



HAL
open science

Design et utilisations de complexes organométalliques intercalés dans la bentonite pour des réactions d'insertion ou de complexes organométalliques chiraux pour des réactions de cyclopropanation asymétrique

Mohammed Kadraoui

► **To cite this version:**

Mohammed Kadraoui. Design et utilisations de complexes organométalliques intercalés dans la bentonite pour des réactions d'insertion ou de complexes organométalliques chiraux pour des réactions de cyclopropanation asymétrique. Chimie organique. Le Mans Université; Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed-Boudiaf (Algérie), 2015. Français. NNT : 2015LEMA1026 . tel-03117864

HAL Id: tel-03117864

<https://theses.hal.science/tel-03117864>

Submitted on 21 Jan 2021

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

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

Thèse de Doctorat



Mohammed KADRAOUI

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

École doctorale : Matière, Molécules, Matériaux en Pays de la Loire (3MPL)

Discipline : Chimie Organique

Spécialité : Chimie organique

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

Soutenu le 07 /12 / 2015

Design et utilisations de complexes organométalliques intercalés dans la bentonite pour des réactions d'insertion ou de complexes organométalliques chiraux pour des réactions de cyclopropanation asymétrique

JURY

Rapporteurs :	Emmanuelle SCHULZ , Directeur de recherche CNRS, Université de Paris-XI, Orsay Mohamed Miloud MAZARI , Professeur des Universités, Université d'Oran 1. Ahmed Ben Bella. Algérie
Examineurs :	Mostefa KAMECHE , Professeur des Universités, Université des Sciences et de la Technologie (USTO MB). Algérie Jacques MORTIER , Professeur des Universités, Université du Maine
Directeur de Thèse :	Christine SALUZZO , Professeur des Universités, Université du Maine
Co-directeur de Thèse :	Zoubir DERRICHE , Professeur des Universités, Université des Sciences et de la Technologie (USTO MB). Algérie
Co-encadrant de Thèse :	Stéphane GUILLARME , Maître de Conférences, Université du Maine

Dédicace

Afin d'être reconnaissant envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à effectuer ce travail de recherche, je dédie ce mémoire :

***A ma très chère mère,** Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

***A mon très cher père,** Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

À tous mes frères et sœurs.

***À ma femme** qui a toujours été à mes côtés, tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir.*

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

***À mes enfants** Mohammed El Kacem, Lokmen et Salah, la lumière de ma vie.*

***À mon ami** Cheikh Kadari Zine Al Abidine pour son soutien spirituelle à chaque étape de ce travail surtout dans les moments difficile.*

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer.

Remerciement

Cette thèse a été réalisée à l'Institut Des Molécules et Matériaux Du Mans de l'Université du Maine ainsi qu'au laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux, Catalyse et Environnement (LPCMCE) de l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf (USTO-MB).

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une cotutelle signé entre les deux universités. Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Jean Marc Grenèche de m'avoir accueilli au sein de l'IMMM et m'avoir permis de réaliser ce travail de recherche dans d'excellentes conditions, tant sur le plan matériel que humain.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance et toute ma gratitude aux Professeurs M^{me} Christine SALUZZO et M^r Zoubir DERRICHE de m'avoir accueilli dans leur équipe de recherche et de m'avoir permis de mener ce travail à bien pour m'avoir encadré durant ces années, pour leur disponibilité quotidienne et leur aide inestimable. La rigueur, la patience et la grande sérénité font d'eux des encadreurs irremplaçables. Je ne saurais autant les remercier pour les innombrables heures passées à mes cotés au cours de ces années.

Je remercie profondément Monsieur Stéphane Guillaume, maître de conférence de l'Université de Maine pour l'intérêt constant qu'il a porté à ce travail en acceptant de co-diriger cette étude, pour sa disponibilité, ses orientations et ses remarques fructueuses. Qu'il trouve ici ma profonde gratitude.

Je suis très sensible à l'honneur que m'ont fait M^{me} Emmanuelle SCHULZ directrice de recherche à l'Université d'Orsay et M^r Mohamed Miloud MAZARI, professeur à l'université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella pour m'avoir honoré de leur présence en acceptant d'être rapporteurs de ce travail et de le juger.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Mostefa KAMECHE, professeur à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf pour l'intérêt qu'il a accordé à ce travail en acceptant de le juger et de présider le jury, ainsi que Mr Jacques MORTIER, professeur à l'université du Maine pour l'honneur qu'il m'a fait et l'intérêt qu'il a manifesté en acceptant de participer au jury de cette thèse.

Je tiens très sincèrement à remercier mon encadreur dans le cadre de la préparation du magister, Mr le professeur H. BENHAOUA, pour ses fructueux conseils ainsi que les discussions scientifiques que j'ai eu la chance d'avoir avec lui.

Mes vifs remerciements vont à Madame le professeur Aicha DERDOUR, recteur de l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf pour son soutien et son aide précieuse au moment difficile.

Un grand merci à tous mes collègues du laboratoire qui m'ont accompagné au long de ces années de thèse dans une joie et une bonne humeur de tous les jours, pour l'esprit de l'équipe, pour les discussions très fructueuses que nous avons eu sur le sujet, ainsi que toutes leurs remarques et suggestions, ils ont su changer les moments difficiles de notre travail en un vrai plaisir.

Je n'oublie pas dans mes remerciements tout le personnel d'Equipe Méthodologie et Synthèse Organique ainsi que le personnel du laboratoire Physico-Chimie des Matériaux, Catalyse et Environnement (Enseignants, Chercheurs, Techniciens, Secrétaires) que j'ai côtoyé et qui m'ont facilité mon intégration au sein du groupe.

Je remercie mes amis Chadli, Dahou et Abdou pour leurs soutiens, aides et générosités tous le long de ce travail.

Je tiens enfin à remercier du fond du cœur les membres de ma famille, qu'ils trouvent ici mes remerciements les plus chaleureux pour leur soutien et leur présence.

Table des matières

Introduction générale.....	1
<u>Partie I Chapitre I : rappels bibliographiques : réactions d'insertion X-H (X= C, O, N)</u>	
I- Réaction d'insertion sur les liaisons C-H.....	10
I-1. Processus intermoléculaire.....	11
I-1.1. Régio et stéréosélectivité.....	11
I-2. Processus intramoléculaire.....	16
I-2.1. Régio et stéréosélectivité.....	17
I-2.2. Chimiosélectivité.....	27
I-3.Mécanisme.....	29
II- Insertion sur les liaisons polaires X-H.....	31
II-1. Insertion sur les liaisons O-H.....	31
II-1.1. Réactions intermoléculaires.....	31
II.1.2. Réactions intramoléculaires sur les liaisons O-H.....	37
II.2. Insertion sur les liaisons N-H.....	40
II.2.1. Réactions intermoléculaires.....	40
II-2.2. Réactions intramoléculaires.....	47
II-3 Mécanismes.....	51
III- Réaction d'insertion utilisant des catalyseurs immobilisés.....	52
III-1 Insertion sur la liaison C –H.....	52
III-2 Insertion sur la liaison N –H.....	53
<u>Partie I Chapitre II : Élaboration de catalyseurs hétérogènes à base d'argile : application pour la réaction d'insertion X-H (X=O, N)</u>	
I- Insertion des complexes dans les zéolites.....	55
II- Insertion des complexes dans l'argile.....	59
II-1. Insertion de cryptands et d'éthers couronne.....	62
II-2. Insertion de complexes bis(oxazolines) cuivre (II).....	63
II-3. Insertion des complexes polycationiques.....	63
II-4. Insertion de complexes organocationiques.....	64
II-4.1. Intercalation des complexes de type pérovskite Lay MO _x (M = Ni, Co).....	65
III- Préparation des argiles échangées aux complexes organométalliques.....	65
III-1. Caractérisation physico-chimique de la bentonite naturelle de Maghnia.....	66
III-1.1. Analyse par Diffraction des rayons X.....	67
III-1.2. Analyse par Spectroscopie IR.....	68
III-2. Purification de la bentonite naturelle.....	70
III-2.1. Sédimentation.....	70

III-2.2. Traitement chimique.....	71
III-3. Caractérisation de la bentonite purifiée.....	71
III-3.1. Analyse par Diffraction aux rayons X.....	72
III-3.2. Analyse par infrarouge.....	72
III-3.3. Mesure de la capacité d'échange cationique (CEC).....	73
III-4. Intercalation des deux complexes Cu(acac) ₂ et Fe(acac) ₃ dans l'argile.....	76
III-4.1. Préparation des complexes d'intercalation.....	78
IV- Application dans les réactions d'insertion.....	82
IV-1. Mise en évidence des propriétés catalytiques des matériaux B-Cu ^{II} et B-Fe ^{III}	83
IV-2. Étude de quelques réactions d'insertion de carbènes.....	84
IV-2.1. Réaction avec les amines : Synthèses d'aminoesters.....	84
IV-2.2. Réaction avec les alcools : Synthèse d'oxaesters.....	86

Partie I- Partie expérimentale

I- Généralité.....	88
II- Protocoles et données expérimentales.....	89
II-1. Mesure de la capacité d'échange cationique (CEC).....	89
II-2. Préparation des complexes d'intercalation.....	89
II-3. Synthèse du maléate et du fumarate d'éthyle.....	90
II.3.1 Mode opératoire.....	90
II.3.2 Caractérisation des dimères par RMN ¹ H et RMN ¹³ C.....	90
II-4. Synthèse des aminoesters.....	90
II-4.1. Procédure générale.....	90
II-4.2. Caractérisation des produits obtenus.....	91
II-5. Synthèse des oxaesters.....	93
II-5.2. Caractérisation des produits obtenus.....	93
Annexes.....	97

Partie II Chapitre I : Rappels bibliographiques : Cyclopropanation asymétrique par décomposition d'α-diazoesters

I- Catalyseurs à base de cuivre.....	102
I-1. Ligands de type bisoxazolines.....	102
I-2. Ligands de type trioxazolines.....	109
I-3. Ligands de type amine.....	110
I-4. Ligands de type diimine.....	111
I-5. Ligands bidentés de type hétéroaryl-pyridine.....	112
I-6. Ligands de type amino-pyridine.....	113
I-7. Ligands de type amino alcool.....	113
I-8. Ligands de type bisimidazoline.....	114

I-9. Ligands de type bipyridine.....	114
II- Catalyseurs au rhodium.....	117
II-1. Carboxamidates chiraux.....	117
II-2. Carboxylates chiraux.....	119
II-2.1. Dérivés de proline.....	119
II-2.2. Dérivés de la tert-Leucine.....	123
II-2.3. Dérivés de l'α-adamantylglycine.....	125
II-3. Autres ligands.....	126
III- Catalyseurs au ruthénium.....	127
III-1. Ligands de type oxazoline ou bisoxazoline.....	127
III-2. Ligands de type salen.....	131
III-3. Ligands de type porphyrine.....	132
III-4. Ligands de type thiazoline Py-Box.....	134
IV- Catalyseurs au cobalt.....	134
IV-1. Ligands de type salen.....	134
IV-2. Ligands de type porphyrine.....	136
V- Autres catalyseurs.....	137

Partie II Chapitre II : Méthodes de préparation des oxazolines

I-À partir d'aminoalcools.....	141
I-1. Réaction avec des nitriles, isonitriles et imidates.....	141
I-1.2. Réaction avec des imidates.....	143
I-2. Réaction avec des aldéhydes.....	144
I-3. Réaction avec des dérivés d'acide carboxylique.....	145
I-3.1. Méthodes pour faire la liaison amide.....	146
I-3.2 Formation du cycle oxazoline après activation.....	147
II- Autres méthodes.....	151
II-1. Réactions avec une amine et un β-aminoalcool.....	151
II-2. Réactions avec un azido-alcool et un aldéhyde.....	151
II-3. Réactions avec les sulfites cycliques.....	152
II-4. Réaction entre un hydroxy-isonitrile et un aldéhyde.....	152
II-5. À partir d'oxazolidinones.....	153
II-6. Cyclisation d'imidates chlorés.....	154
II-7. A partir des époxydes.....	154

Partie II. Chapitre III : Synthèse de ligands-Évaluation de leur complexe de Cu en cyclopropanation asymétrique

I-Synthèse des ligands.....	157
I-1. Synthèse d'oxazolines et de bis-oxazolines.....	157
I-1.1. Synthèse du précurseur aminoalcool 1a via la voie A.....	159
I-1.2. Synthèse de l' aminoalcool précurseur d'oxazolines via la voie B.....	163
I-1.3. Formation d'oxazolines.....	178
I-2. Synthèse des ligands de type imines.....	184
II-Cyclopropanation asymétrique.....	187
II-1. Cyclopropanation du styrène.....	187
II-1.1. Influence de la nature du ligand.....	189
II-1.2. Étude de l'influence du ratio Cu/ligand.....	192
II-1.3. Étude de l'influence de la température.....	194
II-1.4. Etude de la nature du donneur de cuivre.....	195
II-2. Cyclopropanation de l'α-méthylstyrène.....	197
II-2.1. Influence de la nature du ligand.....	198
II.2.2. Influence de la nature du donneur de cuivre (I).....	200
III-Cyclopropanation de l'indène et de l'octène et du cyclopentène.....	201

Partie II. Partie expérimentale

I-Généralités.....	206
II-Protocoles et données expérimentales.....	207
II-1. Synthèse des oxazolines.....	207
II-1.1. Synthèse de précurseurs d'oxazolines.....	207
II-2. Synthèse d'oxazolines.....	227
II-3. Synthèse d'imines.....	231
II-3.1. Synthèse de l'amine 41	230
II-3.2. Synthèse des monoimines 38	235
II-3.3. Synthèse de la diamine 42 précurseur de la diimine 40	239
II-3.4. Synthèse de la diimine 40	242
II-4. Cyclopropanation asymétrique.....	243
II-4.1. Cyclopropanation du styrène.....	244
II-4.2. Cyclopropanation de l'α-méthylstyrène.....	245
II-4.3. Cyclopropanation de l'indène.....	246
II-4.4. Cyclopropanation de l'octène.....	246
II-4.5. Cyclopropanation du cyclopentène.....	247
Conclusion générale.....	248

Abréviations

acac : acétylacétonate
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BET : Brunauer–Emmett–Teller
BM : bleu de méthylène
Bn : benzyle
Boc : *Tert*-butoxycarbonyle
Bu : butyl
CAM : molybdate d'ammonium et sulfate cérique
Cat. : catalyseur
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CEC : capacité d'échange cationique
DAE : diazoacétate d'éthyle
DAM : diazoacétate de méthyle
DBE : dibenzo 18 couronne 6
DCE : dichloroéthane
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DCHE : dicyclohexyl 18 couronne 6
DCM : dichlorométhane
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle
DMF : diméthylformamide
DmPz : 3,5-diméthyl-1 H-pyrrazole
DFMBA : *N,N*-diéthyl- α,α -difluoro-(*m*-méthylbenzyl)amine
DFBP : *N*-(α,α -difluorobenzyl)pyrrolidine
DMSO : sulfoxyde de diméthyle
DOSP : (dodecylbenzènesulfonyl)prolinate
DFT : density functional theory
ee : excès énantiomérique
fsaen : acide 3-formylsalicylique éthylène diamine
GEA : groupement électroattracteur
GED : groupement électrodonneur
HOBt : 1-hydroxybenzotriazole
HRMS : Spectromètre de Masse Haute Résolution
Ms : mésyle
MsCl : chlorure de méthanesulfonyle

nd : non déterminé

Pc : phtalocyanine

Rdt : rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RSE : analyse par résonance de spin électronique

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMSCl : chlorure de triméthylsilyle

TM : tamis moléculaire

Ts : tosyl

Introduction générale

Au même titre que les carbanions, carbocations et radicaux, les carbènes sont des intermédiaires fondamentaux pour les réactions de chimie organique. Les travaux de cette thèse portent sur l'utilisation de ce type d'intermédiaires dans les réactions d'insertion dans les liaisons X-H et en cyclopropanation asymétrique.

Les carbènes sont des dérivés divalents neutres du carbone qui possède six électrons sur sa couche de valence. Il a été supposé¹ puis démontré² que le carbène méthylène pouvait exister selon deux états, l'état singulet et l'état triplet (Figure 1). Dans l'état singulet, le carbone est hybridé sp^2 avec trois orbitales contenant une paire d'électrons chacune et une orbitale vide. Dans l'état triplet, deux orbitales sont remplies d'une paire d'électrons alors que les deux autres contiennent un électron célibataire.

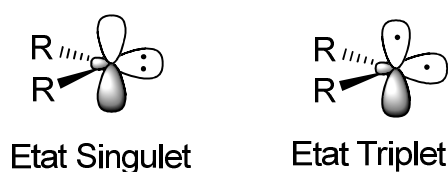


Figure 1

L'état singulet ou triplet d'un carbène a une réelle influence sur sa stabilité et sa réactivité.³ L'état singulet a un caractère ambiphile car il peut réagir à la fois comme nucléophile ou électrophile alors que l'état triplet a plutôt un caractère bi-radical. De plus, l'état singulet ou triplet est favorisé par les substituants du carbène. A titre d'exemple, la présence d'un substituant ayant un effet inductif attracteur (-I) ou d'un atome d'oxygène ou d'azote (+M) auraient tendance à favoriser l'état singulet alors que des carbènes avec des groupes alkyles seraient plus stable à l'état triplet.

Pendant très longtemps, les carbènes ont été observés comme des espèces intermédiaires réactionnelles car ils possèdent un temps de demi-vie très court et ce n'est qu'à la fin des années 1980 que certains d'entre eux stables ont pu être détectés voire isolés.⁴ Ces premiers exemples montrent l'importance de la nature électronique et géométrique (stérique) des substituants portés par le carbone qui ont un rôle indispensable pour la stabilisation de ces espèces. Par exemple, la

¹ J. Lennard-Jones, J. A. Pople, *Discus. Faraday. Soc.* **1951**, *10*, 9-18.

² a) A. D. Walsh, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2260-2266. b) J. Duchesne, L. Burnelle, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 2005-2007.

³ G. B. Schuster, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 311-361.

⁴ a) A. J. Arduengo, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913-921. b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.

présence de substituants encombrants a permis de stabiliser le carbène **A** à l'état triplet qui a présenté un temps de demi-vie de 16 s à température ambiante (Figure 2).⁵ Cependant, on retrouve plus d'exemples de carbènes à l'état singulet. Au début des années 1990, l'équipe d'Arduengo^{4a,6} a pu isoler un carbène stable cristallin (**B**) montrant ainsi l'effet des deux atomes d'azote sur la stabilisation. En parallèle, Bertrand et coll. ont largement contribué à l'étude des carbènes stables par leurs recherches notamment sur les phosphinocarbènes. Ils ont montré que le carbène **D** pouvait être stable quelques semaines à 25°C.⁷ Quelques années plus tard, Enders et coll. ont reporté le carbène stable comportant une structure 1,2,4-triazole **C** qui est devenu le premier carbène commercial.⁸

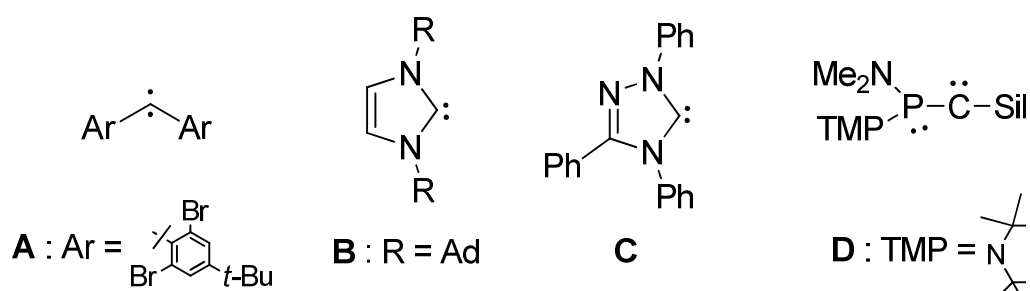


Figure 2

Les carbènes sont souvent générés *in-situ* selon des méthodes variées,⁹ les précurseurs utilisés dans chacune des techniques et les conditions expérimentales étant différentes.

Parmi ces méthodes, nous pouvons citer entre autres l'élimination α de dérivés halogénés en milieu basique (Schéma 1, éq.1), ou ceux obtenus après un échange halogène-métal de dérivés dihalogénés (Schéma 1, éq.2).^{9f}

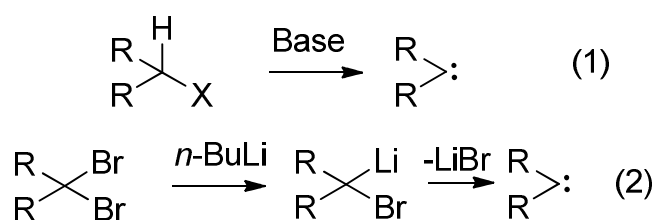


Schéma 1

⁵ a) H. Tomioka, T. Watanabe, K. Hirai, K. Furukawa, T. Takui, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6376-6377.

b) H. Tomioka, M. Hattori, K. Hirai, S. Murata, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8723-8724.

⁶ A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

⁷ G. Gillette, A. Baceiredo, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1429-1431.

⁸ D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021-1023.

⁹ a) W. J. Baron, M. R. Decamp, M. E. Hendrick, M. Jones, R. H. Levin, M. B. Sohn, *Carbenes*, M. Jones, Jr. et R. A. Moss (eds.), Wiley New York, **1973**, 1-151. b) W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4735-4740. c) H. M. Fey, *Adv. Photochem.* **1966**, *4*, 225-256. d) R. A. G. Smith, J. R. Knowles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 686-694. e) G. W. Griffin, N. R. Bertoniere, *Carbenes*, M. Jones, Jr. et R. A. Moss (eds.) Wiley, New York, **1973**, 318 - 332. f) W. Kirmse, *Carbene chemistry*, Academic Press, New York, **1971** p 26 -109, 129-149. g) D. Seyferth, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 65-74.

Une approche très utilisée pour générer des carbènes est l'utilisation des composés diazoïques^{9a} (Schéma 2, éq.1) et à un degré moindre les diazirines^{9c} (Schéma 2, éq.2).

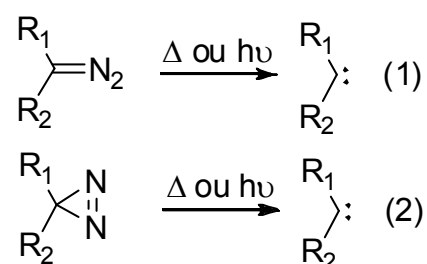


Schéma 2

La réaction de Bamford-Stevens^{9b} mettant en jeu des *N*-tosylhydrazones permet en présence d'une base de former des composés diazoïques qui se décomposent *in-situ* en carbènes (Schéma 3).

C'est une méthode très pratique car les *N*-tosylhydrazones sont facilement accessibles à partir des dérivés carbonylés correspondants.

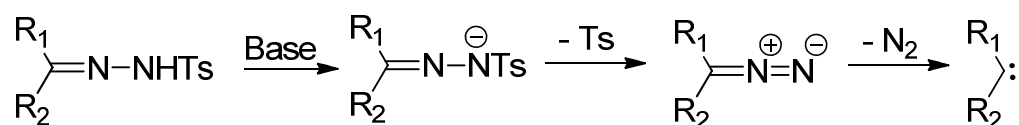


Schéma 3

D'autres méthodes utilisant des cétones ou des époxydes^{9e} permettent de générer des carbènes par photolyse ou thermolyse (Schéma 4).

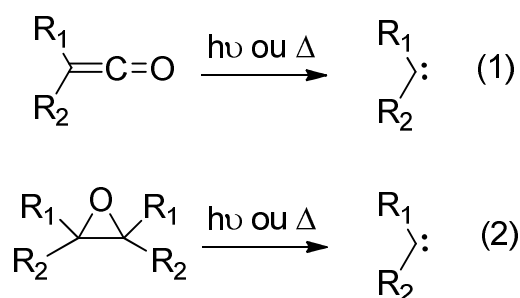


Schéma 4

Enfin, pour former des carbènes stables à l'état singulet comme les diaminocarbènes (NHC), la méthode la plus utilisée est la déprotonation par une base des sels correspondants (Schéma 5).

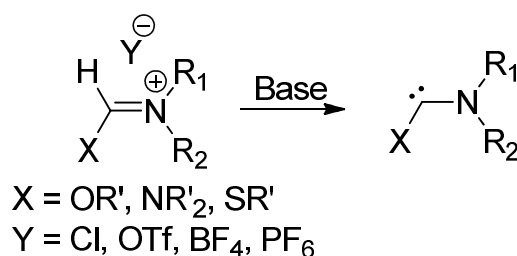


Schéma 5

Bien avant l'isolement de carbènes stables (*vide supra*), l'approche qui consistait à stabiliser le centre carbénique par les métaux de transition a été largement étudiée et ces complexes métalliques de carbènes constituaient une bonne alternative aux carbènes libres pour de nombreuses réactions.

Dès le milieu des années 1960, Fischer a décrit la synthèse du premier complexe métallique de carbène, un complexe carbénique de tungstène (0) (**E**, Figure 3).¹⁰ Des complexes carbéniques à base de chrome (0), de fer (0) et de manganèse (0) ont ensuite été isolés.¹¹

Quatre années plus tard, les équipes de Wanzlick et Öfele ont publié respectivement un complexe de chrome et de mercure comportant un carbène stable à base d'imidazolidine.¹² Dix ans après Fischer, Schrock et coll.¹³ ont préparé un autre type de complexe carbénique, le complexe métal-alkylidène **H** (Figure 3).

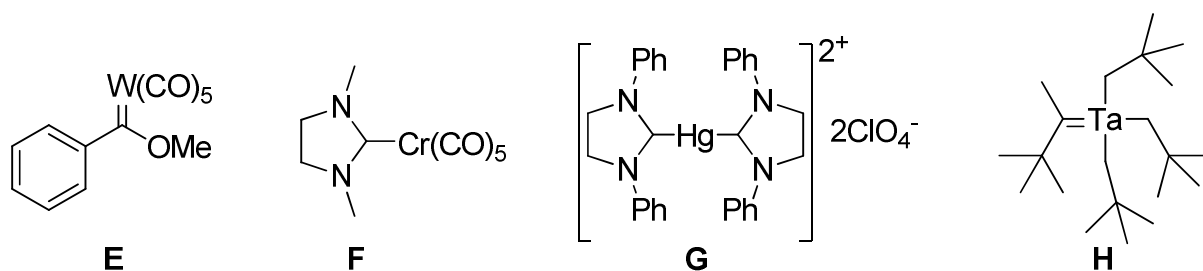


Figure 3

¹⁰ E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 580-581.

¹¹ D. J. Cardin, B. Cetinskava, M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 545-574.

¹² a) H. W. Wanzlick, H. J. Schöenherr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 141-142. b) J. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42-P43.

¹³ R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6796-6797.

De nombreux complexes métalliques de carbènes ont été depuis préparés, et nous pouvons les classer principalement selon deux familles : les complexes de type Fischer et les complexes de type Schrock.

Dans un complexe de type Fischer, la liaison carbone-métal est due à une interaction mutuelle donneur-accepteur (Figure 4). La contribution principale pour cette liaison est la donation de la paire libre n_σ du carbène vers une orbitale vacante du métal. Le caractère double liaison de cette liaison carbone-métal est due à la rétrodonation d'orbitale du métal vers l'orbitale p du carbène. Dans ce cas, le carbone du carbène est chargé positivement et est stabilisé par la présence des groupes à effet + M en position α . Ces complexes sont électrophiles et on les retrouve avec des métaux de transition des groupes VI-VIII dans un faible état d'oxydation.

Dans un complexe de type Schrock, la liaison métal-carbone covalente est formée par le couplage d'un carbène et d'un métal à l'état triplet (Figure 4). Ici, la liaison métal-carbone a un caractère de double liaison plus marqué que dans les complexes de Fischer car les électrons π sont bien répartis entre le métal et le carbène. Ces complexes sont considérés comme étant nucléophiles et sont souvent associés à des métaux de transition des groupes IV-VI dans un état d'oxydation élevé.

Les différences de substitution du centre carbénique entre les complexes de type Fischer et Schrock leur confèrent une réactivité opposée, ceux de Fischer étant électrophiles alors que ceux de Schrock sont nucléophiles.

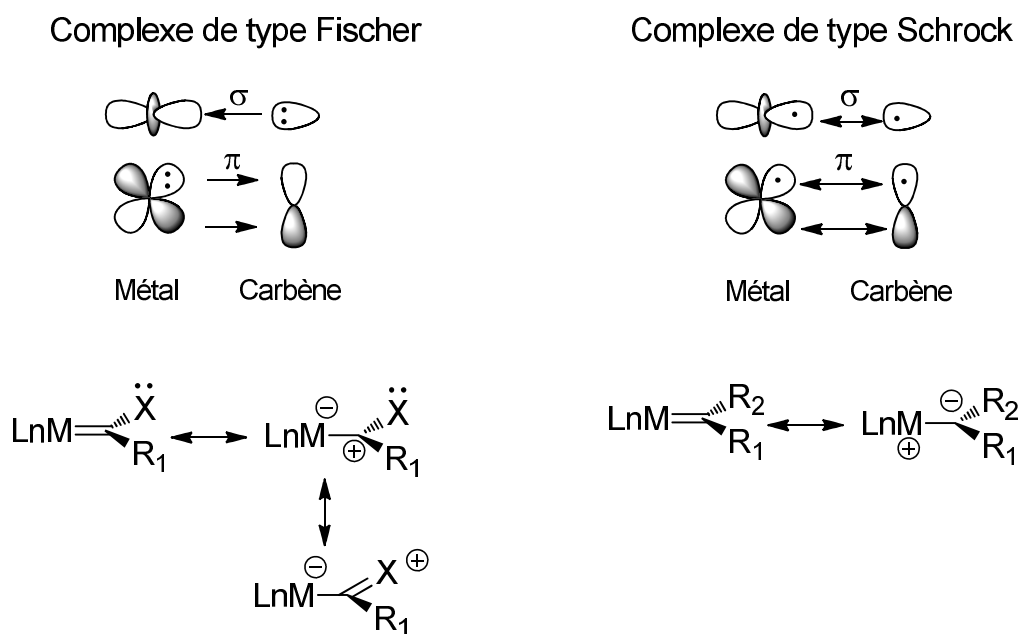


Figure 4

Lorsqu'on utilise un métal de transition pour générer un carbène, une espèce métal-carbénolite est générée. Le terme carbénolite peut être utilisé pour évoquer une entité qui réagit comme un carbène ou qui a des propriétés semblables au carbène mais pour laquelle le carbone pseudo-carbénique est lié à un métal de transition ou lié à un autre atome. Une approche pour former ces carbénolites consiste en la décomposition de composés diazo catalysée par des métaux de transition. Il y a tout d'abord une coordination du composé diazo sur le centre métallique puis une perte de diazote qui conduit à la formation du carbénolite (Schéma 6). Le métal de transition peut être du rhodium, du ruthénium, du cuivre, du palladium, etc...

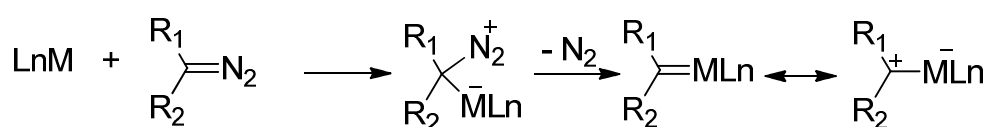


Schéma 6

Comme nous l'avons vu précédemment, la réactivité des carbénolites est directement liée à sa propre structure. En fonction de la fonctionnalisation de leur précurseur diazo, les carbénolites peuvent être classés selon trois familles : carbénolite comportant un groupement électroattracteur (attracteur), deux groupements électroattracteurs (attracteur /attracteur) ou un groupement électroattracteur et un groupement électrodonneur (attracteur/donneur) (Figure 5).

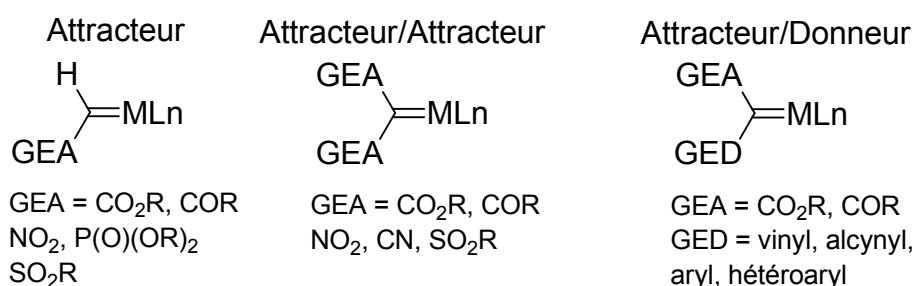


Figure 5

Il est nécessaire de préciser que la nature du métal et des substituants du centre carbénique a une directe influence sur le caractère électrophile du carbone carbénique. A titre d'exemple, un carbénolite avec une électrophilie insuffisante ne pourra s'insérer dans une liaison C-H non

activée alors qu'une électrophilie trop importante peut conduire à une perte de régiosélectivité et de stéréosélectivité ou alors à des réactions secondaires.¹⁴

Les réactions impliquant les carbènes libres ou les carbénoïdes sont identiques, à savoir les réactions d'insertion dans les liaisons C-H ou X-H (X = O, N, S, Si, etc...), les réactions d'additions sur les liaisons multiples et les réactions de réarrangement après formation d'un ylure (Figure 6). Même si les carbènes libres peuvent réagir avec de nombreuses molécules organiques selon différents processus, ces réactions sont rarement sélectives. Par contre, l'utilisation des carbénoïdes de par leur association à un métal de transition permet à la fois de conserver la réactivité du carbène et d'effectuer des transformations hautement sélectives.

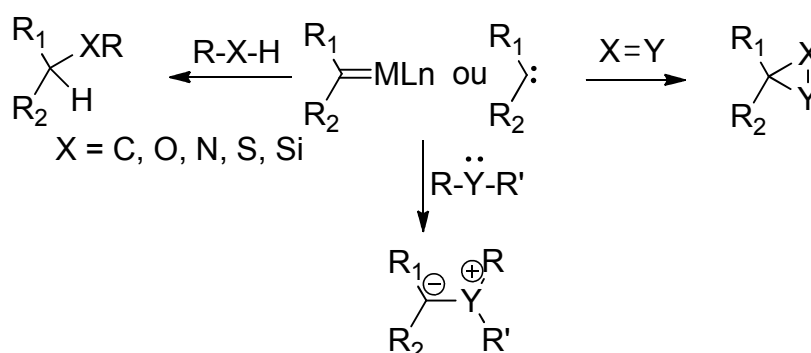


Figure 6

Concernant les réactions mettant en jeu un ylure, nous pouvons citer entre autres les réarrangements sigmatropiques [1,2]¹⁵ et [2,3],¹⁶ de Wolff¹⁷ et l'utilisation des ylures carbonyles dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.¹⁸

Dans cette thèse, nous présenterons uniquement les réactions d'insertion dans les liaisons C-H ou X-H (X = O, N) et les réactions d'addition sur des composés éthyléniques.

Les objectifs de cette thèse sont doubles et font l'objet de deux parties indépendantes.

La première relate des travaux de recherches effectués dans le laboratoire de Chimie Organique de l'Université d'Oran (Algérie) et concerne l'une des utilisations majeures des carbénoïdes, à savoir des réactions d'insertion dans des liaisons σ .

¹⁴ Par exemple, voir : a) D. F. Taber, R. E. Ruckle, Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7686-7693. b) M. P. Doyle, V. Bagheri, M. M. Pearson, J. D. Edwards, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7001-7004 ; c) A. G. H. Wee, B. Liu, L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4404-4414.

¹⁵ Voir par exemple, T. Kametani, H. Yukawa, T. Honda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 685-687.

¹⁶ Voir par exemple, J. S. Clark, T. C. Fessard, C. Wilson, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1773-1776.

¹⁷ Voir par exemple, D. A. Evans, S. J. Miller, M. D. Ennis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 471-485.

¹⁸ Voir par exemple, W. G. Dauben, J. Dinges, T. C. Smith, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7635-7637.

Après un rappel bibliographique illustrant diverses réactions d'insertion de carbénoïdes dans les liaisons C-H, O-H et N-H, qui constituera le premier chapitre de cette partie, nous évoquerons dans le second, les différents usages des argiles dans des réactions catalytiques *via* des intercalations de catalyseur. Ce dernier chapitre traitera aussi de nos résultats, à savoir des préparations de complexes d'intercalations $\text{Cu}(\text{acac})_2$ et $\text{Fe}(\text{acac})_3$ dans la bentonite puis de leur évaluation dans des réactions d'insertion de carbène issu du diazoacétate d'éthyle dans des liaisons X-H, X étant un atome d'oxygène ou bien d'azote. Ces réactions permettront de former des α -oxa et α -amino esters. Ces motifs sont présents dans de nombreux composés biologiquement actifs comme l'illustrent les quelques exemples de la Figure 7.¹⁹

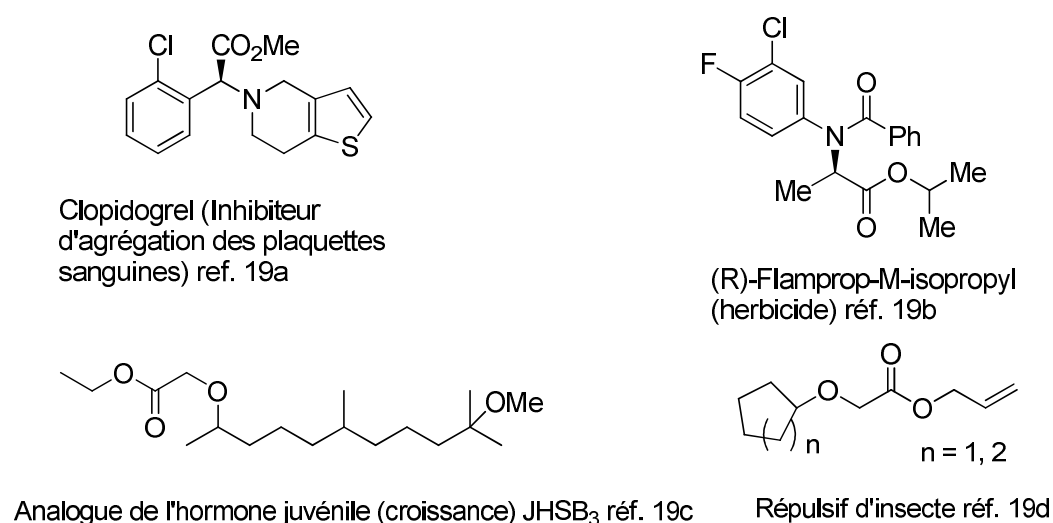


Figure 7 : exemples de produits exerçant une bioactivité

La seconde partie sera consacrée aux travaux de recherches réalisés dans le laboratoire de Méthodologie et Synthèse Organique de l'Institut des Molécules Matériaux du Mans de l'Université du Maine (France). Ils seront axés sur la réaction de cyclopropanation asymétrique, mettant en jeu l'utilisation de carbènes. L'intérêt est de former de manière diastéréo et/ou énantiosélective des composés comportant un motif cyclopropanique *via* l'utilisation de systèmes catalytiques innovants. Les composés comportant ce type de squelette sont présents dans la nature et possèdent eux aussi des propriétés biologiques intéressantes (insecticides,²⁰

¹⁹ a) E. R. Bates, W. C. Lau, D. J. Angiolillo., *J Am Coll Cardiol.*, **2011**, *57*, 1251-126. b) S. -F. Zhu, Q. -L. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*,1365-1377. c) K. Kaihara, T. Kotaki, H. Numata, Y. Ohfuné, T. Shinada *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 106-113. d) T. Tomoko, K. Tsutomu, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP Patent 2007119375 A 20070517*, **2007**.

²⁰ a) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, *Nature*, **1973**, *244*, 456-457. b) R. Faust, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251-2253.

antagoniste des récepteurs leucotriènes,²¹ antivirale²² et antibiotique²³ ...) et sont aussi utilisés dans l'industrie pharmaceutique (Figure 8).

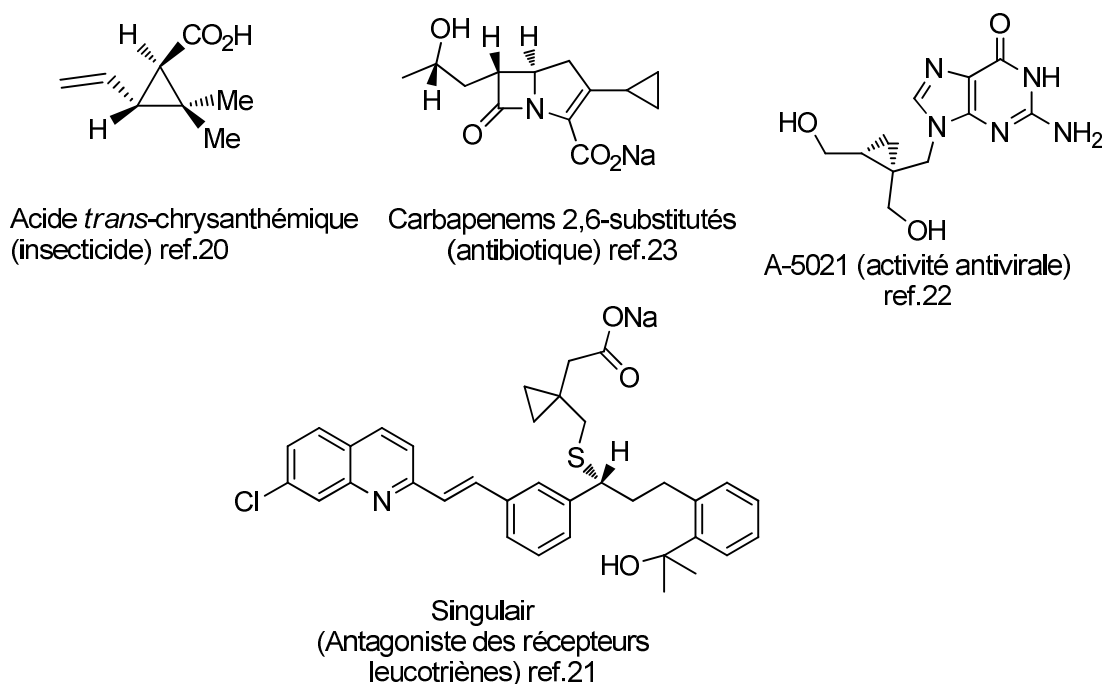


Figure 8 : Exemples de dérivés cyclopropaniques naturels et synthétiques

Cette seconde partie sera subdivisée en trois chapitres.

Le premier, purement bibliographique, évoque les réactions catalytiques de cyclopropanation asymétrique d'alcènes *via* la décomposition de diazoesters. Les principaux systèmes catalytiques existant à l'heure actuelle seront ainsi mis en évidence.

La deuxième traite des méthodes de synthèse d'oxazolines, ligands les plus couramment utilisés dans les réactions de cyclopropanation asymétrique.

Enfin le dernier chapitre décrit la conception et la synthèse d'oxazolines et d'imines originales dérivées de l'isosorbide et de l'isomannide, deux composés issus de la biomasse. Complexés au cuivre I, ces ligands seront évalués pour les réactions de cyclopropanation asymétrique et/ou diastéréosélective d'alcènes (styrène, α -méthylstyrène, indène, oct-1-ène et cyclopentène).

²¹ a) M. Bhupathy, J. M. McNamara, D. R. Sidler, R. P. Volante, J. J. Bergan, *World Patent* 95/18107, **1995**. b) Halama, J. Jirman, O. Boušková, P. Gibala, K. Jarrah, *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, 425–431.

²² T. Onishi, T. Matsuzawa, S. Nishi, T. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8845-8847.

²³ D. H. Shih, J.A. Fayter, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1639-1642.

Partie I

Chapitre I

Rappels bibliographiques :

réactions d'insertion X-H

(X= C, O, N)

I- Réaction d'insertion sur les liaisons C-H

Dû à son potentiel de formation de liaison C-C, l'insertion d'un carbène dans une liaison carbone-hydrogène a suscité un intérêt considérable, depuis leur première découverte par Meerwein¹ en 1942.

Comme nous l'avons vu précédemment, les carbènes peuvent exister à l'état singulet ou à l'état triplet.

De nombreux carbènes à l'état singulier, suffisamment réactifs, conduisent à cette réaction d'insertion selon un mécanisme en une seule étape (Schéma 1 eq. 1). Cependant, un processus en deux étapes mettant en jeu un carbène à l'état triplet, peut donner les mêmes composés via l'élimination d'un hydrogène radicalaire suivi d'un réarrangement (Schéma 1 eq. 2)

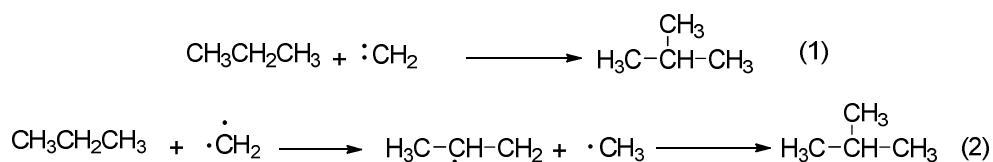


Schéma 1 : mécanisme de l'insertion C-H du carbène à l'état singulet et triplet

Néanmoins, il s'avère difficile de savoir si le carbène réagit à l'état singulet ou bien à l'état triplet. Dans quelques cas, il a été possible d'observer *via* une analyse par résonance de spin électronique (RSE) le carbène à l'état singulet² ou à l'état triplet.³ A défaut, c'est la détermination de la stéréochimie de la réaction qui permet de trancher. Il faut noter que la l'insertion d'insertion se produisant en une seule étape est caractérisée par une rétention complète de la configuration.⁴

Le processus d'insertion des carbènes peut être réalisé intermoléculairement ou bien intramoléculairement.

¹ H Meerwein, H. Rathjen, H. Werner, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1942**, 75, 1610-1622

² L. G. Closs, A. D. Trufinac, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4554-4555.

³ L. G. Closs, L. E. Closs, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4549-4550.

⁴ D. F. Taber, E. H. Petty, K. Raman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 196-199.

I-1. Processus intermoléculaire

I-1.1. Régio et stéréosélectivité

Du point de vue synthétique, l'insertion intermoléculaire de carbènes sur la liaison C-H n'est pas très utilisée car elle est généralement peu sélective⁵ car elle entre en compétition avec la dimérisation du carbène.⁶

En effet, l'insertion de carbène issu du diazométhane, sur la liaison C-H du *n*-pentane, ou du 2,3-diméthylbutane a conduit à un mélange de produits en favorisant l'insertion sur le C-H primaire (Schéma 2).⁷

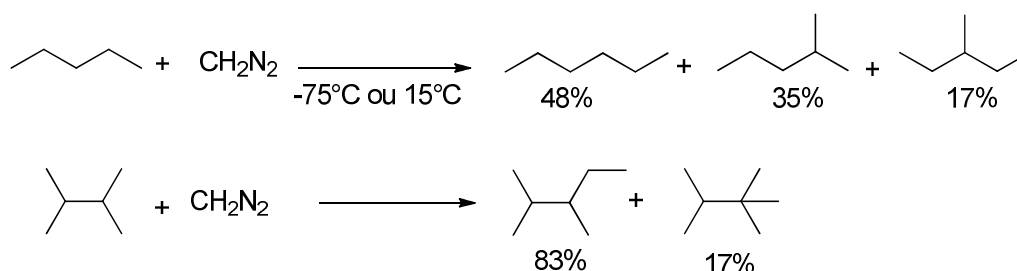


Schéma 2 : L'insertion du diazométhane sur la liaison C-H des alcanes

De même avec l'heptane, Richardson et coll. ont obtenu un mélange montrant l'insertion sur le C-H primaire selon un mode plutôt statistique (Schéma 3).⁸

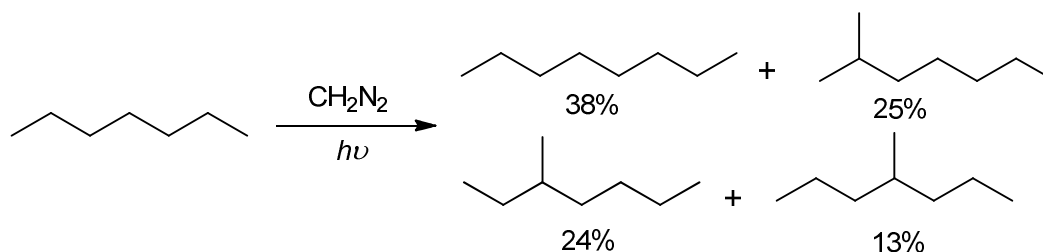


Schéma 3 : Sélectivité de l'insertion sur la liaison C-H de l'heptane

⁵ a) M. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds : From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley: New York, **1998**. b) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160. c) A. Demonceau, A. F. Noels, J. -L. Costa, Hubert, *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 21-26. d) A. Demonceau, A. F. Noels, P. Teyssie, A. J. Hubert, *J. Mol. Catal.* **1988**, *49*, L13-L17.

⁶ a) R. Paulissen, H. Reimlinger, E. Hayez, A. J. Hubert, P. Teyssie, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233-2236 b) A. Demonceau, A. F. Noels, A. J. Hubert, P. Teyssie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 688-689. c) R. A. Amramovitch, J. Roy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1965**, 542-543. d) H. J. Callott, F. Metz, *Nouv. J. Chim.*, **1985**, *9*, 167-171. e) L. T. Scott, G. J. DeCicco, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 322-323. f) D. S. Wulfman, B. W. Peace, R. S. McDaniel, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1251-1255.

⁷ W. von E. Doering, R. G. Buttery, R. G. Laughlin, N. Chaudhuri, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 3224-3224.

⁸ D. B. Richardson, M. C. Simmons, I. Dvoretzky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1934-1937.

En ce qui concerne les carbénoïdes, la sélectivité est en général un peu meilleure car leur réactivité par rapport aux carbènes est un peu plus faible. Par exemple, l'étude de l'insertion intermoléculaire de paraffines, réalisée par Demonceau et Coll.⁹, a montré que la sélectivité dépendait à la fois de la nature du diazo mis en jeu mais aussi de celle du catalyseur employé. Ainsi, avec le 2-méthylbutane, la réaction d'insertion du DAE (diazoacétate d'éthyle) en présence de trifluoroacétate de rhodium (II) ne correspond pas à ce qui pourrait être obtenu statistiquement (Schéma 4).

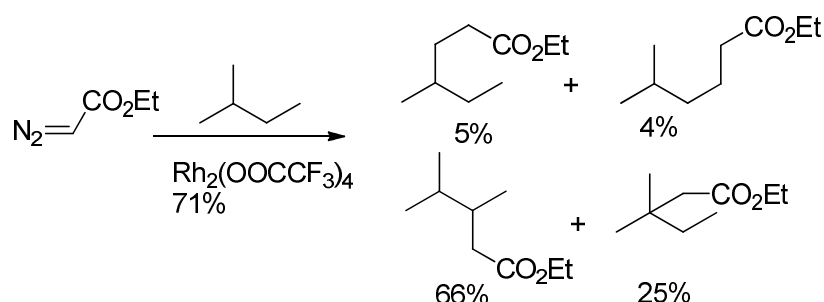


Schéma 4 : Sélectivité de l'insertion C-H avec le 2-méthylbutane

De plus des réactions d'insertion compétitives sur des liaisons C-H non activées de cycloalcanes en mélange ont été testées. La sélectivité de l'insertion catalysée par le trifluoroacétate de rhodium (II) est meilleure avec le DAM (diazoacétate de méthyle) qu'avec le DAE. Avec le DAE une sélectivité inverse est cependant observée si le catalyseur est le perfluorooctanoate de rhodium (II) (Schéma 5), dans ce cas, elle est en faveur du plus petit cycle.

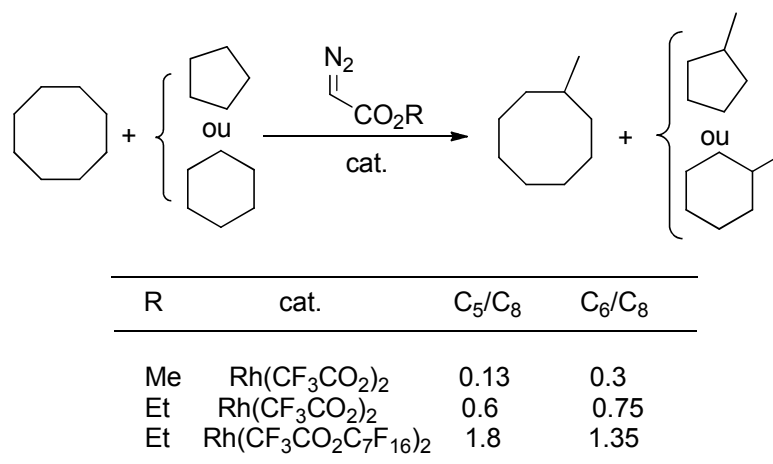
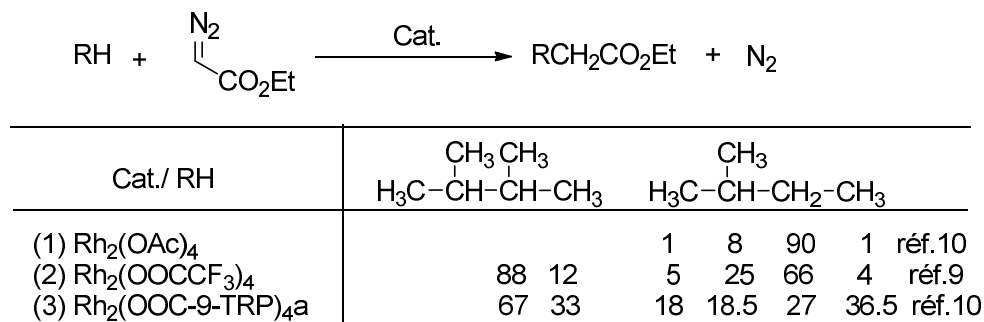


Schéma 5 : Sélectivité de l'insertion C-H dans les compétitions intermoléculaires.

⁹ A. Demonceau, A. F. Noël, A. J. Hubert, P. Teyssie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 688-689.

Il est par ailleurs possible d'augmenter la proportion de l'insertion sur une liaison C-H primaire comme l'ont montré Demonceau et Coll.¹⁰ d'une part et Callot et Metz¹¹ d'autre part en utilisant respectivement le 9-triptycene (9TRP) carboxylate d'alkyl rhodium (II) et le mésotétra(triméthylphényl) porphyrine iodo-rhodium (III) (RhTMPI)) comme catalyseurs (Schéma 6).



a ; tetrakis(9-triptycencarboxylate) de dirhodium(II)

Schéma 6 : Influence du catalyseur sur la régiosélectivité de l'insertion

Comme indiqué sur le Schéma 6 le catalyseur RhTMPI favorise l'attaque en position C-H primaire.

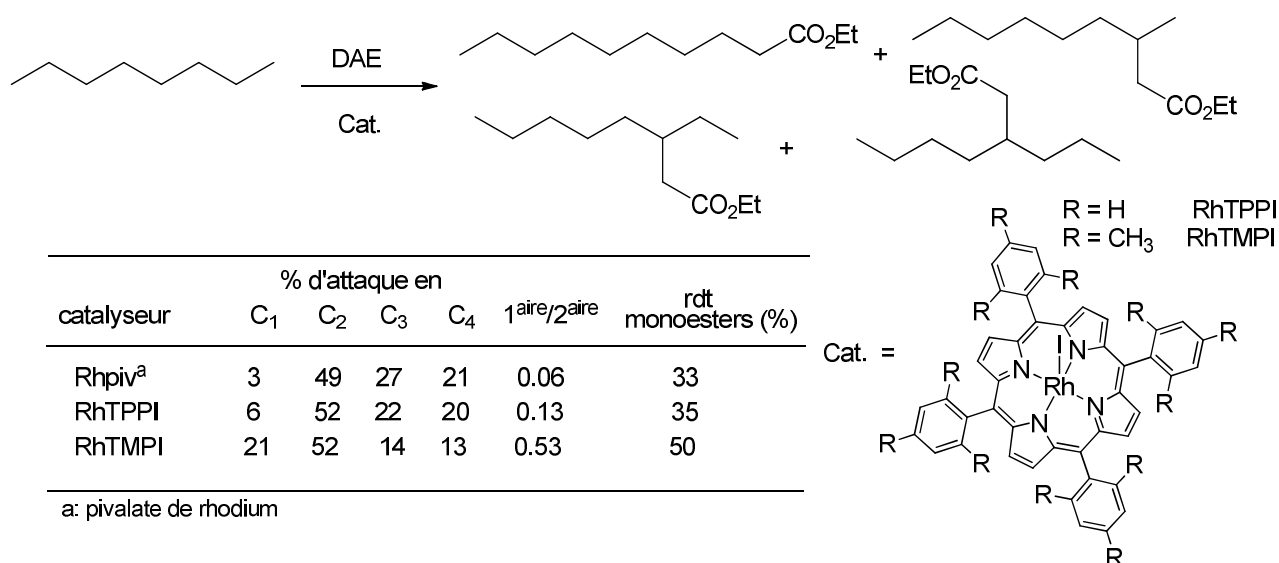


Schéma 7 : Sélectivité de la C-H primaire

Dans les années 90, l'utilisation de carbénoïdes de type donneur-accepteur (cf. introduction générale Figure 5) a permis d'augmenter la sélectivité et d'éviter la dimérisation des carbènes au

¹⁰ A. Demonceau, A. F. Noels, A. J. Hubert, P. Teyssie, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, 93, 945-948

¹¹ H. J. Callot, F. Metz, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4321-4324

cours des réactions d'insertion C-H. De plus, lorsque le catalyseur est chiral, une induction asymétrique est observée ce qui a permis de développer des synthèses de composés organiques optiquement actifs.

Par exemple, Davies et coll.¹² ont développé la réaction d'insertion intermoléculaire asymétrique de carbénoïdes, issus de divers aryldiazoacetates sur la liaison C-H, en présence du tetrakis((*S*)-*N*-dodecylbenzenesulfonyl)prolinate) de rhodium(II) [Rh₂(*S*-DOSP)₄]. Dans le cyclohexane des énantiosélectivités élevées ainsi que d'excellents rendements ont été obtenus (Schéma 8).

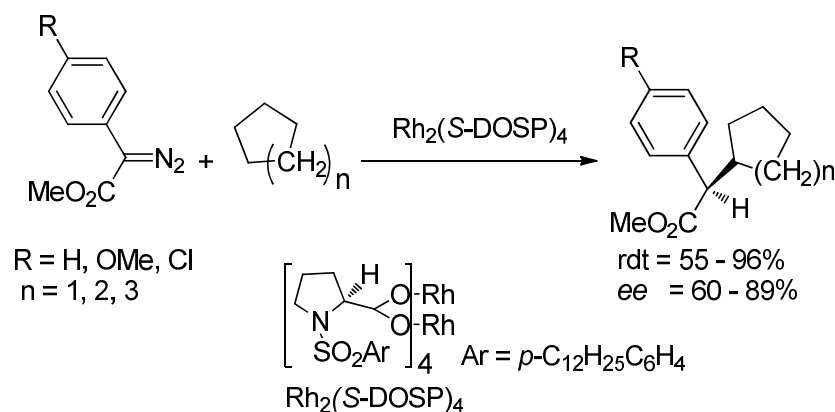


Schéma 8

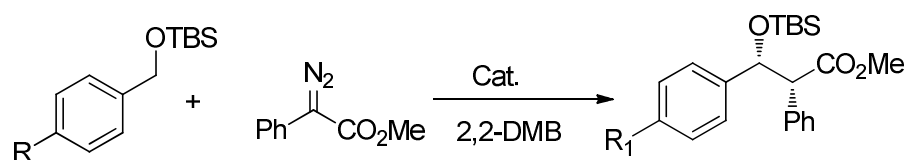
En abaissant la température à 10°C, une augmentation de l'énantiosélectivité (88-96%) a été observée tout en conservant de bons rendements.¹³

Bien que les complexes du rhodium (II) formés avec les ligands DOPS aient permis de bonnes avancées en catalyse énantiosélective, les C-H insertions en position benzyliques ont conduit à de faibles énantiosélectivités. (*ee* = 10-35%) Davies et coll. ont néanmoins réussi à augmenter cette sélectivité en utilisant un autre complexe, le tetrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate] de rhodium (Rh₂(*S*-PTTL)₄) qui a permis d'obtenir des énantiosélectivités comprises entre 91 et 98% (Schéma 9).¹⁴

¹² H. M. L. Davies, T. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075-9076

¹³ H. M. L. Davies, T. Hansen, M. R. Churchill, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063-3070.

¹⁴ H. M. L. Davies, S. J. Hedley, B. R. Bohall, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10737-10742.



R = OMe, Me, H, Cl, CF₃

Rh₂(R-DOSP)₄, 23°C rdt = 74-85% ed = 88-94% ee = 10-35%
 Rh₂(S-PTTL)₄, 50°C rdt = 78-95% ed = 89-95% ee = 91-98%

Schéma 9

Récemment, Goto et coll.¹⁵ ont appliqué le 2,4-diméthylpentan-3-yl 2-diazoacétate dans une réaction d'insertion énantiosélective mettant en jeu des composés de l'indole en présence Rh₂((S)-NTTL)₄. Ce système catalytique a conduit à d'excellents rendements (82-96%) et une sélectivité allant jusqu'à 99% (Schéma 10).

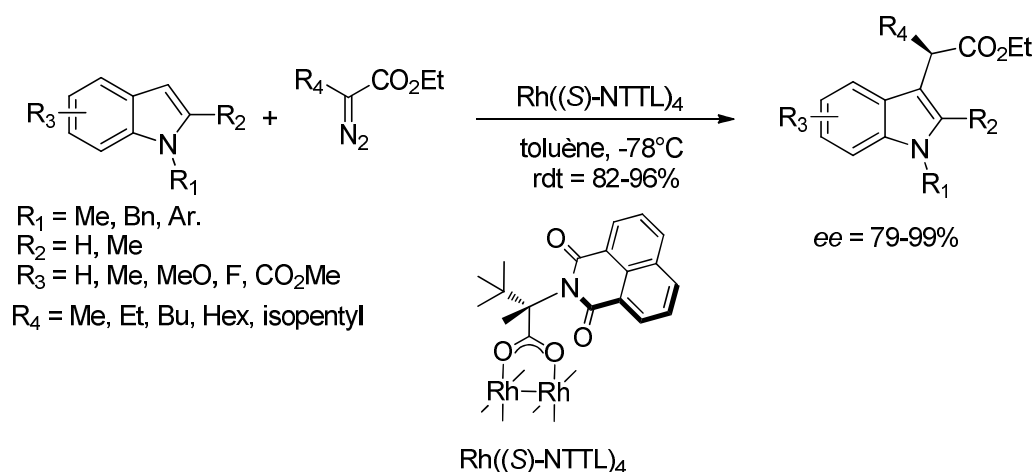


Schéma 10

La réaction des aryldiazoacétates de méthyle avec le cyclohexadiène en présence du tetrakis ((S)-N-(dodecylbenzenesulfonyl) proline) ((Rh₂(S-DOSP)₄) a conduit aux produits d'insertion correspondants avec d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 12).¹⁶ En plus du dirhodium, cette réaction a été étudiée en présence d'un autre métal, l'iridium. Parmi les ligands coordonnés à ce dernier, on trouve un salen,¹⁷ une porphyrine¹⁸ et le bis(oxazoliny)phenyle¹⁹ avec lesquels d'excellents excès énantiomérique ainsi que de bons rendements ont été obtenus (Schéma 11).

¹⁵ T. Goto, Y. Natori, K. Takeda, H. Nambu, S. Hashimoto, *Tetrahedron: Asym.*, **2011**, *22*, 907–915.

¹⁶ H. M. L. Davies, D. G. Stafford, T. Hansen, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 233-236.

¹⁷ H. Suematsu, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14218–14219.

¹⁸ J. -C. Wang, Z. -J. Xu, Z. Guo, Q. -H. Deng, C. -Y. Zhou, X. -L. Wan, C. -M. Che, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4299–4301.

¹⁹ C. P. Owens, A. Varela-Alvarez, V. Boyarskikh, D. G. Musaev, H. M. L. Davies, S. B. Blakey, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 2590–2596.

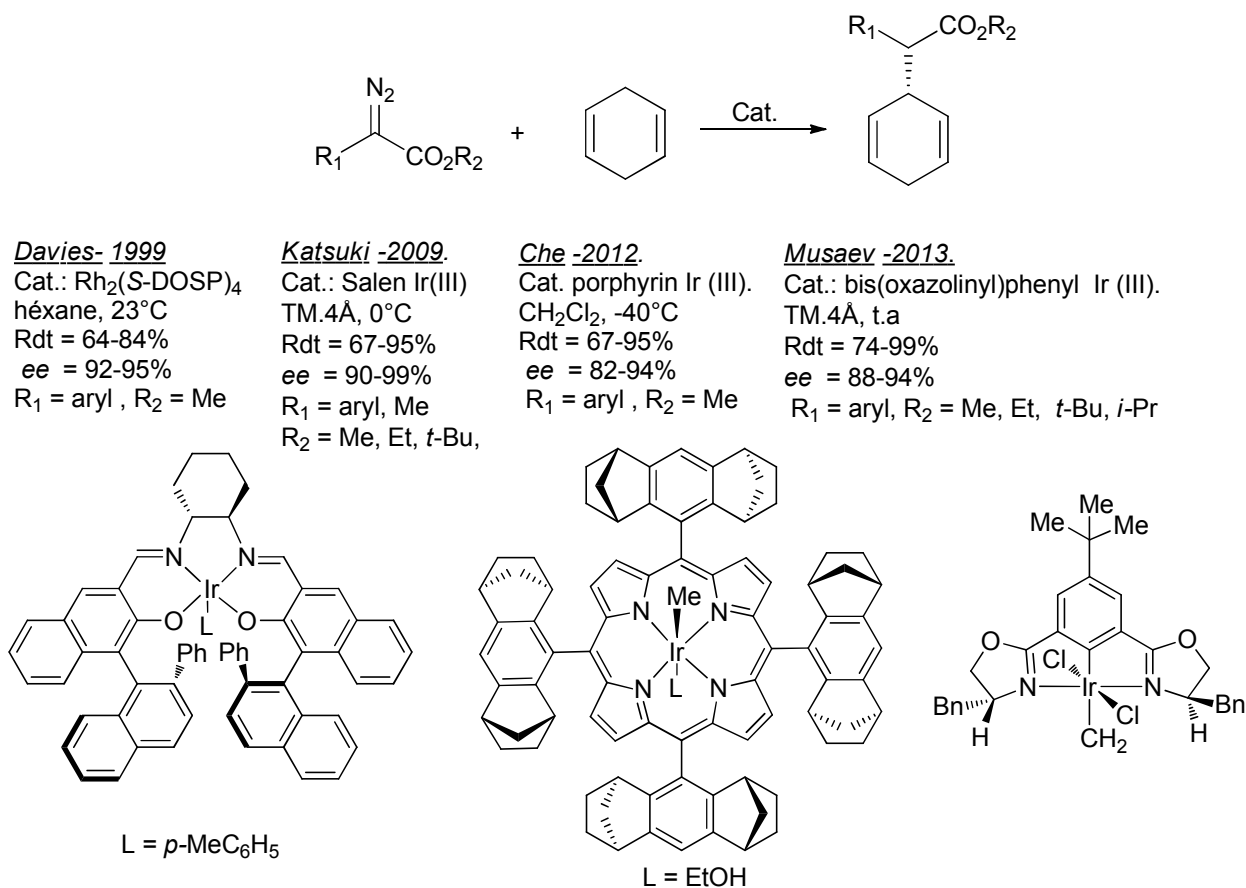


Schéma 11 : Exemples d'insertion C-H intermoléculaires asymétriques catalysés par le complexe d'iridium (III)

I-2. Processus intramoléculaire

Les réactions de cyclisations intramoléculaires engageant des carbénoïdes sont des méthodes efficaces de constructions de carbocycles et d'hétérocycles, mettant en jeu la formation d'une liaison C-C.²⁰ Ce type de réaction se produit souvent sur la liaison C-H la plus proche du carbène et les rendements obtenus sont en général bons. Il s'était avéré que les carboxylates de rhodium catalysent efficacement les insertions intramoléculaires des α -diazocetoester²¹ au niveau des liaisons C-H.

Les carbénoïdes à base de rhodium (II) et de cuivre (II) sont les plus courants. Ils permettent de former des cycles plus ou moins grands lors de réaction d'insertion intramoléculaires (Schéma 12).

²⁰ a) M. Anada, O. Mita, H. Watanabe, S. Kitagaki, S. Hashimoto, *Synlett.*, **1999**, 1775–1777. b) M. Ito, R. Namie, J. Krishnamurthi, H. Miyamae, K. Takeda, H. Nambu, S. Hashimoto, *Synlett.*, **2014**, 25, 288–292, c) H. M. L. Davies, M. V. A. Grazini, E. Aouad, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1475–1477. d) H. M. L. Davies, D. Morton, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1857–1869.

²¹ a) D. F. Taber et E. H. Petty, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4808-4809 b) D. F. Taber et R. E. Ruckle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7686-7693.

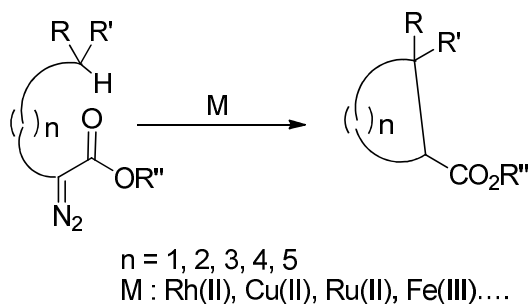


Schéma 12

I-2.1. Régio et stéréosélectivité

En général, lorsque les systèmes ne sont pas rigides et que les rotations autour d'axes de liaison ne sont pas empêchées, l'insertion 1-5 est très largement privilégiée car l'état de transition à six chaînons est entropiquement favorisé. Cependant cette préférence due à l'entropie peut être supplantée par les facteurs électroniques, stériques et/ou conformationnels qui déterminent la sélectivité de l'insertion C—H et qui permettent d'expliquer la formation de cycles de 3 à 5, 7 ou bien 14²² chaînons.

Nous illustrerons, *via* quelques exemples, la formation de divers systèmes cycliques issus de réactions d'insertion de composés diazo dans des liaisons C-H en explicitant les facteurs mis en avant pour expliquer la sélectivité observée.

La formation de cycles à 3 chaînons *via* une insertion C-H intramoléculaire n'est pas très répandue. Ce sont en général des facteurs stériques qui la favorisent.

C'est le cas du diazo camphre présentant une structure très rigide qui en présence de Cu bronze a été converti en cyclocamphanone (Schéma 14).²³

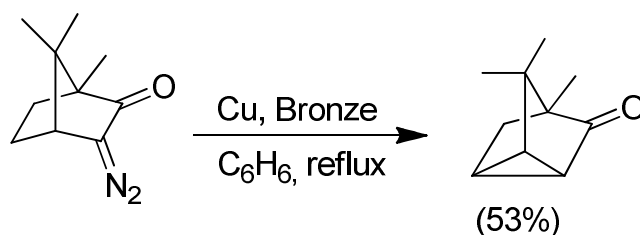


Schéma 13 : Synthèse de la cyclocamphanone

Une insertion 1,3 a de même été observée pour la première fois avec un carbénoïde de Rh (II) porté par une chaîne carbonée acyclique pour laquelle la rotation autour des liaisons n'était pas empêchée.²⁴ En présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ des composés β -tosyl α -diazo carbonylés conduisent aux

²² M. P. Doyle, M. N. Protopopova, C. D. Poulter, D. H. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7281-7282.

²³ P. Yates, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 879-880.

²⁴ W. Shi, B. Zhang, J. Zhang, B. Liu, S. Zhang, J. Wang, *Org Lett.*, **2005**, *7*, 3103-3106.

dérivés cyclopropaniques correspondants accompagnés d'une plus ou moins grande quantité de composé dicarboxylé provenant d'une réaction d'oxydation par des traces d'oxygène présentes dans le milieu réactionnel (Schéma 14).

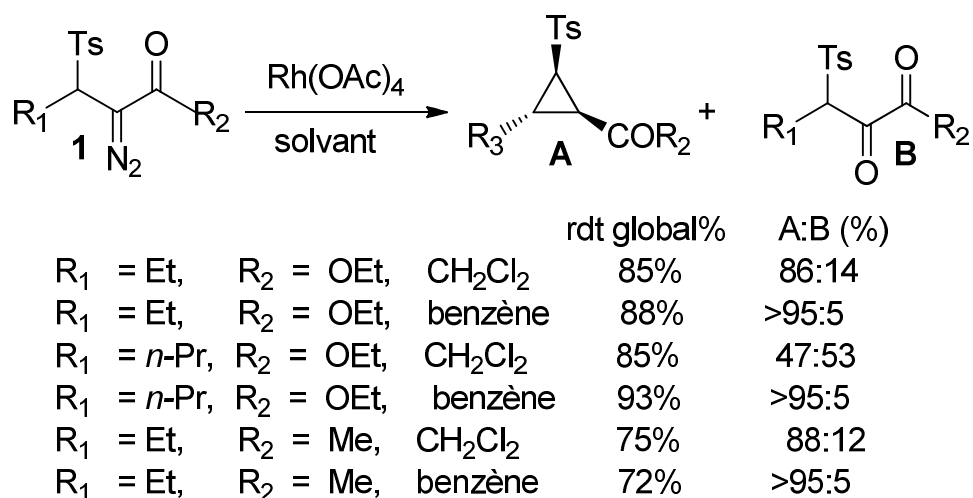


Schéma 14 : insertion intramoléculaire C-H 1,3 catalysée par Rh(OAc)₄

De plus, la formation du cyclopropane est hautement stéréosélective, un seul diastéréoisomère ayant été observé. Ce comportement peut être expliqué non seulement par des effets stériques mais aussi des effets électroniques. Le groupement tosylo possède un pouvoir électroattracteur important qui favorise l'insertion 1,3 au détriment de la migration d'hydrure 1,2. De plus, une conformation *s-cis* a été déterminée par RX pour l'enchaînement O=C-C=N₂ ce qui expliquerait la stéréochimie observée.

Il est possible de former des cyclobutanones par insertion 1,4 de β-cétocarbènes. Il existe peu d'exemples de formation de telles structures par cette méthode.²⁵ Habituellement, le rendement observé pour la formation de telles structures est faible. Néanmoins, avec des substrats appropriés, un rendement moyen a été observé.

C'est ainsi qu'en présence d'un dérivé diazo monoattracteur de type stéroïdique que Ceccherelli et Coll.²⁶ ont réalisé la formation du Δ-norstéroïde présentée sur le Schéma 15.

²⁵ P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, O. Rosati. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7403-7408.

²⁶ E. Wenkert, L. L. Davis, B. L. Mylari, M. F. Solomon, R. R. da Silva, S. Shulman, R. J. Warnet, P. Ceccherelli, M. Curini, R. Pellicciari, *J. org. Chem.* **1982**, *47*, 3242.- 3247.

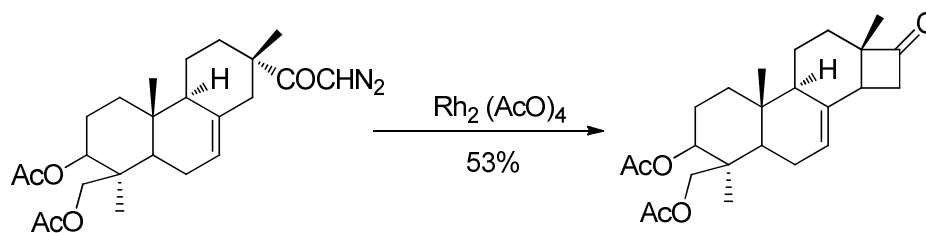


Schéma 15 : Synthèse du Δ -norstéroïde par insertion intramoléculaire C-H

Dans l'exemple suivant présenté Schéma 16,²⁷ la décomposition du diazoester formant un carbène ayant un caractère attracteur/attracteur, conduit à la spirocyclobutanone avec un rendement de 55% sans qu'aucun dérivé bicyclique ne soit détecté.

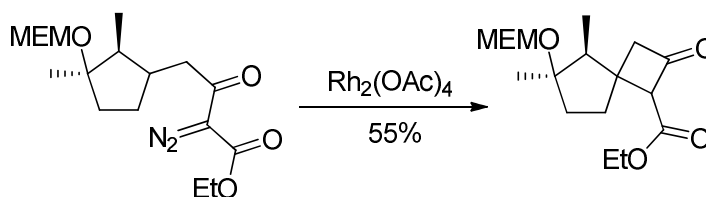


Schéma 16 : Synthèse de la spirocyclobutanone par cyclisation intramoléculaire

Il est à noter que la nature du ligand fixé sur le métal de transition joue aussi sur la taille du cycle. Ainsi, il a été rapporté que la décomposition catalytique d'un α -diazo- β -ester par l'acétamidate de rhodium (II)²⁸ favorise la formation du produit présentant un cycle à 4 chaînons, alors que le triphénylacétate correspondant privilégie celle du motif cyclopentanone (Schéma17).²⁹

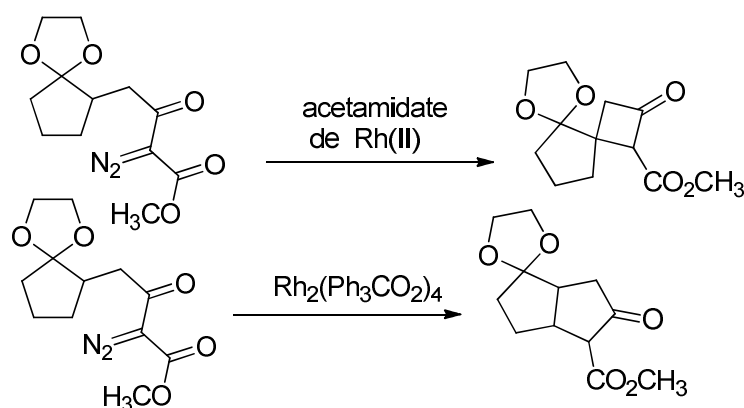


Schéma 17

²⁷ D. E. Cane, Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5295-5303.

²⁸ M. P. Doyle, V. Bagheri, T. J. Wandless, N. K. Ham, D. A. Brinker, C.T. Eagle, K. -L Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906-1912.

²⁹ Hashimoto, S., Watanabe, N., Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2709-2712.

De même divers hétérocycles à 4 chaînons fonctionnalisés sont accessibles par cette méthodologie. Ceux ci comprennent des β -lactones, des β -lactames formés à partir de carbénoïdes dérivés d' α -diazooester ou d' α -diazooamide.

Par exemple, Lee et Coll.³⁰ ont observé que l'acétate de rhodium (II) catalyse l'insertion C-H intramolécule du diazomalonate de méthyle et d'alkyles pour donner des β -lactones (Schéma 19).

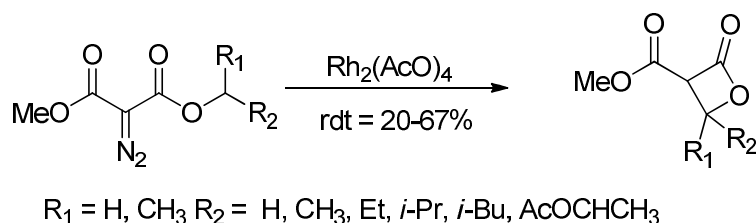


Schéma 18 : Synthèse des β -lactones

La préférence à la formation du cycle à 4 chaînons est probablement due à l'activation de l'atome d'oxygène de l'ester adjacent à la liaison C-H.

Très récemment, Wang et coll.³¹ ont appliqué un complexe chiral, porphyrine d'iridium (III) dans la préparation de β -lactones par génération de carbène à partir d' α -diazooesters. Une excellente stéréosélectivité a conduit uniquement à l'isomère *cis* avec des rendements allant jusqu'à 87%, en plus d'une bonne sélectivité qui peut atteindre 78% (Schéma 19).

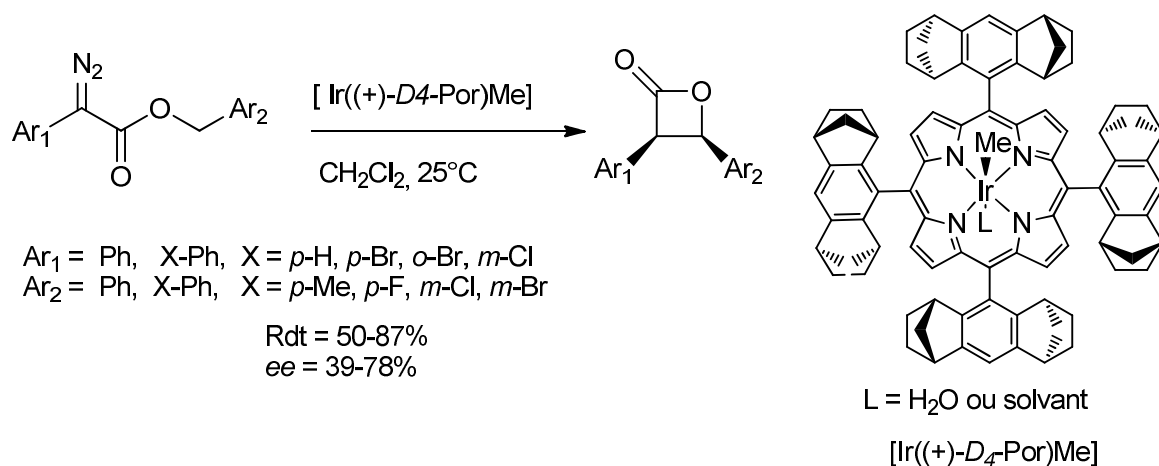


Schéma 19 : Insertion intramolécule catalysée par $[\text{Ir}((+)\text{-D}_4\text{-Por})\text{Me}]$

³⁰ E. Lee, K. W. Jung, Y. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1023-1026.

³¹ J. -C. Wang, Y. Zhang, Z. -J. Xu, V. K. -Y. Lo, C. -M. Che, *ACS Catal.* **2013**, 3, 1144-1148

La décomposition de la diazocétone en présence du $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ dans le dichlorométhane a conduit au β -lactame correspondante avec un rendement de 89% (Schéma 20).³²

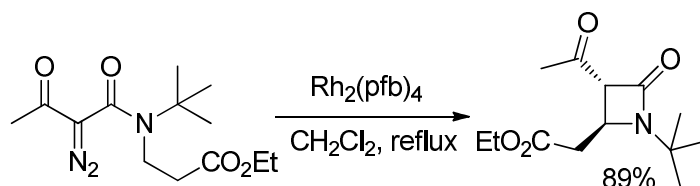


Schéma 20

Dans la plupart des cas, pour des systèmes non contraints, la réaction d'insertion 1,5 se produit préférentiellement. Cette réaction conduisant à des cycles à cinq chaînons est particulièrement employée, puisque ces cycles sont présents dans de nombreux produits naturels et que les précurseurs diazocarbonylés sont faciles d'accès.

C'est en 1986 que Taber et Ruckle³³ ont montré que, dans des cas simples, la réaction d'insertion C-H se produit selon la densité électronique de la liaison C-H conduisant ainsi à une sélectivité plus grande pour les C-H tertiaires par rapport aux secondaires et enfin aux primaires. De plus, pour deux C-H secondaires, c'est celui qui est le moins encombré qui réagit préférentiellement (Schéma 21).

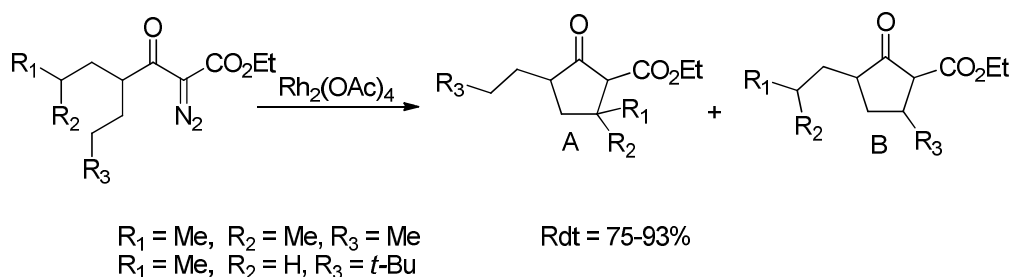


Schéma 21

Stork et Kazuhiko³⁴ ont, de leur côté, mis en évidence que la présence d'un groupement électroattracteur proche de la liaison C-H inhibe sa réactivité et que s'il n'y a pas d'autres possibilités d'insertion, la réaction de dimérisation se produit (Schéma 22).

³² M. P. Doyle, J. Taunton, H. Q. PhO, *Tetrahédon lett.* **1989**, 30, 5397-5400.

³³ D. F. Taber, R. E. Ruckle Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7686-7693.

³⁴ G. Stork, N. Kazuhiko, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2283-2286.

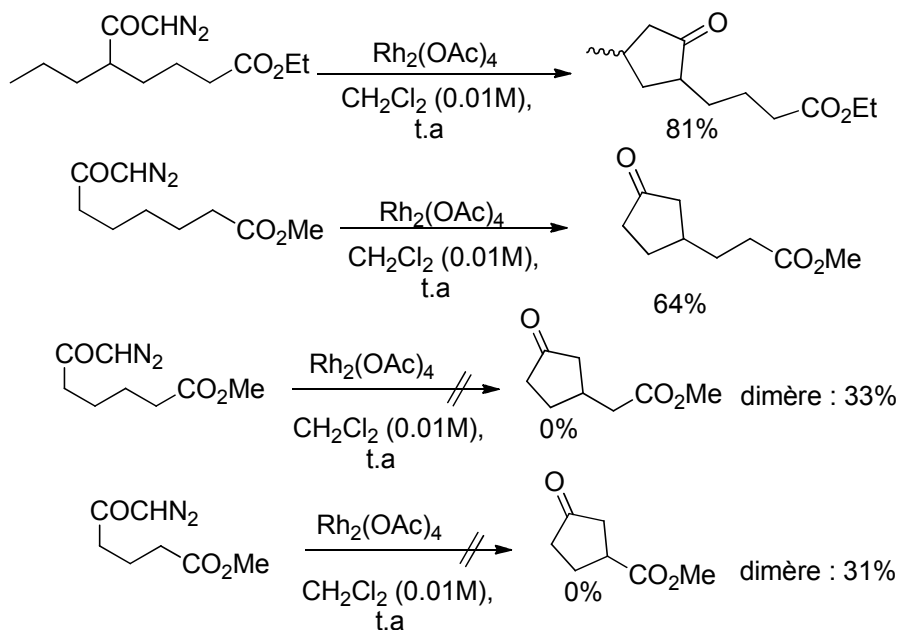


Schéma 22

Taber et coll.³⁵ ont par la suite expliqué la diastéréosélectivité de la réaction par un état de transition pseudo chaise (Schéma 23) en combinant les calculs DFT et les résultats observés lors de la cyclisation.

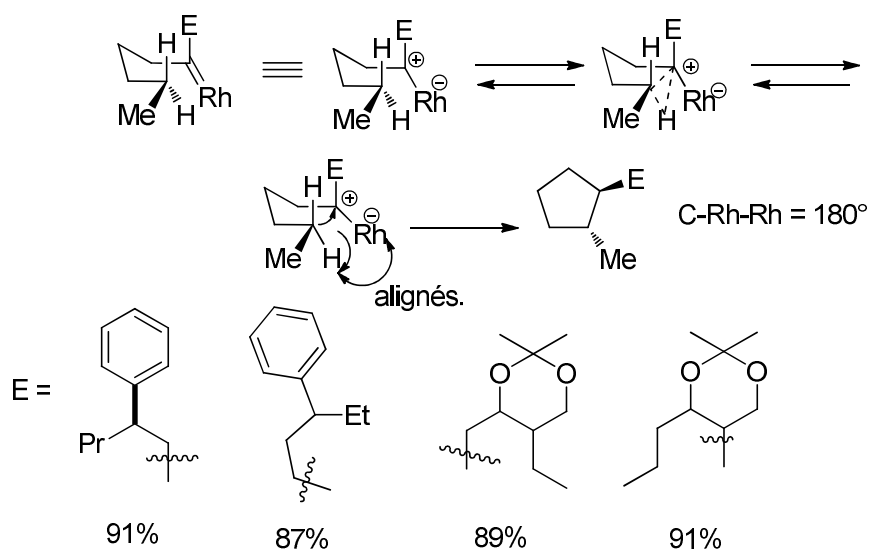


Schéma 23

En 1991,³⁶ des cyclopentanones trisubstituées ont été préparées par insertion intramoléculaire à partir de diazo cétoesters. La catalyse par le $\text{Rh}(\text{OAc})_4$ a permis d'obtenir des rendements compris entre 54 et 80 % (Schéma 24).

