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11e

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10e,** en présence de pyridine 2-carboxaldéhyde.

Rendement (aspect) 60% = (huile jaune)

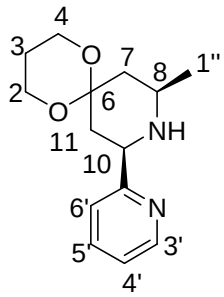
Rf	0.15 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	234, **195**, 169, 128, 119, 106, 101, 78,63, 51, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3409, 2959, 2870, 1592, 1473, 1436, 1366, 1277, 1247, 1145, 1102, 1048, 752.
RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm)	8.48 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.73 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.42 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.15 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.84 (m, 4H, H_4 + H_2), 3.75 (d, J = 12Hz 1H, H_{8ax}), 3.05 (se, 1H, NH), 2.94 (d, J = 12Hz 1H, H_{10eq}), 2.72 (t, J = 12Hz 1H, H_{10ax}), 2.45 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}), 2.15 (d, J = 12Hz 1H, H_{11eq}), 1.62 (m, 2H, H_3), 1.34 (td, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{11ax}), 1.16 (t, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{7ax})
RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm)	162.7 ($C_{1'}$), 148.5 ($C_{3'}$) 136.6 ($C_{5'}$) 122.2 ($C_{4'}$) 120.6 ($C_{6'}$) 96.6 (C_6), 58.3 (C_4 + C_2 + C_8) 42.2 (C_{10}), 40.1 (C_7) 33.5 (C_{11}) 25.2 (C_4)



Dichloro-(8-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)palladium (II) Pd(11e)

La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **11e**.

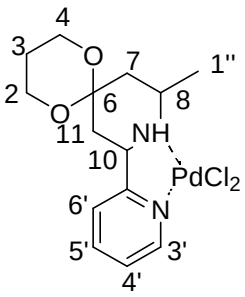
Rendement (aspect)	90% = (solide beige)
IR (KBr) (cm^{-1})	3479, 3127, 2957, 2873, 1608, 1479, 1442, 1244, 1135, 1107, 1050, 986, 774,
RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm)	8.83 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.12 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.85 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.57 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.13 (se, 1H, NH), 4.08 (d, J = 12Hz 1H, H_{8ax}), 3.89 (m, 4H, H_4+ H_2), 3.18 (d, J = 12Hz 1H, H_{10eq}), 2.63 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}) 2.21 (m, 3H, H_{7ax} + H_{11}), 2.02 (d, J = 12Hz 1H, H_{10ax}), 1.64 (m, 2H, H_3)
RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm)	163.6 ($C_{1'}$), 149.3 ($C_{3'}$) 140.4 ($C_{5'}$) 124.4 ($C_{4'}$) 121.7($C_{6'}$) 94.6 (C_6), 64.6 (C_8) 58.7 (C_2 + C_4) 43.1 (C_{10}), 40.2 (C_7) 30.2 (C_{11}) 24.9 (C_3)



(±)-8-Methyl-10-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11f

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10f,** en présence de pyridine 2-carboxaldéhyde.

Rendement (aspect)	54% = (huile jaune)
Rf	0.2 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	248, 233, 205, **189**, 147, 133, 119, 106, 101, 79, 70, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3418, 2961, 2870, 2253, 1592, 1473, 1434, 1380, 1319, 1251, 1141, 1088, 1010, 758.
RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm)	8.48 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.73 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.44 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.24 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.80 (m, 4H, H_4 + H_2), 3.75 (d, J = 12Hz 1H, H_{10ax}), 3.30 (se, 1H, NH), 2.86 (m, 1H, H_{8ax}), 2.48 (m, 1H, H_{7eq}), 2.19 (d, J = 12Hz 1H, H_{11eq}), 1.59 (m, 2H, H_3), 1.24 (t, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{11ax}), 1.08 (d, J = 8Hz 3H, $H_{1''}$), 1.01 (dd, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{7ax})
RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm)	162.4 ($C_{1'}$), 148.5 ($C_{3'}$) 137.2 ($C_{5'}$) 122.2 ($C_{4'}$) 120.7 ($C_{6'}$) 97 (C_6), 58.4 (C_4 + C_2) 57.9 (C_{10}) 47.8 (C_8), 41.2 (C_{11}) 38.5 (C_7) 25.2 (C_3) 21.8 ($C_{1''}$)



Dichloro-(8-methyl-10-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)palladium (II) Pd(11f)

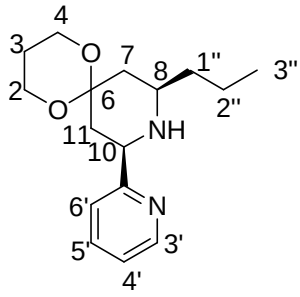
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **11f**.

Rendement (aspect) 90% = (solide marron)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3482, 3108, 2966, 2873, 1610, 1479, 1448, 1376, 1291, 1244, 1145, 1106, 1079, 781.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.78 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.11 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.83 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.55 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.97 (se, 1H, NH), 3.9 (m, 5H, H_4 + H_2 + H_{10ax}), 2.79 (m, 2H, H_{11}) 2.62 (m, 1H, H_{8ax}) 2.31 (dd, 2H, H_{7ax}), 2.10 (d, 1H, H_{7eq}), 1.65 (m, 2H, H_3) 1.08 (d, J = 8Hz 3H, $H_{1''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 164.7 ($C_{1'}$), 149.3 ($C_{3'}$) 140.4 ($C_{5'}$) 124.2 ($C_{4'}$) 121.7($C_{6'}$) 95.8 (C_6), 66.2 (C_{10}) 58.8 (C_4 + C_2) 54.1 (C_8), 40.5 (C_{11}) 36.8 (C_7) 25 (C_3) 18.4 ($C_{1''}$)



(±)-8-propyl-10-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11g

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10g,** en présence de pyridine 2-carboxaldéhyde.

Rendement (aspect) 52% = (huile jaune)

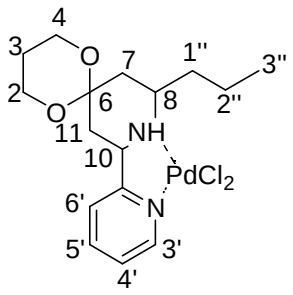
Rf 0.25 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 276, 261, **233**, 217, 190, 175, 133, 119, 106, 101, 92, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3417, 2958, 2870, 1592, 1571, 1471, 1434, 1319, 1253, 1141, 1093, 1012, 754.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.49 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.73 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.43 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.24 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.85 (m, 5H, H_4 +H_2 + H_{10ax}), 2.73 (m, 1H, H_{8ax}), 2.52 (m, 1H, H_{11eq}), 2.18 (d, J = 16Hz 1H, H_{7eq}), 2.05 (se, 1H, NH), 1.60 (m, 2H, H_3), 1.35 (m, 4H, $H_{2''}$ + $H_{1''}$), 1.20(dd, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{11ax}) 0.98 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}), 0.87 (t, J = 8Hz 3H, $H_{3''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 162.8 ($C_{1'}$), 148.5 ($C_{3'}$) 136.6 ($C_{5'}$) 122.0 ($C_{4'}$) 120.7 ($C_{6'}$) 97.1 (C_6), 58.4 (C_4 + C_2) 58.2 (C_{10}) 51.7 (C_8), 40.1 (C_{11}) 38.8 (C_7) 38.3 ($C_{1''}$) 25.2 (C_3) 18.5 ($C_{2''}$) 14.1($C_{3''}$)



Dichloro-(8-propyl-10-(pyridin-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)palladium (II) 11g

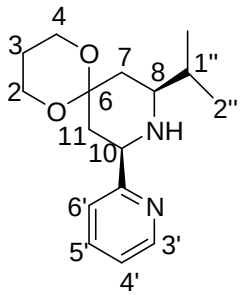
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **11g**.

Rendement (aspect) 90% = (solide jaune)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3478, 3156, 2926, 2870, 1613, 1478, 1457, 1373, 1332, 1293, 1251, 1187, 1137, 1105, 1082, 1026, 966, 787.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.79 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.11 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.81 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.56 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.62 (se, 1H, NH), 3.92 (m, 5H, H_{10ax} + H_4 + H_2), 2.80 (m, 2H, H_{11}) 2.22 (m, 2H, H_7) 2.44 (m, 1H, H_{8ax}) 1.96 (m, 1H, $H_{1''a}$), 1.66 (m, 3H, $H_{1''b}$ + H_3) 1.29 (m, 2H, $H_{2''}$), 0.85 (t, J = 8Hz 3H, $H_{3''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 162.7 ($C_{1'}$), 149.3 ($C_{3'}$) 140.3 ($C_{5'}$) 124.2 ($C_{4'}$) 121.6 ($C_{6'}$) 95.6 (C_6), 65.5 (C_{10}) 58.7 (C_4 + C_2) 58.5 (C_8), 41.0 (C_{11}) 35.1 (C_7) 33.9 ($C_{1''}$) 25 ($C_{3'}$) 19 ($C_{2''}$) 13.8 ($C_{3''}$)



(±)-8-isopropyl-10-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11h

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10h,** en présence de pyridine 2-carboxaldéhyde.

Rendement (aspect) 65% = (huile jaune)

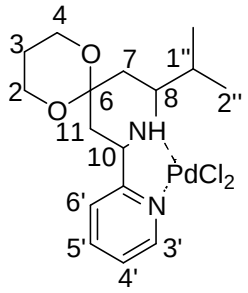
Rf 0.25 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 276, 261, **233**, 190, 175, 154, 133, 119, 106, 101, 92, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3369, 2960, 2870, 1591, 1570, 1471, 1434, 1379, 1254, 1142, 1107, 1022, 755.

RMN ^1H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.49 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.73 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.45 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.23 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.83 (m, 5H, H_2 + H_4 + H_{10ax}), 2.54 (m, 2H, H_{8ax}+ H_{11eq}), 2.14 (d, J = 16Hz 1H, H_{7eq}), 1.98 (se, 1H, NH), 1.63 (m, 3H, $H_{1''}$ + H_3), 1.19 (dd, J = 12Hz 1H, H_{11ax}) 1.02 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}), 0.90 (d, J = 8Hz 6H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 162.9 ($C_{1'}$), 148.5 ($C_{3'}$) 136.6 ($C_{5'}$) 122.0 ($C_{4'}$) 120.7 ($C_{6'}$) 97.3 (C_6), 58.4 (C_4 + C_2) 57.8 (C_{10}) 57.3 (C_8), 40.1 (C_{11}) 38.8 (C_7) 32.1 ($C_{1''}$) 25.2 (C_3) 19 ($C_{2''}$) 18.4 ($C_{2''}$)



Dichloro-(8-isopropyl-10-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)palladium (II) Pd(11h)

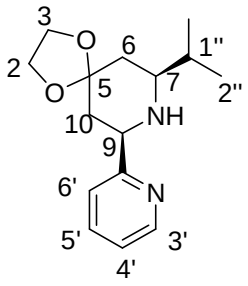
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **11h**.

Rendement (aspect) 90% = (solide jaune)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3446, 2965, 2872, 1611, 1478, 1452, 1380, 1341, 1299, 1259, 1166, 1135, 1108, 1088, 1032, 1013, 790, 769.

RMN ^1H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.77 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.05 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.75 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.50 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.17 (se, 1H, NH), 3.90 (m, 5H, H_4 + H_{10ax} + H_2), 2.76 (m, 2H, H_{11}) 2.70 (m, 1H, $H_{1''}$) 2.33 (d, J = 8Hz 1H, H_{7eq}), 2.20 (dd, J = 8Hz 1H, H_{7ax}), 2.02 (dd, J = 8Hz 1H, H_{8ax}), 1.68 (m, 2H, H_3) 0.99 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.78 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 163.2 ($C_{1'}$), 149.1 ($C_{3'}$) 140.0 ($C_{5'}$) 123.8 ($C_{4'}$) 121.4 ($C_{6'}$) 95.5 (C_6), 67.0 (C_{10}) 65.1 (C_8) 58.8 (C_4 + C_2), 40.8 (C_{11}) 34.2 (C_7) 27.9 ($C_{1''}$) 25.0 (C_3) 20.2 ($C_{2''}$) 19.7 ($C_{2''}$)



(±)-7-isopropyl-9-pyridin-2'-yl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane 18

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé.

Rendement (aspect) 53% = (huile jaune)

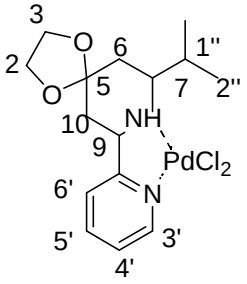
Rf 0.25 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 262, 247, **219**, 176, 140, 133, 119, 106, 92, 87, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3358, 2947, 2871, 1573, 1476, 1423, 1377, 1199, 1054, 1022, 1002, 768.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.51 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.76 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.46 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.26 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.93 (m, 5H, $H_3 + H_2 + H_{9ax}$), 2.67 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}) 2.45. (d, J = 12Hz 1H, H_{10eq}), 2.38 (d, J = 16Hz 1H, H_{6eq}), 2.13 (dd, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{10ax}) 1.88 (m, 2H, NH + $H_{1''}$), 1.63 (dd, J = 12Hz 1H, H_{6ax}), 0.92 (m, 6H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 162.8 ($C_{1'}$), 148.5 ($C_{3'}$) 136.6 ($C_{5'}$) 122.0 ($C_{4'}$) 120.7 ($C_{6'}$) 107.5 (C_5), 64.5 ($C_3 + C_2$) 58.3 (C_9) 56.8 ($C_{1''}$), 40.9 (C_{10}) 38.9 (C_7) 31.8 (C_6) 18.9 ($C_{2''}$) 18.1 ($C_{2''}$)



dichloro(7-isopropyl-9-pyridin-2'-yl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane)palladium (II) Pd(18)

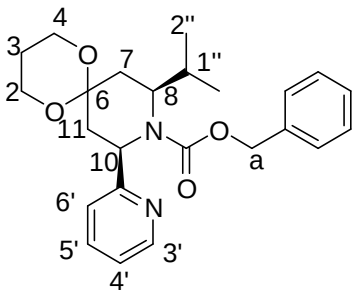
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **18**.

Rendement (aspect) 81% = (solide jaune)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3448, 3177, 2965, 2877, 1611, 1477, 1425, 1376, 1339, 1287, 1193, 1139, 1106, 1056, 1007, 951, 785.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.80 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.02 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.68 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.49 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.19 (se, 1H, NH), 3.98 (m, 5H, H_{9ax} + H_3 + H_2), 2.97 (m, 1H, H_{10eq}) 2.72. (m, 1H, $H_{1''}$), 2.43 (d, J = 16Hz 1H, H_{6eq}), 2.22 (m 1H, H_{10ax}), 2.12 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}), 1.81 (d, J = 12Hz 1H, H_{6eq}), 1.00 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.76 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2'''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 163.0 ($C_{1'}$), 149.2 ($C_{3'}$) 139.9 ($C_{5'}$) 123.8 ($C_{4'}$) 121.2 ($C_{6'}$) 105.8 (C_5), 68.1 (C_9) 66.6 (C_7) 64.3 (C_3 + C_2), 42.8 (C_{10}) 36.1 (C_6) 28.0 ($C_{1''}$) 20.0 ($C_{2''}$) 19.8 ($C_{2''}$)



(±)-8-isopropyl-10-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecan-9-benzyloxycarbonyl12

La procédure générale de protection des amines par un carbamate de benzyle est appliquée au composé **11h**.

Rendement (aspect) 86% = (huile/solide jaune)

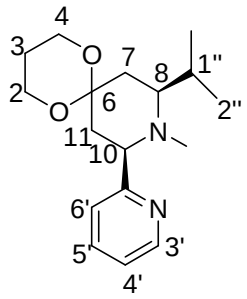
Rf 0.45 (acétate d'éthyle).

MS 410, 395, 367, 276, 190, 132, 101, **91**, 79, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 2961, 2869, 1693, 1590, 1407, 1315, 1144, 1112, 1060.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.50 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.56 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.32 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.25 (m, 5H, H_{ph}), 7.11 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 5.21 (dd J = 8Hz 1H, H_{10ax}) 5.01 (système AB, 2H, H_a, $\Delta\nu$= 24Hz, δ_{a1} = 5.04 (d, J = 12Hz, 1H) δ_{a2} = 4.98 (d, J = 12Hz, 1H)), 3.9 (m, 5H, H_{8ax}+ H_4 + H_2), 2.53 (m, 2H, H_{11}), 1.98 (m, 2H, H_7), 1.76 (m, 2H, H_3) 1.59 (m 1H, $H_{1''}$), 0.91 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.81 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 158.3 ($C_{1'}$), 155.3 (C=O) 146.1 ($C_{3'}$) 135.4 (C_{ipso}) 134.8 ($C_{5'}$) 128.3-127.9 (C_{ph}) 126 ($C_{4'}$) 123.8 ($C_{6'}$) 98.3 (C_6), 68.4 (C_a) 57.2 (C_4 + C_2) 56.3 (C_{10}), 56.1 (C_8), 33.4 (C_{11}) 31.8 (C_7) 33.9 ($C_{1''}$) 27.4 (C_3) 20.2 ($C_{2''}$) 19.3($C_{2''}$)

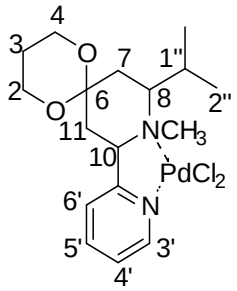


(±)-8-isopropyl-10-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane-9-méthyl 17

Une solution de pipéridine protégée **12** (1 équiv.) dans le THF (5mL/ mmol de pipéridine) est ajoutée à une suspension de $LiAlH_4$ (1 équiv.) dans le THF (5mL/ mmol de pipéridine). On laisse la solution sous agitation 6h et après avoir vérifié la fin de la réaction par CCM, on filtre la suspension sur célite et on lave à l'éther.

Après avoir évaporé le solvant sous pression réduite on obtient le produit **17** purifiable par chromatographie sur colonne.

Rendement (aspect)	92% = (huile jaune)
Rf	0.30 (acétate d'éthyle).
MS	290, 275, 260, 247, 190, 168, 147, 132, 110, 106, 101, 78, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	2962, 2868, 1589, 1568, 1469, 1434, 1378, 1341, 1187, 1149, 1111, 1072, 1007, 749.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	8.45 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.76 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.42 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.23 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.79 (m, 4H, H_2 + H_4), 3.33 (m, 1H, H_{10ax}), 2.36 (dd, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{11eq}), 2.19 (m, 1H, H_{8ax}), 2.11 (m 1H, $H_{1''}$), 2.01 (dd, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{7eq}), 1.85 (s, 3H, NCH_3) 1.63 (m 1H, H_3), 1.53 (m 1H, H_3), 1.35 (dd, J = 12Hz 1H, H_{11ax}), 1.24 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}), 0.89 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.85 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	164.1 ($C_{1'}$), 148.5 ($C_{3'}$) 136.8 ($C_{5'}$) 122.1 ($C_{4'}$) 121.2 ($C_{6'}$) 95.7 (C_6), 67.3 (C_{10}) 63.4 (C_8), 58.3 (C_4 + C_2) 38.8 (C_{11}) 38.3 (CH_3) 31.7 (C_7) 26.9 ($C_{1''}$) 25.1 (C_3) 14.5 ($C_{2''}$) 19.7($C_{2''}$)



Dichloro-(8-isopropyl-10-pyridin-2'-yl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane-9-méthyl)palladium (II) Pd(17)

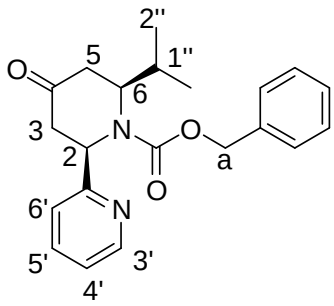
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **17**.