³⁵ D. F. Taber, K. K. You, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 547-556.

³⁶ P. Caccherelli, M. Curini, M. C. Marco tullio, O. Rosati, E. Wenkert, *J. org. Chem.* **1991**, *56*, 7065-7070.

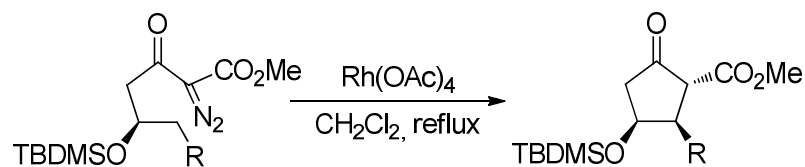


Schéma 24

Monteiro³⁷ a décrit la synthèse de cyclopentanones substituées à partir des α -diazo- β -céto sulfones *via* une cyclisation intramoléculaire au niveau de la liaison C-H. En présence de l'acétate de rhodium des rendements variant entre 52 et 75% ont été observés.

Cette réaction d'insertion 1,5 a été principalement appliquée comme étape clé de synthèse de produits naturels ou de dérivés.

Wenkert³⁸ a été le premier à reporter l'efficacité du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ pour la conversion du système isopimaradiène en squelette stéroïdien qui a été réalisée avec 60% de rendement (Schéma 25).

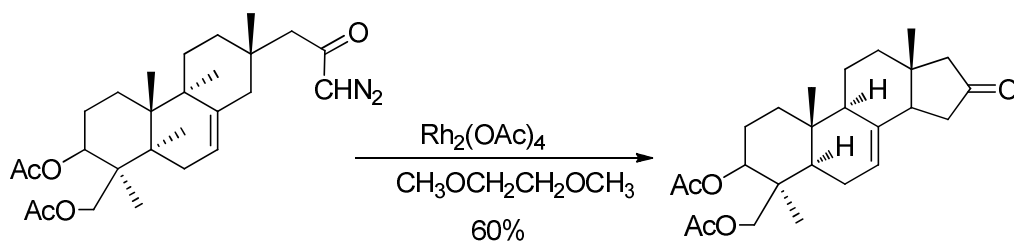


Schéma 25

Un autre exemple, la synthèse des deux produits (+)-albene et (-)- β -santalene a été décrite par Sonawane et coll.³⁹

Des hétérocycles peuvent aussi être formés *via* une insertion 1,5. Il a été montré que l'insertion de carbénoïdes sur des liaisons C-H d'un composé hétéroatomique s'effectue préférentiellement, lorsque cela est possible, sur la liaison C-H en α de l'hétéroatome.

Par exemple, lors de la formation de tétrahydrofuranes substitués la présence d'un oxygène d'éther favorise ce type de régiosélectivité⁴⁰ par rapport à une liaison C-H peu activée (Schéma 26).

³⁷ Monteiro, H. J. *Tetrahedron lett.* **1987**, 28, 3459-3462.

³⁸ E. Wenkert, L. L. Davis, B. L. Mylari, M. F. Solomon, R. R. da Silva, S. Shulman, R. J. Warnet, P. Caccherelli, M. Curini, R. Pellicciari, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3242-3247.

³⁹ H. R. Sauawane, N. S. Bellur, J. R. Ahuja, D. G. Kulkarni, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1434-1439.

⁴⁰ a) J. Adams, M. A. Poupart, L. Grenier, C. Schaller, N. Ouimet, R. Frenette, *Tetrahedron lett.*, **1989**, 30, 1749-1752. b) J. Adams, M. A. Poupart, L. Grenier, *Tetrahedron lett.* **1989**, 30, 1753-1756.

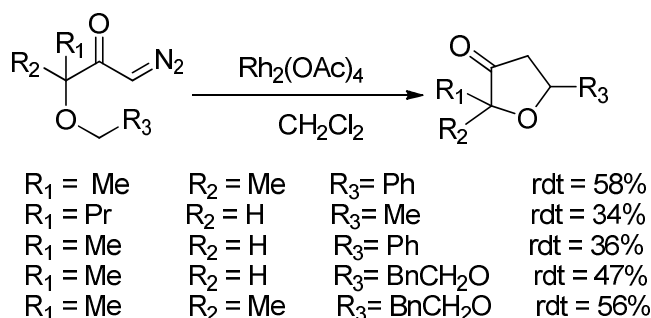


Schéma 26

En utilisant à la fois, un catalyseur et un substrat chiraux, il a été montré que la décomposition des γ -alcoxy- α -diazo- β -cétoesters conduisant aux 3(2H)-furanones avaient une énantiosélectivité supérieure à 97% pour l'isomère *cis* et une diastéréosélectivité jusqu'à 61%.⁴¹

De plus, Taber et coll.⁴² ont engagé des γ -alcoxy- α -diazo esters dans une réaction d'insertion intramoléculaire en présence de l'octanoate de rhodium (II) dans le dichlorométhane. Ils ont observé une amélioration de la diastéréosélectivité lorsque le substituant reliée à l'oxygène d'éther était plus électro attracteur (Schéma 27).

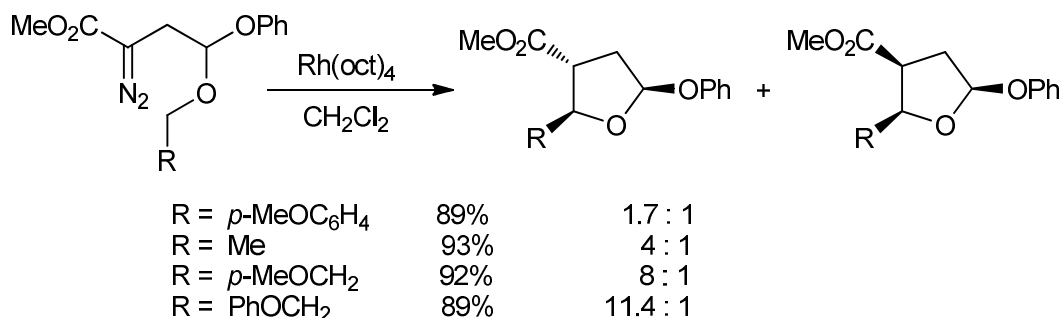


Schéma 27

Comme application à la synthèse de produits naturels comportant un cycle tetrahydrofuranique chiral, Hachimoto et coll.⁴³ ont décrit la synthèse énantiosélective et diastéréosélective du *cis*-2-aryle-2,3-dihydrobenzofurane *via* une insertion C-H intramoléculaire. Catalysée par le carboxylate de dirhodium, Rh₂(*S*-PTTEA)₄, la réaction a fourni l'isomère *cis* avec un rendement

⁴¹ T. Ye, M. A. McKerverey, B. D. Brandes, M. P. Doyle, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7269–7272.

⁴² a) D. F. Taber, Y. Song, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2587–2590. b) D. F. Taber, Y. Song, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6706–6712.

⁴³ Y. Natori, H. Tsutsui, N. Sato, S. Nakamura, H. Nambu, M. Shiro and S. Hashimoto, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4418–4421.

de 80% et une énantiosélectivité de 85%. Cette cyclisation représente l'étape clé de la synthèse du (-)-*epi*-conocarpan et du (+)-conocarpan (Schéma 28).

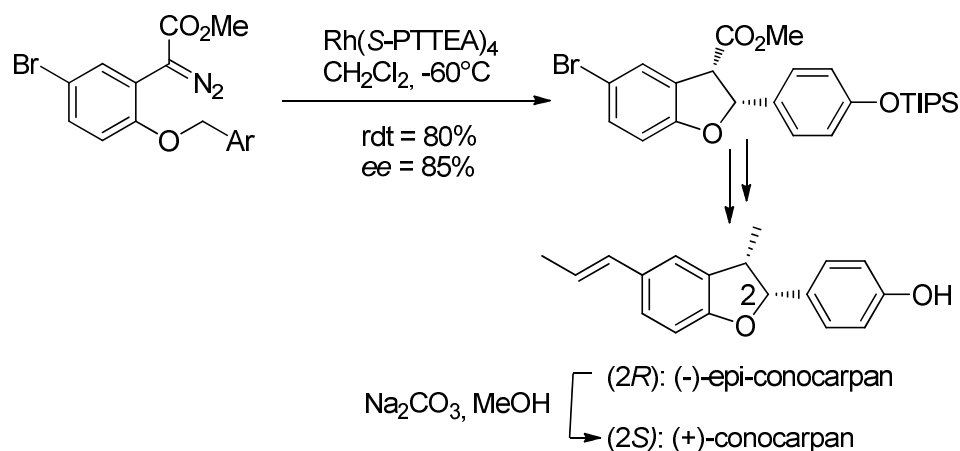


Schéma 28 : Synthèse du (-)-*epi*-conocarpan et du (+)-conocarpan *via* insertion intramoléculaire C-H

Malgré la prédominance du rhodium dans les complexes catalysant ce type de réaction. Lo et coll.⁴⁴ ont testé un autre métal, le ruthénium. C'est ainsi qu'ils ont appliqués le complexe $[(p\text{-cymène})\text{Ru}(\eta^1\text{-O}_2\text{CCF}_3)_2(\text{OH}_2)]$ dans l'insertion intramoléculaire en présence d' α -diazocétamides favorisant l'insertion sur le C-H primaire (Schéma 29).

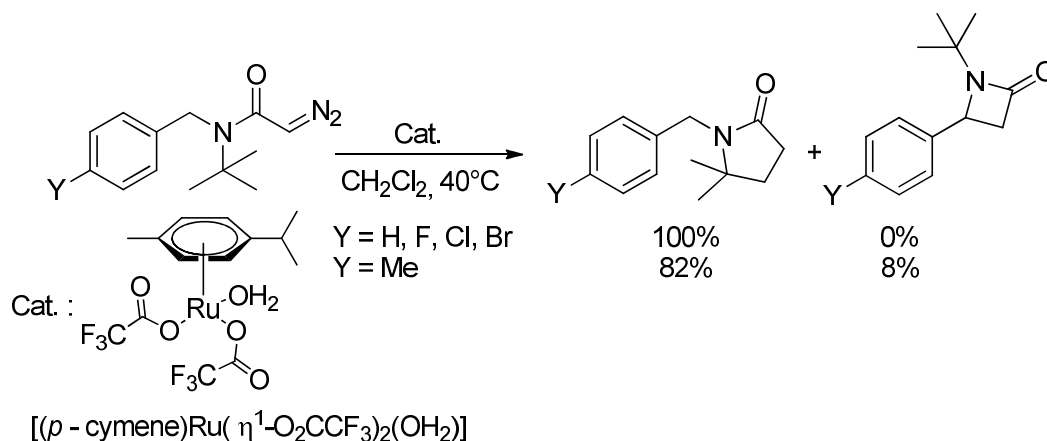


Schéma 29 : insertion intramoléculaire C-H des α -Diazocétamides

Comme nous venons de le voir précédemment, l'insertion sur une liaison C-H est favorisée lorsqu'elle se trouve en α ou proche d'un hétéroatome (effets électroniques). C'est ainsi que des

⁴⁴ V. K. -Y. Lo, Z. Guo, M. K. -W. Choi, W. -Y. Yu, J. -S. Huang, C. -M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7588-7591.

insertions 1,6 ont pu être observées lorsqu'une liaison C-H en γ de la fonction diazo est activée par un hétéroatome.

Les α -aryl- α -diazo cétones possédant une chaîne plus longue ont été appliqués dans une réaction d'insertion intramoléculaire favorisant la formation des cyclohexanones⁴⁵ contrairement à la cyclisation des α -diazo β -cétoesters qui conduisent aux cyclopentanones.⁴⁶

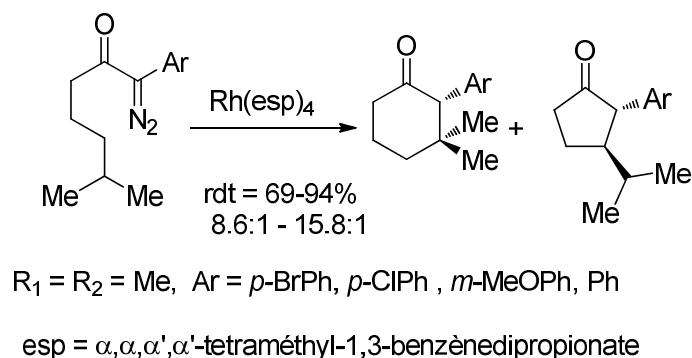


Schéma 30

Ces effets électroniques ont été mis à profit pour former l'intermédiaire clé de la synthèse de dérivés ergolines.⁴⁷ Ainsi, la réaction de la diazocétone tétracyclique au reflux du diméthyle éther du diéthylène glycol catalysée par Cu_2I_2 permet de former le cycle « D » du squelette de l'ergoline (Schéma 31).

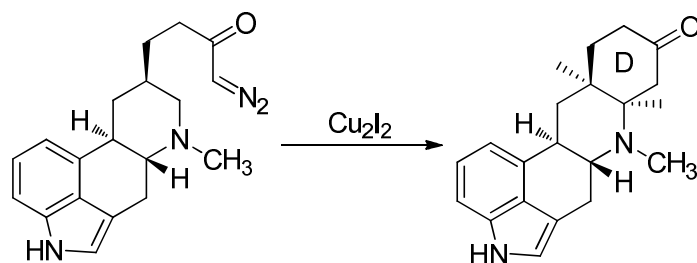


Schéma 31 : Synthèse d'un dérivé de l'ergoline

Selon la position de l'hétéroatome, il est possible de former des hétérocycles. Par exemple Mc Kervey et coll.⁴⁸ ont rapporté d'excellentes diastéréosélectivité et énantiosélectivité pour la

formation d'un composé pyranique par insertion intramoléculaire du carbénoïde généré par un allyloxy diazoacétate de méthyle lorsqu'il est traité par le complexe $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ dans le

⁴⁵ D. F. Taber, C. M. Paquette, P. Gu, W. Tian, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9772–9780.

⁴⁶ a) E. Wenkert, L. L. Davis, B. L. Mylari, M. F. Solomon, R. R. da Silva, S. Shulman, R. J. Warnet, P. Ceccherelli, M. Curini, R. J. Pellicciari, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3242–3247. b) D. F. Taber, E. H. Petty, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4808–4809. c) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature*, 2008, *451*, 417–424. d) D. F. Taber, S. – E. Stiriba, *Chem.–Eur. J.* **1998**, *4*, 990–992.

⁴⁷ M. Ballabio, V. Malatesta, D. Ruggieri, A. Temperilli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1988**, *198*, 375–384.

⁴⁸ M. A. Mc-Kervey, T. Ye, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 823–824.

toluène à -60°C . Un rendement de 80% et une sélectivité de 95% ont été enregistrés (Schéma 32).

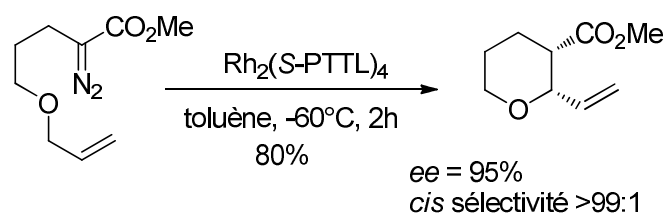


Schéma 32

I-2.2. Chimiosélectivité

Nous ne donnerons ici que deux exemples de chimiosélectivité.

Le premier illustré par Doyle et Phillips⁴⁹ pour la réaction d'insertion intramoléculaire C-H et la cyclopropanation de plusieurs composés diazocarbonylés présentant une fonction éthylénique. Pour cela, divers catalyseurs chiraux de Cu(I) et Rh(II) ont été employés (Schéma 33). Dans les cas I et II, la décomposition du composé diazo avec tous les catalyseurs a conduit uniquement aux produits de cyclopropanation. À partir du diazo III les réactions montrent une compétition avec l'insertion sur la liaison C-H. les catalyseurs **A**, **D** et **E** ont tendance à favoriser la cyclopropanation contrairement aux **B** et **C** qui ont une préférence pour l'insertion C-H (Tableau 1). En présence de ces derniers, les produits d'insertion **6**, **7**, **11** et **12** présentent d'excellentes énantiosélectivités ($ee = 91\text{-}98\%$).

Catalyseurs	Chimiosélectivité					Énantiosélectivités des produits C-H			
	3:6	4:7	9:11	10:12	5:8	6	7	11	12
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (A)	>99:<1	84:16	82:18	96:4	68:32	-	-	-	-
$\text{Rh}_2(5S\text{-TBPRO})_4$ (D)	>99:<1	82:18	95:5	98:2	79:21	-	10	19	14
$\text{Cu}(\text{Box})\text{PF}_6$ (E)	>99:<1	>99:<1	-	100:0	86:14	-	74	27	-
$\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ (B)	42:58	14:86	<1:>99	5:95	4:96	93	95	91	92
$\text{Rh}_2(4S\text{-MEOx})_4$ (C)	19:81	9:91	<1:>99	1:99	1:99	98	97	92	92

Tableau 1

⁴⁹ M. P. Doyle, I. M. Phillips, *Tetrahedron lett.* **2001**, 42, 3155-3158.

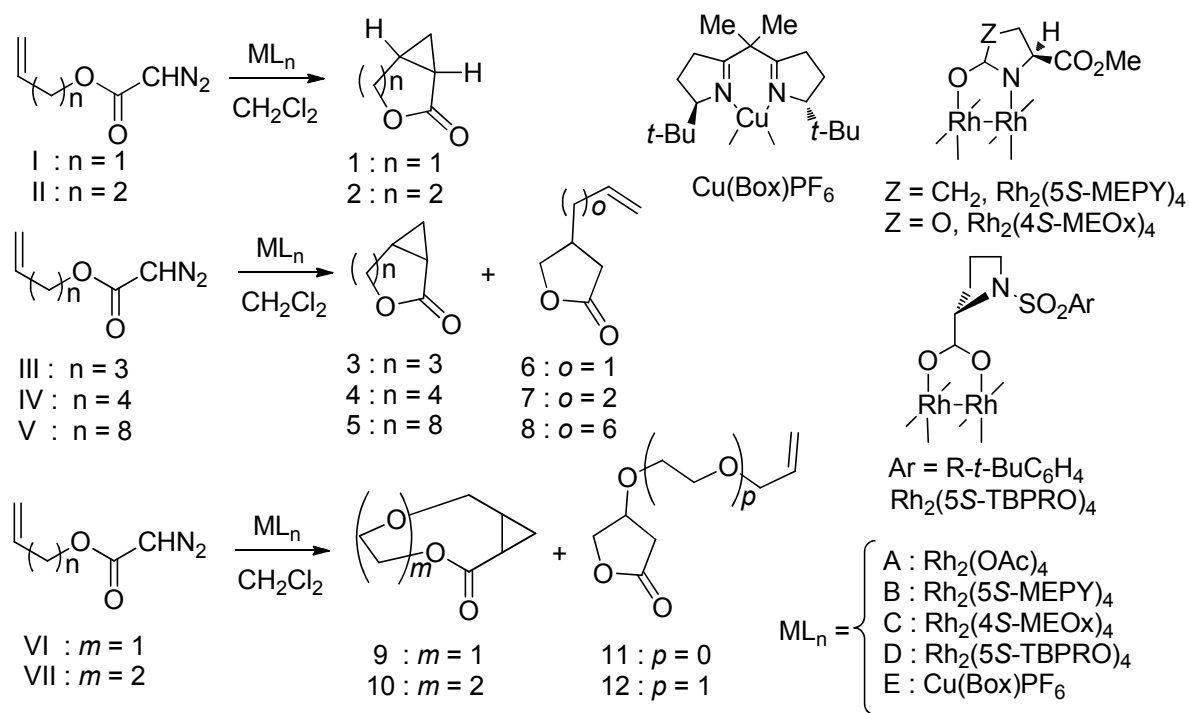


Schéma 33

La diminution de l'électronégativité du ligand diminue la réactivité du carbénoïde intermédiaire et conduit souvent à améliorer la sélectivité.

Du point de vue électronique, la C-H insertion se produit préférentiellement sur les sites qui stabilisent une charge positive (C-H tertiaire > C-H secondaire > C-H primaire).

Un groupement électroattracteur adjacent à une liaison C-H défavorise l'insertion C-H contrairement à un groupement donneur.

Le second exemple de chimiosélectivité que nous illustrerons met en jeu une réaction tandem de réarrangement sigmatropique [2,3] d'ylure conduisant à une furanone concurrentielle à la réaction d'insertion qui permet de former une chromanone disubstituée, à partir de la 1-(2allyloxy)-2-diazo-2-phényléthanone. Contrairement aux complexes carboxylate de rhodium qui conduisent très préférentiellement à une réaction d'insertion (97% de chromanone), les catalyseurs à base de cuivre induisent exclusivement la formation du composé issu du réarrangement. Dans tous les cas la diastéréosélectivité est en faveur du dérivé *cis* (Schéma 34).⁵⁰

⁵⁰ T. Ye, C. F. Garcia, M. McKerverve, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1995**, 1373-1379.

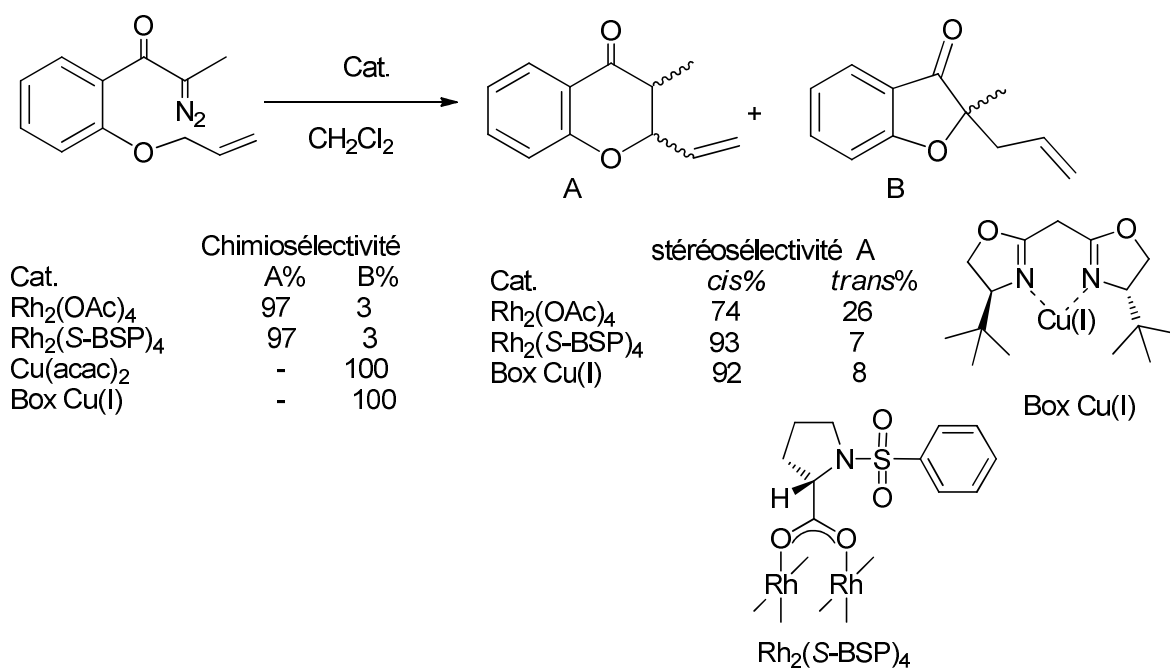


Schéma 34

I-3. Mécanisme

Dans ses travaux Doyle⁵¹ a proposé un mécanisme pour la réaction d'insertion catalysée par un métallocarbène. L'étape clé se déroule via un recouvrement de l'orbitale vacante 2p, du carbène métallique fortement électrophile avec l'orbitale σ de la liaison C-H, conduisant à l'activation de la liaison C-H et la formation de la liaison C-C en une seule étape avec rétention de configuration, à travers un état de transition (ET) de faible énergie d'activation (Schéma 35).

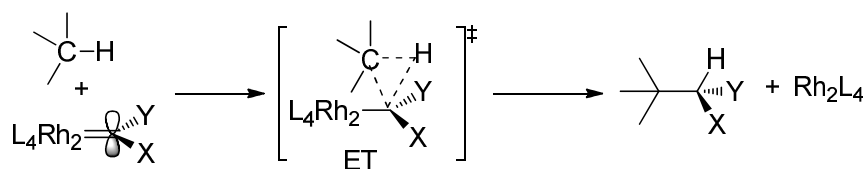


Schéma 35 : Mécanisme proposé de la C-H insertion

Comme nous l'avons vu précédemment, des études faites par Taber et coll.³⁵ se basant sur des calculs DFT réalisés avec des complexes Rh₂(O₂CR)₄ ont permis de proposer un mécanisme impliquant un intermédiaire ylure de type pseudo chaise (cf. Schéma 23).

⁵¹ M. P. Doyle, L. J. Westrum, W. N. E. Wolthuis, M. M. See, W. P. Boone, V. Bagheri, M. M. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 958.

Plus récemment, Il a été montré que le ligand lié au métal a une influence significative. Elle peut conduire à un changement complet de la chimio⁵² et/ou de la régiosélectivité.⁵¹ L'augmentation de l'électronégativité du ligand augmente l'électrophilie du carbone du carbénoïde intermédiaire et par conséquent augmente sa réactivité, le plus souvent au détriment de la sélectivité. D'autre part, la diminution de l'électronégativité du ligand électroattracteur diminue la réactivité du carbénoïde intermédiaire et conduit souvent à une amélioration de la sélectivité (Figure 1).⁵³

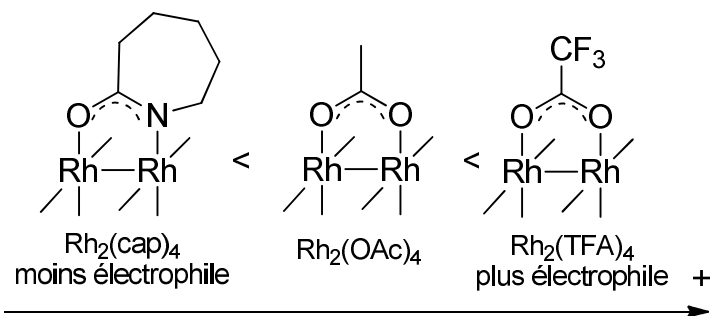


Figure 1 : Électrophilie comparée du tetracaprolactamate, tetraacétate et tetrakis(trifluoroacétate) de dirhodium

Par la suite, Nakamura et coll.⁵⁴ ont présenté une étude utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT-B3LYP) avec comme modèles de réaction, le complexe de dirhodium $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ en présence de DAM et de méthane ou de propane. Ceci a renforcé l'hypothèse de Doyle. Dans un premier temps, le carboxylate se fixe sur les deux atomes de rhodium, puis le carbène se lie à l'un des atomes de rhodium pour former un nouveau complexe qui perd une molécule d'azote. Le carbénoïde est alors formé. La présence du groupement ester (E) électroattracteur, influence le caractère des liaisons Rh1-Rh2-C en renforçant l'électrophilie du carbone carbénique. L'activation de la liaison C-H a alors lieu puis l'électro donation du Rh2 au Rh1 assiste l'insertion du carbène dans la liaison C-H et facilite le cleavage de la liaison Rh-C régénérant ainsi le catalyseur (Schéma 36).

⁵² a) A. Padwa, D. J. Austin, S. F. Hornbuckle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1874–1876. b) A. Padwa, D. J. Austin, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1797–1815.

⁵³ a) A. Padwa, D. J. Austin, A. T. Price, M. A. Semones, M. P. Doyle, M. N. Protopopova, W. R. Winchester and A. Tran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8669–8680. b) D. F. Taber and S. C. Malcolm, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3717–3721.

⁵⁴ E. Nakamura, N. Yoshikai, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181-7192.

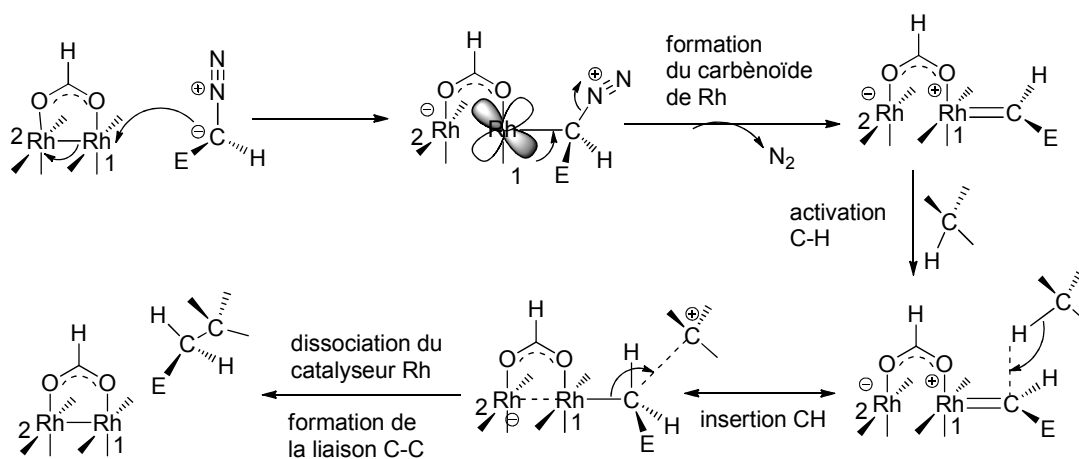


Schéma 36 : Mécanisme de l'insertion C-H proposé à partir des calculs DFT

II- Insertion sur les liaisons polaires X-H

Contrairement à la réaction d'insertion de carbénoïdes dans les liaisons C-H, les réactions d'insertion dans les liaisons X-H pour lesquelles X est un hétéroatome (O⁵⁵, N, S⁵⁵, Si⁵⁶, Se, P, halogène⁵⁷, Ge⁵⁶....) ont été beaucoup moins étudiées. Ceci est probablement dû à l'existence de réactions de substitution nucléophile non catalytiques qui permettent d'accéder aux mêmes produits.

L'intérêt de ces réactions d'insertion repose d'une part sur le fait que le processus n'est pas stoechiométrique et d'autre part qu'il est possible de contrôler la chimio, la diastéréo, l'énantio mais aussi la régiosélectivité de la réaction.

Nous n'exposerons ici que quelques exemples de ce type de réaction d'insertion, à savoir l'insertion de motifs diazocarbonyles sur les liaisons O-H et N-H inter ou bien intramoléculaires.

II-1. Insertion sur les liaisons O-H

II-1.1. Réactions intermoléculaires

La première illustration de cette réaction date de 1950. Elle a été réalisée en milieu hétérogène. Un dérivé de la pregnolone comportant un motif α -diazocétone en présence d'oxyde de cuivre a conduit à l' α -méthoxycétone correspondante⁵⁸. Par la suite Yates⁵⁹ a effectué une étude

⁵⁵ T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, K. Hirota, T. Shimizu, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 544-547.

⁵⁶ Ex a) Insertion de carbènes et carbénoïdes (Cu) K. A. W. Kramer, A. N. Wright, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3604-3608.

b) Insertion de carbénoïdes (Ir) Y. Yasutomi, H. Suematsu, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 4510-4511.

⁵⁷ a) V. Franzen, *Ann. Chem.*, **1959**, 627, 22-27. b) J. N. Bradley, A. Ledwith, *J. chem. Soc.*, **1961**, 1495-1498.

⁵⁸ R. Casanova, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33, 417-422.

⁵⁹ P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5376-5381.

systematique d'insertion de carbénoïdes de cuivre sur une variété de liaison X-H dont celles d'alcools (X = O) (Schéma 37).

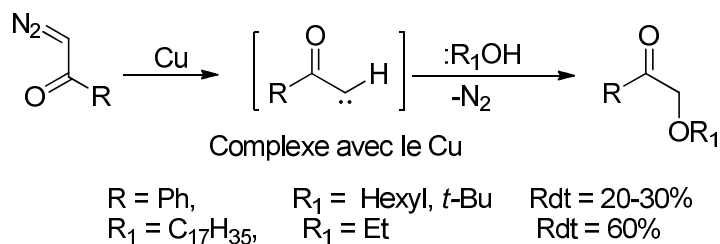


Schéma 37

Là encore, l'amélioration majeure dans ce domaine a été la découverte de l'activité catalytique élevée de l'acétate de rhodium (II). En effet, Teyssie et coll.⁶⁰ ont montré que ce sel de Rh(II) était plus réactif que les sels de Rh(I) ou de Rh(III) pour l'insertion du diazoacétate d'éthyle (DAE) sur la liaison hydroxyle d'alcools (Schéma 38).

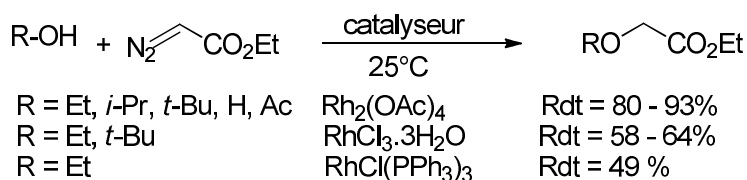


Schéma 38

En 1995, Shi et coll.⁶¹ ont rapporté la réaction d'insertion du trifluorométhyl diazoacétate d'éthyle avec divers alcools en présence du Rh₂[OAc]₄. Des rendements de 56 à 81% ont été obtenus.

Récemment, dans le but de synthétiser un dérivé de type 2-oxomorpholine-3-carboxylate, le groupe Kikelj⁶² a décrit l'insertion intermoléculaire d'un carbène, généré par décomposition d'un dérivé de l' α -diazomalonate de méthyle, sur la liaison O-H du bromoéthanol qui représente l'étape clé de la synthèse. Il faut noter l'importance des motifs oxomorpholine et leurs dérivés du fait de leurs présences dans des produits bioactifs d'intérêt pharmaceutique (Schéma 39).⁶³

⁶⁰ R. Paulissen, H. Reimlinger, E. Hayez, A. J. Hubert, P. Teyssie, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 2233-2236

⁶¹ G. -Q. Shi, Z. -Y. Cao, W. -L. Cai, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 5011-5018.

⁶² U. Trstenjak, J. Ilaš, D. Kikelj, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3341-3343.

⁶³ U. Trstenjak, J. Ilaš, D. Kikelj, *Synthesis*, **2012**, 23, 3551-3578.

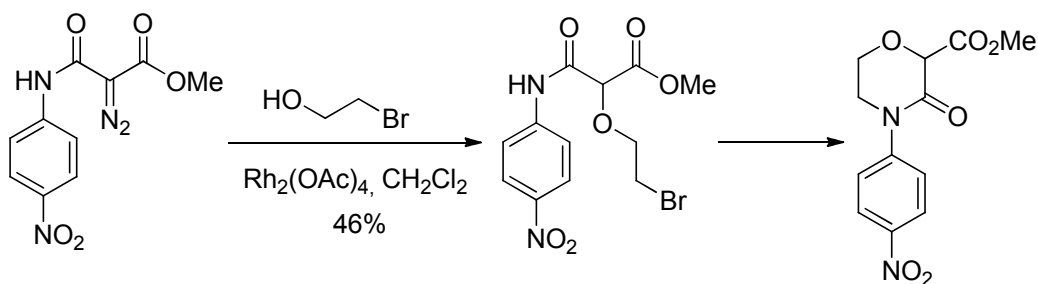
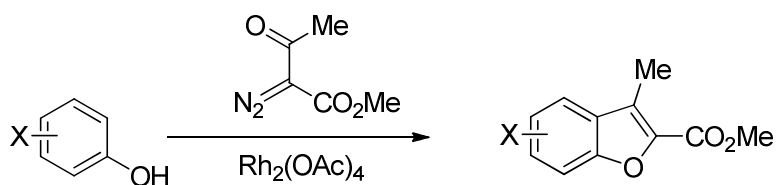


Schéma 39

Dans le but de synthétiser des benzofuranes substitués, Honey et coll.⁶⁴ ont développé la réaction d'insertion des carbènes sur la liaison hydroxyle phénolique. Catalysée par le $Rh_2(OAc)_4$, l'insertion a conduit à de faibles rendements pour les substituants en position méta et para ne dépassant pas les 47%. Par contre, l'ortho bromophénol a permis d'augmenter le rendement à 67% (Schéma 40).



x = *m*-MeO, *p*-Br, *p*-Cl, *p*-NO₂, *p*-MeO, *p*-CO₂Me, *p*-Cl Rdt = 19-47%
 x = *o*-Br Rdt = 67%

Schéma 40

Les complexes à base de cuivre ont aussi permis la catalyse de ce type de réaction sur des composés substitués par un hydroxyle avec de bons rendements et une énantiosélectivité élevée dans le cas d'insertions asymétriques. À titre d'exemple, Maier et Fu⁶⁵ ont étudié la réaction l'insertion de différents diazoacétate de méthyle sur la liaison O-H en présence du catalyseur Cu(I)/bisazaferrocène donnant lieu aux éthers correspondants. Les rendements enregistrés varient entre 85-98% (Schéma 41).

⁶⁴ M. A. Honey, A. J. Blake, I. B. Campbell, B. D. Judkins, C. J. Moody, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8995–9001.

⁶⁵ T. C. Maier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4594–4595.

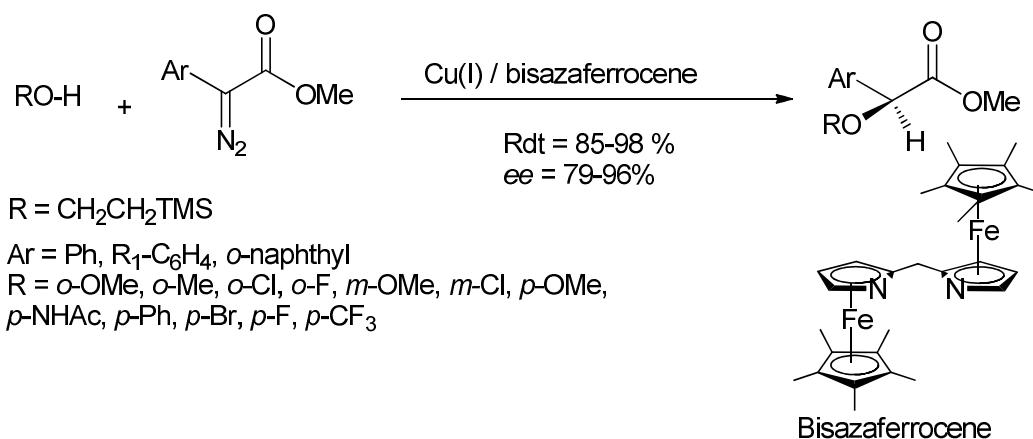


Schéma 41

Un an après, Chen et coll.⁶⁶ ont préparé des esters α -aryloxy-carboxylique chiraux *via* l'insertion de diazo sur la liaison O-H de phénols conduisant à de bons rendements (68-87%). Les complexes spiroBox de cuivre ont présenté une excellente énantiosélectivité ($ee = 95-99.6\%$) (Schéma 42).

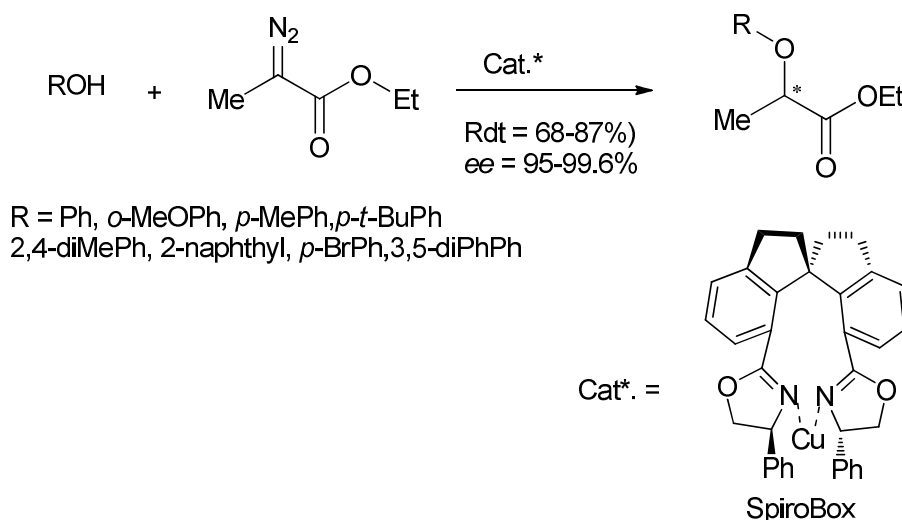


Schéma 42

Par la suite, Osako et coll.⁶⁷ ont montré que le complexe imidazoindolephosphine de cuivre (I) catalyse l'insertion des carbénoïdes sur la liaison OH phénolique. Des rendements allant jusqu'à 67% ont été obtenus et les énantiosélectivités sont comprises entre 70 et 91% (Schéma 43).

⁶⁶ C. Chen, S. -F. Zhu, B. Liu, L. -X. Wang, Q. -L. Zhou. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12616-12617.

⁶⁷ T. Osako, D. Panichakul, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2012**, 14, 194-197.

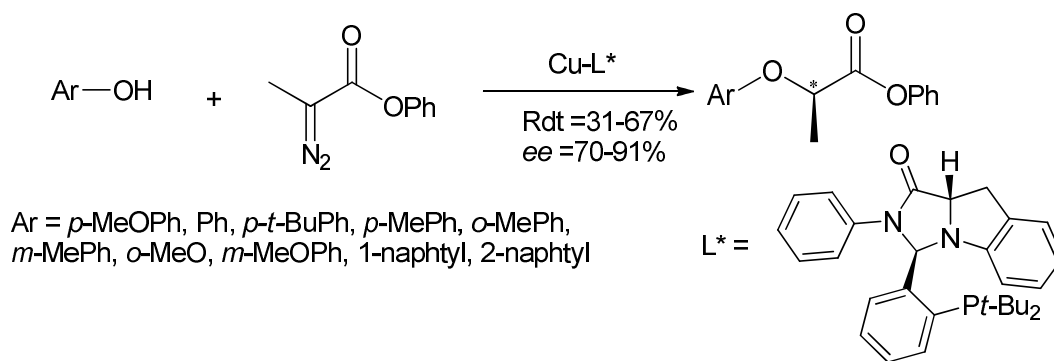


Schéma 43

En plus des métaux déjà cités, Les complexes à base de ruthénium peuvent aussi être appliqués comme catalyseur. C'est ainsi que Simal et coll.⁶⁸ ont développé l'insertion du diazoacétate d'éthyle sur la liaison OH de divers alcools ce qui a conduit aux esters correspondants avec de bons rendements (75-95%) (Schéma 44).

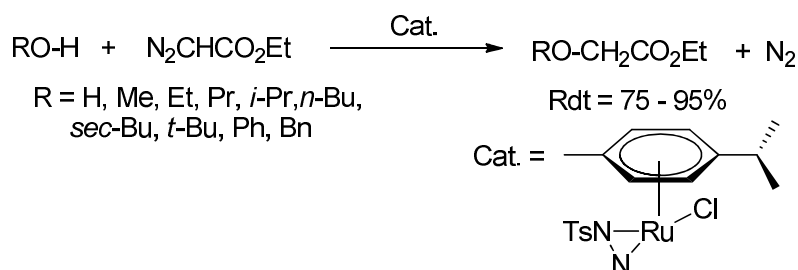


Schéma 44 : synthèse des alkyloxy et des aryloxyesters

Austeri et coll.⁶⁹ ont aussi décrit l'insertion sur la liaison OH par décomposition des carbénoïdes dérivés de composés α diazocarbonylés conduisant aux alkoxy cétoesters correspondants. Des rendements entre 75 et 90% ont été observés (Schéma 45).

⁶⁸ F. Simal, A. Demonceau, A. F. Noels, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 63-66

⁶⁹ M. Austeri, D. Rix, W. Zeghida, J. Lacour, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1394-1397.

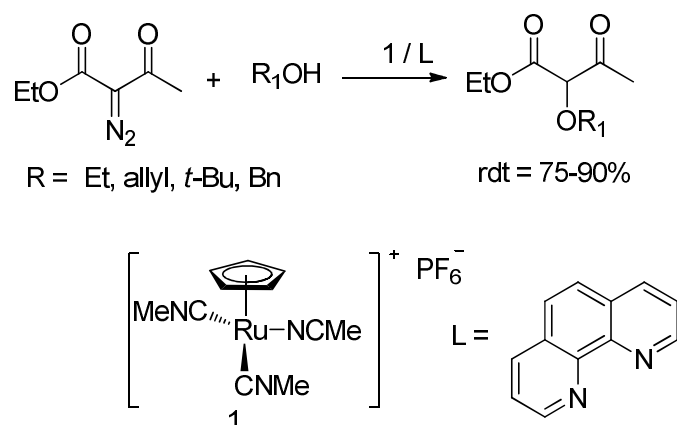


Schéma 45

La littérature a rapporté deux autres métaux qui ont catalysé l'insertion sur la liaison O-H, le fer et l'indium. Le premier a fait l'objet des travaux de recherche de Zhu et coll.⁷⁰ qui ont évalué la spiroBox de fer(II) dans la réaction d'insertion énantiosélective de l' α -diazophénylacétate de méthyle avec divers alcools. Dans le chloroforme à 40°C, la réaction a conduit à de bon rendements 85-95% et à une excellente énantiosélectivité jusqu'à 99% (Schéma 46).

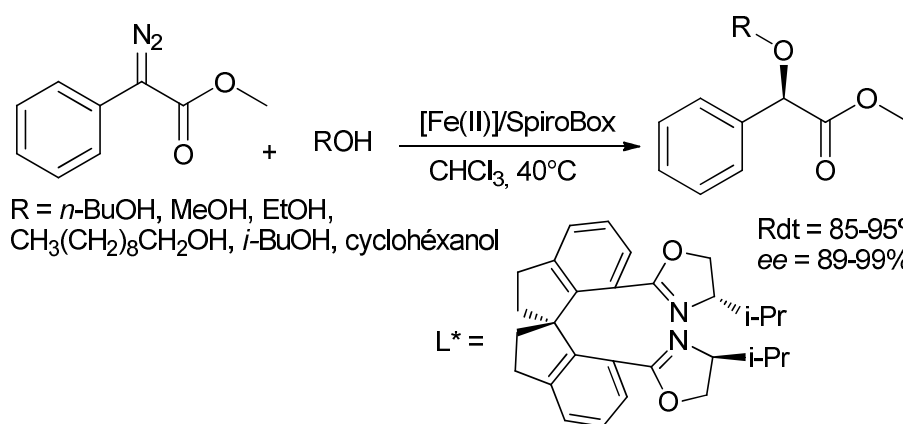


Schéma 46

En ce qui concerne l'indium, il a été utilisé sous forme d'un acide Lewis. C'est ainsi que Krishna et coll.⁷¹ ont réalisé la synthèse d'éthers à partir de la réaction d'insertion du diazoacétate d'éthyle sur la liaison OH de divers alcools en présence du chlorure d'indium (InCl₃). Des rendements élevés ont été obtenus (80-95%) (Schéma 47).

⁷⁰ S. -F. Zhu, Y. Cai, H. -X. Mao, J. -H. Xie, Q. -L. Zhou, *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 546-551.

⁷¹ P. R. Krishna, Y. Prapurna, M. Alivelu, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 52, 3460-3462

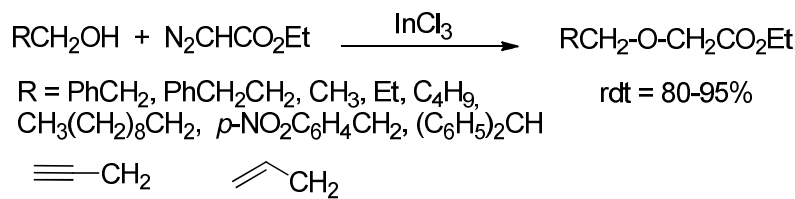


Schéma 47 : Insertion du diazoacétate d'éthyle sur la liaison OH

II.1.2. Réactions intramoléculaires sur les liaisons O-H

L'insertion intramoléculaire sur la liaison O-H est considérée être l'une des méthodes importantes de formations des hétérocycles, en particulier lorsque ces derniers sont présents dans des produits naturels ou des composés qui ont des propriétés pharmacologiques.

La littérature rapporte de nombreux exemples décrivant la synthèse d'hétérocycles de différentes tailles en particulier ceux à 5 et 6 chaînons. Nous ne présenterons ici que quelques exemples de différents cycles. Des composés tétrahydrofuraniques sont aisément accessibles par cette méthodologie.

Ainsi, Liao et coll.⁷² ont préparé des tétrahydrofuranes fonctionnalisés par cyclisation de diazoalcools cétoniques en présence d'acétate de rhodium. D'excellents rendements ont été enregistrés (91- 99%) (Schéma 48).

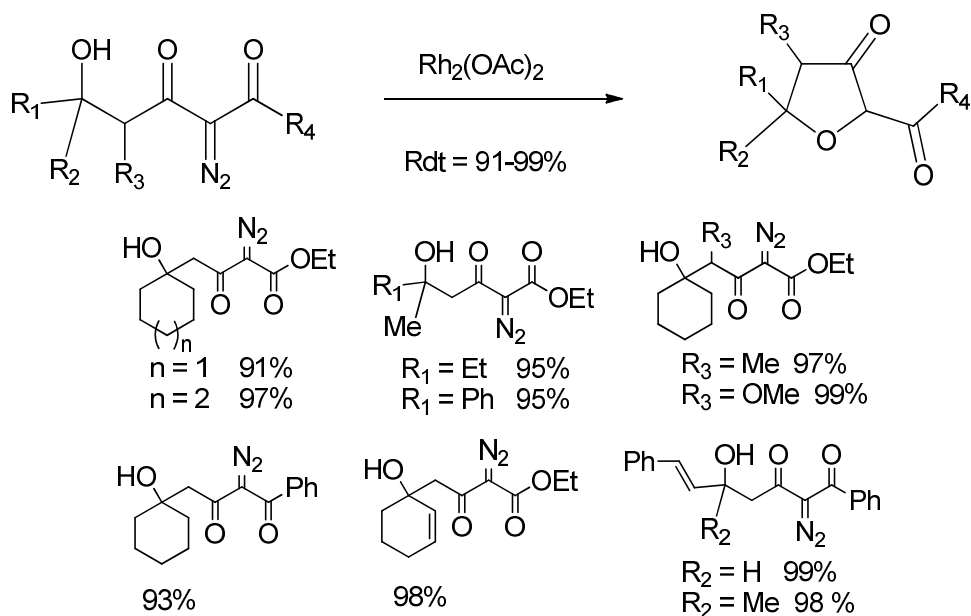


Schéma 48

⁷² M. Liao, S. Dong, G. Deng, J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47,4537-4540.

En présence de catalyseurs chiraux de bisoxazolines complexées au cuivre, l'équipe de Zhu⁷³ a réalisé la synthèse d'éthers carboxyliques cycliques chiraux de 5 à 7 chaînons *via* une réaction d'insertion intramoléculaire d'hydroxy-diazoesters sur la liaison OH. La réaction a conduit à des rendements pouvant atteindre 98% avec d'excellentes énantiosélectivités (88 -97%) (Schéma 49).

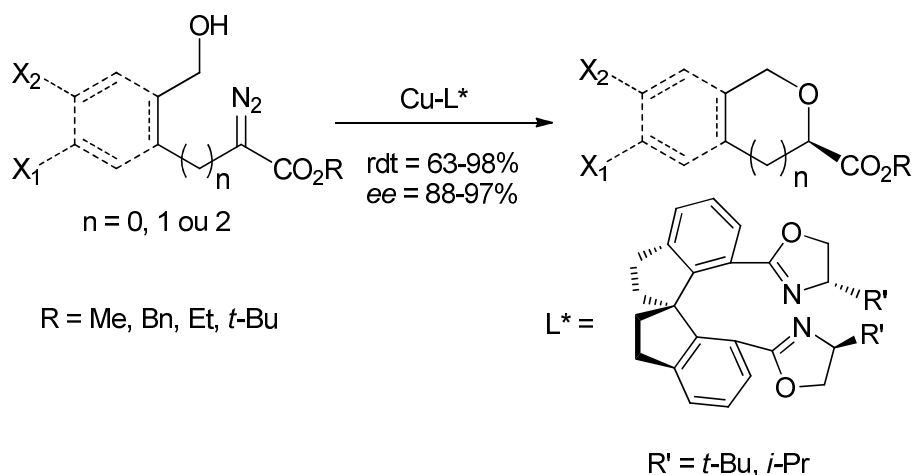


Schéma 49

Davies et coll.⁷⁴ ont développé une méthode de synthèse du diterpène zoapatanol présentant des propriétés pharmacologiques principalement d'anti-fertilité.⁷⁵ La cyclisation d'un diazo-alcool conduisant à un oxepane constitue l'étape clé de cette synthèse (Schéma 50).

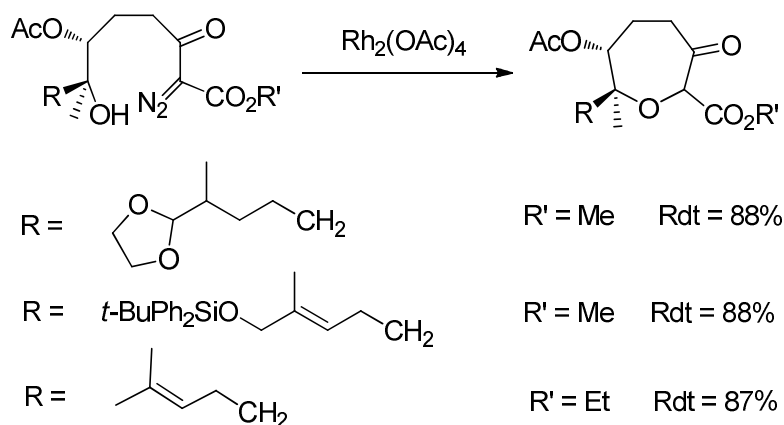


Schéma 50

⁷³ S. -F. Zhu, X. -G. Song, Y. Li, Y. Cai, Q. -L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16374–16376.

⁷⁴ M. J. Davies, J. C. Heslin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 2473-2484.

⁷⁵ U. R. Hahn, A. J. Tobia, M. E. Rosenthale, J. L. McGuire, *Contraception*, **1984**, *30*, 39-53.

Gong et coll.⁷⁶ ont décrit en 2010, la première synthèse totale du (±) maoecrystal V, un diterpénoïde doué d'une activité inhibitrice puissante et sélective contre les cellules HeLa.⁷⁷ L'étape clé de cette synthèse est la cyclisation par une réaction d'insertion d'un carbénoïde sur la liaison O-H (Schéma 51).

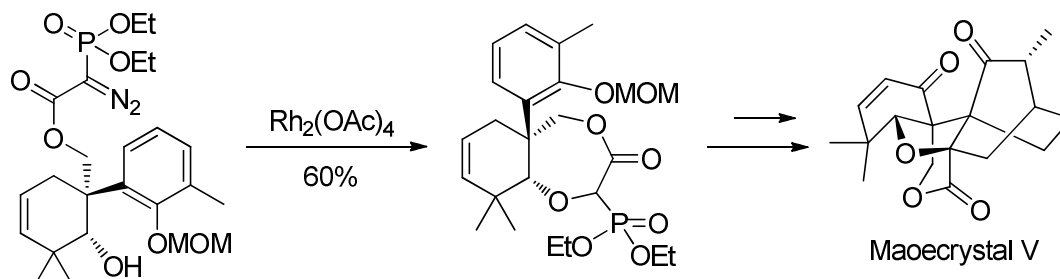


Schéma 51

Heslin et Moody⁷⁸ ont pu préparer des éthers cycliques à partir de divers diazo alcools en présence d'acétate de rhodium. La formation des hétérocycles à 6 chaînons et à 10 chaînons n'a pas eu lieu, au contraire, ceux à 8 chaînons ont été formés avec un faible rendement de 24%. L'hétérocycle à 7 chaînons (n=3) a été obtenu avec un bon rendement (78%). De plus, l'effet stérique du méthyle en position α de l'oxygène ou la présence d'un noyau aromatique n'ont pas empêché la cyclisation et les cycles à 7 chaînons désirés sont obtenus avec une légère diminution de rendements respectivement de 71% et de 72% (Schéma 52).

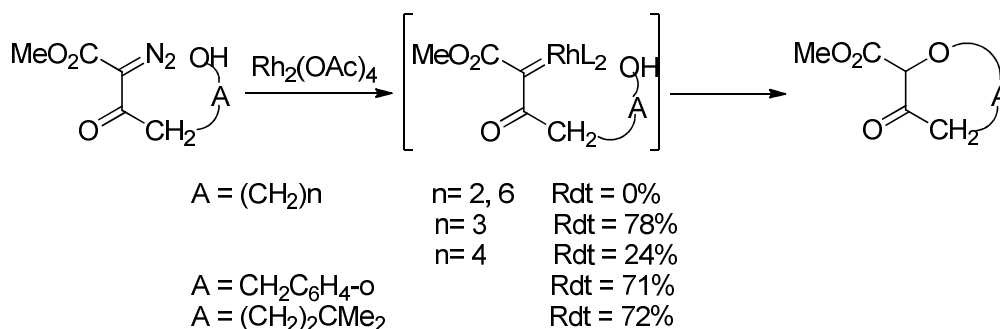


Schéma 52 : Cyclisation des diazo alcools par insertion intramoléculaire

Les éthers cycliques à dix chaînons ont fait l'objet d'étude réalisée par Sugimura et coll.,⁷⁹ via une insertion intramoléculaire sur la liaison O-H.

⁷⁶ J. Gong, G. Lin, W. Sun, C. -C. Li, Z. Yang. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16745–16746.

⁷⁷ H. D. Sun, S. X. Huang, Q. B. Han, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 673–698.

⁷⁸ J. C. Heslin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 1417-1423.

⁷⁹ a) C. Y. Im, T. Okuyama, T. Sugimura, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1328- 1329. b) C. Y. Im, T. Okuyama, T. Sugimura, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 285-294.

La formation de cycles de plus grande taille est beaucoup plus rare et parallèlement à leurs travaux sur l'insertion intramoléculaire N-H, Muthusamy et Karikalan⁸⁰ ont rapporté la synthèse de macrocycles de 13 à 20 chaînons ainsi que ceux à 11, 22, 23, 27 et 29 chaînons. En présence d'acétate de rhodium, dans le dichlorométhane à température ambiante de bons rendements ont été obtenus (61-78%) (Schéma 53).

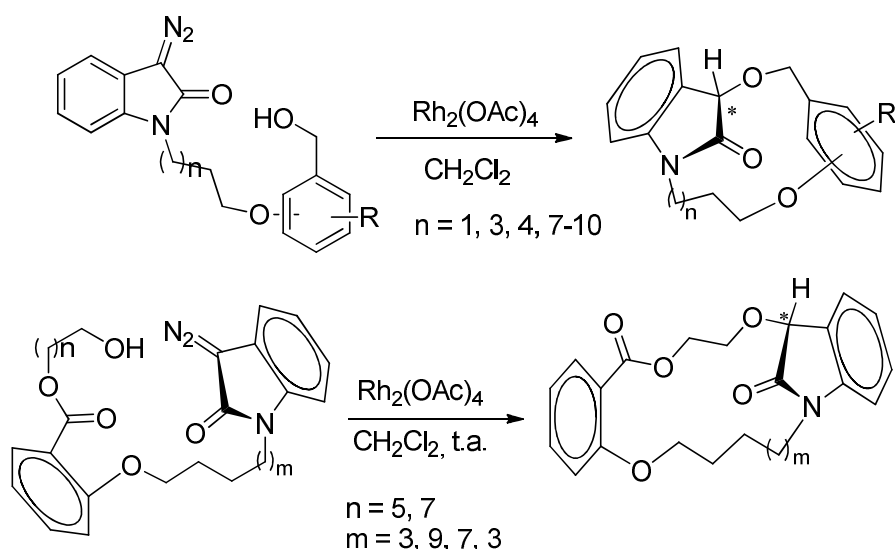


Schéma 53 : Synthèse des macrocycles par cyclisation intramoléculaire

II.2. Insertion sur les liaisons N-H

II.2.1. Réactions intermoléculaires

Parallèlement à la réaction d'insertion sur la liaison OH, Yates⁵⁹ a été le premier à décrire la formation de la liaison C-N par action d'un carbénoïde issu de la diazoacétophenone sur la liaison N-H de l'aniline (Schéma 54).

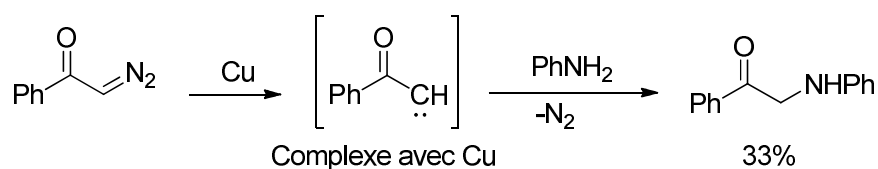


Schéma 54 : Formation de liaison C-N par insertion intermoléculaire

Par la suite, se sont principalement des dérivés d'acide aminé qui ont été synthétisés par cette réaction d'insertion intramoléculaire.

⁸⁰ S. Muthusamy, T. Karikalan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9243–9256.

En 2007, Liu et coll.⁸¹ ont décrit la première réaction d'insertion hautement énantiosélective d' α -diazooesters sur la liaison N-H en présence d'une spiro bisoxazoline de cuivre chiral avec des rendements moyens à élevés (Schéma 55).

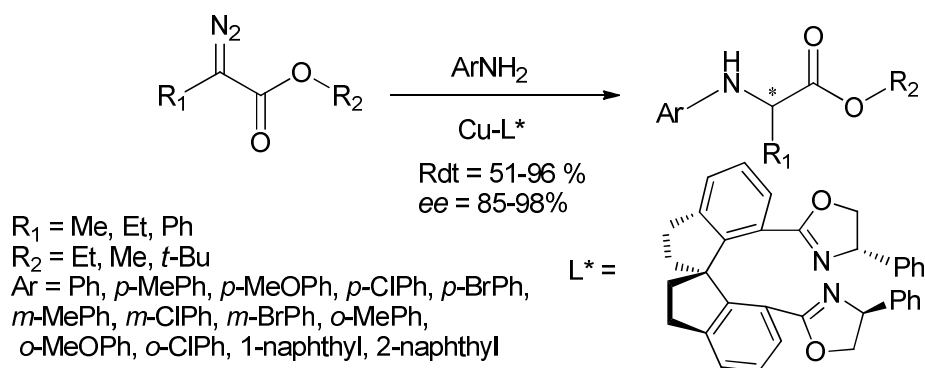


Schéma 55 : Synthèse des α -aminoesters.

Récemment, l'équipe de Zhou⁸² a utilisé la même spiroBox de cuivre (I) pour réaliser l'insertion intermoléculaire d' α -diazooesters sur la liaison N-H de l'aniline. Des énantiosélectivités allant jusqu'à 98% ainsi que de bons rendements ont été observés (70-95%).

Dans le but de préparer des α -aminoacides chiraux, Lee et Fu⁸³ ont développé l'insertion des composés α -diazocarbonyles sur la liaison N-H du *tert*-butyl carbamate. La réaction catalysée par le complexe (-) bpy de cuivre a conduit à des rendements compris entre 61 et 89% et des énantiosélectivités atteignant les 95% (Schéma 56).

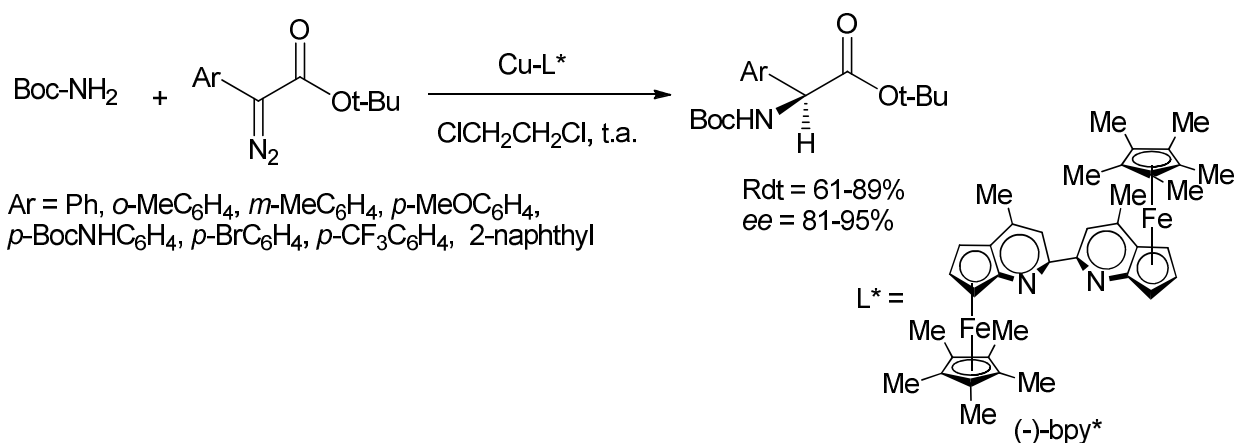


Schéma 56

⁸¹ B. Liu, S. -F. Zhu, W. Zhang, C. Chen, Q. -L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834-5835.

⁸² S. -F. Zhu, B. Xu, G. -P. Wang, Q. -L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 436-442.

⁸³ E. C. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066-12067.

En 2004, Bachmann et coll.⁸⁴ ont étudié l'insertion de différents α -diazoacétates d'éthyles sur la liaison N-H de l'aniline en présence de deux complexes chiraux, le premier à base de cuivre (I) et le second à base d'argent (I). Des rendements compris entre 15 et 93% ont été observés dans le cas du complexe Cu(I) avec des énantiosélectivités inférieures à 28% contrairement à celui à base d'Ag (I) qui a conduit à des rendements plus faibles (4-58%) et une énantiosélectivité maximale de 48% (Schéma 57).

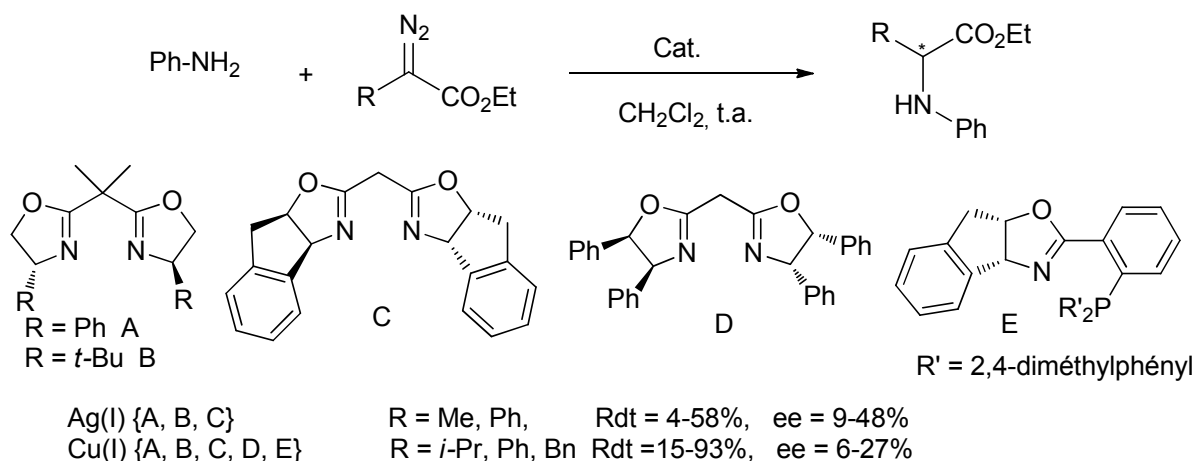


Schéma 57 : Insertion N-H de diazoacétates avec l'aniline en présence de ligands complexés par Cu(I) ou Ag(I).

En présence d'un complexe cuivreux, l'insertion de carbènes générés à partir d' α -diazoarylacétates de méthyle sur la liaison N-H a conduit aux produits désirés. De bons rendements ont été obtenus (73-80%) (Schéma 58).⁸⁵

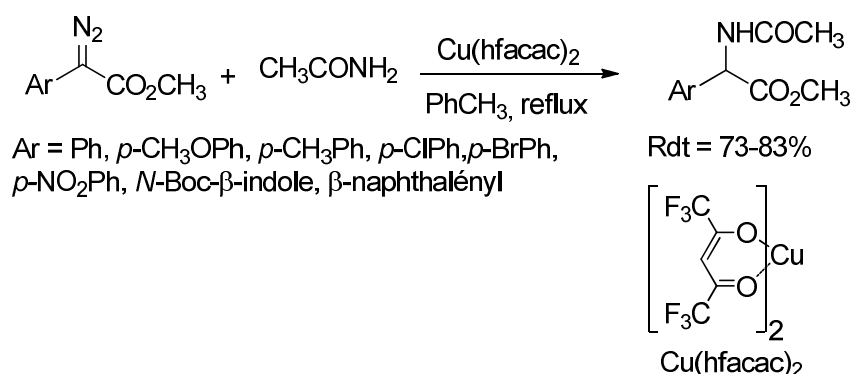


Schéma 58 : Réaction d'insertion d' α -diazoarylacétate d'esters

⁸⁴ S. Bachmann, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 3044-3049.

⁸⁵ D. Huang, G. -M. Jiang, H. -X. Chen, W. -D. Gao, *Synth. Commun.* **2010**, 40, 229-234.

Morilla et coll. ont décrit la synthèse d' α aminoesters *via* l'insertion du DAE sur la liaison N-H de diverses amines. D'excellents rendements ont été enregistrés en présence du catalyseur Tp^*Cu (90-95%) (Schéma 59).⁸⁶

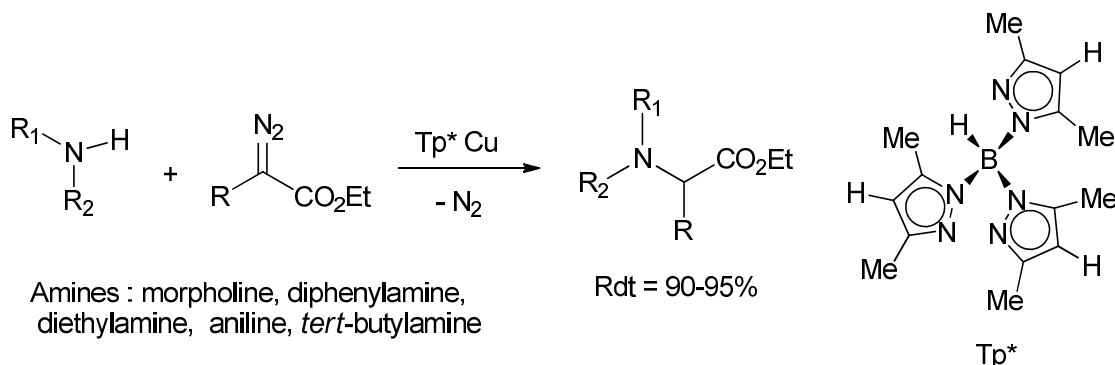


Schéma 59

Hou et coll.⁸⁷ ont exploré la réaction d'insertion asymétrique des α -diazoesters sur la liaison N-H d'amines aromatiques. Sous des conditions douces et en présence d'un ligand dérivé du binol, d'excellents rendements et énantiosélectivités ont été obtenus (Schéma 60).

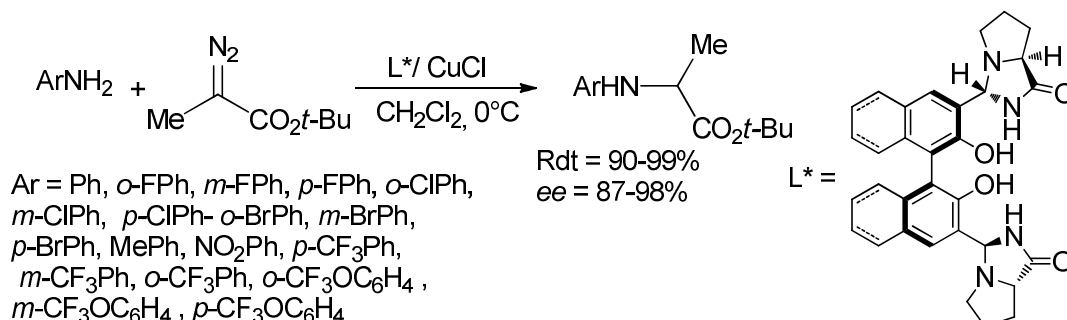


Schéma 60 : Insertion asymétrique du diazoacétate de *tert*-butyle sur la liaison N-H de diverses amines aromatiques

Il faut noter qu'il n'y a pas que des dérivés d'aminoacides qui peuvent être formés par ces réactions d'insertion intramoléculaires. En effet, en présence d'imides, Shi et coll.⁸⁸ ont obtenu des carbohydrazides fonctionnalisées en vue de former des pyridines. (Schéma 61).

⁸⁶ M. E. Morilla, M. M. Diaz-Requejo, T. R. Belderrain, M. C. Nicasio, S. Trofimenko, P. J. Perez, *Chem. Commun.* **2002**, 2998-2999.

⁸⁷ Z. Hou, J. Wang, P. He, J. Wang, B. Qin, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4763-4766.

⁸⁸ B. Shi, W. Lewis, I. B. Campbell, C. Moody, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3686-3688.

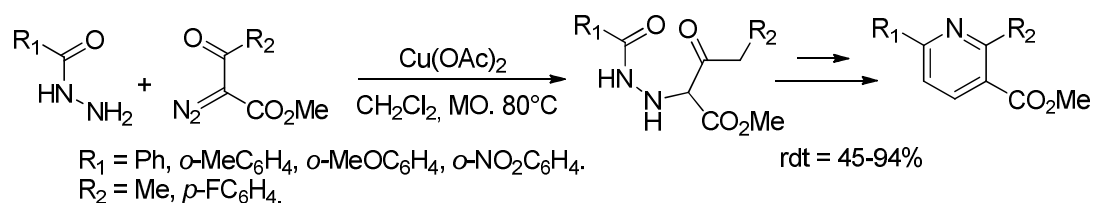


Schéma 61 : Synthèse de précurseurs de pyridines substituées *via* une insertion sur la liaison N-H de carbohydrazides

Le rhodium a été aussi impliqué pour catalyser des réactions d'insertion intermoléculaire. Citons à titre d'exemple, les travaux de Lee et coll.⁸⁹ qui ont examiné la synthèse d'indoles substitués. L'étape clé de cette synthèse est l'insertion d' α -diazo β -cétoesters liés à un polymère, sur la liaison N-H de diverses amines aromatiques a conduit aux produits désirés. Les rendements enregistrés sont compris entre 29 et 82% (Schéma 62).

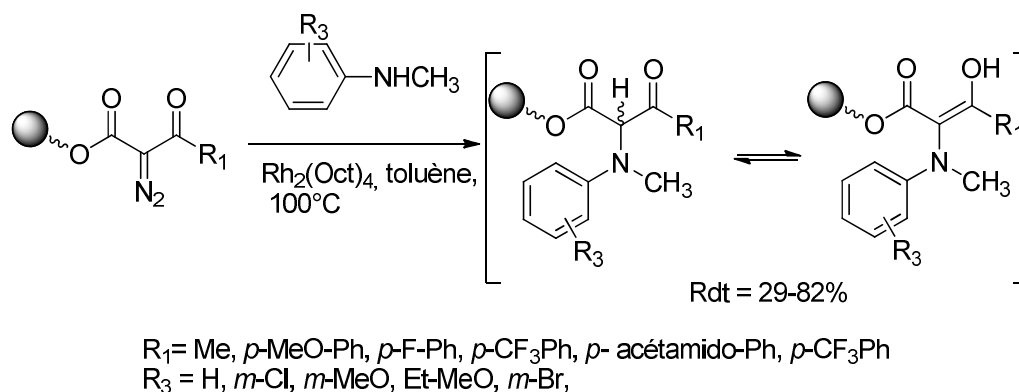


Schéma 62

La découverte de l'activité catalytique de l'acétate de rhodium $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a donné un élan nouveau pour les réactions d'insertion catalytiques y compris pour les réactions d'insertion dans les liaisons N-H.⁹⁰

Aller et coll.⁹¹ ont décrit la préparation de dérivés d'acides aminés *via* une réaction d'insertion de métallocarbénoides sur la liaison N-H de diverses amines (Schéma 63).

⁸⁹ S. -H. Lee, B. Clapham, G. Koch, J. Zimmermann, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 188-196.

⁹⁰ a) R. W. Ratcliffe, T. N. Salzmann, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 31-34. b) C. J. Moody, G. Lawton, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3171-3172. c) F. Zaragoza, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3425-3439.

⁹¹ E. Aller, R. T. Buck, M. J. Drysdale, L. Ferris, D. Haigh, C. J. Moody, N. D. Pearson, J. B. Sanghera, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2879-2884.

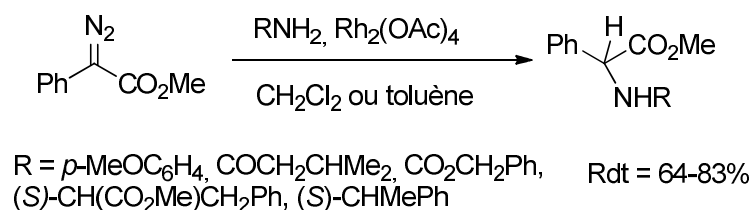
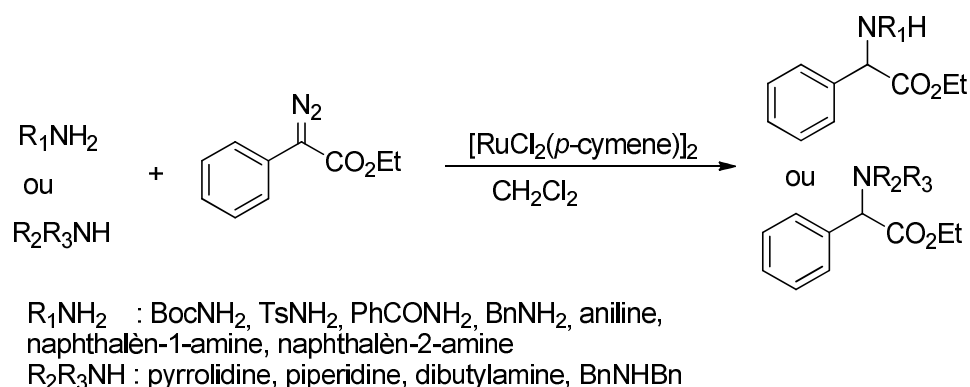


Schéma 63

D'autres catalyseurs non plus à base de cuivre ou de rhodium mais à base de ruthénium ont aussi été testés. Ainsi, Varala et coll.⁹² ont montré que le chlorure de ruthénium (III) est un catalyseur efficace pour la synthèse d' α aminoesters. Ces derniers ont été préparés par insertion du DAE sur la liaison N-H de diverses amines secondaires. Les rendements enregistrés varient entre 38 et 95%.

La même année, Deng et coll.⁹³ ont testé un autre catalyseur, le $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$, dans la réaction d'insertion du carbénoïde issu du phényldiazoacétate d'éthyle sur des amines secondaires. Des rendements atteignant les 99% ont été observés (Schéma 64).

Schéma 64 : Synthèse d' α aminoesters

Le fer et le palladium ont aussi trouvé leur place dans l'insertion sur la liaison N-H d'amines.

En 2007, Baumann et coll.⁹⁴ ont exploré l'insertion du diazoacétate d'éthyle en présence du chlorure de tétraphénylporphyrine de fer (III) $[\text{Fe}(\text{TPP})\text{Cl}]$ sur la liaison N-H des amines aliphatique et aromatique. La réaction a conduit à de bons rendements (68 - 97%) (Schéma 65).

⁹² R. Varala, R. Enugala, S. R. Adapa, *Monatsh Chem.*, **2008**, 39, 1369–1372.

⁹³ Q. -H. Deng, H. -W. Xu, A. W. -H. Yuen, Z. -J. Xu, C. -M. Che. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1529-1532

⁹⁴ L. K. Baumann, H. M. Mbuvi, G. Du, L. K. Woo, *Organometallics*, **2007**, 26, 3995-4002.

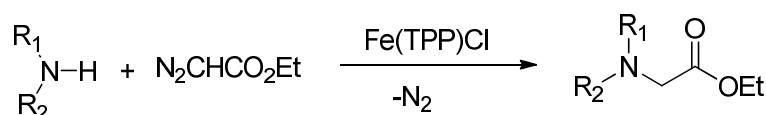


Schéma 65

Très récemment,⁹⁵ des dérivés chiraux de la guanidine coordonnés au palladium ont été appliqués en catalyse asymétrique de la réaction d'insertion sur la liaison N-H des amines secondaires.

Le complexe chiral a montré une bonne sélectivité (81- 94%) et à conduit à des rendements modérés à élevés (59-93%) (Schéma 66).

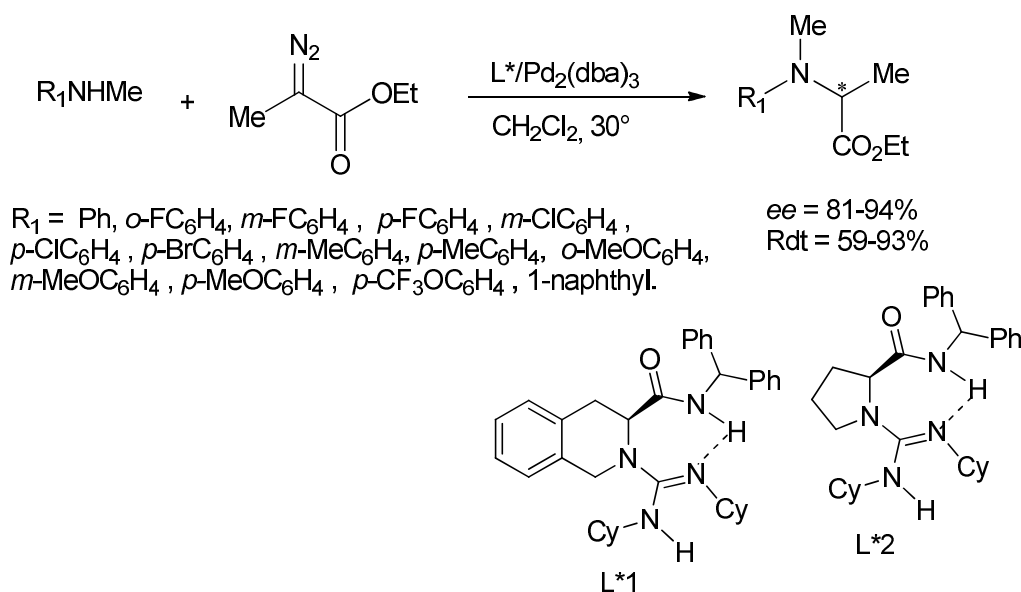


Schéma 66

La littérature fait état d'autres types de catalyseurs comme les enzymes ou des acides de Lewis pour réaliser cette réaction.

Comparé aux catalyseurs de métaux de transition, les enzymes sont très actives et peuvent être très sélectives. Elles offrent l'avantage d'être utilisées avec des solvants aqueux et dans des conditions douces.

Par exemple, Wang et coll.⁹⁶ ont effectué la première réaction d'insertion sur la liaison N-H d'amines en présence du cytochrome P450 (CYP450). Ce dernier a conduit, dans l'eau, à des rendements variant de 26 à 83% (Schéma 67).⁹⁷

⁹⁵ Y. Zhu, X. Liu, S. Dong, Y. Zhou, W. Li, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1662–1666.

⁹⁶ Z. J. Wang, N. E. Peck, H. Renata, F. H. Arnold, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 598–601.

⁹⁷ a) K. Faber, *Biotransformation in Organic Chemistry*, Springer, New York, **2004**. b) J. D. Rozzell, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 2253-2261. c) A. J. J. Straathof, S. Panke, A. Schmid, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 548–556.

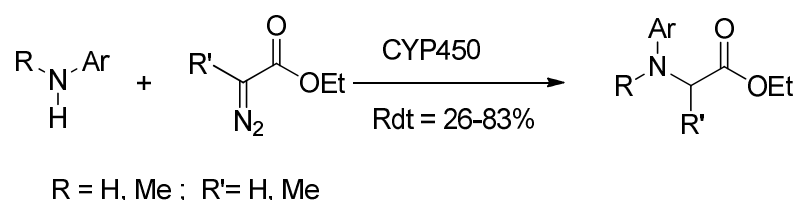


Schéma 67

Quant à l'utilisation d'acide de Lewis, l'équipe de Mattson⁹⁸ a développé en 2012 une extension à la réaction d'insertion.

La mise en jeu de trois réactifs, un α -diazo- α -nitro ester, une amine et un nucléophile (Nuc) en présence d'un catalyseur de type arylfluoroborane a permis la préparation d' α -amino- α -aryl esters avec de bons rendements (72 - 99%) (Schéma 68).

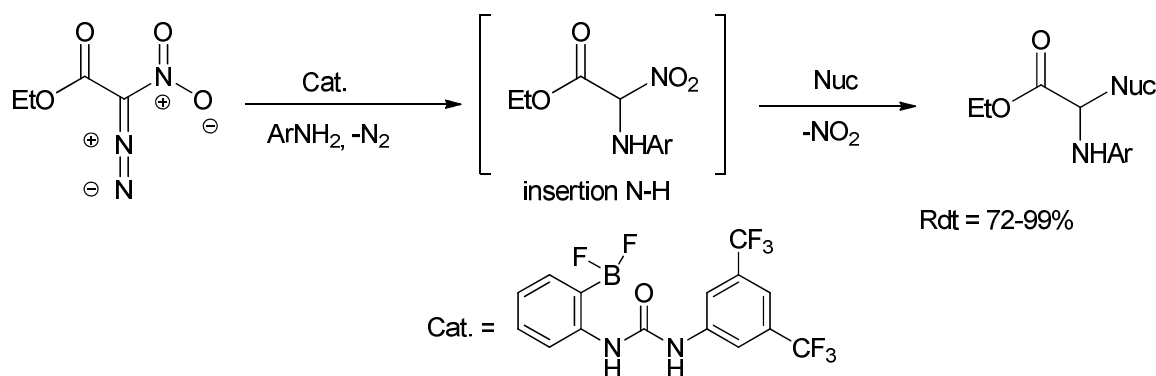


Schéma 68

II-2.2. Réactions intramoléculaires

L'insertion catalytique de diazocomposés sur la liaison polaire N-H est une puissante méthode de synthèse de fragments appartenant aux α -amino acides, peptides. Elle est de même utilisée dans la formation de β -lactames, produits possédant des propriétés pharmacologiques intéressantes (Antibiotique, antivirale et antibactérienne).⁹⁹

⁹⁸ S. S. So, A. E. Mattson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8798–8801.

⁹⁹ a) S. S. Bari, A. Bhalla, *Top Heterocycl. Chem.* **2010**, *22*, 49–99. b) P. Andreoli, G. Cainelli, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5984–5990. c) P. J. Reider, E.J.J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2293–2296. d) R. W. Ratcliffe, T. N. Salzmann, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 31–34. e) S. Karady, J. S. Amato, R. A. Reamer, L. M. Weinstock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6765–6767. (f) C. Wentrup, H. -W. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161–6163. g) J. D. Buynak, M. N. Rao, H. Pajouhesh, R. Y. Chandrasekaran, K. Finn, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4245–4252. h) G. I. Georg, J. Kant, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 692–695. i) T. Kametani, T. Honda, J. Sasaki, H. Terasawa, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1981**, 1884–1887.

Comme pour les réactions d'insertions intramoléculaire sur les liaisons C-H et O-H, les réactions d'insertions de carbénoïdes sur la liaison N-H permettent de former des cycles de tailles différentes selon la structure du composé diazo mis en jeu.

Par exemple, pour former des lactames à 4 chaînons l'insertion se produit sur une liaison N-H appartenant à une fonction amide.

Hanessian et coll.¹⁰⁰ ont réalisé la première synthèse totale de l'acide *cis*- et *trans*-polyoximique sous sa forme énantiomériquement pure. L'étape de cyclisation conduisant à une azétidine est réalisée par une réaction d'insertion intramoléculaire du dérivé diazo en présence de l'acétate de rhodium. Un rendement de 67% a été obtenu (Schéma 69).

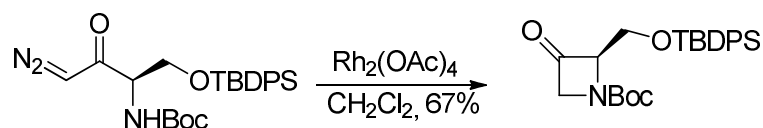


Schéma 69

Burtoloso et coll.¹⁰¹ ont décrit la synthèse d'azétidines disubstituées. L'étape clé dans le protocole de synthèse de tels composés est l'insertion intramoléculaire de α, α' -dialkyl- α' -amino- α -diazocétones sur la liaison N-H. En présence de l'acétate de rhodium dans le dichlorométhane. À température ambiante il n'y a pas de réaction mais en abaissant la température à 0°C le rendement est de 35%. Ce pendant en utilisant le $\text{Cu}(\text{acac})_2$ dans le benzène à reflux un seul stéréoisomère a été obtenu avec un rendements de 61% (Schéma 70).

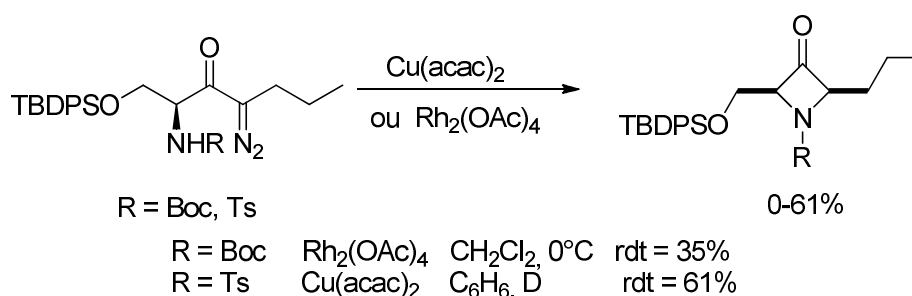


Schéma 70

Parmi les composés azotés cycliques à cinq chaînons nous pouvons citer la formation de dérivés de la proline ou bien du pyrrole.

¹⁰⁰ S. Hanessian, J. -M. Fu, J. -L. Chiara, R. Di Fabio, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4157 - 4160.

¹⁰¹ A. C. B. Burtoloso, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 3355-3358.

Davis et coll.¹⁰² ont effectué la synthèse de l'oxo proline substituée à partir d'une réaction d'insertion intramoléculaire du diazocomposé en présence d'acétate de rhodium dans le dichlorométhane (Schéma 71).

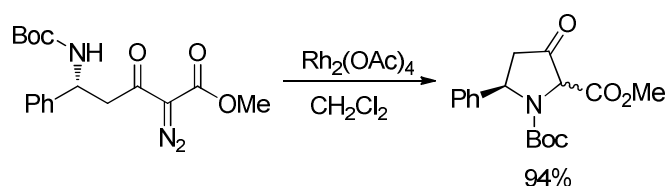


Schéma 71

En 2003, Wang et Zhu¹⁰³ ont décrit la synthèse de β -fluoropyrroles fonctionnalisés. En présence d'acétate de rhodium, l'insertion intramoléculaire sur la liaison N-H des δ -amino- γ,γ -difluoro- β -diazo- α -cétoesters a conduit aux composés **A** et **B**. Les premiers sont directement issus de la réaction d'insertion quant aux seconds, ils sont formés à partir des produits **A** *via* une réaction d'élimination d'acide fluorhydrique. La transformation totale des dérivés **A**, est réalisée par un chauffage prolongé à 80°C dans le toluène. Elle permet d'obtenir les composés **B** avec des rendements variant entre 90-95% (Schéma 72).

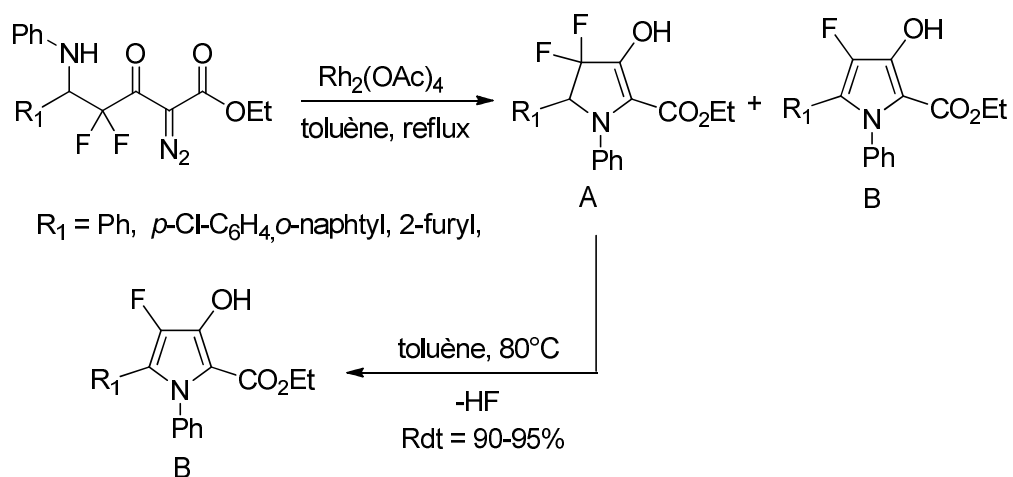


Schéma 72

Parmi les cycles à six chaînons, on peut noter la formation de dérivés de morpholinones.

Parallèlement à leurs travaux sur l'insertion intermoléculaire, l'équipe de Kikelj⁶² a rapporté l'insertion intramoléculaire d'un diazocomposé permettant de préparer la morpholin-2-one substituée (Schéma 73).

¹⁰² F. A. Davis, T. Fang, R. Goswami, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1599-1602.

¹⁰³ Y. Wang, S. Zhu, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 745-748.

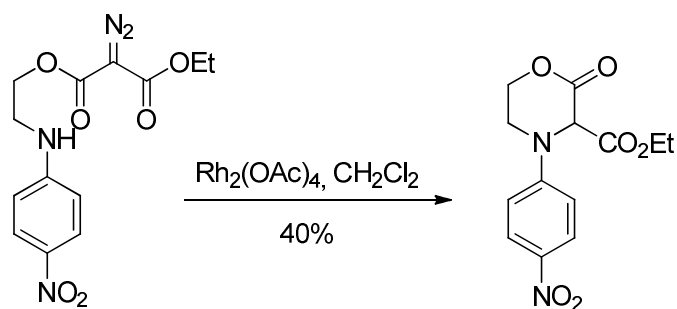


Schéma 73

Shapiro et coll.¹⁰⁴ ont développé un protocole de synthèse de la morpholinone par insertion intramoléculaire d'un amino diazoester en présence d'acétate de rhodium avec un rendement faible de 20% (Schéma 74).

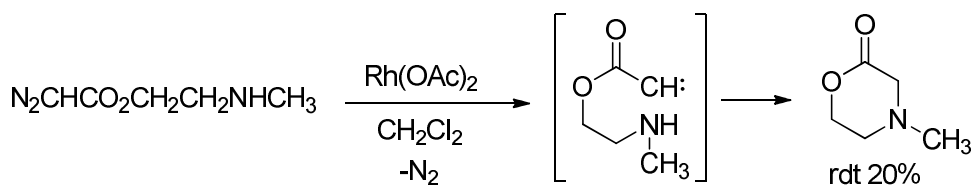


Schéma 74

Très récemment, Muthusamy et coll.⁸⁰ ont rapporté un protocole de synthèse d'oxazamacrocycles à 17 et 18 chaînons contenant l'unité oxindole motif que l'on retrouve dans divers composés naturels.¹⁰⁵ L'insertion intramoléculaire des carbénoïdes générés à partir des diazocomposés correspondants sur la liaison N-H, a donné des bons rendements (64-72%) (Schéma 75).

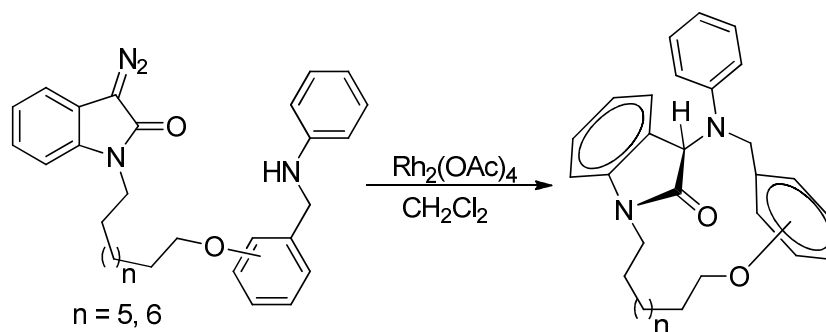


Schéma 75

¹⁰⁴ E. A. Shapiro, T. N. Romanova, I. E. Dolgii, O. M. Nefedov, *Bull. Acad. Sci. USSR*, **1983**, 1757-1758.

¹⁰⁵ a) Y. -Q. Tang, I. Sattler, R. Thiericke, S. Grabley and X. -Z. Feng, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 261. b) G. C. Bignan, K. Battista, P. J. Connolly, M. J. Orsini, J. C. Liu, S. A. Middleton, A. B. Reitz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5022-5026. c) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8748-8758. d) C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2209-2219. e) T. Emura, T. Esaki, K. Tachibana and M. Shimizu, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8559-8564.

II-3 Mécanismes

Comme pour la réaction d'insertion de carbènes dans une liaison C-H, le cycle catalytique met en jeu la formation d'un métal carbène *via* la décomposition du composé diazo par le complexe métallique ou bien le métal de transition lui-même puis, l'insertion du mécanismecarbénoïde déficitaire en électron dans la liaison X-H (X= C, O, N) se produit (Schéma 76).

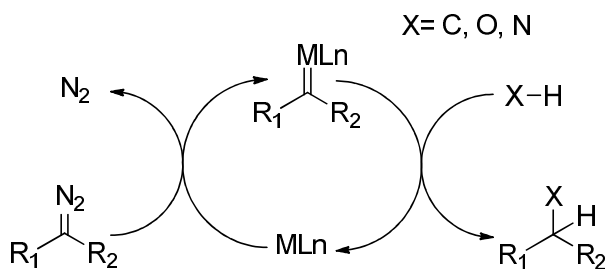
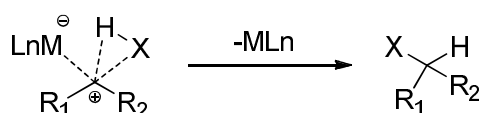


Schéma 76

Deux voies mécanistiques distinctes peuvent alors se dérouler. Contrairement au mécanisme concerté en une étape évoqué précédemment généralement admis pour les réactions d'insertion de carbénoïdes dans les liaisons peu polaire comme C-H voire Si-H (A1.Schéma 77), un

mécanisme avec la formation d'un ylure suivi d'un transfert 1,2 de proton semble plus probable (A2.Schéma 77) lors d'insertion dans des liaisons polaires comme O-H et N-H.

A1. mécanisme concerté



A2. mécanisme par étape

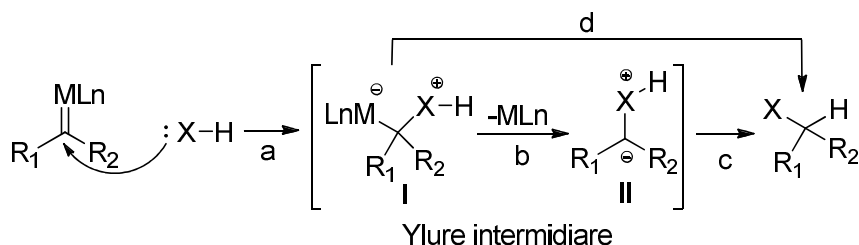


Schéma 77

Il est à noter cependant que selon le métal de transition ce mécanisme réactionnel peut entraîner un changement de l'étape déterminant la vitesse de la réaction.¹⁰⁶

¹⁰⁶ Y. Liang, H. Zhou, Z. -X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 17783–17785.

III- Réaction d'insertion utilisant des catalyseurs immobilisés

Parmi les catalyseurs connus permettant de réaliser des réactions d'insertion, des catalyseurs immobilisés sur support solide ont aussi été utilisés. Ils ont été testés pour les réactions d'insertion dans les liaisons C-H et N-H.

III-1 Insertion sur la liaison C –H

En 2013, Fraile et coll.¹⁰⁷ ont réussi à immobiliser deux types de complexes bis oxazoline et azabisoxazoline de cuivre sur une laponite (Figure 2).

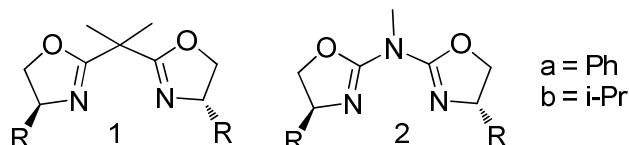


Figure 2 : les ligands bis(oxazoline) (1) et azabis(oxazoline) (2)

Les résultats issus de l'étude de l'insertion intermoléculaire du phényl diazoacétate de méthyl sur la liaison C-H du cumène et l'éthylbenzène n'a pas conduit aux résultats souhaités. Malgré le bon rendement (78%) observé avec le cumène en présence de la Box **1b** de cuivre immobilisé sur laponite (Lap-Cu1b), l'énantiosélectivité était faible 21%. Avec le même substrat et en présence de la Box 2b-Cu supporté par la laponite (Lap-Cu2b) la sélectivité a augmenté à 45% mais le rendement a diminué à 31%. Dans le cas de l'éthylbenzène des énantiosélectivités comprises entre 45-50% ont été enregistrés avec de faibles rendements (8-23%) (Schéma 78).

¹⁰⁷ J. M. Fraile, J. A. Mayoral, A. Muñoz, J. S. Valero, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7360-7364.

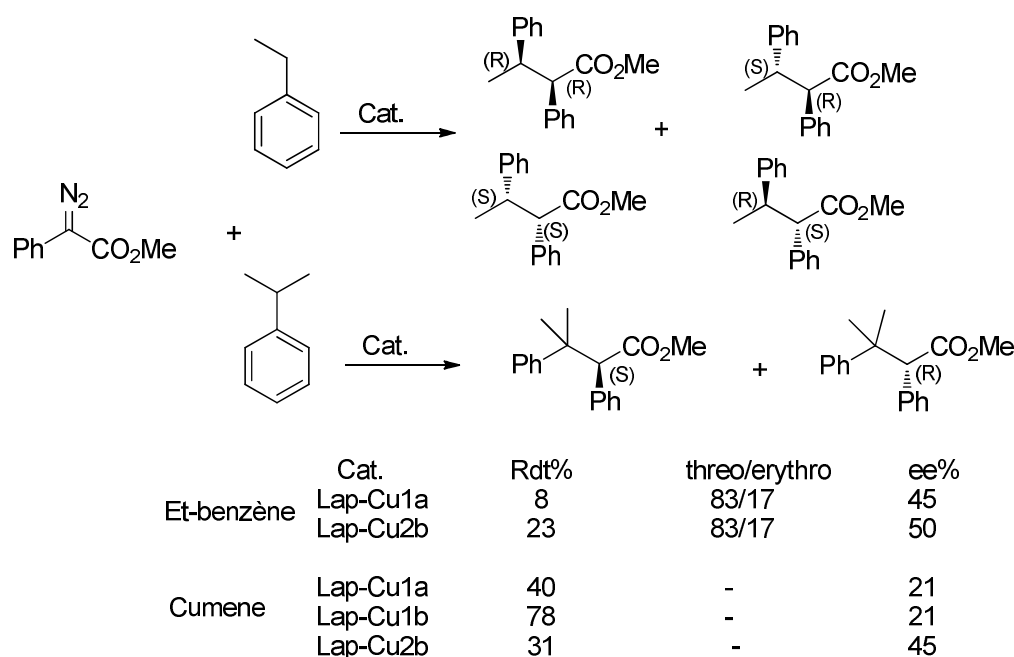


Schéma 78

III-2 Insertion sur la liaison N –H

Kantam et coll.¹⁰⁸ ont préparé des esters de glycine à partir d'une réaction d'insertion de l' α -diazoacétate d'alkyle sur différentes amines. La réaction catalysée par l'acétylacétonate de cuivre (II) [Cu(acac)₂] immobilisé sur un liquide ionique ([bmim][BF₄]) a conduit à de bons rendements (75-90%) (Schéma 79).

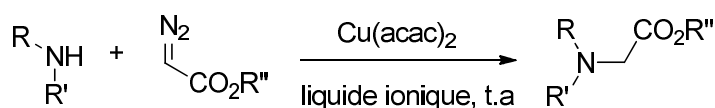


Schéma 79

Très récemment, Yoo et coll.¹⁰⁹ ont introduit, le complexe tetrakis(4-éthynylphényl) porphyrine de fer (III) couplé aux nanoparticules de Fe₃O₄ (Fe₃O₄@FePMN), nouvelle classe de matériaux poreux, dans la catalyse de l'insertion de carbènes sur la liaison N-H de diverses amines. Des rendements compris entre 48 - 98% ont été observés (Schéma 80).

¹⁰⁸ M. L. Kantam, B. Neelima, Ch. V. Reddy, *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **2006**, 256, 269–272.

¹⁰⁹ J. Yoo, N. Park, J. H. Park, J. H. Park, S. Kang, S. M. Lee, H. J. Kim, H. Jo, J.-G. Park, S. U. Son, *ACS Catal.* **2015**, 5, 350–355.

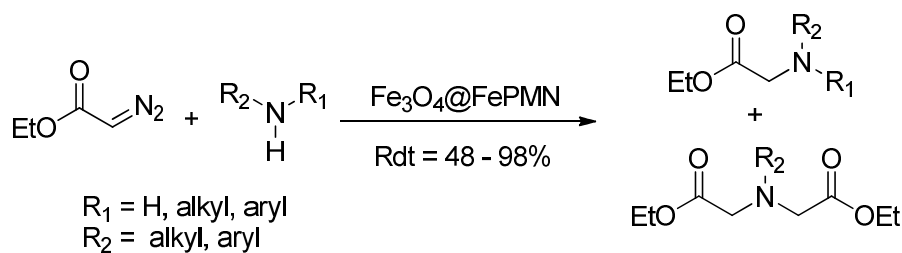


Schéma 80

En 2014, Ebrahimi et coll.¹¹⁰ ont aussi examiné l'insertion intermoléculaire du diazoacétate d'éthyle avec différentes amines primaires et secondaires. En présence du maghémite supporté par l'oxyde de cuivre ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@\text{CuO}$), des rendements atteignant 96% ont été obtenus (Schéma 81).

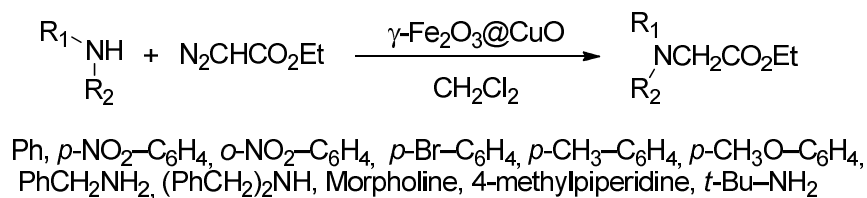


Schéma 81

En conclusion, les quelques exemples d'insertion de carbènes et de carbénoïdes dans les liaisons C-H, O-H et N-H que se soit un processus inter ou intramoléculaire, en milieu homogène ou hétérogène *via* des catalyseurs immobilisés sur des matériaux inorganiques, que nous avons présentés dans ce chapitre montrent l'impact de cette réaction en synthèse organique, plus particulièrement pour former des carbocycles ou des hétérocycles fonctionnalisés.

¹¹⁰ A. Ebrahimi, A. Heydari, A. Esrafil, *Catal. Lett.*, **2014**, *144*, 2204–2209

Chapitre II

*Élaboration de catalyseurs
hétérogènes à base d'argile :
application pour la réaction
d'insertion X-H (X= O, N).*

Parallèlement au développement de la synthèse organique en solution homogène, sont apparues et se sont développées d'autres méthodes de synthèse en milieu hétérogène.¹ Cette synthèse organique en milieu hétérogène est par définition une chimie aux interfaces. Généralement, les supports solides inorganiques les plus utilisées sont classés comme suit :²

- a- Solides amorphes poreux : ex : Al₂O₃, SiO₂.
- b- Solides à structures lamellaires ex : les argiles.
- c- Solides à structures tridimensionnelles : ex : zéolites.

L'élaboration de nouveaux catalyseurs à partir de matériaux inorganiques telles les argiles et les zéolites est de plus en plus étudiée.³ Ces nouveaux catalyseurs sont obtenus soit par modification du support solide, soit par échange cationique, soit par insertion de complexes ou bien de catalyseurs homogènes. Ces nouveaux matériaux catalytiques présentent plusieurs avantages tels la simplicité dans leur mise en œuvre, la conservation de l'activité catalytique initiale ainsi que la possibilité de réutiliser le catalyseur.

La littérature rapporte quelques exemples d'intercalation de complexes dans des argiles et des zéolites.⁴

I- Insertion des complexes dans les zéolites

Contrairement aux solides inorganiques lamellaires ou amorphes, les zéolites ont une structure cristalline tridimensionnelle bien définie. Bien qu'elles soient généralement connues pour leur utilisation en tant que tamis moléculaires, desséchants efficaces, les zéolites sont aussi utilisées en tant que catalyseurs ou support de choix en synthèse organique bien que leur prix soit élevé. Les propriétés caractéristiques des zéolites : cage cristalline, acidité/basicité variable ainsi qu'une sélectivité et une bonne stabilité thermique les placent dans la classe des catalyseurs de

¹ a) G. A. Olah, J. Kaspi, J. Bukala, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 4187–4191. b) J. A. Cabello, J. M. Campelo, A. Garcia, D. Luna, J. M. Marinas, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 5195–5197. c) S. I. Khan, M. W. Grinstaff, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1077–1078. d) A. R. Silva, V. Guimarães, L. Carneiro, N. Nunes, S. Borges, J. Pires, Â. Martins, A. P. Carvalho, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2013**, 179, 231–241. e) N. M. Julkapli, S. Bagheri, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2015**, 40, 948–979.

² J. M. Fraile, J. I. García, C. I. Herrerías, J. A. Mayoral and E. Pires, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 695–706.

³ a) B. Chiche, A. Finiels, C. Gauthier, P. Geneste, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2128–2130. b) A. Corma, M. J. Climent, H. Garcia, J. Primo, *Appl. Catal.* **1989**, 49, 109–123. c) T. J. Lin, X. Meng, L. Shi, *Appl. Catal., A*, **2014**, 485, 163–171. d) A. K. Shah, N. H. Khan, G. Sethia, S. Saravanan, R. I. Kureshy, S. H.R. Abdi, H. C. Bajaj, *Appl. Catal., A*, **2012**, 419–420, 22–30. e) C. K. Modi, J. A. C. dasama, H. D. Nakum, D. K. Parmar, A. L. Patel, *J. Mol. Catal. A:Chem.*, **2014**, 395, 151–161.

⁴ a) T. Mishra, K. M. Parida, *J. Mol. Catal.* **1997**, 121, 191–196. b) M. S. Tzou, T. J. Pinnavaia, *J. clays. Catal. Today*. **1988**, 2, 243–259. c) T. J. Pinnavaia, *ACS, Symposium Series*. **1982**, 192, 241–253.

choix.⁵ Parmi les complexes qui ont été insérés on trouve le 3,5-diméthyl-1H-pyrrazole cuivre (II), le complexe métallique phtalocyanine de cobalt (II), l'oxyde de rhodium et le bis (éthylène-diamine) cuivre (II).

Par exemple, Yusuff et Coll.⁶ ont réalisé la synthèse d'un catalyseur hétérogène en insérant le complexe 3,5-diméthyl-1 H-pyrrazole cuivre(II) ($[\text{Cu}(\text{DmPz})]^{2+}$) (Figure 1) dans la zéolite X (Figure 2). De plus, ils ont testé son activité catalytique sur la réaction d'oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique.

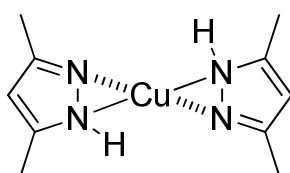


Figure 1 : Structure du complexe $[\text{Cu}(\text{DmPz})]^{2+}$

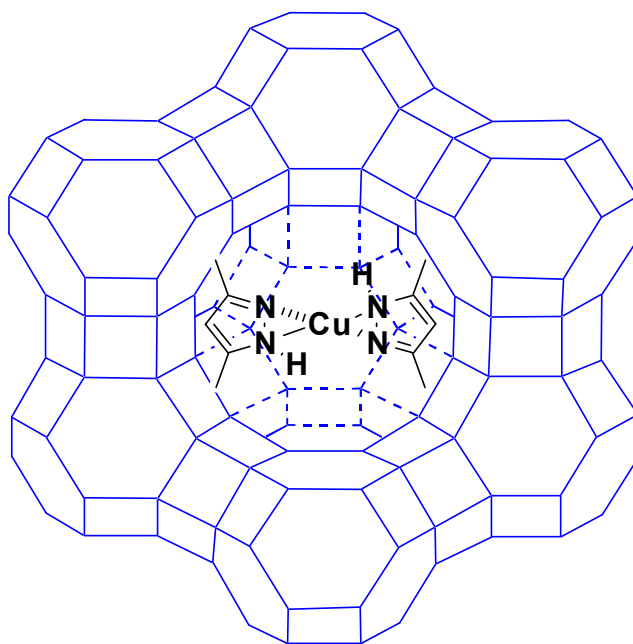


Figure 2 : modèle hypothétique du complexe d'intercalation proposé par Yuseff et coll.⁴

Quant aux zéolites contenant le complexe métallique phtalocyanine de cobalt(II) (CoPc), elles font probablement partie des catalyseurs d'oxydation les plus sophistiqués. Le complexe peut être préparé à l'intérieur de la cavité des zéolites X ou Y. La procédure implique le chauffage à

⁵ a) P. B. Venuto, P. S. Landis, *Adv. Catal.*, **1968**, 18, 259-371 b) K. G. Ione, Tzv. Sibir. Otdel. Akad. Nauk SSSR, *Ser. Khim. Nauk*, **1990**, 3, 103-119 c) A.R. Silva, H. Albuquerque, A. Fontes, S. Borges, A. Martins, A.P. Carvalho, J. Pires, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, 50, 11495-11501. d) A. R. Silva, H. Albuquerque, S. Borges, R. Siegel, L. Mafra, A. P. Carvalho, J. Pires, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2012**, 158, 26-38.

⁶ K. K. Yuseff, J. Mathew *Indian J. Chem. A*, **1997**, 36A, 303-306.

473 K pendant 24 heures du 1,2-dicyanobenzène en présence de la zéolite échangée par l'ion métallique Co^{2+} , suivi par un lavage intensif par extraction au soxhlet des ions non encapsulés (Schéma 1).⁷

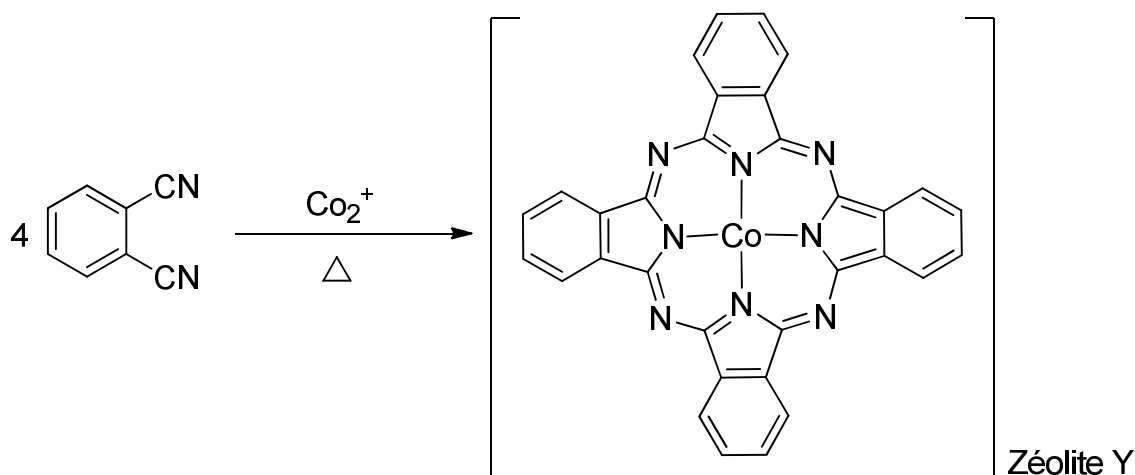


Schéma 1 : Formation du complexe CoPcY, situé à l'intérieur de la cavité zéolitique⁷

Ruiz et coll.⁸ ont aussi décrit la synthèse du complexe phtalocyanine cobalt (II) formé à l'intérieur des cavités d'une zéolite Y (Figure 3). Celui-ci a été caractérisé en utilisant différentes techniques physico-chimiques. Des tests catalytiques d'oxydation du cyclohexène ont été menés avec l'iodosylbenzène (PhIO) en tant que oxydant et en présence de ce catalyseur dans le chloroforme comme solvant. La formation de trois composés a été détectée : un époxyde, une cétone et un alcool α,β -conjugués (Schéma 2). Il a été observé que la phtalocyanine encapsulée est toujours active après 20 heures de réaction tandis que le cobalt (II) phtalocyanine perd son activité en quelques minutes.

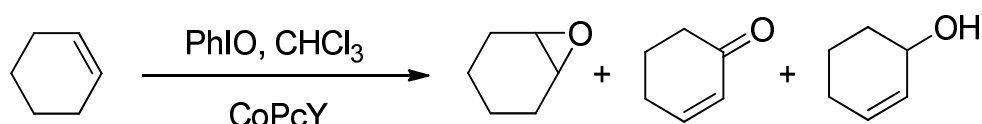


Schéma 2 : oxydation du cyclohexène

⁷ S. Ray, S. Vasudevan, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 1711-1719.

⁸ E. Páez-Mozo, N. Gabriunas, R. Maggi, D. Acostab, P. Ruiz, B. Delmon, *J. Mol. Catalysis*, **1994**, *91*, 251-258.

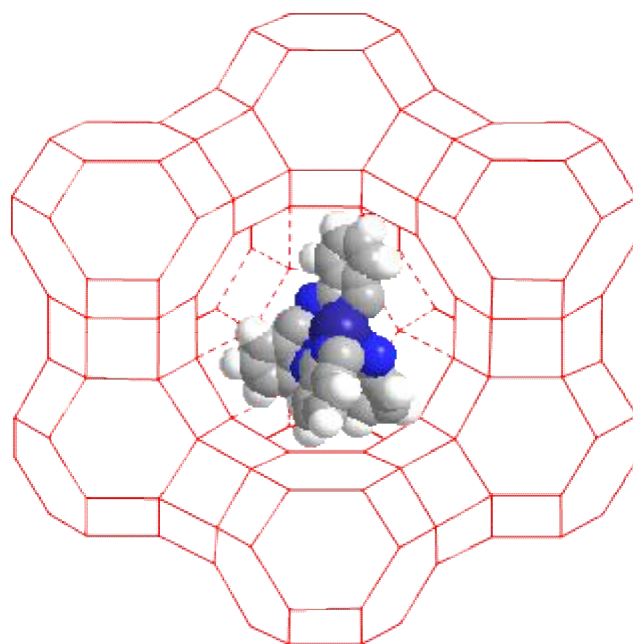


Figure 3 : représentation du complexe phtalocyanine de Cobalt(II) au sein de la de zéoliteY (CoPcY) proposée par Pàez-Mozo et coll.⁸

D'autres complexes phtalocyanine à base de Fe, Cu et Ru ont été intercalés dans des zéolites de type Faujasite et leurs activités catalytiques démontrées.⁹

L'intercalation de l'oxyde de rhodium dans la zéolite H présentant de petits pores et une bonne stabilité thermique a été réalisée en 1990 par Corbin et coll.¹⁰ Le complexe formé a montré son efficacité en tant que catalyseur pour la dithioacétalisation des composés carbonylés et la tétrahydropyranulation des alcools (Schéma 3 et 4).¹¹

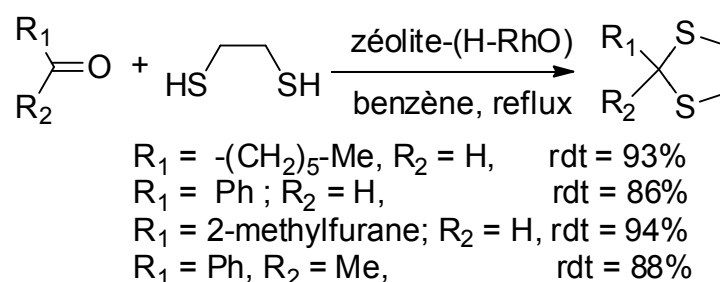


Schéma 3 : dithioacétalisation de composés carbonylés

⁹ A. B. Sorokin, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 8152–8191.

¹⁰ D. R. Corbin, L. Abrams, G. A. Jones, M. M. Eddy, W. T. A. Harrison, G.D. Stucky, D. E. Cox, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4821–4830.

¹¹ D. P. Sabde, B. G. Naik, V. R. Hegde, S. G. Hegde, *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 494–495.

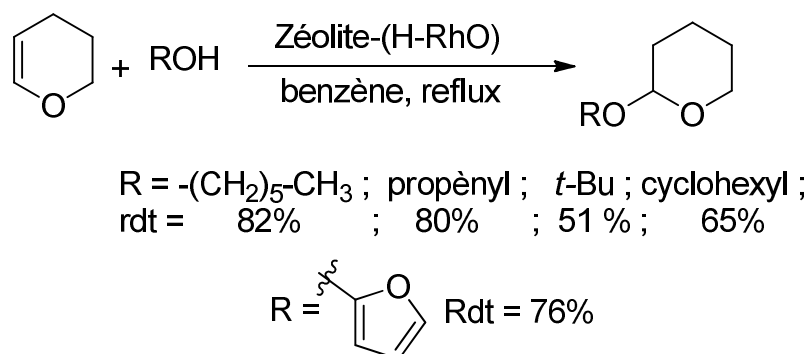


Schéma 4 : tétrahydropyranylation des alcools.

Le dernier exemple que nous donnerons est celui du complexe bis (éthylène-diamine) cuivre (II) $[\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2]^{2+}$ (**Cu-en**) qui a été encapsulé dans différentes zéolites : NaY, KL, AIMCM-41, NAA et Na-ZSM-5.

Les complexes encapsulés [Cu-zéolite] ont présenté une activité catalytique supérieure vis-à-vis de la réaction de l'oxydation du sulfure de diméthyle, par rapport au complexe pur.¹²

II- Insertion des complexes dans l'argile

Des complexes ont été aussi insérés dans des argiles. Les argiles sont des silicates d'aluminium à structure lamellaire, plus ou moins hydratés, microcristallins qui définissent une classe de minéraux de dimension inférieure à 2 μm . Ils contiennent en outre des cations alcalins et alcalino-terreux qui développent une surface réactionnelle très grande et qui interagissent généralement très fortement avec l'eau.

Les feuillets sont maintenus liés entre eux par des forces d'origine électrostatique ou de type Van Der Waals, qui sont suffisamment faibles permettant l'introduction de molécules minérales ou organiques dans l'espace interfoliaire.

La bentonite est une variété d'argile découverte en 1888 dans le Wyoming USA du nom de Fort Benton dont elle prend la dénomination technique.¹³

La montmorillonite constituant principale de la bentonite est une smectite dioctaédrique à empilement successif de feuillets séparés par des molécules d'eau entraînant un écart des plans réticulaires.

L'étude de sa structure a fait l'objet de plusieurs hypothèses dont la plus utilisée est celle de Hoffman¹⁴, Marshall¹⁵ et Hendricks¹⁶. Selon ces auteurs, la structure de la montmorillonite

¹² R. Ganesan et B. Viswanathan, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108, 7102-7114.

¹³ C. Garcia et P. Parigot. *Boues de forage. Editions Technique*. France, **1968**. p 15-16.

présente une configuration géométrique basée sur celle de la pyrophyllite, où un plan de cation Al^{3+} est compris entre deux plans de cation Si^{4+} . Le cation Al^{3+} se situant dans un octaèdre formé de quatre atomes d'oxygène et de deux groupements hydroxyles et le cation Si^{4+} se situant dans un tétraèdre formé de quatre atomes d'oxygène (Figure 4).

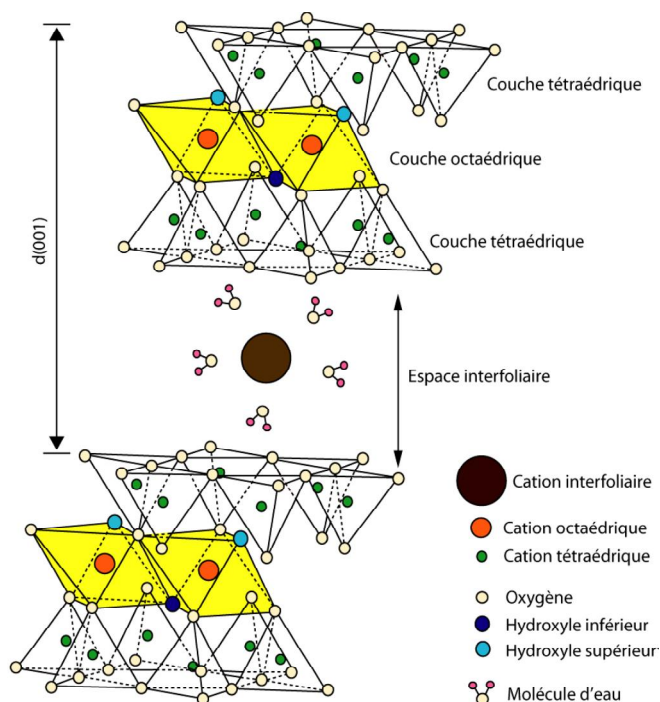


Figure 4 : Structure de la montmorillonite (d'après Grim, 1968)¹⁷

La propriété essentielle de l'argile est de se disperser au contact de l'eau pour former des suspensions plus ou moins stables. Les cations interfoliaires sont en général échangeables par des cations organiques ou minéraux, se trouvant dans des solutions mises au contact de l'argile (Figure 5). On caractérise alors chaque argile par sa «Capacité d'Échange Cationique» (CEC) définie comme étant le nombre de cations monovalents (équivalents chimiques) qu'il est possible de substituer aux cations compensateurs pour compenser la charge de 100 g de minéral calciné.¹⁸

¹⁴ a) U. Hoffman, K. Endell, D. Wilm, Kristallstruktur und Quellung von Montmorillonit. (Das Tonmineral der Bentonittonne). *Krist.* **1933**, 86, 340-348

¹⁵ C. E. Marshall, *Z. Krist.* **1935**, 91, 433-449.

¹⁶ S. B. Hendricks, *J. Geol.*, **1942**, 50, 276-290

¹⁷ a) H. H. Murray, *Applied Clay Mineralogy, Occurrences, Processing and Applications of Kaolins, Bentonites, Palygorskitesepiolite, and Common Clays*, 1st édition, Elsevier Science, **2007**, p15. b) W. F. Bradley, R. E. Grim., G. F. Clark. *Z. Kristallogr. Kristallgeom.*, **1937**, 97, 216-222.

¹⁸ A. Ruellan et J. Deletang, *Les phénomènes d'échange de cation et d'anion dans les sols*, Ostrom, Paris, **1967**.

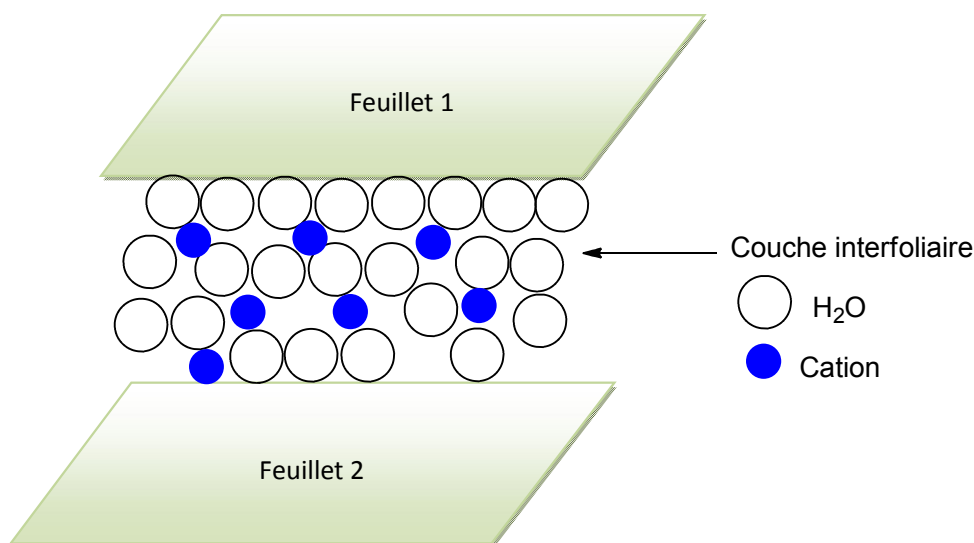


Figure 5 : Représentation schématique de la couche interfoliaire dans le cas de cations interfoliaires hydratés.

En effet, les substitutions se produisent en position octaédrique par remplacement d'une partie des ions Al^{3+} par des ions Mg^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} dans les minéraux dioctaédriques¹⁹. Elle peut aussi se produire dans la couche tétraédrique par remplacement d'une partie des ions Si^{4+} par des ions Al^{3+} .

Ces substitutions isomorphiques donnent lieu à des déficits de charges positives qui seront compensés en surface des feuillets par des cations échangeables.

Dans le cas de la montmorillonite, la CEC est comprise entre 80 et 150 méq/100 g d'argile sèche.²⁰

La capacité d'échange cationique est une propriété remarquable qui offre à l'argile la possibilité d'être utilisée comme support pour les complexes *via* des interactions électrostatiques avec les sites de la charpente aluminosilicate.²¹

Cette propriété a été exploitée en synthèse organique pour réaliser des réactions d'hydrogénation²² et d'oxydation.²³ En outre, elle est utilisée pour l'adsorption de polluants²⁴ et de métaux lourds.²⁵

¹⁹ A. Ruellan, J. Deletang, *les phénomènes d'échange de cation et d'anion dans les sols*, Ostrom, Paris, **1967**.

²⁰ S. Caillère, S. Henin, M. Rautureau, *Minéralogie des argiles (structure et propriétés physico-chimiques)*, tome 1, Masson Cie, **1982**.

²¹ a) F. Bédioun, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, 144, 39-68. b) B. M. Choudary, K. Ravikumar, M. Lakshmi. *J. Catal.*, **1991**, 130, 41-51.

Les argiles modifiées par des composés organométalliques, particulièrement intéressant en catalyse, ont été développées par Pinnavaia et coll.²⁶ selon une méthode qui consiste à immobiliser dans l'argile des espèces cationiques de type catalyseurs de Wilkinson tels que par exemple, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, $\text{Ir}(\text{CO})_{12}$ et $\text{Cl}_2\text{Pd}^{\text{II}}\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2^+$.

Ils conduisent à des activités et des sélectivités particulières dans les réactions d'hydrogénation et d'isomérisation.

Nous présenterons, ci-après, quelques exemples de composés ayant été insérés dans des argiles ainsi que les éventuels échanges d'ions mis en jeu.

II-1. Insertion de cryptands et d'éthers couronne

Différents ligands cycliques appelés cryptands et éthers couronnes ont été préparés et étudiés.²⁷ Ces composés hétéroatomiques azotés et oxygénés ont la propriété de complexer la plupart des cations en solution.

Ghinard et Pezerat²⁸ ont étudié les interactions de quelques uns de ces composés avec une montmorillonite saturée par différents cations (Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , et Cu^{2+}) Des polyéthers macrocycliques tel que l'éther couronne 18C6 ou ses homologues substitués, comme le dibenzo 18C6 (DBE) ou le dicyclohexyl 18C6 (DCHE) ainsi que des cryptands macrobicycles du type Kryptofix [222] (Figure 6) ont été choisis pour réaliser cette étude.

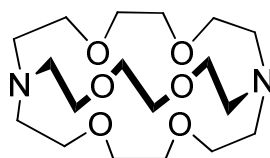


Figure 6 : Kryptofix [222].

Les résultats obtenus lors de cette étude montrent qu'il y a bien encapsulation des cations interfoliaires de la montmorillonite dans ces complexants.

²² S. Shimazu, K. Ro, P. Sento, N. Ichikuni, T. Uematsu, *J. Mol. Catal. A: chem.* **1996**, *107*, 297-303.

²³ J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. Massam, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A: chem.* **1998**, *136*, 47-57.

²⁴ M. K. Sang, J. B. Dixon, *Appl. Clay Sci.* **2001**, *18*, 111-122.

²⁵ P. Malakul, K. R. Srinivasan, H. Y. Wang, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1998**, *37*, 4296-4301.

²⁶ T. J. Pinnavaia, M. -S. Tzou, S. D. Landau, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4783-4785.

²⁷ C. J. Pederson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496. b) J. M. Lehn. *Structure and bonding 16*, spring. Verlag-Heidelberg, **1974**.

²⁸ J. Ghignard, H. Pezerat, *Clay Miner.*, **1979**, *14*, 259-265.

II-2. Insertion de complexes bis(oxazolines) cuivre (II)

Mayoral et coll.²⁹ effectuèrent la préparation de plusieurs catalyseurs hétérogènes en insérant dans diverses argiles (laponite, bentonite et montmorillonite K10) différents complexes de cuivre chiraux possédant comme ligands des bis-oxazolines. Ils ont de même testé l'utilisation des complexes de magnésium (II) et de zinc (II) de ces bis-oxazolines (Figure 7).³⁰ Leurs activités catalytiques lors de la réaction de la cyclopropanation de Benchmark du styrène avec le diazoacétate d'éthyle à température ambiante dans le dichlorométhane ont été comparées.

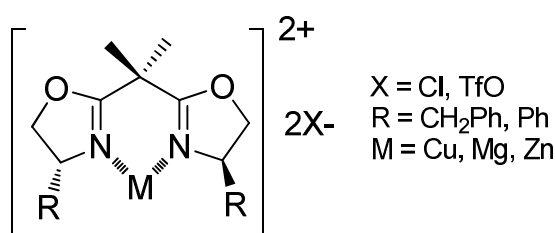


Figure 7 : Structure de complexe de cuivre (II), de zinc (II) ou de magnésium (II) avec une bis (oxazoline).

Les résultats indiquent que l'échange cationique dépend de la géométrie du complexe, de la nature et de la taille du cation ainsi que du contre ion. La laponite est le support qui conduit aux meilleures performances catalytiques et sont intermédiaires entre celles observées en phase homogène pour les complexes de chlorure et ceux de triflate. De même, les complexes formés avec la laponite ont été testés pour la réaction de Diels-Alder de la (E)-3-buténoyl-1,3-oxazolidin-2-one avec le cyclopentadiène.³⁰

II-3. Insertion des complexes polycationiques

Le pontage est une autre méthode d'intercalation de complexes dans l'espace interfoliaire des argiles. Les premiers travaux d'insertion de ce type de complexes dans l'argile ont commencé par l'utilisation d'agents organiques en particulier des amines. Ces nouveaux produits servent en général de catalyseur pour des réactions d'estérification des acides carboxyliques. Ils conduisent à des résultats satisfaisants. Cependant les conditions dans lesquelles se déroulent certaines

²⁹ J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. Mayoral, Tarnai, T. *Tetrahedron: Asym.*, **1998**, *9*, 3997-4008.

³⁰ J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. A. Harmer, C. I. Herrerias, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **2001**, *165*, 211-218.

réactions nécessitent une haute température, ce qui pose le problème de l'instabilité thermique de ces nouveaux catalyseurs.³¹

Pour s'affranchir de cet inconvénient, les chercheurs se sont penchés sur l'utilisation des argiles pour lesquelles le pontage se fait à l'aide d'espèces minérales. Ceci est le plus aisément réalisé à partir d'hydroxydes de cations facilement hydroxylables tels que ceux de l'aluminium³² et étendu ensuite au zirconium,³³ fer,³⁴ nickel,³⁵ chrome,³⁶ étain,³⁷ cuivre,³⁸ titane,³⁹ mercure,⁴⁰ manganèse⁴¹ et silicium.⁴²

Ce type d'argile modifiée a été introduit par Brindley et Sempels⁴³ en 1977 en utilisant une solution d'hydroxyde d'aluminium. De leur côté, Lahav et coll.⁴⁴ ont pu, grâce à l'analyse par DRX, confirmer l'intercalation des polycations d'aluminium avec des espacements basaux de l'ordre de 18 Å à température ambiante et qui se transforment en oxyde Al₂O₃ après calcination à 500 °C.

La possibilité de combiner deux types de métaux aux seins de certains polycations a aussi permis de synthétiser de nombreux types d'argiles intercalées par des piliers mixtes, par exemple : Al-Fe,⁴⁵ Al-Re⁴⁶ ou Al-Ga⁴⁷.

II-4. Insertion de complexes organocationiques

Les argiles modifiées par des composés organiques ont été décrites initialement par Barrer⁴⁸ qui introduisit dans l'espace interfoliaire des ions alkylammoniums. Celles-ci ont ensuite été développées par d'autres auteurs à partir du 1,4-diazobicyclo (2,2,2) octane.⁴⁹ Leur utilisation comme catalyseurs

³¹ S. Kacha, Thèse de magister, Univ de Tlemcen, **1994**.

³² a) K. Sapag, S. Mendioroz. *Colloids Surf.*, **2001**, 187-188, 141-149. b) J. T. Kloprogge, R. Evans, L. Hickey, R. L. Frost. *Appl. Clay Sci.*, **2002**, 20, 157-163.

³³ a) R. Burch, C. I. Warburton, *J. Catal.*, **1986**, 97, 503-510, b) G. J. J Bartley, R. Burch, *Appl. Catal.*, **1985**, 19, 175-185.

³⁴ E. G. Rightor, M. S. Tzou, T. J. Pinnavaia, *J. catal.* **1991**, 130, 29-40.

³⁵ S. Yamanaka, G.W. Brindley, *Clay Miner.*, **1978**, 26, 21-24.

³⁶ L. Jimenez, A. Maza-Rodrigues, J. Olivera-Pastor, P. Mairelas-Torres, E. Rodriguez-Costellon, *Clays Clay Miner.*, **1993**, 41, 328-334.

³⁷ D. Petridis, S. T. Bakas, N. H. J. Gangos, *Inorg. Chem.*, **1989**, 28, 2439-2443.

³⁸ O. Braddell, R. C. Barklie, D. H. Doff, N. H. J. Gangos, A. Z. Mc Kimm, *Phys. Chem. N.F.U.I. Beilstein Abstrats*, **1987**, 157-164.

³⁹ S. Yamanka, T. Nishihara, M. Htori, *Chem. Phys.* **1987**, 17, 87-101.

⁴⁰ F. Tsv Et Kov, J. White, *Chem. Mater.* **1989**, 1, 149-158.

⁴¹ T. Mishra, K. M. Parida, *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 147-151.

⁴² F. Torres, F. M. P. Grange, B. Delmon, *Chem. Phys. Intercalation*, NATO ASI Series. **1987**, 172, 489-495.

⁴³ G. W. Brindley, R. E. Semples. *Clay Miner.* **1977**, 12, 229-237.

⁴⁴ N. Lahav, U. Shani, J. Shabtai. *Clays Clay Miner.*, **1978**, 26, 107-115.

⁴⁵ W. Y. Lee, R. H. Raythatha, B. J. Tatarchuk, *J. Catal.* **1989**, 115, 159-179.

⁴⁶ J. Sterte, *Clays clay Miner.* **1991**, 39, 167-173.

⁴⁷ A.Vieira-Coelho, G. Poncelet, *App. Catal.* **1991**, 77, 303-314.

⁴⁸ R. M. Barrer, D. M. MacLeod. *Trans. Faraday Soc.*, **1955**, 51, 1290-1300.

⁴⁹ M. M. Mortland, S. Shaobai, S. A. Boyd. *Clays Clay Miner.*, **1986**, 34, 581-585.

a été restreinte à des réactions effectuées à des températures inférieures à 300°C, au-delà de laquelle, les intercalaires organiques sont décomposés, conduisant à l'effondrement de la structure microporeuse.

II-4.1. Intercalation des complexes de type pérovskite Lay MO_x (M = Ni, Co)

Skariba et coll.⁵⁰ ont étudié l'intercalation du complexe hétérobinucléaire cationique LaNi(fsaen)NO₃ (fsaen : acide 3-formylsalicylique éthylène diamine) dans la montmorillonite sodée, qui se transforme par la suite en un complexe de type pérovskite⁵¹ (Figure 8) par chauffage à une température égale à 500-600°C, qui va entraîner l'élimination de la partie organique. Ce type de matériaux est doué de deux types d'activités catalytiques, l'une oxydo-réductrice due à l'oxyde mixte et l'autre acide due à l'argile même.

En suivant le même procédé Lavados et coll.⁵² ont décrit la préparation de montmorillonites intercalées par ce type de complexe. Les matériaux préparés ont été obtenus en utilisant deux complexes hétérobinucléaires différents contenant La-Co et La-Ni. Pour introduire LaCo_x ils ont utilisé LaCo(fsaen)NO₃. Pour l'intercalation de LaNiO_x, trois complexes différents ont été utilisés : LaNi(fsaen)NO₃, LaNi(H₂L)(NO₃)₃ et LaNiL(NO₃)₂.

Les complexes intercalés ont été appliqués pour catalyser la décomposition de l'isopropanol et pour le craquage/isomérisation de l'heptane. Les solides obtenus ont présenté essentiellement une activité de déshydratation pour la première réaction et une activité d'hydrogénolyse pour la seconde.

III-Préparation des argiles échangées aux complexes organométalliques

Dans la littérature Figure de nombreux exemples de réactions initiées, ou catalysées par des argiles échangées aux métaux de transition (Cu, Fe, Zr, Al, Ti...).⁵³ Par contre celles réalisées à partir de catalyseurs hétérogènes obtenus par insertion de complexes dans les argiles sont moins développées.

⁵⁰ S. P. Skaribas, P. J. Pomonis, P. Grange, B. Delmon, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1992**, 88, 3217-3223.

⁵¹ O.S. Buassi-Monroy ; C.C. Luhrs ; A. Chávez-Chávez ; C.R. Michel, *Mater. Lett.*, **2004**, 58, 716-718

⁵² A. K. Lavados, F. Kooli, S. Moreno, S. P. Skaribas, P. J. Pomonis, W. Jones, G. Poncelet, *Appl. Clay Sci.*, **1998**, 13, 49-63.

⁵³ a) D. Suresh, K. Kanagaraj, K. Pitchumani, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 3678-3682. b) S. Letaïef, B. Casal, P. Aranda, M. A. M. -Luengo, E. R. -Hitzky, *Appl. Clay Sci.*, **2003**, 22, 263-277. c) P. B. Malla, P. Ravindranathan, S. Komarneni, R. Roy, *Nature*, **1991**, 351, 555 - 557, d) M. Mamaghani, F. Shirini, N. O. Mahmoodi, A. A. -Roshan, H. Hashemlou. *J. Mol. Struct.* **2013**, 1051, 169-176.

Dans ce travail, nous avons étudié plus particulièrement l'insertion de complexes organométalliques dans la bentonite de Maghnia. Pour cela nous avons purifié cette argile puis réalisé l'insertion de deux complexes, l'acétyl acétonate de Cuivre (II) et de Fer (II). Les matériaux obtenus sont caractérisés par spectroscopie IR et RX.

III-1. Caractérisation physico-chimique de la bentonite naturelle de Maghnia

La bentonite utilisée au cours de notre travail est une bentonite naturelle, extraite du gisement de Hammam - Boughrara de Maghnia en Algérie dite « Bentonite Roussel ». Elle nous a été fournie non traitée par l'ENOF (Entreprise Nationale des Produits Miniers Non-Ferreux).

Dans un premier temps, nous avons procédé à une analyse chimique afin de déterminer les teneurs des éléments chimiques composant cette argile. Parmi les différentes méthodes d'analyse possibles, nous avons dosé notre échantillon par fluorescence des rayons X. Cette analyse a été effectuée au laboratoire d'analyse de l'ENAVA (Entreprise Nationale des verres & Abrasifs) sur un spectromètre de marque Philips. Les teneurs des différents éléments contenus dans notre argile sont résumées dans le tableau 1.

L'analyse chimique de notre argile brute montre :

- ✓ Un rapport $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ de 3,13 caractéristiques d'une montmorillonite, dont la valeur doit être comprise entre 2-5,5.⁵⁴
- ✓ Une teneur importante en magnésium de 7,7% et en fer de 3,4%.
- ✓ Une teneur globale en alcalins relativement faible (Tableau 1).

La perte au feu est de 24.33%. Cette perte est due à l'élimination de l'eau et des carbonates.

Oxydes	Teneurs en %
SiO_2	45.45
Al_2O_3	14.5
Fe_2O_3	3.40
CaO	3.07
MgO	7.77
BaO	0.10
Na_2O	0.22
K_2O	0.72
MnO	0.06
TiO_2	0.28

Tableau 1 : compositions chimiques de l'argile naturelle de Maghnia

⁵⁴ A. Vatan, *Manuel de sédimentologie*, 1967, p 155, éditions technip –Paris.

III-1.1. Analyse par Diffraction des rayons X

Cette méthode permet de détecter les phases solides cristallines et permet ainsi de mettre en évidence la présence des impuretés.

Les valeurs des distances interréticulaires d_{001} comparées à celle des fichiers ASTM (*American Society of Testing and Material*), nous permet ainsi de mettre en évidence les différentes phases existantes.

Le diffractogramme de la Figure 8 et le Tableau 2 donnent les résultats de l'analyse aux rayons X de l'échantillon naturel.

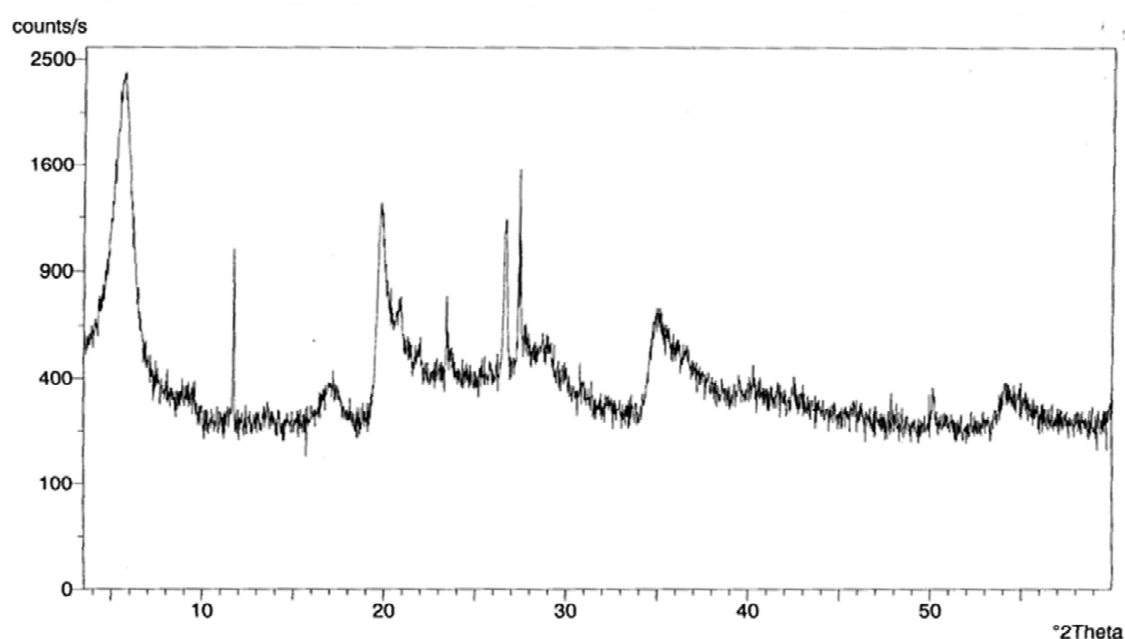


Figure 8 : Spectre RX de l'argile brute.

θ	d (Å)	Phase
6,36	13,66	(001) Montmorillonite
11,70	7,51	(002) Montmorillonite
13,94	6,347	NI
19,88	4,461	(100) Montmorillonite
20,86	4,253	(100) quartz
22	4,036	(101) Dolomite
23,67	3,755	(004) Montmorillonite
25,86	3,441	Cristobalite
26,70	3,336	(011) quartz
27,64	3,223	NI
27,91	3,193	NI
29,42	3,032	(104) Calcite
34,91	2,567	(105) Montmorillonite
36,01	2,491	(110) Calcite
36,69	2,446	(131) Illite
37,91	2,37	(003) Kaolinite
38,36	2,44	(202) Kaolinite
39,61	2,273	(113) Calcite

NI : non identifié.

Tableau 2 : Résultats de l'analyse par RX

L'examen du diffractogramme de l'échantillon naturel sans traitement préalable, indique une prédominance de la montmorillonite en présence de kaolinite et d'illite. Les impuretés cristallines se composent essentiellement de quartz, de calcite, de dolomite et de cristobalite (Figure 8).

III-1.2. Analyse par Spectroscopie IR

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés entre 4000 et 400 cm^{-1} . La méthode de préparation consiste à obtenir des pastilles par compression des échantillons en dispersion dans du bromure de potassium (KBr). Le spectre de notre échantillon naturel est donné sur la Figure 8.

On distingue des bandes d'absorption caractéristiques des impuretés cristallines et celles liées à la phase argileuse. Cette dernière est caractérisée par deux bandes d'absorption la première située entre 3800-3400 cm^{-1} et la seconde bande entre 1700-1600 cm^{-1} . La première est caractéristique de la montmorillonite⁵⁵

⁵⁵ R.G. Wolf. *Amer. Mineral*, **1965**, 50, 240-244.

La bande qui se situe à 3625 cm^{-1} correspond aux vibrations de valence des groupements OH de l'eau de constitution, et celle située à 3415 cm^{-1} correspond aux vibrations OH des liaisons de l'eau adsorbée.

Les vibrations de déformation H—OH dues aux molécules d'eau adsorbées entre les feuillets sont caractérisées par le pic qui se situe à environ 1632 cm^{-1} .

On note la présence d'une bande intense d'adsorption entre 1200 et 900 cm^{-1} caractéristique de la Liaisons Si—O. Dans la montmorillonite, cette bande est généralement centrée à 1100 cm^{-1} .

Pour l'argile que nous avons étudiée, cette bande apparaît à environ 1121 cm^{-1} . Le déplacement vers les basses fréquences est dû à la présence au niveau des sites tétraédriques d'ions trivalents substitués au silicium et à la présence d'ions ferriques dans les sites octaédriques qui perturbent les vibrations Si—O.

Les vibrations de déformation de Si—O—Al se manifestent pour les montmorillonites⁵⁶ par un pic à 550 cm^{-1} . Nous observons en outre un pic à environ 468 cm^{-1} qui serait dû à la présence de Mg au niveau des sites octaédriques.

La région de 950 cm^{-1} à 600 cm^{-1} correspond à la vibration de déformation de $M^{VI}\text{—O—H}$. La position de cette bande est fortement influencée par la nature du cation auquel est lié le groupe hydroxyle. Dans le cas des montmorillonites, les vibrations Al—O—H se manifestent par une raie à 915 cm^{-1} . Dans notre cas, elle apparaît à 912 cm^{-1} .

En ce qui concerne les bandes caractéristiques des impuretés cristallines, citons celles de la calcite qui apparaissent aux environs de 1400 cm^{-1} . L'échantillon contient également de la silice libre cristallisée (quartz) dont la bande d'absorption la plus intense se situe à 1080 cm^{-1} . Elle est difficilement mise en évidence puisque masquée par la bande de liaison Si—O (aux environs de 1000 cm^{-1}) beaucoup plus étendue pour les silicates en feuillets que pour la silice libre (Figure 9).

⁵⁶ S. Stubican, R. Roy. *Amer. Miner.*, **1961**, 46, 32-51.

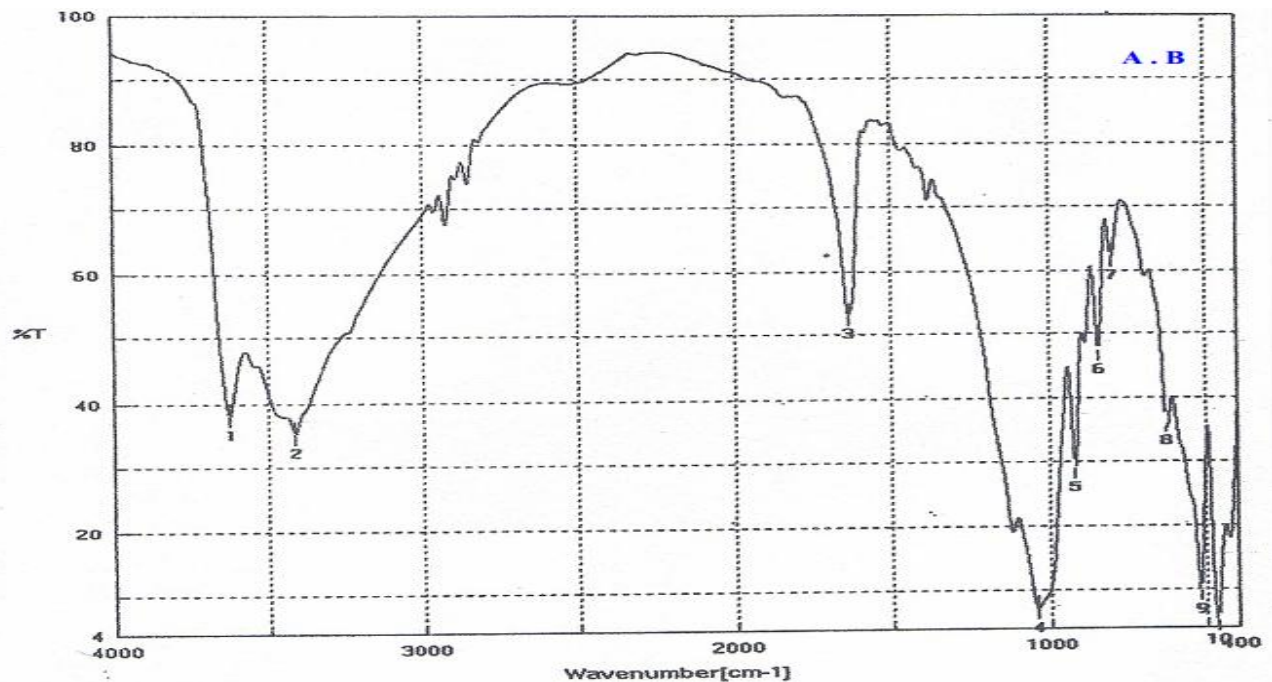


Figure 9 : Spectre IR de l'argile brute

III-2. Purification de la bentonite naturelle

Les différentes analyses ont montré que notre argile contenait beaucoup d'impuretés (quartz, de calcite, de dolomite et de cristobalite) dont il faut se débarrasser avant utilisation. Le procédé de purification se fait en deux étapes.

III-2.1. Sédimentation

La sédimentation est une méthode fondée sur la relation existant, pour un liquide donné, entre la taille des particules et leur vitesse de chute donnée par la formule de Stokes¹ :

$$V = \frac{2}{9} \times g \cdot r^2 \frac{(\sigma - \rho)}{\eta} \quad (1)$$

g : Constante de gravité.

r : Rayon de la particule supposée sphérique (cm)

ρ : Masse volumique de la particule (g/cm^3).

σ : Masse volumique de l'eau (à 20 °C, $\sigma = 1 \text{g}/\text{cm}^3$)

η : Viscosité de l'eau (20°C, $\eta = 10^{-2}$ poises)

La vitesse de sédimentation s'écrit alors en fonction du rayon r des particules :

$$V = K \cdot r^2 \quad (2)$$

La méthode choisie pour cette première opération est l'agitation pendant 2 h à l'aide d'un barreau magnétique d'une suspension de montmorillonite contenant 10 g d'argile dans une éprouvette d'un litre de capacité, remplie d'eau distillée.

Nous avons prélevé par siphonage la suspension supérieure sur une hauteur de 10 cm après environ 17 heures de sédimentation. L'argile ainsi recueillie subit une nouvelle dispersion en milieu deux fois plus dilué. Cette nouvelle suspension est donc mise à sédimenter et le processus de récupération de l'argile est le même que la première fois. La sédimentation nous a permis d'éliminer une quantité appréciable de quartz et de séparer la fraction argileuse à 2 μm .

III-2.2. Traitement chimique

✓ Attaque par l'acide chlorhydrique

Dans le but de détruire les carbonates qui se trouvent dans les particules argileuses, la suspension d'argile à 2 μm est attaquée par une solution d'acide chlorhydrique (0.05N) pendant 2 heures sous forte agitation. Des lavages à l'eau distillée sont effectués pour éliminer les chlorures.

✓ Traitement à l'eau oxygénée

La matière Organique contenue dans l'argile est éliminée par l'eau oxygénée. La suspension attaquée par HCl est traitée par H_2O_2 à 30 volumes pendant 2 heures afin d'éliminer les matières organiques. Après sédimentation, la suspension argileuse récupérée de la fraction argileuse inférieure à 2 μm est lavée avec de l'eau distillée à chaud pour éliminer et décomposer l'eau oxygénée résiduelle.

✓ Sodation

Une homogénéisation de l'argile est effectuée en la saturant par du sodium. Ceci consiste à remplacer tous les cations échangeables de natures diverses par des cations de sodium tous identiques. L'échange se fait par avec une solution de NaCl (1N), pendant 4 heures. Ce traitement est répété 3 fois, puis des lavages à l'eau distillée sont effectués pour éliminer les chlorures excédentaires jusqu'au test négatif par AgNO_3 .

III-3. Caractérisation de la bentonite purifiée

Après avoir purifié notre argile, elle a été soumise à différentes analyses, La diffraction au rayon X, l'infrarouge et la BET.

III-3.1. Analyse par Diffraction aux rayons X

Le diffractogramme des rayons X de l'argile sodée obtenu est donné sur la Figure 9. Le spectre montre que l'opération de purification a permis de réduire le pourcentage des impuretés contenues dans notre échantillon, et indique que la phase argileuse se compose essentiellement de montmorillonite avec de très faible quantité d'illite et de kaolinite.

Le Tableau 3 présente les principales raies de la phase argileuse, caractéristiques de notre argile purifiée et sodée.

2θ	6.96	19.86	34.99	36.81	37.91
d (Å)	12.686	4.466	2.61	2.439	2.37
Phase	(001) Montmorillonite	(100) Montmorillonite	(105) Montmorillonite	(131) Illite	(003) Kaolinite

Tableau 3 : Valeurs de d_{hkl} l'argile purifiée et sodée

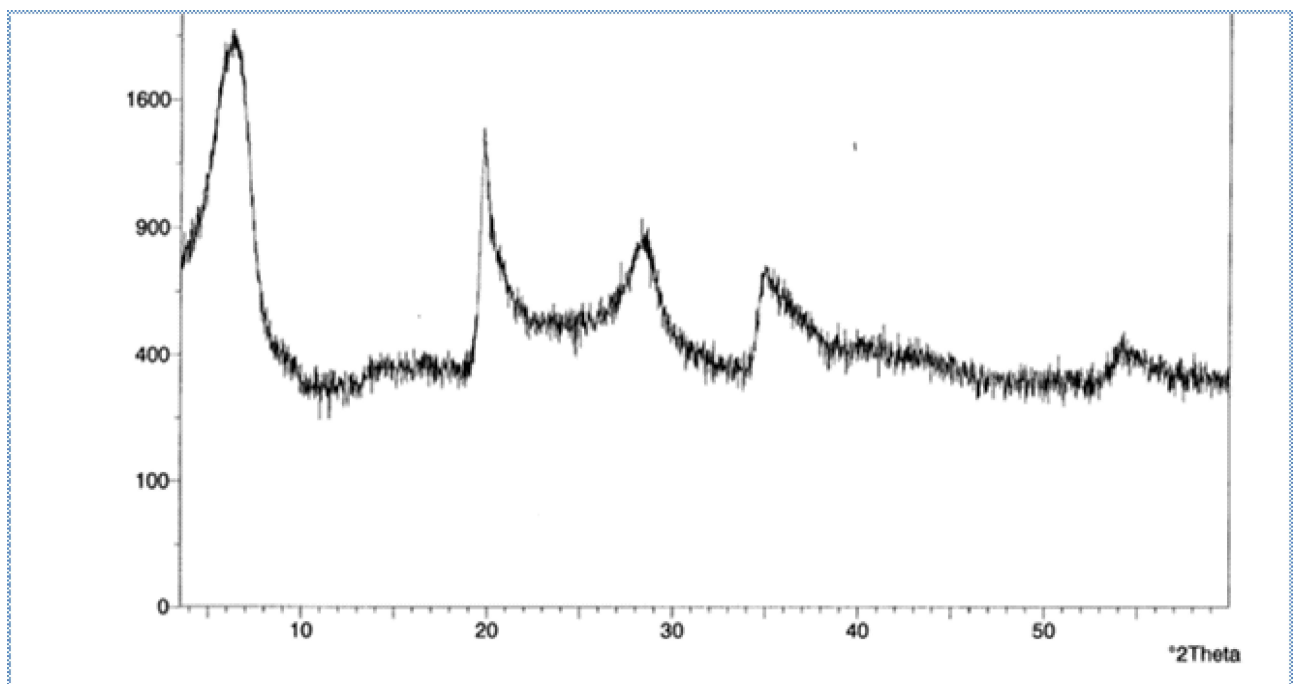


Figure 10 : Spectre RX de l'argile purifiée et sodée

III-3.2. Analyse par infrarouge

Le spectre IR de notre argile purifiée et sodée est représenté sur la Figure 10. Nous pouvons noter la disparition des bandes caractérisant les impuretés (la calcite à environ 1400 cm^{-1} et le quartz à environ 1080 cm^{-1}) lors de la purification.

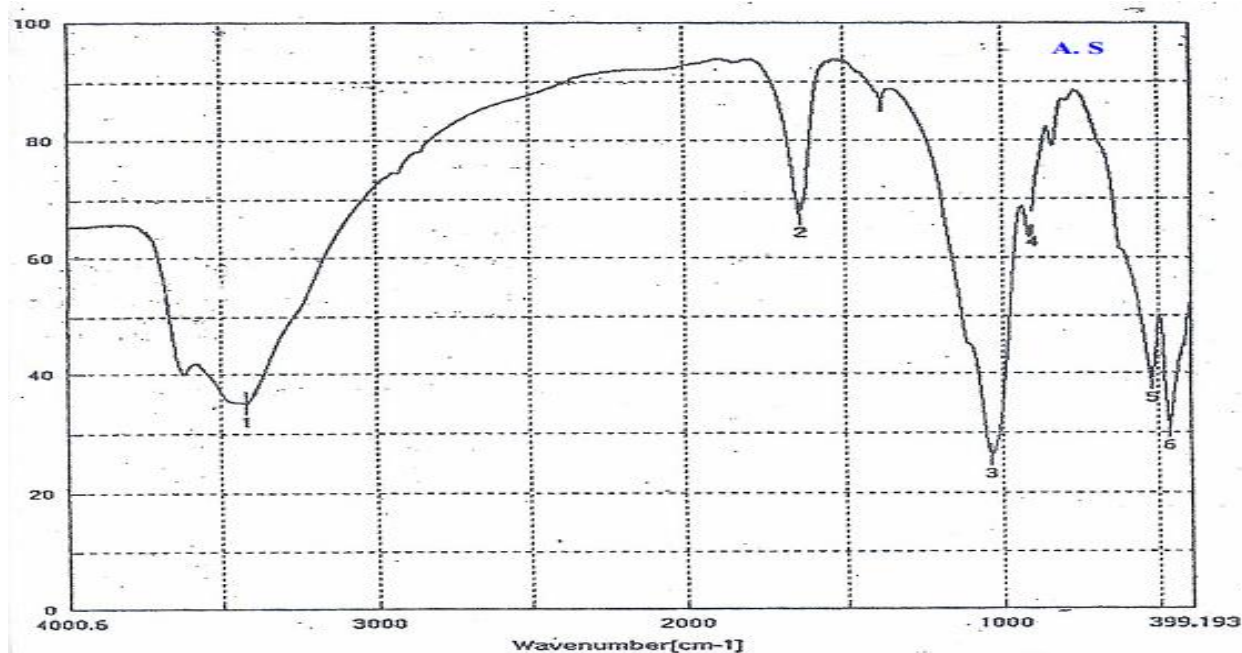


Figure 11 : Spectre IR de l'argile purifiée et sodée

III-3.3. Mesure de la capacité d'échange cationique (CEC)

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature⁵⁷ pour estimer la capacité d'échange cationique d'une argile. Les différents procédés consistent à remplacer les cations compensateurs contenus dans l'espace interfoliaire par d'autres éléments puis à doser les concentrations résiduelles de ces derniers. Nous avons choisi deux méthodes pour la détermination de la CEC de l'argile sodée.

La première, méthode au bleu de méthylène, consiste à échanger le sodium de l'argile par le cation du bleu de méthylène et à doser le surnageant par une méthode colorimétrique.

D'après G.W.Brindley et coll.⁵⁸ la capacité d'échange cationique des minéraux argileux est déterminée à partir de la saturation de la courbe d'adsorption du bleu de méthylène sur l'argile, et connaissant la surface occupée par une molécule du réactif on peut estimer la surface spécifique de l'adsorbant.

⁵⁷ a) L. Bergaoui, J. F. Lambert, R. Frank, H. Suquet, *J. Chem. Soc. Faraday trans*, **1995**, 91, 2229-2239, b) W. L. Meyer, P. A. Arp, *Can. J. Soil Sci.*, **1994**, 74, 421-429. c) C. N. Rhodes, D. R. Brown, *Clay Miner.*, **1994**, 29, 799-801.

⁵⁸ P.T. Hang, G.W. Brindley. *Clay and Clay Min.*, **1970**, 18, 203-212.

La surface spécifique est déterminée par la relation (3)

La surface totale « S » s'écrit :

$$S = q_m \times \sigma_m \times N \quad (3)$$

q_m : Quantité en (méq) de bleu de méthylène adsorbé par 100 g d'argile.

σ_m : Surface occupée par une molécule de bleu de méthylène ($\sigma_m = 130 \text{ \AA}^2/\text{molécule}$)

N : Nombre d'Avogadro.

S : est exprimée en m^2/g d'argile

L'isotherme est obtenue en traçant la quantité de bleu de méthylène fixée en fonction de celle qui a été ajoutée. L'isotherme d'adsorption est représentée sur la Figure 12.

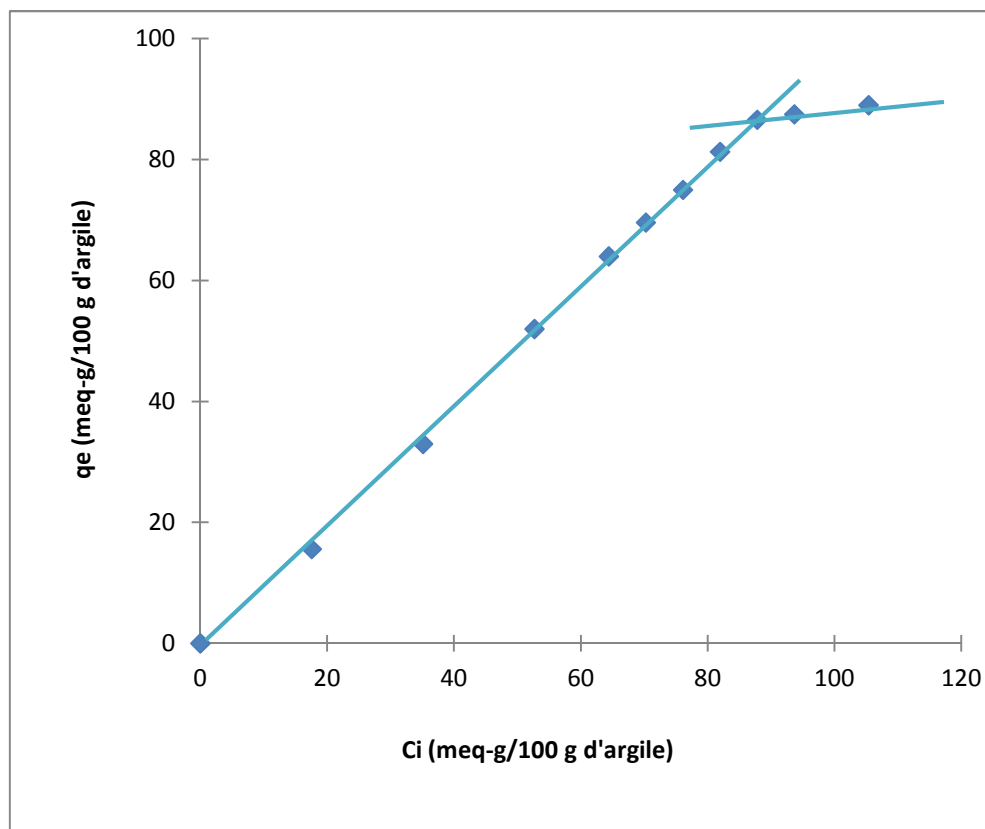


Figure 12 : Isotherme d'adsorption du bleu de méthylène sur l'argile sodée.

A partir du plateau de l'isotherme, nous déduisons la CEC de notre échantillon qui est de 86,6 méq-g/100 g d'argile. Au point de floculation optimum, la quantité de bleu de méthylène nécessaire à la formation d'une monocouche est égale à 81,3 meq-g/100 g d'argile. La surface totale de notre argile est donc de $636 \text{ m}^2/\text{g}$.

La deuxième méthode est une méthode conductimétrique qui consiste à faire échanger les cations retenus par un échantillon d'argile contre des cations de Ba^{2+} , d'une solution 1M de $BaCl_2$. Le baryum fixé est ensuite déplacé par un sel de magnésium avec enregistrement de la courbe de conductivité électrique en fonction du volume du réactif.

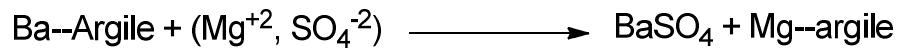


Schéma 5

La détermination du point équivalent nous permet de déduire la capacité d'échange cationique CEC.⁵⁹ La conductance lue est corrigée pour tenir compte de la dilution.

$$\chi_{corr} = (V + v) \times \frac{\chi_{lue}}{v} \quad (4)$$

χ_{corr} : Conductance corrigé

V : Volume de la suspension

v : Volume du titrant.

Au cours du dosage, nous avons obtenu une courbe de titrage dont le point équivalent est déterminé par l'intersection de deux demi-droites (Figure 13).

$$CEC = C_{MgSO_4} \cdot n_{eq.g} \cdot \frac{v}{m} \cdot 100 \quad (5)$$

$n_{eq.g}$: Le nombre d'équivalent gramme de Mg^{2+} ($n_{eq.g} = 2$).

m : La masse d'argile ($m = 0.5 g$)

$$CEC = (C_{MgSO_4} \cdot 2) \cdot v \cdot 200 \quad (6)$$

(C_{MgSO_4}) : Concentration de $MgSO_4 = 0.1 \text{ mol/L}$

v : Volume du titrant au équivalent.

$$CEC = 88 \text{ méq. g /100g}$$

⁵⁹ F. Sekrane, *fixation des polluants organiques sur argile modifiés*. Thèse de doctorat. Univ. Des sciences et de la technologie Mohamed Boudiaf. Oran. Algérie (2013).

La Figure 13 représente la variation de la conductivité électrique (en $\mu\text{s}/\text{cm}$) en fonction du volume de $\text{MgSO}_4, 7 \text{H}_2\text{O}$.

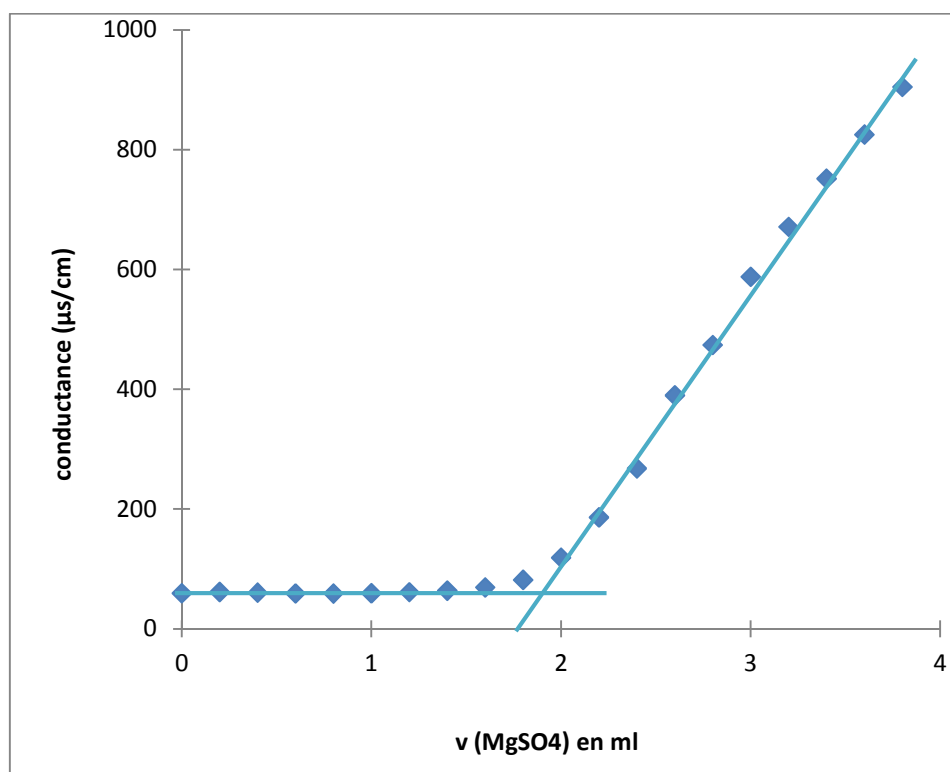


Figure 13 : Variation de la conductivité électrique en fonction du volume de $\text{MgSO}_4, 7 \text{H}_2\text{O}$

Nous remarquons que les deux méthodes utilisées pour la détermination de la capacité d'échange cationique de notre argile ont donné des résultats proches avec un écart de 1,4 meq-g/100g d'argile. Cependant, la méthode au bleu de méthylène a l'avantage de déterminer la surface totale des argiles gonflantes à partir de l'isotherme d'adsorption.

III-4. Intercalation des deux complexes $\text{Cu}(\text{acac})_2$ et $\text{Fe}(\text{acac})_3$ dans l'argile

Les deux complexes choisis, l'acétyl acétonate de cuivre (II) ($\text{Cu}(\text{acac})_2$) et l'acétyl acétonate de fer (III) ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) sont deux catalyseurs organométalliques commerciaux de formules brutes $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{CuO}_4$ et $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FeO}_6$ (Figure 14).