Rendement (aspect) 84% = (huile jaune)

IR (KBr) (cm^{-1}) 2965, 2873, 1610, 1478, 1452, 1380, 1299, 1100, 1088, 1032, 1015, 790.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.86 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.11 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.74 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.54 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.96 (m, 5H, H_{10ax}+ H_2 + H_4), 2.96 (dd, J = 12Hz 1H, H_{11ax}), 2.81 (dd, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{10eq}), 2.69 (s, 3H, NCH_3) 2.57 (m, 1H, $H_{1''}$) 2.15 (m 3H, H_{8ax} + H_7), 1.73 (m, 1H, H_3) 1.59 (m, 1H, H_3) 1.08 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.98 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)

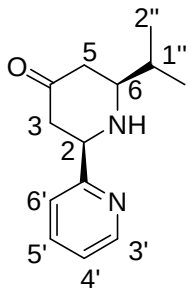
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 162.7 ($C_{1'}$), 149.6 ($C_{3'}$) 140.5 ($C_{5'}$) 124.2 ($C_{4'}$) 122.6 ($C_{6'}$) 94.9 (C_6), 75.1 (C_{10}) 72.6 (C_8), 59 (C_4 + C_2) 48.3 (CH_3) 40.1 (C_{11}) 35.6 (C_7) 28.0 ($C_{1''}$) 25.1 (C_3) 24.9 ($C_{2''}$) 20.6($C_{2''}$)



(±)-6-isopropyl-2-(pyridyn-2'-yl)-4-pipéridone-1-benzyloxycarbonyl 13

A une solution de pipéridone protégée **12** (1 équiv.) dans le dichlorométhane (20mL/ mmol) est ajouté de l'acide trifluoroacétique en solution aqueuse (40%) (10 équiv.). On laisse la solution sous agitation jusqu'à complète disparition de l'acétal puis le milieu est traité avec une solution de $NaHCO_3$ saturée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **13** est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

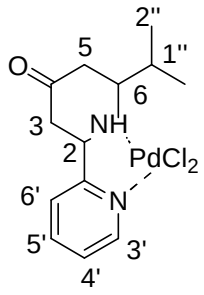
Rendement (aspect)	85% = (huile jaune)
Rf	0.5 (acétate d'éthyle).
MS	352, 337, 309, 265, 186, 132, 106, **91**, 79, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	2966, 2869, 1694, 1408, 1335, 1291, 1199, 1045, 798, 735.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)	8.58 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.88 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.52 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.37 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.2 (m, 5H, H_{ph}), 5.67 (t, J = 8Hz 1H, H_{2ax}) 5.03 (d, J = 12Hz,2H, H_a) 4.23 (m, 1H, H_{6ax}), 2.75 (m, 4H, H_3 + H_5), 1.47 (m 1H, $H_{1''}$), 1.01 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.76 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	208.7 (C_4) 156.6 ($C_{1'}$), 155.3 (C=O) 144.5 ($C_{3'}$) 141.4 ($C_{5'}$) 135.4 (C_{ipso}) 128.4 (C_{ph}) 124.1 ($C_{4'}$) 122.5 ($C_{6'}$) 68.3 (C_a), 58.5 (C_6) 55.3 (C_2) 42.9 (C_3) 41.7 (C_5) 33.5 ($C_{1''}$) 20.4 ($C_{2''}$) 19.4($C_{2''}$)



(±)-6-isopropyl-2-(pyridyn-2'-yl)-4-pipéridone 14

La procédure générale de déprotection des amines protégées par un carbamate de benzyle est appliquée au composé **13**.

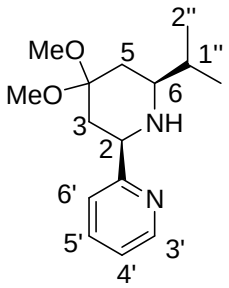
Rendement (aspect)	95% = (huile jaune)
Rf	0.15 (acétate d'éthyle).
MS	218, 203, **175**, 132, 119, 106, 96, 80, 78, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3418, 2964, 2853, 1717, 1596, 1443, 1352, 1284, 1129, 1102, 1056, 987, 765.
RMN ^{1}H ($DMSO-D_6$) δ (ppm)	8.53 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.61 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.22 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.13 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.99 (dd, J = 8Hz J = 7Hz 1H, H_{2ax}) 2.75 (ddd, J = 12Hz J = 6Hz J = 2Hz 1H, H_6) 2.53 (m, 2H, H_3), 2.44 (dd, J = 12Hz J = 2Hz, 1H, H_{5eq}), 2.38 (dd, J = 12Hz J = 2Hz, 1H, H_{5ax}), 2.23 (se, 1H, NH) 1.21 (m, 1H, $H_{1''}$) 0.96 (d, J = 12Hz 6H, $H_{2''}$)
RMN ^{13}C ($DMSO-D_6$) δ (ppm)	209.8 (C_4) 160.5 ($C_{1'}$), 149.6 ($C_{3'}$) 137.0 ($C_{5'}$) 122.7 ($C_{4'}$) 121.2 ($C_{6'}$) 62.3 (C_6) 61.6 (C_2) 48.6 (C_3) 45.5 (C_5) 33.2 ($C_{1''}$) 19.2 ($C_{2''}$) 18.3 ($C_{2''}$)



dichloro(6-isopropyl-2-(pyridyn-2'-yl)-4-pipéridone)palladum (II) Pd(14)

La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **14**.

Rendement (aspect)	95% = (solide jaune)
IR (KBr) (cm^{-1})	3483, 3172, 2960, 2827, 1720, 1613, 1479, 1449, 1426, 1375, 1290, 1184, 1135, 1112, 1054, 1000, 777.
RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm)	8.76 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.09 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.79 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.54 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.21 (se, 1H, NH), 3.90 (d, J = 12Hz 1H, H_{2ax}), 2.76 (m, 2H, H_6 + H_{3ax}) 2.50 (m, 1H, H_{3eq}) 2.17 (m, 2H, H_5), 1.98 (m 1H, $H_{1''}$), 1.01 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.78 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)
RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm)	203.4 (C_4) 163.2 ($C_{1'}$), 149.4 ($C_{3'}$) 140.4 ($C_{5'}$) 124.3 ($C_{4'}$) 122.0 ($C_{6'}$) 67.6 (C_2) 65.4 (C_6) 42.5 (C_3) 33.0 (C_5) 27.9 ($C_{1''}$) 20.1 ($C_{2''}$) 19.7 ($C_{2''}$)

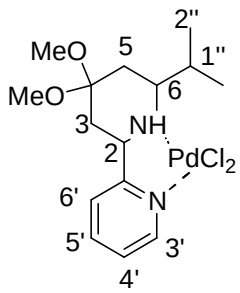


(±)-6-isopropyl-2-(pyridyn-2'-yl)-4,4-diméthoxy-pipéridine 19

A une solution de pipéridone **14** (1 équiv.) dans le méthanol anhydre (2mL/ mmol) on ajoute du triméthylorthoformate (2.5 équiv.) et une quantité catalytique d'APTS (0.1 équiv.). On laisse agiter la réaction à température ambiante jusqu'à disparition complète de la cétone. On évapore le solvant et on reprend avec du dichlorométhane avant de neutraliser par une solution saturée en $NaHCO_3$. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases

organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **19** est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement (aspect)	76% = (huile jaune)
Rf	0.10 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	233, 228, 213, **189**, 154, 132, 110, 80, 78, 43
IR (NaCl) (cm^{-1})	3412, 2954, 2823, 1463, 1417, 1276, 1183, 1126, 1103, 1053, 996, 753.
RMN ^1H (DMSO-D_6) δ (ppm)	8.52 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.60 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.31 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.13 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.93 (dd, J = 12Hz J = 4Hz 1H, H_{2ax}) 3.19 (s, 3H, OMe) 3.17 (s, 3H, OMe), 2.75 (ddd, J = 12Hz J = 6Hz J = 2Hz 1H, H_6) 2.25 (se, 1H, NH) 2.22 (dd, J = 12Hz J = 2Hz, 1H, H_{3eq}) 2.05 (dd, J = 12Hz J = 2Hz, 1H, H_{5eq}), 1.68 (m, 1H, $H_{1''}$) 1.47 (dd, J = 12Hz 1H, H_{3ax}), 1.17 (dd, J = 12Hz 1H, H_{5ax}), 0.94 (d, J = 12Hz 3H, $H_{2''}$) 0.92 (d, J = 12Hz 3H, $H_{2''}$)
RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm)	161.5 ($C_{1'}$), 149.0 ($C_{3'}$) 137.3 ($C_{5'}$) 122.4 ($C_{4'}$) 121.1 ($C_{6'}$) 97.3 (C_4) 58.6 (C_2) 57.4 (C_6) 40.0 (C_3) 38.2 (C_5) 32.1 ($C_{1''}$) 19.1 ($C_{2''}$) 18.6 ($C_{2''}$)



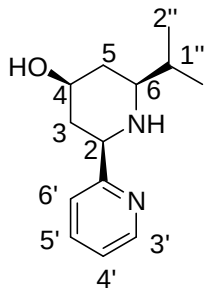
dichloro(6-isopropyl-2-(pyridyn-2'-yl)-4,4-diméthoxy-pipéridine) palladium (II) Pd(19)

La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **19**.

Rendement (aspect)	91% = (solide jaune)
IR (KBr) (cm^{-1})	3446, 3183, 2957, 2931, 2827, 1611, 1479, 1450, 1425, 1375, 1287, 1197, 1136, 1114, 1068, 1000, 781.
RMN ^1H (DMSO-D_6) δ (ppm)	8.77 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.08 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.78 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.53 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.21 (se, 1H, NH), 3.87 (d, J = 12Hz 1H, H_{2ax}), 3.20 (s, 3H, OMe) 3.15 (s, 3H, OMe), 2.71 (m, 2H, H_6 + H_{3ax}) 2.50 (m, 1H, H_{3eq}) 2.21 (m, 2H, H_{5ax} + H_{5eq}), 1.97 (dd J =

12Hz 1H, $H_{1''}$), 1.01 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.76 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 163.2 ($C_{1'}$), 149.1 ($C_{3'}$) 140.2 ($C_{5'}$) 124.0 ($C_{4'}$) 121.5 ($C_{6'}$) 98.1 (C_4) 67.5 (C_2) 65.4 (C_6) 47.5 (OMe) 47.0 (OMe) 41.2 (C_3) 33.0 (C_5) 27.9 ($C_{1''}$) 20.1 ($C_{2''}$) 19.7 ($C_{2''}$)



(±)-6-isopropyl-2-(pyridyn-2'-yl)-4-hydroxy-pipéridine 68

A une solution de pipéridone **14** (1 équiv.) dans le méthanol (5mL/ mmol), on ajoute à 0℃ par portions du borohydrure de sodium (1.1 équiv.). On maintient l'agitation jusqu'à disparition complète de la cétone et on évapore le solvant. On reprend avec du dichlorométhane avant de laver la solution avec de l'eau. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées.

Rendement (aspect) 73% = (huile jaune)

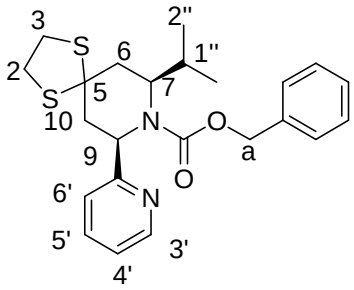
Rf < 0.1 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 220, 177, 159, 133, 117, 106, 92, **80**, 78, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3307, 2958, 2871, 1593, 1471, 1434, 1384, 1148, 1108, 1048, 989, 775.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.46 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.72 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.41 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.21 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 4.11 (m, 1H, OH) 3.96 (td, J = 12Hz J = 2Hz 1H, H_{4ax}) 3.85 (se, 1H, NH) 3.63 (dd, J = 12Hz J = 2Hz 1H, H_{2ax}) 2.37 (ddd, J = 12Hz J = 2Hz 1H, H_{6ax}), 2.02 (m, 1H, H_{3eq}), 1.81 (m, 1H, H_{5eq}), 1.79 (m, 1H, $H_{1''}$) 1.03 (m, 1H, H_{3ax}), 0.87 (m 7H, H_{5ax} + $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 163.1 ($C_{1'}$), 148.6 ($C_{3'}$) 136.6 ($C_{5'}$) 121.7 ($C_{4'}$) 120.5 ($C_{6'}$) 63.5 (C_4) 59.9 (C_6) 59.7 (C_2) 42.6 (C_3) 38.0 (C_5) 32.5 ($C_{1''}$) 19.1 ($C_{2''}$) 18.4 ($C_{2''}$)

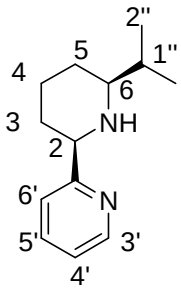


(±)-7-isopropyl-9-pyridin-2'-yl-1,4-dithia-8-aza-spiro[4.5]decane-8-benzyloxycarbonyl15

A une solution de pipéridine **12** (1 équiv.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL/ mmol) sont ajoutés successivement goutte à goutte de l'éthanedithiol (5 équiv.) puis du BF_3-OEt_2 (5 équiv.). Le milieu réactionnel est agité pendant 24h puis après avoir observé la disparition du produit de départ, le milieu est dilué avec du dichlorométhane et neutralisé avec une solution aqueuse de soude (1N).

Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **15** est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement (aspect)	67% = (huile beige)
Rf	0.50 (acétate d'éthyle/ cyclohexane 1 : 1)).
MS	428, 385, 341, 293, 262, 208, 144, 130, 119, 106, 91.
IR (NaCl) (cm^{-1})	2924, 1686, 1588, 1569, 1496, 1433, 1409, 1294, 1145, 1099, 1042, 979, 750.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	8.47 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.53 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.39 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.26 (m, 5H, H_{ph}), 7.09 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{4'}$), 5.55 (dd, J = 8Hz 1H, H_{9ax}) 5.14 (système AB, 2H, H_a, $\Delta\nu$= 24Hz, δ_{a1} = 5.04 (d, J = 12Hz, 1H) δ_{a2} = 4.98 (d, J = 12Hz, 1H)), 4.05 (m, 1H, H_{7ax}) 3.27 (m, 4H, H_3 + H_2), 3.11 (dd, J = 16Hz J = 8Hz, 1H, H_{10eq}) 2.50 (m, 2H, H_{10ax} +H_{6eq}), 2.33 (m, 1H, H_{6ax}), 1.58 (m 1H, $H_{1''}$), 0.79 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.66 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	160.8 ($C_{1'}$), 157.4 (C=O) 148.3 ($C_{3'}$) 136.6 (C_{ipso}) 136.2 ($C_{5'}$) 128.3-127.8 (C_{ph}) 123.3 ($C_{4'}$) 122.1 ($C_{6'}$) 67.5 (C_a) 63.2 (C_5), 58.4 (C_7), 56.6 (C_9), 42.4 (C_6) 39.3 (C_{10}) 38.6 (C_3 + C_2) 34.1 ($C_{1''}$) 19.9 ($C_{2''}$) 19.5 ($C_{2''}$)

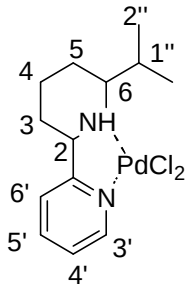


(±)-6-isopropyl-2-(pyridyn-2'-yl)pipéridine 16

A une solution de dithioacétal **15** (1 équiv.) dans de l'éthanol absolu (10mL/ mmol), est ajouté un excès de nickel de Raney W2 en suspension dans l'éthanol. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à complète disparition de l'acétal.

Après refroidissement, la solution est filtrée sur célite et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et traité par une solution de soude 1N (20mL/ mmol). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **16** est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement (aspect)	84% = (huile incolore)
Rf	0.25 (acétate d'éthyle + 0.5% troéthylamine).
MS	204, 189, 161, 78, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	2945, 2857, 1570, 1453, 1378, 1256, 998, 736.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	8.52 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.76 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.48 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.27 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 4.38 (dd, J = 12Hz 1H, H_{2ax}), 3.2 (m, 1H, H_{6ax}), 2.44 (m, 1H, H_{3eq}) 1.91 (m, 5H, NH + H_{4eq} + H_5 + H_{3ax}), 1.61 (m, 2H, H_{4ax} + $H_{1''}$), 1.07 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 1.01 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	155.6 ($C_{1'}$), 149.2 ($C_{3'}$) 137.9 ($C_{5'}$) 124.0 ($C_{4'}$) 122.6 ($C_{6'}$) 62.2 (C_2) 60.3 (C_6), 30.3 (C_3), 30.1 (C_5) 23.3 ($C_{1''}$) 22.5 (C_4) 19.4 ($C_{2''}$) 16.7 ($C_{2''}$)



dichloro(6-isopropyl-2-(pyridyn-2'-yl)pipéridine) palladium (II) Pd(16)

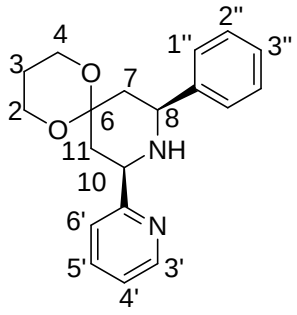
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **16**.

Rendement (aspect) 90% = (solide jaune)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3500, 3173, 2959, 1613, 1480, 1455, 1424, 1284, 1058, 1025, 776.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.85 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.74 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.44 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.13 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 5.40 (se, 1H, NH) 3.60 (dd, J = 8Hz 1H, H_{2ax}), 2.80 (m, 2H, H_{6ax} + H_{3eq}), 1.72 (m, 5H, H_5 + H_{3ax} + $H_{1''}$) 1.32 (m 2H, H_4), 0.84 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.60 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 164.1 ($C_{1'}$), 149.9 ($C_{3'}$) 139.4 ($C_{5'}$) 123.5 ($C_{4'}$) 120.4 ($C_{6'}$) 71.1 (C_2) 70.6 (C_6), 34.8 (C_3) 28.8 ($C_{1''}$) 26.0 (C_5) 24.5 (C_4) 20.2 ($C_{2''}$) 19.3 ($C_{2''}$)



(±)-8-phényl-10-(pyridin-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11a

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10a,** en présence de pyridine 2-carboxaldéhyde.

.

Rendement (aspect) 65% = (huile jaune)

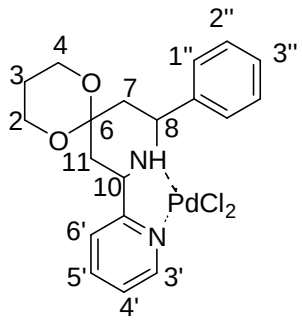
Rf 0.35 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 310, 251, **204**, 191, 180, 148, 132, 119, **106**, 101, 92, 78, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3289, 2963, 2861, 1954, 1591, 1571, 1471, 1434, 1381, 1238, 1147, 1107, 1024, 986, 777, 751.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.50 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.75 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.55 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.45 (d, J = 8Hz, 2H, $H_{1''}$), 7.32 (t, J = 8Hz, 2H, $H_{2''}$) 7.23 (m, 2H, $H_{4'}$ + $H_{3''}$), 4.12 (dd, J = 12Hz J=4Hz 1H, H_{10ax}) 3.95 (m, 4H, H_4 + H_2) 4.12 (dd, J = 12Hz J=4Hz, 1H, H_{8ax}) 2.61 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}), 2.35 (d, J = 12Hz 1H, H_{11eq}), 1.64 (m, 2H, H_3), 1.37 (m, 2H, H_{11ax} + H_{7ax})

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 162.2 ($C_{1'}$), 148.5 ($C_{3'}$) 144.5 (C_{ipso}), 136.8 ($C_{5'}$) 128.1 ($C_{2''}$) 126.8 ($C_{1''}$) 126.7 ($C_{3''}$) 122.0 ($C_{4'}$) 120.5 ($C_{6'}$) 96.8 (C_6), 58.4 (C_4 + C_2) 58.3 (C_{10}) 56.5 (C_8), 41.5 (C_{11}) 39.9 (C_7) 25.3 (C_3)



Dichloro-(8-phényl-10-(pyridin-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)palladium (II) Pd(11a)

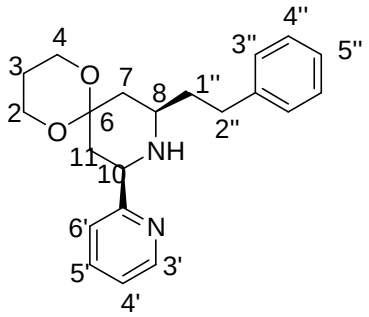
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **11a**.

Rendement (aspect) 81% = (solide jaune)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3448, 3118, 2970, 2874, 1610, 1477, 1447, 1381, 1290, 1128, 1104, 1056, 1032, 862, 770, 750, 696.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.68 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.08 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.82 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.51 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.36 (d, J = 8Hz, 2H, $H_{1''}$), 7.20 (m, 3H, $H_{2''}$ +$H_{3''}$),6.32 (se, 1H, NH), 4.97 (dd, J = 8Hz, 1H, H_8) 3.93 (m, 5H, H_{10ax} + H_2 + H_4), 3.08 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}) 2.87 (m, 1H, H_{11eq}) 1.63 (m 3H, H_3 + H_{7ax}), 1.32 (d, J = 12Hz 1H, H_{11ax}).

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 162.7 ($C_{1'}$), 149.1 ($C_{3'}$) 142.2 (C_{ipso}), 140.2 ($C_{5'}$) 127.4-127.0 ($C_{1''}$ + $C_{2''}$) 126.0 ($C_{3''}$) 123.6 ($C_{4'}$) 120.9 ($C_{6'}$) 95.8 (C_6), 66.8 (C_{10}) 63.7 (C_8) 59.0 (C_4 + C_2), 43.6 (C_7) 40.1 (C_{11}) 25.3 (C_3)

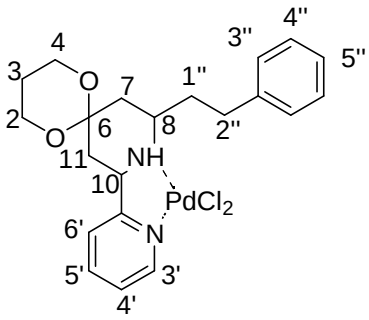


(±)-8-éthylphényl-10-(pyridin-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11b

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10b,** en présence de pyridine 2-carboxaldéhyde.

.

Rendement (aspect)	61% = (huile jaune)
Rf	0.30 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	338, 233, **190**, 147, 133, 106, 101, 91, 79, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3299, 2957, 2863, 1943, 1868, 1591, 1570, 1472, 1434, 1379, 1318, 1253, 1145, 1107, 1053, 994, 750.
RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm)	8.48 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.72 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.44 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.20 (m, 6H, $H_{3''}$+ $H_{4''}$ + $H_{5''}$ + $H_{4'}$), 3.81 (m, 5H, H_4 + H_2 + H_{10ax}), 2.73 (m, 1H, H_{8ax}) 2.64 (t, J = 8Hz 2H, $H_{2''}$), 2.50 (d, J = 12Hz 1H, H_{11eq}), 2.24 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}), 2.05 (m, 1H, NH) 1.59 (m, 4H, H_3+ $H_{1''}$), 1.23 (dd, J = 12Hz 1H, H_{11ax}), 1.03 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax})
RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm)	162.7 ($C_{1'}$), 148.6 ($C_{3'}$) 142.3 (C_{ipso}), 136.4 ($C_{5'}$) 128.5 ($C_{3''}$ + $C_{4''}$) 125.5 ($C_{5''}$) 122 ($C_{4'}$) 120.8 ($C_{6'}$) 97.1 (C_6), 58.2 (C_4 + C_2) 57.9 (C_{10}) 51.7 (C_8), 40.1 (C_{11}) 38.8 (C_7) 37.8 ($C_{1''}$) 31.5 ($C_{2''}$) 25.2 (C_3)



Dichloro-(8-éthylphényl-10-(pyridin-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)palladium (II) Pd(11b)

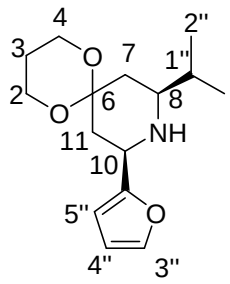
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **11b**.

Rendement (aspect) 81% = (solide jaune)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3448, 3118, 2970, 2874, 1610, 1477, 1447, 1381, 1290, 1128, 1104, 1056, 1032, 862, 770, 750, 696.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.83 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.03 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.75 (d, J = 8Hz 1H, $H_{6'}$), 7.49 (t, J = 4Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.23 (m, 5H, $H_{3''}$ + $H_{4''}$+ $H_{5''}$), 6.67 (se, 1H, NH), 3.90 (m, 5H, H_{10ax} + H_4 + H_2), 3.04 (m 1H, H_{11eq}), 2.84 (d, J = 12Hz 1H, H_{11ax}) 2.60 (m, 3H, $H_{2''}$ + H_{8ax}) 2.31 (m, 3H, $H_{1''}$+ H_{7eq}) 2.17 (m, 1H, H_{7ax}) 1.67 (m, 2H, H_3)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 162.7 ($C_{1'}$), 149.3 ($C_{3'}$) 141.3 (C_{ipso}), 140.0 ($C_{5'}$) 128.0 ($C_{3''}$ + $C_{4''}$) 125.5 ($C_{5''}$) 123.9 ($C_{4'}$) 121.4 ($C_{6'}$) 95.6 (C_6), 66.5 (C_{10}) 58.9 (C_2 + C_4), 58.3 (C_8) 41.5 (C_{11}) 34.3 (C_7) 34.3 ($C_{1''}$) 31.9 ($C_{2''}$) 25 (C_3)



(±)-8-isopropyl-10-(furan-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11i

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10h,** en présence de furane 2-carboxaldéhyde.

.

Rendement (aspect) 73% = (huile jaune)

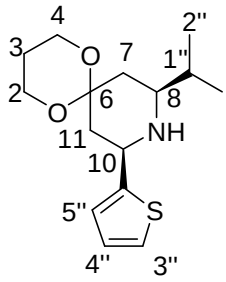
Rf 0.15 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).

MS 265, 222, 206, 179, **122**, 101, 68, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3389, 2961, 2870, 1631, 1590, 1466, 1369, 1257, 1143, 1107, 1011, 750.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 7.54 (d, J = 2Hz, 1H, $H_{3''}$), 6.37 (dd, J = 3.2Hz, J = 2Hz 1H, $H_{4''}$), 7.25 (d, J = 3.2Hz 1H, $H_{5''}$), 3.85 (m, 5H, H_2 + H_4 + H_{10ax}), 2.50 (m, 1H, H_{8ax}) 2.48 (d, J = 12Hz 1H, H_{11eq}), 2.15 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}) 1.61 (m, 3H, H_3 + $H_{1''}$), 1.53 (se, 1H, NH), 1.36 (dd, J = 12Hz 1H, H_{11ax}), 1.01 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}) 0.87 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{2''}$), 0.84 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 156.8 ($C_{1'}$), 141.4 ($C_{3'}$) 110.1 ($C_{5'}$), 136.4 ($C_{4'}$) 96.8 (C_6), 58.3 (C_4 + C_2) 57.5 (C_8) 50.5 (C_{10}), 38.8 (C_{11}) 37.3 (C_7) 31.7 ($C_{1''}$) 25.1 (C_3) 18.9 ($C_{2''}$) 18.1 ($C_{2''}$)

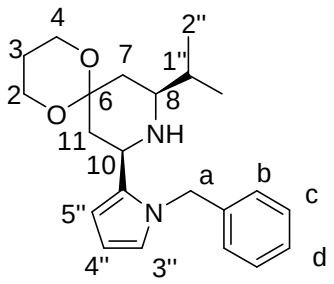


(±)-8-isopropyl-10-(thiophèn-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11j

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10h,** en présence de thiophene-2-carboxaldéhyde.

.

Rendement (aspect)	70% = (huile jaune)
Rf	0.15 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	281, 266, 252, 238, 195, 180, **138**, 110, 101, 84, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3305, 2960, 2868, 1715, 1595, 1467, 1439, 1378, 1298, 1257, 1142, 1104, 1017, 975, 859, 756.
RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm)	7.35 (dd, J = 4.8Hz, J = 1.5Hz 1H, $H_{3'}$), 7.00 (dd, J = 3.2Hz, J = 2Hz 1H, $H_{5'}$), 6.96 (dd, J = 4.8Hz J = 3.2Hz 1H, $H_{4'}$), 3.99 (dd, J = 12Hz J = 2Hz 1H, H_{10ax}), 3.85 (m, 4H, H_4 + H_2), 2.56 (m, 1H, H_{8ax}) 2.47 (d, J = 12Hz 1H, H_{11eq}), 2.16 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}) 2.05 (se, 1H, NH), 1.61 (m, 3H, H_3+ $H_{1''}$), 1.28 (dd, J = 12Hz 1H, H_{11ax}), 1.02 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}) 0.90 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{2''}$), 0.87 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{2'''}$)
RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm)	149.1 ($C_{1'}$), 126.3 ($C_{4'}$) 123.8 ($C_{3'}$), 122.8 ($C_{5'}$) 96.9 (C_6), 58.3 (C_4 + C_2) 57.5 (C_8) 50.0 (C_{10}), 41.9 (C_{11}) 38.8 (C_7) 31.8 ($C_{1''}$) 25.2 (C_3) 19.0 ($C_{2''}$) 18.1 ($C_{2''}$)

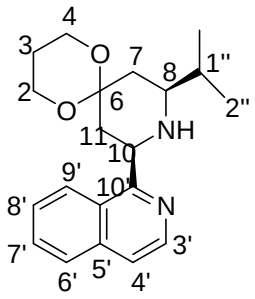


(±)-8-isopropyl-10-(2'-benzylpyrrol-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11k

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10h,** en présence de *N*-benzylpyrrole 2-carboxaldéhyde.

.

Rendement (aspect)	35% = (huile jaune)
Rf	0.20 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	354, 311, 295, 268, **211**, 195, 183, 168, 156, 128,101, 91, 65, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3319, 2965, 2870, 1722, 1644, 1494, 1454, 1274, 1122, 1072, 749.
RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm)	7.29 (t, J = 8Hz, 2H, H_c), 7.22 (d, J = 8Hz 1H, H_d), 6.99 (d, J = 8Hz 2H, H_b), 6.72 (d, J = 2.4Hz 1H, $H_{1'}$),5.97 (m, 2H, $H_{2'}$ + $H_{3'}$), 5.26 (système AB, 2H, H_a, Δν= 72Hz, δ_{a1} = 5.34 (d, J = 16Hz, 1H) δ_{a2} = 5.17 (d, J = 16Hz, 1H)), 3.85 (m, 5H, H_2 + H_4 + H_{10}), 2.32 (m, 2H, H_{11eq} + H_{8ax}) 2.14 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}) 1.54 (m, 1H, $H_{1''}$) 1.61 (m, 3H, H_3+ H_{11ax}), 1.28 (m 1H, NH), 0.94 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}) 0.79 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{2''}$), 0.77 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{2''}$)
RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm)	142.1 ($C_{1'}$), 133.3 (C_{ipso}) 128.7 (C_c) 127.9 (C_b), 125.8 (C_d) 125.5 ($C_{3'}$) 113.3 ($C_{5'}$) 110.6 ($C_{4'}$) 97.3 (C_6), 58.5 (C_4 + C_2) 57.5 (C_8) 51.3 (C_{10}), 50.9 (C_a) 40.7 (C_{11}) 38.6 (C_7) 31.4 ($C_{1''}$) 25.1 (C_3) 19.1 ($C_{2''}$) 18.2 ($C_{2''}$)



(±)-8-isopropyl-10-(isoquinol-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane 11m

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé **10h,** en présence de quinoline 2-carboxaldéhyde.

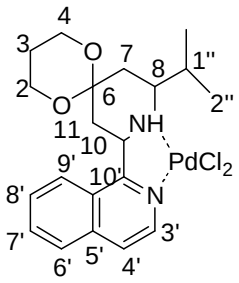
.

Rendement (aspect)	70% = (huile jaune)
Rf	0.15 (acétate d'éthyle + 0.5% triéthylamine).
MS	326, 248, **233**, 209, 207, 181, 156, 128, 101, 77, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3304, 2960, 2869, 1618, 1600, 1503, 1425, 1379, 1306, 1251, 1142, 1105, 1021, 832, 754.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.31 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.96 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{6'}$ ou $H_{9'}$), 7.93 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{6'}$ ou $H_{9'}$), 7.73 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{7'}$ ou $H_{8'}$), 7.68 (d J = 8Hz 1H, $H_{4'}$), 7.55 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{7'}$ ou $H_{8'}$), 3.93 (m, 5H, H_{10ax} + H_2 + H_4), 2.58 (m, 2H, H_{8ax}+ H_{11eq}) 2.20 (d, J = 12Hz 1H, H_{7eq}), 1.65 (m, 2H, H_3+ $H_{1''}$), 1.62 (se, 1H, NH), 1.34 (dd, J = 12Hz 1H, H_{11ax}), 1.09 (dd, J = 12Hz 1H, H_{7ax}) 0.94 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{2''}$), 0.92 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 163.1 ($C_{1'}$), 146.8 ($C_{10'}$) 136.4 ($C_{3'}$) 129.3 ($C_{7'}$ ou $C_{8'}$), 128.5 ($C_{6'}$ ou $C_{9'}$), 127.7 ($C_{6'}$ ou $C_{9'}$), 127.0 ($C_{5'}$) 125.9 ($C_{7'}$ ou $C_{8'}$), 119.6 ($C_{4'}$) 97.2 (C_6), 58.7 (C_{10}) 58.3 (C_2 + C_4) 57.5 (C_8), 40.1 (C_{11}) 38.9 (C_7) 32.1 ($C_{1''}$) 25.2 (C_3) 19.0 ($C_{2''}$) 18.4 ($C_{2''}$)



dichloro(8-isopropyl-10-(isoquinol-2'-yl)-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)palladium (II) Pd(11m)

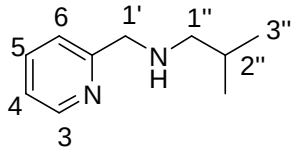
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **11h**.

Rendement (aspect) 90% = (solide jaune)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3478, 3173, 2966, 2887, 1616, 1602, 1515, 1426, 1375, 1317, 1252, 1139, 1105, 1034, 823, 772, 753..

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 9.00 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{3'}$), 8.62 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{6'}$), 8.38 (d, J = 8Hz, 1H, $H_{9'}$), 8.01 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{8'}$), 7.81 (d J = 8Hz 1H, $H_{4'}$), 7.68 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{7'}$), 6.13 (se, 1H, NH), 3.91 (m, 5H, H_{10ax} + H_2 + H_4), 3.56 (m, 1H, H_{11eq}) 3.31 (m, 2H, H_{8ax} + H_{11ax}) 2.66 (m, 1H, $H_{1''}$) 2.30 (d, J = 8Hz 1H, H_{7eq}), 1.68 (m, 3H, H_3+ H_{7ax}) 1.01 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.81 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 163.8 ($C_{1'}$), 149.8 ($C_{10'}$) 140.6 ($C_{3'}$) 131.8 ($C_{8'}$) 129.9 ($C_{7'}$), 128.9 ($C_{6'}$), 129.5 ($C_{5'}$) 127.7 ($C_{9'}$), 126.2($C_{4'}$) 95.7 (C_6), 59.1 (C_4 + C_2) 58.8 (C_8), 58.3 (C_{10}) 40.3 (C_{11}) 39.6 (C_7) 31.5 ($C_{1''}$) 25.1 (C_3) 20.3 ($C_{2''}$) 19.6 ($C_{2''}$)



Isobutyl-pyridin-2-ylmethyl-amine 25a

La procédure générale de formation des ligands de type linéaire est appliquée au composé.

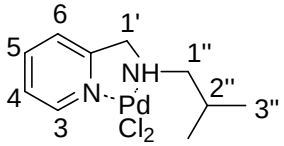
Rendement (aspect) 86% = (huile jaune)

MS 164, 149, 121, **93**, 92, 78, 65, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3318, 3060, 2953, 2870, 1590, 1570, 1469, 1432, 1386, 1364, 1118, 1047, 994, 755.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.48 (d, J = 4Hz, 1H, H_3), 7.73 (t, J = 8Hz, 1H, H_5), 7.42 (d, J = 8Hz 1H, H_6), 7.20 (t, J = 4Hz, 1H, H_4), 3.78 (s, 2H, $H_{1'}$), 2.32 (d, J = 8Hz 2H, $H_{1''}$), 2.08 (se, 1H, NH), 1.67 (m, 1H, $H_{2''}$) 0.90 (d, J = 8Hz 6H, $H_{3''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 160.6 (C_1), 148.6 (C_3) 136.2 (C_5) 121.6 (C_4 + C_6) 57.1 ($C_{1'}$) 54.8 ($C_{1''}$), 28.0 ($C_{2''}$) 20.6 ($C_{3''}$)



dichloro(isobutyl-pyridin-2-ylmethyl-amine) palladium (II) Pd(25a)

La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **25a**.