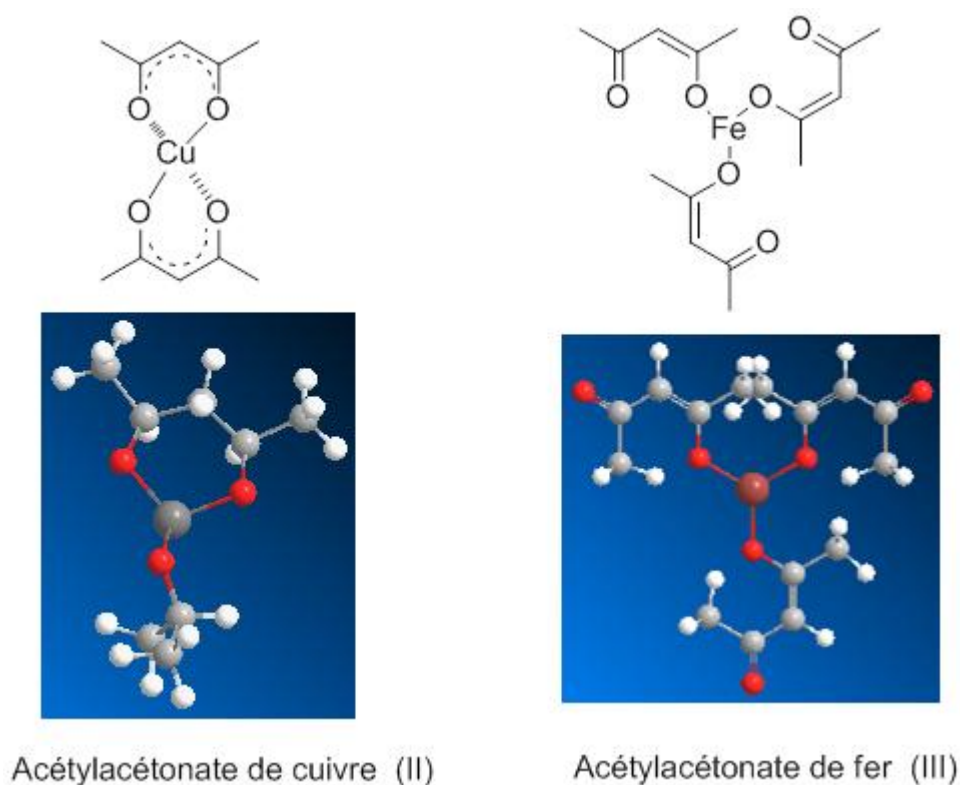


Figure 14 : Structure des complexes Cu(acac)₂ et Fe(acac)₃

Ces complexes permettent d'effectuer des transformations intéressantes en synthèse organique. Par exemple, Cu(acac)₂ est un catalyseur qui peut être utilisé pour les réactions de cyclopropanations⁶⁰, cyclocondensation⁶¹ d'insertion⁶² et de réduction du groupement nitro en amine de composés aromatiques.⁶³ tandis que Fe(acac)₃ est un catalyseur utilisé pour la préparation d'alcènes à partir des sulfones vinyliques en présence de réactifs de Grignard⁶⁴, des cétones à partir de chlorures d'acyle⁶⁵ et la nitrosation d'oléfines disubstituées.⁶⁶

Quelques caractéristiques des deux complexes sont présentées dans le Tableau 4.

⁶⁰ C. Özen, N. S. Tüzün, *Organometallics*, **2008**, *27*, 4600–4610.

⁶¹ S. L. Jain, J. K. Joseph, B. Sain, *Catalysis Lett.* **2007**, *115*, 52-55.

⁶² T. Shinada, T. Kawakumi, H. Sakai, I. Takada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3757-3760.

⁶³ K. Hanaya, T. Muramatsu, H. Kudo, Y. L. Chow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2409-2410.

⁶⁴ J. L. Fabre, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2469-2472.

⁶⁵ V. Fiandanese, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4805-4808.

⁶⁶ K. Kato, T. Mokaïyama, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1137-1140.

	Cu(acac)₂	Fe(acac)₃
Masse molaire (g/mole)	261,77	353,18
Couleur	bleu clair	rouge framboise
Pression de vapeur (hPa)	0,13 (163 °C)	2,6 (110 °C)
Volume apparent (Kg/m³)	200 – 400	500
Solubilité dans l'eau à 20°C	insoluble	Difficilement soluble
Température de fusion	245 °C	180 – 183 °C

Tableau 4 : Caractéristiques des complexes Cu(acac)₂ et Fe(acac)₃

Avant de procéder à leur insertion dans l'argile purifiée précédemment préparée, nous les avons caractérisés par une analyse IR.

III-4.1. Préparation des complexes d'intercalation

Nous avons mis à profit les propriétés de gonflement et la CEC de l'argile purifiée pour former les matériaux catalytiques d'insertion de notre étude à savoir :

Matériau I correspondant à l'insertion de l'acétyl acétonate de Cu^{II} : B-Cu^{II}

Matériau II correspondant à l'insertion de l'acétyl acétonate de Fe^{III} : B-Fe^{III}

La concentration des complexes Cu(acac)₂ et Fe(acac)₃ est de 7 mmol/L pour un gramme d'argile.

✓ Caractérisation des matériaux préparés

La bentonite de Maghnia a fait l'objet de plusieurs études tant sur le plan structural que sur le plan catalytique.⁶⁷ Au laboratoire il a été mis en évidence les propriétés acido-basiques de cette bentonite, et nous l'avons également caractérisée par IR, RX, RMN et la spectroscopie de masse à différents stades de transformation.⁷²

Afin de caractériser la structure des matériaux préparés B-Cu^{II} et B-Fe^{III} nous avons entrepris une étude spectroscopique comparative des différents composés.

Les résultats des analyses par diffraction RX des matériaux hétérogènes synthétisés à base d'argile sont présentés Figures 15 et 16 et rassemblés dans le tableau 5.

⁶⁷ a) M. Belbachir, A. Bensaoula, U.S Patent 6. Aug 14, **2001**, 274, 527. b) A. Saoudi, J. Hamelin, H. Benhaoua, *J. Chem. Res.(S)*. **1996**, 11, 492-493. c) S. Amokrane, D. Nibou b, *C. R. Chimie*, **2010**, 13, 538-543

	Argile sodée	B-Cu ^{II}	B-Fe ^{III}
d ₀₀₁ (Å)	12,38	15,16	16,3

Tableau 5 : distances interréticulaires de différents matériaux.

L'augmentation de l'espace interfoliaire d₀₀₁ de 12,38 à 15,16 et à 16,3 observée respectivement pour B-Cu^{II} et pour B-Fe^{III} indique que l'insertion a bien eu lieu dans les deux cas.

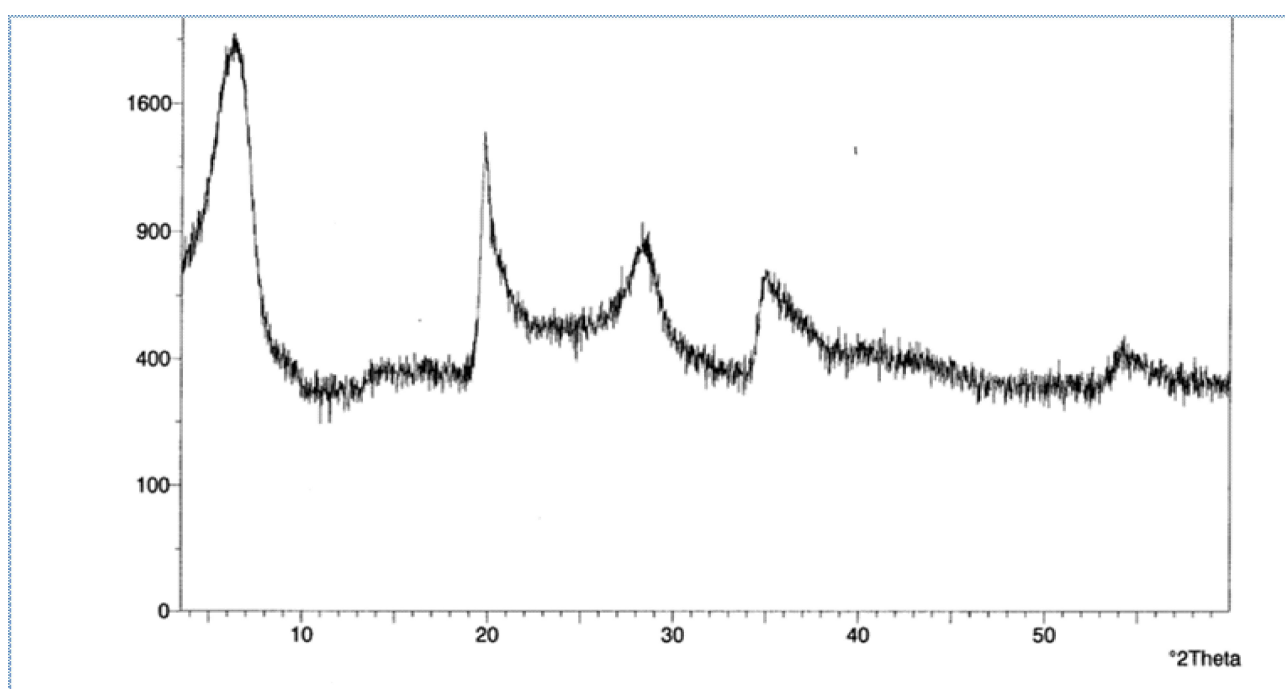


Figure 15 : Spectre RX de B-Cu^{II}

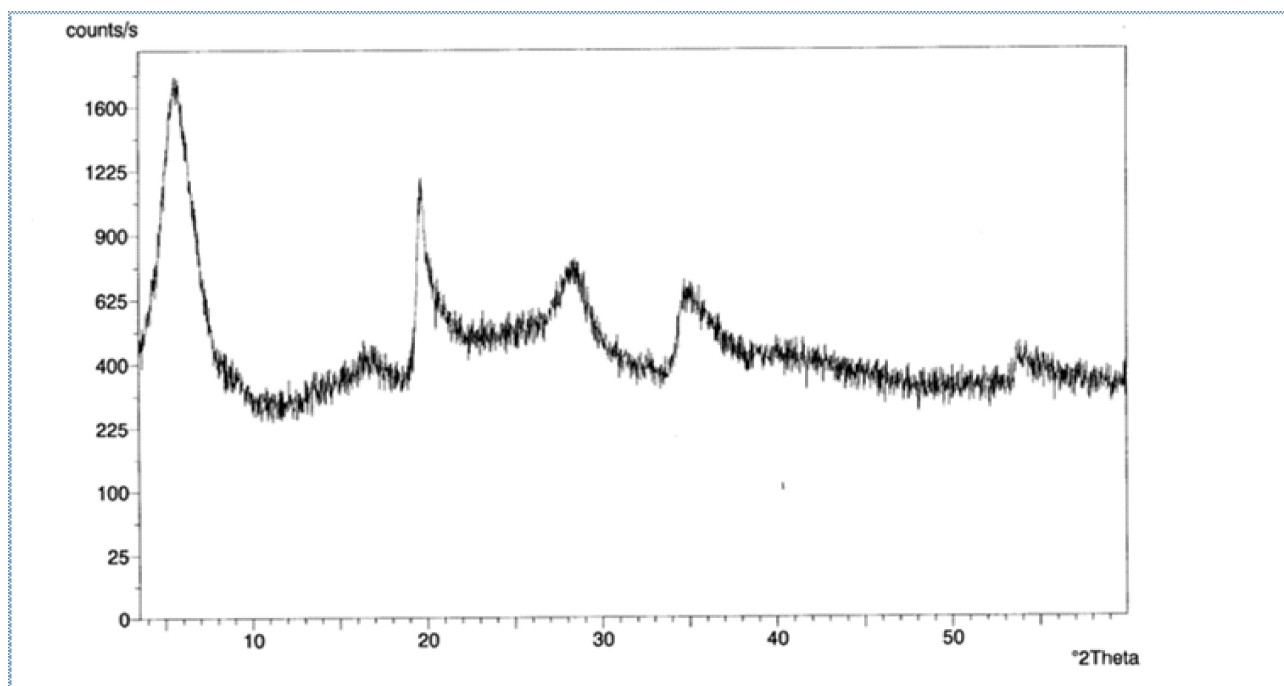


Figure 16 : Spectre RX de B-Fe^{III}

Les deux matériaux synthétisés sont aussi analysés par infrarouge afin de mettre en évidence leur insertion dans l'argile. Les spectres IR sont présentés sur les Figures 17 et 18. Ces spectres ne permettent pas d'identifier les complexes insérés, et comme signalé dans la littérature, leur identification est difficile même par analyse IR lointain.⁶⁸

✓ Détermination des surfaces spécifiques par BET

L'une des caractéristiques importantes d'un support solide pour un catalyseur est sa surface spécifique. Elle a été déterminée par la méthode de BET qui repose sur le principe de l'adsorption d'une couche monomoléculaire d'azote.

Les surfaces spécifiques de l'argile sodée et celle des matériaux préparés sont inclus dans le Tableau 6 et les isothermes d'adsorption de l'azote sont portées en annexe I, II et III (Partie expérimentale de la partie I).

⁶⁸ K. Nakamoto, P. J. Mc Carthy, *Spectroscopy and structure of metal chelate compounds*. Eds. Wiley. 1986, 257.

	Argile sodée	B-Cu ^{II}	B-Fe ^{III}
Surface spécifique (m ² /g)	97,5	20,57	35,01

Tableau 6 : Surfaces spécifiques BET des matériaux catalytiques synthétisés

La diminution des surfaces spécifiques des argiles modifiées par rapport à la bentonite sodée confirme l'intercalation des deux complexes organométalliques dans l'argile. Ce résultat suppose que la réaction avec les complexes Cu(acac)₂ et Fe(acac)₃ favorise l'agrégation des particules d'argile.⁶⁹ Un résultat similaire est obtenu par Pereira et coll.⁷⁰ en étudiant l'insertion du complexe Cu(acac)₂ dans une montmorillonite K10.

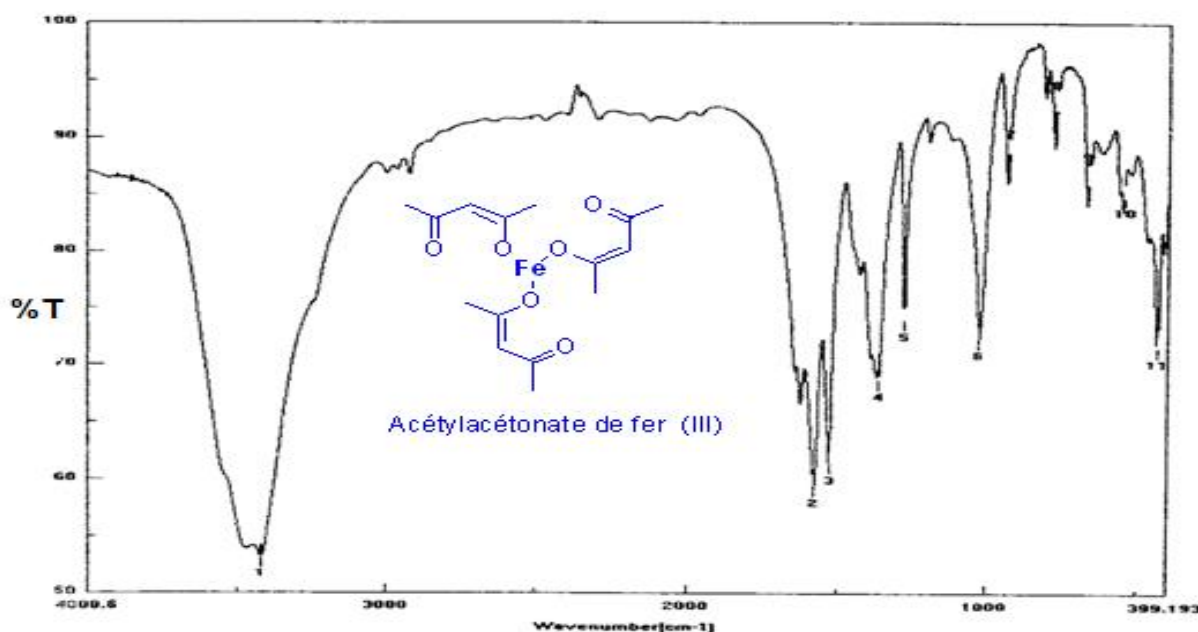


Figure 15 : Spectre IR de B-Fe^{III}

⁶⁹ I. K. -Biernacka, A. R. Silva, A. P. Carvalho, J. Pires, C. Freire, *Langmuir*, **2005**, *21*, 10825-10834.

⁷⁰ C. Pereira, S. Patrício, A. R. Silva, A. L. Magalhães, A. P. Carvalho, J. Pires, C. Freire, *J. Colloid Interface Sci.*, **2007**, *316*, 570-579.

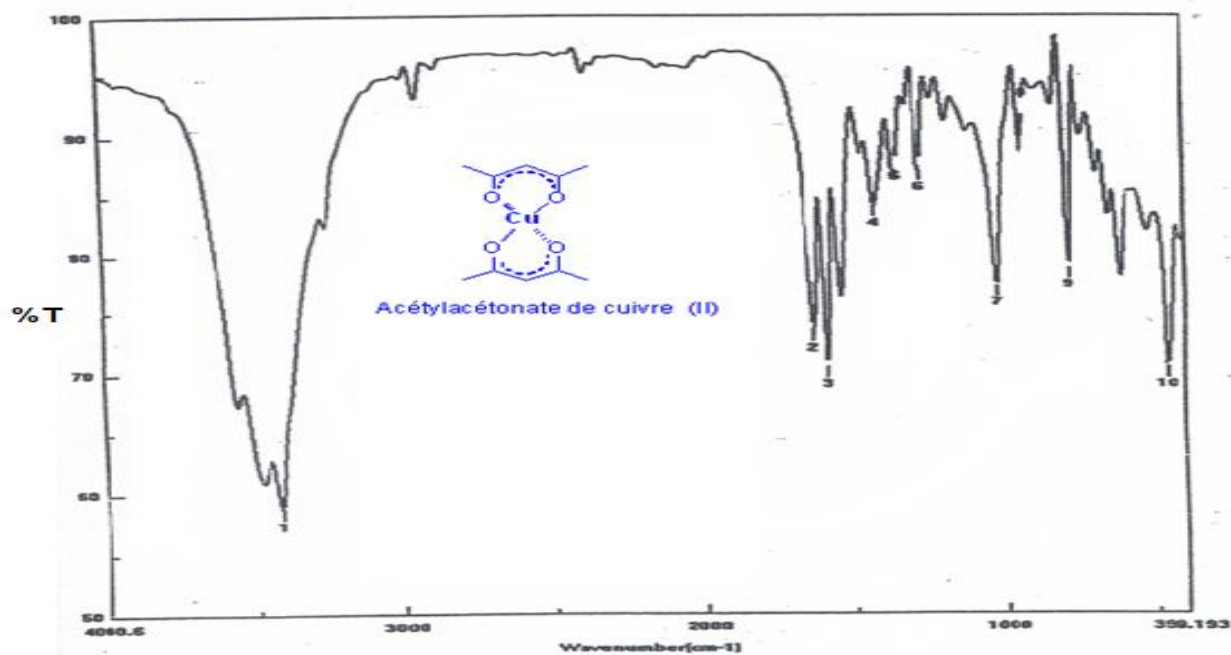


Figure 168 : Spectre IR de B-Cu^{II}

IV- Application dans les réactions d'insertion

L'utilisation des aluminosilicates particulièrement des argiles en synthèse organique connaît depuis quelques années un essor important.⁷¹ Des transformations chimiques en milieu hétérogène, dans des conditions expérimentales variées sont rapportées dans la littérature.⁷²

La modification des argiles donne des matériaux catalytiques performants. Ces modifications concernent souvent l'introduction de cations dans l'espace interfoliaire de l'argile.

L'insertion de complexes organométalliques est intéressante car elle combine à la fois les propriétés catalytiques du complexe et de l'argile. Les réactions qui font intervenir ce type de catalyseurs hétérogènes sont rares dans la littérature. Pour notre part, nous nous sommes intéressés à l'élaboration de catalyseurs hétérogènes à partir d'argiles et de deux complexes Cu(acac)₂ et Fe(acac)₃, dont l'activité catalytique a été testée dans la réaction de décomposition du diazoacétate d'éthyle (DAE), en carbènes.

A notre connaissance, la génération de carbènes dans ces conditions n'est pas décrite. Au laboratoire nous avons réalisé la décomposition du DAE en présence d'argile échangée au cuivre

⁷¹ a) P. Lazlo, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 2027-2030. b) P. Lazlo, *Science*, **1987**, 235, 1473-1477. c) A. Corma, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2373-2419.

⁷² H.V. Blaser, B. Pagin, *In Chiral Reactions in Heterogeneous catalysis*, G. Jannes, V. Dubois, Eds. Plenum Press: New York, **1995**, 33.

Cu^{II}.⁷³ La réaction a été explorée sous irradiation micro onde et sous activation classique. Nous avons étendu ce travail aux catalyseurs hétérogènes dont la préparation a été décrite. Le carbène ainsi obtenu est aussitôt piégé par le substrat. Afin d'étudier les propriétés catalytiques de ces deux matériaux, nous avons exploré la réaction d'insertion de carbènes sur des liaisons hétéroatomiques de type X-H (X = O, N).

IV-1. Mise en évidence des propriétés catalytiques des matériaux B-Cu^{II} et B-Fe^{III}

Après avoir préparé les matériaux B-Cu^{II} et B-Fe^{III}, nous avons voulu mettre en évidence leur propriétés catalytiques. Pour cela, nous avons étudié la génération de carbènes à partir du diazoacétate d'éthyle. Les réactions sont effectuées dans des différentes conditions, à savoir, avec ou sans solvant, à température ambiante ou à 80°C et une quantité de matériaux égale à 0.07 g par rapport au DAE. Elles conduisent aux produits de dimérisation attendus : le fumarate d'éthyle et le maléate d'éthyle (Schéma 6) ; le Tableau 7 rassemble les résultats obtenus.

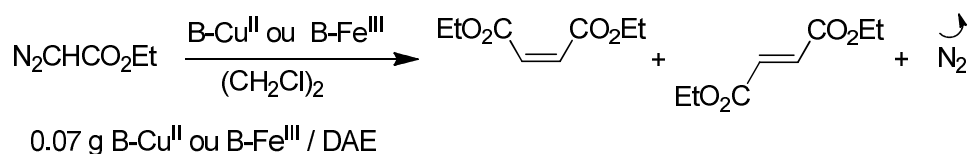


Schéma 6

Entrée	Matériaux	Temps (h)	Température	Rdt %	% M	% F
1	B-Cu ^{II}	20 ^a	t.a.	q	53	47
2		1 ^a	80 °C	q	60	40
3		22 ^b	t.a.	q	70	30
4	B-Fe ^{III}	20 ^a	t.a.	q	55	45
5		1 ^a	80 °C	q	65	35
6		22 ^b	t.a.	q	68	32

^a avec solvant ^b sans solvant q : quantitative M : Maléate F : fumarate

Tableau 7 : décomposition de DAE en présence de B-Cu^{II} et de B-Fe^{III}

Que ce soit en présence de B-Cu^{II} ou de B-Fe^{III}, la réaction est quantitative, les produits de dimérisation (maléate et fumarate) sont obtenus dans des proportions variables (F/M = 50/50 à

⁷³ K. C. Bendeddouche, *Nouvelle approche synthétique utilisant l'argile de Maghnia et l'activation micro-ondes : application à l'obtention de cyclopropanes, d'oxazoles et de furanes*. Thèse de Doctorat, univ. D'Oran. Es-Sénia, 2012.

70 /30). On peut dire que les matériaux B-Cu^{II} et B-Fe^{III} catalysent la décomposition du DAE. Les conditions les plus favorables à la formation du maléate d'éthyle sont de réaliser la réaction dans le dichloroéthane à 80°C pendant 1 heure ou bien sans solvant à température ambiante pendant 22 heures, peu importe le matériau choisi (pour B-Cu^{II} entrées 2 et 3 pour B-Fe^{III} entrées 5 et 6). Si la réaction est effectuée à température ambiante dans le dichloroéthane les deux matériaux donne un mélange quasi équimolaire en fumarate et maléate (entrées 1 et 4).

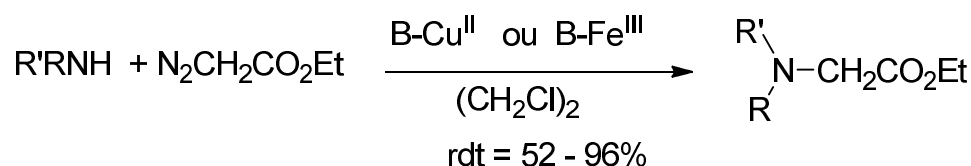
IV-2. Étude de quelques réactions d'insertion de carbènes

Après avoir mis en évidence les propriétés catalytiques des deux matériaux hétérogènes, nous les avons engagés dans diverses réactions d'insertion. Nous avons exploré la réaction du DAE, générateur de carbènes en présence de ces matériaux, avec des amines et des alcools.

IV-2.1. Réaction avec les amines : Synthèses d'aminoesters

La réaction d'insertion de carbène dans les liaisons N-H a été utilisée comme méthode efficace de synthèse d'antibiotiques.⁷⁴ Pour notre part nous avons repris cette réaction avec les matériaux B-Cu^{II} et B-Fe^{III}.

La réaction a été étudiée avec des amines primaires et secondaires aliphatiques et aromatiques en utilisant les proportions amine/DAE de 0.813 et 0.07 g de bentonite échangée aux complexes pour 6,15.10⁻³ moles de DAE (Schéma 7).



0.07 g B-Cu^{II} ou B-Fe^{III} / 6,15 .10⁻³ moles DAE

R = Me, Et, *p*-bromo phenyl, isopropyl, *p*-nitrophenyl, benzyl

R' = H, Me, Et, benzyl, phenyl, isopropyl

Schéma 7

La réaction est effectuée à 80 °C dans le dichloroéthane. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 8.

La spectroscopie RMN ¹H et ¹³C confirme la formation des aminoesters, à partir de la réaction du diazoacétate d'éthyle avec diverses amines.

⁷⁴ a) C. J. Moody, C. J. Pearson, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3171-3172. b) R. W. Rateliffé, T. N. Salzman, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 31-34. c) K. Yamamoto, H. Itani, T. Takahashi, Tsuji, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4545-4548.

L'investigation des résultats de l'insertion sur la liaison N-H indique en général, des rendements identiques pour les deux matériaux catalytiques (entrées 19,20 ; 17,18 ; 13,14 ; 11,12 ; 7,8 ; 15,16 , tableau 8) à l'exception de la *p*-bromo aniline (entrées 3 et 4) où l'effet catalytique est en faveur du catalyseur B-Cu^{II} à l'inverse de la diméthyle amine (entrées 9 et 10 tableau 8) ou le rendement élevé (97%) est enregistré dans le cas du B-Fe^{III}. L'aniline a conduit à de bons rendements avec les deux catalyseurs (entrées 1 et 2), en ajoutant un groupement attracteur « nitro » en position *para* du phényle une diminution des rendements a été observée avec les deux catalyseurs (entrées 5 et 6).

Entrée	Amines	Matériau	Temps (h)	Rdt (%)
1	Aniline	B-Cu ^{II}	22	91
2		B-Fe ^{III}	22	86
3	<i>p</i> -bromo aniline	B-Cu ^{II}	24	68
4		B-Fe ^{III}	20	96
5	<i>p</i> -Nitro aniline	B-Cu ^{II}	22	66
6		B-Fe ^{III}	22	52
7	Isopropyl amine ^a	B-Cu ^{II}	22	68
8		B-Fe ^{III}	22	68
9	Diméthyl amine	B-Cu ^{II}	20	97
10		B-Fe ^{III}	20	56
11	Diéthyl amine	B-Cu ^{II}	20	94
12		B-Fe ^{III}	20	92
13	Diisopropylamine	B-Cu ^{II}	18	98
14		B-Fe ^{III}	18	98
15	Diphénylamine	B-Cu ^{II}	18	90
16		B-Fe ^{III}	18	95
17	Dibenzylamine	B-Cu ^{II}	18	96
18		B-Fe ^{III}	18	96
19	Morpholine	B-Cu ^{II}	20	95
20		B-Fe ^{III}	18	95

^a Réaction effectuée avec un excès d'amine à 34 °C.

Tableau 8 : Réaction des amines avec DAE en présence de B-Cu^{II} ou de B-Fe^{III}

Nous n'avons pas observé de formation d'imines, comme cela est signalé dans la littérature. Phukan et coll.⁷⁵ ont remarqué la formation d'imine dans la réaction d'insertion du diazoacétate de méthyle sur la liaison N-H des amines en présence de la montmorillonite K10 échangé au cuivre (II) (MontK10-Cu). Ils ont constaté que La formation des imines est due à l'élimination de la chaîne latérale *N*-alkyle. Le rendement de celle-ci augmente avec la longueur de la chaîne du

⁷⁵ P. Phukan; J. M. Mohan, A. Sudalai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3685-3689.

substituant *N* alkyle sur l'atome d'azote. Ce résultat montre que nos matériaux sont probablement plus sélectifs que la Mont-Cu (Schéma 8).

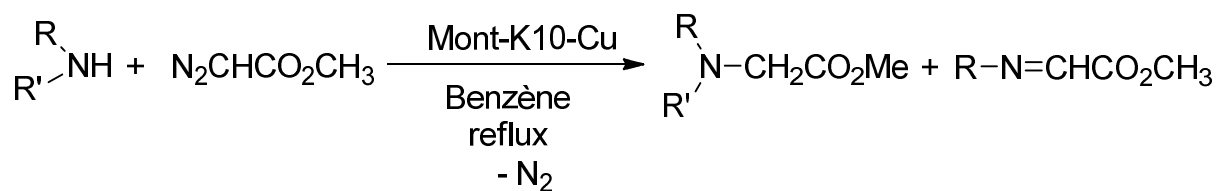


Schéma 8

IV-2.2. Réaction avec les alcools : synthèse d'oxaesters

Après avoir étudié la réaction d'insertion de carbène issu du diazoacétate d'éthyle sur diverse amines nous avons examiné l'insertion de ce même carbène sur des alcools en présence de nos matériaux hétérogènes (B-Cu^{II} et B-Fe^{III}). La réaction est effectuée à 80°C dans le dichloroéthane (Schéma 9). Les résultats obtenus Figurent dans le Tableau 9.

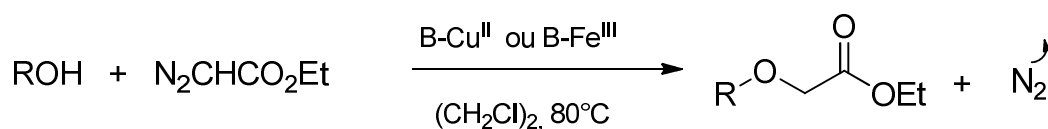


Schéma 9

Entrée	Alcools	Matériau	Temps (h)	Rdt (%)
1	Ethanol ^a	B-Cu ^{II}	24	70
2	2-butanol	B-Cu ^{II}	22	73
3		B-Fe ^{III}	22	84
4	3-méthyl butanol	B-Cu ^{II}	24	60
5		B-Fe ^{III}	24	97
6	1-pentanol	B-Cu ^{II}	24	98
7		B-Fe ^{III}	24	98
8	2-pentanol	B-Cu ^{II}	24	57
9		B-Fe ^{III}	24	92
10	2-méthyl cyclohexanol	B-Cu ^{II}	24	88
11		B-Fe ^{III}	24	96
12	4-méthylphénol	B-Cu ^{II}	19	96
13		B-Fe ^{III}	19	95
14	α Naphtol	B-Cu ^{II}	22	77
15		B-Fe ^{III}	22	80

^aRéaction effectuée en présence d'un excès d'éthanol.

Tableau 9 : Réaction des alcools avec le DAE en présence de B-Cu^{II} et de B-Fe^{III}

La comparaison entre les catalyseurs B-Cu^{II} et B-Fe^{III} révèle des résultats similaires (entrées 6,7 ; entrées 12, 13) et une légère différence en faveur du B-Fe^{III} (entrées 2,3 ; entrées 10,11 et entrées 14,15). Pour les (entrées 4,5 et les entrées 8,9) des rendements meilleurs ont été enregistrés dans le cas du B-Fe^{III}.

L'application des deux catalyseurs à la réaction d'insertion des carbènes sur la liaison O-H a conduit aux α -oxaesters.

Les spectres RMN ¹H sont caractérisés par un quadruplet vers 4,20 ppm attribuable aux protons du méthylène de la fonction ester, un singulet vers 4 ppm qui correspond aux 2 protons en α du groupement ester et un triplet vers 1,29 ppm qui caractérise le méthyle du groupement éthyle de la partie ester (Figure 19).

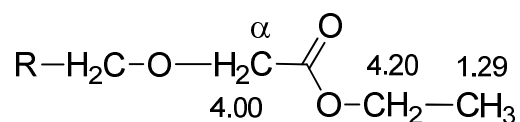


Figure 19

La spectroscopie RMN ¹³C confirme de même les structures proposées. L'étude des spectres ¹³C découplés et non découplés permet l'attribution des déplacements chimiques des différents carbones. La présence du pic entre 171 et 174 ppm est caractéristique du déplacement chimique d'un carbonyle d'ester.

Les déplacements vers 14 ppm et 68 ppm correspondent respectivement au méthyle et au méthylène du groupement ester tandis que le méthylène en α du groupement ester apparaît vers 61 ppm (Figure 19).

En résumé, dans cette partie nous avons montré qu'il était possible de modifier l'argile de Maghnia par intercalation des complexes Cu(acac)₂ et Fe(acac)₃ dans l'espace interfoliaire. Les matériaux préparés ont été caractérisés par différentes analyses, DRX, IR et BET.

Les matériaux ont été, par la suite, évalués dans les réactions d'insertion intermoléculaires sur les liaisons N-H d'amines et O-H d'alcools. Des aminoesters et des oxaesters ont pu être obtenus avec de bons rendements, montrant ainsi qu'il était possible de générer des carbénoïdes à partir du diazoacétate d'éthyle en présence de ces matériaux. Cette étude préliminaire a permis de mettre en évidence l'effet catalytique des matériaux synthétisés.

Partie expérimentale

I- Généralités

Les appareils utilisés au cours de ce travail sont décrits ci-dessous.

L'analyse par diffraction des rayons X permet de détecter les phases solides cristallines et elle permet encore de mettre en évidence la présence des impuretés. Les analyses de nos échantillons par diffraction des RX ont été réalisées en utilisant un appareil de type Philips PW 3710 du laboratoire de cristallographie de Mostaganem. Pour réaliser les analyses de nos échantillons par RX, nous avons utilisé comme longueur d'onde celle de la raie $K\alpha$ du cuivre qui est égale à $1,54\text{\AA}$.

L'analyse par spectroscopie IR de notre argile naturelle a été faite au laboratoire de sûreté de la wilaya d'Oran. L'appareil utilisé est de marque Phillips PU 9714.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés entre 4000 et 400 cm^{-1} . La méthode de préparation consiste à obtenir des pastilles par compression des échantillons avec du bromure de potassium (KBr).

L'analyse volumétrique BET est l'une des caractéristiques importantes d'un support solide pour un catalyseur est sa surface spécifique. Elle a été déterminée par la méthode de BET qui repose sur le principe de l'adsorption d'une couche monomoléculaire d'azote. L'appareil utilisé est de type MICROMETRICS modèle 2100 E. Les mesures sont effectuées sur un échantillon préalablement dégazé à 300°C pendant une nuit sous vide. L'adsorption de l'azote sur l'argile sodée a été faite à la température de 77K .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H (200 MHz) et du carbone ^{13}C (75 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker AM 300 du centre de recherche et de mesure physique de l'Ouest de France (C.R.M.P.O). Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement chimique δ en ppm, multiplicité des signaux, nombre de protons, constantes de couplage en Hz puis attribution. Les abréviations utilisées sont : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet et m : multiplet.

Un four à micro-onde domestique (6 mn, à 650 Watts) a été utilisé pour sécher l'argile.

La mesure des surfaces spécifiques de l'argile sodée et celle modifiée par intercalation de complexes a été réalisée par méthode BET. L'appareil utilisé est de type MICROMETRICS modèle 2100 E. Les mesures sont effectuées sur un échantillon préalablement dégazé à 300°C pendant une nuit sous vide. L'adsorption de l'azote sur l'argile sodée a été faite à la température de 77°C . Les spectres BET sont présentés en annexes I, II et III. Les valeurs des surfaces

spécifiques enregistrés pour les différents matériaux sont S_{BET} (argile sodée) = 97,5 m²/g, S_{BET} (B-Cu^{II}) = 20,57 m²/g et S_{BET} (B-Fe^{II}) = 35,01 m²/g.

I. Protocoles et données expérimentales

II-1. Mesure de la capacité d'échange cationique (CEC)

II-1.1. Méthode au bleu de méthylène

✓ Mode opératoire

La manipulation est réalisée dans des erlenmeyers de 250 mL contenant 40 mL de la suspension d'argile (1g/L) et un volume variable de solution de bleu de méthylène. La suspension ajustée à 125 mL par de l'eau distillée est alors agitée pendant 1 heure à température ambiante.

Après centrifugation, la concentration en bleu de méthylène du surnageant est mesuré par colorimétrie à une longueur d'onde de 665 nm.

II-1.2. Méthode conductimétrique

✓ Mode opératoire

Une prise d'essai de 1g d'argile sèche est mise en suspension dans 100 mL d'eau distillée avec agitation pendant 20 minutes. Un volume de 150 mL d'une solution de BaCl₂ tamponnée à pH = 8,2 par la triéthanolamine est ajouté à la suspension argileuse, le mélange est maintenu sous agitation à température de 70 °C pendant 4 heures. Cette opération est répétée 2 ou 3 fois afin d'assurer une saturation complète de l'échantillon. La suspension est centrifugée, la pâte ainsi obtenue est lavée jusqu'au test négatif au nitrate d'argent, puis séchée à 60 °C.

Une masse de 0,5 g de bentonite saturée au baryum est mise en suspension dans 50 mL d'eau distillée, sous agitation à température ambiante. On procède au titrage conductimétrique de cette suspension, en utilisant une solution de sulfate de magnésium (0,1 mol/L). La conductance de la solution est mesurée à l'aide d'un conductimètre électronique de marque PHYWE 13701. 93. La conductance lue est corrigée pour tenir compte de la dilution.

II-2. Préparation des complexes d'intercalation

✓ Procédure générale

Dans des erlenmeyers de 100 mL contenant des solutions des complexes commerciaux Cu(acac)₂ et Fe(acac)₃ à concentration 7 mmol/L, des quantités d'un gramme d'argile sodée sont ajoutées lentement. Le solvant utilisé est le chloroforme.

Les suspensions résultantes sont agitées pendant 24 heures à température ambiante. Les matériaux synthétisés sont récupérés par centrifugation, lavés avec le même solvant puis séchés à 30°C.

II-3. Synthèse du maléate et du fumarate d'éthyle

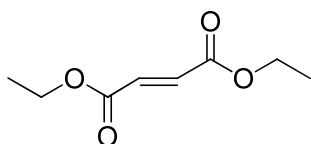
II.3.1 Mode opératoire

Dans un ballon bicol dont une sortie est reliée à un piège, on ajoute lentement sous agitation, le diazoacetate d'éthyle (2×10^{-3} moles) sur 0.07 g d'argile échangée au complexe (B-Cu^{II} ou B-Fe^{III}). Dès les premières gouttes du composé diazo, un dégagement gazeux apparaît dans le piège.

En fin de réaction, il n'y a plus de dégagement gazeux et le mélange devient rougeâtre. Il est ensuite traité avec du dichlorométhane (2×25 mL). Le catalyseur est ensuite filtré. Après élimination du solvant le brut réactionnel est analysé par RMN ¹H et RMN ¹³C.

II.3.2 Caractérisation des dimères par RMN ¹H et RMN ¹³C

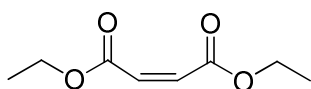
✓ Le fumarate d'éthyle



RMN¹H (CDCl₃, δ (ppm)) : 1.32 (t, 6H, CO₂-CH₂-CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz); 4.26 (q, 4H, CO₂-CH₂-CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz); 6.85 (s, 2H, CH=CH).

RMN¹³C (CDCl₃, δ (ppm)) : 14.1 (q, CO₂-CH₂-CH₃, ¹J_{CH} = 127.1 Hz); 62.3 (t, CO₂-CH₂-CH₃, ¹J_{CH} = 147.8 Hz); 133.7 (d, CH=, ¹J_{CH} = 164.8 Hz); 165.0 (s, C=O).

✓ Le maléate d'éthyle



RMN¹H (CCl₃, δ (ppm)) : 1.31 (t, 6H, CO₂-CH₂-CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz); 4.26 (q, 4H, CO₂-CH₂-CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz); 6.23 (s, 2H, CH=).

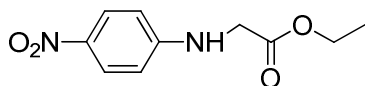
II-4. Synthèse des aminoesters

II-4.1. Procédure générale

Dans un bicol contenant une amine (ou un alcool) (5 mmol) et de l'argile échangée au Cu(acac)₂ (ou Fe(acac)₃) activée (0.07 g) par micro-onde (6 minutes, 650 W). Le diazoacetate d'éthyle (6.15 mmol) est alors ajouté lentement sous agitation à 80°C. Dès les premières gouttes de DAE, un dégagement gazeux d'azote se produit dans le piège relié au ballon. En fin de réaction le mélange est traité avec du dichlorométhane. Le catalyseur est ensuite filtré.

II-4.2. Caractérisation des produits obtenus

✓ *p*-nitro phénylamino acétate d'éthyle

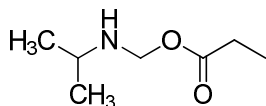


$C_{10}H_{12}N_2O_4$; $M = 224$ g/mol
 $P_f = 58$ °C
 rdt (B-Cu^{II}) = 66 %
 rdt (B-Fe^{III}) = 52 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ(ppm)/TMS) : 1.31 (t, 3H, O-CH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz); 3.99 (d, 2H, NHCH₂CO₂Et, ³J_{H-H} = 4.4 Hz); 4.23 (q, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz); 5.31(s, 1H, NH); 6.53-8.13 (H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ (ppm)): 14.5 (q, O-CH₂CH₃, ¹J_{C-H} = 127.5 Hz); 45.3 (t, NHCH₂CO₂Et, ¹J_{C-H} = 139.2 Hz); 62.3 (t, OCH₂CH₃, ¹J_{C-H} = 148.3 Hz); 111.7 (2H, H_{arom}); 152.6 (2H, H_{arom}); 170.2 (s, C=O).

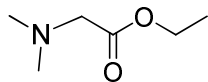
✓ *Isopropylamino propionate d'éthyle*



$C_7H_{15}NO_2$; $M = 145$ g/mol
 rdt (B-Cu^{II}) = 68 %
 rdt (B-Fe^{III}) = 68 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ (ppm)) : 1.06 (d, 6H, CH₃CHN, ³J_{H-H} = 6.5 Hz); 1.26 (t, 3H, O-CH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz); 3.10 (m, 1H, CH); 3.51 (s, 2H, NHCH₂CO₂Et); 4.16 (q, 2H, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ (ppm)): 14.2 (q, O-CH₂CH₃, ¹J_{C-H} = 125.0 Hz); 20,8 (q, CH₃CH, ¹J_{C-H} = 146.4 Hz); 52.6 (d, CHNH, ¹J_{C-H} = 150.0 Hz); 52.7 (t, NHCH₂CO₂Et, ¹J_{C-H} = 150.0 Hz); 60.5 (t, OCH₂CH₃, ¹J_{C-H} = 147.5 Hz); 172.1 (s, C=O).

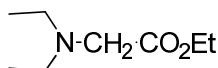
✓ *(Diméthylamino) acétate d'éthyle*
 $C_7H_{15}NO_2$; $M = 145$ g/mol

 $P_{eb} = 150$ °C

 rdt (B-Cu^{II}) = 97 %

 rdt (B-Fe^{III}) = 56 %

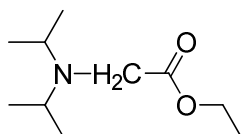
RMN ¹H (CDCl₃, δ(ppm)) : 1.32 (t, 3H, O-CH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.10 Hz); 3.81 (s, 2H, NHCH₂CO₂Et); 2.41 (s, 3H, NCH₃); 2.5 (s, 3H, NCH₃); 4.2 (q, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz).

✓ *(Diéthylamino) acétate d'éthyle*
 $C_8H_{17}NO_2$; $M = 159$ g/mol

 rdt (B-Cu^{II}) = 94 %

 rdt (B-Fe^{III}) = 92 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ (ppm)/TMS) : 1,05 (t, 3H, N-CH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7,00 Hz); 1,22 (t, 3H, O-CH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7,10 Hz); 2,94 (q, 2H, NCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 6,70 Hz); 3,06 (s, 2H, NHCH₂CO₂Et); 3,62 (q, 2H, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7,10 Hz).

✓ *(di-isopropylamino) acétate d'éthyle*
 $C_{10}H_{21}NO_2$; $M = 187$ g/mol

 rdt (B-Cu^{II}) = 98 %

 rdt (B-Fe^{III}) = 98 %

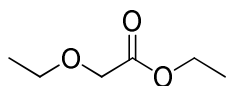
RMN ¹H (CDCl₃, δ(ppm)/TMS) : 1.03 (d, 12H, CH₃CHN, ³J_{H-H} = 6.5 Hz); 1.26 (t, 3H, O-CH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz); 3.10 (m, 1H, CH); 3.24 (s, 2H, NHCH₂CO₂Et); 4.16 (q, 2H, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.10 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ (ppm) /TMS) :14,5 (q, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.91$ Hz); 20,77(q, CH_3CHN , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126,40$ Hz); 48,13 (t, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 132.0$ Hz); 50.34 (d, CH , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 137,78$ Hz); 60,7 (t, OCH_2CH_3 , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 147,2$ Hz); 174.3 (s, C=O).

II-5. Synthèse des oxaesters

II-5.2. Caractérisation des produits obtenus

✓ *Ethoxyacétate d'éthyle*

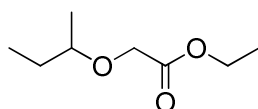


$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$; $M = 132$ g/mol
 $P_{\text{eb}} = 156^\circ\text{C}$
 rdt (B-Cu^{II}) = 70 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ (ppm)): 1.22 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz); 1.29 (t, 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz); 3.58 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz) ; 4.07 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$) ; 4.22 (q, 2H, $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ (ppm)) : 14.5 (q, $\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-O}$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 125.7$ Hz); 15.3 (q, $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 123.6$ Hz); 29.7 (t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 125.7$ Hz); 61.1 (t, $\text{O-CH}_2\text{-C=O}$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 147.8$ Hz); 68.4 (t, $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 143.0$ Hz) ; 170.9 (s, C=O).

✓ *(2-butoxy) acétate d'éthyle*

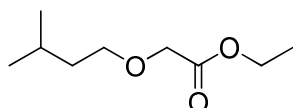


$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$; $M = 132$ g/mol
 rdt (B-Cu^{II}) = 73 %
 rdt (B-Fe^{III}) = 84 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ (ppm)) : 0.93 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz); 1.20 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz); 1.29 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz); 1.43-1,62 (m, 2H) ; 3.44 (m, 1H, CH); 4.08 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$); 4.20 (q, 2H, $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $^1\text{J}_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, δ (ppm)) : 9.9 (q, **CH₃-CH**, ¹J_{C-H} = 124.7 Hz); 14.4 (q, **CH₃-CH₂O**, ¹J_{C-H} = 127.0 Hz); 19.0 (q, **CH₃-CH**, ¹J_{C-H} = 124.7 Hz); 29.2 (t, **CH₂-CH**, ¹J_{C-H} = 124.7 Hz); 60.9 (t, **O-CH₂-CO₂Et**, ¹J_{C-H} = 147.7); 61.4 (d, **CH**, ¹J_{C-H} = 137.0 Hz); 68.3 (t, **O-CH₂-CH₃**, ¹J_{C-H} = 142.4 Hz); 66.3 (d, **CH**, ¹J_{C-H}=137.6); 171.2 (s, **C=O**).

✓ *(3-méthyl butoxy) acétate d'éthyle*

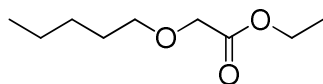


C₉H₁₈O₃; M = 174 g/mol
 rdt (B-Cu^{II}) = 60 %
 rdt (B-Fe^{III}) = 97 %

RMN¹H (CDCl₃, δ (ppm)) : 0.93 (d, 6H, **CH₃-CH**, ³J_{H-H} = 6.5 Hz); 1.30 (t, 3H, **O-CH₂-CH₃**, ³J_{H-H} = 7,1 Hz); 1.87-1.65 (m, 1H, **CH**); 3.31-3.39 (m, 2H, **CH₂-CH**); 3.55 (t, 2H, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, **CH₃-CH₂O**); 4.06 (s, 2H, **O-CH₂-CO₂Et**); 4.22 (q, 2H, **OCH₂-CH₃**, ³J_{H-H} = 7.1 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, δ(ppm)) : 14.6 (q, **O-CH₂-CH₃**, ¹J_{C-H} = 139.3 Hz); 22.9 (q, **CH₃-CH**, ¹J_{C-H} = 129.1); 25.9 (d, **CH**, ¹J_{C-H} = 129.1 Hz); 38.3 (t, **CH₂-CH₂O**, ¹J_{C-H} = 127.9 Hz); 61.1 (t, **O-CH₂-CO₂Et**, ¹J_{C-H} = 147.7 Hz); 68.7 (t, **OCH₂-CH₃**, ¹J_{C-H} = 142.9 Hz); 70.7 (t, **CH₂O-CH₂-CO₂Et**, ¹J_{C-H} = 155.9 Hz); 170.9 (s, **C=O**).

✓ *Pentoxy acétate d'éthyle*

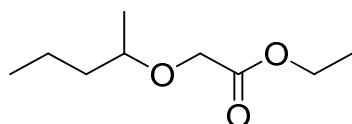


C₉H₁₈O₃; M = 174 g/mol
 rdt (B-Cu^{II}) = 98 %
 rdt (B-Fe^{III}) = 98 %

RMN¹H (CDCl₃, δ (ppm)) : 0.90 (t, 3H, **CH₃-CH₂-CH₂**, ³J_{H-H} = 7.0Hz); 1.28 (t, 3H, **O-CH₂-CH₃**, ³J_{H-H} = 7.0 Hz); 1.51-1.62 (m, 6H, **CH₂**); 3.53 (t, 2H, **CH₂-CH₂O**, ³J_{H-H} = 6.5 Hz); 4.05 (s, 2H, **O-CH₂-CO₂Et**); 4.20 (q, 2H, **OCH₂-CH₃**, ³J_{H-H} = 6.7 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ (ppm)) : 14.1 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.1$ Hz); 14.3 (q, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 129.6$ Hz); 22.3 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.3$ Hz); 28.3 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 113.0$ Hz); 29.4 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 123.2$ Hz); 60.9 (t, $\text{O-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 147.7$ Hz); 68.4 (t, OCH_2CH_3 , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 143.1$ Hz); 70.0 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 148.6$ Hz); 170.8 (s, C=O).

✓ **(1-méthylbutoxy) acétate d'éthyle**

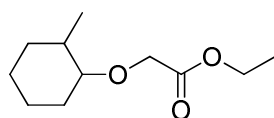


$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$; $M = 174$ g/mol
 rdt (B-Cu^{II}) = 57 %
 rdt (B-Fe^{III}) = 92 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ (ppm)) : 0.92 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz); 1.26 (d, 3H, CH_3CH , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz); 1.29 (t, 3H, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz); 1.32-1.39 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 3.55-3.45 (m, 1H, **CH**); 4.07 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$); 4.20 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ (ppm)) : 14.5 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.0$ Hz); 14.5 (q, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.9$ Hz); 19.6 (q, CH_3CH , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 124.9$ Hz); 38.9 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 125.6$ Hz); 38.9 (t, CH_2CHO , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 125.6$ Hz); 61.1 (t, $\text{O-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 147.6$ Hz); 61.6 (d, **CH**, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 137.6$ Hz); 66.4 (t, OCH_2CH_3 , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 142.6$ Hz); 171.3 (s, C=O).

✓ **(2-Methyl cyclohexyloxy) acétate d'éthyle**



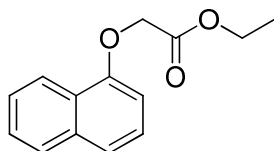
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$; $M = 200$ g/mol
 rdt (B-Cu^{II}) = 88 %
 rdt (B-Fe^{III}) = 96 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ (ppm)) : 1.01 (d, 3H, CH_3CH , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz); 1.29 (t, 3H, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz); 1.60-2.04 (m, CH_2); 2.82 – 2.89 (m, 2H); 4.09 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$); 4.23 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ (ppm)) : 14.1 (q, CH_3CH , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.0$ Hz); 14.3 (q, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 127.0$ Hz); 24.0 (t, CH_2 , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.0$ Hz); 24.6 (t, CH_2 , $^1\text{J}_{\text{C-H}} = 124.5$ Hz); 25.5 (t, CH_2 , $^1\text{J}_{\text{C-H}} =$

122.5 Hz); 34.9 (t, CH₂, ¹J_{C-H} = 125.9 Hz); 60.8 (t, O-CH₂-CO₂Et, ¹J_{C-H} = 147.7 Hz); 68.2 (t, OCH₂CH₃, ¹J_{C-H} = 146.6 Hz); 85.1 (d, CH, ¹J_{C-H} = 131.0 Hz); 171.1 (s, C=O); 68.2 (d, CH, ¹J_{C-H} = 141.9 Hz).

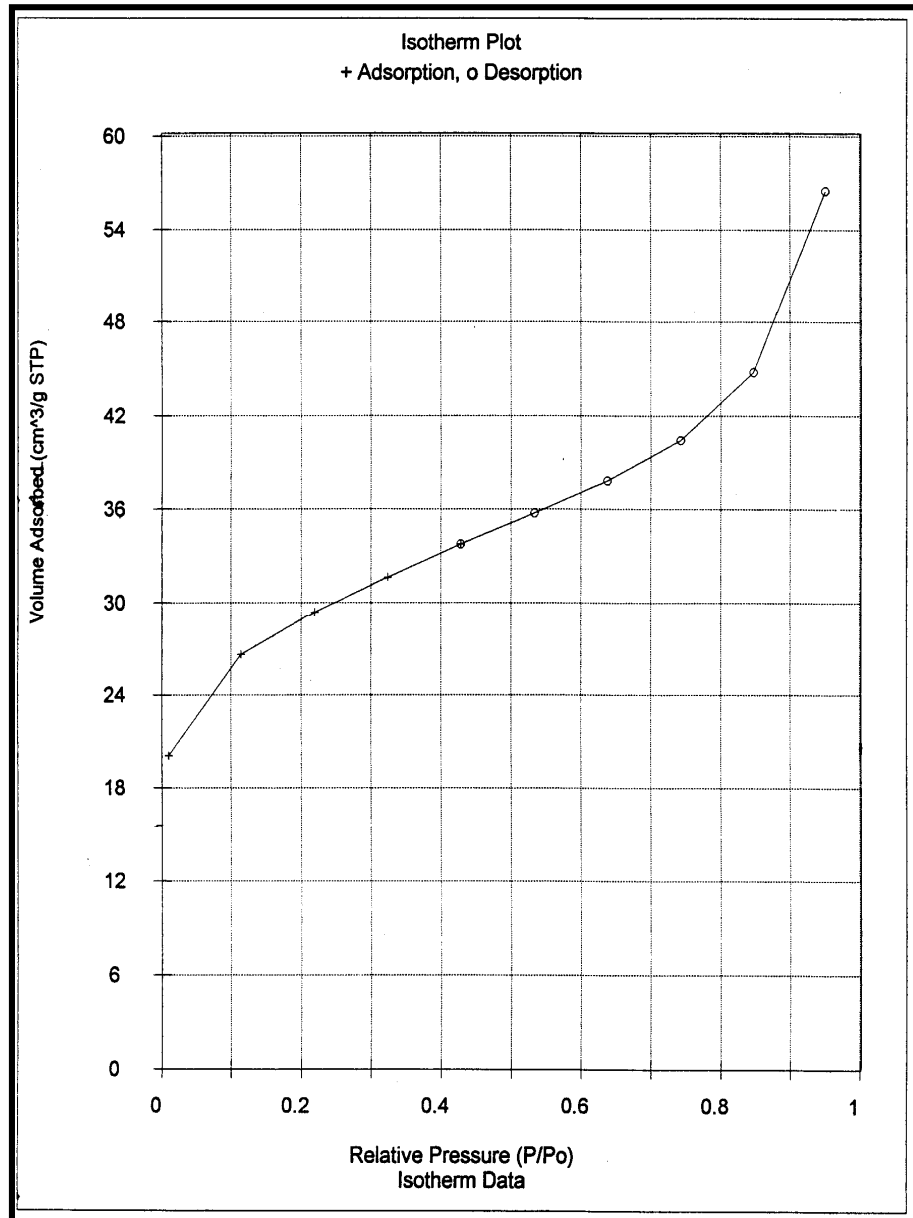
✓ (Naphthalen-1-yloxy) acétate d'éthyle



C₁₃H₁₂O₃; M = 216 g/mol
 rdt (B-Cu^{II}) = 77 %
 rdt (B-Fe^{III}) = 80 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ (ppm)): 1.20 (t, 3H, O-CH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.2 Hz); 3.60 (s, 2H, O-CH₂-CO₂Et); 4,12 (q, 2H, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.0 Hz); 6.75-7.46 (H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ (ppm)/TMS) : 14,4 (q, CO₂CH₂CH₃, ¹J_{C-H} = 129.9 Hz) ; 38.6 (t, O-CH₂-CO₂Et, ¹J_{C-H} = 130.5 Hz); 62.6 (t, OCH₂CH₃, ¹J_{C-H} = 148.4 Hz) ; 120.3-135.3 (arom) ; 169.1 (s, C=O).

Annexe I:**Figure 1 : Spectre BET de l'argile Sodée**

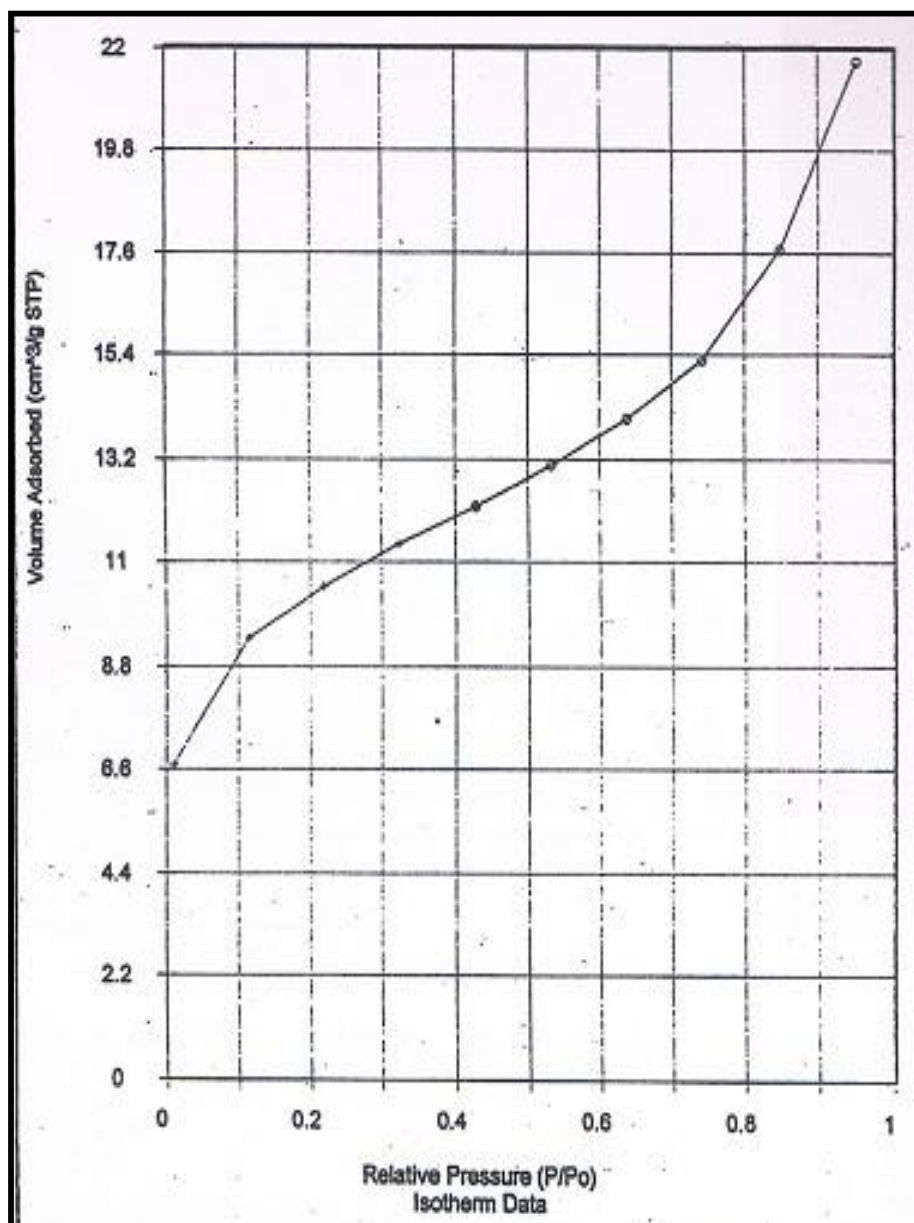
Annexe II :

Figure 2 : Spectre BET de l'argile échangée au complexe Fe(acac)₃

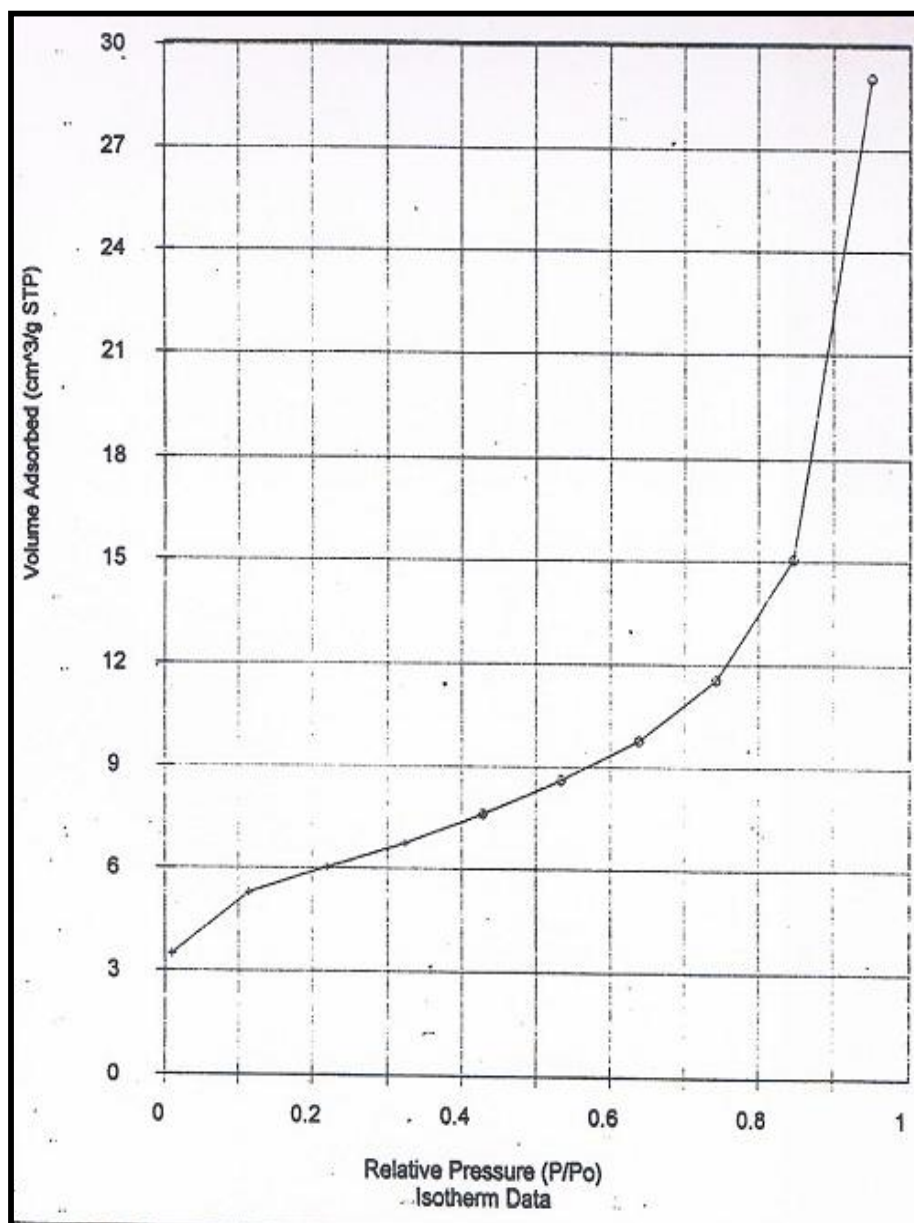
Annexe III :

Figure 3 : Spectre BET de l'argile échangée au complexe $\text{Cu}(\text{acac})_2$

Partie II

Chapitre I

*Rappels bibliographiques :
Cyclopropanation asymétrique
par décomposition
d' α -diazooesters*

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, le motif cyclopropane est présent dans de nombreuses molécules naturelles et synthétiques bien que leur tension de cycle soit importante. De plus, le motif cyclopropyle en fonction de ses substituants peut être ouvert par divers réactifs organiques.¹

Ce type de molécules peut présenter de très bonnes propriétés biologiques comme une activité antivirale, antibiotique, antimittotique, antifongique ou antitumorale, etc...(Figure 1).²

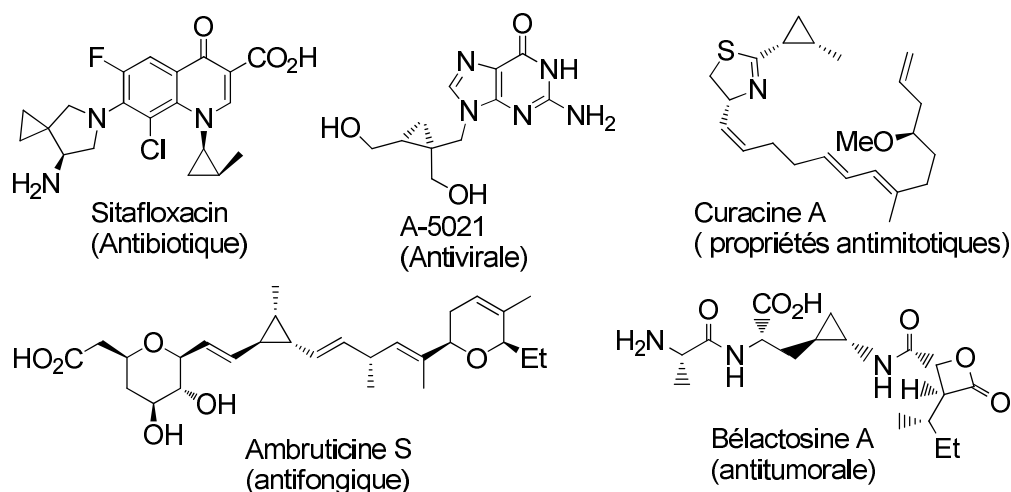


Figure 1

Dans certains cas, il est nécessaire de disposer du motif cyclopropane énantiomériquement pur, ce qui a conduit différentes équipes de recherches à développer différentes méthodes pour les préparer. Une des méthodes les plus étudiées est l'addition asymétrique de carbènes sur des oléfines par décomposition des diazoalcanes catalysée par les métaux de transition.³ Parmi les diazoalcanes, les α -diazooesters sont certainement les plus étudiés⁴ et nous présenterons ici uniquement les réactions de cyclopropanation asymétriques utilisant ces composés (Schéma 1). Dans ce cas, les catalyseurs chiraux les plus employés sont des complexes de cuivre, de rhodium, de ruthénium ou de cobalt. Des catalyseurs à base d'autres métaux de transition (par exemple, le fer et l'or...)⁵ ont été rapportés.

¹ S. Patai, H. Rapoport, The chemistry of the cyclopropyl group, Eds. John Wiley & Sons: New York, **1987**.

² a) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493-4537. b) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538-4583.

³ a) H. M. L. Davies, E. Antoulinakis, *Org. React.*, **2001**, *57*, 1-326. b) T. Rovis, D. A. Evans, *Prog. Inorg. Chem.* **2001**, *50*, 1-150. c) H. Nishiyama, *Enantiomer.*, **1999**, *4*, 569-574. d) V. K. Singh, A. DattaGupta, G. Sekar, *Synthesis*. **1997**, 137-149.

⁴ M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, John Wiley and Sons: New York, NY, **1998**.

⁵ a) J. R. Wolf, C. G. Hamaker, J. -P. Djukic, T. Kodadek, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9194-9199. b) Y. Chen, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5931-5934. c) D. A. Smith, D. N. Reynolds, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2511-2513 d) C. -M. Che, J. -S. Huang, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *231*, 151-164.

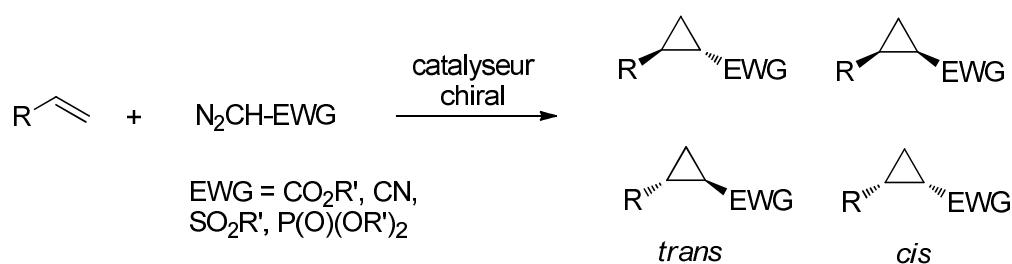


Schéma 1 : Schéma général d'une réaction de cyclopropanation asymétrique

Le cycle catalytique de la réaction de cyclopropanation par un carbénoïde est décrit sur le Schéma 2, impliquant une interaction du catalyseur avec le précurseur diazo pour donner un complexe métallocarbène comme intermédiaire principal avec libération concomitante de diazote et suivie d'une addition du carbène sur un substrat approprié, telle qu'une oléfine.⁶ L'énantiocontrôle dans l'étape de transfert du carbène peut être réalisé par l'utilisation de ligands chiraux qui entourent le centre métallique du catalyseur. Il faut noter que la cyclopropanation du styrène avec le diazoacétate éthyle (DAE) sert souvent de réaction-test pour l'évaluation de tout nouveau catalyseur.

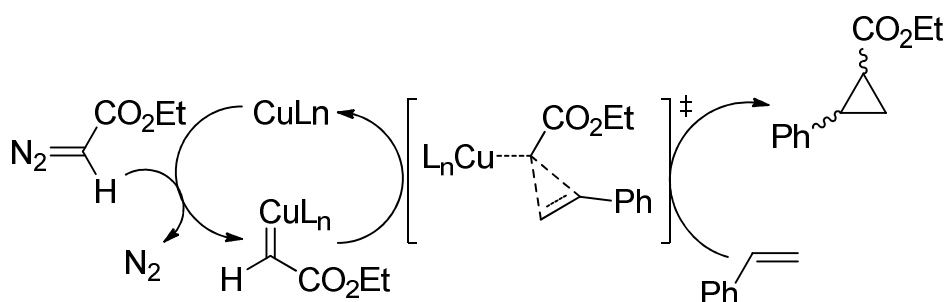


Schéma 2 : Mécanisme de la réaction de cyclopropanation du styrène Cu-catalysée.

De nombreux catalyseurs chiraux à base de cuivre⁷, rhodium, ruthénium⁸ et cobalt ont été développés et utilisés pour les deux versions à savoir la version intra- et intermoléculaires des réactions de cyclopropanation d'oléfines utilisant les diazocomposés. La nature du réactif du diazotation de départ ainsi que le type de réaction à effectuer (inter- ou intramoléculaire) joue un rôle clé dans le choix du catalyseur le plus efficace pour une réaction donnée.

Dans le cadre de cette thèse, nous présenterons uniquement la version intermoléculaire de la réaction de cyclopropanation asymétrique.

⁶ A. Pfaltz, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, Yamamoto, Eds., Springer-Verlag: Berlin, 1999, Vol. II, p 513.

⁷ Kirmse, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1088–1093.

⁸ C. A. Merlic, A. L. Zechman, *Synthesis*, **2003**, 8, 1137–1156.

I- Catalyseurs à base de cuivre

Le premier exemple de cyclopropanation asymétrique catalysée par un complexe de cuivre a été décrit en 1966 par Nozaki et coll.⁹ Bien que les auteurs aient observé une très faible énantiosélectivité, ce travail a constitué le point de départ dans l'optimisation et le design de nouveaux ligands chiraux du cuivre. Vingt ans après, l'équipe de Pfaltz a décrit le premier exemple d'énantiocontrôle très élevé pour la cyclopropanation asymétrique en utilisant un complexe Cu/semicorrine.¹⁰

Nous ne présenterons pas tous les complexes de cuivre chiraux qui ont été rapportés dans la littérature mais donnerons les exemples les plus significatifs en termes de diastéréosélectivité et d'énantiosélectivité par famille de ligands.

I-1. Ligands de type bisoxazolines

La cyclopropanation énantiosélective des alcènes catalysée par le cuivre est maintenant bien établie, et les ligands chiraux de type bisoxazolines bidentes à symétrie C_2 ¹¹ sont les ligands les plus largement utilisés.¹² Le premier exemple de cyclopropanation asymétrique catalysé par un complexe Cu-Box a été publié par l'équipe d'Evans qui a obtenu d'excellentes énantiosélectivités.¹³ De nombreuses études ont montré que la structure du ligand a une forte influence sur la stéréosélectivité de la cyclopropanation. Le Schéma 3 résume plusieurs résultats obtenus pour la cyclopropanation du styrène avec le diazoacétate éthyle (DAE) en présence de divers ligands bisoxazolines.^{14,15,16,17,18}

⁹ H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239-5244.

¹⁰ H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 1005-1006.

¹¹ G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561-3651.

¹² H. A. Mc Manus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151-4202.

¹³ D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. H. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726-728.

¹⁴ J. G. Knight, P. E. Belcher, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 16, 1415-1418.

¹⁵ D. L. Davies, S. K. Kandola, R. K. Patel, *Tetrahedron: Asym.*, **2004**, 15, 77-80.

¹⁶ T. Portada, M. Roje, Z. Hamersak, M. Zinic, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5957-5959.

¹⁷ J. Bayardon, O. Holczknecht, G. Pozzi, D. Sinou, *Tetrahedron: Asym.*, **2006**, 17, 1568-1572.

¹⁸ M. Itagaki, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 523-525.

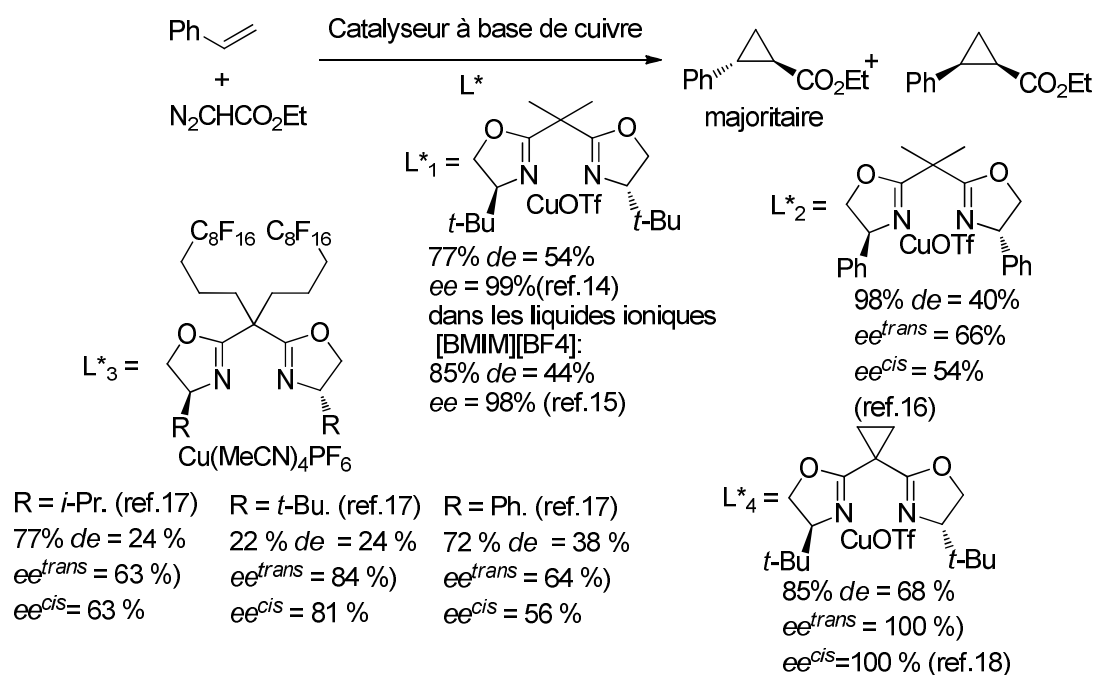


Schéma 3

En présence de la Box de cuivre L₁* avec ou sans liquide ionique la réaction a conduit à de bons rendements et des énantiosélectivités $\geq 98\%$. Le fait de remplacer le *tert*-butyle par un phényle ((Box-Cu), L₂*) a augmenté le rendement de la réaction jusqu'à 98% mais la sélectivité obtenus était modérée. D'un autre coté, la présence du motif cyclopropane (L₄*) à la place des deux méthyles (L₁*) a conduit à d'excellentes énantiosélectivités ($ee = 100\%$) pour les cycloadduits *cis* et *trans*. Enfin, l'utilisation du ligand L₃* a donné des rendements variant de faible à bons et des sélectivités jusqu'à 84%.

En 2005, You et coll. ont décrit la synthèse de nouveaux ligands bisoxazolines dérivés de l'acide camphorique, appliquée à la cyclopropanation d'oléfines en présence du diazoacétate d'éthyle et catalysée par un complexe de Cu.¹⁹ Des énantiosélectivités allant jusqu'au 81 % ont été obtenues dans le cas du 1,1-diphényléthène tandis qu'avec le styrène des énantiosélectivités inférieures à 30% ont été enregistrées.

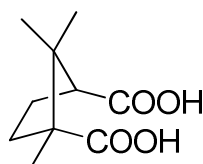


Figure 2 :L'acide camphorique

¹⁹ Q. Tan, J. Wen, D. Li, H. Li, T. You, *J. Mol. Catal. A.* **2005**, 242, 113–118.

Dans la même période, des ligands bisoxazolines contenant le cycle thiophène,²⁰ les ligands complexés par le cuivre (I) ont été évalués pour la cyclopropanation du styrène et ses dérivés avec le DAE. De bonnes énantiosélectivités ont été obtenues allant jusqu'à 91%, le changement d'alcène n'a pas d'influence significative sur les énantiosélectivités (Schéma 4).

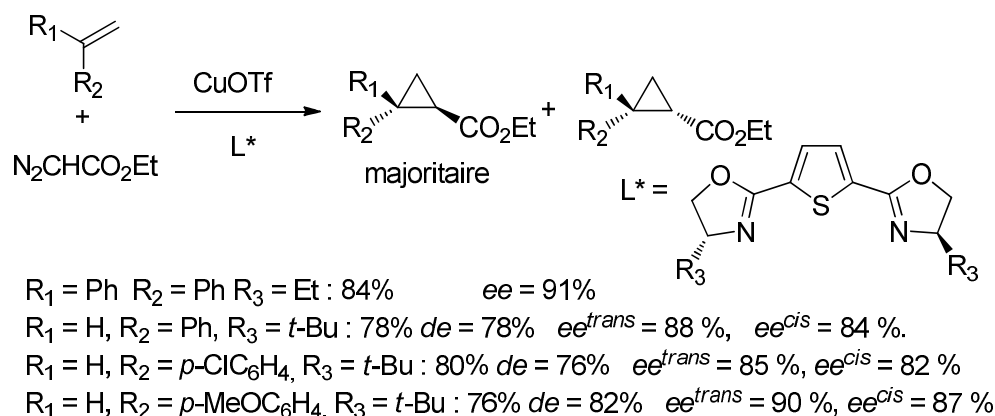


Schéma 4 : Cyclopropanation asymétrique catalysée par des bisoxazolines thiophéniques à base de cuivre

En 2006, Burke et coll.²¹ ont décrit la synthèse d'une nouvelle famille de ligands bisoxazolines chirales contenant une unité arylidène, et l'ont évaluée pour la cyclopropanation du styrène et du méthylstyrène avec le diazoacétate d'éthyle (Schéma 7). Le ligand Arylid-Box a conduit aux meilleures énantiosélectivités *trans* et *cis* dans le cas où le groupement R = *t*-Bu. La même année, Itagaki et coll.¹⁸ ont réussi à atteindre 100% d'énantiosélectivité pour les isomère *cis* et *trans* en remplaçant l'unité arylidène par un cyclopropyle (Schéma 5).

²⁰ B. Wang, D. Kong, R. A. Zingaro, A. Clearfield, Z. L. Xu, *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 2665–2673.

²¹ a) D. E. Carreiro, S. Chercheja, N. M. M. Moura, C. S. C. Gertrudes, A. J. Burke, *Inorg. Chem. Commun.* **2006**, 9, 823–826. b) D. E. Carreiro, S. Chercheja, A. J. Burke, J. P. Prates Ramalho, A. I. Rodrigues, *J. Mol. Catal. A*, **2005**, 236, 38–45. c) A. J. Burke, D. Carreiro, S. Chercheja, N. M. M. Mour, J. P. Prates Ramalho, A.I. Rodrigues, C. I. M. dos Santos, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 4863–4874.

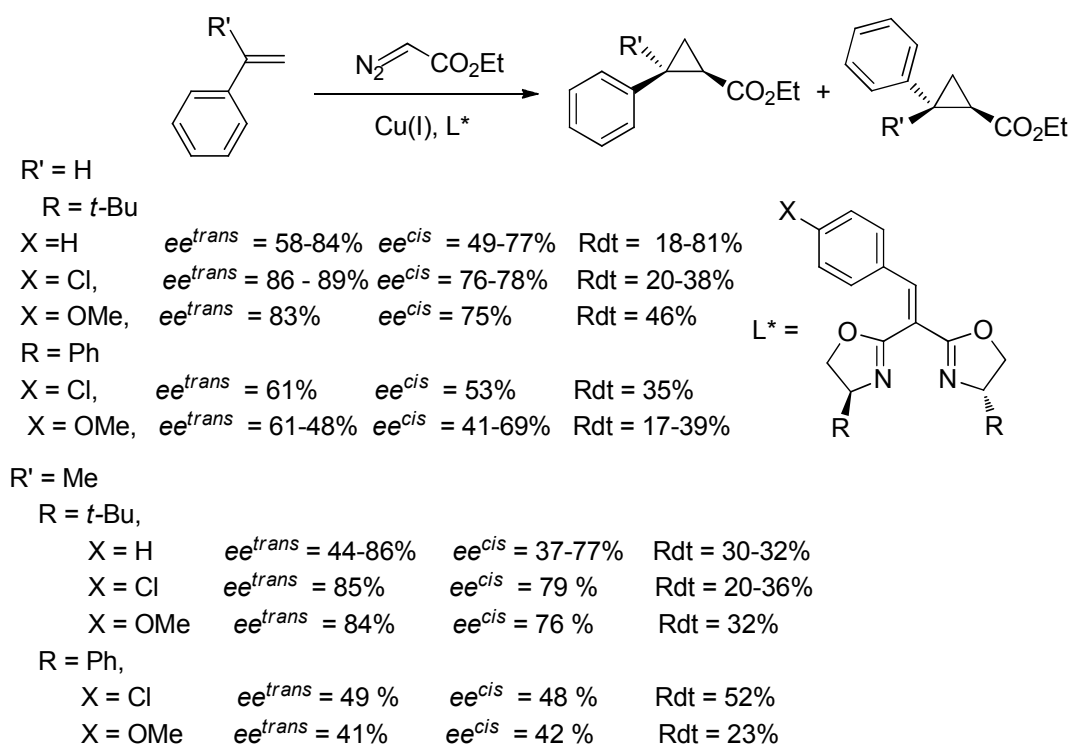


Schéma 5

L'équipe de Boysen a développé la synthèse d'une bisoxazoline glucidique (*gluco* Box) et son application pour la cyclopropanation catalysée par le cuivre de diverses oléfines avec le DAE (Schéma 6).²² La réaction a donné de bons rendements dépassant les 60%, ainsi que de bonnes énantiosélectivités (autour de 80%). La cyclopropanation du styrène a conduit à des énantiosélectivités égales entre le cyclopropane *cis* et *trans* (Tableau 1, entrée 1), par contre le dérivé du styrène a induit une légère augmentation de l'énantiosélectivité en faveur du cyclopropane *cis* et une diminution de la diastéréosélectivité (Tableau 1, entrée 2).

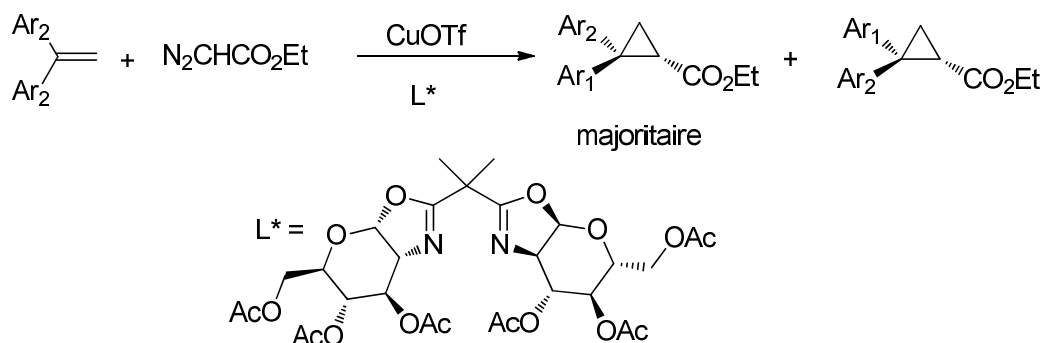


Schéma 6 : Cyclopropanation asymétrique des alcènes avec le *gluco*–Bisoxazoline

²² M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177–179.

Entrée	Ar ₁	Ar ₂	Rdt %	de %	ee ^{trans} %	ee ^{cis} %	ee %
1	Ph	H	60	40	82	82	
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	72	30	77	80	
3	Ph	Ph	85	-	-	-	75

Tableau 1

Très récemment, Kellehan et coll.²³ ont préparé de nouveaux ligands bisoxazolines comportant un pont méthylène entre les deux oxazolines qui, complexés au cuivre, catalysent la cyclopropanation du styrène avec le diazoacétate d'éthyle et conduisent à de faibles diastéréosélectivités et à des énantiosélectivités allant jusqu'à 70% (Schéma 7). L'examen des résultats obtenus avec les divers ligands indique une plus haute énantiosélectivité dans le cas du MePrAraBox ($ee^{trans} = 70\%$, $ee^{cis} = 69\%$), une diminution notable de celle-ci apparaît en présence du ligand MePrXyliBox ($ee^{trans} = 24\%$, $ee^{cis} = 24\%$). Aucune énantiosélectivité n'a été détectée avec le PhXyliBox, contrairement à son isomère (*R*)-PhAraBox qui a conduit à une $ee^{trans} = 16\%$ et $ee^{cis} = 32\%$. Enfin, le ligand PhPrAraBox (B) donne une énantiosélectivité plus faible que son isomère PhPrAraBox (A). Les résultats trouvés confirment l'influence de la chiralité sur l'énantiosélectivité.