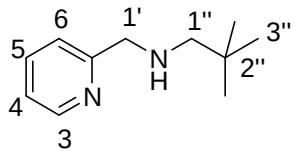
Rendement (aspect) 90% = (solide beige)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3447, 3169, 2960, 2873, 1609, 1482, 1445, 1392, 1367, 1282, 1157, 1111, 1060, 980, 765.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.74 (d, J = 4Hz, 1H, H_3), 8.09 (t, J = 8Hz, 1H, H_5), 7.67 (d, J = 8Hz 1H, H_6), 7.54 (t, J = 4Hz, 1H, H_4), 6.17 (se, 1H, NH), 4.25 (partie AB de système ABX, 2H, $H_{1'}$, Δν= 208Hz, $\delta_{1'a}$ = 4.51 (dd, J = 16Hz J = 5.6Hz, 1H) $\delta_{1'b}$ = 3.48 (dd, J = 16Hz J = 2Hz, 1H)); 2.64 (partie AB de système ABX, 2H, $H_{1''}$, Δν= 112Hz, $\delta_{1''a}$ = 2.78 (m, 1H) $\delta_{1''b}$ = 2.50 (m, 1H)); 2.11 (m, 1H, $H_{2''}$) 0.91 (d, J = 8Hz 3H, $H_{2''}$) 0.89 (d, J = 8Hz 3H, $H_{3''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 163.3 (C_1), 148.9 (C_3) 140.0 (C_5) 123.9 (C_4) 122.6 (C_6) 61.0 ($C_{1''}$)

58.7 ($C_{1'}$) 25.1 ($C_{2''}$) 20.7 ($C_{3''}$) 19.9 ($C_{3''}$)



2',2'-diméthylpropyl-pyridin-2-ylmethyl-amine 25b

La procédure générale de formation des ligands de type linéaire est appliquée au composé .

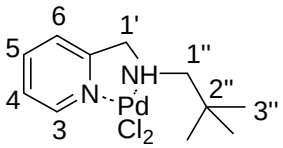
Rendement (aspect) 82% = (huile jaune)

MS 178, 163, 121, 107, **93**, 92, 78, 65, 57.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3327, 3063, 2951, 2865, 1691, 1590, 1570, 1473, 1432, 1362, 1211, 1123, 1046, 755.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.49 (d, J = 4Hz, 1H, H_3), 7.75 (t, J = 8Hz, 1H, H_5), 7.44 (d, J = 8Hz 1H, H_6), 7.21 (t, J = 4Hz, 1H, H_4), 3.80 (s, 2H, $H_{1'}$), 2.26 (s, 2H, $H_{1''}$), 2.05 (se, 1H, NH), 0.88 (s, 9H, $H_{3''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 160.7 (C_1), 148.6 (C_3) 136.2 (C_5) 121.6 (C_4 + C_6) 61.2 ($C_{1'}$) 55.5 ($C_{1''}$), 31.4 ($C_{2''}$) 27.6 ($C_{3''}$)



dichloro(2',2'-diméthylpropyl-pyridin-2-ylmethyl-amine) palladium (II) Pd(25b)

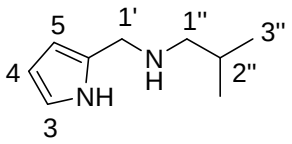
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **25b**.

Rendement (aspect) 93% = (solide beige)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3449, 3169, 2958, 2881, 1610, 1478, 1449, 1415, 1367, 1158, 1115, 1039, 924, 872.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.72 (d, J = 4Hz, 1H, H_3), 8.07 (t, J = 8Hz, 1H, H_5), 7.71 (d, J = 8Hz 1H, H_6), 7.54 (t, J = 4Hz, 1H, H_4), 6.05 (se, 1H, NH), 4.30 (partie AB de système ABX, 2H, $H_{1'}$, $\Delta\nu$= 240Hz, $\delta_{1'a}$ = 4.58 (dd, J = 16Hz J = 5.6Hz, 1H) $\delta_{1'b}$ = 3.98 (dd, J = 16Hz J = 2Hz, 1H)); 2.83 (partie AB de système ABX, 2H, $H_{1''}$, $\Delta\nu$= 320Hz, $\delta_{1''a}$ = 3.23 (dd, J = 12Hz J = 1.2Hz, 1H) $\delta_{1''b}$ = 2.43 (dd, J = 12Hz J = 8Hz, 1H)); 0.96 (s 9H, $H_{3''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 163.8 (C_1), 148.7 (C_3) 139.9 (C_5) 123.9 (C_4) 122.7 (C_6) 65.1 ($C_{1''}$) 61.7 ($C_{1'}$) 32.1 ($C_{2''}$) 27.7 ($C_{3''}$)



Isobutyl-pyrrol-2-ylmethyl-amine 25d

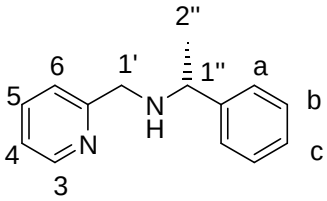
La procédure générale de formation des ligands de type linéaire est appliquée au composé.

Rendement (aspect) 80% = (huile jaune)

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3372, 2954, 2869, 1555, 1469, 1434, 1283, 1097, 719.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 10.57 (se, 1H, NH), 6.59 (d, J = 3.6Hz 1H, H_3), 5.88 (m, 2H, H_4+ H_5), 3.58 (s, 2H, $H_{1'}$), 2.26 (d, 2H, J = 6Hz $H_{1''}$), 1.63 (m, 1H, $H_{2''}$), 0.85 (d, J = 8Hz 6H, $H_{3''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 130.8 (C_1), 116.5 (C_3) 106.8 (C_4) 105.5 (C_5) 56.6 ($C_{1''}$) 46.1 ($C_{1'}$) 27.8 ($C_{2''}$) 20.8 ($C_{3''}$)



(+) (*R*)-Méthylbenzyl-pyridin-2-ylmethyl-amine (+)-25c

La procédure générale de formation des ligands de type linéaire est appliquée au composé.

Rendement (aspect) 91% = (huile jaune)

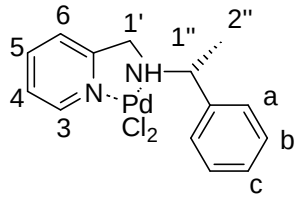
$[\alpha]_D^{20}$ + 41 (c = 1.02 $CHCl_3$)

MS 212, 197, 170, 135, 120, 105, **93**, 78, 77, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3315, 3060, 2963, 2864, 1950, 1878, 1590, 1569, 1491, 1473, 1433, 1369, 1200, 1129, 1047, 994, 761.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.46 (d, J = 4Hz, 1H, H_3), 7.72 (t, J = 8Hz, 1H, H_5), 7.41 (d, J = 8Hz 1H, H_6), 7.34 (m, 4H, H_a + H_b), 7.21 (m, 2H, H_4 +H_c), 3.73 (m, 1H, $H_{1''}$), 3.60 (s, 2H, $H_{1'}$), 2.65 (se, 1H, NH), 1.27 (d, J = 7.2Hz 3H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 160.3 (C_1), 148.6 (C_3) 145.9 (C_{ipso}), 136.3 (C_5) 128.2 (C_b) 126.5 (C_a + C_c) 121.7 (C_4 + C_6) 57.0 ($C_{1''}$), 52.4 ($C_{1'}$) 24.4 ($C_{2''}$)



(*R*)-Dichloro(méthylbenzyl-pyridin-2-ylmethyl-amine) palladium (II) Pd(+25)

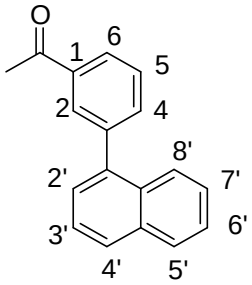
La procédure générale de formation des complexes de palladium est appliquée au composé **25c**.

Rendement (aspect) 90% = (solide beige)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3445, 3127, 2969, 2865, 1609, 1483, 1446, 1380, 1155, 1092, 1056, 767.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6) δ (ppm) 8.56 (d, J = 4Hz, 1H, H_3), 7.91 (t, J = 8Hz, 1H, H_5), 7.61 (d, J = 8Hz 1H, H_a), 7.47 (d, J = 8Hz 1H, H_6), 7.20 (m, 4H, H_4 + H_b + H_c), 6.91 (se, 1H, NH), 4.24 (m, 2H, $H_{1''}$+ $H_{1'a}$), 4.03 (dd, J = 8Hz 1H, $H_{1'b}$), 1.69 (d, J = 7.2Hz 3H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C (DMSO-D_6) δ (ppm) 164.3 (C_1), 148.3 (C_3) 139.5 (C_5) 138.1 (C_{ipso}), 128.9 (C_b) 128.1 (C_a + C_c) 123.2 (C_4) 121.7 (C_6) 61.0 ($C_{1''}$), 56.1 ($C_{1'}$) 18.9 ($C_{2''}$)



3-naphthylacétophénone

On réalise le couplage de Suzuki entre le 2-bromonaphtalène et l'acide 3-acétylboronique.

Rendement (aspect) Cf tableau (huile jaune)

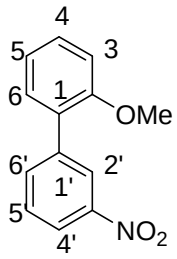
Rf 0.9 (cyclohexane).

MS 246, 231, 203, 126, 120, 77, 43.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.09 (d, J = 2Hz, 1H H_2), 8.05 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 1H, H_6), 7.93 (m, 2H, $H_{2'}$ + $H_{4'}$), 7.82 (d, J= 8z 1H, $H_{8'}$), 7.70 (dd, 1H, J = 8Hz, J = 1.6Hz H_4), 7.62 (t, 1H, J = 8Hz, H_5), 7.55 (m, 1H, $H_{3'}$), 7.45 (m, 3H, $H_{5'}$ + $H_{6'}$+ $H_{7'}$) 2.62 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 198.2 (C=O), 141.2 (C_1) 139.1 (C_{ipso}) 136.9 (C_{ipso}) 134.1 (C_4), 133.2 (C_{ipso}) 131.0 (C_{ipso}), 130.2 (C_2), 129.1-128.5-128.2 (C_5 + $C_{2'}$ + $C_{4'}$), 127.5 (C_6), 127.5-127.0-126.5 ($C_{5'}$ + $C_{6'}$ + $C_{7'}$), 126.1 ($C_{3'}$), 125.5 ($C_{8'}$),

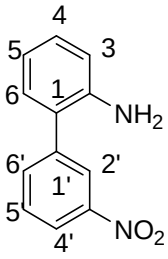
26.8 (CH_3)



2-méthoxy-3'-nitro-biphényl

On réalise le couplage de Suzuki entre le 2-bromoanisole et l'acide 3-nitroboronique.

Rendement (aspect)	Cf tableau (huile jaune)
Rf	0.80 (cyclohexane).
MS	229, 197, 183, **168**, 152, 139, 77
IR (NaCl) (cm^{-1})	3074; 3013, 2938, 2836, 2041, 1907, 1599, 1498, 1464, 1350, 1259, 1238, 1181, 1124, 1025, 802, 753.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	8.37 (s, 1H $H_{2'}$), 8.08 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 1H, $H_{4'}$), 7.77 (dd, 1H, J = 8Hz, J = 2Hz $H_{6'}$), 7.47 (t, J= 8z 1H, $H_{5'}$), 7.30 (m, 2H, H_4+ H_6), 6.98 (m, 2H, H_5 + H_3) 3.75 (s, 3H, CH_3)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	156.3 (C_2), 148.1 ($C_{3'}$) 140.3 ($C_{1'}$) 135.7 ($C_{6'}$) 130.7 (C_6), 129.9 (C_4) 128.8 ($C_{5'}$), 128.0 (C_1), 124.6 ($C_{2'}$), 121.3 (C_5), 121.1 ($C_{4'}$), 111.4 (C_3), 55.6 (CH_3)



2-amino-3'-nitro-biphényl

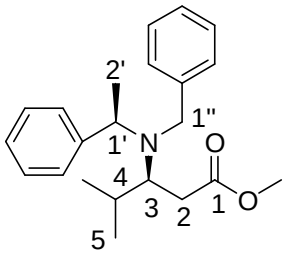
On réalise le couplage de Suzuki entre la 2-bromoaniline et l'acide 3-nitroboronique.

Rendement (aspect)	Cf tableau (huile jaune)
Rf	0.65 (cyclohexane).
P_f	79-80℃
MS	214, 197, **167**, 166, 154, 139, 115.

IR (KBr) (cm^{-1}) 3482, 3357, 2961, 1623, 1520; 1495, 1352, 1290, 1159, 1095, 806, 754.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.36 (s, 1H $H_{2'}$), 8.19 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 1H, $H_{4'}$), 7.82 (dd, 1H, J = 8Hz, J = 2Hz $H_{6'}$), 7.62 (t, J= 8z 1H, $H_{5'}$), 7.23 (td, J= 8z J = 2Hz 1H, H_4), 7.14 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 1H, H_6), 6.88 (td, J= 8z J = 2Hz 1H, H_5), 6.79 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 1H, H_3), 3.69 (se, 2H, NH_2)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 148.7 ($C_{3'}$) 143.3 (C_2), 141.3 ($C_{1'}$) 135.3 ($C_{6'}$) 130.4 (C_6), 129.8 ($C_{5'}$) 129.6 (C_4), 125.0 (C_1), 124.1 ($C_{2'}$), 122.1 ($C_{4'}$), 119.1 (C_3), 116.2 (C_5).



(*3R, 1'R)-3*-(N-benzyl-N'méthylbenzylamino)-4-méthyl-pentanoate de méthyle (-)-40

On applique la procédure générale d'addition de l'amine de Davies sur un ester α,β–éthylénique.

Rendement (aspect) 86% (huile jaune)

$[\alpha]_D^{20}$ -1.26 (c = 1.02 $CHCl_3$)

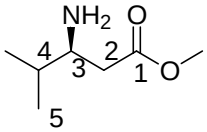
Rf 0.5 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8 : 2).

MS 339, 324, 296, 266, **192**, 162, 132, 105, 91, 79, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 2956, 2872, 1949, 1878, 1732, 1601, 1493, 1453, 1380, 1273, 1196, 1150, 910.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.40-7.16 (m, 10H H_{ar}), 3.73 (m 2H, $H_{1'}$ + $H_{1''a}$) 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (d J = 12Hz 1H, $H_{1''b}$) 3.16 (td, J = 8Hz, J = 2Hz, 1H H_3); 1.92 (partie AB de système ABX, 2H, H_2, $\Delta\nu$=64Hz, δ_{2a} = 2.00 (dd, J = 16Hz, J = 12Hz 1H), δ_{2b} = 1.84 (d, J = 16Hz, 1H)); 1.64 (m 1H H_4) 1.30 (d, J= 8z 3H, $H_{2'}$) 1.02 (d, J= 8z 3H, H_5) 0.79 (d J =8z 3H, $H_{5'}$)

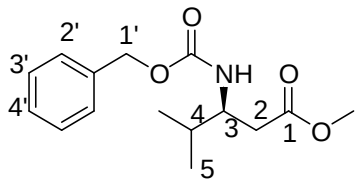
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168.5 (C_1), 136.9-136.2 (C_{ipso}) 123.6-123.0-122.9-122.3-121.7-121.4 (C_{ar}) 54.8 (C_3) 53.3 ($C_{1'}$), 46.1 (OCH_3) 46.0 ($C_{1''}$), 29.3 (C_2) 27.5 (C_4), 16.1 ($C_{2'}$), 14.9 (C_6), 14.3 ($C_{6'}$)



(*3R)-3*-amino-4-méthyl-pentanoate de méthyle (-)-41

On applique la procédure générale d'hydrogénolyse de l'amine tertiaire **40**.

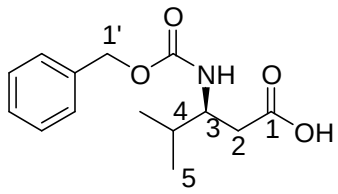
Rendement (aspect)	92% (huile incolore)
$[\alpha]_D^{20}$	-9.67 (c = 1.15 $CHCl_3$)
Rf	0.1 (acétate d'éthyle + 1.5% triéthylamine).
MS	145, **130**, 102, 72, 70, 60, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3381, 2956, 2872, 1736, 1599, 1467, 1436,1367, 1278, 1170, 1017, 843.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	3.64 (s, 3H, OCH_3), 2.97 (m 1H, H_3), 2.31 (partie AB de système ABX, 2H, H_2, $\Delta\nu$=96Hz, δ_{2a} = 2.43 (dd, J = 16Hz, J = 4Hz 1H), δ_{2b} = 2.19 (dd, J = 16Hz, J = 10Hz 1H)); 1.58 (m, 1H, H_4) 1.42 (se, 2H, NH_2) 0.86 (m, 6H, H_5)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	173.5 (C_1), 53.6 (C_3) 51.5 (OCH_3) 39.6 (C_2) 33.4 (C_4), 18.8 (C_5), 17.7 ($C_{5'}$)



(*3R)-3*-benzyloxycarbonylamino-4-méthyl-pentanoate de méthyle (-)-42

On applique la procédure générale de protection des amines par un carbamate de benzyle au composé **41**.

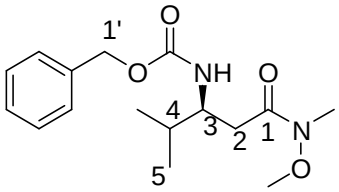
Rendement (aspect)	74% (huile incolore)
$[\alpha]_D^{20}$	- 29.84 (c = 1.6 $CHCl_3$)
Rf	0.5 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8 : 2).
MS	279, 248, 236, 192, 108, **91**, 77, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3336, 2960, 1731, 1709,1535, 1454, 1438, 1242, 1110, 1025.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.33-7.25 (m, 5H H_{ar}), 5.19 (d J = 8Hz 1H, NH) 5.07 (s, 2H, $H_{1'}$), 3.80 (m 1H, H_3) 3.63 (s, 3H OCH_3); 2.51 (m, 2H H_2); 1.83 (m 1H H_4) 0.91 (m 6H, H_5)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	172.2 (C_1), 156.1 (N-C=O), 136.6 (C_{ipso}) 128.6-127.5 ($C_{2'}$ + $C_{3'}$) 126.3 ($C_{4'}$) 66.6 ($C_{1'}$) 53.6 (C_3), 51.4 (OCH_3) 36.9 (C_2), 31.7 (C_4) 19.2 - 18.3 (C_5)



acide (*3R)-3*-benzyloxycarbonylamino-4-méthyl-pentanoique (-)-43

A une solution d'aminoester protégé **42** (1 équiv.) dans le méthanol (5mL/ mmol), on ajoute une solution de NaOH (1N) (1 équiv.) et on laisse agiter la solution 3h. On évapore le solvant et on reprend avec du dichlorométhane avant de laver la solution à l'eau. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées.