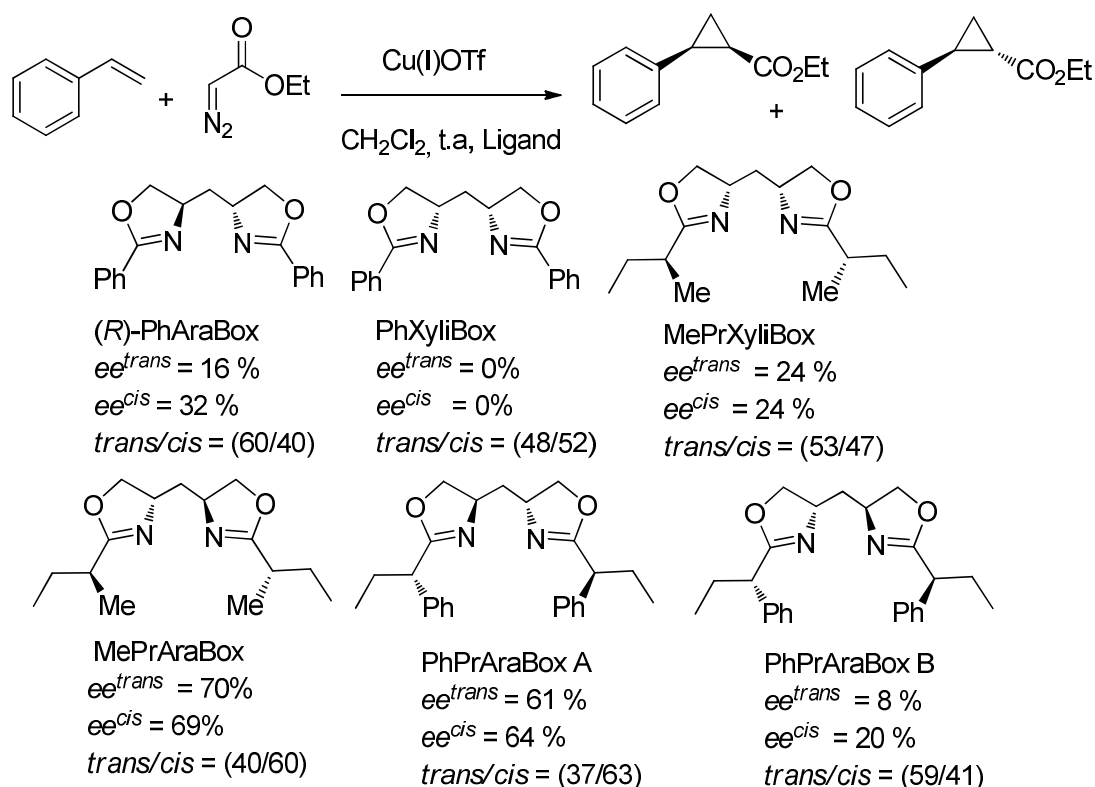


Schéma 7

²³ D. Kellehan, F. Kirby, D. Frain, A. M. Rodríguez-García, J. I. García, P. O'Leary. *Tetrahedron: Asym.* **2013**, *24*, 750–757.

Mayoral et coll. ont immobilisé des bisoxazolines dans les liquides ioniques supportés par une laponite, ces derniers offrant la possibilité d'associer les avantages de la catalyse à la fois homogène et hétérogène (Figure 3). Il faut noter que les catalyseurs peuvent être facilement récupérés en vue de leur réutilisation²⁴. Les ligands ont été testés pour la réaction de cyclopropanation du styrène, donnant lieu à des énantiosélectivités allant jusqu'à 94%.²⁵

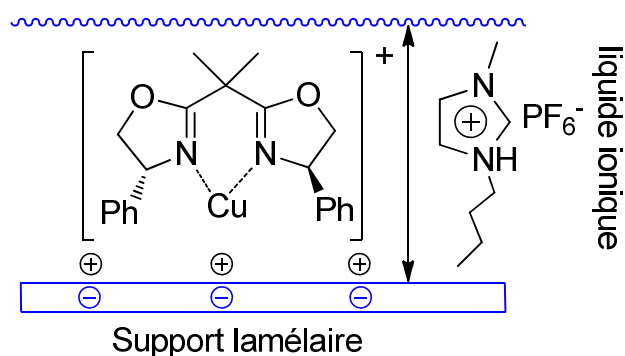


Figure 3

La cyclopropanation asymétrique du 2,5-diméthyl-2,4-hexadiène avec le diazoacétate de *tert*-butyle catalysée par le triflate de cuivre (I) en présence d'une bisoxazoline contenant un groupement naphthyle en position 4 a conduit à 96% d'énantiosélectivité pour le cyclopropane *trans* correspondant (Schéma 8).²⁶

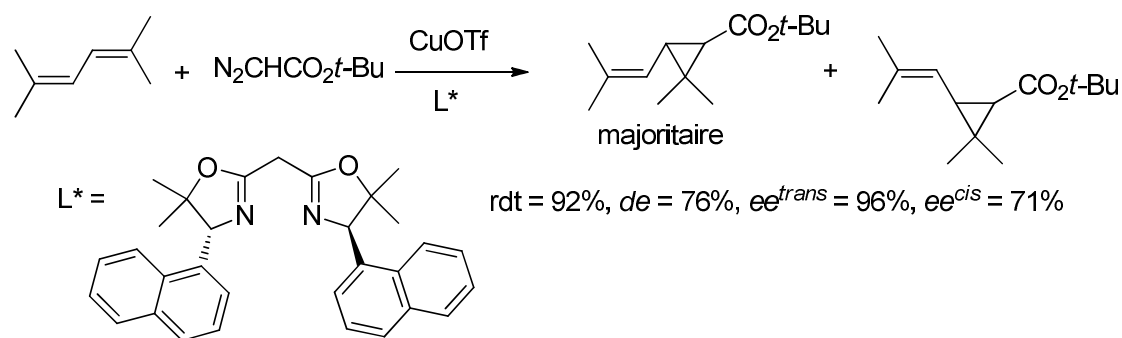


Schéma 8 : Cyclopropanation asymétrique de 2,5-diméthyl-2,4-hexadiène

En 2006, Khanbabaee et coll²⁷ ont préparé des ligands bis(oxazolyle) avec un squelette biphenyle, et le complexe de cuivre correspondant a été appliqué à la cyclopropanation du

²⁴ P. Wasserscheid, *Ionic Liquids in Synthesis*, P. Wasserscheid, T. Welton, Eds., Wiley-VCH: Weinheim, 2000, p 213.

²⁵ a) J. M. Fraile, J. I. Garcia, C. I. Herrerias, J. A. Mayoral, S. Gmough, M. Vaultier, *Green Chem.*, 2004, 6, 93–98.

b) M. R. Castillo, L. Fousse, J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 287–291.

²⁶ a) M. Itagaki, K. Masumoto, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3292–3295. b) M. Itagaki, K. Masumoto, K. Suenobu, Y. Yamamoto, *Org. Process Res. Dev.* 2006, 10, 245–250.

²⁷ a) K. Khanbabaee, S. Bascenken, U. Flörke, *Tetrahedron: Asym.*, 2006, 17, 2804-2812. b) K. Khanbabaee, S. Bascenken, U. Flörke, *Eur J. Org. Chem.* 2007, 831-837.

styrène avec le DAE, la réaction a induit des énantiosélectivités en faveur du cyclopropane *cis*, des *ee* allant jusqu'à 83% ont été obtenus (Schéma 9).

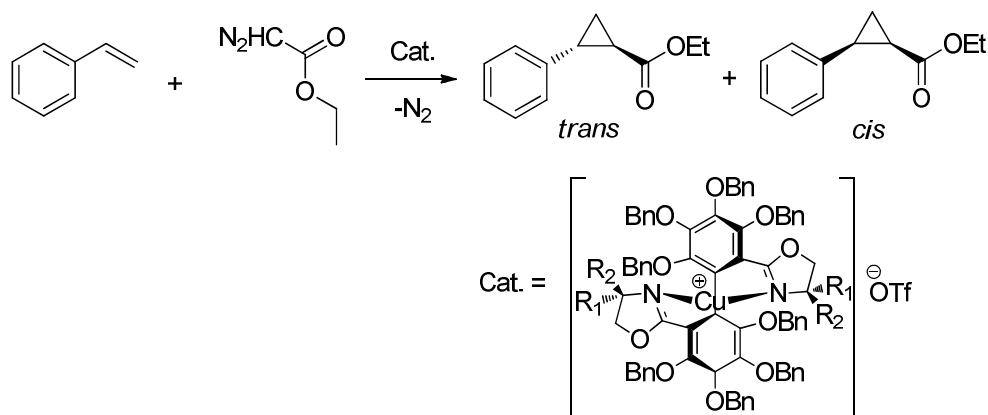


Schéma 9

La littérature rapporte l'utilisation des bis oxazolines chirales comme catalyseur efficace de diverses réactions asymétriques conduisant à des énantiosélectivités élevées.²⁸ A titre d'exemple, les ligands de types Bis (oxazolyl)binaphthyles complexés au cuivre (I) catalysent la cyclopropanation du styrène avec divers diazoacétates.²⁹ Les rendements obtenus varient entre 50 % et 68%. La réaction a conduit à des énantiosélectivités pour le cycloadduit *trans* allant jusqu'à 95% et pour celui du *cis* jusqu'à 97% (Schéma 10).

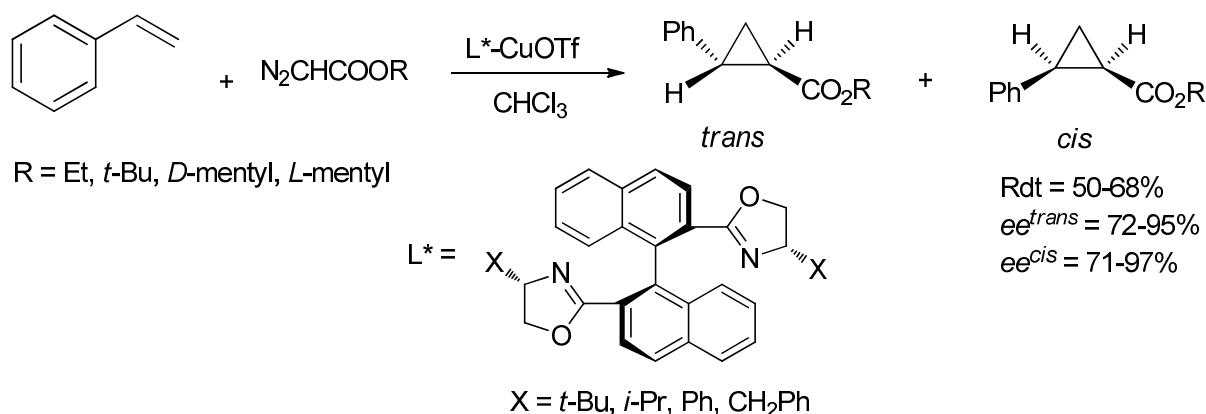


Schéma 10

Glos et Reiser³⁰ ont évalué le complexe de l'aza-bisoxazoline de cuivre (I) **1** et la bisoxazoline de cuivre (I) dans la réaction de cyclopropanation du styrène. D'excellentes énantiosélectivités ont été obtenues dans le cas du ligand bisoxazoline **2** pour le *trans* (99 %) et pour le *cis* (97 %), et en ce qui concerne le complexe **1** des *ee* compris entre 87 et 90% pour le *trans* et entre 80 et

²⁸ a) M. Reuman, A. I. Meyers, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 837-860. b) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chert. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 497-526 c) Pfaltz, *Acc. Chert Res.* **26**, **1993**, 339- 345.

²⁹ Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asym.* **7**, **1996**, 1603-1606.

³⁰ M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2045-2048.

84% pour le *cis* ont été détectés (Schéma 11). Pfaltz et coll.³¹ ont décrit la cyclopropanation de différentes oléfines avec divers composés diazo, le DAE, le diazoacétate de *tert*-butyle et le diazoacétate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphényle. Le DAE a conduit à des énantiosélectivités modérées en présence de ligands de type boraBox (Schéma 11) contrairement au diazoacétate de BHT qui a montré une performance considérable avec des énantiosélectivités variant entre 95-99.5% en plus d'une excellente sélectivité jusqu'à 1:99 en faveur du cycloadduit *trans*.

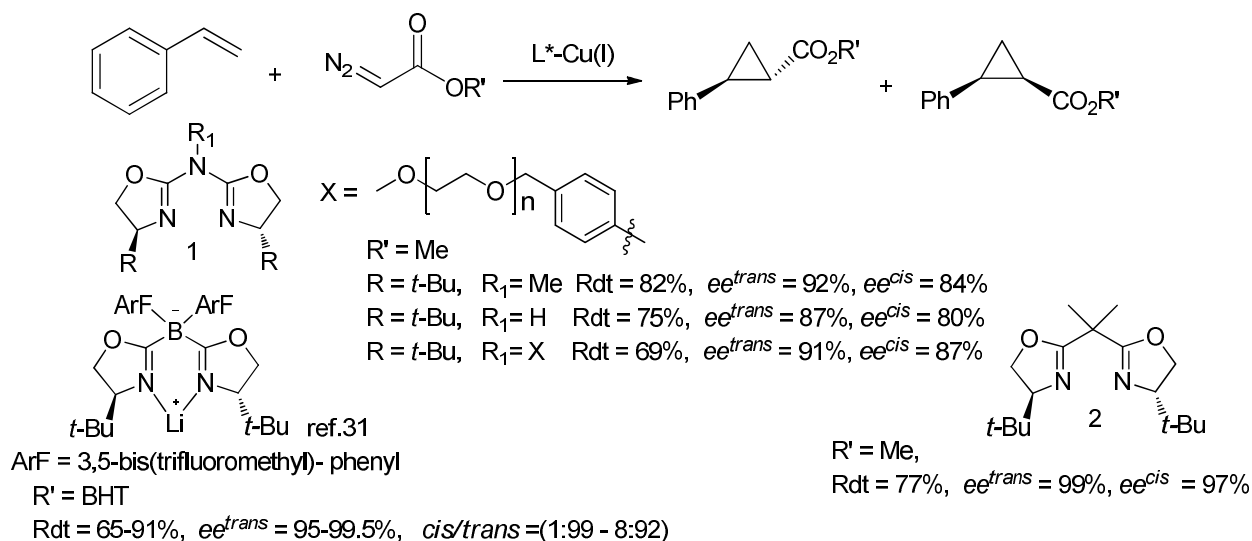


Schéma 11

Récemment, le même groupe a mis au point de nouveaux ligands oxazolines monodentées chirales avec de bons rendements (62-90%). L'activité catalytique de ces derniers a été évaluée pour la réaction de cyclopropanation du styrène et de l' α -méthylstyrène. Les énantiosélectivités sont moyennes à bonnes ($ee = 70\%$ (*trans*)).³²

I-2. Ligands de type trioxazolines

Il a été signalé que la cyclopropanation de divers alcènes avec le phényldiazoacétate d'éthyle en présence d'une trioxazoline conduit à des rendements variant entre 86% et 99% et des énantiosélectivités allant jusqu'à 95% pour le cycloadduit *trans*.³³ Le meilleur rendement (99 %) a été enregistré dans le cas des cyclopropanes A, B et C (entrées 3, 4 et 5, Tableau 2). De plus le 4-méthoxystyrène a donné l'énantiosélectivité la plus élevée (entrée 6, Tableau 2).

³¹ C. Mazet, V. Köhler, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4888-4891.

³² E. P. Carreiro, J. P. Prates Ramalho, A. J. Burke, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 4640-4648.

³³ Z. -H. Xu, S. -N. Zhu, X. -L. Sun, Y. Tang, L. -X. Dai, *Chem. Commun.*, **2007**, 1960-1962.

) (Schéma 12).

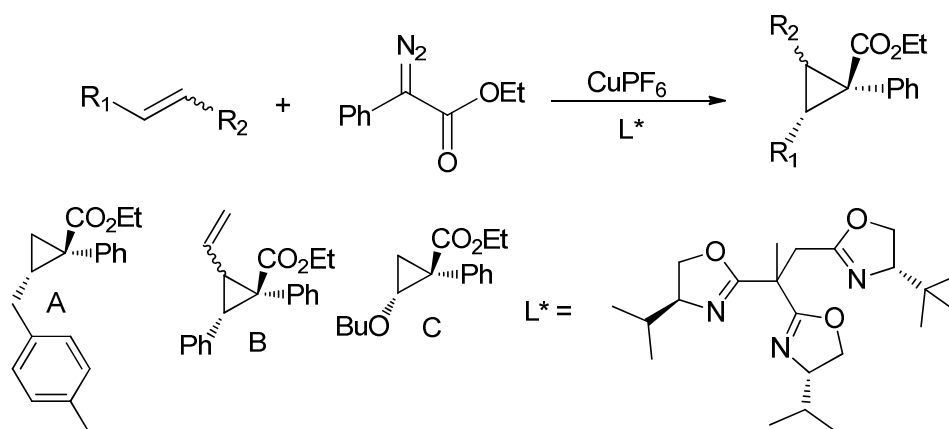


Schéma 12 : La cyclopropanation des alcènes avec le phényldiazoacétate catalysée par des Trisoxazolines

Entrée	R ₁	R ₂	Rdt %	ee %
1	Ph	H	92	92
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	97	91
3	<i>p</i> -Tol	H	99	93
4	Ph	CH=CH ₂	99	89
5	BuO	H	99	82
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	94	95
7	(CH ₂) ₂ O	(CH ₂) ₂ O	92	92
8	(CH ₂) ₃ O	(CH ₂) ₃ O	86	90

Tableau 2

I-3. Ligands de type amine

En 2007, Sacchetti et coll. ont développé la synthèse d'une diamine symétrique (la bispidine) appliquée sous forme d'un complexe à base de cuivre à la même réaction. Une énantiosélectivité qui atteint 98% a été obtenue (Schéma 13).³⁴

³⁴ G. Lesma, C. Cattenati, T. Pilati, A. Sacchetti, A. Silvani, *Tetrahedron: Asym.* **2007**, 18, 659–663.

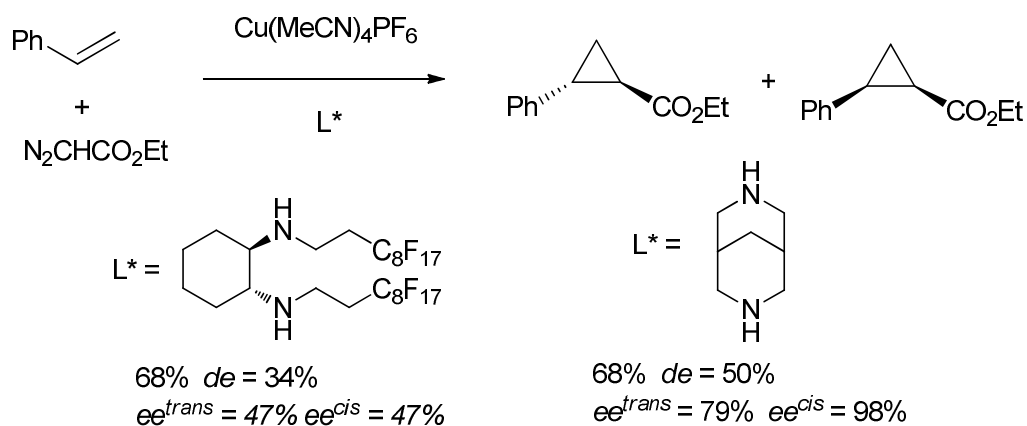


Schéma 13 : Cyclopropanation asymétrique avec une diamine.

La cyclopropanation catalysée par le cuivre du 1,1-diphényléthylène avec le diazoacétate de menthyle a été effectuée en présence d'un ligand chiral dérivé du 1,2-diphényléthylènediamine, pour conduire au cyclopropane correspondant avec un bon rendement (68%) et une bonne diastéréosélectivité (78%) (Schéma 14).³⁵

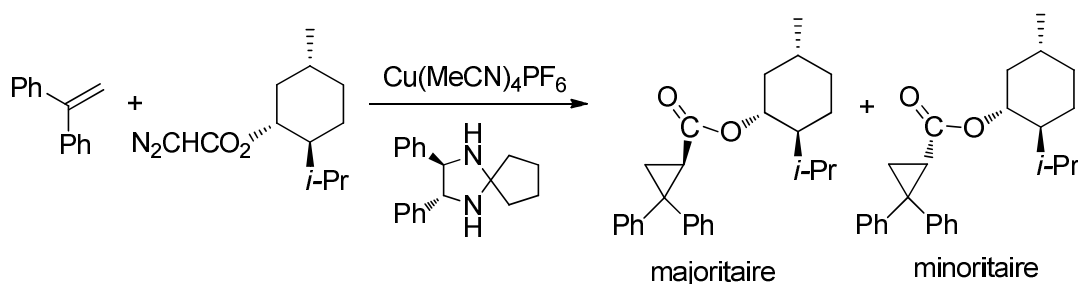


Schéma 14 : Cyclopropanation asymétrique en présence d'une diamine

I-4. Ligands de type diimine

Des ligands chiraux de type diimine ont également été étudiés dans le cadre de la cyclopropanation asymétrique. En 2003, Suga et coll. ont observé d'excellentes énantiosélectivités (jusqu'à 98% *ee*) pour la réaction du diazoacétate de menthyle avec divers oléfines en présence de la binaphthyldiimine comme ligand (Schéma 15).³⁶ D'autre part, des diimines de symétrie C_2 provenant de (1*R*, 2*R*)-diiminocyclohexane ont été étudiés par Pozzi et coll. Elles offrent de meilleures énantiosélectivités (jusqu'à 67%) que leurs diamines correspondantes (Schéma 15), mais avec de faibles diastéréosélectivités ($\leq 14\%$ *de*).³⁷

³⁵ D. Tepfenhart, L. Moisan, P. I. Dalko, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1781–1783.

³⁶ H. Suga, A. Kakehi, S. Ito, T. Ibata, T. Fudo, Y. Watanabe, Y. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 189–199.

³⁷ I. Shepperson, S. Quici, G. Pozzi, M. Nicoletti, D. O'Hagan, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4545–4551.

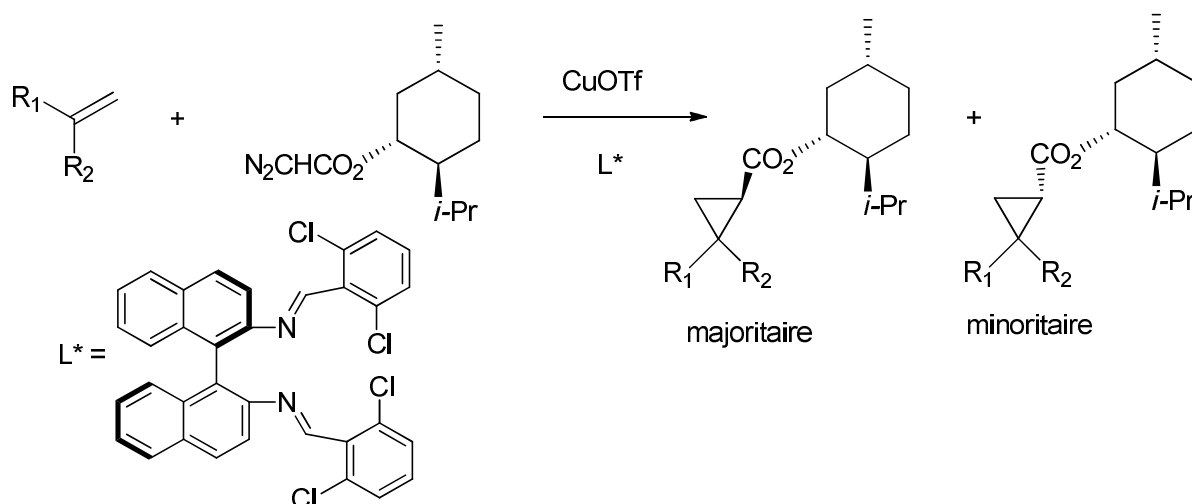


Schéma 15 : Cyclopropanation asymétrique avec ligand binaphthyl-diimine

Dans le cas du styrène et du méthylstyrène, les énantiosélectivités enregistrées sont en faveur du cyclopropane *cis* (entrées 1 et 3, tableau 3). La modification du radical R₁ joue sur la sélectivité (entrée 2, tableau 3).

Entrée	R ₁	R ₂	Rdt %	de %	<i>ee</i> ^{trans} %	<i>ee</i> ^{cis} %	<i>ee</i> %
1	Ph	H	93	80	68	81	-
2	2-Naph	H	89	80	76	62	-
3	Ph	Me	96	44	61	78	-
4	Ph	Ph	83	-	-	-	98

Tableau 3

I-5. Ligands bidentés de type hétéroaryl-pyridine

D'autres ligands chiraux azotés pour la réaction de cyclopropanation asymétrique ont été rapportés. De nouveaux ligands chiraux bidentés, possédant deux hétérocycles azotés différents (Figure 4) ont été engagés dans une cyclopropanation du styrène avec le DAE. Des énantiosélectivités de l'ordre de 38% ont été observées.³⁸

³⁸ P. -F. Teng, C. -S. Tsang, H. -L. Yeung, W. -L. Wong, W. -T. Wong, H. -L. Kwong, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5664–5672.

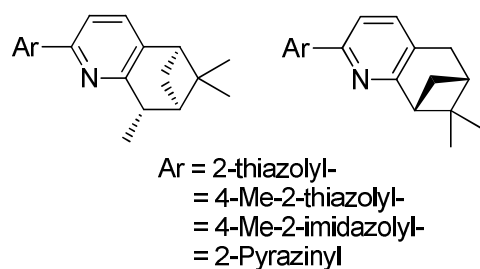


Figure 4

I-6. Ligands de type amino-pyridine

Zhou et coll. ont préparé de nouveaux ligands à chiralité axiale de type amino pyridine et les ont évalués dans la cyclopropanation asymétrique d'oléfines avec le diazoacétate d'éthyle (Schéma 16). Des énantiosélectivités allant jusqu'à 87% ont été observées³⁹.

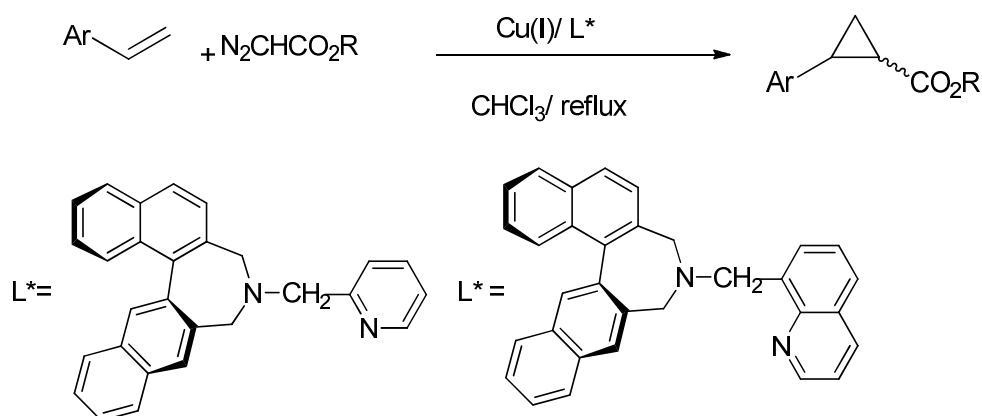


Schéma 16

I-7. Ligands de type amino alcool

Plusieurs réactions de cyclopropanations d'alcènes avec des diazoesters catalysées par le cuivre ont impliqué des aminoalcools chiraux comme ligands. À titre d'exemple, Gao et coll. ont employé des ligands issus de la (1*R*, 2*S*)-(-)-éphédrine pour la cyclopropanation du styrène avec le DAE, qui a fourni le cyclopropane attendu avec une énantiosélectivité élevée 89% pour le *trans* et 80% pour le *cis* (Schéma 17).⁴⁰

³⁹ J. Ma, L. Wang, W. Zhang, Q. Zhou, *Tetrahedron: Asym.* **2001**, *12*, 2801–2804.

⁴⁰ J. Gao, S. H. Zhong, *J. Mol. Catal. A.* **2003**, *191*, 23–27.

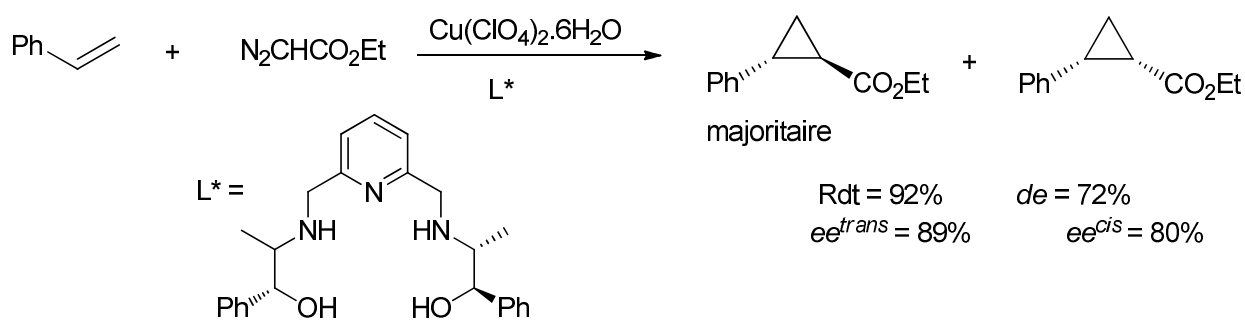


Schéma 17 : Cyclopropanation asymétrique avec un dérivé de l'éphédrine.

I-8. Ligands de type bisimidazole

Arai et coll. ont rapporté, en 2005, la cyclopropanation du styrène avec le DAE, catalysée par un complexe bisimidazole cuivre (II). Les cyclopropanes correspondants sont formés avec une énantiosélectivité pouvant atteindre 83% pour le diastéréoisomère *trans* (Schéma 18).⁴¹

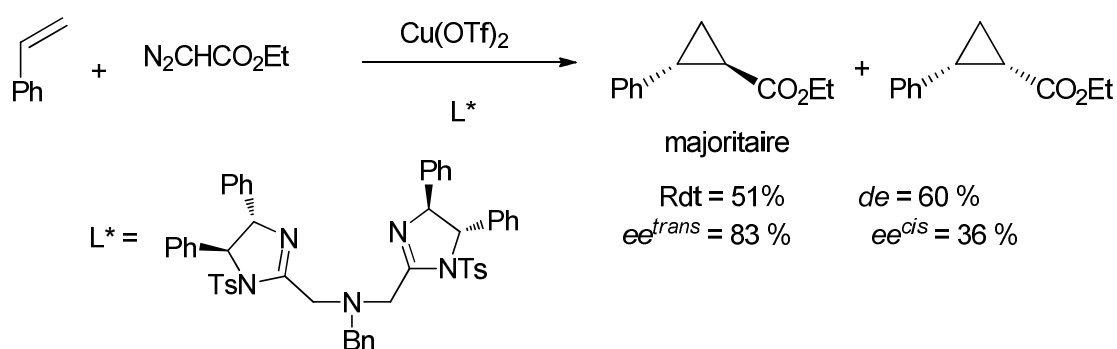


Schéma 18

I-9. Ligands de type bipyridine

Des ligands de type bipyridine de symétrie C_2 ont été préparés et évalués dans une réaction de cyclopropanation catalysée au cuivre par l'équipe de Kocovsky (Schéma 19).⁴² Bien que de bonnes diastéréosélectivités aient pu être obtenues (Tableau 4, entrée 2), les excès énantiomériques ne dépassent pas 78%.

Par contre, l'équipe de Wilson a observé de très bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités en utilisant un autre ligand de type bipyridine (Schéma 19 entrées 3-5, Tableau 4).⁴³

⁴¹ T. Arai, T. Mizukami, N. Yokoyama, D. Nakazato, A. Yanagisawa, *Synlett*, **2005**, 2670–2672.

⁴² A. V. Malkov, D. Pernaazza, M. Bell, M. Bella, A. Massa, F. Teply, P. Meghani, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4727–4742.

⁴³ a) M. P. A. Lyle, P. D. Wilson, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 855–857, b) M. P. A. Lyle, N. D. Draper, P. D. Wilson, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 877–885.

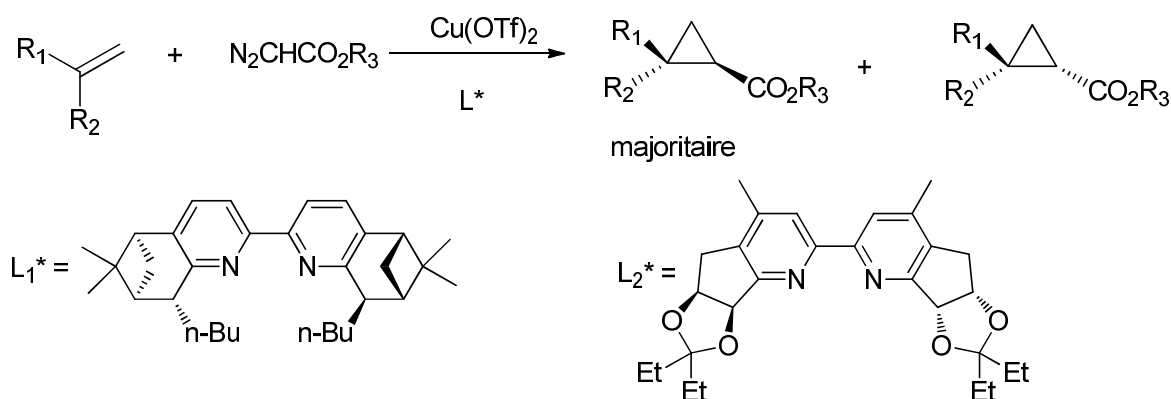


Schéma 19 : Cyclopropanation asymétrique avec des ligands bipyridyle.

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	L*	Rdt (%)	de (%)	ee ^{trans} (%)	ee ^{cis} (%)
1	H	Ph	Et	L ₁ *	99	34	74	78
2	H	Ph	BHT	L ₁ *	90	98	70	-
3	H	Ph	Et	L ₂ *	74	60	82	-
4	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Ph	<i>t</i> -Bu	L ₂ *	73	84	99	-
5	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Ph	<i>t</i> -Bu	L ₂ *	82	90	83	-

Tableau 4

D'autre part, l'activité catalytique de ces ligands de symétrie C₂ contenant deux unités binaphtyle reliées par un pont-bipyridyle 2,2 a été étudiée par Gao et coll. en 2005.⁴⁴ Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec une diastéréosélectivité ($\leq 50\%$ *de*) et une énantiosélectivité modérées ($\leq 51\%$ *ee*).

Des ligands 2,2'-bipyridines et pyridylmonooxazolines ont été également évalués dans la réaction de cyclopropanation des dérivés du styrène. Les ligands 2,2'-bipyridine ont abouti aux cyclopropanes correspondants avec un excès énantiomérique qui a atteint les 65% tandis que les ligands pyridylmonooxazolines ont donné une énantiosélectivité inférieure (jusqu'à 53%).⁴⁵

En 2003, Benaglia et coll. ont préparé des ligands de type phénanthroline et bipyridine chiraux contenant des macrocycles et ils ont testé leurs complexes de cuivre dans la cyclopropanation d'oléfines, des énantiosélectivités ne dépassant pas les 63 % ont été enregistrées.⁴⁶

⁴⁴ X. -L. Bai, C. -Q. Kang, X. -D. Liu, L. -X. Gao, *Tetrahedron: Asym.* **2005**, 16, 727–731.

⁴⁵ A. Bouet, B. Heller, C. Papamicaël, G. Dupas, S. Oudeyer, F. Marsais, V. Levacher, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1397–1404.

⁴⁶ A. Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, A. Bologna, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2947–2951.

I. 10. Ligands de type ferrocène –bisoxazoline

En 1997,⁴⁷ une étude sur la cyclopropanation du styrène avec divers composé diazo, catalysé par un bis(oxazoliny) de bi-ferrocène à base de cuivre (I) a été réalisée par Kim et coll. Lorsque le diazoacétate de *l*-menthyle est utilisé, 73% d'excès énantiomérique pour le composé *trans* et 84% d'excès énantiomérique du cyclopropane *cis* a été observé lorsque le ligand de type (a) est employé (Tableau 5) (Schéma 22). Il faut noter que l'utilisation du ligand (b) a conduit à une augmentation des rendements et des énantiosélectivités.

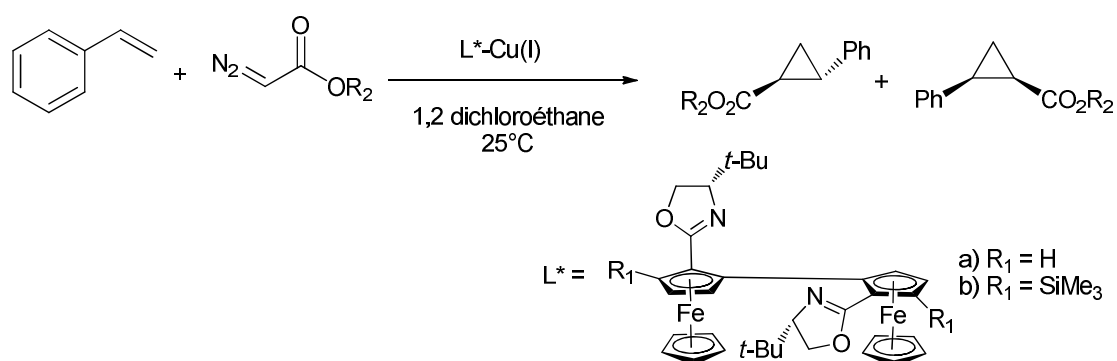


Schéma 20

Entrée	L*	R ₂	Rdt (%)	<i>ee</i> ^{trans} (%)	<i>ee</i> ^{cis} (%)
1	a	Et	49	40	73
2	a	<i>t</i> -Bu	31	37	62
3	a	<i>D</i> -Menthyl	56	59	49
4	a	<i>L</i> -Menthyl	63	73	84
5	b	Et	58	70	83
6	b	<i>t</i> -Bu	36	73	90
7	b	<i>D</i> -Menthyl	63	87	86
8	b	<i>L</i> -Menthyl	64	90	99

Tableau 5

En 2005, Patti et coll. ont montré que le dérivé chiral de ferrocényl-bisoxazoline, possédant une unité biphenyle, pouvait être utilisé comme un ligand du cuivre dans la cyclopropanation du styrène avec le DAE, un rendement de 55% et une énantiosélectivité *cis/trans* respectivement de 20% et 23% sont observés.⁴⁸

⁴⁷ S. -G. Kim, C. -W. Cho, K. H. Ahn, *Tetrahedron: Asym.* **1997**, 8, 1023-1026.

⁴⁸ A. Patti, S. Pedotti, *Chirality*, **2005**, 17, 233-236.

II- Catalyseurs au rhodium

Au même titre que les catalyseurs chiraux de cuivre, les complexes chiraux de rhodium et plus particulièrement les dimères de rhodium (II) ont largement été étudiés pour la réaction de cyclopropanation asymétrique utilisant les composés diazos.

Le fait qu'un grand nombre de complexes chiraux de rhodium se sont révélés être des catalyseurs efficaces pour cette réaction est dû aux travaux pionniers des équipes de Davies et de Doyle. La première a observé que l'acétate de rhodium pouvait catalyser la réaction de cyclopropanation de différentes oléfines avec des composés diazo vinyliques avec de très bonnes diastéréosélectivités.⁴⁹ La deuxième a décrit que l'utilisation de carboxamidates de rhodium (II) pouvait conduire à des sélectivités *trans* plus élevées que leurs homologues carboxylates.⁵⁰

C'est pourquoi, la plupart des ligands chiraux du rhodium qui ont été développés pour ce type de réaction sont des carboxylates ou carboxamidates de rhodium (II).

II-1. Carboxamidates chiraux

L'équipe de Doyle a publié le premier exemple de cyclopropanation énantiosélective catalysée par un dimère de rhodium (II) complexé à un carboxamide chiral issu d'une oxazolidinone chirale ou d'une pyrrolidinone (Schéma 21).⁵¹ Avec le diazoacétate d'éthyle, le cyclopropane correspondant a été obtenu avec des ee de 58 et 33% pour respectivement les diastéréoisomères *trans* et *cis* lorsque le complexe $Rh_2(5S-MEPY)_4$ a été utilisé. Les auteurs ont notamment montré que lorsque le groupe R du diazoester était plus encombrant, les énantiosélectivités augmentaient significativement. Le même groupe a pu obtenir jusqu'à 95% d'excès énantiomérique par l'utilisation de ligand dérivé de β -lactames ($R_3 = i\text{-Bu}$, Schéma 21) lorsque le groupe R du diazo est très encombré.⁵²

⁴⁹ a) H. M. L. Davies, T. J. Clark, L. A. Church, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5057-5060. b) H. M. L. Davies, W. R. Cantrell, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6509-6512.

⁵⁰ M. P. Doyle, V. Bagheri, T. J. Wandless, N. K. Harn, D. A. Brinker, C. T. Eagle, K. -L. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1906-1912.

⁵¹ M. P. Doyle, B. D. Bandes, A. P. Kazala, R. J. Pieters, M. B. Jarstfer, L. M. Watkins, C. T. Eagle *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6613-6616.

⁵² M. P. Doyle, Q. -L. Zhou, S. H. Simonsen, V. Lynch, *Synlett.* **1996**, 697-698.

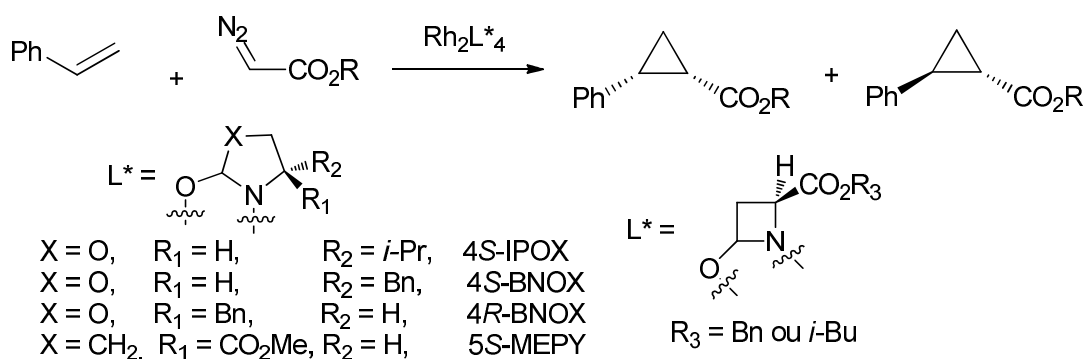


Schéma 21

En 2006, Doyle et coll. ont développé l'utilisation de divinyl diazoloactone dans des réactions de cyclopropanation avec différents alcènes en présence d'un catalyseur azétidinone Rh₂[(*S*, *R*)-MenthAZ]₄ (Schéma 22).⁵³ Les cyclopropanes correspondants ont été formés avec des rendements élevés et avec des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités notables (jusqu'à 86% *ee*). Dans le même contexte, cette équipe a préparé une série de catalyseurs chiraux à base de dimère de rhodium (II) et d'azétidinone et testé leur efficacité pour induire la chiralité dans la cyclopropanation de diverses oléfines avec des diazomalonates.⁵⁴ Ces réactions ont donné accès aux cyclopropanes correspondants avec des énantiosélectivités allant jusqu'à 50%.

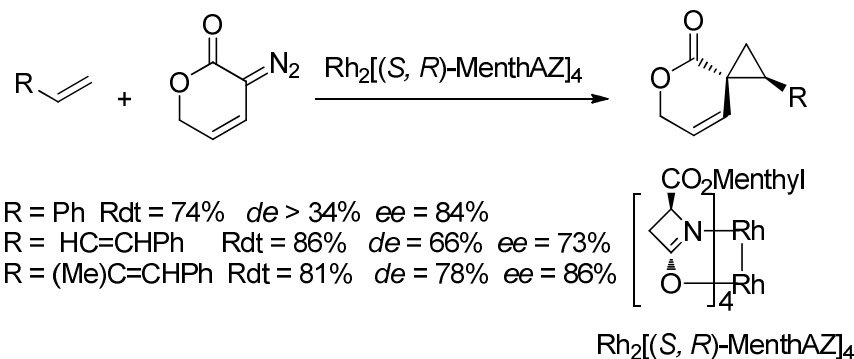


Schéma 22 : Cyclopropanation asymétrique catalysée par le Rh₂[(*S*, *R*)-MenthAZ]₄.

En 2004, Corey et coll. ont préparé un autre catalyseur de rhodium (II) dimérique complexé à trois ligands dérivés de la (1*R*, 2*R*)-1,2-diphényléthylènediamine et à un acétate pour catalyser la réaction entre le styrène et le DAE (Schéma 23). Ils ont obtenu le produit correspondant avec une faible diastéréosélectivité mais une énantiosélectivité élevée pour les deux diastéréoisomères.⁵⁵ Étonnamment, le principal diastéréoisomère était le cyclopropane *cis*.

⁵³ D. Bykowski, K. -H. Wu, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16038–16039.

⁵⁴ M. P. Doyle, W. Hu, *Arkivoc.* **2003**, vii, 15–22.

⁵⁵ Y. Lou, M. Horikawa, R. A. Kloster, N. A. Hawryluk, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916–8918.

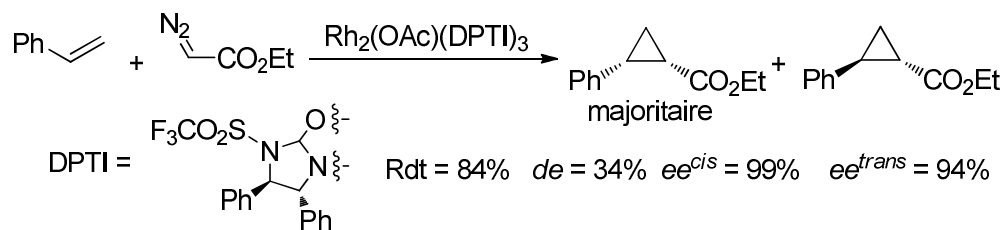


Schéma 23 : Cyclopropanation asymétrique catalysée par $\text{Rh}_2(\text{OAc})(\text{DPTI})_3$.

D'autre part, Doyle et coll. ont mis au point un ligand avec comme structure un (4*S*)-imidazolidin-2-one-carboxylate de méthyle.⁵⁶ Le complexe dirhodium (Figure 5) correspondant catalysant la cyclopropanation du styrène avec le DAE a conduit au cyclopropane correspondant avec 68% d'excès énantiomérique et un rendement de 59%, mais sans diastéréosélectivité.

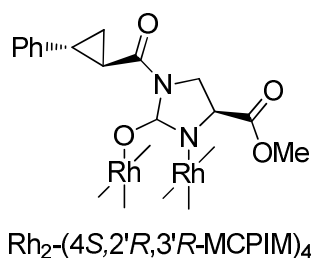


Figure 5

II-2. Carboxylates chiraux

II-2.1. Dérivés de proline

Les premiers exemples d'utilisation de carboxylates chiraux ont été décrits par Davies et coll. qui ont préparé des catalyseurs chiraux à base de proline comme ligands. Ils ont montré que le rhodium (II) dimère complexé à un *N*-(arylsulfonyl)-proline pouvait catalyser la réaction de cyclopropanation asymétrique du styrène avec un vinyldiazoester (Schéma 24 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**⁵⁷ Dans ce cas de très bonnes diastéréosélectivités (*cis* non détecté) et énantiosélectivités (90 %, avec R = Me et Ar = *p-t*-Bu-C₆H₄) ont été observées lorsque un solvant apolaire comme le pentane a été utilisé. Il a été constaté que plus le groupe R de l'ester était encombrant plus l'énantiosélectivité chutait.

⁵⁶ M. P. Doyle, J. P. Morgan, J. C. Fetting, P. Y. Zavalij, J. T. Colyer, D. J. Timmons, M. D. Carducci, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5291–5301.

⁵⁷ a) H. M. L. Davies, D. K. Hutcheson *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7243-7246. b) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897-6907.

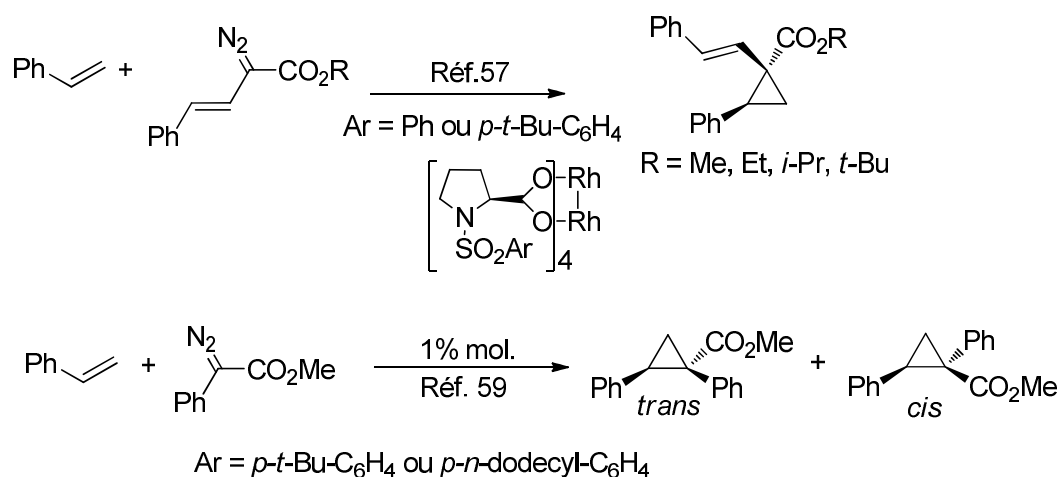


Schéma 24

Ce complexe de rhodium chiral ($\text{Ar} = p\text{-}t\text{-Bu-C}_6\text{H}_4$) a été également évalué avec des composés diazos comportant à la fois un groupe électroattracteur et un groupe électrodonneur par les équipes de Doyle^{58a} et Davies⁵⁷. Ces deux groupes ont obtenu les cyclopropanes correspondants avec de bons rendements, d'excellentes diastéréosélectivités (en faveur du *trans*) et énantiosélectivités (85 (Doyle)^{58a} et 87 % (Davies)⁵⁷ en effectuant la réaction dans le pentane.

Il a été également montré par l'équipe de Davies^{58b} que le complexe comportant une chaîne dodécyle en position *para* du phényle ($\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$) (Schéma 24) pouvait catalyser ce type de réaction avec différentes oléfines avec de bonnes énantiosélectivités (64-80%). Il a notamment l'avantage d'être très soluble dans les solvants non polaires. Ils ont également testé d'autres composés diazos comportant un groupe hétéroaryle avec ce catalyseur pour la cyclopropanation du styrène et ont obtenu de très bonnes diastéréosélectivités et des excès énantiomériques compris entre 23 et 89%.⁵⁹

Davies et coll. ont ensuite testé ce catalyseur pour la cyclopropanation de pyrroles, furanes ou benzofuranes avec des aryldiazoacétates conduisant à la formation des mono- ou bis-cyclopropanes des hétérocycles correspondants (Schéma 25).⁶⁰

Cette méthode a été appliquée à la synthèse totale d'un produit naturel, le (+)-erogorgiaene, par la cyclopropanation d'un dihydronaphtalène catalysée par le $\text{Rh}_2[(S)\text{-DOSP}]_4$.⁶¹

⁵⁸ a) M. P. Doyle, Q. -L. Zhou, C. Charnsangavej, M. A. Longoria, M. A. McKerverey, C. Fernandez García *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4129-4132. b) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, M. J. Fall, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4133-4136.

⁵⁹ H. M. L. Davies, R. J. Townsend, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6595-6598.

⁶⁰ S. J. Hedley, D. L. Ventura, Dominiak, C. L. Nygren, H. M. L. Davies, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5349-5356.

⁶¹ H. M. L. Davies, X. Dai, M. S. Long *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2485-2490.

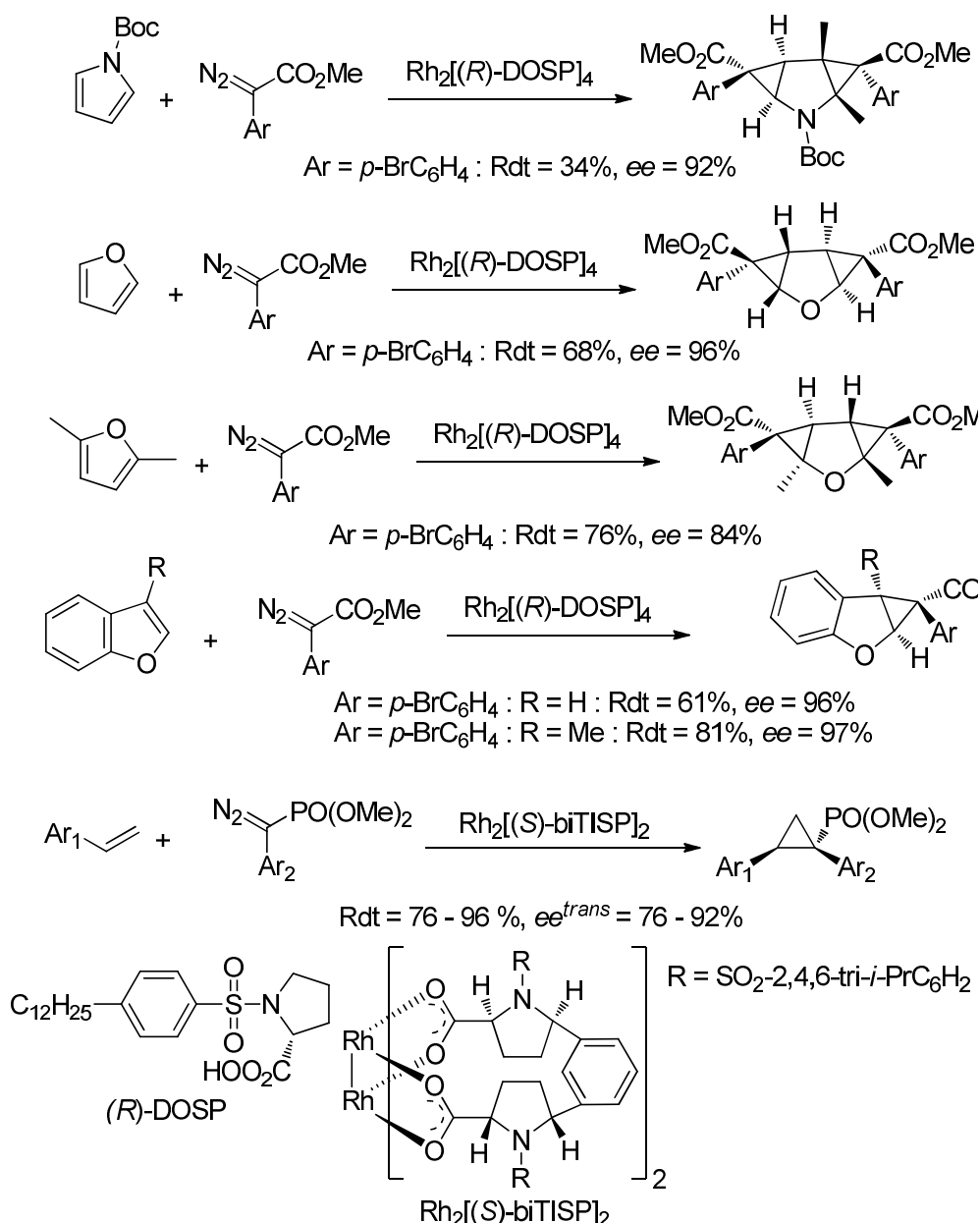


Schéma 25 : Cyclopropanations asymétriques catalysées par Rh₂[(*R*)-DOSP]₄ et Rh₂[(*S*)-biTISP]₂

En 2003, Davies et coll. ont rapporté que le complexe de dirhodium (II) complexé par deux motifs de type proline, le Rh₂[(*S*)-biTISP]₂ (Schéma 26) était capable de catalyser la cyclopropanation du styrène avec le phényldiazoacétate de méthyle.⁶² Un rendement de 92% et 85% d'excès d'énantiomérique ont été obtenus.

Le même catalyseur a été appliqué à la synthèse stéréosélective de cyclopropylphosphonates par la réaction de 1-aryl-1-diazométhylphosphonates de diméthyle avec divers alcènes (Schéma 26).⁶³ Des rendements élevés (76-96%) ainsi que d'excellentes diastéroselectivités (*de* ≥ 98%) ont été observés. De plus l'excès énantiomérique est compris entre 76 et 92% (Tableau 6). Il

⁶² H. M. L. Davies, C. Venkataramani, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1403–1406.

⁶³ H. M. L. Davies, G. H. Lee, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2117–2120.

faut noter que le carbénoïde généré à partir du 1-phenyl-1-diazométhylphosphonate de diméthyle a conduit aux meilleurs rendements (93-96%) (Tableau 6, entrées 1 et 5-8).

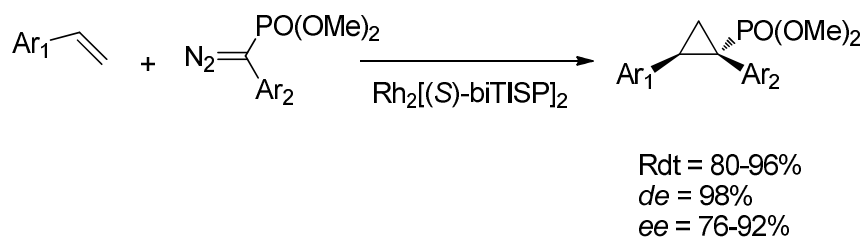


Schéma 26

Entrée	Ar ₁ (%)	Ar ₂ (%)	Rdt (%)	ee (%)
1	Ph	Ph	89	88
2	Ph	2-naph	85	76
3	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	84	92
4	Ph	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	80	89
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	93	89
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	95	85
7	2-naph	Ph	93	87
8	CH=CHPh	Ph	96	83

Tableau 6

Müller et coll. ont également montré que le complexe (Rh₂[(S)-biTISP]₂) pouvait catalyser l'addition d'un carbène comportant deux groupes électroattracteurs, un trifluorométhyle et un ester, sur diverses oléfines.⁶⁴ Des rendements et des énantiosélectivités allant respectivement jusqu'à 72% et 40% ont été obtenus pour la réaction entre ce composé diazo et le 1,1-diphényléthène, alors que la cyclopropanation des oléfines monosubstituées avec ce composé diazo conduit aux mélanges *cis* / *trans* avec un excès énantiomérique maximum de 75% avec le *p*-méthoxystyrène et un rendement de 80% (Schéma 27). Le meilleur résultat a été enregistré en présence du Rh₂[(S)-dosp]₄.

⁶⁴ P. Müller, S. Grass, S. P. Shahi, G. Bernardinelli, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4755–4763.

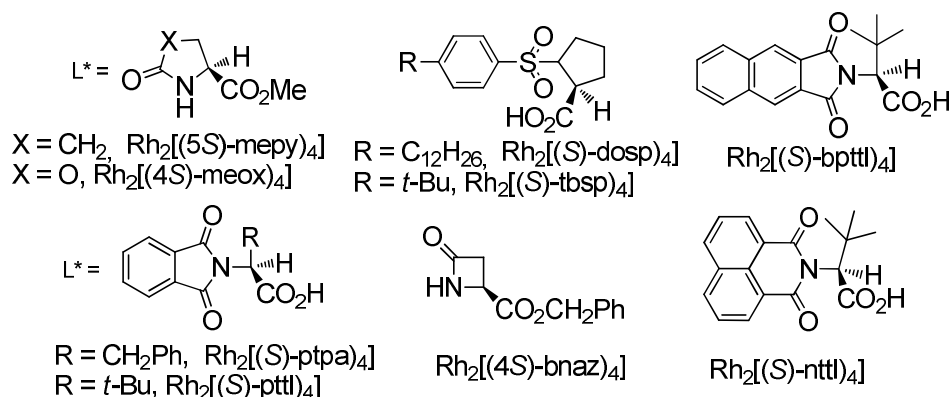
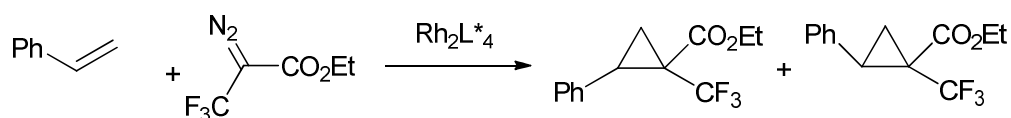


Schéma 27

En outre, un complexe fluoré chiral de dirhodium (II) complexé au (*S*)-*N*-(*n*-perfluorooctylsulfonyl) proline a été préparé par Biffis et coll. et utilisé en tant que catalyseur selon un mode biphasique homogène ou fluoré.⁶⁵ Ce catalyseur a présenté une bonne diastéréo- et énantiosélectivité pour la cyclopropanation du styrène avec le phényldiazoacétate d'éthyle, puisque 74% d'excès énantiomérique et un rendement de 81% ont été obtenus, en utilisant le perfluoro (méthylcyclohexane) comme solvant.

II-2.2. Dérivés de la *tert*-Leucine

Müller et coll. ont étudié la cyclopropanation du styrène avec le (silyloxyvinyl) diazoacétate catalysée par un complexe de rhodium complexé au carboxylate du (*S*)-*N*-1,8-naphthanoyl-*tert*-leucine (nttl) (Schéma 28).⁶⁶ D'excellentes énantiosélectivité et diastéréosélectivité avec un bon rendement ont été observés dans le cas de la cyclopropanation du 2,3-dihydrofurane (99% *ee*, 99% *de*). Le fait de remplacer, le 2,3-dihydrofurane par le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane a conduit à une baisse de l'énantiosélectivité à 82% sans impact sur la diastéréosélectivité. Dans le cas du styrène une légère diminution de l'énantiosélectivité, de la diastéréosélectivité et du rendement a été enregistré.

⁶⁵ A. Biffis, M. Braga, S. Cadamuro, C. Tubaro, M. Basato, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1841–1844.

⁶⁶ a) P. Müller, G. Bernardinelli, Y. F. Allenbach, M. Ferri, H. D. Flack, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1725–1728, b) P. Müller, Y. F. Allenbach, S. Chappellet, A. Ghanem, *Synthesis*, **2006**, 1689–1696.

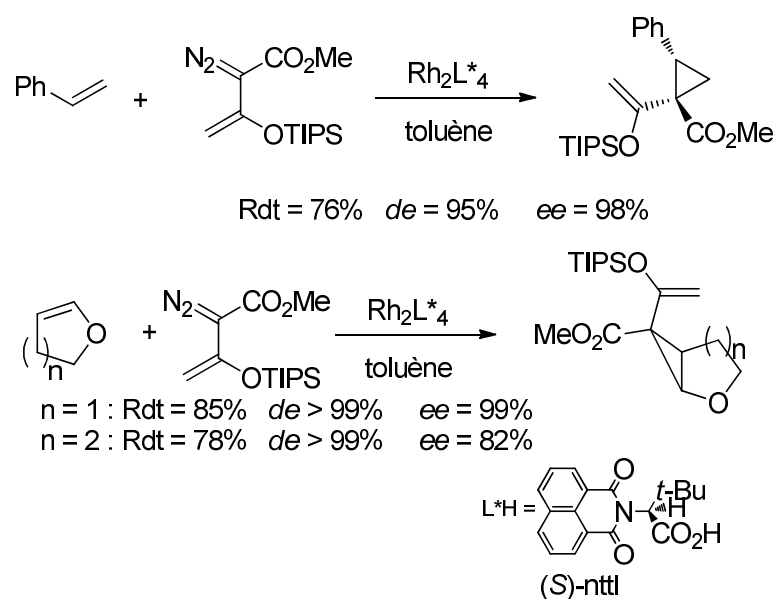


Schéma 28 : Cyclopropanation asymétrique en présence du ligand (S)-nttl

Cette méthode a également été réalisée en présence de diazoacétates d'alkyl (trialkylsilyl), pour donner les cyclopropanes correspondants avec de bons rendements, mais avec une énantiosélectivité modeste (54%).⁶⁷ Par conséquent, l'utilisation de diazoacétate d'éthyle (triéthylsilyl) abouti à un rendement de 69% et un excès énantiomérique de 54%.

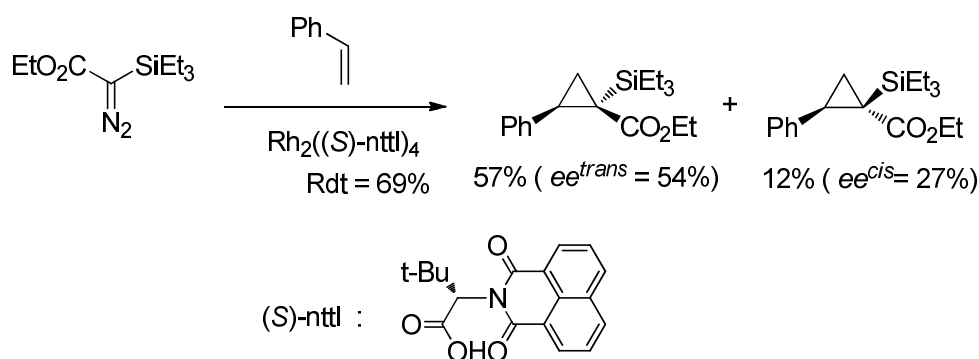


Schéma 29

Ce même complexe a permis l'addition d'un carbène de type α -amidoacétates sur le styrène avec d'excellentes diastéréosélectivité (en faveur du *cis* (>30:1)) et énantiosélectivité (96%).⁶⁸ Cette réaction a été effectuée avec d'autres oléfines et les excès énantiomériques du diastéréoisomère *cis* sont supérieurs à 84% et peuvent atteindre 97%.

⁶⁷ P. Müller, F. Lacrampe, *Helv. Chim. Acta.* **2004**, 87, 2848–2859.

⁶⁸ D. Marcoux, A. B. Charrette *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 10155-10158.

La même équipe a publié la cyclopropanation d'alcènes avec une α -nitro diazoacétophénone catalysée par un complexe analogue au complexe ci-dessus (Schéma 30).⁶⁹ Avec ce catalyseur, d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités ont été obtenues bien qu'avec ce type de composés diazos, les énantiosélectivités sont généralement plus faibles pour la réaction de cyclopropanation catalysée avec d'autres complexes de rhodium (II).⁷⁰

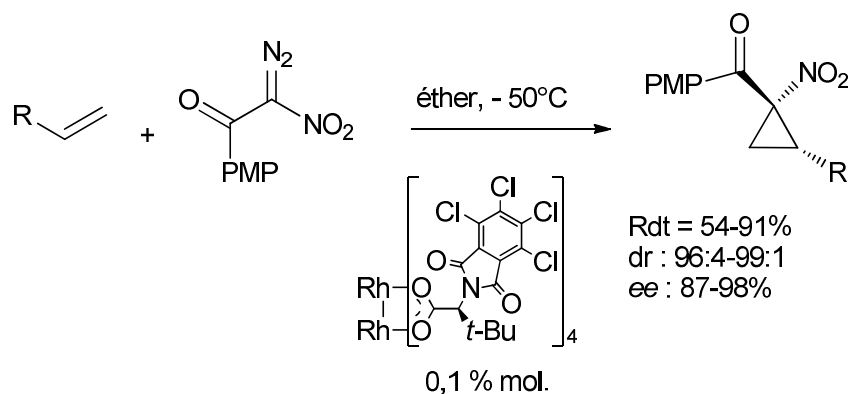


Schéma 30

II-2.3. Dérivés de l' α -adamantylglycine

L'équipe de Davies a étudié intensivement la cyclopropanation d'alcènes avec des composés diazo comportant à la fois un groupe électrodonneur (aryle, vinyle, etc...) et un groupe électroattracteur. Dans ce cadre, ils ont montré que le complexe dérivé de l'adamantylglycine de dirhodium, $\text{Rh}_2[(R)\text{-PTAD}]_4$, a permis de catalyser ce type de réaction avec des composés diazo comportant comme groupe électroattracteur un groupe phosphonate,^{71a} un groupe CF_3 ^{71b} ou un groupe nitrile^{71c} (Schéma 31). Dans ces trois cas, d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités ont été observées avec ce catalyseur améliorant dans certains cas l'énantiosélectivité obtenue avec des catalyseurs analogues.⁶³

⁶⁹ V. N. G. Lindsay, W. Lin, A. B. Charrette *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383–16385.

⁷⁰ A. B. Charette, R. Wurz, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 83–91.

⁷¹ a) R. P. Reddy, G. H. Lee, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3437–3440. b) J. R. Denton, D. Sukumaran, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2625–2628. c) J. R. Denton, K. Cheng, H. M. L. Davies, *Chem. Commun.* **2008**, 1238–1240.

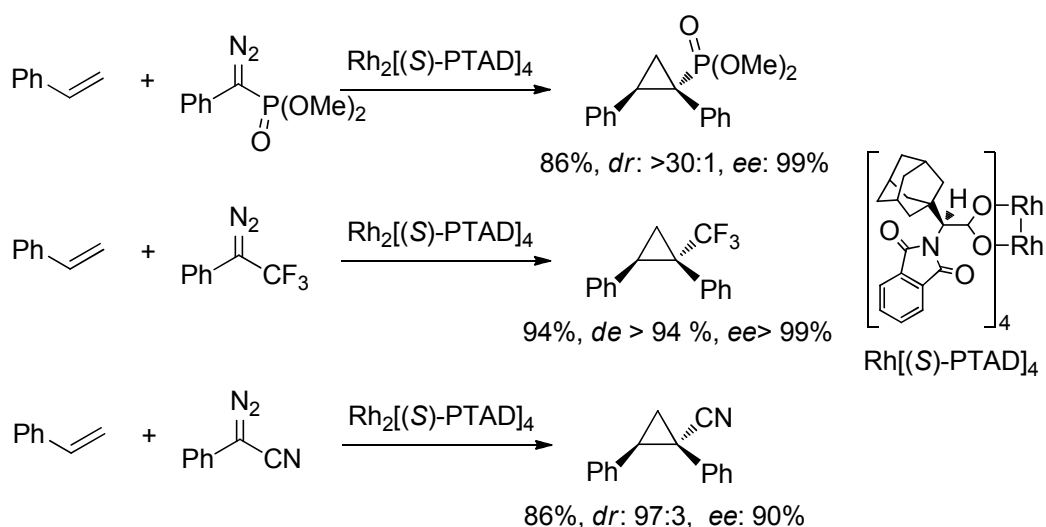


Schéma 31 : Cyclopropanation asymétrique catalysée par Rh₂[(S)-PTAD]₄

II-3. Autres ligands

En 2003, Che et coll. ont décrit l'utilisation d'un rhodium D₄-porphyrine pour catalyser la cyclopropanation de différents alcènes avec le DAE, offrant des énantiosélectivités modérées (jusqu'à 68% *ee*). Les rapports *trans* / *cis* obtenus sont cependant faibles.⁷²

Lahuerta et coll. ont démontré que les complexes de rhodium (II) dimériques comportant des phosphines métallés en *ortho* donnent d'importantes *cis*-diastéréosélectivité et énantiosélectivité lors de la cyclopropanation du styrène avec le DAE.⁷³ L'influence des substituants présents sur le phosphore sur la diastéréosélectivité de la réaction a été clairement démontrée. L'augmentation de la taille des substituants, Br < *t*-Bu < TMS, conduit à des ratios de *cis* / *trans* allant de 53:47 à 90:10. En outre, Ubeda et coll. ont montré, en 2006, que des réactions similaires peuvent être effectuées dans l'eau comme solvant.⁷⁴

Une famille de complexes de rhodium (II) complexé à une bisoxazoline a été décrite par Tilley et coll. et ensuite utilisée comme catalyseurs pour la cyclopropanation des oléfines avec le DAE, donnant d'excellents rendements (66-94%) et énantiosélectivités allant jusqu'à 84% (Schéma 32).⁷⁵

⁷² Teng, P. -F., Lai, T. -S., Kwong, H. -L., Che, C. -M. *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 837–844.

⁷³ a) F. Estevan, P. Lahuerta, J. Lloret, J. e' rez-Prieto, H. Werner, *Organometallics*, **2004**, *23*, 1369–1372, b) F. Estevan, P. Lahuerta, J. Lloret, M. Sanau, M. A. Ubeda, J. Vila, *Chem. Commun.* **2004**, 2408–2409, c) F. Estevan, P. Lahuerta, J. Lloret, D. Penno, M. Sanau, M. A. Ubeda, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4424–4432.

⁷⁴ F. Estevan, P. Lahuerta, J. Lloret, M. Sanau, M. A. Ubeda, *Organometallics*, **2006**, *25*, 4977– 4984.

⁷⁵ J. R. Krumper, M. Gerisch, J. M. Suh, R. G. Bergman, T. D. Tilley, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9705–9710.

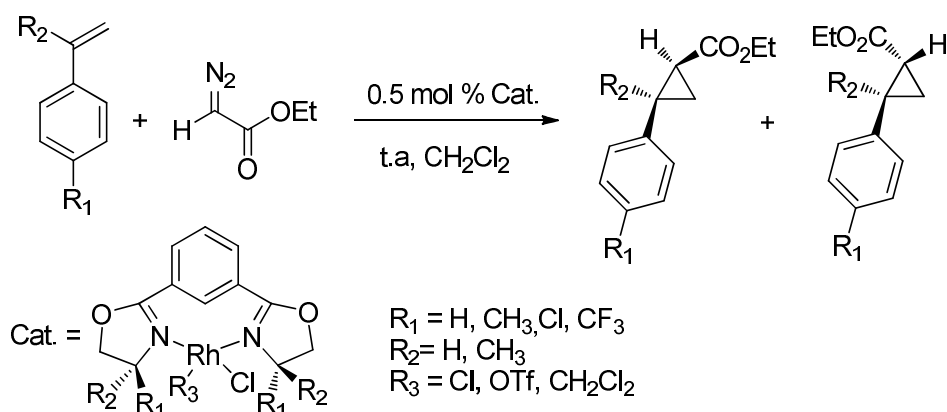


Schéma 32

En plus du cuivre et du rhodium, la littérature rapporte d'autres métaux qui peuvent être impliqués dans la catalyse des réactions de cyclopropanation, citons le ruthénium par exemple qui a fait l'objet de plusieurs travaux.

III- Catalyseurs au ruthénium

III-1. Ligands de type oxazoline ou bisoxazoline

Park et coll. ont évalué le complexe chiral 4-X-PyBox pour la réaction de cyclopropanation du styrène avec divers diazoacétates (Schéma 33). Le catalyseur avec le substituant X= Me₂N n'a pas montré d'activité catalytique avec le DAE (rdt = 2%) à 25°C, l'élévation de la température à 40°C, en présence DAE a induit une augmentation du rendement de la réaction avec une légère diminution de l'excès énantiomérique. L'utilisation du diazoacétate de menthyle a donné des rendements meilleurs (> à 78%), ainsi que des énantiosélectivités allant jusqu'à 97% pour le cycloadduit *trans*.⁷⁶ Un excellent résultat a été observé dans le cas du ligand pour lequel X = CO₂Me (rendement 95%, sélectivité *trans/cis* = 96:4)

⁷⁶ S. -B. Park, K. Murata, H. Matsumoto, H. Nishiyama, *Tetrahedron: Asym.* **1995**, 6, 2487-2494.

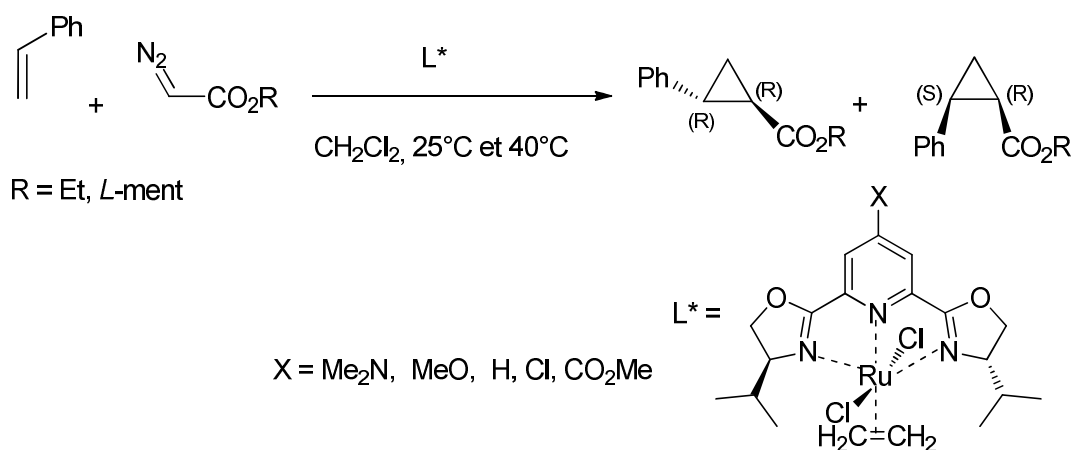


Schéma 33

En 1998, Nishiyama et coll⁷⁷ ont utilisé des ligands de type bis (oxazolinyloxy) pyridine associés au ruthénium pour la cyclopropanation asymétrique du styrylphényle (Schéma 34). Des énantiosélectivités allant jusqu'à 94% ont été obtenues pour le cyclopropane *trans* en présence du ligand « *b* ».

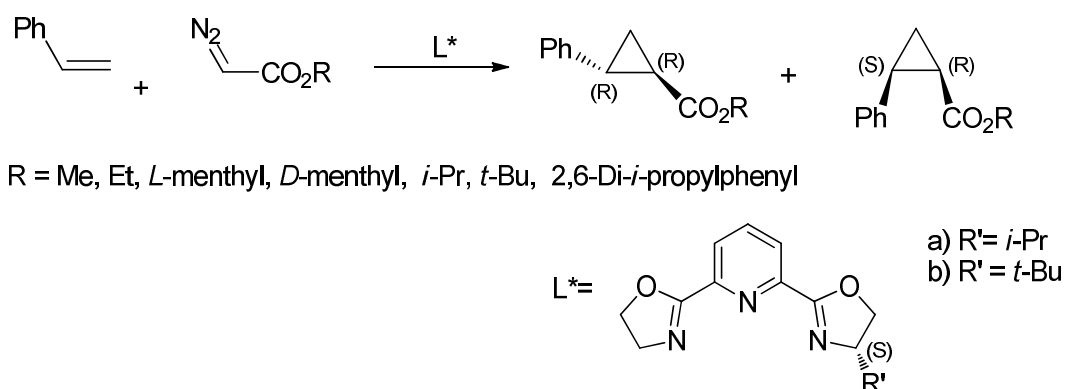


Schéma 34

Plus tard en 2003, l'équipe de Nishiyama⁷⁸ a décrit la cyclopropanation de styrylphényles avec le diazoacétate de *D*-menthyle en présence d'un ligand bisoxazoline chiral complexé au Ru (II), la 2,6-bis-(4-hydroxyméthylloxazolinyloxy) pyridine (PyBox-*hm*). La réaction a conduit à des rendements moyens, par contre, d'excellentes énantiosélectivités ont été observées allant jusqu'à 97% (Schéma 35).

⁷⁷ H. Nishiyama, N. Soeda, T. Naito, Y. Motoyama, *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 2865–2869.

⁷⁸ S. Iwasa, S. Tsushima, K. Nishiyama, Y. Tsuchiya, F. Takezawa, H. Nishiyama, *Tetrahedron: Asym.*, **2003**, *14*, 855–865.

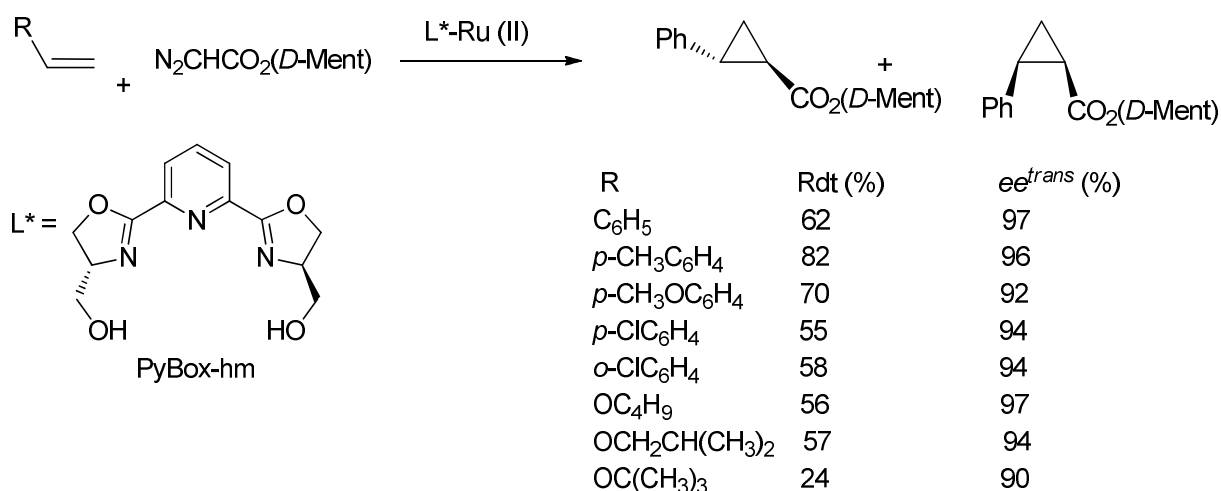


Schéma 35

La même année, Simpson et coll.⁷⁹ ont développé la réaction de cyclopropanation catalysée par une bisoxazoline à base de ruthénium (Ru-*i*-Pr-PyBox). Une excellente sélectivité (96:4) avec une bonne énantiosélectivité (84%) ont été enregistrées pour le cyclopropane *trans*.

Le complexe Ru-PyBox de Nishiyama a été utilisé comme catalyseur pour la réaction de cyclopropanation d'alcènes conduisant aux cyclopropanes correspondants avec des énantiosélectivités allant jusqu'à 96% et des diastéréosélectivités excellentes (> 98:2).⁸⁰

Marcin et coll.⁸¹ ont examiné la cyclopropanation d'alcènes de type *N*-tosyl-3-vinylindoles, impliquant la décomposition du diazoacétate d'éthyle et de *tert*-butyle catalysée le complexe Ru-PyBox de Nishiyama (Schéma 36). La réaction a conduit à des bons rendements ainsi que des bonnes énantiosélectivités (81-88%).

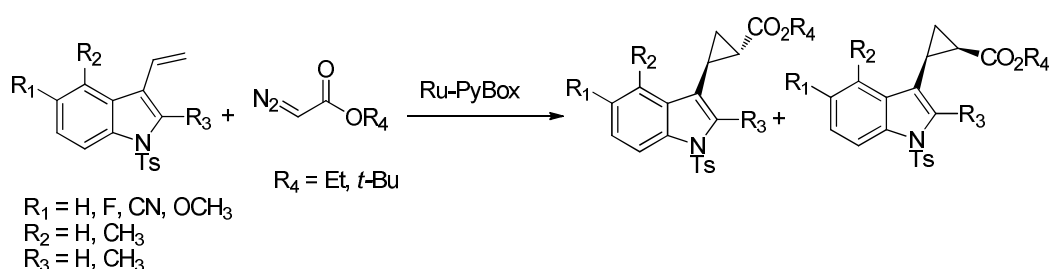


Schéma 36

⁷⁹ J. H. Simpson, J. Godfrey, R. Fox, A. Kotnis, D. Kacsur, J. Hamm, M. Totelben, V. Rosso, R. Mueller, E. Delaney, R. P. Deshpande, *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 3569–3574.

⁸⁰ A. B. Charrette, J. -E. Bouchard, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 533–542.

⁸¹ L. R. Marcin, D. J. Denhart, R. J. Mattson, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2651–2654.

En 2004, l'équipe de Zingaro⁸² a utilisé des complexes bisoxazolines à base de ruthénium contenant un motif thiophényle pour catalyser la réaction de cyclopropanation de diverses oléfines (Schéma 37). De très bonnes énantiosélectivités ont été observées dans le cas du diphenyléthène (81 à > 99%).

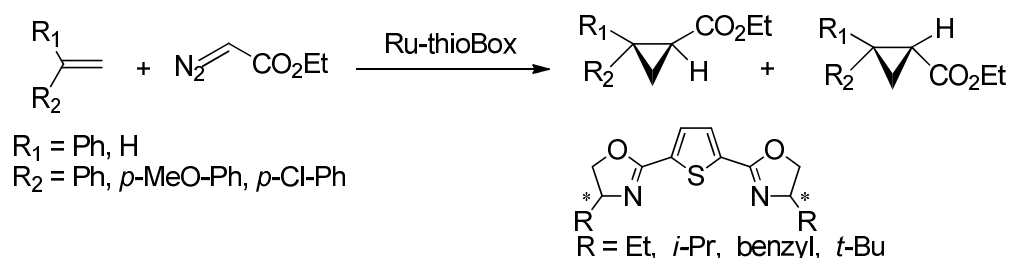


Schéma 37

Très récemment, Chanthamath et coll.⁸³ ont rapporté la synthèse de cyclopropanes optiquement actifs dérivés de cyclopropylphosphonate par l'intermédiaire d'une cyclopropanation énantiosélective utilisant un complexe de ruthénium comportant un ligand chiral de type phényloxazoline (Schéma 38). De bons rendements (72-93%) et d'excellentes énantiosélectivités (jusqu'à 99% d'ee (*trans*)) ont été observés. Il faut noter qu'une très bonne sélectivité *trans/cis* a été enregistrée (99 : 1).

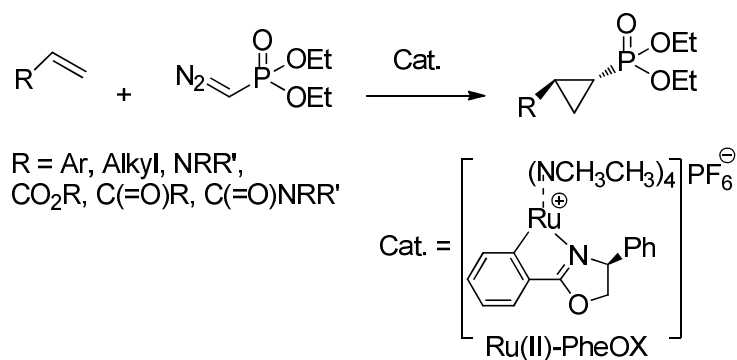


Schéma 38

En 2010, Ito et coll.⁸⁴ ont observé d'excellentes énantiosélectivités (jusqu'à 99 %) pour la réaction entre le diazoacétate de tertibutyle et diverses oléfines en présence d'un complexe PhBox à base de ruthénium (Schéma 39).

⁸² M. Z. Gao, D. Kong, A. Clearfield, R. A. Zingaro, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5649–5652.

⁸³ S. Chanthamath, S. Ozaki, K. Shibatomi, S. Iwasa. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3012–3015.

⁸⁴ J. -I. Ito, S. Ujiie, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4986 – 4990.

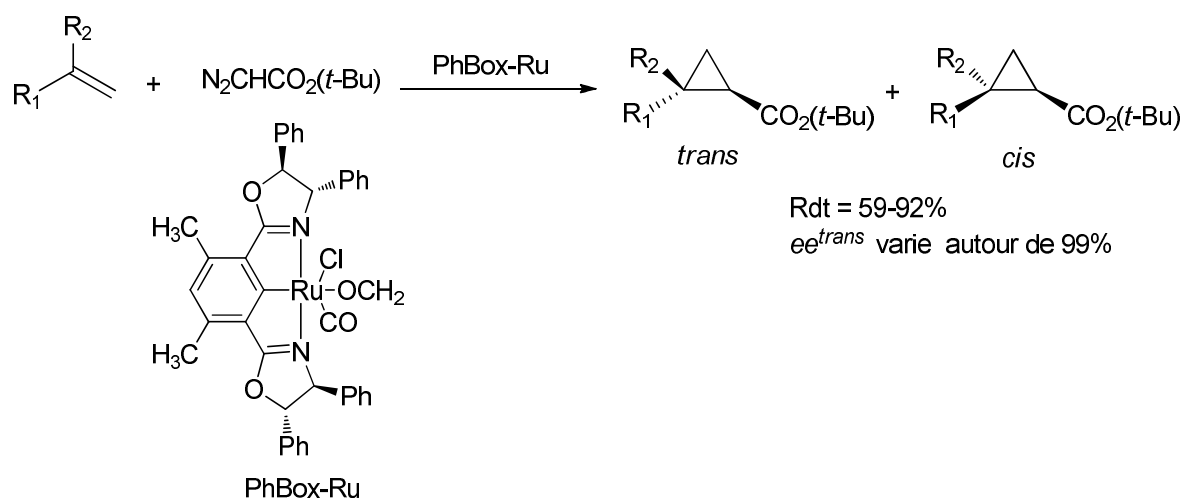


Schéma 39

III-2. Ligands de type salen

Uchida et coll.⁸⁵ ont montré que le complexe (*R, R*)-salen-ruthénium dans le THF conduit à d'excellentes énantiosélectivités en faveur du cycloadduit *cis* (autour de 97%) en catalysant la cyclopropanation asymétrique du styrène et de ces dérivés (Schéma 40). Une sélectivité (*cis* : *trans*) jusqu'à 96:4 a été enregistrée.