Rendement (aspect)	94% (solide blanc)
$[\alpha]_D^{20}$	-31.72 (c = 1.00 $CHCl_3$)
P_f	73-76℃
IR (KBr) (cm^{-1})	3339, 3037, 2960, 1693, 1534, 1455, 1413, 1314, 1259, 1117, 1043, 930.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	9.77 (se, 1H, CO_2H), 7.36-7.31 (m, 5H H_{ar}), 5.20 (d J = 8Hz 1H, NH) 5.07 (s, 2H, $H_{1'}$), 3.80 (m 1H, H_3) 3.67 (s, 3H OCH_3); 2.56 (m, 2H H_2); 1.85 (m, 1H H_4); 0.91 (m 6H, H_5)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	176.9 (C_1) 156.2 (N-C=O), 136.5 (C_{ipso}) 128.5-128.1-128.0 (C_{ar}) 66.8 ($C_{1'}$) 53.9 (C_3) 36.8 (C_2), 31.6 (C_4) 19.3 -18.6 (C_5)



(*3R)-3*-benzyloxycarbonylamino-(N-méthoxy-N'méthyl)-4-méthyl-pentanamide (-)-44

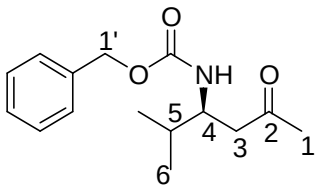
On applique la procédure générale de préparation des amines de Weinreb à l'aminoacide au composé **43**.

Rendement (aspect)	84% (huile jaune)
$[\alpha]_D^{20}$	-14.92 (c = 1.03 $CHCl_3$)
Rf	0.35 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 1 : 1).
MS	308, 263, 248, 221, 160, 115, 107, **91**, 77, 65, 43..

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3334, 2960, 1714, 1651,1537, 1505, 1455, 1417, 1368, 1242, 1093, 1002, 737.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.33-7.25 (m, 5H H_{ar}), 5.51 (d J = 8Hz 1H, NH) 5.08 (s, 2H, $H_{1'}$), 3.80 (m 1H, H_3) 3.67 (s, 3H OCH_3); 3.14 (s, 3H NCH_3); 2.66 (partie AB de système ABX, 2H, H_2, Δν=72Hz, δ_{2a} = 2.75 (dd, J = 16Hz, J = 6Hz 1H), δ_{2b} = 2.57 (dd, J = 16Hz, J = 4Hz 1H));1.96 (m, 1H H_4); 0.92 (m 6H, H_5)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 156.2 (N-C=O), 136.8 (C_{ipso}) 128.4-128.0-127.9 (C_{ar}) 66.5 ($C_{1'}$) 61.3 (OCH_3), 53.8 (C_3) 33.8 (C_2), 31.5 (C_4) 19.4 - 18.9 (C_5)



(*4R)-4*-benzyloxycarbonylamino-5-méthyl-hexan-2-one (-)45

On applique la procédure générale d'alkylation des amines de Weinreb au composé **44**.

Rendement (aspect) 90% (solide blanc)

$[\alpha]_D^{20}$ -14.02 (c = 1.00 $CHCl_3$)

Rf 0.4 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 1 : 1).

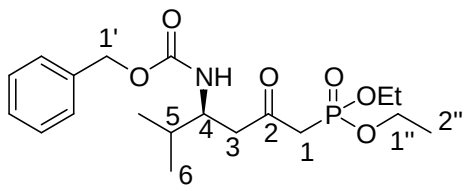
P_f 69-71°C

MS 263, 220, 205, 176, 128, 107, 91, 77, 65, 43.

IR (KBr) (cm^{-1}) 3323, 3065, 2960, 1711, 1682, 1540, 1466, 1413, 1366, 1304, 1253, 1173, 1037.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.34-7.28 (m, 5H H_{ar}), 5.50 (d J = 8Hz 1H, NH) 5.07 (s, 2H, $H_{1'}$), 3.73 (m 1H, H_4) 2.65 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, Δν=72Hz, δ_{3a} = 2.74 (dd, J = 16Hz, J = 6Hz 1H), δ_{3b} = 2.56 (dd, J = 16Hz, J = 4Hz 1H)); 2.03 (s, 3H H_1); 1.94 (m, 1H H_5); 0.91 (m 6H, H_6)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 207.3 (C_2), 156.2 (N-C=O), 136.8 (C_{ipso}) 128.4-128.0-127.9 (C_{ar}) 66.5 ($C_{1'}$) 61.3 (CH_3), 60.4 (C_3), 53.8 (C_4) 31.5 (C_5) 19.4 (C_6), 18.9 ($C_{6'}$)

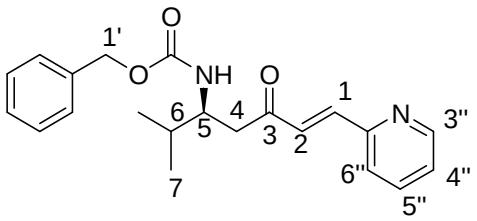


(*4R)-(4*-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-2-oxo-hexyl)-phosphonate d'éthyle (-)-46

A une solution de triéthylester phosphonate **45** (2.5 équiv.) dans le THF anhydre (3mL / mmol) on ajoute sous argon à -78°C, du n-butyllithium 1.6 N dans l'hexane (2.5 équiv.). Après 30 minutes et la formation d'un précipité blanc, on ajoute l'ester (1 équiv.) en solution dans le THF anhydre (3 mL/mmol) et on laisse sous agitatation jusqu'à formation complète du produit. Le milieu réactionnel est hydrolysé à -78°C avec une solution de chlorure d'ammonium saturée.

Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **46** est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement (aspect)	72% (huile incolore)
$[\alpha]_D^{20}$	- 39.4 (c = 1.01 $CHCl_3$)
Rf	0.15 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 1 : 1).
MS	385, 356, 312, 264, 249, 179, 151, 91, 43, 29.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3436, 3066, 2962, 1713, 1538, 1455, 1392, 1251, 1024, 733.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.31-7.29 (m, 5H H_{ar}), 5.29 (d J = 8Hz 1H, NH) 5.09 (s, 2H, $H_{1'}$), 4.10 (m 4H, $H_{1''}$) 3.85 (m 1H, H_4) 3.08 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$=80Hz, δ_{3a} = 3.17 (dd, J = 24Hz, J = 12Hz 1H), δ_{3b} = 2.99 (dd, J = 24Hz, J = 12Hz 1H)); 2.82 (partie AB de système ABX, 2H, H_5, $\Delta\nu$=72Hz, δ_{1a} = 2.86 (dd, J = 16Hz, J = 8Hz 1H), δ_{1b} = 2.78 (dd, J = 16Hz, J = 4Hz 1H)); 1.90 (m 1H H_5) 1.31, (m 6H, $H_{2''}$) 0.90, (m 6H, H_6)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	204.9 (C_2), 156.1 (N-C=O), 136.6 (C_{ipso}) 128.4-128.0-127.9 (C_{ar}) 66.6 ($C_{1'}$) 62.7-62.5 (J = 7Hz $C_{1''}$) 53.2 (C_4), 45.6 (C_3) 42.2-42.5 (J = 125Hz C_1), 31.5 (C_5) 19.1 (C_6), 18.5 ($C_{6'}$) 16.2 (J = 6Hz $C_{2''}$)
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm)	19.7

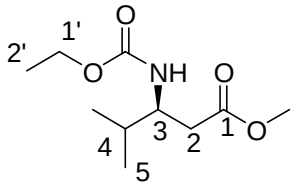


***(5R)-(5*-benzyloxycarbonylamino)-(E)-6-Methyl-1-pyridin-2'-yl-hept-1-èn-3-one (-)-48**

A une solution de phosphonate **46** (1 équiv.) dans le THF (3mL/ mmol de phosphonate) on ajoute de l(hydroxyde de barium déshydraté (1.25 équiv.). On ajoute au milieu réactionnel, une solution de pyridine 2-carboxaldéhyde dans un mélange THF/H_2O 40:1 (3mL /mmol) puis on laisse agiter le milieu en le diluant avec un mélange THF/H_2O 40:1 (3mL /mmol).

Après avoir observée la fin de la réaction par CCM, on neutralise le milieu avec une solution de chlorure d'ammonium saturée. Le mélange est séparé, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **48** est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement (aspect)	61% (solide orangé)
$[\alpha]_D^{20}$	-1.4 (c = 1.03 $CHCl_3$)
Rf	0.60 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 1 : 1).
P_f	84-86℃
MS	352, 309, 217, 207, 146, 132, 119, 106, 104, 91, 78, 77, 43.
IR (KBr) (cm^{-1})	3319, 3062, 2958, 2871, 1695, 1624, 1540, 1466, 1430, 1312, 1248, 1075, 1026, 967.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	8.57 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{6''}$), 7.67 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{4''}$), 7.48 (d, J = 16Hz, 1H, H_1), 7.39 (d, J = 8Hz 1H, $H_{3''}$), 7.26-7.19 (m, 6H $H_{5''}$ + H_{ar}), 7.18 (d, J = 16Hz, 1H, H_2), 5.24 (d J = 8Hz 1H, NH) 5.00 (s, 2H, $H_{1'}$), 3.85 (m 1H, H_5) 2.85 (partie AB de système ABX, 2H, H_4, $\Delta\nu$=48Hz, δ_{4a} = 2.91 (dd, J = 16Hz, J = 6Hz 1H), δ_{4b} = 2.79 (dd, J = 16Hz, J = 6Hz 1H)); 1.89 (m 1H H_6) 0.86 (m 6H, H_7)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	199.0 (C_3), 171.1 (C_{ipso}) 156.1 (N-C=O), 150.1 ($C_{6''}$) 141.5 (C_1) 136.8 ($C_{4''}$) 136.8 ($C_{ipso-ph}$) 129.3 (C_2) 129.2-128.4-127.9 (C_{ar}) 124.7-124.5 ($C_{3''}$ + $C_{5''}$) 66.5 ($C_{1'}$) 53.7 (C_5), 43.2 (C_4), 31.5 (C_6) 19.5 (C_7), 18.5 ($C_{7'}$)

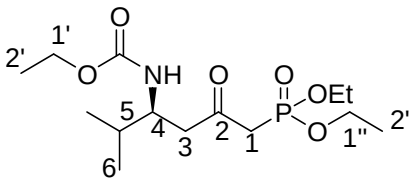


(*3R)-3*-éthyloxycarbonylamino-4-méthyl-pentanoate de méthyle (-)-47

On applique la procédure générale de protection des amines par un carbamate de benzyle au composé **41**.

Rendement (aspect)	79% (huile incolore)
$[\alpha]_D^{20}$	-30.8 (c = 1.0 $CHCl_3$)
Rf	0.4 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8 : 2).
MS	217, 202, 186, **174**, 144, 130, 102, 70, 60, 56, 43, 29.

IR (NaCl) (cm^{-1})	3338, 2962, 2875, 1736, 1712,1534, 1438, 1372, 1244, 1104, 1047.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	5.01 (d J = 8Hz 1H, NH) 4.07 (q, J = 8Hz 2H, $H_{1'}$), 3.75 (m 1H, H_3) 3.64 (s, 3H OCH_3); 2.48 (m, 2H H_2); 1.80 (m 1H H_4) 1.21 (t, J = 8Hz 2H, $H_{2'}$), 0.88 (m 6H, H_5)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	172.2 (C_1), 156.3 (N-C=O), 60.7 ($C_{1'}$) 53.4 (C_3), 51.7 (OCH_3) 36.8 (C_2), 31.7 (C_4) 19.3 (C_5), 18.5 ($C_{5'}$) 14.6 ($C_{2'}$).



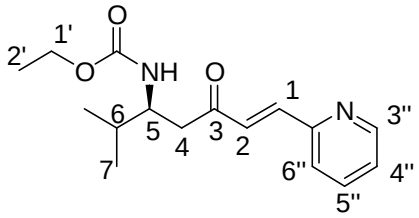
(*4R)-(4*-éthyloxycarbonylamino-5-methyl-2-oxo-hexyl)-phosphonate d'éthyle (-)-46b

A une solution de triéthylester phosphonate (2.5 équiv.) dans le THF anhydre (3mL / mmol) on ajoute sous argon à -78°C, du n-butyllithium 1.6 N dans l'hexane (2.5 équiv.). Après 30 minutes et la formation d'un précipité blanc, on ajoute l'ester **47** (1 équiv.) en solution dans le THF anhydre (3 mL/mmol) et on laisse sous agitatation jusqu'à formation complète du produit. Le milieu réactionnel est hydrolysé à -78°C avec une solution de chlorure d'ammonium saturée.

Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **46b** est purifié par chromatographie sur colonne de silice après avoir préalablement distillé le phopsphonate en excès sous vide. ($P_{éb}$ = .80°C sous 760 mm de Hg).

Rendement (aspect)	63% (huile incolore)
$[\alpha]_D^{20}$	- 50.17 (c = 1.01 $CHCl_3$)
Rf	0.25 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 1 : 3).
MS	337, **294**, 264, 248, 220, 205, 194,179, 151, 123, 116, 43, 29.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3310, 2977n 2933, 2874, 1713, 1537, 1390, 1251, 1166, 1100, 1024, 971.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	5.02 (d J = 8Hz 1H, NH) 4.09 (m, 6H, $H_{1'} + H_{1''}$), 4.10 (m 2H, H_1) 3.78 (m 1H, H_4) 3.07 (partie AB de système ABX, 2H, H_3, $\Delta\nu$=80Hz, δ_{3a} = 3.17 (dd, J = 24Hz, J = 12Hz 1H), δ_{3b} = 2.97 (dd, J = 24Hz, J = 12Hz 1H)); 1.83 (m 1H H_5) 1.28 (m 6H, $H_{2''}$) 1.16 (t J = 8Hz 3H, $H_{2'}$) 0.87, (m 6H, H_6)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	206.3 (C_2), 156.3 (N-C=O), 62.7-62.5 (J = 7Hz C_1) 60.7 ($C_{1'}$) 52.9 (C_4), 45.6 (C_3) 43.4-42.2 (J = 90Hz $C_{1''}$), 31.6 (C_5) 19.3 (C_6), 18.4 ($C_{2'}$) 16.2 (J = 4.5Hz $C_{2''}$) 14.6 (C_6).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm) 19.8



***(5R)-(5*-benzyloxycarbonylamino)-(E)-6-Methyl-1-pyridin-2''-yl-hept-1-èn-3-one (-)-48b**

A une solution de phosphonate **46b** (1 équiv.) dans le THF (3mL/ mmol de phosphonate) on ajoute de l(hydroxyde de barium déshydraté (1.25 équiv.). On ajoute au milieu réactionnel, une solution de pyridine 2-carboxaldéhyde dans un mélange THF/H_2O 40:1 (3mL /mmol) puis on laisse agiter le milieu en le diluant avec un mélange THF/H_2O 40:1 (3mL /mmol).

Après avoir observée la fin de la réaction par CCM, on neutralise le milieu avec une solution de chlorure d'ammonium saturée. Le mélange est séparé, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées. Le composé **48b** est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement (aspect) 86% (solide jaune)

$[\alpha]_D^{20}$ -9.46 (c = 0.985 $CHCl_3$)

Rf 0.50 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 1 : 1).

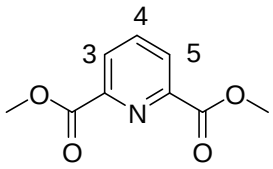
P_f 79-81℃

MS 290, 247, 132, 119, 104, 78, 41, 29.

IR (KBr) (cm^{-1}) 3337, 3052, 2963, 2873, 1701, 1618, 1534, 1466, 1431, 1313, 1244, 1099, 1046, 736.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.65 (d, J = 4Hz, 1H, $H_{6''}$), 7.72 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{4''}$), 7.54 (d, J = 16Hz, 1H, H_1), 7.37 (d, J = 8Hz 1H, $H_{3''}$), 7.29 (t, J = 8Hz, 6H $H_{5''}$), 7.18 (d, J = 16Hz, 1H, H_2), 5.10 (d J = 8Hz 1H, NH) 4.10 (t, J = 8Hz, 2H, $H_{1'}$), 3.87 (m 1H, H_5) 2.90 (partie AB de système ABX, 2H, H_4, $\Delta\nu$=40Hz, δ_{4a} = 2.95 (dd, J = 16Hz, J = 6Hz 1H), δ_{4b} = 2.85 (dd, J = 16Hz, J = 6Hz 1H)); 1.94 (m 1H H_6) 1.20 (q, J = 8Hz, 3H, $H_{2'}$),0.93 (m 6H, H_7)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 199.2 (C_3), 171.8 (C_{ipso}) 156.3 (N-C=O), 150.2 ($C_{6''}$) 141.5 (C_1) 136.8 ($C_{4''}$) 129.3 (C_2) 124.7 ($C_{3''}$) 124.4 ($C_{5''}$) 60.7 ($C_{1'}$) 53.5 (C_5), 43.3 (C_4), 31.5 (C_6) 19.5 (C_7), 18.6 ($C_{7'}$) 14.6 ($C_{2'}$)

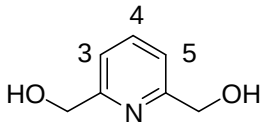


pyridine-2,6-diméthyl ester 55

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant on ajoute à une solution d'acide pyridine-2,6-dicarboxylique (1 équiv.) dans le méthanol (10 ml/ mmol) du chlorure de thionyle (2.5 équiv.) au goutte à goutte. On chauffe ensuite à reflux pendant 4h.

On évapore le solvant puis on lave avec une solution saturée de $NaHCO_3$ avant d'extraire au dichlorométhane (3*50ml). Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées.

Rendement (aspect)	95% (solide beige)
Rf	0.6 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).
P_f	118-122℃
MS	195 ; 165 ; **137** ; 105 ; 77, 59.
IR (KBr) (cm^{-1})	3036; 1743; 1655; 1625; 1246
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	8.32 (d, J=7Hz 2H, H_5 + H_3); 8.02 (t, J=8Hz 1H, H_4); 4.02 (s, 6H, CH_3)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	165 (C=O); 148.2 (C_6 + C_2); 138.3 (C_3 + C_5); 128.0 (C_4); 53.1 (CH_3).

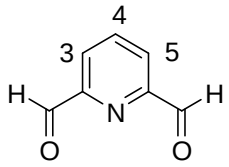


pyridine-2,6-éthanol 56

Dans un ballon contenant une suspension de pyridine-2,6-dimethylcarboxylate **55** (1 équiv.) dans de l'éthanol absolu (5ml/ mmol d'ester) à 0℃ on ajoute lentement du borohydrure de sodium (2 équiv.) pendant 15min. Après 30 minutes à température ambiante, le mélange est porté à reflux pendant 10h.

On évapore le solvant puis on ajoute d'acétone (1 mL/mmol d'ester) et on porte à reflux une heure. On ajoute alors de l'eau saturée en $Na2CO_3$ (même volume que l'acétone) puis on porte de nouveau à reflux une heure. On dilue alors dans avec de l'eau et on réalise une extraction liquide/liquide avec du chloroforme pour obtenir le diol.

Rendement (aspect)	81% (solide beige)
Rf	0.1 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 3 : 1).
P_f	113℃
MS	128, 97, **91**, 77.
IR (KBr) (cm^{-1})	3300, 2927, 1609, 1446, 1413, 1350, 1087.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.65 (t, J=8Hz 1H, H_4) 7.19 (d, J=7Hz 2H, H_3 + H_5); 4.72 (s, 4H, CH_2) 2.80 (se, 2H, OH).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	158.7 (C_2 + C_6); 137.4 (C_4); 119.1 (C_3 + C_5); 64.3 (CH_2).

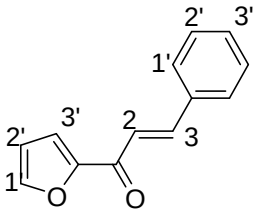


pyridine-2,6-dicarboxaldéhyde 57

Dans un ballon maintenu à 0℃ on réalise un mélange pyridine 2,6-bis-hydroxymethyl **56** (1 équiv.), TEA (10 équiv.) et dichlorométhane (5ml/ mmol d'alcool). On ajoute alors directement une solution de complexe pyridinium-SO_3 (10 équiv.) dans du DMSO (5ml/ mmol d'alcool) à 0°C.

Après 15 minutes, on revient à température ambiante avant de laver le milieu à l'eau abondamment. On extrait à l'éther les phases aqueuses et on sèche avec Na_2SO_4. On évapore et on obtient un solide jaune purifié par recristallisation dans l'éther isopropylique

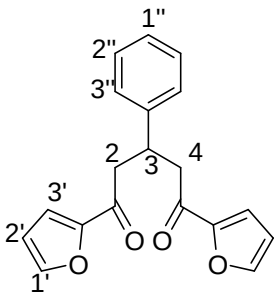
Rendement (aspect)	80%
Rf	0.8 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).
P_f	126-128℃
MS	135; **107**; 78; 52; 29.
IR (KBr) (cm^{-1})	3085, 3018, 1723, 1625, 746
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	10.01 (s, 2H, CHO); 8.11 (d, J=7Hz 2H, H_3 + H_5); 8.03 (t, J=7Hz, 1H, H_4)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	192.3 (C=O); 153.0 (C_2 + C_6); 138.4 (C_3 + C_5); 125.3 (C_4).



(E)-1-Furan-2-yl-3-phényl-propènone 58

Dans un ballon contenant une solution de soude 1N (0,55 équiv.), on ajoute de l'acétylfurane (1 équiv.) puis on maintient le milieu réactionnel à 0°C. On ajoute alors du benzaldéhyde (1 équiv.). On laisse agiter pendant 24h et on suit la réaction par CCM (éluant cyclohexane/AcOEt : 3/1). Le précipité obtenu est filtré sur fritté puis lavé avec un mélange méthanol/eau (4/6) froid.

Rendement (aspect)	84% = (solide blanc)
Rf	0.60 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).
P_f	87°C
MS	198, 197, 169, 141, 131, 121, 115, 103, 77, 67.
IR (KBr) (cm^{-1})	3089, 3023, 1657, 1604; 1573; 1465; 1388; 1163.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.89 (d, J= 16Hz 1H, H_2); 7.66 (m, 3H, $H_{1'}$ + $H_{1''}$); 7.48 (d, J= 16Hz 1H, H_3); 7.42 (m, 3H, $H_{2''}$ + $H_{3''}$); 7.37 (d, J= 2Hz 1H, $H_{3'}$), 7.34 (dd, J= 3Hz J= 2Hz 1H, $H_{2'}$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	179.8 (C_1); 154.2 (C_{ipso}); 146.5 ($C_{1'}$); 144.0 (C_3); 134.0 ($C_{ipso\ ph}$); 130.6 ($C_{3''}$); 128.9 ($C_{2''}$); 128.5 ($C_{1''}$); 121.1 (C_2); 117.5 ($C_{3'}$); 112.5 ($C_{2'}$).

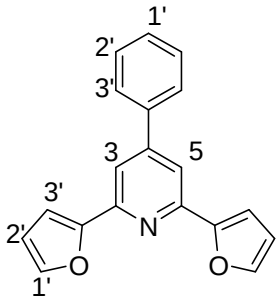


1,5-Di-furan-2-yl-3-phényl-pentane-1,5-dione 59

Dans un tricol contenant le (E)-1-(furan-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **48** (1 équiv.) et de la soude (1 équiv.) dans le méthanol (3mL/ mmol de cétone) on ajoute goutte à goutte à 0°C de l'acétylfurane (5 équiv.) dissout dans du méthanol (2mL/ 10mmol).

On agite pendant 2h à 0°C puis 48h à température am biante. On filtre le précipité blanc **59** qui apparaît puis on le recristallise dans l'éthanol.

Rendement (aspect)	64% = (solide blanc)
Rf	0.80 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).
P_f	112-113℃
MS	308, 213, 199, 110, **95**, 77, 67
IR (KBr) (cm^{-1})	3091, 3013, 1665, 1604; 1568; 1500, 1468; 1458, 1398; 1163.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.55 (dd, J= 2Hz, 2H, $H_{1'}$); 7.29 (m, 4H, $H_{2''}$ + $H_{3'}$); 7.17 (t, J= 8Hz 1H, $H_{1''}$); 7.15 (dd, J= 8Hz J= 3Hz 2H, $H_{3''}$); 6.51 (dd, J= 3Hz J= 2Hz 2H, $H_{2'}$); 3.98 (q, 1H, J= 7Hz, H_3); 3.31 (m, 4H, H_2 + H_4).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	188.1 (C_5 + C_1); 151.3 (C_{ipso}); 146.3 ($C_{1'}$); 143.0 ($C_{ipso\ ph}$); 128.5 ($C_{2''}$); 127.4 ($C_{3''}$); 126.7 ($C_{1''}$); 117.2 ($C_{3'}$); 112.2 ($C_{2'}$); 44.4 (C_2 +C_4); 37.1 (C_3).



2,6-Di-furan-2-yl-4-phényl-pyridine 60

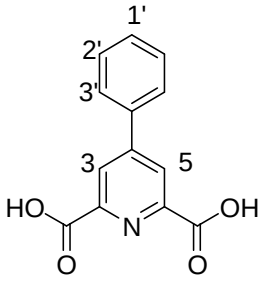
A une solution de dicarbonylé 1-5 **59** (1 équiv.) dans le n-butanol (5ml/ mmol de composé) est ajouté le chlorhydrate d'hydroxylamine (4 équiv.). Le mélange est porté à reflux pendant 5h et refroidi à 0℃. On ajoute alors du toluène (2ml/ mmol de com posé) puis de l'eau (2ml/ mmol de composé) pour hydrolyser la réaction. On ajoute une solution de soude 2N afin d'obtenir un pH égal à 11.

On extrait la phase aqueuse au toluène puis on lave la phase organique à l'eau puis avec une solution de NaCl. On évapore le toluène et on dissout le précipité dans le chloroforme (40ml) auquel on ajoute de la silice (3 g/mmol de composé). On agite le milieu pendant 2h puis on filtre la silice devenue jaune. On évapore le chloroforme puis on recristallise le solide obtenu dans l'éthanol.

Rendement (aspect)	50% = (solide jaune)
Rf	0.86 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).
P_f	130℃
MS	**287**, 259, 230, 202, 190, 165, 143, 102, 77
IR (KBr) (cm^{-1})	3088, 3018, 1620, 1550; 1490; 1470, 1365; 1335.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.80 (d, J= 2Hz 2H, H_3 +H_5) ; 7.76 (d, J= 3Hz 2H, $H_{3'}$) ; 7.58 (d, J= 2Hz 2H, $H_{1'}$); 7.48 (d, J= 8Hz 2H, $H_{3''}$) 7.22 (m, 3H, $H_{2''}$-$H_{1''}$); 6.56 (dd, J= 3Hz J= 2Hz 2H, $H_{2'}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 157.3 (C_{ipso}); 153.0 (C_2 + C_6); 149.7 (C_4); 143.3 ($C_{1'}$); 138.1 ($C_{ipso\text{-}ph}$), 129.1 ($C_{1''}$); 128.9 ($C_{2''}$); 127.0 ($C_{3''}$); 114.8 (C_3 + C_5); 112.1 ($C_{3'}$); 111.8 ($C_{2'}$).



acide 4-Phenyl-pyridine-2,6-dicarboxylique 61

Dans un ballon contenant un mélange alcool ter-butylique /eau : 5/1 (20ml/ mmol de composé) on introduit la 2,6-di(furan-2-yl)-4-phenylpyridine **60** (1 équiv.) que l'on solubilise à chaud (80℃). On ajoute alors progressivement du permanga nate de potassium (13 équiv.) .

Après 24h à reflux on filtre à chaud sur célite et on lave avec un mélange alcool ter-butylique/eau : 1/4. On vérifie l'absence de MnO_2 résiduel dans le filtrat par ajout d'une solution saturée de $NaHSO_3$. On concentre le filtrat et on ajoute HCl (2N) afin d'obtenir un pH de 2. L'acide **61** qui précipite est filtré et recristallisé dans un mélange eau/éthanol.

Rendement (aspect) 80% = (solide jaune-orangé)

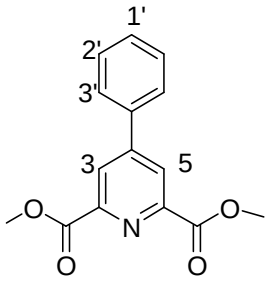
Rf 0.05 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 3 : 1).

P_f 215℃

IR (KBr) (cm^{-1}) 3337, 3085, 3018, 1730, 1457; 1406, 1355

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 10.71 (s, 2H, CO_2H) ; 8.28 (d, J= 2Hz 2H, H_5 + H_3) ; 7.64 (d, J= 8Hz 2H, $H_{3'}$); 7.23 (m, 3H, $H_{2'}$ + $H_{1'}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 167.5 (C=O); 152.7 (C_4); 148.7 (C_6 + C_2); 138.5 ($C_{ipso\text{-}ph}$); 129.5 ($C_{1'}$); 129.2 ($C_{2'}$); 127.0 ($C_{3'}$); 116.8 (C_3 + C_5).

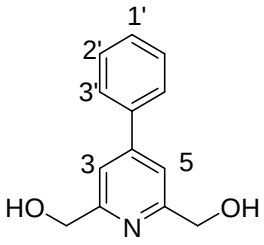


4-Phenyl-pyridine-2,6-diméthyl ester 62

A une solution de diacide **61** (1 équiv.) dans le méthanol (10ml/ mmol) est ajouté au goutte à goutte du chlorure de thionyle (5 équiv.).

Après deux heures de reflux, on évapore le solvant puis on lave avec une solution saturée de $NaHCO_3$ avant d'extraire au dichlorométhane. On sèche avec Na_2SO_4 puis on évapore pour obtenir le composé **62**.

Rendement (aspect)	80% = (solide orangé)
Rf	0.5 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).
P_f	149℃
MS	271, 241, **213**, 181, 153, 126, 77, 76, 59.
IR (KBr) (cm^{-1})	3087, 3012, 1756, 1598, 1450; 1400, 1350
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	8.51 (d, J= 2Hz 2H, H_3 + H_5) ; 7.81 (d, J= 7Hz 2H, $H_{3'}$) 7.56 (m, 3H, $H_{2'}$ + $H_{1'}$); 4.05 (s, 6H, CH_3)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	165.2 (C=O); 151.1 (C_6 + C_2); 148.8 (C_4); 136.1 ($C_{ipso\text{-}ph}$); 130.1 ($C_{1'}$); 129.4-127.1 ($C_{2'}$-$C_{3'}$); 125.7 (C_3 + C_5); 53.3 (CH_3).



4-Phenyl-pyridine-2,6-diéthano 63l

Dans un ballon contenant la dimethyl 4-phenylpyridine-2,6-dicarboxylate **4627** (1 équiv.) dans de l'éthanol (2ml/ mmol d'ester) on ajoute délicatement à 0℃ le borohydrure de sodium (4.5 équiv.). On agite à température ambiante pendant 30minutes puis on porte alors à reflux 12h. On évapore le solvant et on dissout le milieu avec de l'acétone (2ml/ mmol d'ester) avant de porter au reflux. On

ajoute après une heure une solution saturée en Na_2C0_3 (2ml/ mmol d'ester) et on porte de nouveau une heure à reflux le mélange. On évapore alors l'acétone avant de réaliser une extraction liquide/ liquide dans le chloroforme.

Rendement (aspect) 60% = (solide jaunâtre)

Rf 0.2 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).

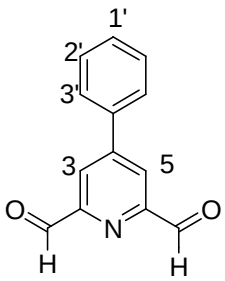
P_f 134°C

MS 215, **157**, 77, 31.

IR (KBr) (cm^{-1}) 3306, 3082, 3018, 1609, 1446; 1413, 1352

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.65 (d, J= 7Hz 2H, $H_{3'}$) ; 7.49 (m, 3H, $H_{2'}$ + $H_{1'}$); 7.41 (d, J= 2Hz 2H, H_5 + H_3) 4.84 (s, 4H, CH_2) 3.33 (se, 2H, OH)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 158.8 (C_4); 153.1 (C_2 + C_6); 152.4 ($C_{ipso\text{-}ph}$); 129.3 ($C_{1'}$); 129.1 ($C_{2'}$), 127.1 ($C_{3'}$); 117.2 (C_5 + C_3); 64.5 (CH_2).



4-Phenyl-pyridine-2,6-dicarboxaldéhyde 64

Dans un ballon contenant la 2,6-bis-hydroxymethyl-4-phénylpyridine **63** (1 équiv.) dans du dichlorométhane (10mL/ mmol) on ajoute de la triéthylamine (6 équiv.) puis on refroidit à 0°C avant d'ajouter une solution de complexe pyridinium-SO_3 (6 équiv.) dans du DMSO (30mL/ mmol). On laisse agiter 15min à 0°C puis 30min à température ambiante avant d'hydrolyser la solution. On lave la phase organique à l'eau et on extrait au dichlorométhane. On sèche avec Na_2SO_4 puis on évapore pour obtenir le composé **64**.

Rendement (aspect) 72% = (solide beige)

Rf 0.65 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).

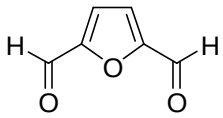
P_f 151°C

MS 211, **182**, 153, 77, 29

IR (KBr) (cm^{-1}) 3080, 3014, 1715, 1614, 1443, 1411, 1349.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 10.02 (s, 2H, CHO), 8.41 (d, J= 2Hz 2H, H_3 + H_5); 7.75 (d, J= 7Hz 2H, $H_{3'}$) 7.55 (m, 3H, $H_{2'}$ + $H_{1'}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 192.6 (C=O); 153.6 (C_6 + C_2); 150.4 (C_4); 139.3 ($C_{ipso\text{-}ph}$); 130.3 ($C_{1'}$); 129.5 ($C_{2'}$); 127.2 ($C_{3'}$); 122.8 (C_3 + C_5)



furan-2,5-dicarboxaldéhyde 52

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, contenant du *t*-BuOK (2.6 équiv.) dans du pentane (2mL/ mmol de furane) on ajoute de la N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TMEDA) (2.6 équiv.) puis on refroidit à -60°C avant d'ajouter une solution de butylithium 1.6M dans l'hexane (2.6 équiv.) en gardant la température en dessous de -40°C. On agite pendant 10 minutes à -40°C puis on ajoute à -50°C le furane (1 équiv.) dilué dans du pentane (0.5mL/ mmol). On laisse agiter 1 heure à -25°C puis 30min à -15°C avant de laisser remonter le mélange à -5°C.

De l'éther est alors ajouté (2mL/ mmol de furane) puis la solution est refroidit à -65°C. On ajoute alors goutte à goutte du DMF (3 équiv.) pendant 10 minutes puis on laisse revenir la solution à 15°C pendant 30 minutes. On hydrolyse alors la solution en la versant dans une solution aqueuse de HCl à 30% (4mL / mmol) à -20°C et en gardant la température entre -15°C et -25°C.

On laisse revenir la solution à 0°C et on sépare les phases obtenues. La phase organique est lavée à l'eau et les phases aqueuses extraites au chloroforme. On sèche avec Na_2SO_4 puis on évapore pour obtenir le composé **52** que l'on purifiera par chromatographie (présence de furfural).

Rendement (aspect) 76% = (solide jaune)

Rf 0.85 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).

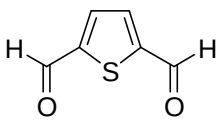
P_f 109-110°C

MS **124**, 123, 95, 67, 50, 39, 29.

IR (KBr) (cm^{-1}) 3169, 3102, 2963, 2873, 1683, 1560, 1508, 1409, 1265, 1241, 1174, 1021, 978, 959, 827, 808.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 9.90 (s, 2H, CHO), 7.37 (s, 2H, H_{ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 179.2 (CHO); 154.2 (C_{ipso}); 119.4 (C_{ar}).



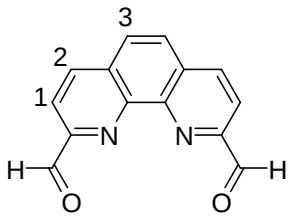
thiophèn-2,5-dicarboxaldéhyde 53

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, contenant de la N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TMEDA) (1.2 équiv.) dans de l'hexane (0.3mL/ mmol de thiophène) et du thiophène (1 équiv.) on ajoute une solution de butylithium 1.6M dans l'hexane (1.2 équiv).

Le mélange, sous forme de suspension blanche, est alors porté à 40°C pendant 30 minutes. Du THF est alors ajouté (1mL/ mmol de thiophène) puis la solution est refroidit à -40°C. On ajoute alors goutte à goutte du DMF (2.7 équiv.) pendant 10 minutes puis on laisse revenir la solution à température ambiante pendant 30 minutes. On hydrolyse alors la solution en la versant dans une solution aqueuse de HCl à 30% (15mL / mmol) à -20°C et on laisse revenir la solution à -5°C.

La solution est alors neutralisée (pH=6) avec une solution saturée en $NaHCO_3$. Les phases aqueuses sont extraites à l'éther. On sèche avec Na_2SO_4 puis on évapore pour obtenir le composé **53** que l'on purifiera par chromatographie (présence de 2-thiophenecarboxaldehyde).

Rendement (aspect)	67% = (solide rouge)
Rf	0.70 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 3).
P_f	109-114°C
MS	**140**, 139, 111, 83, 57, 39, 29
IR (KBr) (cm^{-1})	3076, 2951, 2876, 1828, 1664, 1522, 1385, 1185, 1052, 822, 775, 685.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	10.07 (s, 2H, CHO), 7.82 (s, 2H, H_{ar})
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	183.5 (CHO); 149.2 (C_{ipso}); 135.2 (C_{ar}).



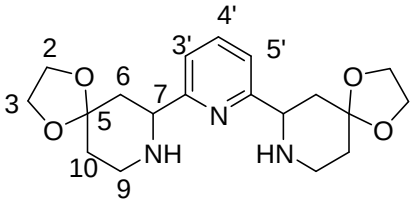
phénanthrolin-2,10-dicarboxaldéhyde 54

A une solution de 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline (1 équiv.) dans du DMSO (15mL/ mmol) est ajouté de l'iode (2 équiv.). La solution est agitée pendant 5 minutes à température ambiante puis sont ajoutés successivement du *t*-Bu-I (2.07 équiv.) et de l'acide trifluoroacétique (2.8 équiv.) goutte à goutte. La solution est chauffée à reflux pendant 2 heures avant d'être traitée à température ambiante par une solution 1M de $Na_2S_2O_3$ (10mL/ mmol).