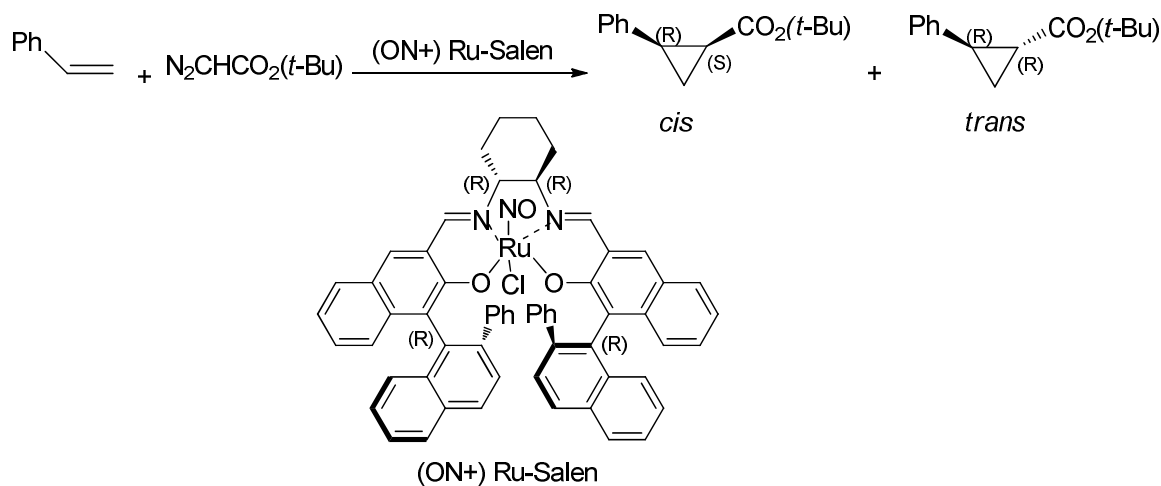


Schéma 40

Miller et coll.⁸⁶ ont rapporté la cyclopropanation asymétrique du styrène avec le DAE en présence de deux catalyseurs (Schéma 41). La réaction a conduit à des énantiosélectivités supérieures à 99%.

⁸⁵ T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3501-3509.

⁸⁶ J. A. Miller, W. Jin, S. Nguyen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2953-2956.

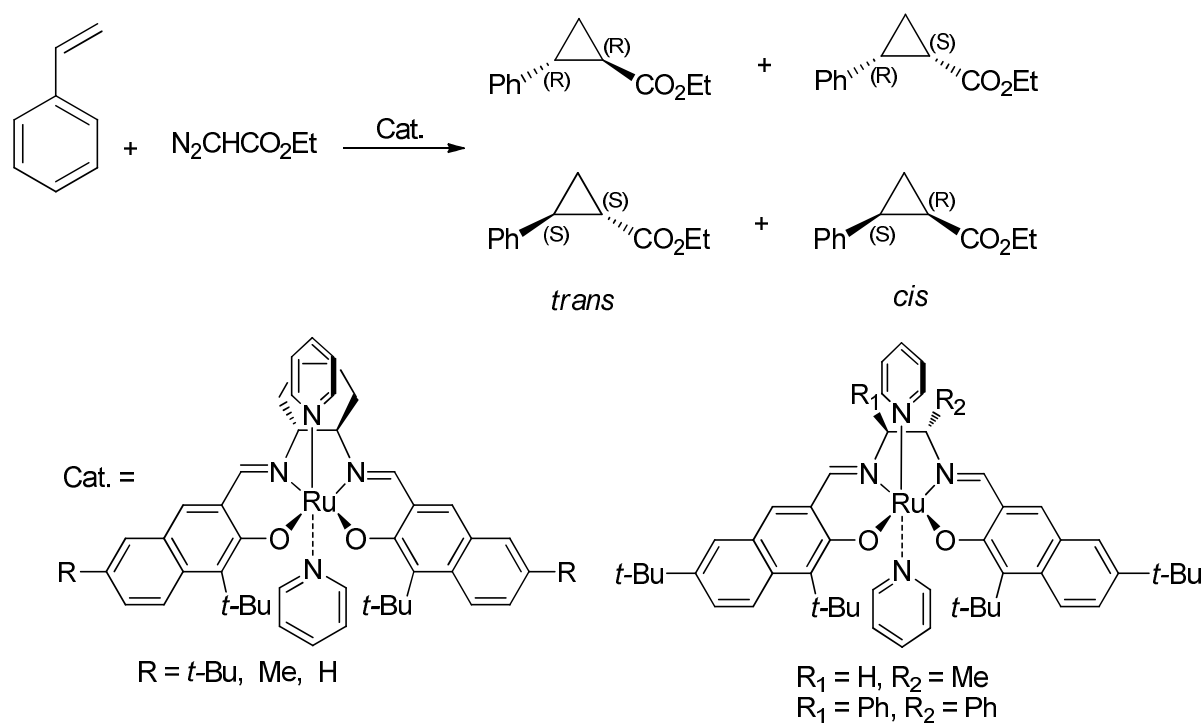


Schéma 41

La cyclopropanation d'oléfine catalysée par des catalyseurs Salen- Ru (II) (Figure 6) a conduit aux cyclopropanes correspondants avec d'excellentes énantiosélectivités (99 % *ee* (*trans*)).⁸⁷

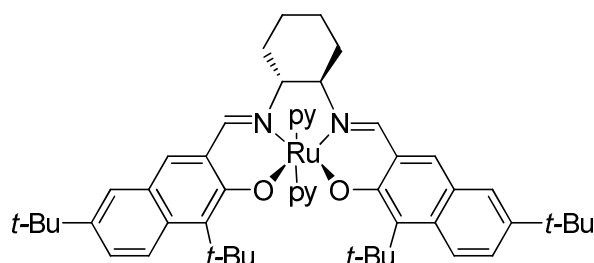


Figure 6

III-3. Ligands de type porphyrine

Deux complexes de la porphyrine à base de ruthénium (II), Ru(TPP)(CO) et Ru(TPFPP)(CO) ont été appliqués par l'équipe de Simonneaux⁸⁸ dans la réaction de cyclopropanation du styrène et de ses dérivés avec le diazométhylphosphonate de diisopropyle (DAMP). De bonnes énantiosélectivités *trans* ont été enregistrées pour les deux catalyseurs (> 83 %) contrairement aux énantiosélectivités du *cis* (< 20%) (Schéma 42).

⁸⁷ J. A. Miller, E. J. Hennessy, W. J. Marshall, M. A. Scialdone, S. T. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7884–7886.

⁸⁸ C. Paul-Roth, F. De Montigny, G. Rethoré, G. Simmoneaux, M. Gulea, S. Masson, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *201*, 79–91.

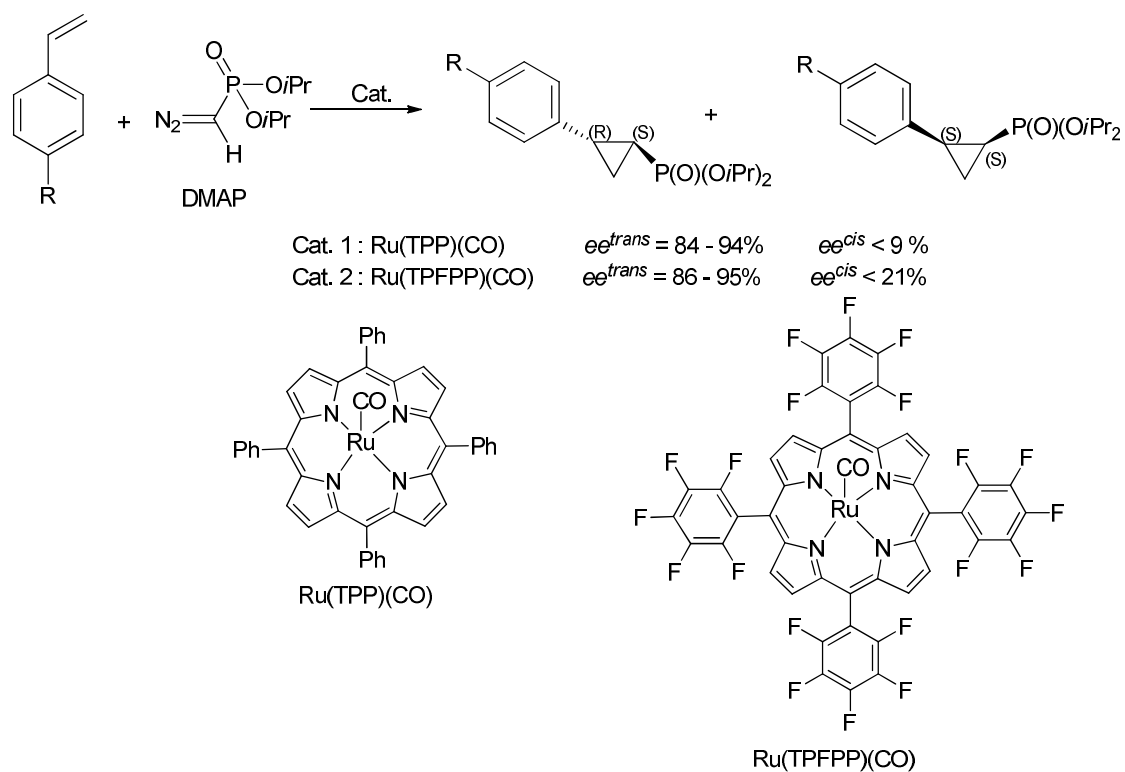


Schéma 42

En 2003, Berkessel et coll.⁸⁹ ont évalué la réaction de cyclopropanation de diverses oléfines avec le diazoacétate d'éthyle en présence d'un complexe de type porphyrine (Figure 7).

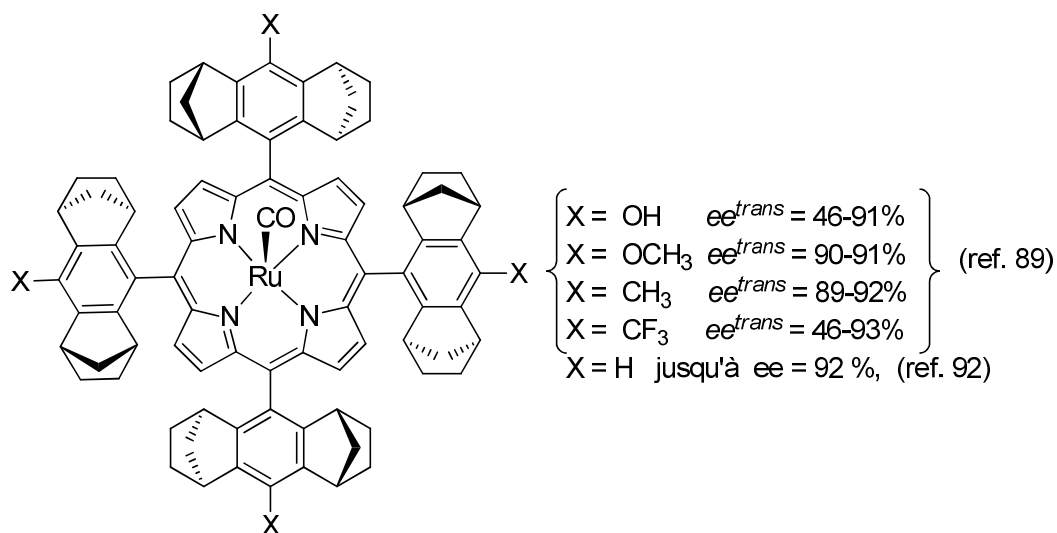


Figure 7

La cyclopropanation du diazométhylphosphonate de diisopropyle avec différents alcènes a été rapportée par Simmoneaux et coll.^{88,90} offrant des excès énantiomériques atteignant 92%.

⁸⁹ A. Berkessel, P. Kaiser, J. Lex, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4746 – 4756.

III-4. Ligands de type thiazoline Py-Box

La cyclopropanation asymétrique du styrène et de ses dérivés avec le DAE et le diazométhylphosphonate de diisopropyle catalysée par les complexes de ruthénium associés à des 2,6-bis-(thiazolinyl)pyridines (Ru/thia-PyBox) a été rapportée par Le Maux et coll.⁹¹ (Schéma 43) qui ont observé des énantiosélectivités allant jusqu'à 84%.

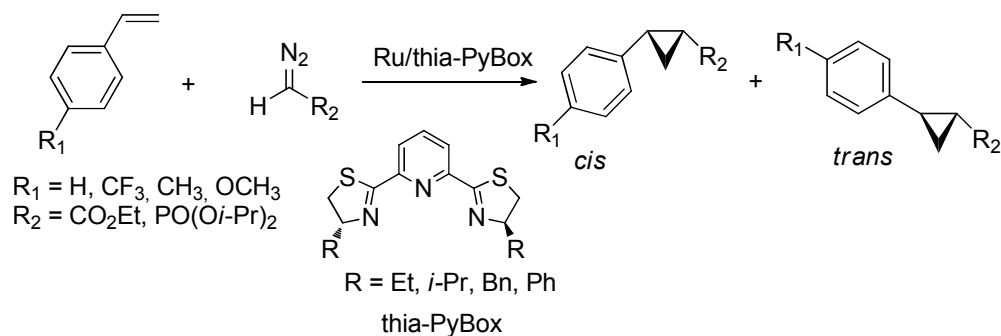


Schéma 43

IV- Catalyseurs au cobalt

Plusieurs études de cyclopropanations asymétriques d'alcènes avec des composés diazo ont été rapportées, impliquant des complexes de cobalt chiraux comme catalyseurs. Parmi les ligands utilisés, on retrouve essentiellement les salen et les porphyrines.

IV-1. Ligands de type salen

À titre d'exemple, Katsuki et coll. ont développé la cyclopropanation des alcènes avec divers α -diazooacétates utilisant les complexes chiraux Co(II)-salen comme catalyseurs (Schéma 44).⁹² Quels que soient les dérivés du styrène utilisés, d'excellentes énantiosélectivités et diastérosélectivités ont été obtenues (Schéma 44).

⁹⁰ Y. Ferrand, P. Le Maux, G. Simmoneaux, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3211–3214.

⁹¹ P. Le Maux, I. Abrunhosa, M. Berchel, G. Simonneaux, M. Gulea, S. Masson, *Tetrahedron: Asym.*, **2004**, *15*, 2569–2573.

⁹² H. Shitama, T. Katsuki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4849–4858.

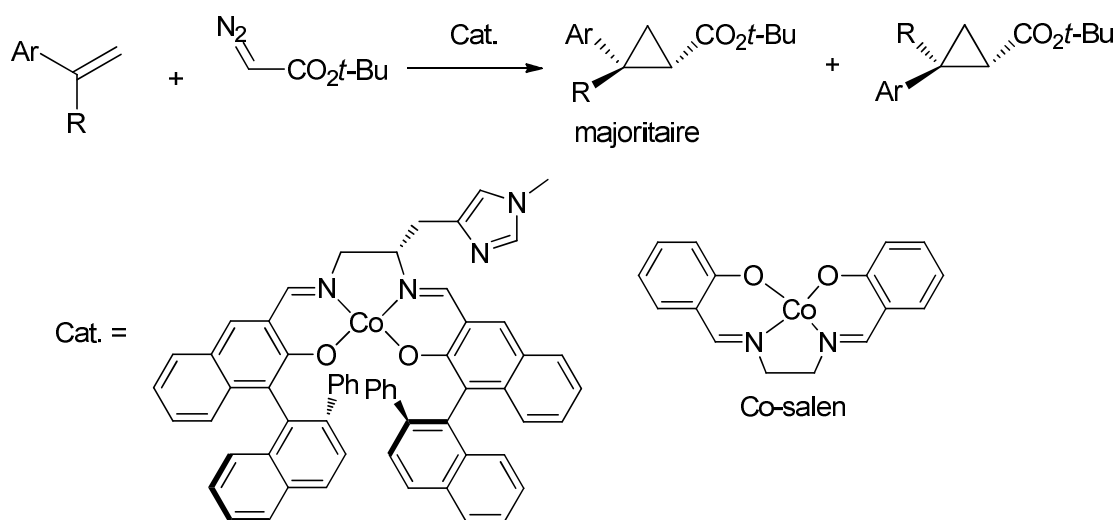


Schéma 44 : Cyclopropanation asymétrique catalysée par le catalyseur cobalt-Salen.

Entrée	R	Ar	Rdt (%)	de (%)	ee ^{cis} (%)
1	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	95	94	96
2	H	<i>p</i> -Tol	99	98	94
3	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	93	78	93
4	H	<i>p</i> -ClOC ₆ H ₄	100	94	96
6	H	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	100	84	96
7	Me	Ph	45	10	97

Tableau 7

Des complexes binucléaires de cobalt de type salen ont été préparés et testés par Gao et coll. pour la cyclopropanation du styrène avec le diazoacétate d'éthyle. Le cycloadduit *trans* a été obtenu comme produit majoritaire avec une énantiosélectivité élevée (Schéma 45).⁹³

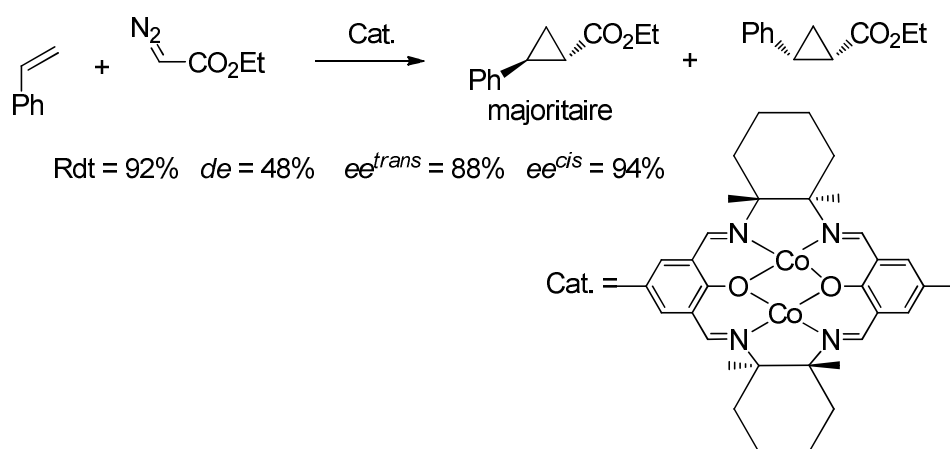


Schéma 45 : Cyclopropanation asymétrique catalysée par un complexe dinucléaire de cobalt.

⁹³ J. Gao, F. R. Woolley, R. A. Zingaro, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2126–2128.

IV-2. Ligands de type porphyrine

Zhang et coll. ont démontré que les complexes de cobalt (II) associé aux porphyrines sont des catalyseurs efficaces pour la cyclopropanation asymétrique des alcènes.⁹⁴ Plus particulièrement, les porphyrines chirales de symétrie D_2 ont permis d'obtenir de bonnes sélectivités pour la cyclopropanation du styrène avec le DAE et le diazoacétate de *tert*-butyle. Les cyclopropanes *trans* correspondants ont été isolés avec des rendements et des sélectivités élevés (Schéma 46).⁹⁵ Il a été montré que l'utilisation de DMAP comme additif a permis de doubler les énantiosélectivités et de renforcer la production de l'isomère *trans*.

En 2007, le champ d'application de cette méthodologie a été étendu à une large gamme de dérivés du styrène, offrant les cyclopropanes correspondants avec un bon rendement, une diastéréosélectivité maximale de 100 % et 98% d'énantiosélectivité.⁹⁶ Des études comparatives effectuées par ces auteurs ont démontré la supériorité du cobalt sur le fer en effectuant les réactions avec le même ligand porphyrine. En effet, de faibles rendements (1-77%) et de pauvres énantiosélectivités (jusqu'à 28% ee) ont été obtenus avec le complexe de fer correspondant.

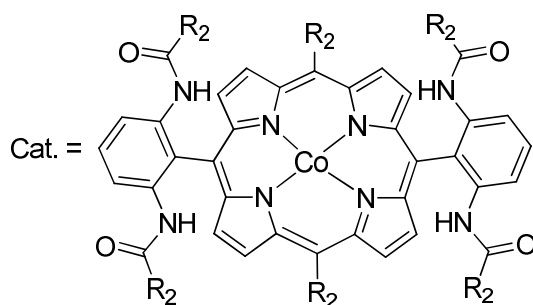
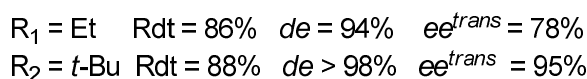
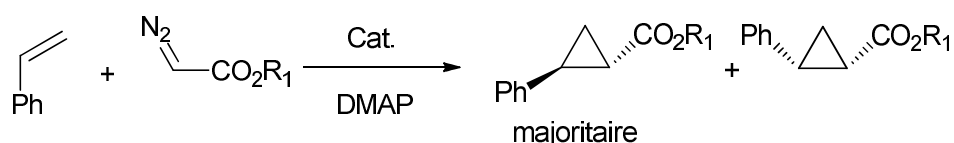


Schéma 46 : Cyclopropanation asymétrique catalysée par le complexe Co (II)/porphyrine de symétrie D_2 .

En 2007, les mêmes auteurs ont étudié la cyclopropanation asymétrique de substrats plus difficiles tels que les oléfines non styryliques déficientes en électrons, utilisant un autre complexe Co(II)/porphyrine.⁹⁷ D'excellents rendements et stéréosélectivités ont été obtenus pour la plupart

⁹⁴ L. Huang, Y. Chen, G. -Y. Gao, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8179–8184.

⁹⁵ Y. Chen, K. B. Fields, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14718–14719.

⁹⁶ Y. Chen, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5931–5934.

⁹⁷ Y. Chen, J. V. Ruppel, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12074–12075.

des cyclopropanes substitués, comme le montre le Schéma 47. Ce catalyseur est l'un des plus sélectifs pour la cyclopropanation asymétrique d'oléfines en général.

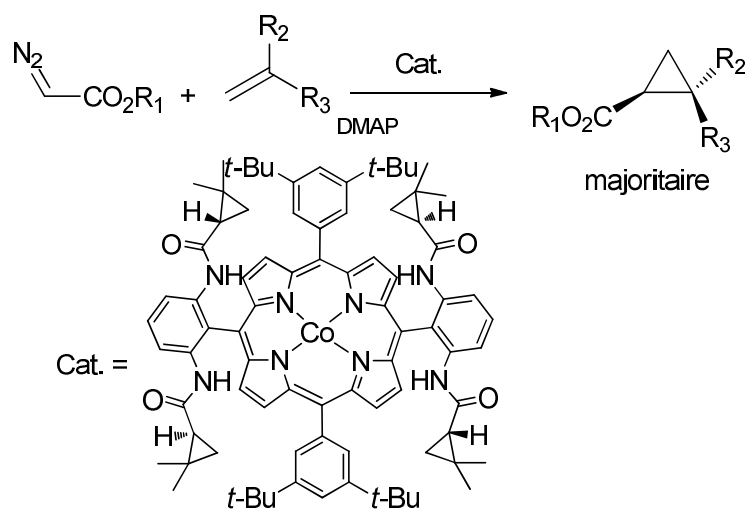


Schéma 47 : Cyclopropanation asymétrique d'oléfines déficientes en électrons, catalysées par des complexes Co (II)/porphyrine de symétrie D_2 .

V- Autres catalyseurs

D'autre part, des métaux moins chers et non toxiques pour l'environnement tels que le fer ont également été utilisés pour catalyser les cyclopropanations en présence de porphyrines chirales. À titre d'exemple, Wong et coll. ont décrit la cyclopropanation d'oléfines avec le diazoacétate d'éthyle en présence de la porphyrine d'Halterman de fer (Figure 8) conduisant aux cyclopropanes *trans* correspondants avec des énantiosélectivités et des diastéréosélectivités élevées.⁹⁸

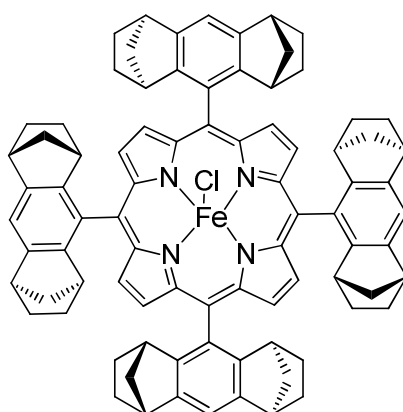


Figure 8 : Structure de la porphyrine d'Halterman de fer [FeHalt(Cl)]

⁹⁸ T. -S. Lai, F. -Y. Chan, P. -K. So, D. -L. Ma, K. -Y. Wong, C. -M. Che, *Dalton Trans.* **2006**, 4845–4851.

En même temps, des conditions similaires ont été appliquées par Simonneaux et coll. pour la cyclopropanation des dérivés du styrène avec le 2,2,2-trifluorodiazooéthane, donnant lieu aux trifluorométhylphénylcyclopropanes chiraux correspondants (Schéma 48).⁹⁹

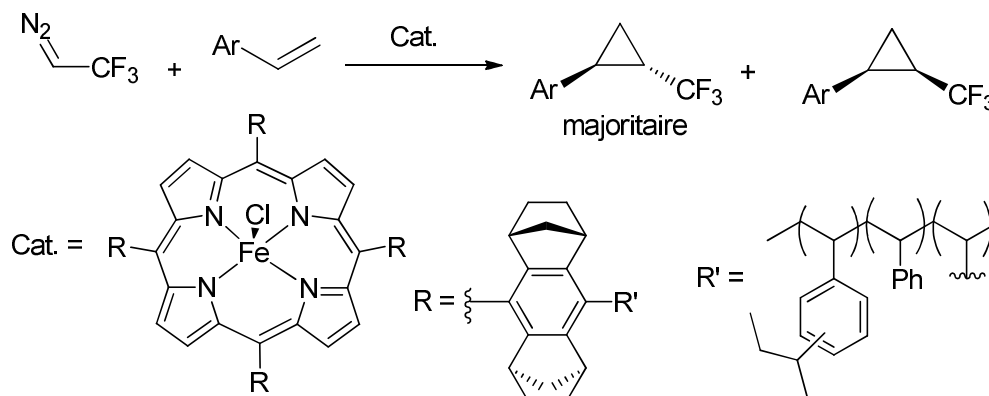


Schéma 49 : Cyclopropanation asymétrique catalysée par un complexe de Fe (III).

La cyclopropanation du styrène et de ses dérivés avec le diazoacétate de *tert*-butyle a été développée par Katsuki et coll. en présence d'un complexe chiral d'iridium à base de Salen (Schéma 50).¹⁰⁰ Cette réaction a présenté des diastéréosélectivités *cis* et énantiosélectivités élevées. La réaction a été étendue à l'utilisation des oléfines cycliques tels que l'indène et le benzofurane, donnant accès aux cyclopropanes chiraux correspondants avec des diastéréosélectivités *cis* et énantiosélectivités très élevées (Schéma 50).¹⁰⁰

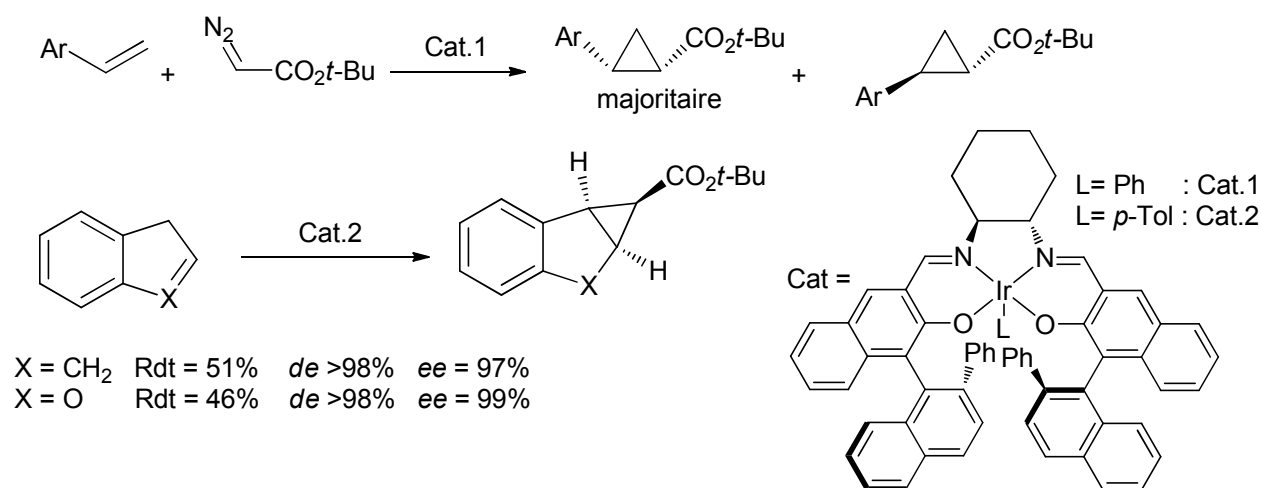


Schéma 50 : Cyclopropanation asymétriques catalysée par des catalyseurs arylirodium-salen.

⁹⁹ P. L. Maux, S. Juillard, G. Simonneaux, *Synthesis*, **2006**, 1701-1704.

¹⁰⁰ S. Kanchiku, H. Suematsu, K. Matsumoto, T. Uchida, T. Katsuki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3889–3891.

En outre, Zhang et coll.¹⁰¹ ont décrit la cyclopropanation de divers alcènes disubstitués avec le DAE en présence de complexes d'osmium chiraux portant des ligands de base de Schiff stériquement volumineux, tels que le bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediamine. Les cycloadduits correspondants ont été obtenus avec une énantiosélectivité variant de modérée à bonne (jusqu'à 79% d'excès énantiomérique) et une *trans*-sélectivité modérée (jusqu'à 66% d'excès diastéréoisomérique).

Récemment, Cao et coll.¹⁰² ont appliqué un complexe chiral dérivé d'une bisphosphine spiro-cétal à base d'or dans la réaction de cyclopropanation de diverses oléfines en présence d'un diazooxindole. Selon que l'alcène soit *cis* ou *trans* de bonnes énantiosélectivités ont été observées (*cis* 81-95%, *trans* 88-94%) (Schéma 51).

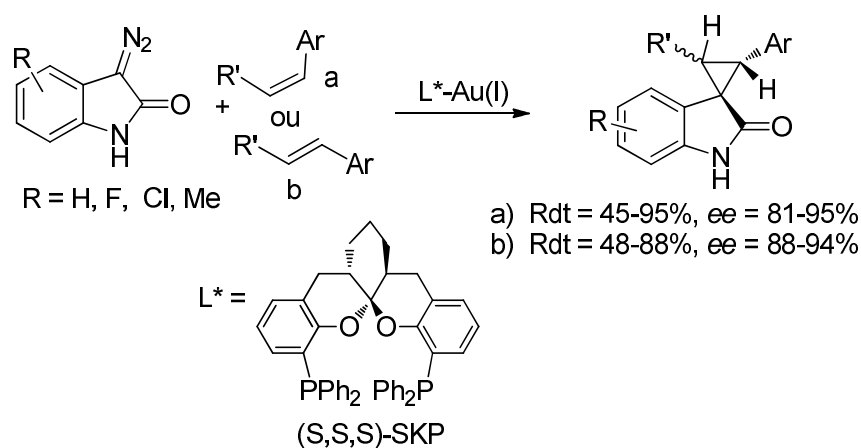


Schéma 51 : Cyclopropanation asymétrique des diazooxindoles catalysée par l'or (I)

¹⁰¹ J. Zhang, J. -L. Liang, X. -R. Sun, H. -B. Zhou, N. -Y. Zhu, Z. -Y. Zhou, P. W. H. Chan, C. -M. Che, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3942–3952.

¹⁰² Z. -Y. Cao, X. Wang, C. Tan, X. -Li. Zhao, J. Zhou, K. Ding. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8197–8200.

Chapitre II

Méthodes de préparation des oxazolines

Comme nous venons de le présenter, la majeure partie des catalyseurs chiraux sont des complexes de cuivre comportant des ligands de type oxazoline ou bis-oxazoline à symétrie C_2 . Le cycle 2-oxazoline est souvent obtenu à partir d'aminoalcools après réaction avec des nitriles, imidates ou dérivés d'acide carboxylique.¹

Depuis leurs premières descriptions au 19^{ème} siècle², les 2-oxazolines^{3,4} (Figure 1) ont joué un rôle très important dans de nombreux domaines de la chimie. Les oxazolines sont utilisées comme groupe protecteur des carboxylates⁵, comme auxiliaires qui permettent d'effectuer de l'ortho-méallation⁶ directe ou comme monomères dans des réactions de polymérisations⁷. De plus, les oxazolines chirales sont des fragments importants dans des composés biologiquement actifs⁸ et les auxiliaires chirals⁹. Par ailleurs elles sont considérées comme éléments-clés de nombreux ligands pour la catalyse asymétrique. Nous pouvons citer entre autres, les bisoxazolines ou les phosphinooxazolines¹⁰.

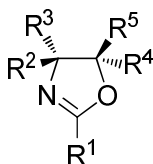


Figure 1. Structure générale des oxazolines

Parmi les différents catalyseurs organométalliques utilisés en cyclopropanation asymétrique, les plus nombreux sont des complexes de cuivre comportant des ligands 2-oxazolines. Nous nous sommes donc intéressés à la préparation de ces composés à partir d'aminoalcools ou dérivés, d'époxyde et de sulfite, fonctions qui peuvent être introduites à partir de l'isosorbide.

¹ J. A. Frump, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 483-505.

² R. Andreasch, *Monatsh. Chem.* **1884**, *5*, 33.

³ IUPAC : 4,5-dihydrooxazoles.

⁴ a) T. G. Gant, A. T. Meyers, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2297-2360. b) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875.

⁵ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Wiley: New York, **1999**

⁶ V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.

⁷ a) H. Huang, R. Hoogenboom, M. A. M. Leenen, P. Guillet, A. M. Jonas, U. S. Schubert, J. -F. Gohy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3784-3788. b) S. Kobayashi, S. -I. Fujikawa, M. Ohmae, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14357-14369.

⁸ a) K. C. Nicolaou, D. E. Lizos, D. W. Kim, D. Schlawe, R. G. de Noronha, D. A. Longbottom, M. Rodriguez, M. Bucci, G. Cirino, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4460-4470. b) M. C. Pirrung, L. N. Tumey, A. L. McClerren, A. L., C. R. H. Raetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1575-1586. c) H. B. Bode, H. Irschik, S. C. Wenzel, H. Reichenbach, R. Müller, G. Höfle, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1203-1206. d) T. Kline, N. H. Andersen, E. A. Harwood, J. Bowman, A. Malanda, S. Endsley, A. L. Erwin, M. Doyle, S. Fong, A. L. Harris, B. Mendelsohn, K. Mdluli, C. R. H. Raetz, C. K. Stover, P. R. Witte, A. Yabannavar, S. Zhu, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3112-3129. e) R. J. Bergeron, M. G. Xin, W. R. Weimar, R. E. Smith, J. Wiegand, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2469-2478.

⁹ a) A. I. Meyers, M. Shipman, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7098-1702. b) Y. Gnass, F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, 1899-1930.

¹⁰ a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 1-45. b) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345. c) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.

I-À partir d'aminoalcools

Le cycle 2-oxazoline est souvent obtenu à partir d'aminoalcools directement après réaction avec des nitriles ou des imidates, en deux étapes par réaction avec des aldéhydes ou en 3 étapes par réaction avec des dérivés d'acide carboxylique.

I-1. Réaction avec des nitriles, isonitriles et imidates

La réaction entre les β -aminoalcools et les nitriles ou les imidates est une méthode directe d'obtention des oxazolines et présente un avantage quand les nitriles ou imidates sont commercialement disponibles.

I-1.1. Réaction avec des nitriles ou des isonitriles

La réaction entre des nitriles ou des isonitriles et des β -aminoalcools en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur est l'une des voies permettant d'accéder notamment à des oxazolines non substituées. Ainsi Ito et coll. ont préparé l'oxazoline **3** par action du *tert*-butylisonitrile en présence de cyanure d'argent (Schéma 1).¹¹

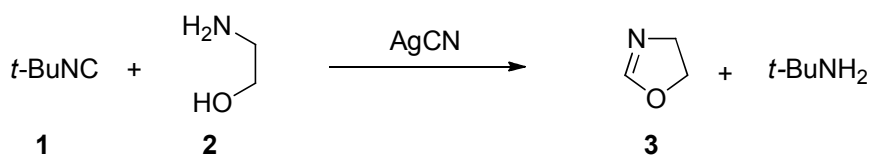


Schéma 1

Quand aux 2-oxazolines substituées par des groupements aliphatiques ou aromatiques elles mettent en jeu des nitriles et des catalyseurs à base de métaux de transitions.

C'est ainsi que Witte et Seeliger¹² ont obtenu à partir de β -aminoalcools substitués en position 1 en présence de divers acétates métalliques ou d'halogénure de zinc, les oxazolines correspondantes (Schéma 2), l'acétate de cadmium s'étant révélé être le catalyseur le plus efficace.

¹¹ Y. Ito, Inubushi, M. Zenbayashi, S. Tomita et T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4447-4448.

¹² H. Witte, W. Seeliger, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 996-1009.

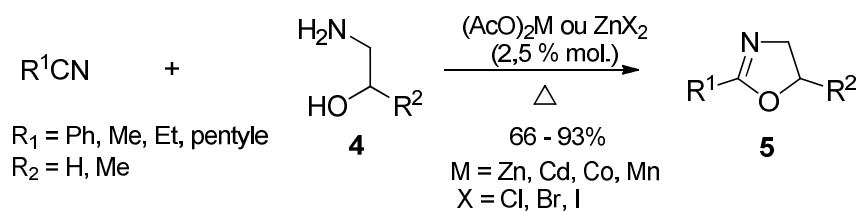


Schéma 2

Dans les mêmes conditions, des bis-oxazolines ont pu être isolées par réaction de β -aminoalcool avec des composés comportant deux fonctions nitriles (Schéma 3).¹³

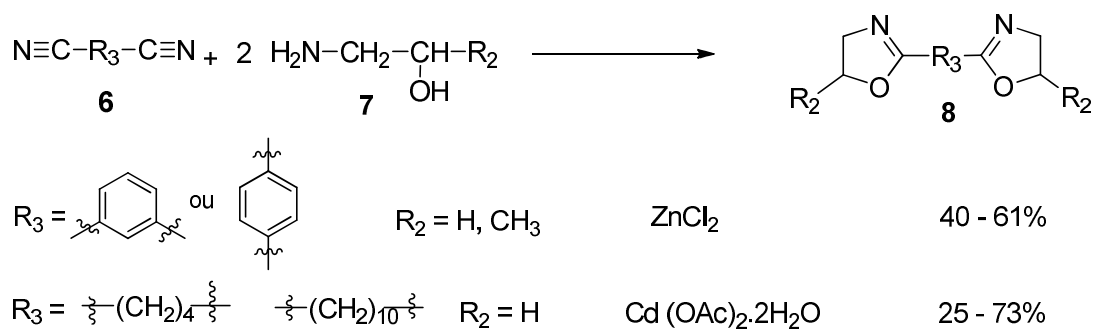


Schéma 3

Helmchen et coll.¹⁴ ont montré que le chlorure de zinc pouvait catalyser la formation de la phosphinooxazolines (PHOx). Le chlorure de zinc restant complexé au ligand est éliminé *via* un traitement ultérieur par la bipyridine (Schéma 4) pour donner l'oxazoline **11** correspondante.

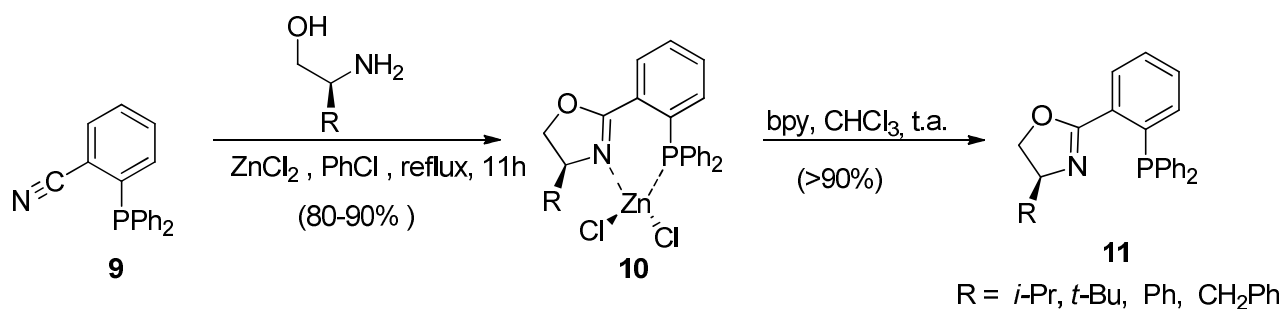


Schéma 4

Une étude plus complète a été réalisée par Moghadam et coll.¹⁵ avec l'utilisation d' InCl_3 , AlCl_3 , FeCl_3 , NiCl_3 , CoCl_2 , MnCl_2 , CuCl_2 , WCl_6 comme catalyseur, au reflux du mélange réactionnel, par activation aux ultrasons ou microonde. Les meilleurs rendements ont été observés avec InCl_3 .

¹³ H. Witte, W. Seeliger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 287-288.

¹⁴ G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.

¹⁵ M. Moghadam, V. Mirkhani, S. Tangestaninejad, I. Mohammadpoor-Baltork, H. Kargar, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2009**, *6*, 251-258.

Les ultrasons et les microondes permettent de réduire les temps réactionnels tout en conservant des rendements similaires à ceux obtenus par simple chauffage (Schéma 5).

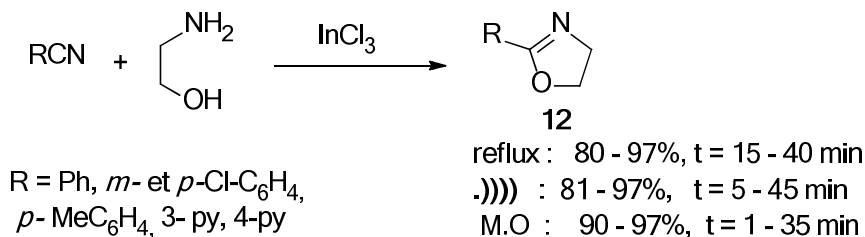


Schéma 5

I-1.2. Réaction avec des imidates

Les oxazolines chirales peuvent être préparées par réaction entre des imidates d'éthyle et de β -aminoalcools dérivés par exemple de l'ester de la L-sérine (Schéma 6).^{16,17}

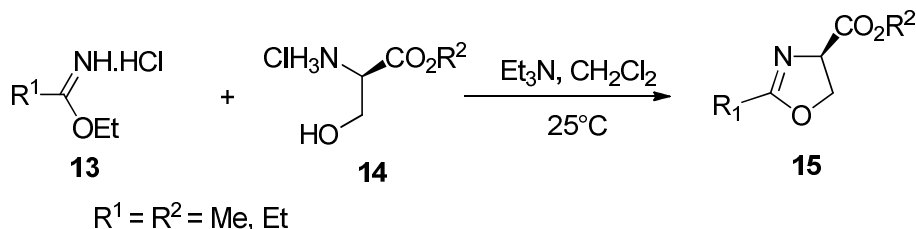


Schéma 6

Des bis-oxazolines peuvent également être isolées par cette stratégie. A titre d'exemple, la bis-oxazoline **18** a pu être préparé à partir d'un β -aminoalcool dérivé de la tyrosine et le chlorhydrate de malonimide d'éthyle (Schéma 7).¹⁸ Le pont présentant des CH_2 situé entre chaque fonction oxazoline présentant des hydrogènes acides a pu être fonctionnalisé par traitement avec l'hydrure de sodium et l'iodure correspondant pour conduire à la Box **18**.

¹⁶ J. F. Hansen, C. S. Cooper, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3219-3220.

¹⁷ A. I. Meyers, C. E. Whitten, *Heterocycles*, **1976**, *4*, 1687-1692.

¹⁸ J. Bayardon, D. Sinou, *Tetrahedron: Asym.*, **2005**, *16*, 2965-2972

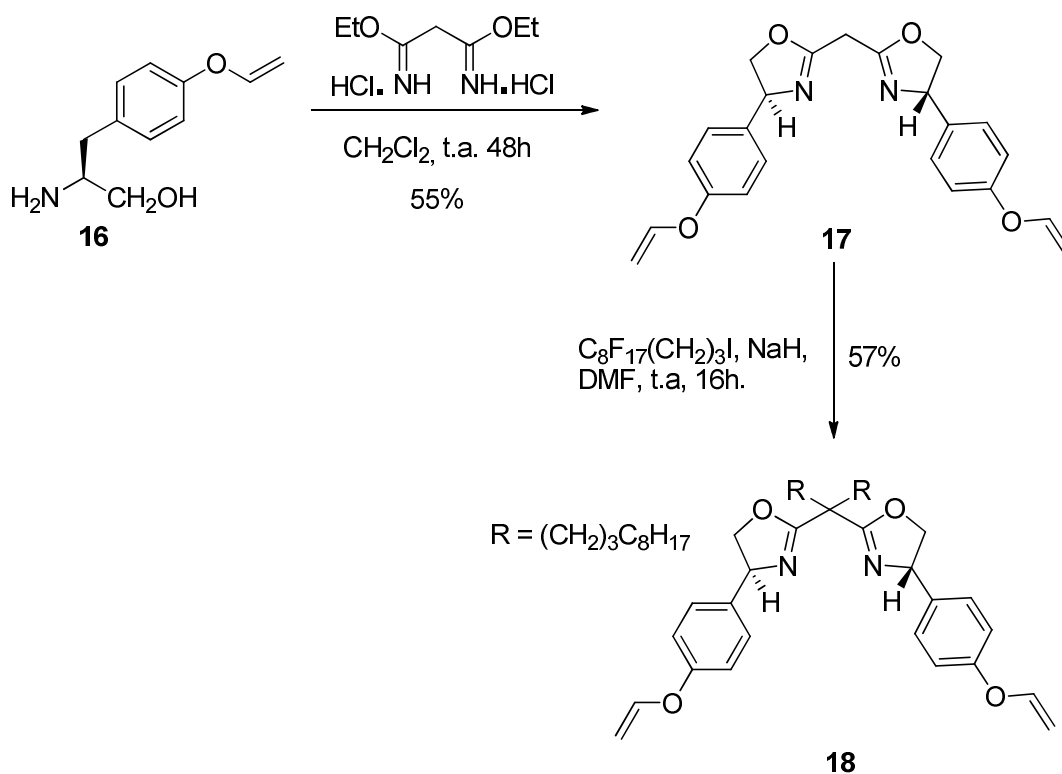


Schéma 7

Une autre méthode consiste à utiliser des aldéhydes et du fait que de nombreux aldéhydes sont disponibles, cette voie est particulièrement intéressante.

I-2. Réaction avec des aldéhydes

Cette méthode est basée sur une stratégie en deux étapes : la première consiste à faire réagir un β -aminoalcool avec un aldéhyde pour conduire à l'imine correspondante qui est en équilibre avec l'aminal cyclique. Une étape d'oxydation est ensuite nécessaire pour accéder aux 2-oxazolines (Schéma 8).

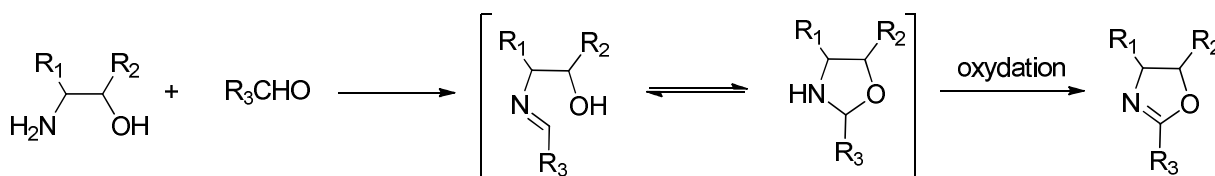


Schéma 8

En 2006, Glorius et Schwekendiek¹⁹ ont utilisé cette stratégie pour préparer différentes oxazolines, et ont utilisé le *N*-bromosuccinimide comme agent oxydant. Dans ces conditions, une PyBox a été isolée avec un rendement n'excédant pas 34%.

De même, Sayama²⁰ a préparé différentes oxazolines achirales à partir de divers aldéhydes avec des rendements compris entre 58 et 95% en utilisant le perbromure de bromhydrate de pyridinium (PHP) (Figure 2) comme agent oxydant lors de la deuxième étape. Dans ces conditions, l'utilisation de dialdéhydes **19** a permis d'isoler les bis-oxazolines **20** (Schéma 9).

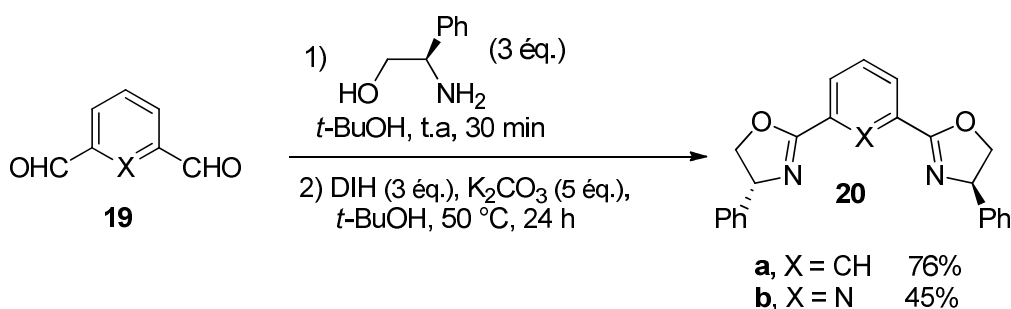


Schéma 9

Quelques années plus tard, l'équipe de Takahashi²¹ a isolé de nombreuses oxazolines chirales et a plutôt utilisé le 1,3-diiodo-5,5-diméthylhydantoïne (DIH) comme agent oxydant (Figure 2). Les rendements varient entre 50 et 93% quand 2 équivalents de carbonate de potassium sont utilisés, ou entre 42 à 93% sans base.

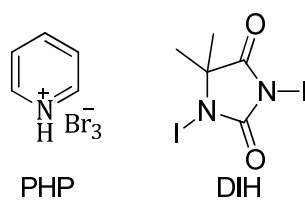


Figure 2

I-3. Réaction avec des dérivés d'acide carboxylique

Bien qu'elle nécessite plus d'étapes, cette méthode est la plus utilisée. Elle consiste à faire réagir un aminoalcool avec un acide carboxylique ou un dérivé d'acide carboxylique pour conduire à l'amide correspondant puis à activer la fonction hydroxyle pour former ensuite le cycle oxazoline.

¹⁹ K. Schwekendiek, F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, 2996–3002.

²⁰ S. Sayama. *Synlett*. **2006**, 1479–1484.

²¹ S. Takahashi, H. Togo, *Synthesis*, **2009**, 2329–2332.

I-3.1. Méthodes pour faire la liaison amide

La première étape du processus consiste à former la liaison amide. Ceci peut être effectué soit à partir directement d'un acide carboxylique ou à partir de dérivés d'acide.

a) Avec un acide carboxylique

Pour former cette liaison amide entre un aminoalcool et un acide carboxylique, plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature. Une méthode classique pour la formation d'une telle liaison est celle mettant en jeu le *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (Schéma 10). Ces conditions ont permis, par exemple, à l'équipe de Hirsch d'isoler des β -hydroxyamides avec de bons rendements.²² Kangani et Kelley ont utilisé le DeoxoFluor pour effectuer une telle transformation ce qui leur a permis d'isoler leurs amides avec d'excellents rendements (96-99%) (Schéma 10).²³ Enfin, très récemment, Lanigan et coll.²⁴ ont préparé des amides avec un excellent rendement de 99% en présence de $B(OCH_2CF_3)_3$ dans l'acétonitrile à 100°C (Schéma 10). Cette méthode ne nécessite ni traitement aqueux ni purification par chromatographie sur colonne.

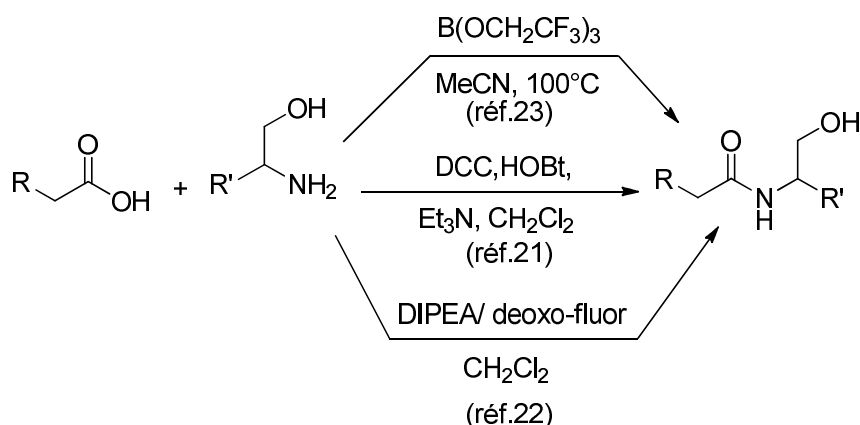


Schéma 10

b) Avec les *N*-acylbenzotriazoles

L'action des *N*-acylbenzotriazoles **21** sur l'aminoalcool **22** dans le chloroforme a fourni l'amide correspondant **23** après 10 min de réaction sous activation micro-onde²⁵ (Schéma 8).

²² B. Buschhaus, W. Bauer, A. Hirsch, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3899–3915.

²³ C. O. Kangani, D. E. Kelley, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8917–8920.

²⁴ R. M. Lanigan, P. Starkov, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4512–4523.

²⁵ A. R. Katritzky, H. Ying He, K. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8210–8213.

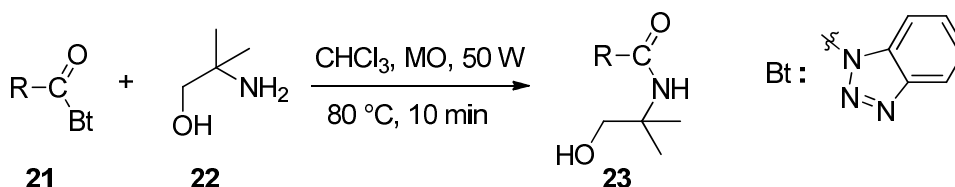


Schéma 11

c) Avec les chlorures d'acyle (RCOCl)

La liaison amide peut être formée en faisant réagir un chlorure d'acyle avec un aminoalcool. Une base supplémentaire est généralement nécessaire pour piéger le HCl formé et est souvent une amine tertiaire non nucléophile (NEt_3 ,²⁶ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ou *N*-méthylmorpholine) (Schéma 11). Ces réactions peuvent être accélérées par une quantité catalytique de pyridine ou le *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP).²⁷ L'utilisation du zinc métallique peut également accélérer le couplage à la température ambiante. La méthode est applicable aux groupes alkyles, aryles, des hétérocycles, des glucides et des acides aminés et conduit à des rendements élevés.²⁸

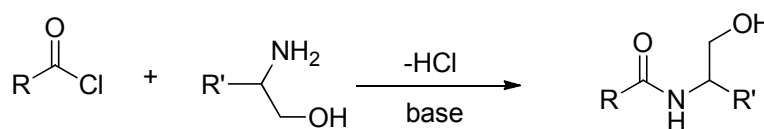


Schéma 12

I-3.2 Formation du cycle oxazoline après activation

Une fois la liaison amide formée, la cyclisation souvent réalisée *in situ* en présence d'une base, s'effectue après activation de la fonction alcool.

Une première méthode consiste à activer la fonction alcool à l'aide de la triphénylphosphine et l'azodicarboxylate d'éthyle (DEAD)²⁹. Par cette stratégie, Roush et Patel³⁰ ont pu isoler diverses oxazolines dans ces conditions (Schéma 13).

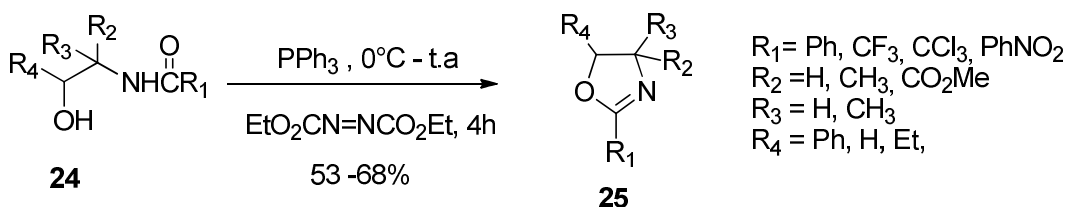


Schéma 13

²⁶ F. Scañchez-Sancho, E. Mann, B. Herradon, *Synlett*. **2000**, 509–513.

²⁷ U. Ragnarsson, L. Grehn, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494–501.

²⁸ H. M. Meshram, G. S. Reddy, M. M. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4103–4106.

²⁹ O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1–28.

³⁰ D. M. Roush, M. M. Patel, *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 675–679.

En 2000, Cevallos et coll.³¹ ont transformé l'amide **26** en oxazoline **27** en utilisant les mêmes réactifs que précédemment mais au reflux du toluène (Schéma 14). Dans ces conditions, des rendements variant de 23% à 87% ont été obtenus.

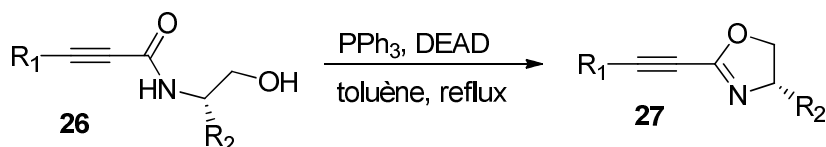


Schéma 14

Xu et Li³² ont mis au point une synthèse facile et efficace en remplaçant le DEAD par le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ). Ces conditions douces et neutres ont permis d'isoler des 2-oxazolines avec des rendements de 70 à 99% (Schéma 15).

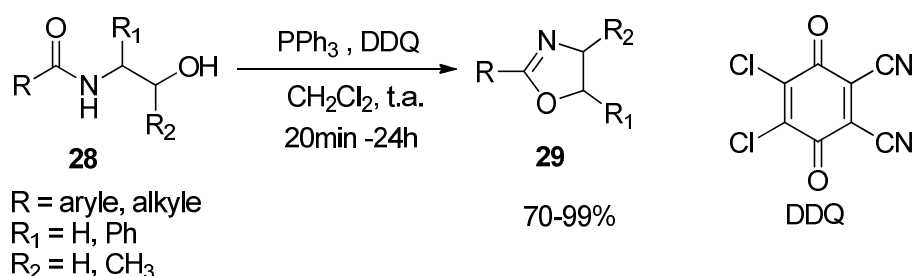


Schéma 15

Une autre approche consiste à transformer l'hydroxyle en un groupe partant qui permet ensuite la cyclisation.

Mamaghani et coll.³³ ont utilisé le chlorure de tosyloxy en présence de triéthylamine et de DAMP conduisant intermédiairement au tosylate correspondant qui est déplacé *in situ* pour donner les oxazolines attendues (Schéma 16).

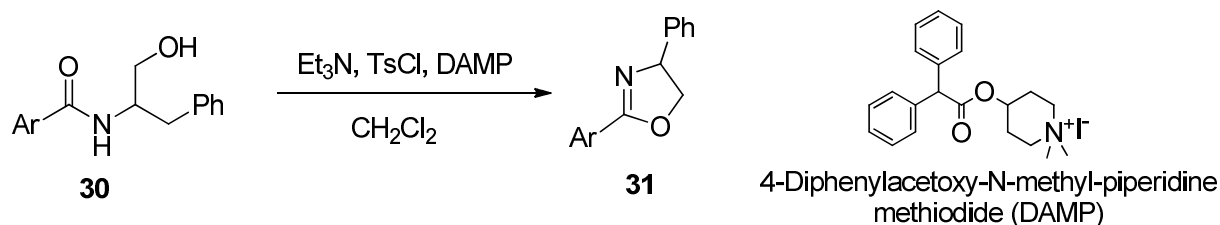


Schéma 16

³¹ A. Cevallos, R. Rios, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera. *Tetrahedron: Asym.* **2000**, *11*, 4407–4416.

³² Q. Us, Z. Li, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6838–6840.

³³ M. Mamaghani, N. Mahmoodi, S. F. Ghasemi, *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 972–977.

De façon similaire, une voie d'accès directe à l'oxazoline **33** a été décrite *via* la formation *in situ* d'un amido-mésylate qui permet d'accéder directement à l'oxazoline (Schéma 17).³⁴

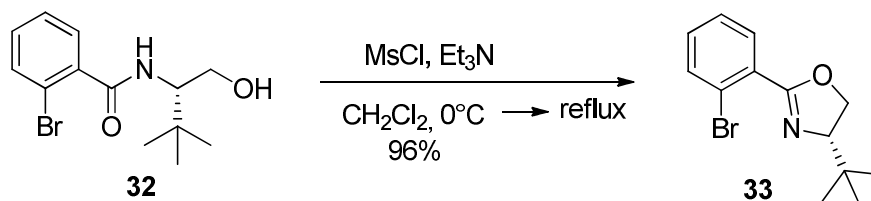


Schéma 17

Wipf et coll. ont effectué l'étape de cyclisation par traitement des hydroxyamides **34** par le DAST ou le DeoxoFluor (Schéma 18).³⁵ Par cette méthode, ils ont pu également isoler la PyBox **36**.

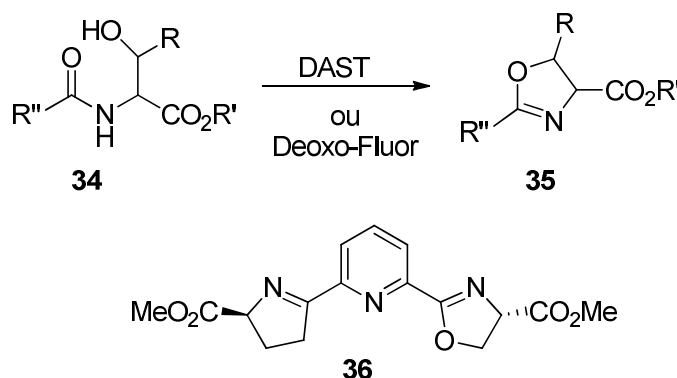


Schéma 18

Certaines méthodes mettent en jeu la transformation de l'hydroxyle en un dérivé chloré ou bromé. Cette stratégie nécessite d'isoler le dérivé halogéné puis de le faire réagir en présence d'une base pour conduire à l'oxazoline correspondante.

En présence du chlorure de thionyle, l'hydroxyamide **37** est transformé en chloroamide **38**. Ce dernier sous l'action d'une base subit une cyclisation pour conduire à l'oxazoline **39** avec des rendements compris entre 52 % et 72% (Schéma 19).³⁶ D'autres exemples ont été rapportés dans la littérature.³⁷

³⁴ M. R. Krout, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181-193.

³⁵ A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165-1168.

³⁶ a. Hamada, M. Shibata, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6501-6504

³⁷ a) H. A. McManus, P. J. Guiry, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8566-8573, b) P. Västälä, I. M. Pastor, H. Adolfsson, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2921-2929.

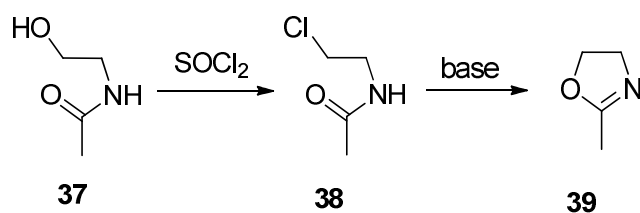


Schéma 19

Deux autres méthodes de synthèse d'oxazolines à partir d'amide ne comportant pas de fonction alcool ont été décrites.

La première décrite par l'équipe de Senadi³⁸ met en jeu des amides propargyliques dont la cyclisation est effectuée par le chlorure de zinc (II) dans le dichlorométhane (Schéma 20). Des rendements jusqu'à 97% ont été obtenus.

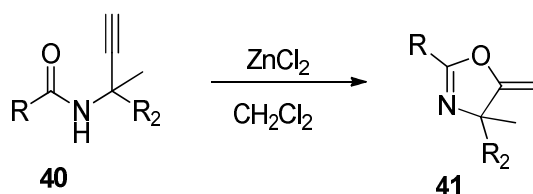


Schéma 20

La deuxième permet l'accès aux oxazolines bicycliques **43** après cyclisation par substitution allylique catalysée par le complexe Pd(PPh₃)₄ (Schéma 21).³⁹ Les oxazolines formées chirales présentent un intérêt synthétique car de nombreux cycles cyclopentaniques sont présents dans de nombreux produits naturels.

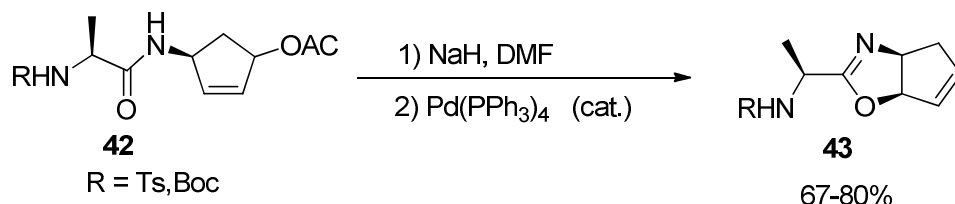


Schéma 21

³⁸ G. C. Senadi, W.P. Hu, J. S Hsiao, J. K Vandavasi, C. Y. Chen, J. J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4478-4481.

³⁹ J. G. Hansel, S. O'Hogan, S. Lensky, A. R. Ritter, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2913-2916.

II- Autres méthodes

II-1. Réactions avec une amine et un β -aminoalcool

Des β -aminoalcools chiraux **44** conduisent aux oxazolines optiquement actives correspondantes **45** par réaction avec différentes α,α -difluoroalkyl-amines comme la *N,N*-diéthyl- α,α -difluoro-(*m*-méthylbenzyl)amine (DFMBA) et la *N*-(α,α -difluorobenzyl)pyrrolidine (DFBP) dans des conditions douces en une seule étape avec de bons rendements (Schéma 22)⁴⁰.

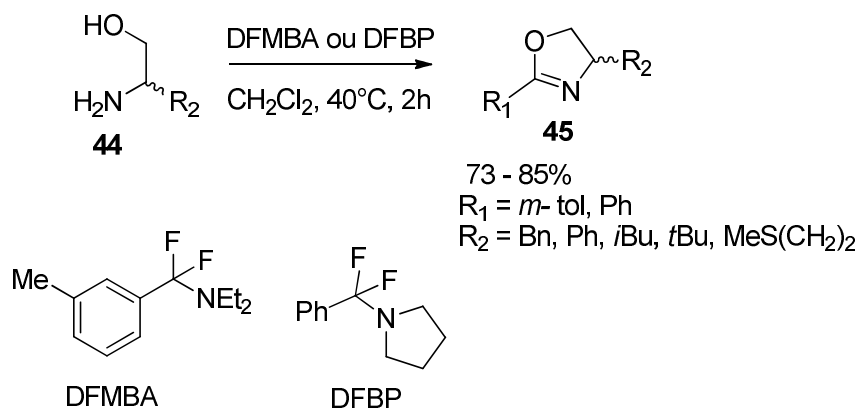


Schéma 22

II-2. Réactions avec un azido-alcool et un aldéhyde

Badiang et Aubé⁴¹ ont développé une méthode de synthèse d'oxazoline en une seule étape par réaction entre un aldéhyde et un β -azidoalcool en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis (Schéma 23). Les rendements oscillent entre 55% et 96%.

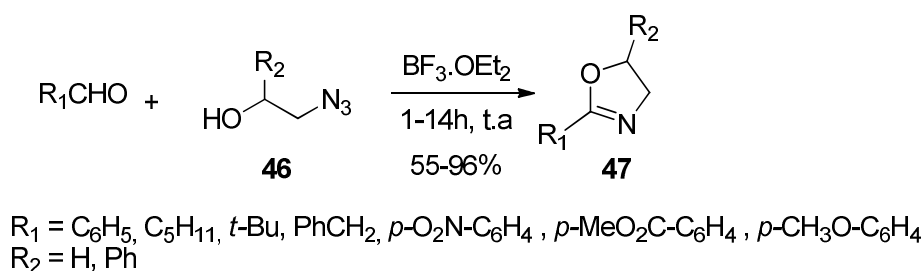


Schéma 23

En 2007 Chaudhry et coll.⁴² ont modifié légèrement le protocole en introduisant en fin de réaction, une phosphine supportée permettant de piéger l'azidoalcool qui n'aurait pas réagi. Ainsi les oxazolines formées entre 10 et 89% de rendements sont plus facilement isolées (Schéma 24).

⁴⁰ T. Fukuhara, C. Hasegawa, S. Hara, *Synthesis*, **2007**, 1528–1534.

⁴¹ J. G. Badiang, J. Aube, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2484–2487.

⁴² P. Chaudhry, F. Schoenen, B. Neuenswander, G.H. Lushington, J. Aubé, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 473–476.

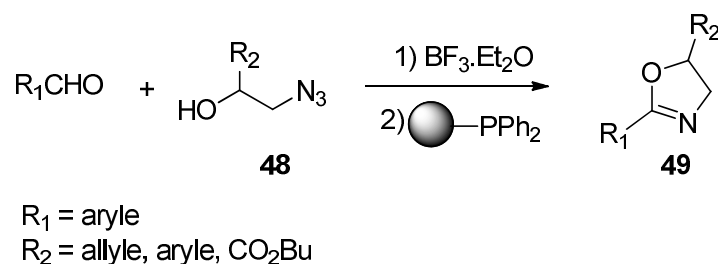


Schéma 24

II-3. Réactions avec les sulfites cycliques

Batoux et coll.⁴³ ont développé une méthode pour aboutir aux oxazolines **51** à partir de sulfites dérivés de sucres **50**. Ils ont montré qu'en présence d'allyle ou d'aryle nitriles et de ZnCl_2 , ceux-ci peuvent être transformés en oxazolines correspondantes.

Le solvant utilisé est soit le xylène soit un liquide ionique. Les rendements dans les deux cas sont similaires avec cependant une nette amélioration pour l'éthane nitrile dans le liquide ionique. Il est à noter que l'utilisation de liquide ionique à la place de xylène favorise la réaction catalysée par l'acide de Lewis, puisque celle-ci s'effectue avec des temps plus courts et à température ambiante (Schéma 25).

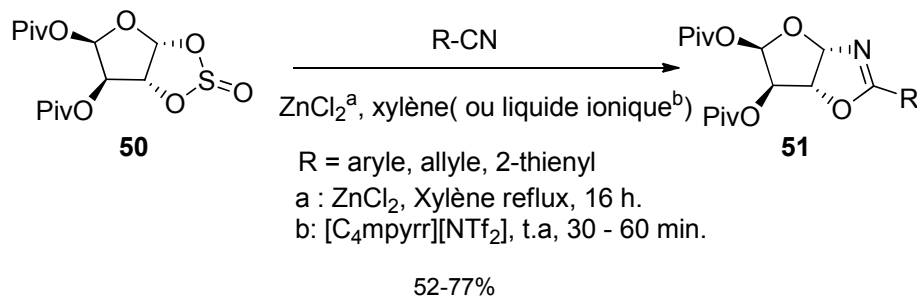


Schéma 25

II-4. Réaction entre un hydroxy-isonitrile et un aldéhyde

L'addition de β -hydroxyisonitriles **52** sur divers aldéhydes en présence de pyridinium *p*-toluènesulfonate (PPTS) dans l'éther conduit aux 2-oxazolines substituées **53** avec des rendements compris entre 39 et 98% (Schéma 26).⁴⁴

⁴³ N. Batoux, C. Hardacre, M. E. Migaud, K. A. Ness, S. E. Norman, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8858–8862.

⁴⁴ M. Bauer, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2006**, 69, 2155–2158.

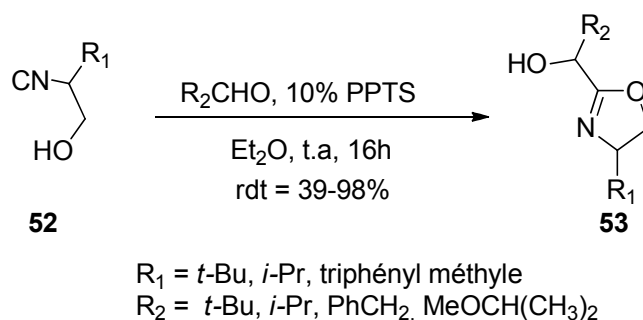


Schéma 26

II-5. À partir d'oxazolidinones

En 1989, K. Rein et coll.⁴⁵ ont décrit la synthèse de la 2-éthoxy-2-oxazoline par *O*-alkylation d'une oxazolid-2-one en utilisant le réactif de Meerwein dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 27). Les rendements varient entre 13 et 85%.

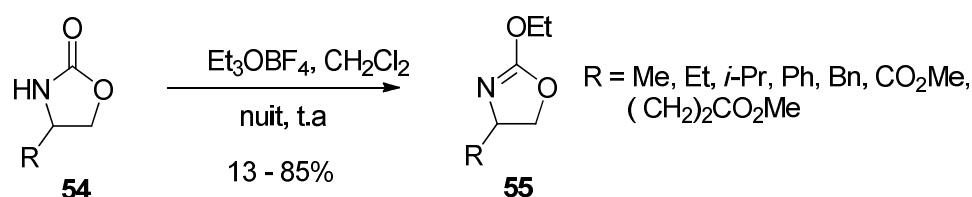


Schéma 27

A partir de *N*-Acyl-2-oxazolidinones **56**, May et coll.⁴⁶ ont développé une synthèse de 2-oxazoline **57** par l'ouverture de cycle par action de l'iodure de lithium suivie d'une décarboxylation (Schéma 28). La présence de DBU permet la cyclisation dans un deuxième temps. Des rendements entre 45-82% ont été obtenus.

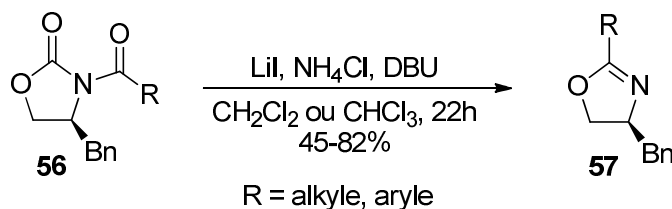


Schéma 28

⁴⁵ K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar, G. C. Hart, G. A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211-2217.

⁴⁶ A. E. May, P. H. Willoughby, T.R. Hoyer, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3292-3294.

II-6. Cyclisation d'imidates chlorés

Certaines oxazolines substituées en position 2 ont été préparées par cyclisation d'imidates comportant un atome de chlore en β de l'oxygène par chauffage en présence d'un acide ou d'une base (Schéma 29). Ainsi, Toumalia et Sheetz⁴⁷ ont synthétisé les 2-oxazolines **59** par par élimination d'acide chlorhydrique. Les rendements de réaction varient entre 33 et 49%.

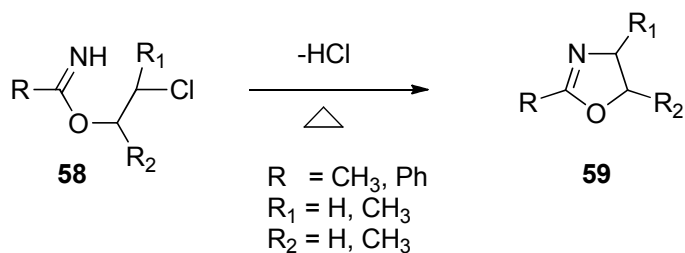


Schéma 29

II-7. A partir des époxydes

La synthèse d'oxazolines à partir d'époxyde est une autre méthode rapportée dans la littérature. La réaction d'époxydes en présence du complexe diéthyle étherate de trifluorure de bore dans l'acétonitrile ou le benzonitrile conduit aux oxazolines correspondantes (Schéma 30).⁴⁸ Des rendements entre 45 et 89% sont obtenus.

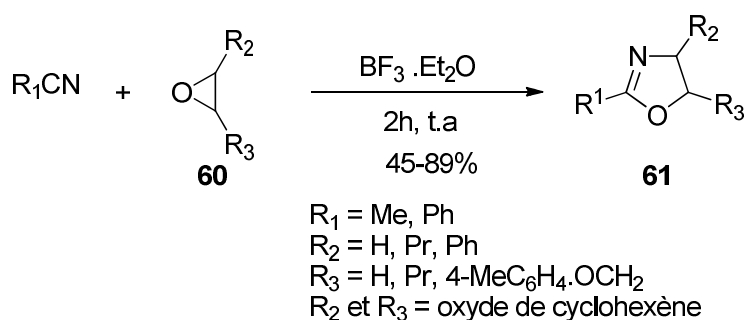


Schéma 30

Cette réaction a été étendue à des époxydes optiquement actifs *gem* disubstitués. Umezawa et coll.⁴⁹ ont décrit la synthèse des 2-oxazolines à partir de la réaction de divers époxydes optiquement actifs avec l'acétonitrile en présence d'un acide protique ou d'un acide de Lewis

⁴⁷ D. A. Toumalia et D. P. Sheetz, *J. Polym. Sci. A-1*, **1966**, 4, 2253-2265.

⁴⁸ J. R. Lidsay Smith, R. O. C. Norman et M. R. Stillings, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1975**, 1200-1202.

⁴⁹ J. Umezawa, O. Takahashi, K. Furuhashi, H. Nohira, *Tetrahedron Asym.*, **1994**, 5, 491-498.

(Schéma 31). Une régiosélectivité élevée en faveur du carbone le plus substitué a été observée avec AlCl_3 et SnCl_4 .

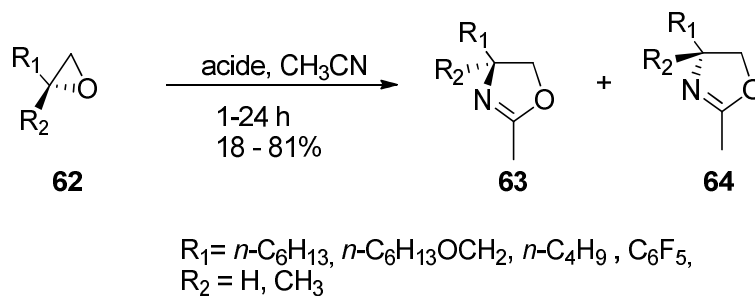


Schéma 31

Cette méthode a été appliquée par Deng et coll.⁵⁰ sur la Cheliensisin A, un époxyde naturel pour conduire à différentes oxazolines avec des rendements compris entre 34 et 68%.

D'autres méthodes mettant en jeu soit un alcène⁵¹ soit un diol⁵² avec un nitrile ont permis également d'accéder à différentes oxazolines.

⁵⁰ X. Deng, J. Su, Y. Zhao, L. Y. Peng, Y. Li, Z. J. Yao, Q. S. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4238-4244.

⁵¹ a) N. X. Hu, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1049-1052. b) S. Hajra, S. Bar, D. Sinha, B. Maji, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4320-4322.

⁵² M. Langner, S. Laschat, J. Grunenberg, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1494-1499.

Chapitre III

*Synthèse de ligands-Évaluation
de leur complexe de Cu en
cyclopropanation asymétrique*

Les composés biosourcés constituent une source potentielle de molécules chirales qui peuvent être utilisées pour diverses réactions stéréosélectives. Leur biodisponibilité est un atout considérable et ces composés sont en général peu coûteux.

Depuis plusieurs années, nous développons au laboratoire des systèmes catalytiques originaux à partir de dianhydrohexitols issus de polysaccharides d'origine céréalière.

L'isosorbide et l'isomannide (figure 1), les deux principaux dianhydrohexitols sont formés après réduction et double déshydratation respective du glucose et du mannose.

Par exemple, nous avons synthétisés divers dérivés de l'isosorbide et de l'isomannide¹ que nous avons utilisés en catalyse organométallique pour la réduction par transfert d'hydrogène de cétones aromatiques^{1a,b}, pour le couplage atroposélectif de composés biaryliques^{1c} ou bien pour l'organocatalyse^{1d,e}

Il a été montré dans Le premier chapitre de cette seconde partie que les principaux ligands qui ont donné des dia- et des énantiosélectivités intéressantes sont des oxazolines et plus particulièrement les bisoxazolines. Notre objectif a été double à savoir de former, à partir de dianhydrohexitols, des dérivés monooxazolines jusqu'ici peu étudiés en cyclopropanation asymétrique ainsi que des bisoxazolines, mais aussi des ligands mono- et bis-imines moins couramment employés (Figure 1) et d'étudier l'influence de ces différences structurales pour la réaction de cyclopropanation asymétrique de divers alcènes. A notre connaissance, aucune synthèse ni utilisation en catalyse asymétrique d'oxazoline et de bisoxazoline dérivées de ces anhydrohexitols n'ont été rapportées dans la littérature.¹

¹ a) S. Guillaume, T. X. M. Nguyen, C. Saluzzo, *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, *19*, 1450-1454. b) T. T. Le, S. Guillaume, C. Saluzzo, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8893-8898. c) T. Maunoury, Thèse Université du Maine **2013**. d) L.-Y. Chen, S. Guillaume, C. Saluzzo. *Arkivoc*, **2013**, (iii) 227-244. e) L. -Y. Chen, S. Guillaume, A. Whiting, C. Saluzzo. *Arkivoc*, **2014**, (iv) 215-227. f) M. Kadraoui, T. Maunoury, Z. Derriche, S. Guillaume, C. Saluzzo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *4*, 441-457.

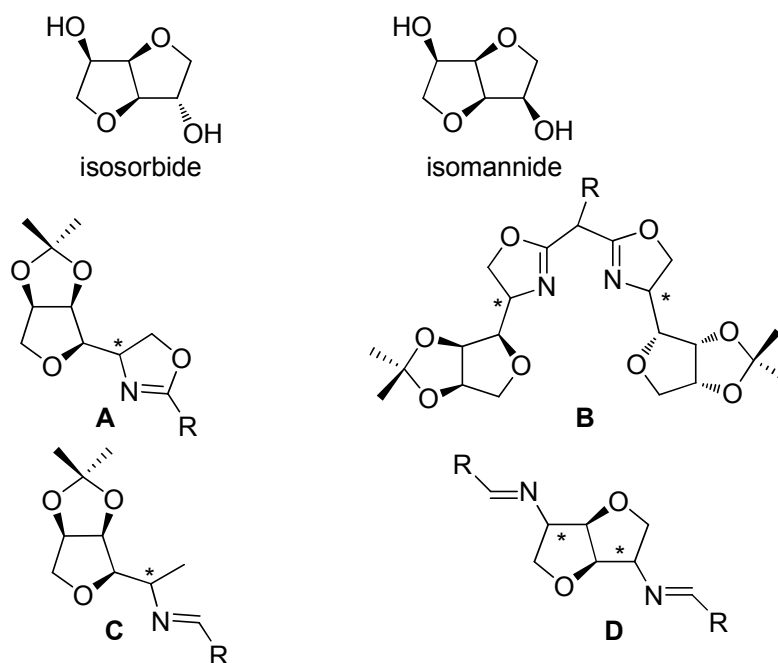


Figure 1

I- Synthèse des ligands

I-1. Synthèse d'oxazolines et de bis-oxazolines

Notre objectif était de former des oxazolines et bisoxazolines à partir de l'isosorbide et de l'isomannide, deux anhydrohexitols diastéréoisomères (Schéma 1). Au regard des diverses méthodes de la littérature, celles qui nous semblaient les plus adéquates et les plus simples à mettre en œuvre pour former les oxazolines, utilisent un amino alcool ou un époxyde (cf Partie 2, Chapitre 2)

Nous avons envisagé, en premier lieu, la formation d'oxazolines et de bis-oxazolines à partir de β -aminoalcools épimères **1a** et **1b** (Schéma 1). Ceux-ci pourraient être obtenus respectivement à partir de l'isomannide ou de l'isosorbide selon deux voies différentes.

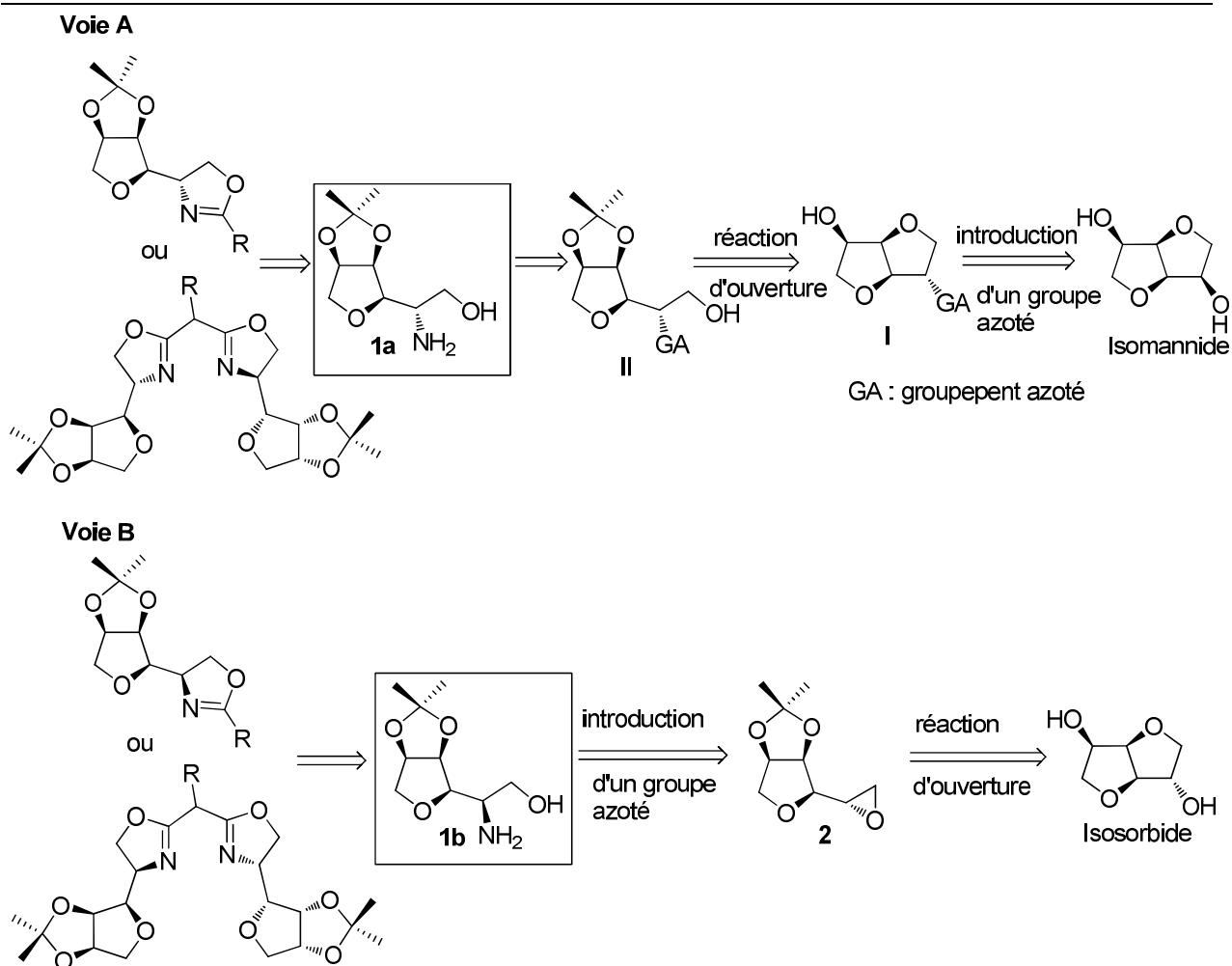


Schéma 1

La première (voie A) prévoit l'introduction d'un groupement azoté (GA) sur la structure bicyclique de l'isomannide (composés I) avant de réaliser une réaction d'ouverture d'un seul des cycles tétrahydrofuraniques par analogie avec la réaction d'ouverture déjà décrite par Ejjiyar et coll² avec l'isosorbide et l'isomannide. Quant à la seconde (voie B), l'ouverture sera effectuée avant l'installation du groupement azoté.

Cette réaction d'ouverture directe utilise l'iodure de triméthylsilyle formé *in situ* par action du chlorotriméthylsilane et de NaI en présence d'acétone dans l'acétonitrile. Elle permet de former un tétrahydrofurane trifonctionnalisé présentant un acétonide, un iode et un groupe hydroxyle (Schéma 2), ces deux dernières fonctions étant situées sur la chaîne latérale. Cette réaction est régiosélective et le mécanisme proposé pour rendre compte de cette sélectivité est présenté sur le Schéma 2.^{2b}

² a) S.Ejjiyar, C. Saluzzo, R. Amouroux, M. Massoui, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1575-1576. b) S. Ejjiyar, C. Saluzzo, R. Amouroux, *Org. Synth.*, **2000**, 77, 91-97.