Le précipité noir est éliminé par filtration sur célite et le dialdéhyde est obtenu par précipitation à l'aide d'une solution de $NaHCO_3$ (10%) jusqu'à obtenir un pH égal à 4-5. Il est extrait parla suite au

dichlorométhane. On sèche avec Na_2SO_4 puis on évapore pour obtenir le composé que l'on purifiera par lavage à l'éther (présence de DMSO). Le produit **54** est ensuite recristallisable dans l'acétone.

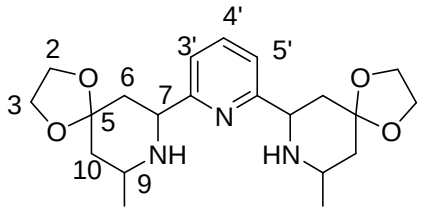
Rendement (aspect)	39% = (solide ocre)
Rf	0.60 (acétate d'éthyle/cyclohexane = 1 : 1).
P_f	253℃
MS	236, 208, **180**, 152, 125, 99, 75, 29.
IR (KBr) (cm^{-1})	2825, 1704, 1594, 1555, 1494, 1349, 1279, 1236, 1082, 876.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	10.51 (s, 2H, CHO), 8.60 (d, J= 8Hz 2H, H_1); 8.36 (d, J= 8Hz 2H, H_2) 8.13 (s, 2H, H_3)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	192.7 (C=O); 151.9 (C_1); 145.3 (C_2); 137.7 (C-CHO); 131.2 (C_3); 128.7 (C=C-N); 121.2 (C=C-C)



(±)-2',6'-bis(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane)pyridine 65b

La procédure générale de formation des bis-pipéridines est appliquée au composé en utilisant deux équivalents d'amine.

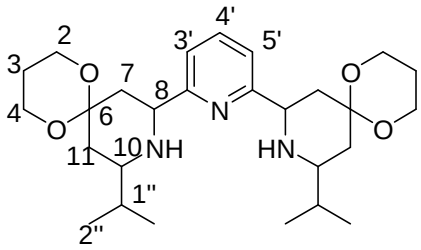
Rendement (aspect)	44% (huile orangée)
Rf	0.1 (acétate d'éthyle + 1.5% triéthylamine).
MS	361, 316, 274, **247**, 230, 218, 133, 114, 87, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3310, 2956, 2885, 1592, 1576, 1453, 1421, 1325, 1297, 1248, 1144, 1089, 1038, 947, 754.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.58 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.14 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 2H, $H_{5'}$ + $H_{3'}$), 3.97 (m, 10H, H_{7ax} + H_3 + H_2), 3.24 (m, 2H, H_{9ax}), 3.24 (m, 2H, H_{9eq}), 2.82 (se 2H, NH), 1.96 (d, 2H, J = 12Hz H_{6eq}) 1.74 (m 6H, H_{10} + H_{6ax})
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	160.6 ($C_{6'}$ + $C_{2'}$) 137.3 ($C_{4'}$) 119.5 ($C_{5'}$ + $C_{3'}$) 107.7 (C_5), 64.4 (C_2 + C_4) 59.5 (C_7) 43.7 (C_9), 41.6 (C_{10}) 35.6 (C_6)



(±)-2',6'-bis(9-méthyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane)pyridine 65c

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé en utilisant deux équivalents d'amine.

Rendement (aspect)	41% (huile orangée)
Rf	0.1 (acétate d'éthyle + 1.5% triéthylamine).
MS	389, 374, 359, 344, 301, 261, 218, 205, 192, 174, 142, 128, **87**, 43.
IR (NaCl) (cm^{-1})	3304, 2958, 2884, 1592, 1576, 1455, 1418, 1371, 1322, 1248, 1142, 1066, 1005, 947, 750.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.54 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.14 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 2H, $H_{5'} + H_{3'}$), 3.94 (m, 10H, $H_{7ax} + H_2 + H_3$), 3.05 (m, 2H, H_{9ax}), 2.32 (se 2H, NH), 1.90 (d, 2H, J = 12Hz H_{6eq}) 1.71 (m 4H, $H_{6ax} + H_{10eq}$), 1.36 (dd, J = 12Hz 2H, H_{10ax}) 1.13 (d, J = 8Hz 6H, CH_3)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	160.9 ($C_{2'} + C_{6'}$) 137.2 ($C_{4'}$) 119.1 ($C_{5'} + C_{3'}$) 108.3 (C_5), 64.2 ($C_3 + C_2$) 59.3 (C_7) 49.7 (C_9), 43.2 (C_{10}) 40.8 (C_6) 22.2 (CH_3)



(±)-2',6'-bis(9-isopropyl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)pyridine 65d

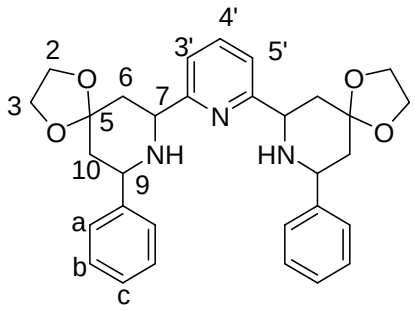
La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé en utilisant deux équivalents d'amine.

Rendement (aspect)	33% (huile jaune)
Rf	0.1 (acétate d'éthyle + 1.5% triéthylamine).
MS	473, 458, 430, **397**, 372, 314, 232, 101, 43.

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3306, 2959, 1575, 1455, 1371, 1247, 1107, 1022.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.60 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.20 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 2H, $H_{5'}$ + $H_{3'}$), 3.97 (m, 10H, H_{8ax} + H_2 + H_4), 2.70 (m, 4H, H_{10ax}+ H_{7eq}), 2.26 (d, J = 12Hz 2H, H_{11eq}), 1.70 (m, 8H, NH + H_3+ $H_{1''}$) 1.42 (dd, J = 12Hz 2H, H_{7ax}), 1.23 (dd, J = 12Hz 2H, H_{11ax}) 1.01 (d, J = 8Hz 6H, $H_{2''}$) 0.97 (d, J = 8Hz 6H, $H_{2''}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 161.6 ($C_{2'}$ + $C_{6'}$) 137.7 ($C_{4'}$) 119.9 ($C_{3'}$ + $C_{5'}$) 99.3 (C_6), 59.2 (C_2 + C_4) 57.8 (C_8) 54.6 (C_{10}), 38.6 (C_7) 37.0 (C_{11}) 33.2 ($C_{1''}$) 25.6 (C_3) 19.2 ($C_{2''}$) 18.9 ($C_{2''}$)



(±)-2',6'-bis(9-phényl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane)pyridine 65e

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé en utilisant deux équivalents d'amine.

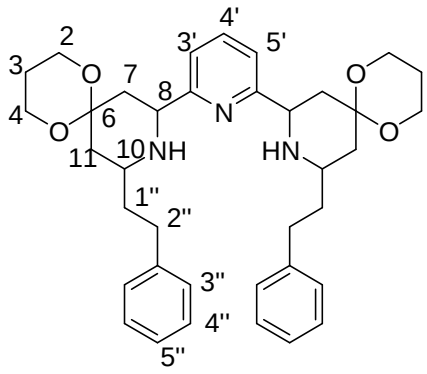
Rendement (aspect) 43% (huile jaune)

Rf 0.2 (acétate d'éthyle + 1.5% triéthylamine).

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3302, 3059, 2957, 2882, 1954, 1892, 1815, 1591, 1576, 1453, 1302, 1247, 1143, 1116, 1057, 1014, 947, 761, 700.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.63 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.43 (d, J = 8Hz, 4H, H_a), 7.32 (t, J = 8Hz, 4H, H_b), 7.31 (d, J = 8Hz, 2H, H_c), 7.26 (d, J = 8Hz, 2H, $H_{3'}$ + $H_{5'}$) 4.15 (d, J = 12Hz 2H, H_{9ax}), 3.97 (m, 10H, H_{8ax} + H_3 + H_2), 2.07 (m, 4H, H_{10eq}+ NH), 1.92 (d, J = 12Hz 2H, H_{7eq}) 1.83 (dd, J = 12Hz 4H, H_{7ax} + H_{10ax}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 161.4 ($C_{6'}$ + $C_{2'}$) 143.8 (C_{ipso}) 137.3 ($C_{4'}$) 128.5 (C_b) 127.3 (C_c) 126.9 (C_a) 119.2 ($C_{5'}$ + $C_{3'}$) 108.3 (C_6), 64.3 (C_2 + C_3) 59.8 (C_8) 58.8 (C_9), 43.2 (C_{10}) 41.2 (C_7)

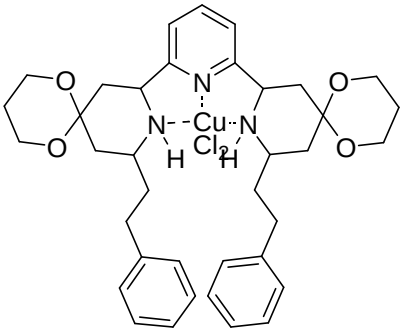


(±)-2',6'-bis(9-éthylphényl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)pyridine 65g

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé en utilisant deux équiv

alents d'amine.

Rendement (aspect)	33% (huile/solide jaune)
Rf	0.1 (acétate d'éthyle + 1.5% triéthylamine).
P_f	60-64℃
Masse haute résolution (ES+)	trouvée pour $C_{37}H_{48}N_3O_{4b}+ H^+$ = 598.3647 calculée = 598.3645
IR (KBr) (cm^{-1})	3422, 3024, 2924, 2856, 1944, 1870, 1592, 1576, 1453, 1376, 1314, 1248, 1145, 1089, 1011, 748, 699..
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)	7.64 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{''}$), 7.24 (m 12H, $H_{3''} + H_{5''} + H_{4''} + H_{3'} + H_{5'}$), 3.96 (m, 10H, $H_{8ax} + H_2 + H_4$), 2.98 (m, 2H, H_{10ax}), 2.74 (m, 4H, $H_{2''}$), 2.62 (d, J = 12Hz 2H, H_{7eq}), 2.35 (d, J = 12Hz 2H, H_{11eq}), 1.65 (m 12H, $H_{7ax} + H_3 + H_{1''}$ + NH), 1.54 (dd, J = 12Hz 2H, H_{11ax})
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm)	161.2 ($C_{6'} + C_{2'}$) 142.0 (C_{ipso}) 137.6 ($C_{4'}$) 128.3 ($C_{3''} + C_{4''}$) 125.8 ($C_{2''}$) 119.3 ($C_{3'} + C_{5'}$) 97.6 (C_6), 59.3 ($C_4 + C_2$) 57.8 (C_8) 52.4 (C_{10}), 39.4 ($C_{1''}+ C_7$) 32.4 ($C_{11} + C_{2''}$) 25.5 (C_3)



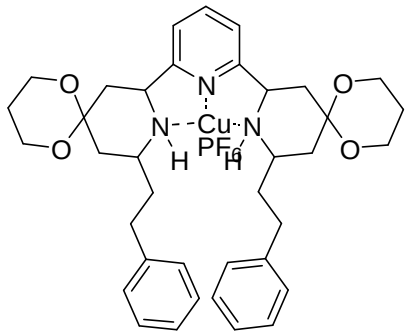
dichloro(2',6'-bis(9-éthylphényl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)pyridine)cuivre (II) Cu(65g)

Une solution de $CuCl_2$ (1 équiv.) dans l'acétonitrile (3 mL/mmol) est portée à 50℃ pendant 20 minutes. On ajoute alors une solution de bis-pipéridine (1 équiv.) dans de l'acétonitrile (3 mL/mmol) et on porte à 50℃ une heure. On filtre alors la suspe nsion de complexe et on lave plusieurs fois à l'acétonitrile les cristaux verts obtenus.

Rendement (aspect) 91% (solide vert)

P_f 185-195℃

IR (KBr) (cm^{-1}) 3448, 3128, 2963, 2836, 1603, 1474, 1453, 1374, 1256, 1157, 1147, 1101, 1042, 753.



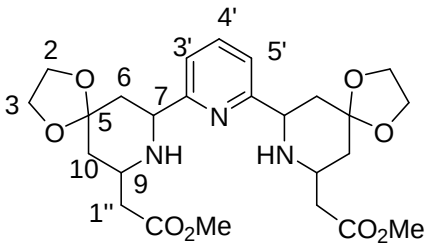
di(hexafluorophosphate)-(2',6'-bis(9-éthylphényl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)pyridine)cuivre (II)

Au complexe de cuivre ($CuCl_2$) (1équiv.) dissout dans du dichlorométhane (3mL/ mmol), on ajout AgPF6 (1 équiv.) et on laisse agiter et précipiter pendant une heure. Le solide bleu obtenu est filtré et lavé au dichlorométhane.

Rendement (aspect) 79% (solide bleu)

P_f 165-170℃

IR (KBr) (cm^{-1}) 3437, 3244, 2969, 2876, 1608, 1479, 1454, 1380, 1295, 1252, 1138, 1105, 843.



(±)-2',6'-bis(9-acétate de méthyle-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane)pyridine 74

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé en utilisant deux équivalents d'amine.

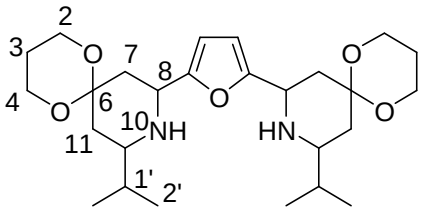
Rendement (aspect) 33% (huile jaune)

Rf 0.15 (acétate d'éthyle + 1.5% triéthylamine).

IR (NaCl) (cm^{-1}) 3373, 2982, 2888, 1732, 1643, 1573, 1348, 1255, 1203, 1041, 949, 755.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.54 (t, J = 8Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.14 (dd, J = 8Hz, J = 2Hz 2H, $H_{3'}$ + $H_{5'}$), 3.93 (m, 10H, H_{7ax} + H_3 + H_2), 3.62 (s, 6H, CH_3), 3.32 (m, 2H, H_9), 2.44 (m, 4H, $H_{1''}$), 2.15 (se, 2H, NH), 2.10 (d, J = 12Hz 2H, H_{6eq}), 1.74 (d, J = 12Hz 2H, H_{10eq}) 1.64 (dd, J = 12Hz 2H, H_{6ax}), 1.42 (dd, J = 12Hz 2H, H_{10ax})

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 172.3 (C=O), 161.1 ($C_{2'}$ + $C_{6'}$) 137.2 ($C_{4'}$) 119.1 ($C_{3'}$ + $C_{5'}$) 107.8 (C_5), 64.5 (C_2 + C_3) 60.4 ($C_{1''}$) 59.0 (C_7), 51.6 (C_9) 50.8 (CH_3) 41.1-40.9 (C_6 + C_{10})



(±)-2',5'-bis(10-isopropyl-1,5-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecane)furane 65a

La procédure générale de formation des pipéridines est appliquée au composé en utilisant deux équivalents d'amine.

Rendement (aspect) 51% (huile jaune)

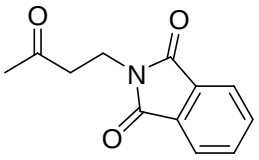
Rf 0.15 (acétone : toluène 1 : 4).

MS 462, 447, 419, 403, 376, 348, 319, 248, 203, 148, 128, 101, 43.

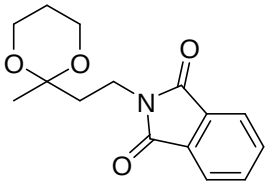
IR (KBr) (cm^{-1}) 3008, 2964, 2874, 1441, 1381, 1257, 1218, 1210, 1140, 1105, 1013, 758.

RMN ^1H (C_6D_6) δ (ppm) 6.95 (d, J = 4 Hz, 2H, H_{ar}), 4.07 (d, J = 12 Hz, 2H, H_{8ax}), 3.47 (m, 8H, H_2 + H_4), 2.65 (m, 4H, H_{7eq}+ H_{10ax}), 2.15 (d, J = 12 Hz, 2H, H_{11eq}), 1.67 (t, J = 12Hz 2H, H_{7ax}), 1.31 (m 8H, $H_{1''}$+ H_{11ax}+ H_{3a}) 1.01 (m, 2H, H_{3b}), 0.70 (d, J = 8Hz 12H, $H_{2''}$)

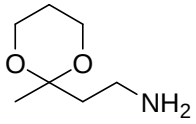
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 128.2 ($C_{2'}$ + $C_{6'}$) 105.7 (C_{ar}) 97.3 (C_6), 59.3 (C_2 + C_4), 58.3 (C_{10}) 50.8 (C_8), 36.4 (C_7 + C_{11}) 32.3 ($C_{1''}$) 25.5 (C_3) 19.3 ($C_{2''}$) 18.4 ($C_{2''}$)



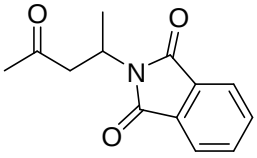
8e



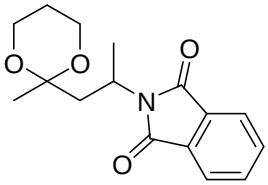
9e



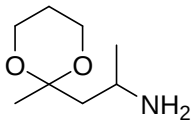
10e



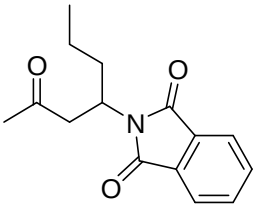
8f



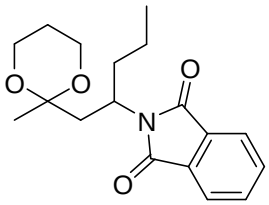
9f



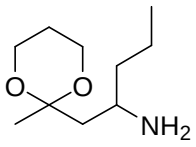
10f



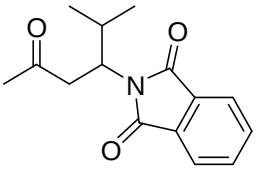
8g



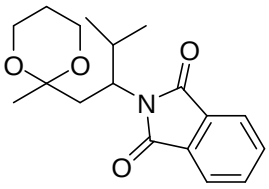
9g



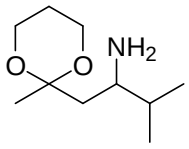
10g



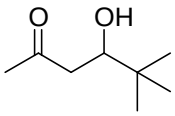
8h



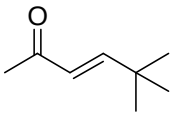
9h



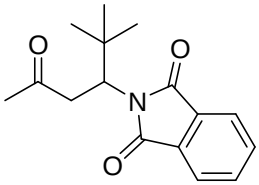
10h



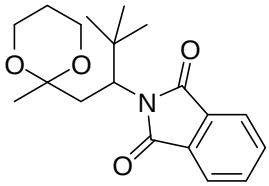
5



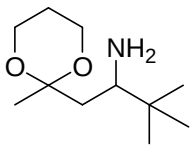
6



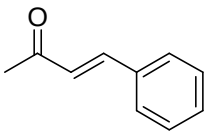
8d



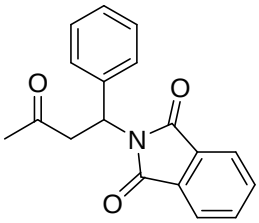
9d



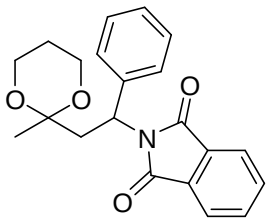
10d



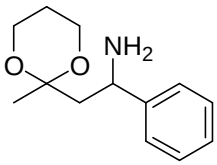
1a



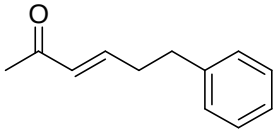
8a



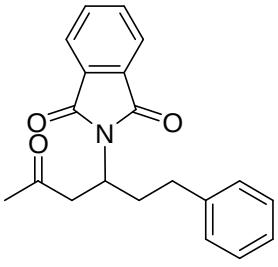
9a



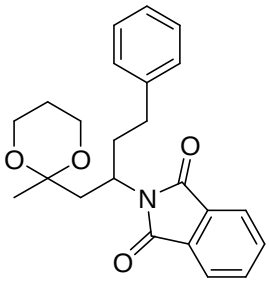
10a



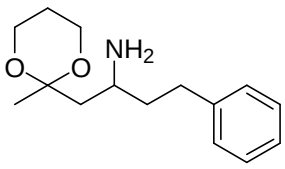
1b



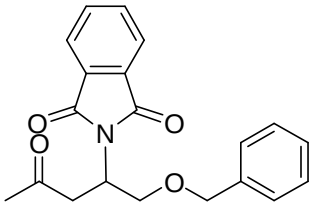
8b



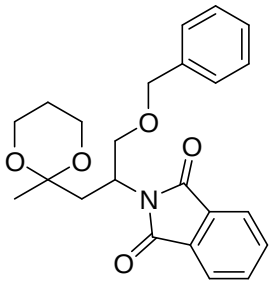
9b



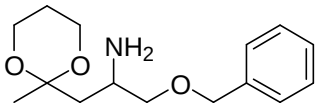
10b



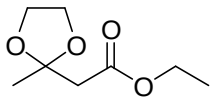
8c



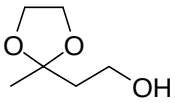
9b



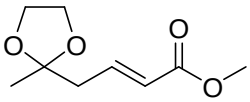
10b



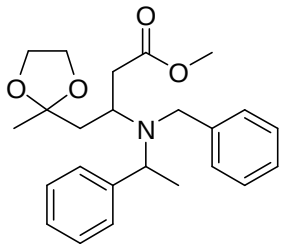
69



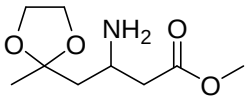
70



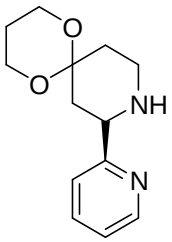
71



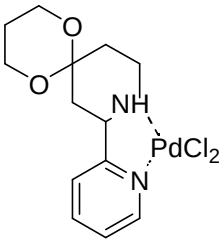
72



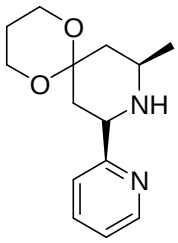
73



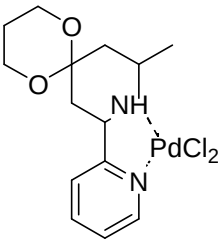
(±)11e



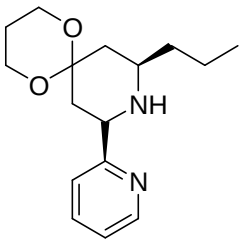
Pd(11e)



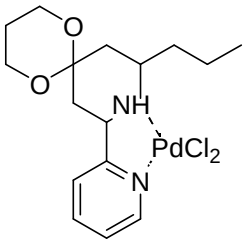
(±)11f



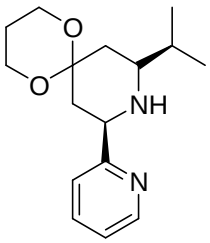
Pd(11f)



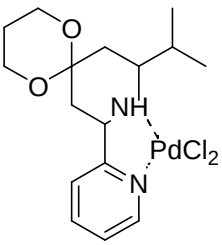
(±)11g



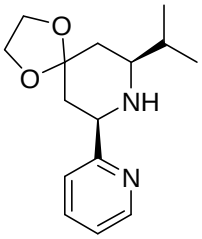
Pd(11g)



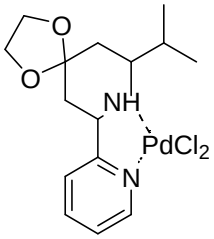
(±)11h



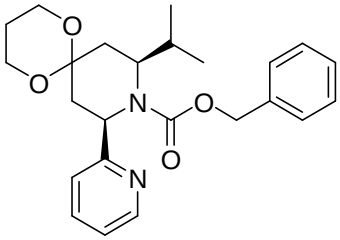
Pd(11h)



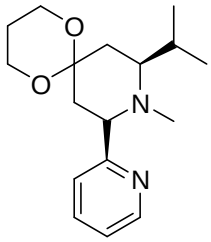
(±)18



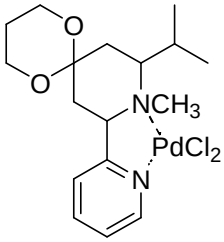
Pd(18)



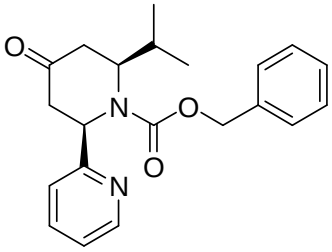
(±)12



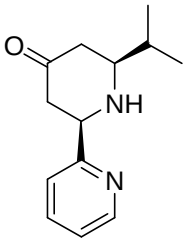
(±)17



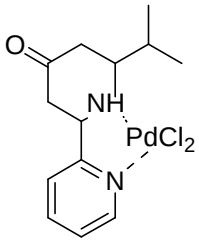
Pd(17)



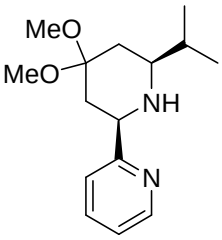
(±)13



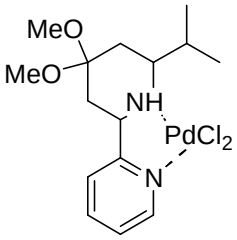
(±)14



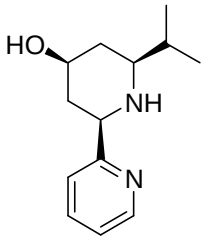
Pd(14)



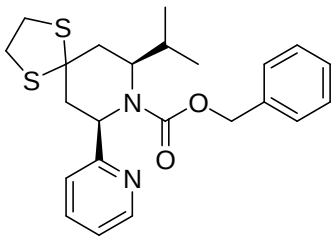
(±)18



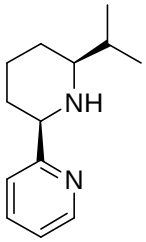
Pd(18)



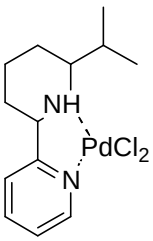
(±)68



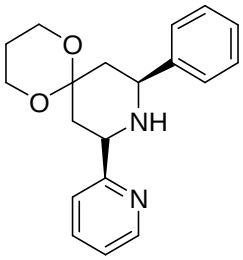
(±)15



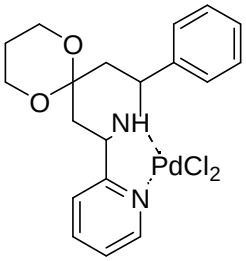
(±)16



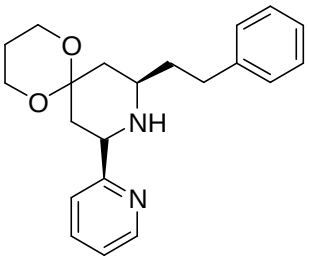
Pd(16)



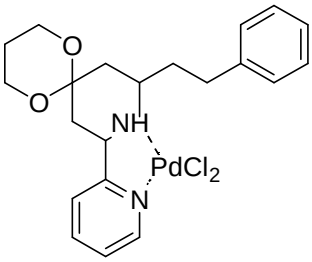
(±)11a



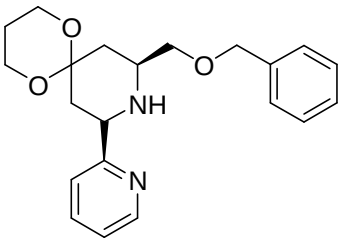
Pd(11a)



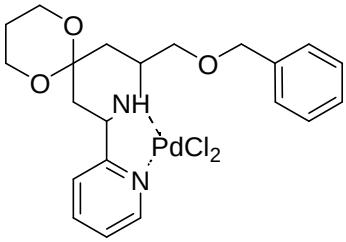
(±)11b



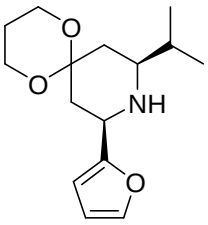
Pd(11b)



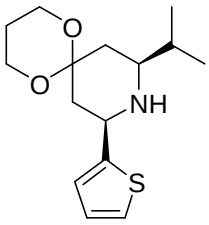
(±)11c



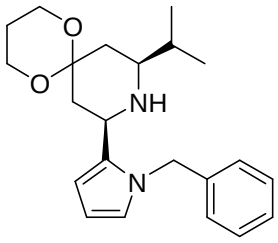
Pd(11c)



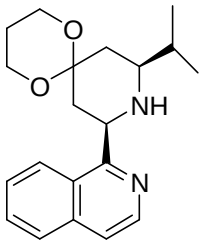
(±)11i



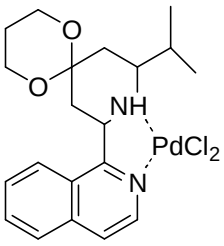
(±)11j



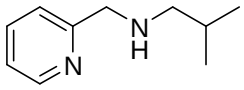
(±)11m



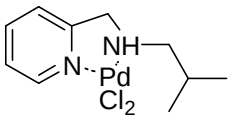
(±)11k



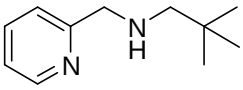
Pd(11k)



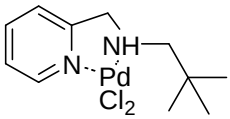
25a



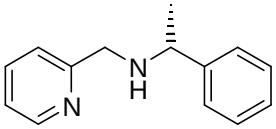
Pd(25a)



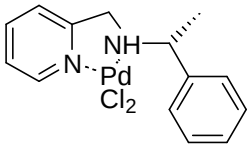
25b



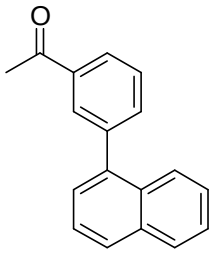
Pd(25b)

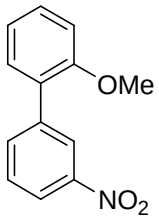


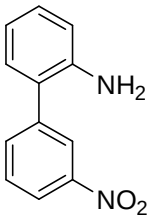
(+)25c

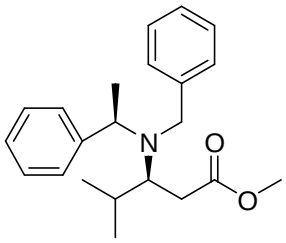


Pd(25c)

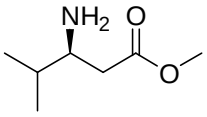




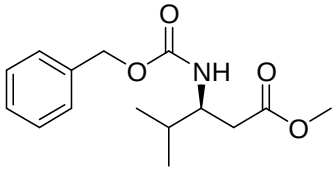




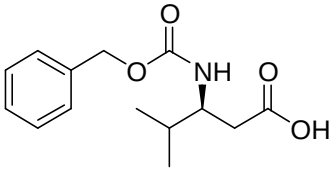
(-)40



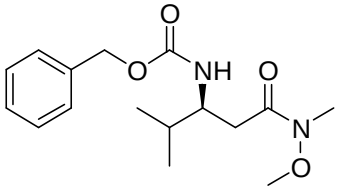
(-)41



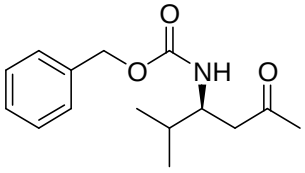
(-)42



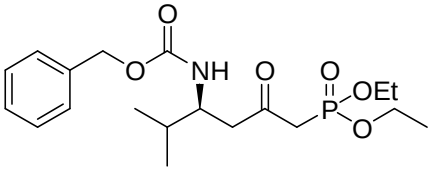
(-)43



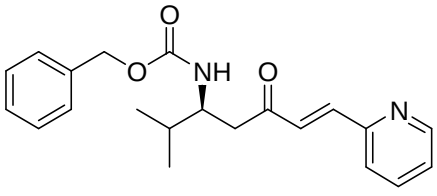
(-)44



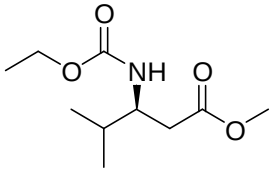
(-)45



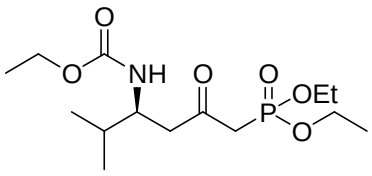
(-)46



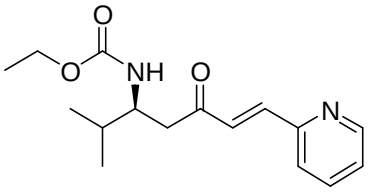
(-)48



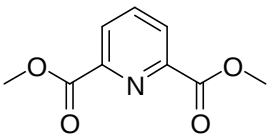
(-)47



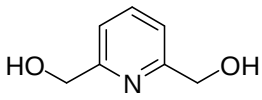
(-)46b



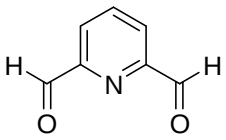
(-)48b



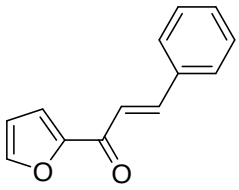
55



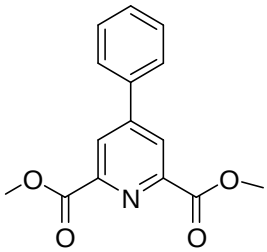
56



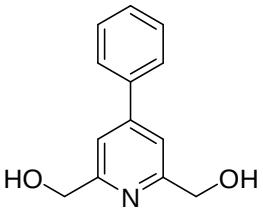
57



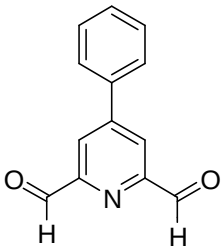
58



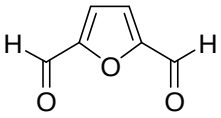
62



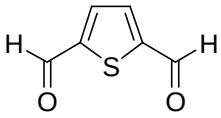
63



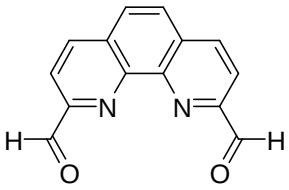
64



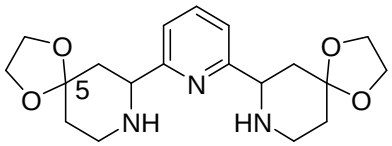
65



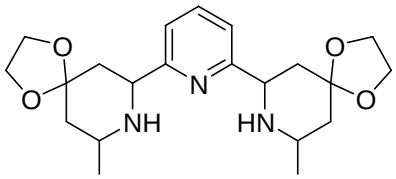
66



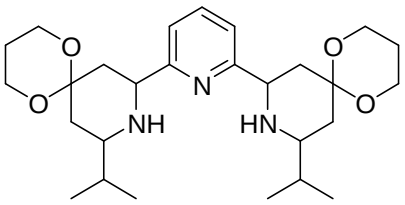
67



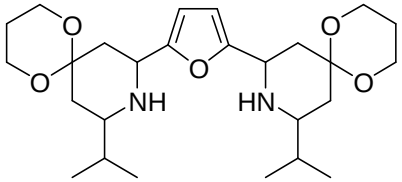
65b



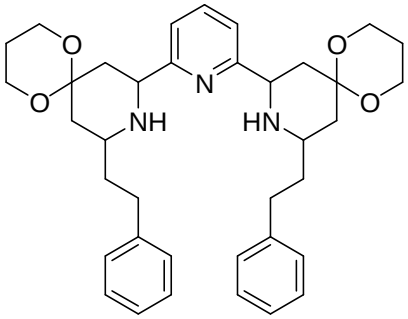
65c



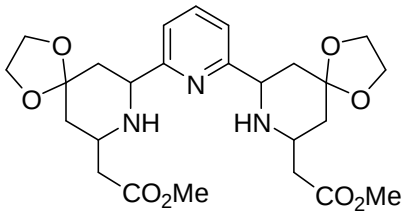
65d



65a



65g



74)

ABSTRACT

We have carried out the synthesis of new piperidinyl “phosphine-free” ligands for the complexation of transition metals and the application in C-C bond formations. We have created a large diversity of ligands to study the parameters influencing their catalytic performance. The using of the Palladium derivative complexes in different reactions of homogeneous catalysis lead us to focus on the Suzuki-Miyaura reaction.

Through a screening of the complexes, we determinated the most performant ligands and an exemplification with a large number of substrats has shown their great efficienty. The Suzuki-Miyaura reaction conditions have also been optimized to explore their using in line with “green chemistry” considerations.

From these results, we have prepared, 2^{nd} generation ligands, easily prepared and as efficient in Suzuki-Miyaura coupling and 3^{rd} generation ligands (bis-piperidynil structure), able to have new applications particulary for “Cu-catalysed” reactions.

RESUME

Nous avons réalisé la synthèse de nouveaux ligands « phosphine-free » à base pipéridinyle trouvant une application dans des réactions de création de liaisons C-C. Nous avons créé une grande variété de ligands afin d'étudier les paramètres pouvant influencerr leur performance catalytique. L'utilisation des complexes de Palladium correspondants dans des réactions de catalyse homogène nous a amené à nous intéresser à la réaction de Suzuki-Miyaura.

Un criblage a permis de cibler les chélates les plus performants et l'étude du champ d'application a révélé leur grande performance catalytique. De plus, les paramètres de la réaction ont été optimisés dans l'esprit d'une chimie plus respectueuse de l'environnement.

Ces résultats ont amené la réalisation de ligands de 2ème génération (plus simple d'accès et d'une grande potentialité en réaction de Suzuki-Miyaura) et de ligands de 3ème génération capables d'avoir d'autres applications notamment dans le cadre de complexes de cuivre.