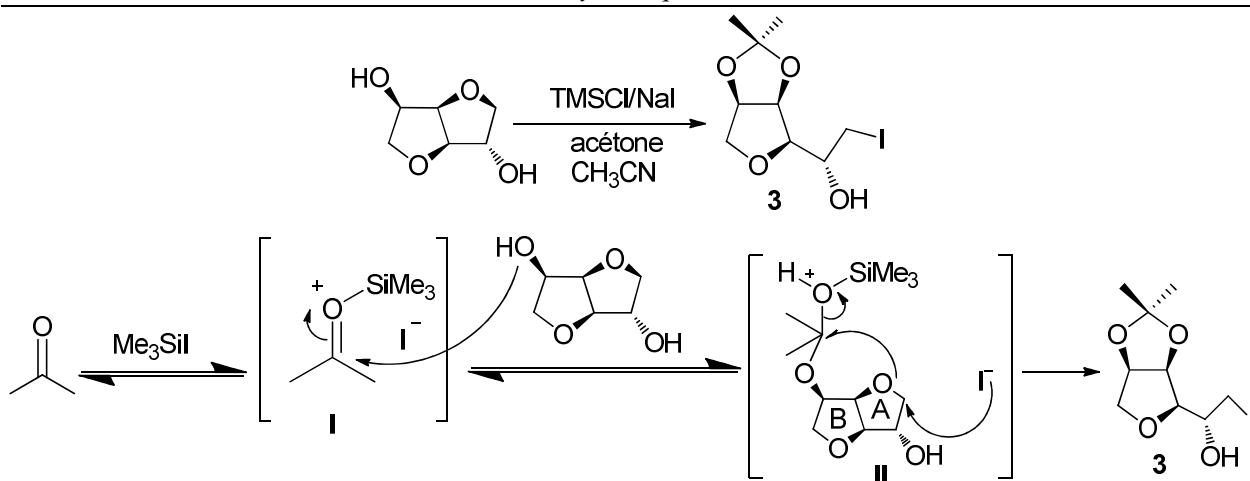


Schéma 2

Dans un premier temps, l'iodure de triméthylsilane formé *in situ* active l'acétone et donne l'intermédiaire oxonium silylé **I** puis, un des deux oxygènes de l'isobornane s'additionne sur cet oxonium pour conduire à un nouvel ion **II**. Sous l'action de l'iodure, le cycle tétrahydrofuranique **A** s'ouvre permettant ainsi la formation de l'iodo alcool **3** comportant un groupement acétonide.

La régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la formation de ce cétal qui exige que les deux atomes d'oxygène soient en position *cis* l'un par rapport à l'autre.

Au vu de ces données, nous pensons que l'introduction d'un groupement amine primaire, d'un azoture ou d'une fonction amide à la place d'un hydroxyle de l'isomannide permettrait, après réaction d'ouverture, de former un dérivé azoté monotétrahydrofuranique II, analogue du composé **3** (Schéma 1, voie A).

I-1.1. Synthèse du précurseur aminoalcool 1a via la voie A

Pour la première voie, afin d'introduire le groupement azoté il nous fallait, dans un premier temps, transformer l'un des hydroxyles de l'isomannide en groupe partant.

Ainsi, nous avons préparé le dérivé monotosylé selon les conditions utilisées par Kurochkina et coll³. Sous l'action du chlorure de tosyloxy en présence de pyridine dans le dichlorométhane nous avons obtenu 38% de composé monotosylé **4** aux côtés de 6% de dérivé ditosylé **5** (Schéma 3). L'isomannide soluble dans l'eau n'ayant pas réagi est aisément éliminé lors des traitements aqueux.

³ G. I. Kurochkina, G. S. Bratash, N. O. Soboleva, L. K. Vasyanina, M. K. Grachev, E. E. Nifant'ev, *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 1616-1619.

Avant de réaliser la substitution nucléophile par un groupe azoté et d'étudier la réaction d'ouverture selon la nature du groupement introduit, nous avons protégé la fonction alcool restante par un groupement silylé, le *tert*-butyldiméthylsilyle. Celui-ci a été introduit par action du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole. Ainsi le dérivé monotosylé protégé **6** a été formé avec un rendement quantitatif (Schéma 3).

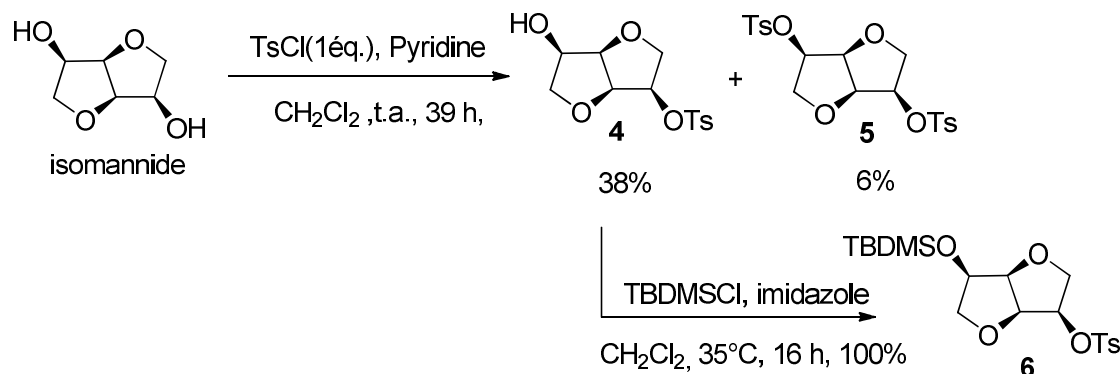


Schéma 3

a) Introduction d'un groupement azoté

A l'issue de cette réaction, nous avons procédé à deux réactions de substitution du groupement tosylé (Schéma 4).

Dans le premier cas, la transformation a été réalisée avec la benzylamine, sans solvant à 170°C pour conduire au dérivé **7** avec un rendement quantitatif. Dans le second, l'introduction d'un azoture a été effectuée par l'azoture de sodium dans le DMF à 140°C avec un rendement de 81%.

Afin de former l'amine primaire **9**, nous avons utilisé la réaction de Staudinger avec dans un premier temps, la triphénylphosphine comme réactif dans le dichlorométhane. L'imino-phosphorane se forme *in situ* puis est hydrolysé pour conduire à l'amine **9** attendue ainsi que l'oxyde de triphénylphosphine. Les difficultés d'élimination de ce dernier et ainsi l'isolement de l'amine pure nous ont conduits à remplacer la triphénylphosphine par la tributylphosphine⁴. L'oxyde de tributylphosphine beaucoup plus soluble dans l'eau est éliminé lors du traitement. Par ce biais, l'amine **9** a été formée avec un rendement de 95%.

⁴ a) H. Paulsen, W. Roben, F. R. Heiker, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3242–3252. b) Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406. c) B. Chen, A. K. Mapp, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5364–5365.

Une méthode directe décrite dans la littérature permet de réduire un azoture mais aussi de déprotéger un alcool silylé en présence de LiAlH_4 dans l'éther. Appliqué au substrat **8**. Nous avons pu isoler 69% d'aminoalcool **10** aux côtés de 27% d'aminoalcool silylé **9**.⁵

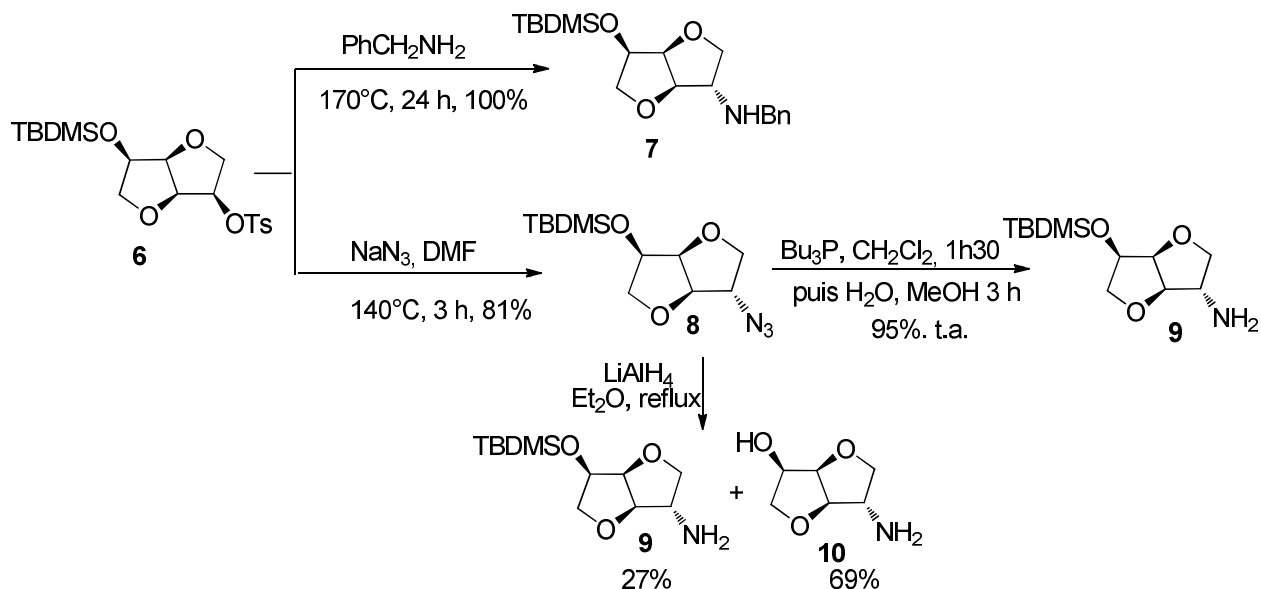


Schéma 4

Nous avons ensuite tenté de former l'amide **11** à partir de l'amine protégé **9** par action de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) en présence du 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et d'acide acétique (Schéma 5). Ces conditions sont généralement utilisées pour réaliser des couplages peptidiques.⁶ Cet essai n'a pas été fructueux et seul le produit de départ a été isolé.

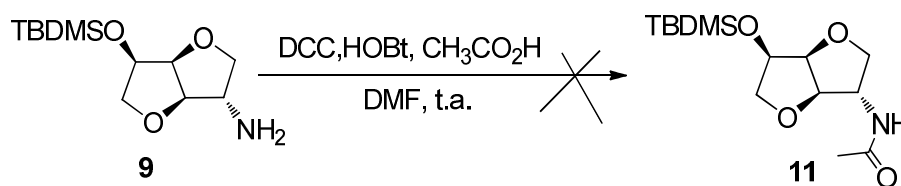


Schéma 5

Pour que la réaction d'ouverture puisse avoir lieu, il nous fallait disposer, comme pour le composé **10**, d'un groupe hydroxyle libre en position *cis* de la jonction des deux cycles THF (Schéma 2). Le composé **7** alors a été déprotégé en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le THF à 30°C, le composé **12** est alors isolé avec un rendement de 26% (Schéma 6).

⁵ a) C. Paolucci, G. Rosini, *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 2923–2946. b) V. Rawat, P.V. Chouthaiwale, V. B. Chavan, G. Suryavanshi, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6565–6567.

⁶ J. M. Humphrey, J. B. Aggen, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11759–11770.

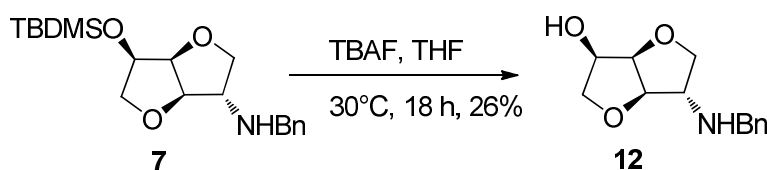


Schéma 6

De plus, en vue de former l'hydroxy azoture **13**, nous avons procédé à une introduction directe du groupement N_3 sur le composé monotosylé **4** comportant un OH libre en position 5. En présence de 3 équivalents d'azoture de sodium, la réaction de substitution nucléophile dans le DMF a conduit au produit **13** attendu avec un rendement de 53% (Schéma 7).

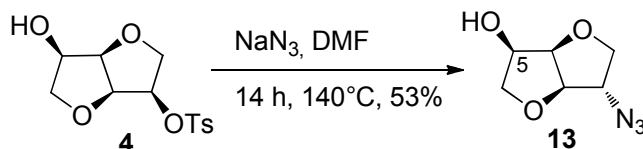


Schéma 7

b) Étude de la réaction d'ouverture

Ayant en main ces divers composés azotés avec un groupe hydroxyle libre en position *endo* sur le carbone C_5 , nous avons procédé à la réaction d'ouverture régiosélective d'un des deux cycles à l'aide du mélange $\text{TMSCl}/\text{NaI}/\text{acétone}$ dans l'acétonitrile.

Que ce soit avec l'amine primaire **10**, le dérivé de la benzylamine **12** ou l'azoture **13**, bien que le substrat ait réagi, aucune de ces réactions n'a permis d'isoler le composé iodé attendu correspondant (Schéma 8). Il est à noter cependant que dans tous les cas la masse du brut réactionnel est plus faible que la masse attendue ce qui laisse à penser que certains produits formés (des sels d'ammonium par exemple dans le cas des substrats **10** et **12**) sont éliminés lors du traitement.

Au vu de ces résultats, nous avons utilisé la voie B afin de former l'aminoalcool **1b**.

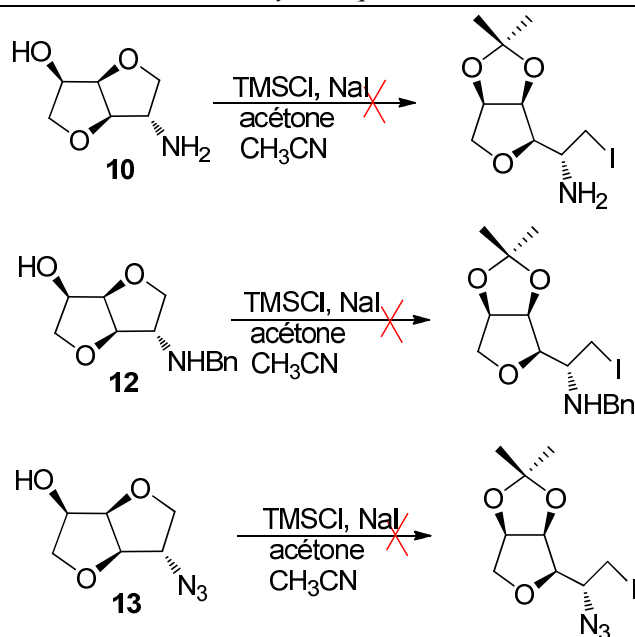


Schéma 8

I-1.2. Synthèse de l'aminoolcool précurseur d'oxazolines via la voie B

La seconde voie rétrosynthétique (voie B Schéma 1) met en jeu l'ouverture du bicyclic de l'isobornane selon la méthode déjà évoquée ayant conduit à un iodo alcool avant de procéder à l'introduction d'un groupement azoté.

Nous avons choisi de former l'époxyde **2** à partir de l'iodo alcool **3** par substitution nucléophile intramoléculaire en présence de l'hydruure de sodium² (Schéma 9). Cet époxyde **2** sera par la suite transformé en β -aminoolcool précurseur d'oxazolines.

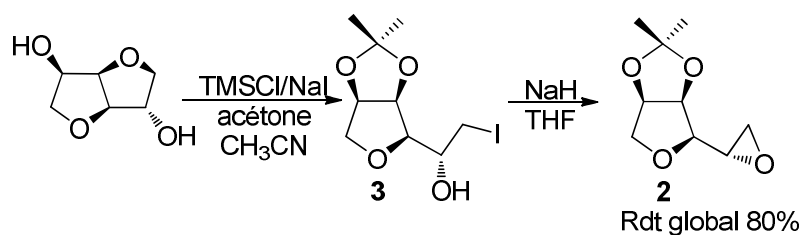


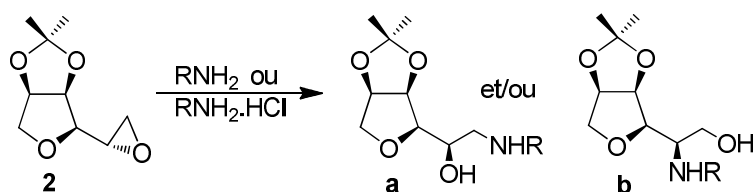
Schéma 9

a) Introduction directe d'un groupement azoté à partir de l'époxyde

L'une des méthodes les plus rapides permettant d'obtenir l'aminoolcool désiré était d'ouvrir l'époxyde **2** de manière régiosélective par une amine. Les nombreuses méthodes de la littérature indiquent qu'en présence d'un acide de Bronsted ou de Lewis, une ouverture préférentielle sur le carbone le plus encombré est en général observée.⁷

⁷ C. L. Nielsen, E. N. Jacobsen, *Aziridines and Epoxydes in organic synthesis*, 2006, 229-269. Ed. A. K. Yudin.

En effet, il a été décrit⁸ qu'en présence de benzylamine dans le méthanol, la benzylamine clive l'époxyde au niveau du carbone le moins substitué (composé **a**, R = Bn, Schéma 10) selon un mécanisme de substitution S_N2. Les chlorhydrates d'amine sont aussi susceptibles de réaliser cette coupure et conduire au composé correspondant à une ouverture de l'époxyde sur le carbone le plus substitué (composé **b**, R = Bn, Schéma 10) en mélange ou non avec l'autre aminoalcool.⁹



Nous avons alors testé l'ouverture de l'époxyde **2** avec deux équivalents du chlorhydrate de benzylamine en présence de méthanol au reflux afin de préparer l'amine secondaire **14b** (Schéma 11, Tableau 1, entrée 1). Nous avons bien obtenu deux composés, le premier, formé avec un rendement de 23% correspond à une ouverture de l'époxyde sur le carbone le moins substitué alors que le second ne correspond pas au produit **14b** mais au produit d'alkylation **15** (rendement : 26%) Ce dernier est issu de la réaction du produit **14a** avec l'époxyde **2**, l'amine secondaire attaquant toujours le carbone terminal de l'époxyde.

En effet, le spectre RMN du composé **15** (Figure 2) montre que tous les signaux des divers protons présentent une intégration dont l'intensité est deux fois plus importante que celle du signal des deux protons benzyliques. De plus, une analyse en spectrométrie de masse présentant un pic à 479 g.mol⁻¹, nous a permis de confirmer cette structure.

Il est à noter que la formation de ce composé **15** n'a jamais jusqu'alors été observée lors de l'ouverture de l'époxyde **2** par la benzylamine.¹⁰

⁸ a) Y. X. Yang, N. X. Wang, Y. L. Xing, W. W. Wang, J. Zhao, G. X. Wang, S. Tang, *Chin. Chem. Lett.*, **2005**, *16*, 1577-1600. b) A. R. Khana, R. P. Tripathia, A. P. Bhaduri, R. Sahai, A. Purib, L. M. Tripathib, V. M. L. Srivastava, *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 435-445.

⁹ G. Sundararajan, K. Vijayakrishna, B. Varghese, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8253-8256.

¹⁰ a) T. T. Le, S. Guillarme, C. Saluzzo, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8893-8898. b) S. Guillarme, T. M. Nguyen, C. Saluzzo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1450-1454.

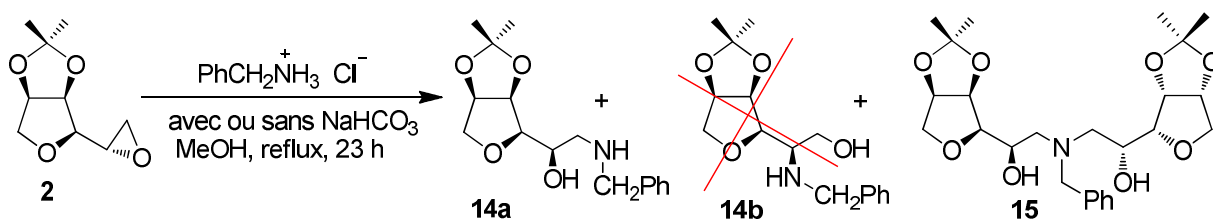


Schéma 11

Entrée	$\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+ \text{Cl}^-$ (éq.)	NaHCO_3 (éq.)	Rdt (%)	
			14a	15
1	2	-	23	26
2	2	0,27 ^a	27	0
3	7	0,27 ^a	40	7
4	2	2 ^b	45	4

a) ajouté au début de la réaction. b) ajouté par portion chaque 30 min.

Tableau 1

Désireux de connaître la possibilité de favoriser la formation de l'aldéol **14b** au détriment du produit d'alkylation, nous avons tenté de réaliser cette réaction d'ouverture en utilisant le chlorure d'ammonium en présence de bicarbonate de sodium. Pour cela nous avons réalisé en parallèle trois réactions. Les deux premiers essais mettent en jeu 0,27 équivalents de bicarbonate de sodium (Tableau 1, entrées 2 et 3). Ce dernier a été ajouté peu après le début de la réaction. Après une journée, seule la formation du composé **14a** a été observée en présence de 2 équivalents de chlorure d'ammonium (Tableau 1, entrée 2). L'introduction de 7 équivalents du chlorure de benzylamine a conduit à l'augmentation du rendement en aldéol **14a** de 13% (Tableau 1, entrée 3). Nous avons d'autre part isolé une faible quantité de dérivé **15**. Un résultat similaire a été obtenu lorsque le bicarbonate est ajouté par petites portions toutes les 30 minutes (Tableau 1, entrée 4). La présence de bicarbonate permet donc de limiter la formation de produit d'alkylation **15**. Une dernière tentative utilisant ZnCl_2 ¹¹ comme acide de Lewis et de benzylamine à 80°C n'a pas été plus concluante. Les produits **14a** et **15** sont formés dans les proportions relatives de 75/25 en faveur du produit **14a**. Dans tous les cas les analyses RMN du proton n'ont jamais révélé la présence du composé **14b**. Nous pensons que l'effet électronique attracteur de l'oxygène du THF ne favorise pas l'attaque sur le carbone le plus substitué de l'époxyde que le mécanisme d'ouverture de l'époxyde par le chlorure de benzylamine soit purement $\text{S}_{\text{N}}2$ ou soit un mécanisme limite entre $\text{S}_{\text{N}}1$ et $\text{S}_{\text{N}}2$.

¹¹ A. Biswas, A. Adhvaryu, S. H. Gordon, S. Z. Erhan, J. L. Willett, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 9485-9490

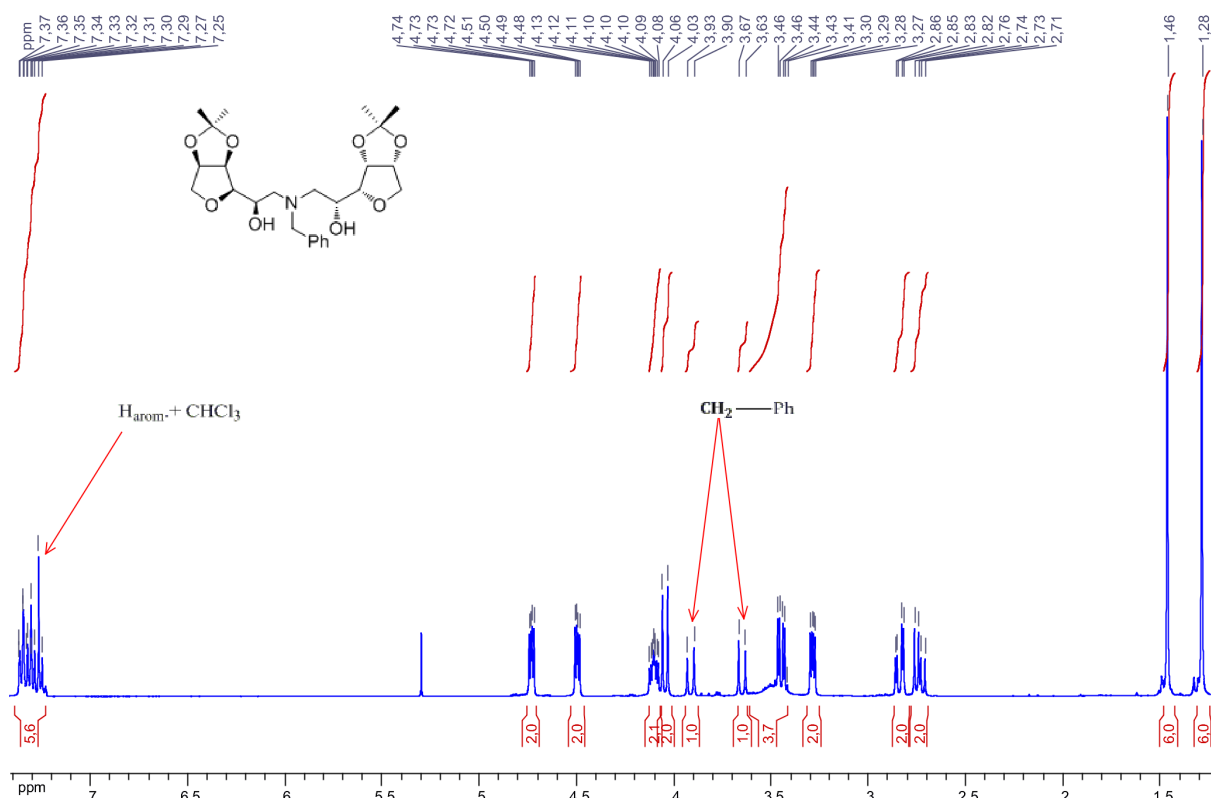


Figure 2 : spectre RMN ^1H du composé 15

Ces diverses tentatives pour introduire l'atome d'azote sur le carbone secondaire asymétrique s'étant révélées infructueuses, nous avons alors opté pour une voie synthétique plus longue, toujours à partir de l'époxyde 2.

b) Introduction d'un groupement azoté en trois étapes à partir de l'époxyde 2

Comme indiqué précédemment, cet époxyde en présence de nucléophile conduit à une ouverture exclusive sur le carbone le moins substitué. Ces résultats ont été mis à profit ; nous avons envisagé d'ouvrir l'oxirane par un nucléophile oxygéné ce qui conduirait à un hydroxy éther. Il suffirait ensuite de transformer l'hydroxyle en amine (Schéma 12).

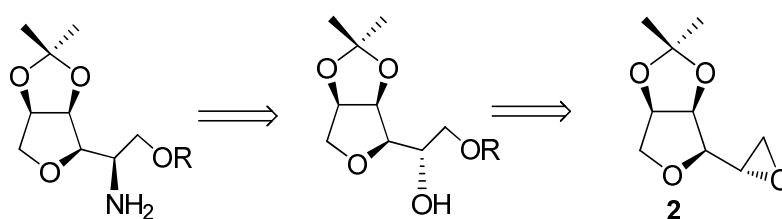


Schéma 12

Pour ce faire, nous avons choisi, d'ouvrir l'époxyde **2** par l'alcool benzylique en milieu basique, sachant que le groupement benzyle peut aisément être éliminé par hydrogénolyse.

L'éther benzylé **16** (Schéma 13) a été préparé selon diverses conditions. La première a été réalisée avec l'hydroxyde de sodium en présence de *tert*-butanol¹² comme solvant. Le mélange réactionnel a été chauffé à 100°C. Le composé **16** attendu n'a été isolé qu'avec un rendement de 50% (Tableau 2, entrée 1). Nous avons alors remplacé la soude par l'hydrure de sodium. Le composé **16** a alors été formé avec un rendement de 21% (Tableau 2, entrée 2). Afin d'optimiser cette réaction, l'hydrure de sodium a été conservé mais la réaction a été réalisée au reflux du THF (solvant aprotique). Le rendement a ainsi été amélioré, il a atteint 70% (Tableau 2, entrée 3).

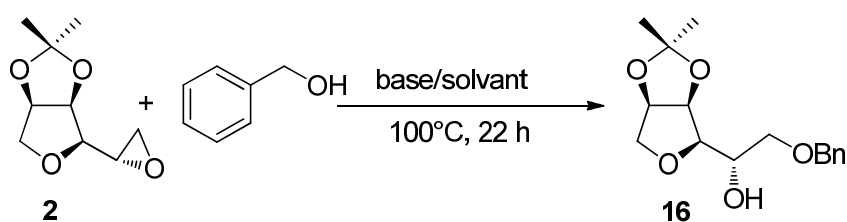


Schéma 13

Entrée	base	solvant	T (°C)	Rdt (%)
1	NaOH	<i>t</i> -BuOH	100	50
2	NaH	<i>t</i> -BuOH	100	21
3	NaH	THF	reflux	70

Tableau 2

En vue d'introduire la fonction amine primaire, deux possibilités s'offraient à nous. Il s'agissait soit de réaliser une réaction de Mitsunobu¹³ entre le diol monoprotégé **16** et le phtalimide en présence de triphénylphosphine et de l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) suivi d'une hydrazinolyse¹⁴ (Schéma 14) ou bien de transformer le groupement hydroxyle en groupe partant susceptible d'être substitué par un réactif azoté tels la benzylamine ou un azoture.

¹² B. Maurizio, S. Rosselli, A. Maggio, *J. Nat. Products*, **2005**, 68, 1042-1046.

¹³ O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679-680.

¹⁴ L. S. Hegedus, M. S. Holden, J. M. McKearin, *Org. Synth.*, **1984**, 62, 48-55.

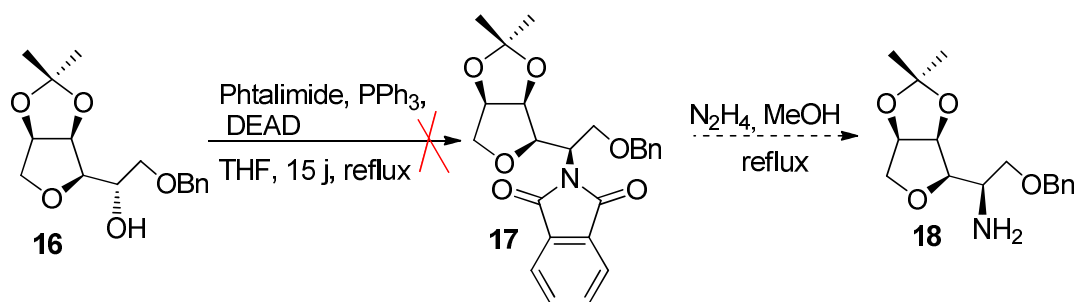


Schéma 14

Pour la réaction de Mitsunobu, après 15 jours au reflux du THF la formation du produit **17** n'a pas été détectée et dans le milieu réactionnel seul le composé **16** est présent. Cette faible réactivité de l'hydroxyle pourrait être due à une contrainte stérique importante lors de l'approche du réactif, à la présence d'éventuelles liaisons hydrogènes qui pourrait être formées entre le H de l'hydroxyle et les différents oxygènes de l'acétone, du benzyloxy voire de l'oxygène du THF mais aussi aux effets électrostatiques.

Nous avons alors opté pour la seconde possibilité qui consiste à activer l'hydroxyle sous forme de sulfonate puis à le substituer par un groupe azoté (Schéma 15).

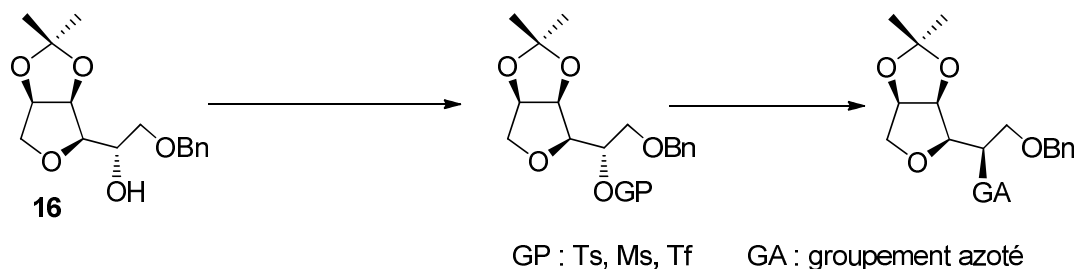


Schéma 15

a) Formation de l'azoture 20 à partir du tosylate 19

Nous avons donc dans un premier temps transformé l'hydroxyle libre en tosylate qui après substitution par l'azoture de sodium suivi d'une réaction d'hydrogénolyse du benzyle et d'une hydrogénation de l'azoture formerait l'aminoalcool attendu.

- Préparation du tosylate 19

La première tosylation de l'alcool benzylé **16** (Schéma 16) a été réalisée en utilisant les conditions usuelles, soit 1,5 équivalents de chlorure de tosyloxy et de triéthylamine dans du dichlorométhane à température ambiante (Tableau 3, entrée 1). Après 20 heures, seules quelques traces de tosylate **19** ont été observées. Cette première expérience montre, comme nous l'avons indiqué précédemment, que cette position semble peu réactive.

Des conditions réactionnelles moins usuelles de formation de tosylates décrites par Kazemi et coll.¹⁵ indiquaient que ce type de transformation pouvait être réalisé sans solvant en présence de potasse et/ou de carbonate de potassium comme bases, par trituration du substrat et des divers réactifs.

Ainsi, l'introduction de K₂CO₃ solide à la place de la triéthylamine (Tableau 4, entrée 2) ou d'un mélange de base KOH/K₂CO₃ (Tableau 3, entrée 3) en présence de 1,5 équivalent de chlorure de tosylyle a conduit au composé **19** attendu avec un ratio substrat **16**/tosylate **19** respectivement de 54/46 et de 59/41.

Afin d'améliorer cette transformation, 3 équivalents de chlorure de tosylyle ont été mis en jeu (Tableau 3), entrées 4 et 5). La proportion globale en bases a été augmentée afin de piéger au mieux l'acide chlorhydrique formé. Ainsi, c'est avec 10 équivalents de potasse en présence de 4 équivalents de carbonate de potassium que le rendement en tosylate **19** a atteint 68 % (Tableau 4, entrée 5). Cette expérience montre qu'en phase solide, après seulement une heure de trituration des composés, un rendement acceptable en tosylate **19** est obtenu. Ce qui constitue une avancée notable.

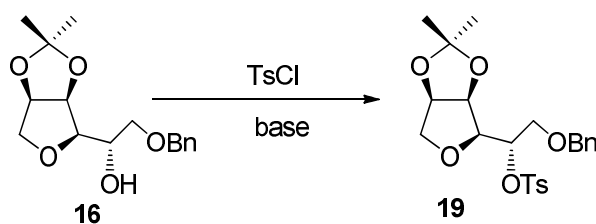


Schéma 16

Entrée	Solvant	TsCl (éq.)	Et ₃ N (éq.)	KOH	K ₂ CO ₃	T (°C)	Temps	Rdt (%)	Ratio 19/16 ^a
1	CH ₂ Cl ₂	1,5	1,5	-	-	reflux	20 h	traces	0/>99
2	-	1,5	-	-	3,6	t.a	20 min	nd	54/46
3	-	1,5	-	5,2	6,4	t.a	35 min	25	59/41
4	-	3	-	14	4,3	t.a	1h	60	78/16
5	-	3	-	10	4	t.a	1h	68	86/14

a) Rapport déterminé par RMN ¹H sur la base des signaux des méthyles de l'acétonide.

Tableau 3

¹⁵ F. Kazemi, A. R. Massahb, M. Javaherianc, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5083–5087

• Formation de l'azoture 20

Disposant du tosylate **19**, nous avons alors tenté de former l'azoture **20**. Les premiers essais ont été réalisés en présence d'éther couronne afin de rendre l'azoture plus nucléophile *via* la complexation des ions sodium (Schéma 17).

Après 46 heures à 100°C dans le DMF, 10 ou 12 équivalents de NaN₃ en présence de 2 ou 2,5 équivalents d'éther couronne n'ont pas permis de transformer le tosylate **19** (Tableau 4, entrées 1 et 2). Une légère augmentation du nombre d'équivalents en azoture de sodium, une quantité double d'éther couronne et un milieu réactionnel deux fois plus concentré ont conduit à l'azoture **20** attendu aux côtés de produits d'élimination (Tableau 4, entrées 3 et 4).

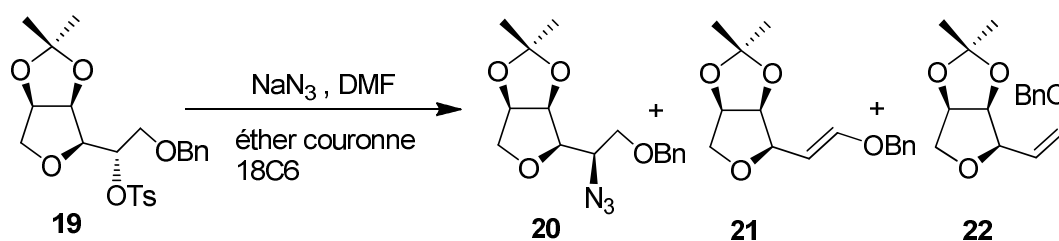


Schéma 17

Entrée	NaN ₃ (éq.)	Ether couronne (éq.)	V _{DMF} (mL/mmol)	T°C	Temps (h)	Rdt (%) (20)	Ratio ^a
							19/20/21/22
1	10	2	12	100	40	0	100/0/0/0
2	12	2,5	12	100	46	0	100/0/0/0
3	15	4	6	120	48	23	34/38/22/6
4	15	4	6	120	89	24	5/60/27/8

a) Rapport déterminé par RMN ¹H sur la base des signaux des méthyles de l'acétonide.

Tableau 4

Ces composés d'élimination ont pu être visualisés par analyse RMN du proton du brut réactionnel (Figure 3). En effet, dans la zone des protons éthyléniques, on note la présence d'un doublet à 6,73 ppm avec une constante de couplage ³J_{HH} = 12,8 Hz (constante *J trans*) appartenant au composé **21** (Figure 4) et d'un doublet de doublet à 6,29 ppm avec des constantes de couplage ³J_{HH} = 6,3 Hz (constante *J cis*) et de 1 Hz ; appartenant au composé **22** (Figure 5). Il est à noter que c'est l'alcène *Z* qui se forme préférentiellement (Figure 3). Nous avons pu dans certains cas isoler le composé **21** pur ainsi que le composé **22** associé à une plus ou moins grande quantité d'autres sous-produits vraisemblablement éthyléniques (signaux supplémentaires entre 5,1 et 5,3 ppm) (Figures 4 et 5) mais aussi d'autres produits de dégradation (coloration noire du mélange réactionnel).

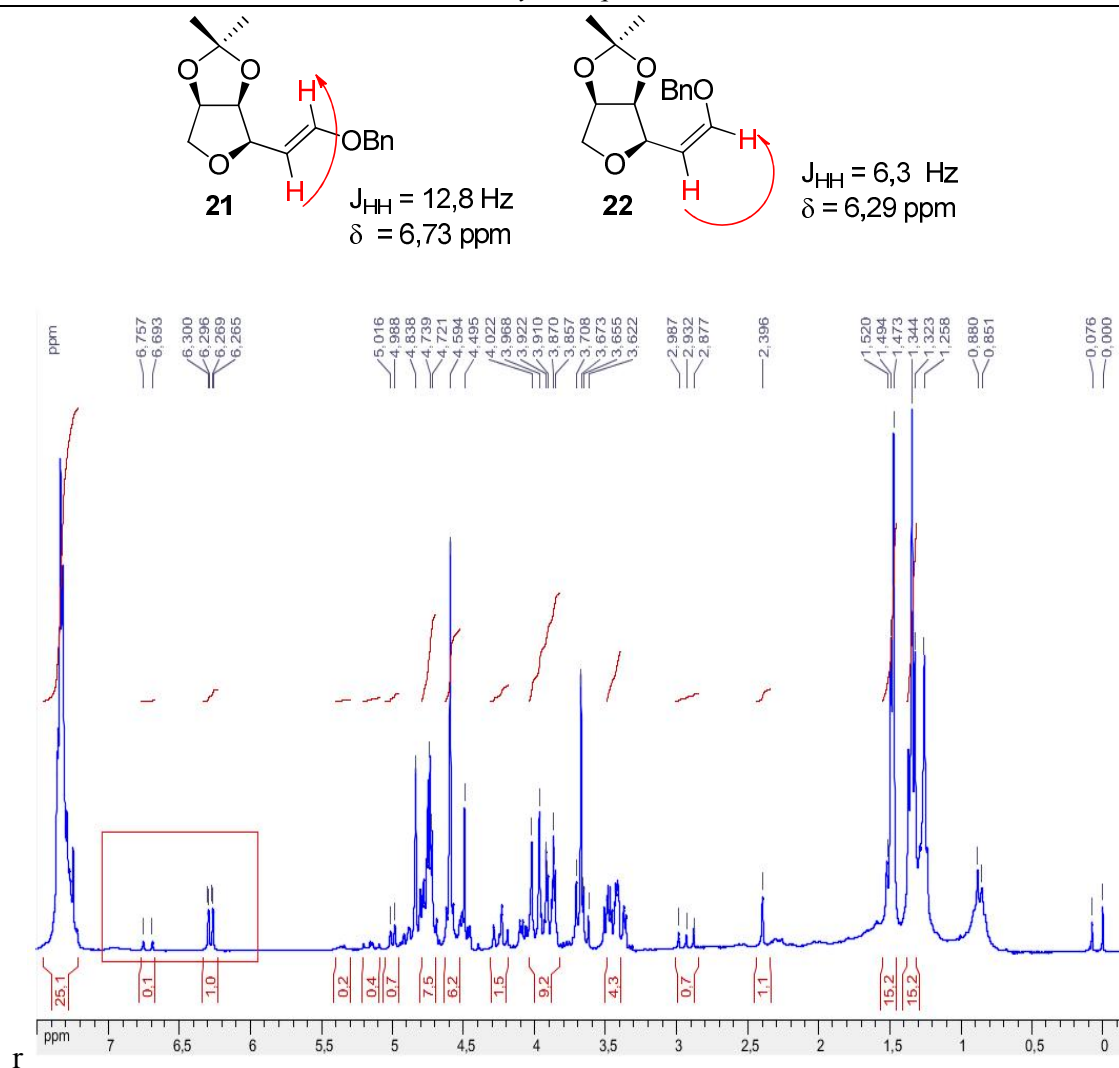


Figure 3 : spectre RMN ^1H du brut réactionnel

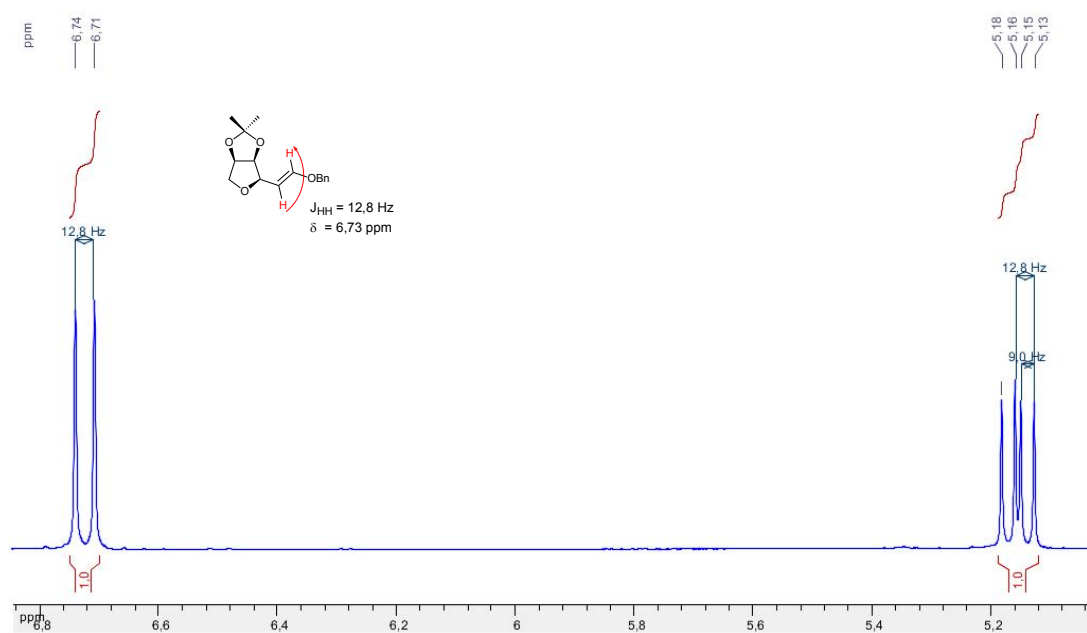


Figure 4 : composé 21 pur, agrandissement de la zone des protons éthyléniques

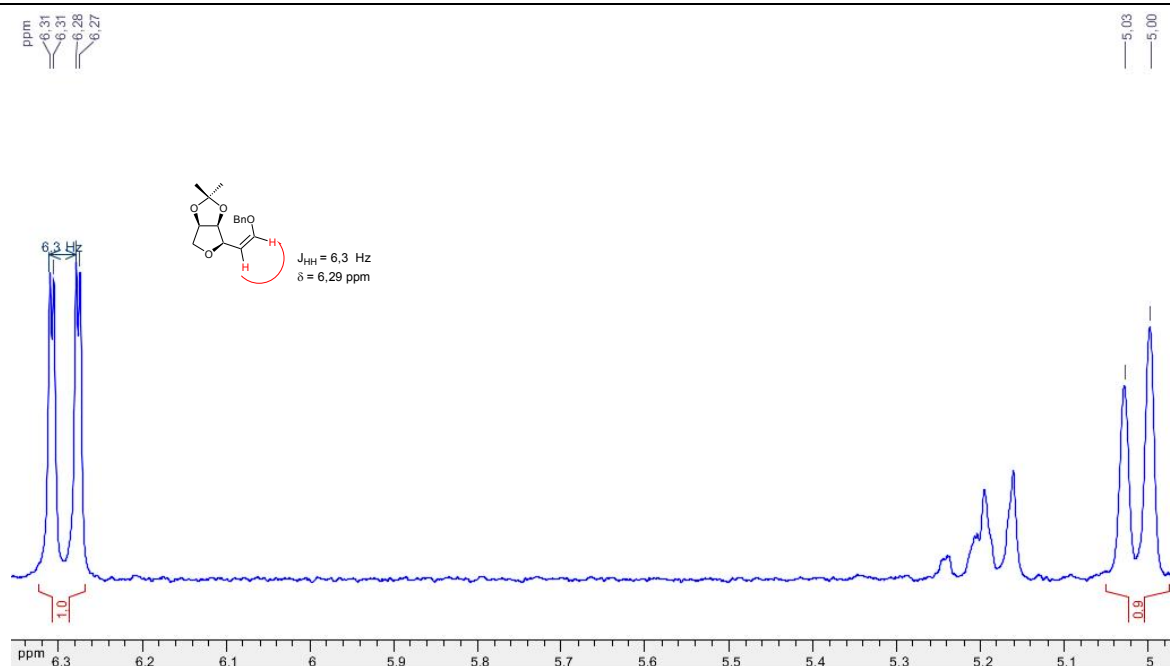


Figure 5 : composé 22 impur, agrandissement de la zone des protons éthyléniques

La formation de ces produits secondaires est due à une réaction concurrente d'élimination qui est en général favorisée par des températures élevées.

Au vu des faibles rendements en azoture **20** à partir du tosylate **19**, nous avons choisi d'introduire un mésyle comme groupe partant et d'étudier sa réactivité vis-à-vis de la substitution nucléophile par la benzylamine et par NaN_3 .

β) Formation de l'azoture 20 à partir du mésylate 23

- *Préparation du mésylate 23*

Dans un premier temps, la mésylation a été réalisée à 0°C par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine (Schéma 17). Après 24 h à cette température, l'analyse par CCM du mélange réactionnel permet de visualiser encore le substrat. La réaction est alors laissée 6 h de plus à cette température. Le mésylate a pu alors être isolé avec un rendement de 56% aux côtés du composé hydroxylé **16** n'ayant pas réagi (Tableau 5, entrée 1). La diminution des quantités de chlorure de mésyle et de triéthylamine (1,5 éq) a conduit à un plus faible rendement (26%) après 22h à température ambiante (Tableau 5, entrée 2). Le meilleur rendement (94 %) a été observé lorsque la réaction est réalisée à température ambiante pendant 5 heures en présence de 3,2 équivalents de MsCl (Tableau 5, entrée 3). Les deux derniers essais utilisent les réactions sans solvant mises au point par Kazemi et coll.¹⁰ pour former des tosylates. Les conditions réactionnelles transposées pour la formation du mésylate **23** ont conduit à un rendement de 76%, en présence de 10,5 équivalents de potasse et 6,4 équivalents de carbonate de potassium (Schéma 18),

à température ambiante par trituration pendant 1 heure. Par contre, en présence de K_2CO_3 comme seule base, un rendement de 66% a été obtenu (Tableau 5, entrée 5).

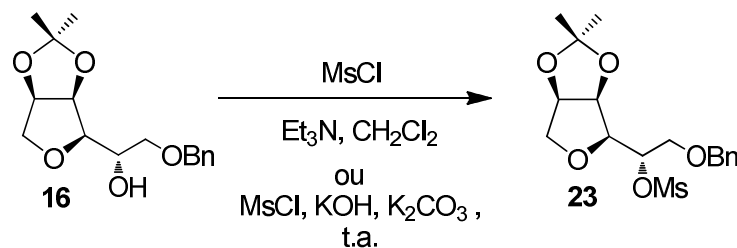


Schéma 18

Entrée	Bases (éq.)	MsCl (éq.)	solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%) 23
1	Et ₃ N (4)	3,2	CH ₂ Cl ₂	0	30	56
2	Et ₃ N (1,5)	1,5	CH ₂ Cl ₂	t.a.	22	26
3	Et ₃ N (4)	3,2	CH ₂ Cl ₂	t.a.	5	94
4	KOH (10,5) K ₂ CO ₃ (6,4)	7,7	sans	t.a.	1	76
5	K ₂ CO ₃ (4,3)	1,6	sans	t.a.	1	66

Tableau 5

- Formation de l'azoture 20

Ayant en main le mésylate **23**, nous avons ensuite étudié la formation de l'azoture **20** en utilisant deux types d'activation : une activation thermique et une activation micro-onde (Schéma 18)

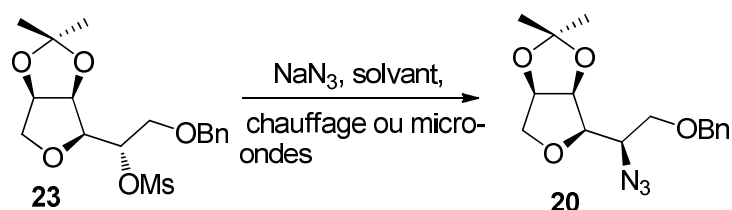


Schéma 18

- ✓ Activation thermique

Nous avons choisi le DMF comme solvant, celui-ci étant couramment utilisé pour des transformations similaires.

Après 24 h, à 80°C, en présence de 1,5 équivalent d'azoture de sodium, nous n'avons pas observé la formation de l'azoture **20**, le mésylate n'ayant pas réagi. Il en a été de même à 100°C après 39 heures, en augmentant la quantité de NaN_3 (10 éq.) et si l'on introduit 2 équivalents d'éther couronne (Tableau 6, entrées 1 et 2).

Cependant, à 120°C et après deux jours de réaction en présence de 15 équivalents d'azoture de sodium et de 4 équivalents d'éther couronne, le composé **20** a été isolé avec un rendement de 22% (Tableau 6, entrée 3). Un chauffage prolongé (5 jours) à la même température nous a permis de former 40 % de produit désiré **20** (Tableau 6, entrée 4).

En absence d'éther couronne, l'utilisation d'un mélange DMF/H₂O comme solvant après une semaine de réaction ou du DMSO après deux jours ont donné 40% de rendement en composé **20** attendu (Tableau 6, entrées 5 et 6). Il est à noter que les produits d'élimination sont toujours présents (entre 30 et 40%) aux côtés de produits de dégradation compte tenu des températures élevées.

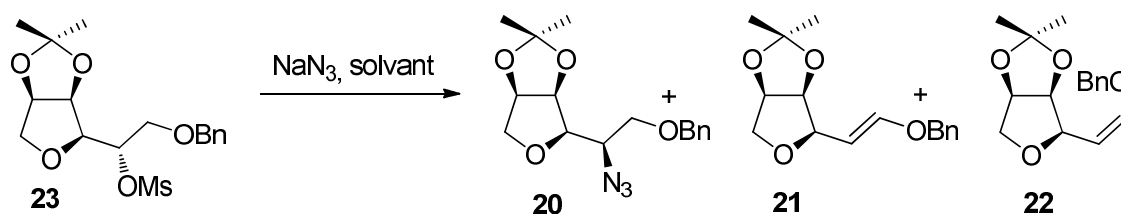


Schéma 19

Entrée	NaN ₃ (éq.)	Ether couronne 18C6 (éq.)	V(DMF) mL/mmol	V(H ₂ O) mL/mmol	V(DMSO) mL/mmol	T(°C)	Temps	Rdt (%) 20
1	1,5	-	30	-	-	80	24 h	-
2	10	2	12	-	-	100	39 h	-
3	15	4	5	-	-	120	2 j	22
4	15	4	10	-	-	120	5 j	40
5	10	-	5,8	3,9	-	154	7 j	40
6	10	-	-	-	9,5	140	2 j	40

Tableau 6

✓ Activation micro-onde

Les micro-ondes sont connues pour activer certaines réactions en limitant les produits secondaires¹⁶.

Les premiers tests réalisés sans éther couronne ont permis de mettre en évidence qu'une température de 120°C pendant 2 h ne conduisait à aucune transformation (Tableau 7, entrée 1) alors qu'une augmentation de la température à 150 puis 200°C avec des temps de réactions

¹⁶ a) J. D. Mason, S. S. Murphree, *Synlett*, **2013**, 1391-1394. b) R. Kumar, D. S. Ermolat'ev, E. V. Van der Eycken, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 5737-5743. c) A. Porcheddu, M. G. Mura, L. De Luca, M. Pizzetti, M. Taddei, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 6112-6115.

respectivement de 4 h et 30 min donnait naissance à l'azoture **20** (Tableau 7, entrées 2 et 3). Là encore les produits d'élimination sont présents en plus grandes proportions quand la température est plus élevée même si l'on raccourci le temps d'activation (Tableau 7, entrée 3).

Pour limiter la production des produits **21** et **22**, 15 équivalents d'azoture de sodium ont été mis en jeu. Toujours à 200°C pendant 30 minutes, ces conditions ont permis effectivement d'augmenter les proportions en azoture **20** et de diminuer globalement celles des produits d'élimination (Tableau 7, entrée 4). L'ajout d'éther couronne 12C4 a conduit à des résultats similaires quant à la production d'azoture **20** (31 et 29 % respectivement entrées 4 et 5) et des composés d'élimination **21** et **22**.

Afin de mieux solubiliser le NaN₃ nous avons opté pour un solvant qui est un mélange de DMF et d'eau. La réaction a été réalisée à 120°C (Tableau 7 entrées 6 et 7), toujours avec 15 équivalents de NaN₃. La présence de 4 équivalents d'éther couronne ne permet pas d'accroître la quantité d'azoture **20** contrairement à ce qui se produit en son absence.

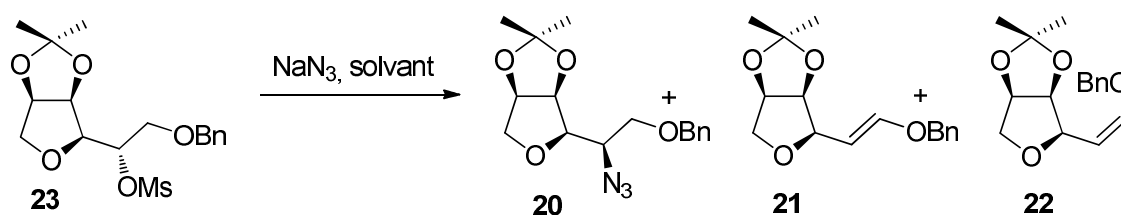


Schéma 20

Entrée	NaN ₃ (éq.)	Ether couronne 12C4 (éq.)	DMF/ H ₂ O	T (C°)	temps	Proportions ^a (%)			
						20	21	22	23
1	2	-	b	120	2 h	0	0	0	100
2	2	-	b	150	4 h	13	9	7	71
3	2	-	b	200	30 min	21	20	18	41
4	15	-	b	200	30 min	31	25	25	19
5	15	4	b	200	30 min	29	23	24	24
6	15	4	c	120	11 h	14	10	0	76
7	15	-	c	120	7 h	37	16	8	39

a) Proportions déterminées par analyse des spectres du proton en se basant sur les déplacements chimiques d'un des méthyles de l'acétonide : δ ppm = 1,35 ppm (azoture **20**), 1,33 et 1,37 ppm respectivement pour les produits d'élimination **20** et **21**. b) Conditions : mésylate **23** (0,13 mmol), V_{DMF} = 7,7 mL/mmol. c) Mésylate **23** (0,27 mmol), DMF/H₂O (4/1 v/v) avec V_{DMF} = 6,7 mL/mmol, 15 bar.

Tableau 7

En parallèle, nous avons testé l'introduction du groupement amine par l'action de la benzylamine sur le mésylate **23**, sans solvant et sous micro-ondes tout en modifiant la température et la durée de réaction mais malheureusement sans succès (Schéma 21), le substrat restant inchangé.

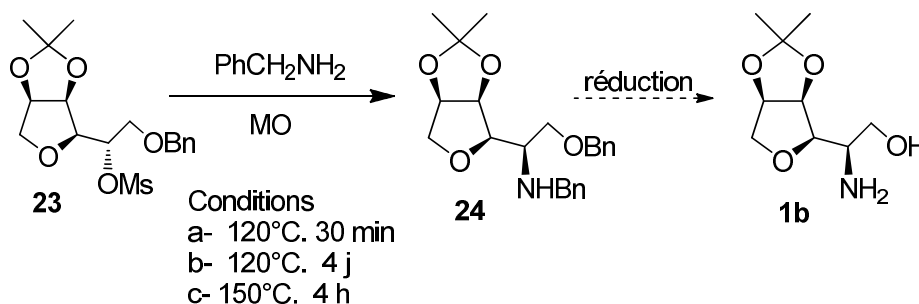


Schéma 21

γ) Formation de l'azoture **20** à partir du triflate **25**

- Préparation du triflate **25**

Le dernier groupement partant que nous avons testé est le triflate. L'alcool **16** réagit avec l'anhydride triflique en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane (Schéma 22) pour donner le triflate **25** avec un rendement brut de 88%. Ce dernier suffisamment pur a été utilisé tel quel pour former l'azoture **20**.

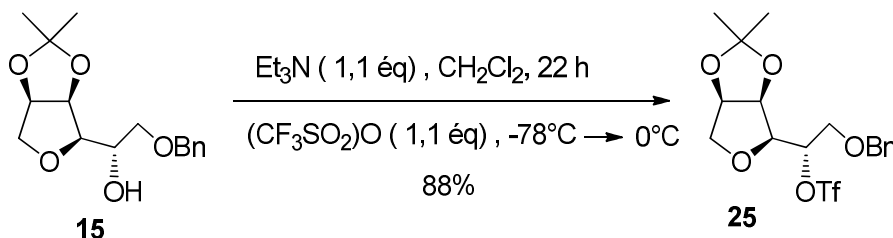


Schéma 22

- Formation de l'azoture **20**

La réaction de substitution du triflate **25** par NaN_3 dans le DMF seul à 110°C après 2 jours de réaction a conduit à l'azoture attendu **20** avec un rendement de 23% mais en présence d'éther couronne 18C6 celui-ci atteint 49% (Schéma 23). L'analyse du spectre RMN du proton des bruts réactionnels indique toujours la présence des produits d'éliminations *E* et *Z* **21** et **22**.

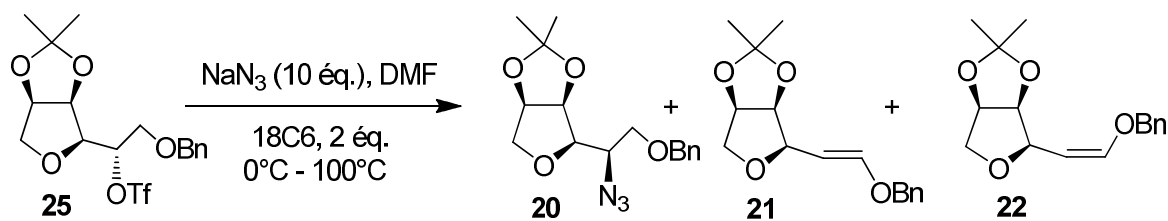


Schéma 23

En résumé, les meilleurs rendements (49%) en azoture **20** ont été observés avec le triflate **25** dans le DMF en présence d'éther couronne 18C6 en chauffant à 110°C. L'emploi du triflate est cependant conditionné à l'utilisation d'un solvant parfaitement anhydre. Des rendements un peu plus faibles (40%) mais plus reproductibles ont été obtenus avec le mésylate **20** avec des températures plus élevées avec comme solvant le DMF en présence d'éther couronne ou bien un mélange de DMF/H₂O ou encore du DMSO mais les temps réactionnels sont longs, de 2 jours à 1 semaine.

c) Formation de l'aminoalcool 1b précurseur des oxazolines

La dernière étape en vue de préparer l'aminoalcool **1b**, précurseur des oxazolines de la famille **A** (Figure 1), réside en l'hydrogénolyse/hydrogénation de l'azoture **20** dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de Pd/C. Ces réactions simultanées conduisent à de très bons rendements en aminoalcool **1b** ($\geq 95\%$) (Schéma 24). Cependant, il est à noter que la fonction azoture se réduit en premier générant une amine qui du fait de sa complexation avec le palladium rend le catalyseur moins efficace et empêche souvent la débenzylation complète du composé. Nous avons remarqué qu'une pression de l'ordre de 40 bar à 50°C facilitait cette seconde réaction, mais il s'avère souvent nécessaire d'éliminer le catalyseur initial et de le renouveler au moins une fois.

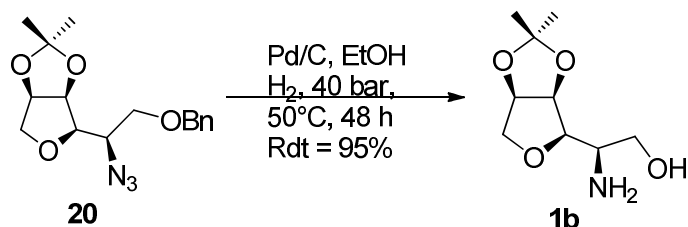


Schéma 24

L'aminoalcool **26** précurseur des oxazolines pour lesquelles l'atome d'oxygène est fixé sur le carbone chiral a été formé de façon similaire à partir de l'aminoalcool benzylé **16** (Schéma 25).

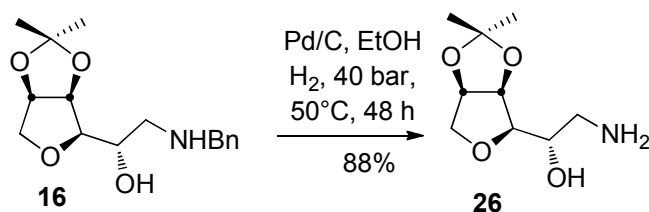
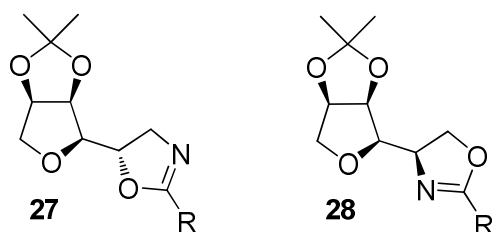


Schéma 25

I-1.3. Formation d'oxazolines

Ayant en main les aminoalcools **1b** et l'époxyde **2**, avant de procéder à la synthèse de bisoxazoline, nous nous sommes intéressés à la synthèse des oxazolines **27** et **28** (Figure 6).



R = alkyle, aryle

Figure 6

a) Formation des monooxazolines

α) Réaction à partir de l'époxyde **2**

Comme indiqué dans le Chapitre 2 de la seconde partie, il est possible d'accéder directement à des oxazolines à partir d'époxydes selon la méthode mise au point par Stillings et coll.¹⁷ par action de nitriles en présence d'acides de Lewis.

Nous avons envisagé d'ajouter différents nitriles sur l'époxyde **2** en présence de BF₃.Et₂O à température ambiante. Les premiers essais ont été réalisés avec l'acétonitrile, le propionitrile ainsi que le butyronitrile. La formation des oxazolines correspondantes **27a-c** et **28a-c** n'a jamais été observée. Par contre, avec le benzonitrile, la formation unique de l'oxazoline **27d** a été observée avec un rendement de 58% après purification (Schéma 26). Nous pensons que là encore l'effet électronique attracteur de l'oxygène du THF ne permet pas l'attaque du nitrile sur le carbone le plus substitué de l'époxyde conformément à ce qui a été observé lors de l'ouverture de l'époxyde par le chlorhydrate de la benzylamine ou par la benzylamine en présence de ZnCl₂.

¹⁷ R.L. Smith, R.O.C. Norman, M.R. Stillings, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, 1200-1202

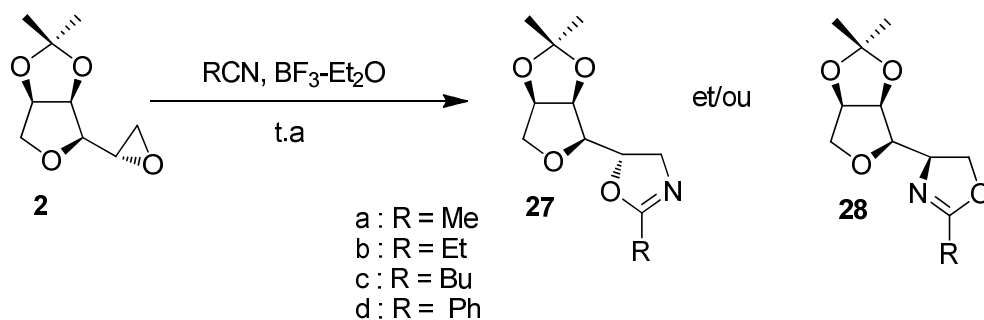


Schéma 26

β) À partir des aminoalcools 26 et 1b

- Via la formation d'une imine

Une variété d'aldéhydes étant très disponibles commercialement, nous avons choisi d'étudier la formation d'oxazolines selon la méthode décrite par Schwekendiek et Glorius.¹⁸

Dans un premier temps, nous avons mis au point la synthèse d'oxazolines avec l'aminoalcool **26** dont le carbone portant la fonction amine n'est pas asymétrique. Ainsi, avec le benzaldéhyde dans le toluène en présence de tamis moléculaire 4 Å, il conduit à une imine puis une oxazolidine intermédiaires. Cette dernière est ensuite oxydée *in situ* par le NBS en présence de triéthylamine en oxazoline **27d**. Cette dernière a été obtenue avec un rendement de 57% en deux étapes (Schéma 27).

Dans les mêmes conditions, l'aminoalcool **1b** n'a pas permis d'isoler l'oxazoline **28d**. Cependant, le remplacement des tamis moléculaires par du sulfate de magnésium a permis de former l'oxazoline **28d** avec un rendement de 26% (Schéma 27).

¹⁸ E. K. Schwekendiek, F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, 2996–3002.

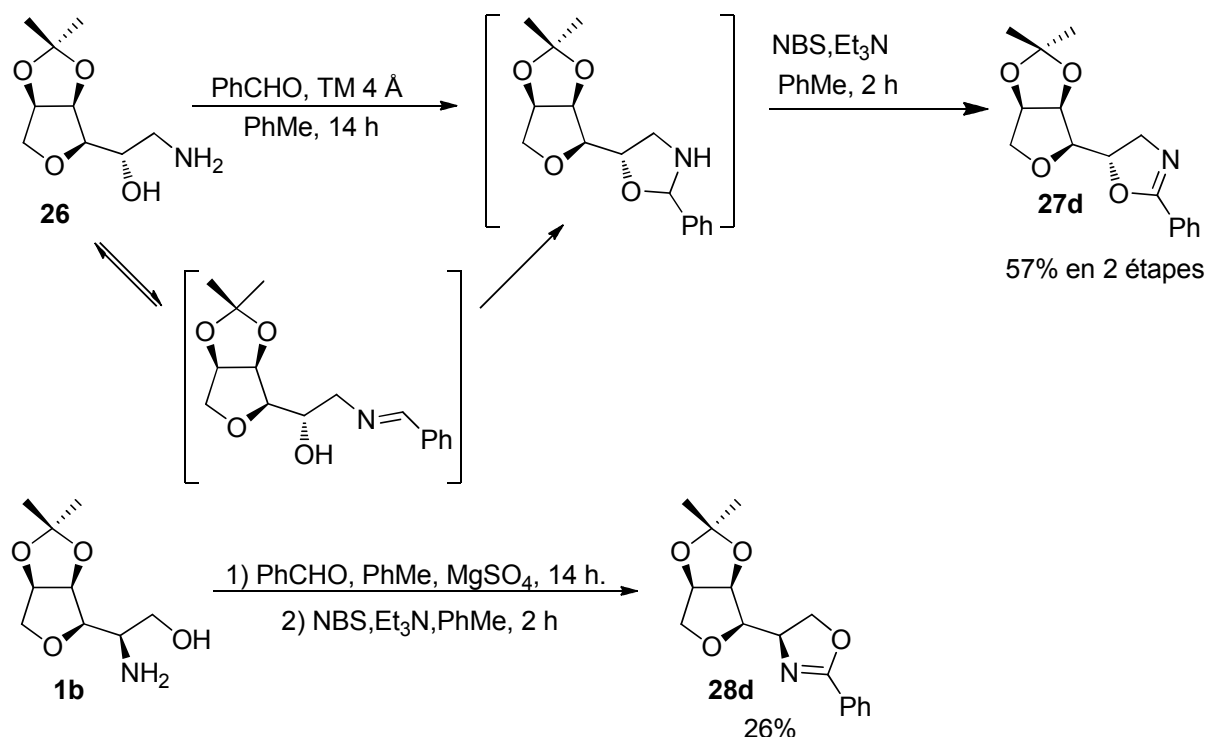


Schéma 27

- *via la formation d'un amide*

Selon le protocole rapporté par Dodd et coll.,¹⁹ une autre méthode a été testée pour aboutir à l'oxazoline **28d**. L'action du benzoate de méthyle sur l'aminoalcool **1b** n'a pas permis d'isoler

l'amido alcool attendu dont la fonction hydroxyle transformée ultérieurement en groupement partant aurait permis, par cyclisation intramoléculaire en milieu basique, de former l'oxazoline désirée (Schéma 28).

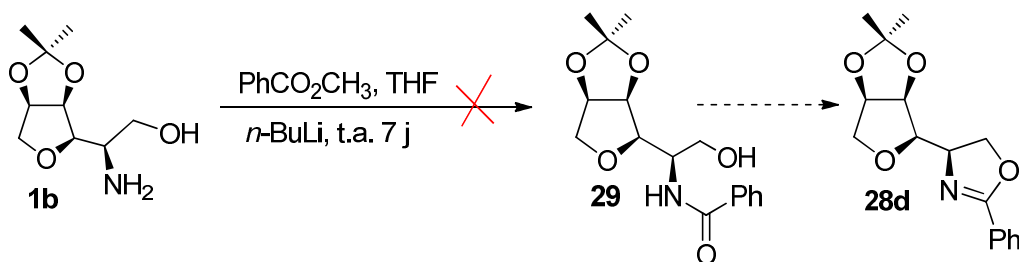


Schéma 28

¹⁹ J. H. Dodd, J. Guan, C. F. Schwender, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1003-1008.

• Par réaction avec des imidates

Comme nous avons pu le voir dans le Chapitre 2, il est possible d'accéder directement aux oxazolines à partir d'aminoalcools par réaction avec des imidates.²⁰

L'action de l'hydrochlorure de benzimidate d'éthyle commercial **30** sur l'aminoalcool **1b** en présence de triéthylamine dans l'éthanol a conduit à l'oxazoline attendue **28d** avec un rendement modeste de 47% (Schéma 29).

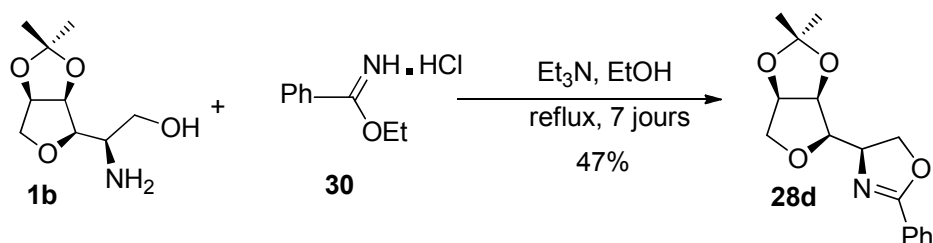


Schéma 29

Désireux de disposer d'un ligand de type oxazoline comportant un groupement hydroxyle en *ortho* et au vu du résultat précédent, nous avons préparé le chlorhydrate du 2-hydroxybenzimidate d'éthyle **31**, ce dernier n'étant pas commercial.

Le traitement du 2-hydroxybenzonitrile par de l'acide chlorhydrique gazeux dans l'éthanol anhydre forme le chlorhydrate de 2-hydroxybenzimidate d'éthyle **31** avec un rendement de 90%.

La réaction de ce dernier avec l'aminoalcool **1b** au reflux du chlorobenzène a conduit à l'oxazoline **28e** avec un rendement de 19% après sept jours (Schéma 30).²¹

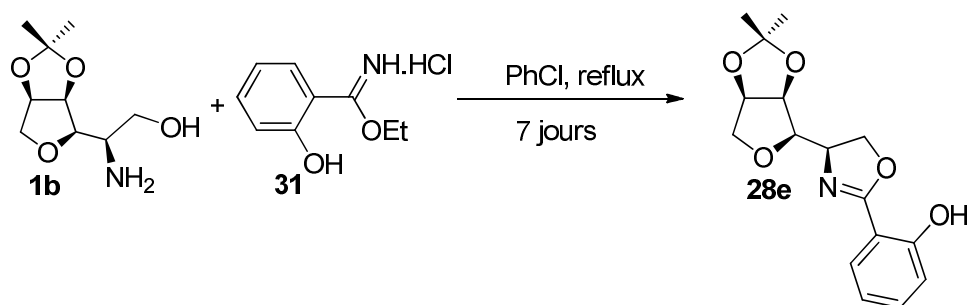


Schéma 30

b) Formation de bisoxazolines

Les bisoxazolines (Box) présentant une symétrie C₂ sont connues pour conduire à des complexes permettant de réaliser efficacement de nombreuses réactions avec d'excellentes énantiosélectivité.²² En particulier, les Box complexées au cuivre (I) ont donné de bons résultats pour la réaction de cyclopropanation (cf Partie 2, Chapitre 1).

²⁰ a) J. F. Hansen, C. S. Cooper, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3219-3220. b) A. I. Meyers, C. E. Whitten, *Heterocycles*, **1976**, *4*, 1687-1692.

²¹ H. Brunner, J. Berghofer, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *501*, 161-166

Nous nous sommes donc intéressés à la préparation de deux Box (Figure 7). La première **32** donnerait un complexes bidente avec le cuivre mais permettrait, du fait de la présence de l'espaceur méthylène d'accéder à d'autres Box.²³

La seconde **33** est une PyBox. La présence de l'azote de la pyridine induit un site de complexation supplémentaire et confère au complexe plus de stabilité. Le complexe tridente devrait s'avérer plus sélectif.

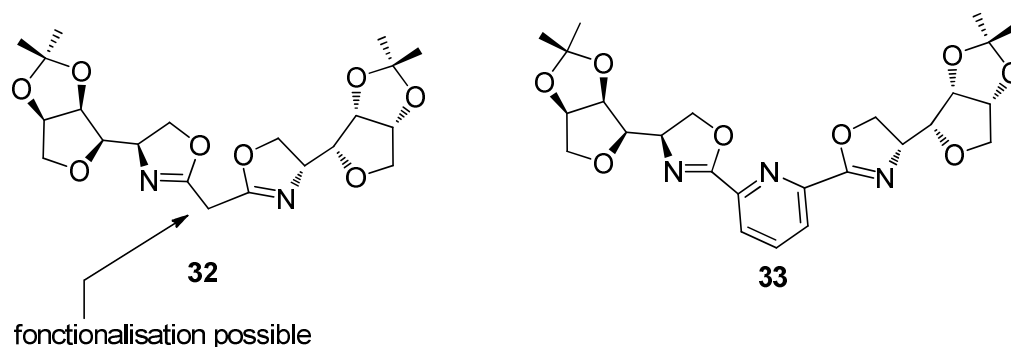


Figure 7

Au vu des résultats obtenus avec les imidates, nous avons choisi de les former selon la même méthode.

Le chlorhydrate du malonimide de diéthyle commercial ainsi que la pyridine 2,6 bis carboimide de diméthyle **34** non commercial peuvent être utilisés pour former respectivement les Box **32** et **33**. Ce dernier a donc été préparé en quatre étapes à partir de l'acide 2,6 pyridine dicarboxylique **35** selon la méthode décrite par Tsubogo et coll.²⁴ (Schéma 31).

Le diacide **35** est estérifié puis transformé en diamide par l'ammoniaque. Après réaction de l'anhydride triflique le dinitrile **36** est obtenu avec un rendement de 27%. Le traitement par le méthylate de sodium conduit à l'imidate correspondant **34** avec un rendement quantitatif.

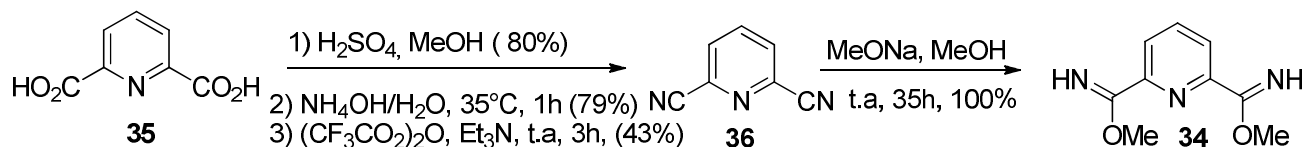


Schéma 31

²² a) S. J. Jia, D. M. Du, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 980–988. b) P. H. Fuller, J. -W. Kim, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 17638-17639. c) R. E. Lowentahl, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005-6008. d) X. Cattoën, M. A. Pericàs, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3253-3258.

²³ a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3815-3818. b) I. W. Davies, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 813-814.

²⁴ T. Tsubogo, Y. Kano; K. Ikemoto, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 1221–1225.

La condensation de ce diimidate **34** dans le dichloroéthane avec 2 équivalents d'aminoalcool **1b** selon la procédure employée par Desimoni et coll.²⁵ a permis d'isoler après 15 jours de réaction un solide mais qui d'après l'analyse RMN ne correspond en aucun cas au composé **33** attendu (Schéma 32). La structure du produit secondaire peu soluble dans les solvants organiques n'a pas pu être déterminée.

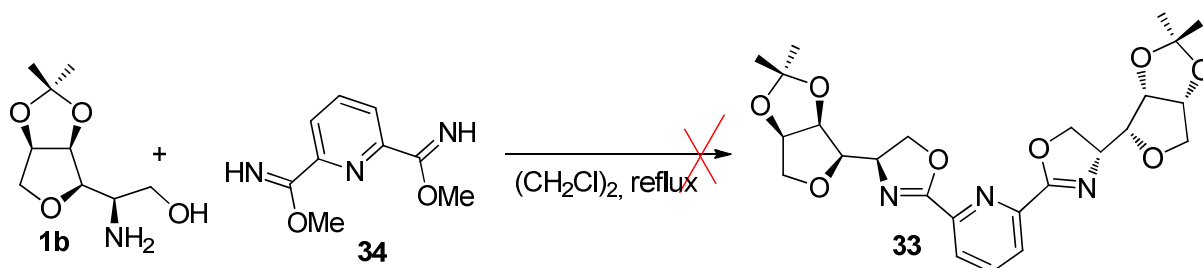


Schéma 32

De même, la tentative d'obtention de la Box **32** par condensation de l'aminoalcool **1b** avec le chlorhydrate de malonimide d'éthyle²⁶ n'a pas été fructueuse (Schéma 33).

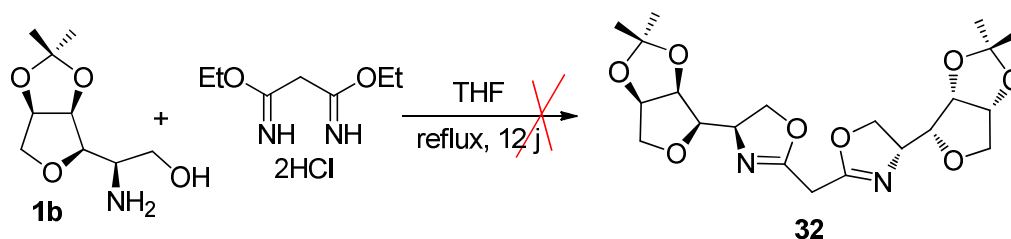


Schéma 33

Une méthode classique de formation de bisoxazoline met en jeu un dichlorure d'acide avec 2 équivalents d'aminoalcool qui permet d'accéder à un dihydroxydiamide dont les groupements hydroxyles sont transformés en groupe partant. La cyclisation ultérieure en Box se fait en milieu basique. Nous avons tenté cette synthèse par réaction de l'aminoalcool **1b** avec le dichlorure d'acide de l'acide 2,2-diméthyl malonique fraîchement préparé à partir du diacide correspondant et du chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane en présence de DMF²⁷. Malheureusement, la formation du dihydroxydiamide **37** n'a pas été observée (Schéma 34).

²⁵ G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, C. Pratelli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1651–1654.

²⁶ D. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097-13105.

²⁷ D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541-4544.

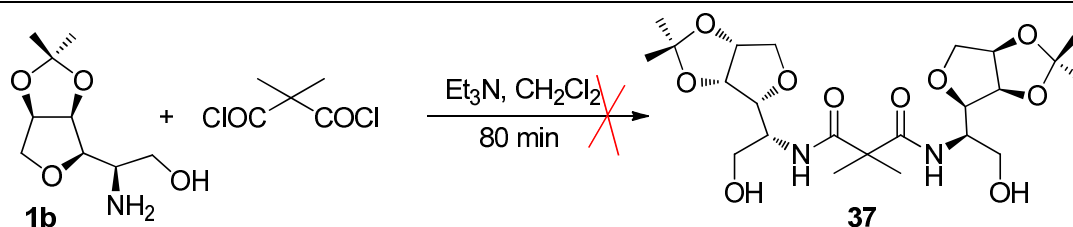


Schéma 34

Nous pensons que le peu de réactivité de l' amino alcool vis-à-vis des divers réactifs est dû en partie à la présence de liaisons hydrogènes intramoléculaires, à la gêne stérique induite par la présence de l'acétonide qui défavorise l'approche des réactifs au niveau du site réactionnel mais aussi aux effets électrostatiques.

I-1.4 Synthèse des ligands de type imines

Le second type de ligands connu aussi pour complexer le cuivre mais moins utilisé pour réaliser la réaction de cyclopropanation auquel nous nous sommes intéressés, sont les imines. Là encore, nous avons choisi de préparer des ligands bidentés **38** et **40** et un ligand tridenté **39** à partir de la mono amine **41** et de la diamine **42**. Cette dernière conserve la structure bis-tétrahydrofurane fusionnée (Figure 8).²⁸

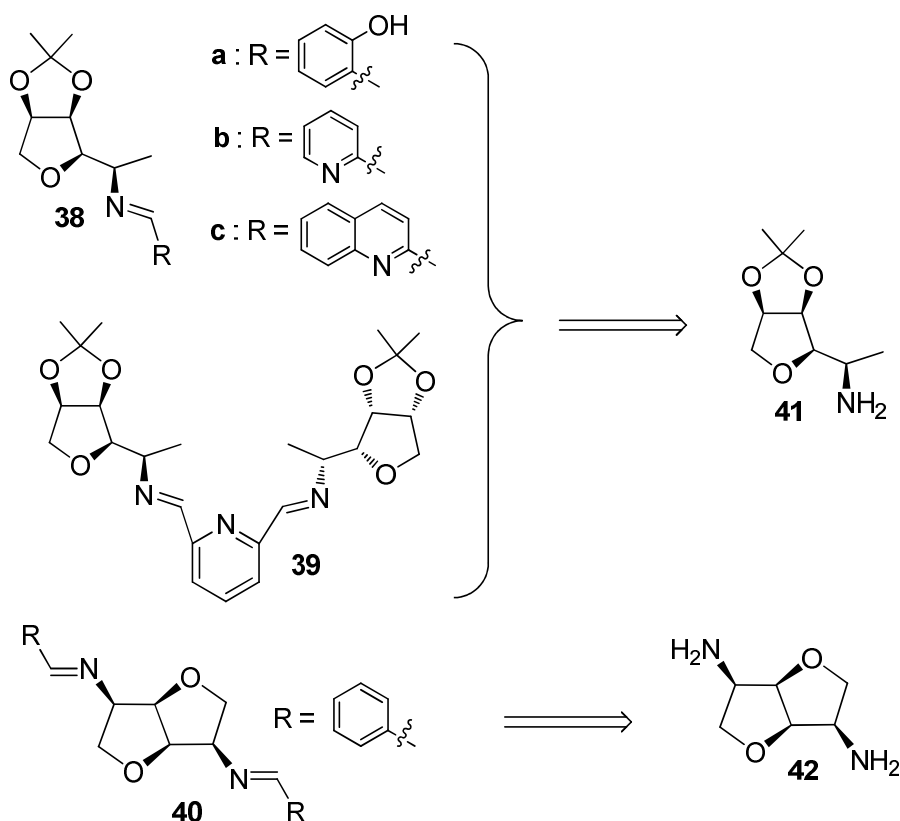


Figure 8

²⁸ A. A. Desai, R. M. Ramallal, W. D. Wulf, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 224-237.

L'amine **41** a été préparée en quatre étapes à partir de l'époxyde **2** dérivé de l'isosorbide (Schéma 35). La formation de l'alcool **43** se fait par ouverture de l'époxyde **2** par LiAlH₄ avec un rendement de 84% selon les conditions décrites par Ejjiyar et coll.²⁹.

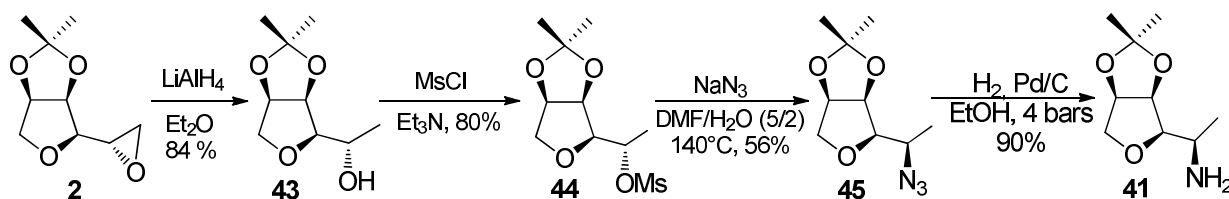


Schéma 35

Le groupe hydroxyle de l'alcool **43** est ensuite transformé en mésylate **44** par la réaction de chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine. Grâce à ce groupe partant, l'azoture **45** est formé par une réaction S_N2 avec l'azoture de sodium avec un rendement de 56% en utilisant comme solvant un mélange DMF/eau (5/2, v/v). Après hydrogénation catalytique, l'amine **41** désirée est obtenue avec un rendement global de 34% à partir de l'époxyde **2**.

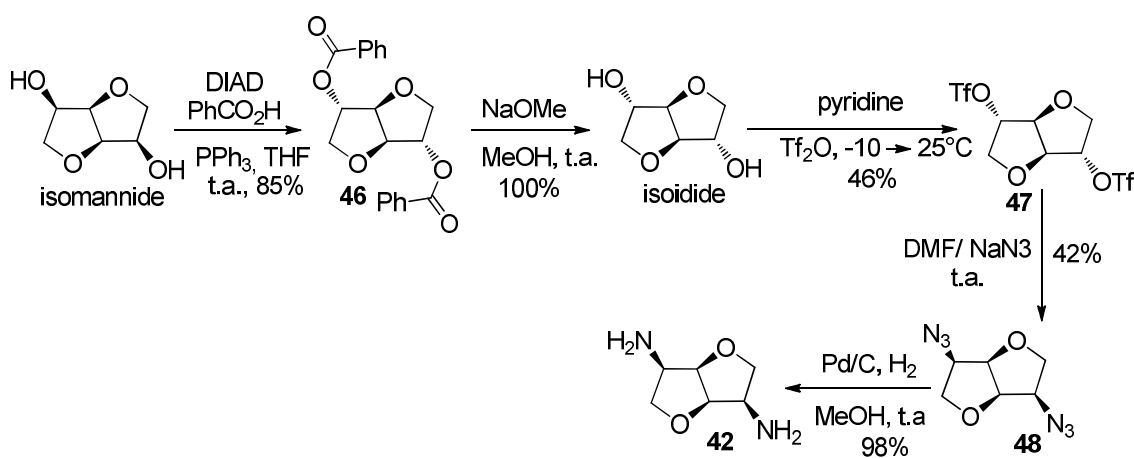


Schéma 36

La diamine **42** a, quant à elle, été formée à partir de l'isidide non accessible commercialement à l'heure actuelle. Celui-ci est formé à partir de l'isomannide *via* une réaction de Mitsunobu en présence de DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) et de triphénylphosphine suivie d'une réaction de trans estérification (rendement en 2 étapes : 85%). Pour faciliter la formation du diazoture **48**, l'isidide est transformé en ditriflate **47** en présence d'anhydride triflique. Les triflates sont ensuite substitués par l'azoture de sodium pour conduire au diazoture **48**. Le rendement de 42% s'explique par la formation de composés d'élimination que nous n'avons pas cherché à isoler.

²⁹ S. Ejjiyar, C. Saluzzo, M. Massoui, R. Amouroux, N. Terry A. W. Coleman, *J. Phys. Chem.* **2001**, *14*, 1-10.

La diamine **42** est obtenue après hydrogénation sous 4 bars d'hydrogène avec un rendement de 18% à partir de l'isolidide (Schéma 36).

Les imines **38a**, **38b** et **38c** ont été préparées respectivement par condensation de l'aldéhyde salicylique, de la 2-carboxaldéhyde pyridine et de la 2-carboxaldéhyde quinoline avec l'amine **41** en présence de sulfate de magnésium avec de bons rendements (79%, 89% et 99%) (Schéma 37). La diimine **39**, ligand tridente a, quant à elle, été formée avec un rendement de 36% à partir du 2,6-pyridine-dicarboxaldéhyde (Schéma 37).

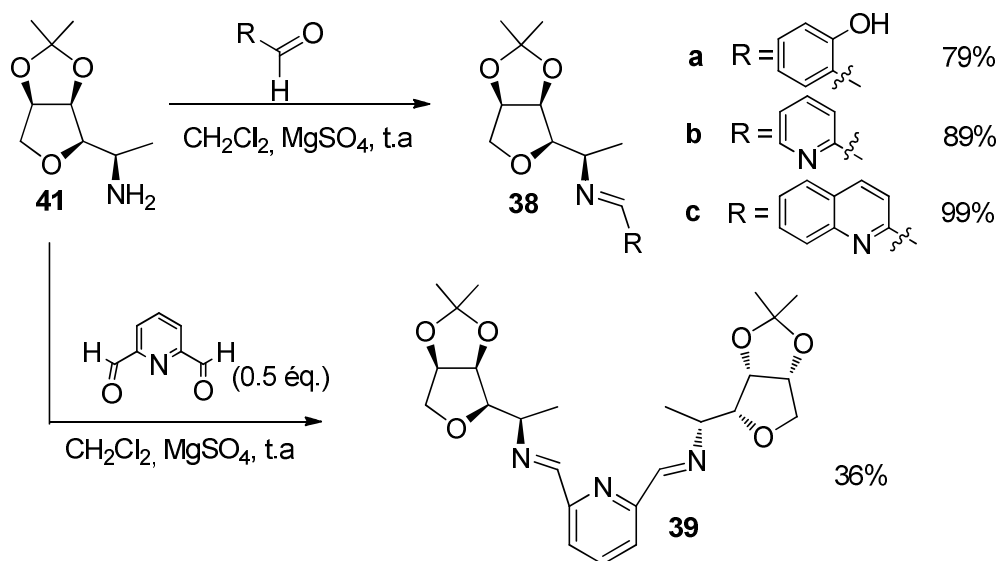


Schéma 37

Parallèlement la diimine **40** a été préparée de façon similaire à partir de la diamine **42** et du benzaldéhyde avec un rendement de 55%. (Schéma 38).

Celle-ci, comme le ligand tridente **39** présente un axe de symétrie C_2 , axe souvent recherché car les composés possédant une telle structure conduisent souvent à de bonnes sélectivités dans des réactions de catalyse asymétrique.

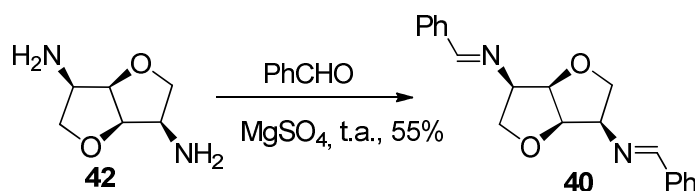


Schéma 38

II- Cyclopropanation asymétrique

Dans cette partie, nous décrivons les résultats de la cyclopropanation asymétrique d'oléfines prochirales par le DAE catalysée par des complexes de cuivre (I), les donneurs de cuivre étant moins coûteux que ceux du rhodium et du ruthénium.

Afin d'étudier l'activité des complexes Cu-**27**, **28d-e**, **38a-c**, **39** et **40** nous avons choisi de réaliser la réaction de cyclopropanation du styrène puis de la transposer à l' α -méthylstyrène avant de l'étendre à d'autres alcènes en utilisant pour ces derniers, les meilleures conditions.

II-1. Cyclopropanation du styrène

Parmi les divers facteurs connus pour jouer sur la diastéréo et l'énantioselectivité, la nature du donneur de cuivre utilisé pour la formation du complexe catalytique (notamment celle du contre-ion associé³⁰), la nature du ligand (présence d'atomes complexants supplémentaires), ou la température sont les facteurs que nous avons choisi d'étudier.

Nous avons cependant fixé plusieurs paramètres, à savoir la quantité de Cu (10 mol% par rapport au DAE), la concentration du DAE dans le solvant (67 mmol/L), la vitesse de l'addition de la solution de DAE (1 mL/h) à l'alcène³¹ ainsi que le nombre d'équivalent d'alcène (4,5 éq.) par rapport au DAE³², afin de limiter la formation de produits secondaires, le fumarate et le maléate de diéthyle. Ces derniers proviennent d'une réaction d'homocouplage du DAE.³³

Avant d'aborder l'étude de la réaction avec les complexes chiraux, nous avons effectué la réaction de cyclopropanation en utilisant des donneurs de cuivre (I) différents : deux sels de cuivre, CuI et CuCl, deux complexes de cuivre (I) covalents, (CuOTf)₂.toluène et CuBr.Me₂S et un complexe de cuivre (I) ionique, l'hexafluorophosphite tetrakisacétonitrile cuivre (I) Cu[CH₃CN]₄PF₆ mais sans ligand (Tableau 8). Ceci nous permettra de déterminer non seulement l'influence du contre ion mais aussi, par la suite, celle du ligand sur la diastéréosélectivité de la réaction.

³⁰ A. J. Hubert, A. F. Noels, A. J. Anciaux, P. Teyssié, *Synthesis*, **1976**, 600-602.

³¹ a) W. Sun, C. -G. Xia, P. -Q. Zhao, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *184*, 51-55. b) I. Shepperson, S. Quici, G. Pozzi, M. Nicoletti, D. O'Hagan, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4545-4551.

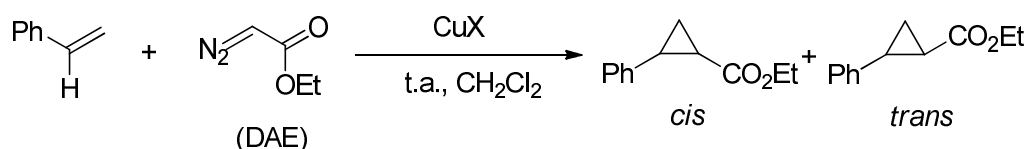
³² A. J. Anciaux, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssié, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695-702.

³³ a) I. Nozaki, S. Moriuti, M. Yamabe, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 59-63. b) M. P. Doyle, D. Van Leusen, W. H. Tamblin, *Synthesis*, **1981**, 787-789.

Pour ce faire nous avons utilisé les conditions standards suivantes : sous atmosphère inerte, à température ambiante, le styrène est ajouté au donneur de cuivre en solution dans le dichlorométhane anhydre puis, après 15 min, le diazoacétate d'éthyle en solution dans le dichlorométhane anhydre est additionné à l'aide d'un pousse seringue avec une vitesse de 1 mL/h. Après l'addition, le mélange réactionnel est agité pendant 6 h, puis filtré sur de l'alumine neutre.

Il est à noter que nous avons réalisé les réactions dans le dichlorométhane puisque c'est le solvant qui est le plus couramment utilisé avec d'autres systèmes catalytiques pour la réaction de cyclopropanation.

Le rapport diastéréoisomérique *cis/trans* a été déterminé par RMN du proton en se basant sur les déplacements chimiques des méthylènes de l'éthyle (3,85 ppm (composé *cis*), 4,19 ppm (composé *trans*)). Les résultats sont répertoriés dans le Tableau 8.



Entrée	Nature de X	<i>cis</i> (%)	<i>trans</i> (%)
1	CuI	33	67
2	CuCl	33	67
3	CuBr.Me ₂ S	31	69
4	(CuOTf) ₂ .toluène	35	65
5	Cu[CH ₃ CN] ₄ PF ₆	42	58

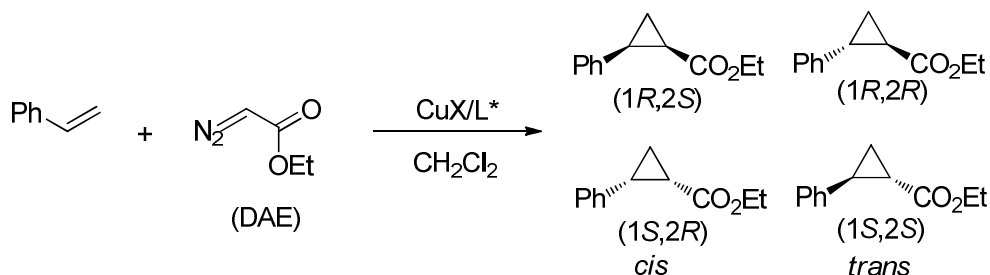
Tableau 8

Dans tous les cas nous avons observé la formation d'un mélange *cis/trans*, avec un excès d'isomère *trans*. Que ce soit avec les sels de cuivre (entrées 1 et 2) ou avec les précurseurs covalents (entrées 3 et 4), la diastéréosélectivité est du même ordre (31/69 à 33/67) alors qu'elle est quasi inexistante avec l'hexafluorophosphate tetrakisacétonitrile cuivre (I) (entrée 5).

C'est donc avec ce dernier précurseur catalytique que nous avons choisi d'étudier l'influence de la nature du ligand puisqu'il a montré la plus faible diastéréosélectivité. Ainsi les résultats obtenus avec les ligands complexés avec ce précurseur nous permettront de mettre au mieux en évidence l'impact de la nature du ligand sur la stéréosélectivité.

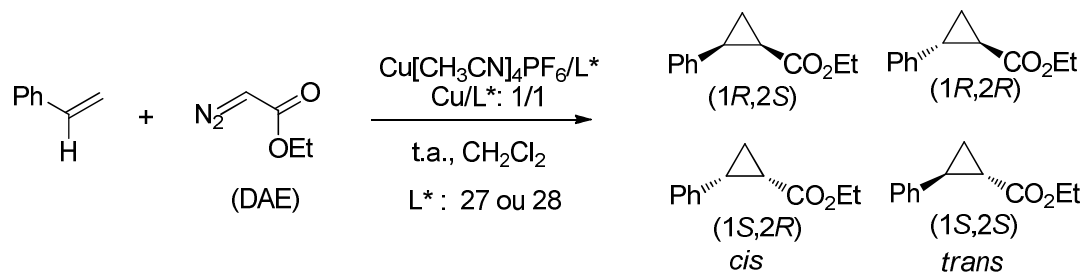
II-1.1. Influence de la nature du ligand

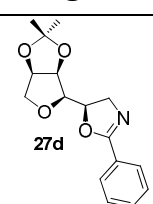
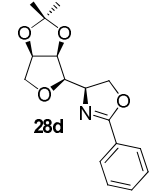
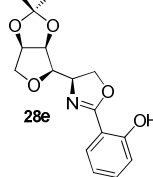
Pour cette étude, nous avons choisi de former les complexes *in situ*. Ainsi, le ligand est mis en solution avec le complexe métallique, $\text{Cu}[\text{CH}_3\text{CN}]_4\text{PF}_6$ (10 mol% par rapport au DAE) et du dichlorométhane anhydre à température ambiante puis agité pendant 1 h pour former le complexe avant d'ajouter le styrène puis le diazoacétate d'éthyle dilué selon les conditions standards utilisées précédemment afin de former les cyclopropanes désirés (Schéma 40).



a) Ligands oxazolines

Le Tableau 9 présente les résultats obtenus avec les oxazolines **27d** et **28d-e**.



Entrée	Ligand	Rdt (%)	cis/trans ^a	ee ^{cis} (%) ^b	ee ^{trans} (%) ^b
1		61	48/52	< 5	< 5
2		60	36/64	< 5	< 5
3		75	36/64	< 5	< 5

a) Déterminé par dosage RMN ¹H sur le brut réactionnel. b) Déterminé par CPG colonne chirale chiralsil β-DEX 25 m × 0,25 mm × 0,25 μm.

Tableau 9

Les meilleures stéréosélectivités sont observées avec les oxazolines chirales dont l'atome d'azote est porté par un carbone asymétrique (entrée 1 vs entrées 2-3). Il est à noter que pour les oxazolines **28d** et **28e**, par rapport à la réaction réalisée sans ligand, la diastéréosélection en faveur du *trans* augmente très légèrement de 42/58 (Tableau 8 entrée 5) à 36/64 (Tableau 9 entrées 2 et 3). Par contre, aucune énantiosélection notable n'est observée. Nous pouvons aussi mentionner que pour la réaction réalisée avec l'aminoalcool **1b**, précurseur des oxazolines **28**, un ratio de 37/63 en faveur de l'isomère *trans* est observé, ratio proche de celui des oxazolines **28d-e** (Tableau 9 entrées 2 et 3).

b) Ligands imines

Le Tableau 10 présente les résultats obtenus avec les monoimines **38** avec des proportions Cu/Ligand de 1 / 2, et de 1/1 avec les diimines **39** et **40**.

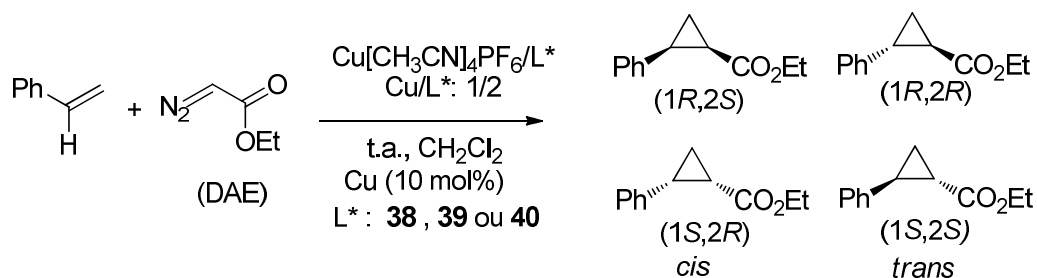
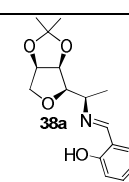
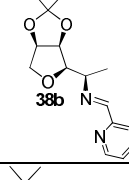
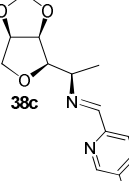
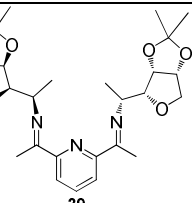
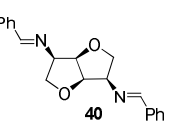


Schéma 42

Entrée	Ligand	Rdt (%)	<i>cis/trans</i> ^a	<i>ee</i> ^{cis} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>) ^c	<i>ee</i> ^{trans} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) ^c
1		54	34/66	< 5	< 5
2		35	31/69	< 5	< 5
3		30	22/78	6	60
4		93	35/65	< 5	< 5
5		76	29/71	35	50

a) Déterminé par dosage RMN ¹H sur le brut réactionnel. b) Déterminé par CPG colonne chirale Chiralsil β-DEX 25m × 0,25 mm × ,25 μm. c) Déterminé en comparant le signe du pouvoir rotatoire obtenu avec celui de la littérature³⁴

Tableau 10

Avec les imines **38a-b** et **39**, les rapports des diastéréoisomère *cis/trans* sont relativement proches, de 31/69 à 34/66 toujours en faveur de l'isomère *trans* avec des rendements respectifs pour les dérivés de cyclopropanation de 54, 35% et 93%. Les rendements moyens et faibles peuvent s'expliquer par la présence de fumarate d'éthyle que nous n'avons pas cherché à isoler. Par contre aucune énantiosélectivité n'est observée. En revanche, l'imine quinoline **38c** ainsi que la diimine **40** conduisent à de meilleures diastéréosélections toujours en faveur du *trans* (respectivement 22/78 et 29/71, entrées 3 et 5). Cependant avec le ligand **40** (entrée 5), une énantiosélection notable pour le diastéréoisomère *cis* (35%) et moyenne pour le diastéréoisomère *trans* (50% ee) sont observées alors qu'avec le ligand quinoline **38c**, seul le diastéréoisomère *trans* est formé avec 60% d'énantiosélectivité (entrée 3). Ces deux imines complexées au cuivre constituent donc les meilleurs systèmes catalytiques, énantio mais aussi diastéréosélectifs avec des rendements respectifs de 76% et de 25%.

³⁴ H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71,1553-1565.

II-1.2. Étude de l'influence du ratio Cu/ligand

Il est connu que le cuivre azaphile se coordonne de façon importante avec les atomes d'azote présents dans une molécule. Les ligands que nous avons formés sont relativement complexes car, en plus de posséder des atomes d'azote, ils sont aussi riches en atomes d'oxygène.

Afin d'étudier ce paramètre nous avons choisi le seul ligand qui ne comportait qu'un seul atome d'azote, c'est-à-dire l'oxazoline **28d**. Nous nous sommes limités à l'étude de l'influence de deux ratio Cu/L à savoir 1/1 et 1/2 mais nous avons aussi choisi divers donneurs de cuivre. Les résultats figurent dans le Tableau 11.

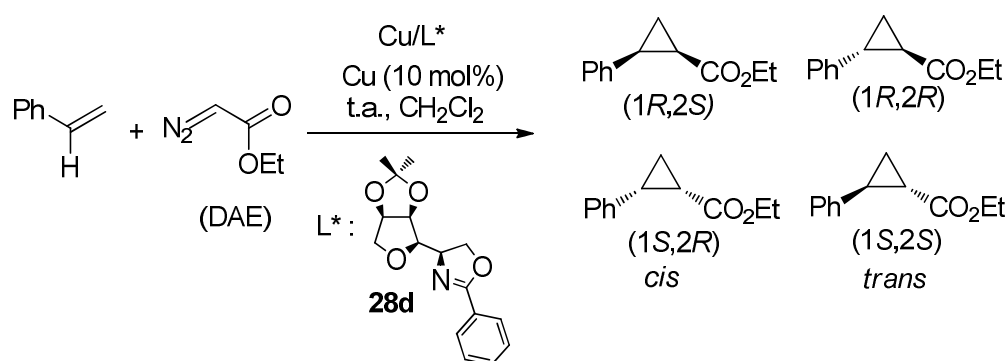


Schéma 43

Entrée	Donneur de Cu	Cu/L*	Rdt (%)	cis/trans ^a	ee ^{cis} (%) ^b (1S, 2R) ^c	ee ^{trans} (%) ^b (1S, 2S) ^c
1	CuI	1/1	12	29/71	< 5	80
2		1/2	15	32/68	< 5	90
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	1/1	95	34/66	< 5	< 5
4		1/2	90	38/62	< 5	< 5
5	(CuOTf) ₂ .toluène	1/1	85	39/61	< 5	< 5
6		1/2	90	34/66	< 5	< 5

a) Déterminé par dosage RMN ¹H sur le brut réactionnel. b) Déterminé par CPG colonne chirale chirasil β-DEX 25m × 0,25 mm × 0,25 μm c) Déterminé en comparant le signe du pouvoir rotatoire obtenu avec celui de la littérature³⁴

Tableau 11

Comme le montre le Tableau 11, nous n'avons pas observé d'influence notable du rapport Cu/ligand sur le déroulement de la réaction puisque les diastéréosélections et énantiosélections sont relativement similaires quel que soit le ligand utilisé. Une exception cependant, l'utilisation de CuI donne de l'énantiosélectivité pour le diastéréoisomère *trans*. Un excès énantiomérique un peu plus élevé est observé avec un ratio de 1/2 pour Cu-**38a**. De manière générale, le cuivre étant plus azaphile qu'oxaphile, nous pensons que la complexation prioritaire se fait avec les atomes d'azote. Pour les oxazolines ne possédant qu'un seul atome d'azote, il est possible d'envisager une voire des complexations supplémentaires avec un ou plusieurs atomes d'oxygène, l'atome le plus proche spatialement étant celui porté par le cycle tétrahydrofurannique.

Ainsi, des complexes bidentes O-Cu-N sont susceptibles de se former et peuvent ainsi rendre compte de ce comportement. Certaines possibilités d'état de transition avec les oxazolines et imines sont respectivement présentées sur les Schémas 44 et 45.

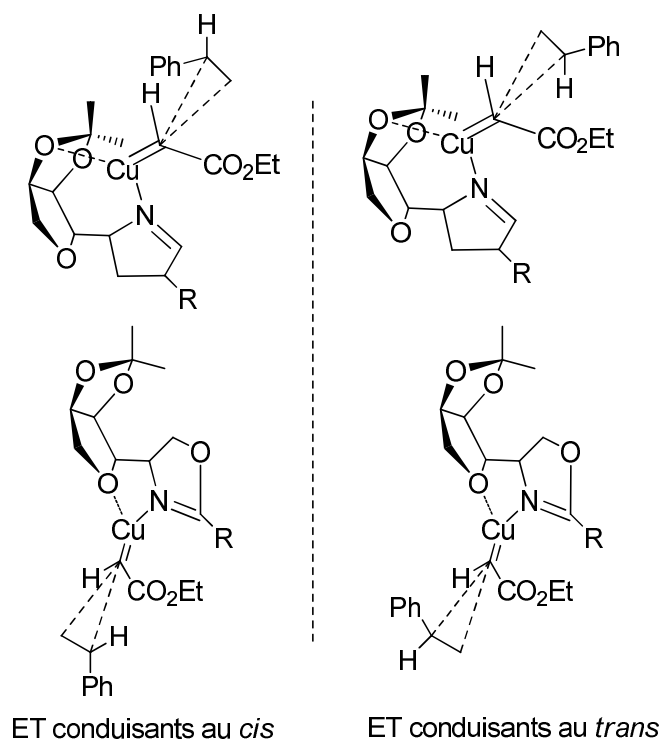


Schéma 44

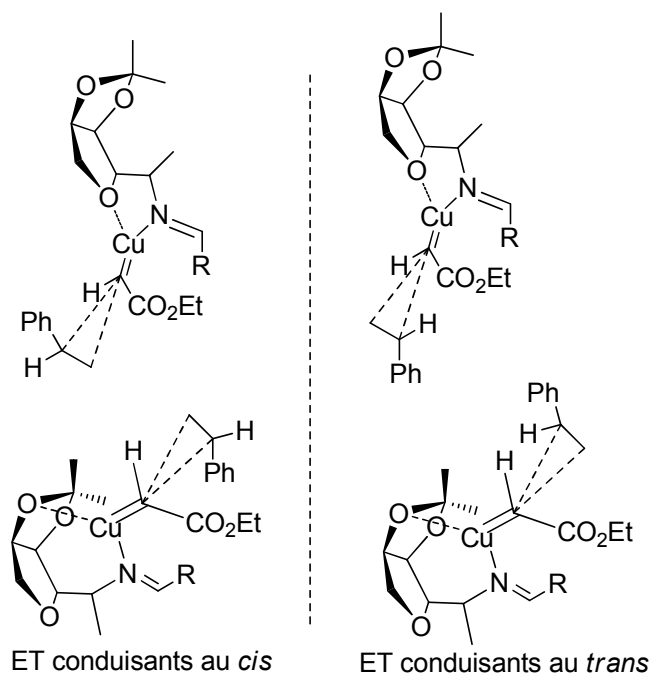


Schéma 45

A notre connaissance, les seuls travaux évoquant l'emploi de monooxazolines ont été décrits par Carreiro et Coll.³⁵ Dans leur cas, lors de la réaction de cyclopropanation du styrène en présence de précurseur catalytique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, ces monooxazolines ont conduit dans le meilleur des cas à une diastéréosélection *cis* /*trans* de 31/69 voisine de la nôtre (34/66 Tableau entrée 3). Les meilleurs énantiosélectivités énantiosélectivité sont de 38% pour le *cis* et 58% pour le *trans*. Avec l'oxazoline **28d**, nous avons certes observé une bonne énantiosélection pour l'isomère *trans* mais uniquement lorsque l'oxazoline **28d** était associée au CuI.

II-1.3. Étude de l'influence de la température

Le troisième paramètre étudié est celui de la température (Tableau 12). Il est connu qu'une baisse de température engendre généralement une meilleure énantiosélectivité mais avec une diminution de la vitesse réactionnelle. Pour cela nous avons choisi d'évaluer un système non énantiosélectif, l'imine **38a** avec le précurseur $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (Tableau 10, entrée 1) mais aussi aux deux meilleurs systèmes catalytiques, oxazoline **28e**/CuI et diimine **40**/ $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (respectivement Tableau 9, entrée 3 et Tableau 10 entrée 5).

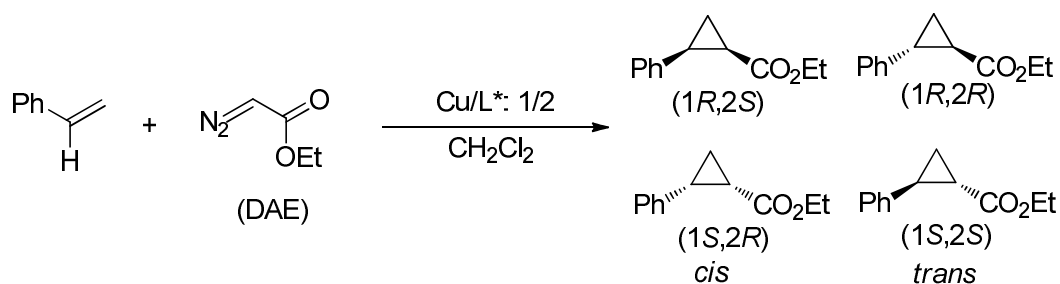
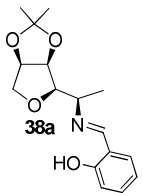
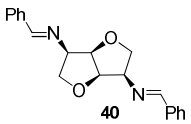
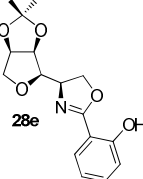


Schéma 46

³⁵ E. P. Carreiro, A. J. Burke, J. P. Prates Ramalho, A. I. Rodrigues, *Tetrahedron: Asym.* **2009**, *20*, 1272–1278. b) E. P. Carreiro, J. P. Prates Ramalho, A. J. Burke, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4640–4648

Entrée	Ligand	Source de cuivre	T (°C)	Rdt (%)	cis/trans ^a	ee ^{cis} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>) ^c	ee ^{trans} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) ^c
1	 38a	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	t.a.	54	34/66	< 5	< 5
2			-10	58	43/57	< 5	< 5
3	 40	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	t.a.	76	29/71	35	50 ^c
4			-10	64	31/69	30	49 ^c
5	 28e	CuI	t.a.	26	42/58	38	93 ^c
6			-10	10	12/88 ^b	< 5	84 ^c

a) Déterminé par dosage RMN ¹H sur le brut réactionnel. b) Déterminé par CPG colonne chirale chiralsil β-DEX 25 m × 0,25 mm × 0,25 μm. c) Déterminé en comparant le signe du pouvoir rotatoire obtenu avec celui de la littérature³⁴

Tableau 12

Quelle que soit la température, la monoimine **38a** ne donne aucune énantiosélectivité et une diastéréoselection plus faible à -10 °C (Tableau 12, entrées 1 et 2). Avec la diimine **40** (Tableau 12, entrées 3 et 4) à température ambiante ou à -10°C, les résultats sont similaires. Par contre avec l'oxazoline **28e**, la diastéréosélectivité reste la même avec en revanche une diminution de l'énantiosélectivité que ce soit pour la formation du cyclopropane *cis* (38% et 0%) que pour celle du cyclopropane *trans* (respectivement 93 et 84% Tableau 12, entrées 5 et 6).

II-1.4. Etude de la nature du donneur de cuivre

Cette étude a été effectuée avec les deux oxazolines **28d** et **28e** et les diimines **39** et **40**. Les sources de cuivre sont le complexe cationique Cu(CH₃CN)₄PF₆, le complexe covalent (CuOTf)₂-toluène et les sels de cuivre CuI et CuCl (Tableau 13).

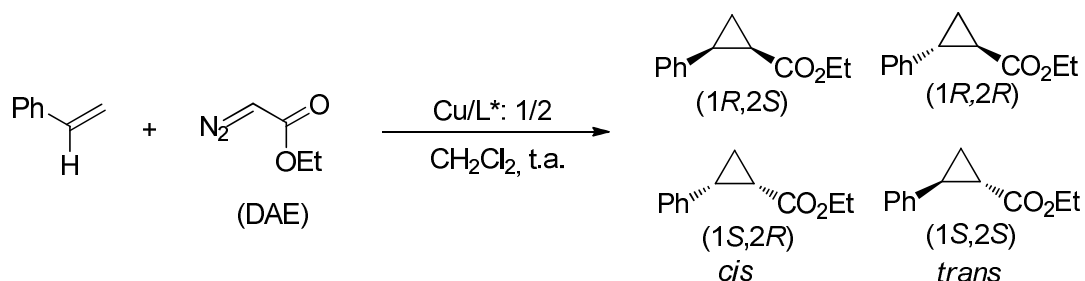
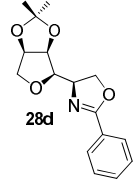
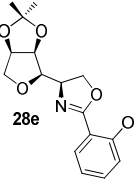
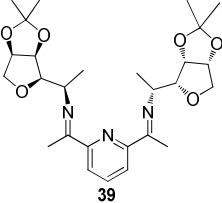
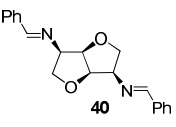


Schéma 47

Entrée	Ligand	Source de cuivre	Rdt (%)	cis/trans ^a	ee ^{cis} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>) ^c	ee ^{trans} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) ^c
1	 28d	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	90	36/64	< 5	< 5
2		CuI	5	32/68	< 5	72
3		(CuOTf) ₂ .toluène	90	36/64	< 5	40
4		CuCl	25	11/89	< 5	< 5
5	 28e	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	75	36/64	< 5	< 5
6		CuI	26	42/58	38	93
7		(CuOTf) ₂ .toluène	39	35/64	< 5	< 5
8	 39	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	93	35/65	< 5	< 5
9		(CuOTf) ₂ .toluène	95	28/72	< 5	< 5
10	 40	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	76	29/71	35	50
11		CuI	5	28/72	14	19
12		(CuOTf) ₂ .toluène	81	27/73	37	44
13		CuCl	34	26/74	22	38
14		CuBr.Me ₂ S	14	31/69	28	46

a) Déterminé par dosage RMN ¹H sur le brut réactionnel. b) Déterminé par CPG colonne chirale chiralsil β-DEX 25m × 0,25 mm × 0,25 μm c) Déterminé en comparant le signe du pouvoir rotatoire obtenu avec celui de la littérature³⁴

Tableau 13

Cette étude montre que, pour chaque ligand, les meilleurs rendements sont obtenus avec Cu(CH₃CN)₄PF₆ et (CuOTf)₂.toluène (entrées 1, 3, 5, 7, 8, 9, 10 et 12) alors que les réactions utilisant des sels de cuivre, CuI, CuBr.Me₂S ou CuCl ont des rendements nettement inférieurs (entrées 2, 4, 6, 11, 13 et 14). Dans le cas des réactions avec CuI, il est observé la formation d'une grande quantité de fumarate, diminuant ainsi la quantité de DAE disponible pour la cyclopropanation. Pour ce qui est de la diastéréosélection, le produit *trans* est toujours favorisé, peu importe le ligand et le donneur de cuivre mis en jeu. Quant à l'énantiosélection, on remarque qu'elle dépend à la fois du ligand et du donneur de cuivre. En effet, avec le tridentate **39**, aucune énantiosélection n'est observée (entrées 8 et 9) bien que le rendement soit excellent. En revanche, avec les ligands **28d**, **28e** associés à CuI, elle est respectivement de 0 à 38% pour le diastéréoisomère *cis* et de 72 et 93% pour le diastéréoisomère *trans* (entrées 2 et 6) alors qu'avec le système **28d**/(CuOTf)₂.toluène (entrée 3) seuls 40% d'énantiosélectivité sont observées pour le *trans*. Il est à noter que les résultats obtenus avec CuI restent peu exploitables d'un point de vue synthétique, du fait des faibles rendements réactionnels dus à la présence

importante de fumarate d'éthyle. Seules les réactions utilisant le ligand diimine **40** montrent des excès énantiomériques compris entre 14 et 37% pour le diastéréoisomère *cis* et entre 19 et 50% pour le diastéréoisomère *trans* (entrées 10 à 14) quelle que soit la nature du donneur de cuivre. Nous pouvons conclure de cette étude que, du point de vue du rendement et des énantiosélections, les meilleurs systèmes catalytiques sont formés par les complexes Cu-**40**. Ceci peut probablement s'expliquer par l'encombrement d'une des faces de l'alcène par le bicyclic concave formé par le squelette, bloqué de surcroît par la complexation des deux atomes d'azote par le cuivre, comme le montrent l'état de transition ET **A** moins favorable qui conduit au dérivé *cis* et par l'état de transition ET **B** plus favorable donnant le diastéréoisomère *trans* (Schéma 40).

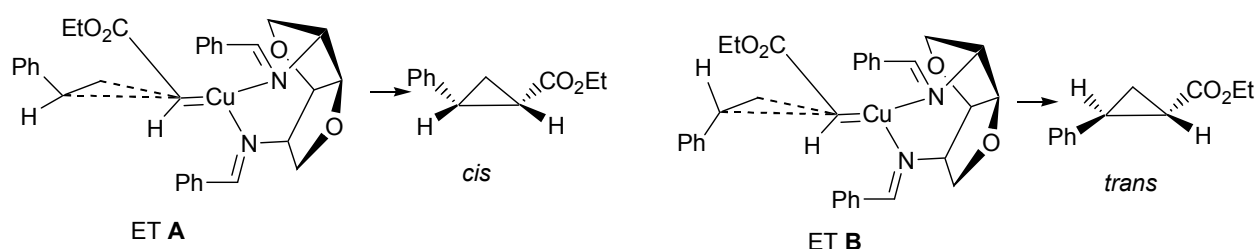


Schéma 48

II-2. Cyclopropanation de l' α -méthylstyrène

La deuxième étude que nous avons réalisée concerne la cyclopropanation de l' α -méthylstyrène qui vise à déterminer l'impact de la présence du groupement méthyle sur la double liaison. Là encore, dans un premier temps, nous avons procédé à la cyclopropanation en présence des sources de cuivre précédemment utilisées mais sans ligand (Tableau 14). Contrairement à ce qui a été observé avec le styrène, les diverses sources de cuivre conduisent pour l' α -méthylstyrène à des rapports très proches en dérivés cyclopropaniques *cis* et *trans*. Il n'y a pas de diastéréosélection significative. Contrairement au styrène, la diastéréosélection est donc moins dépendante de la nature du donneur de cuivre, sel de cuivre (entrées 1 et 2) du complexe ionique (entrée 5) ou covalent (entrées 3 et 4). L'introduction du méthyle sur la double liaison rend donc la réaction moins discriminante.

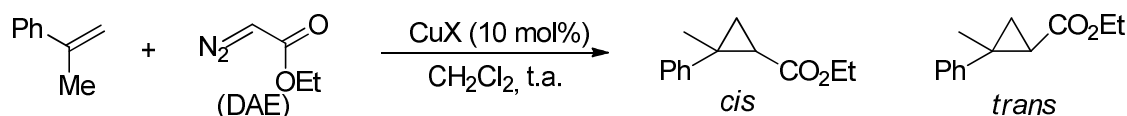


Schéma 49

Entrée	Source de cuivre	cis/trans ^a
1	CuI	51/49
2	CuCl	45/55
3	CuBr.Me ₂ S	43/58
4	(CuOTf) ₂ .toluène	51/49
5	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	48/52

a) Déterminé par RMN ¹H

Tableau 14

Afin de pouvoir comparer les résultats de cyclopropanation du styrène avec ceux du méthylstyrène, nous avons choisi d'étudier l'influence des différents ligands associés au complexe ionique Cu(CH₃CN)₄PF₆.

II-2.1. Influence de la nature du ligand

Pour cette étude, les conditions réactionnelles mises au point avec le styrène restent inchangées. Après analyse RMN et GC, les résultats sont répertoriés dans le tableau 15.

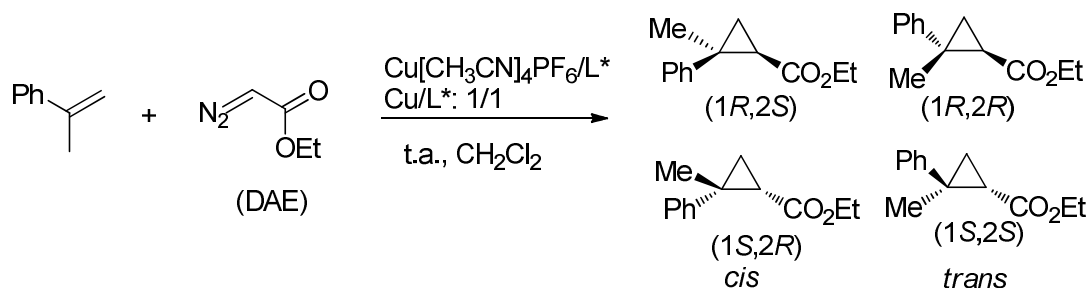
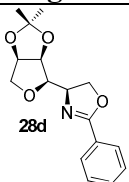
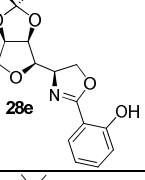
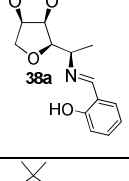
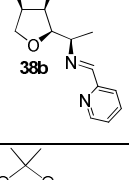
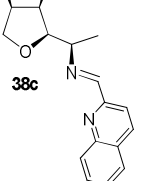
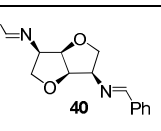


Schéma 50

Entrée	Ligand	Rdt (%)	cis/trans ^a	ee ^{cis} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) ^c	ee ^{trans} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) ^c
1		68	36/64	< 5	< 5
2		55	33/66	< 5	< 5
3		16	33/66	< 5	< 5
4		27	42/58	< 5	< 5
5		49	47/53	< 5	< 5
6		83	36/64	32	50

a) Déterminé par dosage RMN ¹H sur le brut réactionnel. b) Déterminé par CPG colonne chirale chiralsil β-DEX 25m × 0,25 mm × 0,25 μm c) Déterminé en comparant le signe du pouvoir rotatoire obtenu avec celui de la littérature³⁶

Tableau 15

Comme observé avec le styrène, les réactions de cyclopropanation avec l' α -méthylstyrène, peu importe le ligand utilisé, donnent une majorité de produit *trans*. Nous remarquons que la diastéréosélectivité est plus prononcée dans les réactions avec les oxazolines **28d** et **28e** et la diimine **39** avec un rapport d'environ 35/65 (entrées 1, 2 et 3). Néanmoins, avec les monoimines **38a-c** l'excès d'isomère *trans* est peu significatif (entrées 3 4 et 5) comme observé pour la réaction effectuée sans ligand (Tableau 14, entrée 5). Dans cet exemple, nous pouvons également

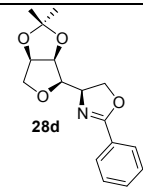
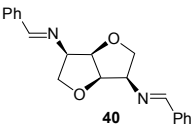
³⁶ C. Bonaccorsi, A. Mezzetti, *Organometallics*, **2005**, *24*, 4953-4960.

noter que seul le ligand **39** conduit à des excès énantiomériques de 32% pour le diastéréoisomère *cis* et 50% pour le *trans* (entrée 6). Les autres ligands ne fournissent aucune énantiosélection.

Pour cette étude, nous notons que la différence entre les deux substrats, styrène et α -méthylstyrène, se trouve au niveau de la diastéréosélectivité pour la réaction mettant en jeu les monoimines. En effet, le méthylstyrène montre un rapport *cis/trans* d'environ 30/70 alors que l' α -méthylstyrène montre très peu de diastéréosélection avec ces ligands. Quand aux autres ligands, les résultats obtenus sont assez similaires pour ces deux substrats.

II.2.2. Influence de la nature du donneur de cuivre (I)

Après l'étude des différents ligands, nous allons comparer la réactivité de différents donneurs de cuivre. Les ligands **28d** et **40**, ont été complexés avec les catalyseurs : $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, CuX (avec $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$ ou Cl) ou $(\text{CuOTf})_2$.toluène et les résultats sont réunis dans le tableau 16.

Entrée	Ligand	CuX	Rdt (%)	<i>cis/trans</i> ^a	ee ^{cis} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) ^c	ee ^{trans} (%) ^b (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) ^c
1	 28d	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	68	36/64	< 5	< 5
2		CuI	5	44/56	< 5	< 5
3		$(\text{CuOTf})_2$.toluène	40	39/61	< 5	< 5
4	 40	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	83	36/64	32	50
5		CuI	56	42/58	35	46
6		$(\text{CuOTf})_2$.toluène	89	42/58	17	35
7		CuCl	25	14/86	24	34
8		$\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$	5	26/74	24	34

a) Déterminé par dosage RMN ^1H sur le brut réactionnel. b) Déterminé par CPG colonne chirale chiralsil β -DEX 25m \times 0,25 mm \times 0,25 μm c) Déterminé en comparant le signe du pouvoir rotatoire obtenu avec celui de la littérature³⁶

Tableau 16

En comparaison avec la cyclopropanation du styrène, les résultats obtenus avec l' α -méthylstyrène sont globalement assez semblables. Les meilleurs rendements sont obtenus avec le catalyseur $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ avec 68% et 83% de rendement avec les ligands **28d** et **40** respectivement (Tableau 16, entrées 1 et 4). Le complexe CuI-**28d** conduit généralement à de faibles rendements dus à la formation de fumarate d'éthyle (entrée 2) mais une augmentation notable de rendement est observée avec CuI-**40**. C'est toujours la diastéréosélectivité en faveur du diastéréoisomère *trans* qui prime, elle est notamment élevée avec les complexes CuCl-**40** et CuBr.Me₂S-**40** avec un ratio *cis/trans* de 14/86 dans le premier cas (entrée 7) et de 26/74 dans le deuxième (entrée 8), effet qui n'a pas été observé avec le styrène (Tableau 16, entrées 13 et 14).

Pour tous les autres systèmes cette diastéréosélection varie de 36/64 à 42/58 (entrées 1-6). Pour ce qui est de l'énantiosélectivité aucun système catalytique formé à partir de l'oxazoline **28d** n'est énantiosélectif (Tableau 16, entrées 1 à 3), contrairement à ce qui a été observé avec le styrène pour lequel une énantiosélection uniquement focalisée sur le dérivé trans était de 40% avec le complexe (CuOTf)₂.toluène (Tableau 13, entrée 3) et de 72% avec CuI (Tableau 13, entrée 2). En revanche, tous les complexes issus de l'imine **40** ont donné avec le méthylstyrène des excès énantiomériques plus ou moins significatifs. Ces excès vont de 17 à 35% pour le diastéréoisomère *cis* et de 34 à 50% pour le *trans* (Tableau 16, entrées 4 à 8), comme pour la cyclopropanation du styrène (Tableau 13, entrées 10-14).

En conclusion, le système catalytique Cu(CH₃CN)₄PF₆-**40** est, comme pour le styrène, le système le plus performant, rendement élevé et énantiosélection moyenne, que ce soit pour le diastéréoisomère *cis* ou bien le *trans*. A priori, il serait le moins substrat dépendant.

III- Cyclopropanation de l'indène, de l'octène et du cyclopentène

Afin de vérifier, l'hypothèse que le système catalytique Cu(CH₃CN)₄PF₆-**40** serait peu substrat dépendant, nous avons choisi de réaliser la cyclopropanation sur un alcène terminal substitué par un alkyle, l'oct-1-ène, mais aussi sur des alcènes 1,2 disubstitués comme l'indène et le cyclopentène. Pour ce dernier, la réaction de cyclopropanation ne peut être que diastéréosélective (Schéma 51).

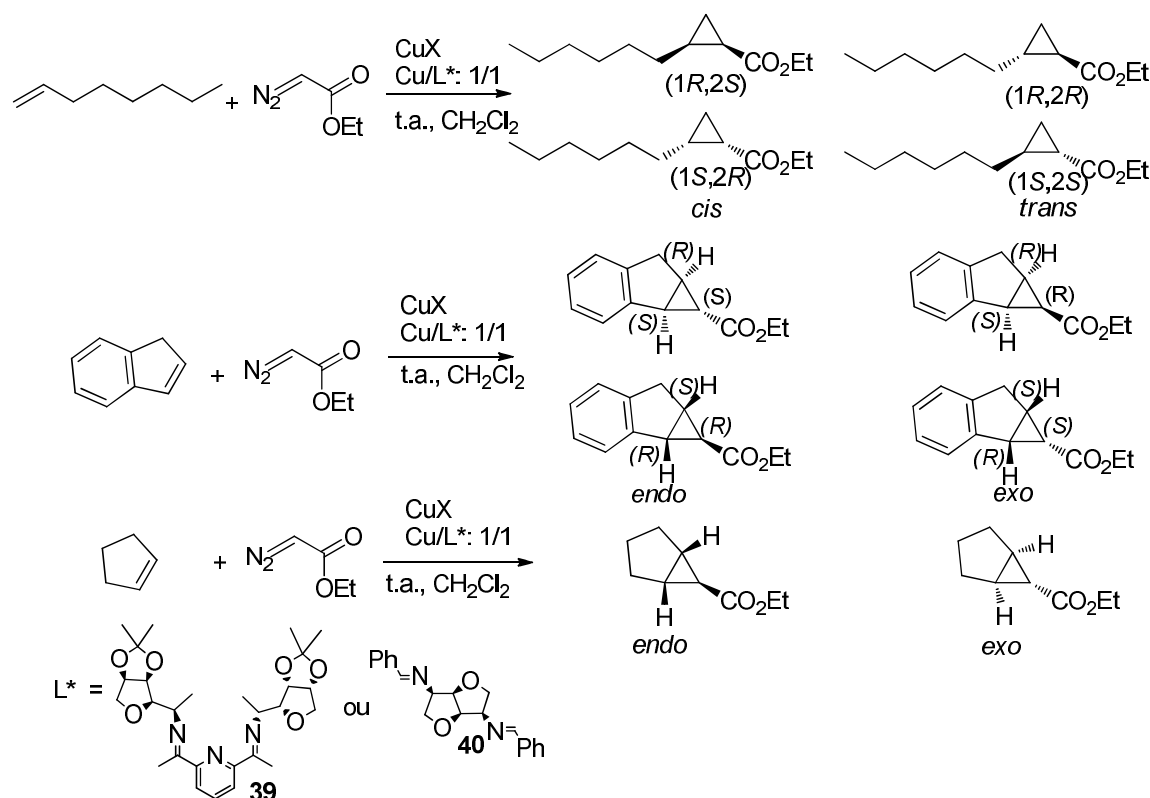


Schéma 51

Comme précédemment, nous avons testé, dans un premier temps, pour ces trois substrats, la réaction de cyclopropanation sans ligand, avec divers donneurs de cuivre (I). Les conditions réactionnelles mises en œuvre restent inchangées. Les résultats de cette étude sont répertoriés dans le Tableau 17 ci-dessous.

Entrée	Substrat	Nature de X	<i>cis</i> ou <i>endo</i> (%) ^{a,b}	<i>trans</i> ou <i>exo</i> (%) ^a
1	Octène	Cu[CH ₃ CN] ₄ PF ₆	45	55
2		(CuOTf) ₂ .toluène	40	60
3		CuCl	45	55
4		CuBr.Me ₂ S	33	67
5	Indène	Cu[CH ₃ CN] ₄ PF ₆	13	87
6		(CuOTf) ₂ .toluène	21	79
7		CuCl	28	72
8		CuI	43	58
9	Cyclopentène	Cu[CH ₃ CN] ₄ PF ₆	33	67
10		(CuOTf) ₂ .toluène	24	76

a) *cis*, *trans* pour la cyclopropanation de l'oct-1-ène, *endo* et *exo* pour les cyclopropanation de l'indène et du cyclopentène.

b) Déterminé par CPG colonne chirale chiralsil β -DEX 25m \times 0,25 mm \times 0,25 μ m

Tableau 17

Pour l'octène, hormis avec CuBr.Me₂S, la réaction n'est pas diastéréosélective (Tableau 17, respectivement entrées 1-3) comme observé avec le méthylstyrène (Tableau 14). Par contre, lorsque la double liaison terminale est substituée uniquement par un noyau aromatique (cas du styrène Tableau 18) ou bien qu'elle est 1,2 disubstituée, cas de l'indène (Tableau 17, entrées 5-7) ou du cyclopentène (Tableau 17, entrées 9 et 10), une nette sélectivité *cis/trans* voire *endo/exo* est généralement constatée (respectivement de 42/58 à 31/69 pour le styrène, de 43/58 à 13/87 pour l'indène et de 33/67 à 24/76 pour le cyclopentène).

Nous avons ensuite évalué les divers complexes de cuivre formés avec le ligand **40**. Pour la cyclopropanation de l'octène les résultats sont présentés Tableau 18.

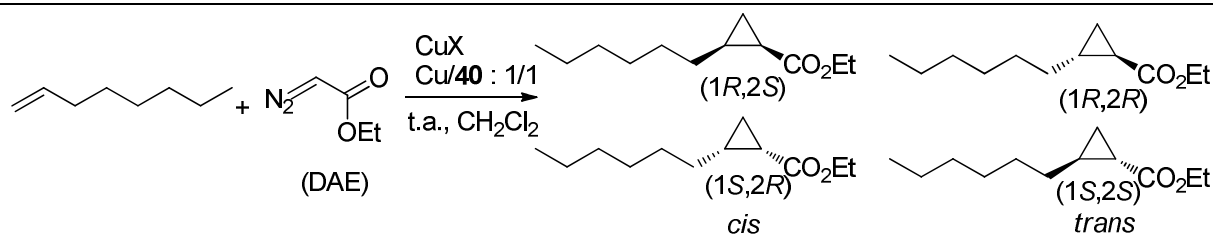


Schéma 52

Entrée	Substrat	CuX	Rdt (%)	cis/trans ^a	ee ^{cis} (%) ^a	ee ^{trans} (%) ^a
1		Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	49	37/63	34	35
2		(CuOTf) ₂ .toluène	41	44/56	26	16
3		CuI	5	37/63	19	16
4		CuBr.Me ₂ S	21	37/63	36	36

a) Déterminé par CPG colonne chirale chirasil β-DEX 25m × 0,25 mm × 0,25 μm

Tableau 18

Contrairement à ce qui a été observé pour le styrène et le méthylstyrène, les rendements obtenus pour l'octène sont plus faibles. Avec CuI ou bien CuBr, nous avons remarqué la formation de fumarate d'éthyle. Pour ce qui est de l'énantiosélection, elle est quasi identique pour le diastéréoisomère *cis* et *trans*, proche de 16% avec CuI (Tableau 18 entrée 3), de 35% pour Cu(CH₃CN)₄PF₆ ou pour CuBr.Me₂S (entrées 1 et 4). Seul le complexe (CuOTf)₂.toluène-40 se distingue par une meilleure énantiométrie pour le diastéréoisomère *cis* (entrée 2).

Globalement, l'énantiosélection reste relativement faible et identique à celles observées avec le styrène ou le méthylstyrène pour le diastéréoisomère *cis* avec le système (CuOTf)₂.toluène-40, ce qui laisse à penser que la présence d'un noyau aromatique sur la double liaison doit jouer un rôle dans l'énantiosélection du stéréoisomère *trans*.

Les résultats de l'étude de la réaction de cyclopropanation réalisée avec l'indène sont consignés Tableau 19.

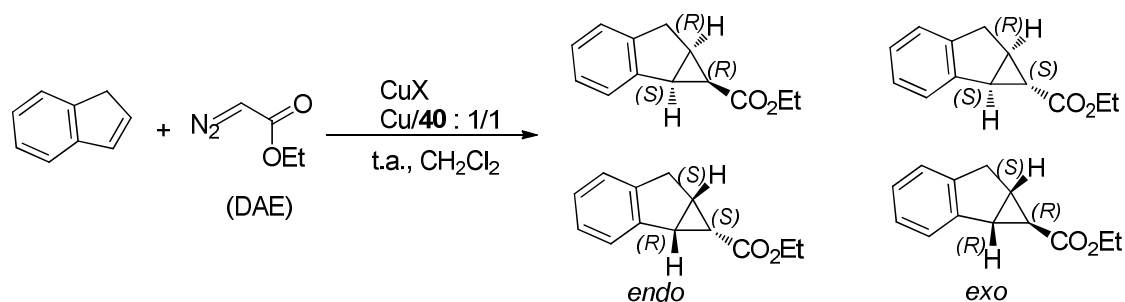



Schéma 53

Entrée	Substrat	CuX	Rdt (%)	endo/exo ^a	ee ^{endo} (%) ^b	ee ^{exo} (%) ^b
1		Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	12	14/86	< 5	27
2		(CuOTf) ₂ .toluène	9	10/90	< 5	14
3		CuCl	8	15/85	< 5	8
4		CuI	5	15/85	< 5	8

a) Déterminé par RMN ¹H. b) Déterminé par CPG colonne chirale chiralsil β-DEX 25m × 0,25 mm × 0,25 μm.

Tableau 19

Ils montrent qu'avec l'indène, quel que soit le complexe mis en jeu, aucune énantiosélection n'est visible pour le diastéréoisomère *endo*. Seul le système catalytique formé avec Cu(CH₃CN)₄PF₆ et le ligand **40** montre l'excès le plus significatif de 27% pour l'isomère *exo* (entrée 1), avec les autres systèmes catalytiques, il est de l'ordre de 10% (entrées 2-4).

Quant au dernier substrat, le cyclopentène, la réaction a été catalysée par les systèmes (CuOTf)₂.toluène.**40** car c'est le système catalytique qui s'était montré le plus stéréosélectif. mais aussi avec (CuOTf)₂.toluène.**39**, système encombré, qui présente comme le ligand **40** une symétrie C₂, mais qui n'avait montré aucune énantiosélection avec le styrène. Les faibles rendements s'expliquent par une volatilité importante des composés formés (Tableau 20).

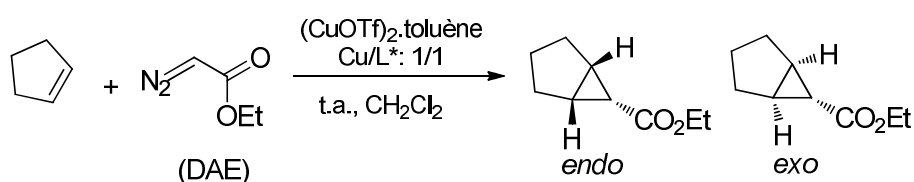
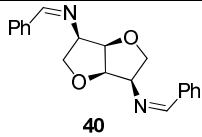
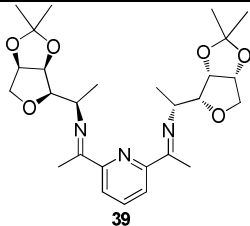


Schéma 54

Entrée	Ligand	Rdt (%)	endo (%) ^a	exo (%) ^a
1		12	6	94
2		10	14	86

a) Déterminé par CPG colonne chirale chiralsil β-DEX 25m × 0,25 mm × 0,25 μm

Tableau 20

La présence des ligands induit une augmentation notable de cette sélectivité comprise entre 10 et 20% (Tableau 17 entrées 9 et 10 et Tableau 20). Contrairement à ce que pouvions penser, ce n'est pas le ligand tridenté **39**, plus encombré, qui donne la meilleure sélectivité. Néanmoins les sélectivités pour ces deux ligands sont relativement proches, de 6/94 pour le ligand **40** et 14/86 pour le ligand **39**. Cette diastéréosélection est en faveur de la formation préférentielle de l'isomère *exo*. Cette importante diastéréosélectivité est similaire à celle décrite par Lüning et Coll.³⁷ qui avec leur meilleur système catalytique formé par des phénanthrolines concaves et (CuOTf)₂.toluène forment 98% du dérivé *exo*. De plus, de tous les substrats étudiés, c'est le cyclopentène qui montre la plus forte diastéréosélectivité (Tableau 20).

En résumé, de tous les systèmes catalytiques étudiés celui qui a conduit au meilleur compromis en termes de rendement et d'énantiosélectivité est formé *in situ* avec la diamine **40** présentant une chiralité d'ordre C₂ avec comme précurseur catalytique le complexe de cuivre (I) ionique Cu[CH₃CN]₄PF₆ pour la cyclopropanation du styrène, de l' α -méthylstyrène, de l'oct-1-ène ou de l'indène. De même c'est le système catalytique qui s'avère le moins substrat dépendant.

³⁷ F. Löffler, M. Hagen, U. Lüning *Synlett*.**1999**, 1826-1828

Partie expérimentale

I- Généralités

La verrerie utilisée dans les manipulations décrites sous atmosphère inerte est préalablement séchée à l'étuve et est refroidie sous un courant d'argon.

Les solvants organiques anhydres utilisés ont été distillés sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane, le toluène, et le DMF. Le THF et l'éther anhydres sont préparés par un passage de ces solvants de qualité HPLC sur une colonne d'alumine activée (appareil Glass Technology GTS 100).

Les chromatographies sur couches mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques Merck 60F 254 et les révélateurs employés sont l'UV, la vanilline, l'acide phosphomolybdique, la ninhydrine, le molybdate de cérium et d'ammonium (CAM) ou le permanganate de potassium.

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh-Merck).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H (400 MHz) et du carbone ^{13}C (100 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker avance 400. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement chimique δ en ppm, multiplicité des signaux, nombre de protons, constantes de couplage en Hz puis attribution. Les abréviations utilisées sont : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet et m : multiplet. H_o , H_m et H_p indiquent respectivement les positions aromatiques des protons *ortho*, *méta* et *para*. De même, C_o , C_m et C_p indiquent respectivement les positions des carbones aromatiques *ortho*, *méta* et *para*. C_q indiquera un carbone quaternaire.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet (AVATAR 370 DTGS) à transformée de Fourier, en mode ATR ou KBr. Les valeurs des bandes d'adsorption sont données en cm^{-1} .

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été effectuées sur l'appareil : HP 7890 : gaz vecteur = He, colonne chirasil DEX, 0.25 μm , 25 m, 0.25 mm.

les pouvoirs rotatoires ont été déterminés au moyen d'un polarimètre JASCO P-2000, en opérant à la raie D du sodium, et sont rapportés comme suit : $[\alpha]_D$ (c g / 100 mL, solvant).

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service microanalyse de l'institut de chimie des substances Naturelles (ICSN, CNRS) de Gif-sur-Yvette.

Les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été effectués au laboratoire de synthèse organique de l'université du Maine, sur un spectromètre waters micromass[®] GCT premier[™].

Les points de fusions des composés ont été déterminés au moyen d'appareil Bamstead electrothermal 93000.

II- Protocoles et données expérimentales

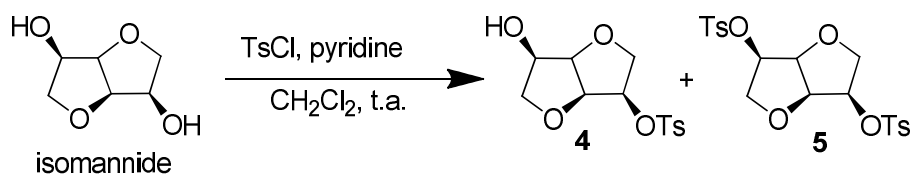
En vue de nommer les composés dérivés des dianhydrohexitols nous avons volontairement choisi la nomenclature des sucres.

II-1. Synthèse des oxazolines

II-1.1. Synthèse de précurseurs d'oxazolines

a) Synthèse de l'aminoolcool 1a précurseur d'oxazolines via la voie A

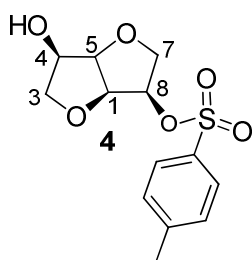
Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-,2-(4-méthylbenzène sulfonate) -D-Mannitol (4)



- **Procédure**

A une solution d'isomannide (5 g, 34 mmol) et de pyridine (6 mL) dans du dichlorométhane (15 mL) est ajouté goutte à goutte du chlorure de tosylo (6.5 g, 34 mmol) en solution dans du dichlorométhane (35 mL). La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 h. Après filtration du chlorure de pyridinium, le mélange est lavé avec une solution HCl 1N (40 mL) jusqu'à que la solution soit acide, puis avec de l'eau (40 mL) et une solution saturée en NaCl (40 mL). La phase organique est séchée sur du MgSO₄ et évaporée. La purification du produit se fait par recristallisations successives avec un mélange acétate d'éthyle / isopropanol pour conduire à du monotosyle **4** (3.63 g, 12.08 mmol, 38 %) et du ditosyle **5** (0.995 g, 2,18 mmol, 6%). Les deux produits sont des solides de couleur blanche.¹

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 4**



Solide blanc
 C₁₃H₁₆O₆S ; M = 300 g/mol
 R_f = 0.2 (CH₂Cl₂/CH₃OH : 9/1)
 Révélateur : KMnO₄

P_f: 100-102°C

(P_f: 104-105°C)²

[α]_D²² = + 85,3 (c 1.0, CH₃OH) ([α]_D³⁰ = + 77, 98 (c 0,95, CH₃OH)²)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.46 (s, 3H, CH₃); 2.52 (sl, 1H, OH), 3.59 (dd, 1H, ²J_{H3aH3b} = 9.3, ³J_{H3bH4} = 7.2, H_{3a}); 3.79 (dd, 1H, ²J_{H7aH7b} = 9.3, ³J_{H7aH8} = 7.6, H_{7a}); 3.92-4.07 (m,

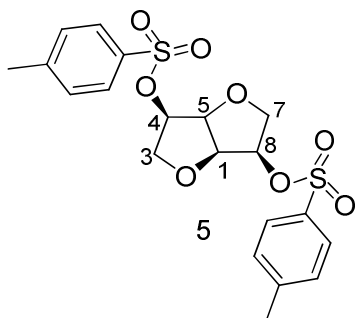
¹ S.Kumar, U. Ramachandran, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4141-4148

² Kumar, C. Olsen, S. Schaffer, V. Pamer, S. Malhotra, *Org. Lett*, **2007**, *20*, 3905-3908

2H, H_{3b} et H_{7b}); 4.26 (dm, 1H, ³J_{H4} = 6.4, H₄), 4.43 (dd, 1H, ³J_{H5H1} ~ ³J_{H5H4} ~ 5.4, H₅); 4.48 (dd, 1H, ³J_{H1H5} ~ ³J_{H1H8} = 5.4, H₁). 4.92 (ddd, 1H, ³J_{H8H7a} = 7.6, ³J_{H8H7Hb} = 6.5, ³J_{H8H1} = 5.4, H₈); 7.35 (m, 2H, H_m); 7.82 (m, 2H, H_o).

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 20.5 (q, CH₃); 68.9 (t, C₃); 71.2 (d, C₄); 72.8 (t, C₇); 77.3 (d, C₅); 78.9 (d, C₁); 80.3 (t, C₈), 126.8 (d, 2C_m); 128.8 (d, 2C_o). 131.9 (C_{q,arom}); 144.1 (s, C_{q,arom} (C-SO₃)).

- **Propriétés physiques et données spectrales du 1,4:3,6-dianhydro-, 2,5-bis-(4-méthylbenzène sulfonate) –D-mannitol (5)**



Solide blanc
 C₂₀H₂₂O₈S₂; M = 454 g/mol
 R_f = (CH₂Cl₂/CH₃OH) = (9:1)
 Révélateur : KMnO₄

P_f : 84.3-88.6°C

(**P_f** : 82-84°C; **P_f** : 89-90°C⁴)

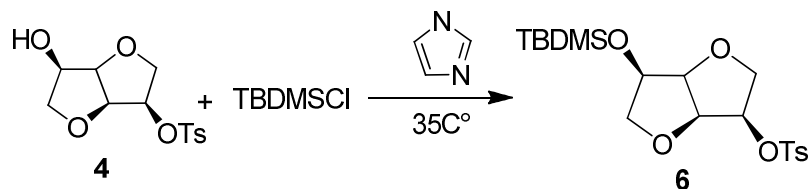
[α]_D²² = + 88,8 (c 1.0, CH₃OH)

([α]_D²² = + 78.49 (c 0.6, CH₃OH)⁴)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.45 (s, 6H, 2CH₃); 3.72 (dd, 2H, ²J_{H7aH7b} = ²J_{H3aH3b} = 9.6; ³J_{H7bH8} = ³J_{H3bH4} = 7.5, H_{3a}, H_{7a}); 3.90 (dd, 2H, ²J_{H7bH7a} = ²J_{H3bH3a} = 9.6, J_{H7bH8} = ³J_{H3bH4} = 6.7, H_{3b}, H_{7b}); 4.45-4.47 (m, 2H, H₁, H₅); 4.80-4.87 (m, 2H, H₄, H₈); 7.34 (dm, 4H, ³J = 8.2, H_m); 7.80 (dm, 4H, ³J = 8.2, H_o).

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 21.6 (q, 2CH₃); 70.0 (t, C₃, C₇); 77.8 (d, C₁, C₅); 79.8 (d, C₄, C₈); 127.8 (d, 4 C_m); 129.8 (d, 4 C_o); 132.9 (s, 2 C_{q,arom}); 145.2 (s, 2 C_{q,arom} (C-SO₃)).

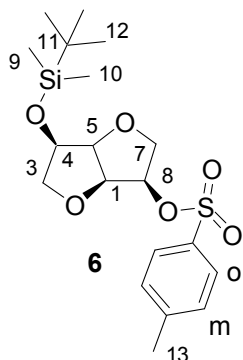
Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-2-O-[(1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl]-5-(4-méthylbenzène sulfonate) D- Mannitol (6)



- **Procédure**

A 35°C, le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyl (844 mg, 5.6 mmol, 1.2 éq.) est ajouté à une solution de monotosyle **4** (1.4 g, 4.66 mmol), d'imidazole (394.8 mg, 5.8 mmol, 1.25 éq.) dans du dichlorométhane (7 mL). La réaction est laissée sous agitation pendant 16 h. Au mélange réactionnel de l'acétate d'éthyle est ajouté suivie d'une filtration à chaud pour donner un solide pur de couleur blanche (1.93 g, 4.83 mmol, 100%).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 6**



Solide blanc. $C_{19}H_{30}O_6SSi$; $M = 414$
 $g \cdot mol^{-1}$ $R_f = 0.62$, (Cyclohexane/AcOEt:
 70/30)

$[\alpha]_D^{25} = +84.18$ (c 0.5, $CHCl_3$) $Pf = 74-75^\circ C$

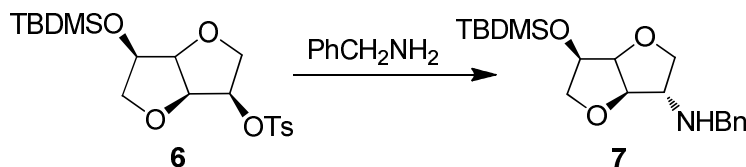
IR (ν en cm^{-1}): 2928; 2858; 2174; 2015; 1597; 1458; 1366; 1250; 1188; 1170; 1104; 1080; 1068; 1039; 1018; 994; 943; 912; 842.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.00 (s, 3H, H_9 ou H_{10}); 0.01 (s, 3H, H_9 ou H_{10}); 0.80 (s, 9H, $9H_{12}$); 2.36 (s, 3H, $3H_{13}$); 3.48 (dd, 1H, $^2J_{H3bH3a} = 8.6$, $^3J_{H3bH4} = 7.8$, H_{3a}); 3.68 (dd, 1H, $^2J_{H7aH7b} = 9.1$, $^3J_{H7aH8} = 8.1$, H_{7a}); 3.75 (dd, 1H, $^2J_{H3bH3a} = 8.6$, $^3J_{H3bH4} = 6.3$, H_{3b}); 3.83 (dd, 1H, $^2J_{H7bH7a} = 9.1$, $^3J_{H7aH8} = 6.8$, H_{7b}); 4.17 (m, 1H, H_4); 4.22 (dd, 1H, $^3J_{H5H1} = 4.9$, $^3J_{H5H4} = 4.7$, H_5); 4.36 (dd, 1H, $^3J_{H1H5} \approx ^3J_{H1H8} = 4.9$, H_1); 4.75 (m, 1H, H_8); 7.26 (d, 2H, $2H_m$); 7.74 (d, 2H, $^2J = 7.8$, $2H_o$).

RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : -5.0 (q, C_9 ou C_{10}); -4.8 (q, C_9 ou C_{10}); 18.4 (q, C_{11}); 21.7 (q, C_{13}); 25.7 (q, $3C_{12}$); 69.8 (t, C_7); 73.0 (t, C_3); 73.7 (d, C_4); 78.5 (d, C_8); 79.8 (d, C_1); 81.7 (d, C_5); 128.0 (d, $2C_m$ ou $2C_o$); 129.7 (d, $2C_m$ ou $2C_o$); 133.4 (s, $C_{q,arom}$); 145.1 (s, $C_{q,arom}$ ($C-SO_3$)).

SMHR(IC) pour $C_{19}H_{31}O_6SSi$: $[M+H]^+$: 415.1611 trouvé: 415.1581

Synthèse du 1,4:3,6 dianhydro-2-deoxy-5-O-[(1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl]-2-[(phenylméthyl) amino)-D-glucitol (7)

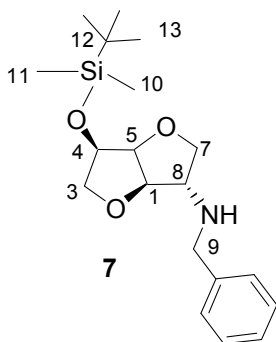


• **Procédure**

Une solution de monotosyle **6** (143.3 mg, 0.34 mmol) dans la benzylamine (4 mL) est chauffée à $170^\circ C$ sous azote pendant 24 h. Le mélange est refroidi à température ambiante et la benzylamine est éliminée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur

colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 60 : 40) pour conduire à l'amine silylée **7** pure (118.7 mg, 0.34 mmol, 100%).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé **7** :**



$C_{19}H_{31}NO_3Si$; $M = 349$ g/mol
 $R_f = 0.26$ (Cyclohexane/éther : 50/50)
 Révélateur : $KMnO_4$

$[\alpha]_D^{25} = +47.07$ (c 0.44, $CHCl_3$)

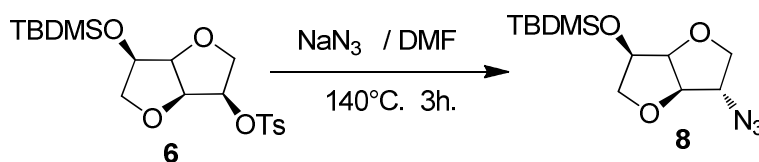
IR (ν en cm^{-1}): 2929; 2854; 1595; 1494; 1452; 1406; 1360; 1252; 1406; 1360; 1251; 1146; 1063; 1027; 978; 934; 867; 834; 778; 736; 696; 606; 509; 462.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.10 (s, 3H, $3H_{10}$ ou $3H_{11}$); 0.12 (s, 3H, $3H_{11}$ ou $3H_{10}$); 0.91 (s, 9H, *t*-Bu); 1.65 (sl, 1H, NH); 3.32-3.35 (m, 1H, H_8); 3.57 (dd, 1H, $^2J_{H3aH3b} = 8.5$, $^3J_{H3aH4} = 7.0$, H_{3a}); 3.73-3.78 (m, 2H, H_{3b} , H_{7a}); 3.81 (s, 2H, $2H_9$); 4.00 (dd, 1H, $^2J_{H7bH7a} = 9.3$, $^3J_{H7bH8} = 4.9$, H_{7b}); 4.25 (ddd, 1H, $^3J_{H4H3a} \approx ^3J_{H4H5} \approx 6.3$, $^3J_{H4H3b}$, H_4); 4.39 (d, 1H, $^3J_{H1H5} = 4.8$, H_1); 4.45 (dd, 1H, $^3J_{H5H4} \approx ^3J_{H5H1} \approx 4.8$, H_5); 7.10 -7.20 (m, 5H, $5H_{arom}$).

RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : - 4.9 (q, C_{10} ou C_{11}); - 4.7 (q, C_{10} ou C_{11}); 18.2 (s, C_{12}); 26.0 (3q, 3 C_{13}); 52.3 (t, C_9); 65.0 (d, C_8); 72.4 (t, C_3); 73.9 (d, C_4); 74.0 (t, C_7); 81.8 (d, C_5); 87.6 (d, C_1); 127.2 (d, C_p); 128.2 (d, $2C_o$ ou $2C_m$); 128.5 (d, $2C_o$ ou $2C_m$); 139.9 (s, $C_{q,arom}$).

SMHR(IC) pour $C_{19}H_{32}NO_3Si$: $[M+H]^+$: 350.2151 trouvé: 350.2151

Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-2-azido-2-deoxy-5-O-[1,1-diméthyléthyl] diméthylsilyl]-D-Glucitol (8**)**

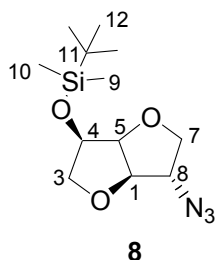


• **Procédure**

Une solution de tosylate **6** (1.97 g, 4.75 mmol) et d'azoture de sodium (926 mg, 12 mmol, 2.5 éq.) dans du diméthylformamide (35 mL) est chauffée 3 h à 140°C. Après refroidissement, de l'éther (85 mL) et de l'eau (85 mL) sont ajoutés au mélange. Après extraction, la phase

organique est séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le produit brut **8** (1.09 g, 3.83 mmol, 81%) est obtenu.³

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 8**



C₁₂H₂₃N₃O₃Si, M= 285 g/mol
R_f = 0.7 (éther)
Révélateur : C.A.M.

$[\alpha]_D^{25} = +72.5$ (c 0.7, CH₂Cl₂)

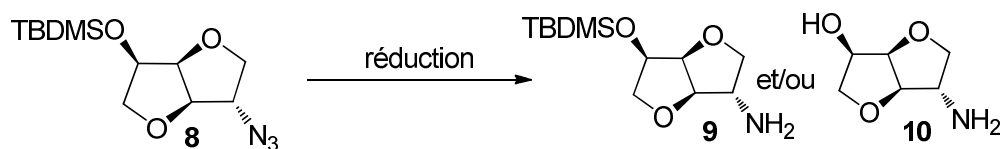
IR (ATR) : 3440, 2953, 2884, 2857, 2103, 1651, 1472, 1464, 1388, 1361, 1317, 1255, 1192, 1146, 1103, 1031, 1015, 980, 934, 837, 779, 672.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 0.10 (s, 3H, 3H₉ ou H₁₀); 0.12 (s, 3H, 3H₁₀ ou H₉); 0.91 (s, 9H, 3CH₃, *t*-Bu); 3.58 (dd, 1H, ²J_{H3aH3b} = 8.9, ³J_{H3aH4} = 6.2, H_{3a}); 3.76 (dd, 1H, ²J_{H3bH3a} = 8.9, ³J_{H3bH4} = 5.9, H_{3b}); 3.95-4.03 (m, 3H, H_{7a}, H_{7b}, H₈); 4.29 (ddd, 1H, ³J_{H4H3a} ≈ 6.2, ³J_{H4H3b} ≈ 5.9, ³J_{H4H5} ≈ 4.8, H₄); 4.44 (d, 1H, ³J_{H1H5} ≈ 4.7, H₁), 4.50 (dd, 1H, ³J_{H5H1} ~ ³J_{H5H4} ~ 4.8, H₅).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : -5.1 (q, C₉ ou C₁₀); -4.7 (q, C₁₀ ou C₉); 18.4 (q, C₁₁); 25.9 (q, 3C, 3CH₃ du *t*-Bu); 66.4 (d, C₈); 72.6 (t, C₇); 73.1 (t, C₃); 73.7 (d, C₄); 82.1 (d, C₅); 86.4 (d, C₁).

SMHR(IC) pour C₁₂H₂₄N₃O₃Si [M+H]⁺: 286.1587 trouvé: 286.1590

Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-2-amino-2-deoxy-5-O-[1,1-diméthyléthyl] diméthylsilyl]-D-Glucitol (9) et du 1,4:3,6-dianhydro-2-amino-2-deoxy-D-Glucitol (10)



- **Procédure**

- ✓ Réduction par la tributylphosphine

À température ambiante, la tributylphosphine (0.52 mL, 2.1 mmol, 2 éq.) est ajoutée à une solution d'azoture silylé **8** (300 mg, 1.05 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL). La réaction est laissée sous agitation pendant 1 h 30 avant d'ajouter de l'eau (5 mL) et du méthanol (3 mL). Après 3 h supplémentaires, le mélange est dilué dans l'éther (20 mL) puis traité par une solution

³ F. Bachmann, J. Reimer, M. Ruppenstein, J. Thiem. *Macromol. rapid Commun*, **1998**, *19*, 21-26

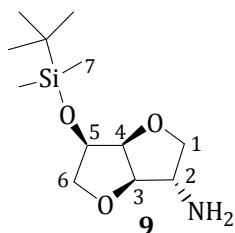
saturée en NaCl (5 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification, le produit **9** est obtenu (591 mg, 2.28 mmol, 95%).

✓ Réduction par LiAlH_4

A une suspension de LiAlH_4 (400 mg, 10.6 mmol) dans de l'éther anhydre (5 mL), une solution d'azoture **8** (755 mg, 2.6 mmol) dans de l'éther anhydre (15 mL) est ajoutée.

Après 2 heures à température ambiante puis reflux pendant 1 heure, le mélange réactionnel est refroidit à -10°C puis l'excès d'hydrure est traité par une solution aqueuse de soude (2.8 mL) puis après retour à température ambiante, le solide gris formé est éliminé par filtration puis lavé plusieurs fois au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 puis après évaporation du solvant le mélange réactionnel est purifié. Le composé silylé **9** (181 mg, 0.69 mmol, 27%) ainsi que l'aminoalcool **10** sont isolés (264 mg, 1.8 mmol, 69%)

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 9**



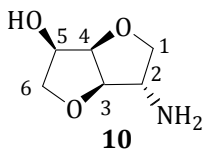
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$, $M = 259$ g/mol
 $R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} : 90/10$)
 Révélateur : ninhydrine

$[\alpha]_D^{25} = +12.48$ (c 0.5, CHCl_3)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00 (s, 6H, 6H₇); 0.81 (s, 9H, *t*-Bu); 3.21-3.40 (m, 1H, H₂), 3.51 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = 8.6$, $^3J_{\text{H}_{1a}\text{H}_2} = 7.3$, H_{1a}); 3.62-3.73 (m, 2H, H_{6a}, H_{6b}), 3.84 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}_{1b}\text{H}_{1a}} = 8.6$, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, H_{1b}); 3.99-4.14 (m, 2H, NH₂); 4.31-4.33 (m, 1H, H₅); 4.47 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 5.5$, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 5.1$, H₃); 4.64 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3} = 5.5$, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 3.3$, H₄).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : -5.4 (q, C₇ ou C₈); -4.81 (q, C₈ ou C₇); 14.0 (s, Cq du *t*-Bu); 25.8 (q, 3C, *t*-Bu); 58.4 (d, C₂), 72.1 (t, C₁); 73.4 (t, C₆); 74.9 (d, C₅); 81.3 (d, C₄); 89.7 (d, C₃).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 10 :**



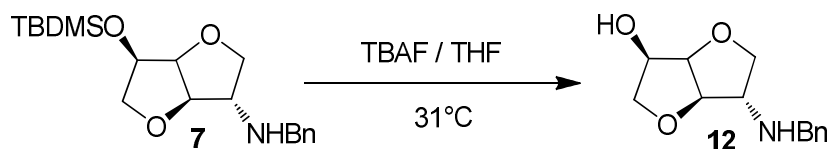
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$, $M = 145$ g/mol
 $R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} : 90/10$).
 Révélateur : ninhydrine

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 3.45-3.54 (m, 2H, H₂, H_{1a}); 3.78 (dd, $^2J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{6b}} = 9.4$, $^3J_{\text{H}_{6b}\text{H}_5} = 2.0$, H_{6a}), 3.84 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}_{1b}\text{H}_{1a}} = 9.0$, $^3J_{\text{H}_{1b}\text{H}_2} = 6.6$, H_{1b}); 3.97 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}_{6b}\text{H}_{6a}} = 9.4$,

$^3J_{H1bH2} = 4.3$, H_{6b}); 4.25-4.31 (m, 1H, H_5); 4.36 (d, 1H, $^3J_{H3H4} = 5.0$, H_3); 4.58 (dd, 1H, $^3J_{H4H3} = 5.0$, $^3J_{H4H5} = 4.4$, H_4).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 59.5(d, C_2), 73.0 (t, C_1); 73.5 (d, C_5); 76.2(t, C_6); 82.9(d, C_4); 89.8 (d, C_3).

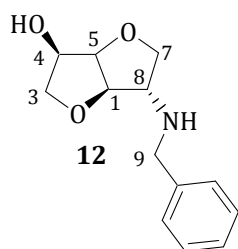
Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-, 2-deoxy-2-[(phenylméthyl)amino]-D-Glucitol (**12**)



• Procédure

A une solution de l'amine silylée **7** (851 mg, 2.45 mmol,) dans du THF (10 mL) est ajouté sous agitation du fluorure de tétrabutylammonium (4.9 mmol, 2 éq.) en solution dans du THF (5 mL). Le mélange obtenu est chauffé à 30°C pendant 18 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/CH_3OH , 98/2 puis 96/4) pour conduire à l'aminoalcool **12** (147 mg, 0.63 mmol, 26%).

• Propriétés physiques et données spectrales du composé **12**



$C_{13}H_{17}NO_3$, $M = 235$ g/mol
Révélateur : $KMnO_4$

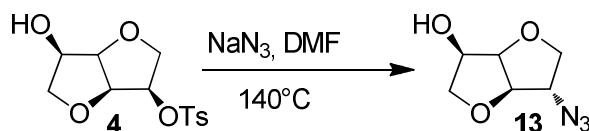
$[\alpha]_D^{25} = +36.78$ (c 0.5, $CHCl_3$)

IR (ATR) : 3258; 2909; 2875; 1494; 1458; 1368; 1308; 1252; 1192; 1131; 1105; 1088; 1049; 1013; 972; 948; 906; 884; 828; 798; 740; 701; 630; 597; 537; 493; 478; 426.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.18 (s, 2H, NH, OH); 3.39-3.41 (m, 1H, H_8); 3.58 (dd, 1H, $^2J_{H3aH3b} = 9.5$, $^3J_{H3aH4} = 5.6$, H_{3a}); 3.70-3.87 (m, 4H, H_{3b} , H_{7a} , H_{9a} , H_{9b}); 3.93 (dd, 1H, $^2J_{H7bH7a} = 9.3$, $^3J_{H7bH8} = 4.8$, H_{7b}); 4.23 (ddd, 1H, $^3J_{H4H3a} \approx ^3J_{H4H3b} \approx 5.6$, $^3J_{H4H5} = 5.2$, H_4); 4.38 (d, 1H, $^3J_{H1H5} = 5.0$); 4.57 (dd, 1H, $^3J_{H5H4} = 5.2$, $^3J_{H5H1} = 5.0$, H_5); 7.23-7.34 (m, 5H, H_{arom}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 52.0 (t, C_9); 64.7 (d, C_8), 72.1 (d, C_4); 73.7 (t, C_3); 74.2 (t, C_7); 81.7 (d, C_5); 87.5 (d, C_1); 127.3 (d, C_p); 128.2 (d, $2C_o$ ou $2C_m$); 128.6 (d, $2C_m$ ou $2C_o$); 139.6 (s, $C_{q\ arom}$).

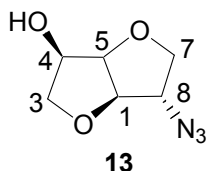
SMHR(IC) pour $C_{13}H_{18}NO_3$ $[M+H]^+$: 236.1287 trouvé: 236.1286

Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-2-azido-2-deoxy-D-Glucitol (13)

- **Procédure**

Une solution de monotosyle **4** (545 mg, 1.81 mmol) et d'azoture de sodium (358 mg, 5.5 mmol, 2.8 éq.) dans du diméthylformamide (18 mL) est chauffée pendant 14 h à 140°C . L'azoture de sodium excédentaire est éliminé par filtration avant d'ajouter du toluène (18 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (3x10mL) Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut **13** est obtenu (163 mg, 0.95 mmol, 53%).

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 13**



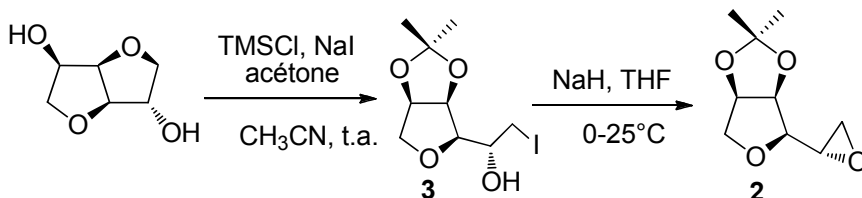
$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ $M = 171,15 \text{ g/mol}$
 $R_f = 0.31$ (cyclohexane/acetate d'éthyle : 50/50).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16.46$ (c 0.5, CHCl_3)

IR (ATR) : 3431; 2951; 2881; 2104; 1665; 1486; 1465; 1410; 1319; 1258; 1193; 966; 1010; 886; 868; 831; 801; 763; 657

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.60 (sl, 1H, OH); 3.60 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_3\text{aH}_3\text{b}} = 9.9$, $^3J_{\text{H}_3\text{aH}_4} = 5.6$, $\text{H}_{3\text{a}}$); 3.84-4.00 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{b}}$, H_8); 4.06-4.11 (m, 2H, $\text{H}_{7\text{a}}$, $\text{H}_{7\text{b}}$); 4.32 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3\text{a}} \sim ^3J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 5.6$, H_4); 4.48 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_5} = 4.5$, H_1), 4.63 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_5\text{H}_4} \sim 5.6$, $^3J_{\text{H}_5\text{H}_1} = 4.6$, H_5).

b) Synthèse de l'aminoalcool 1b précurseur d'oxazolines via la voie B

Synthèse du 1,2:3,6-anhydro-1-deoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-D-glucitol (2).⁴

⁴ S.Ejjiyar, C. Saluzzo, R. Amouroux, *Org. Synth* **2000**, *77*, 91-97.

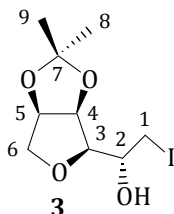
- **Procédure**

Synthèse du 3,6-anhydro-1-deoxy-1-iodo-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-D-glucitol (3)

Sous azote et à l'abri de la lumière, à une solution d'iodure de sodium sec (15.0 g, 0.10 mol, 2 équ.), d'isosorbide (7.3 g, 0.050 mol), et d'acétone anhydre (7.5 mL, 0.10 mol, 2 équ.), dans de l'acétonitrile anhydre (175 mL) est ajouté goutte à goutte, tout en agitant, le chlorotriméthylsilane fraîchement distillé (13 mL, 0.10 mol, 2 équ). En fin d'addition l'ampoule de coulée est rincée par de l'acétonitrile anhydre (8 mL). Le mélange réactionnel est agité 12 heures à température ambiante. Au mélange orange-brun résultant sont ajoutés de l'éther (100 mL), une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium (30 mL) et de l'eau (50 mL). Après décantation puis extraction par de l'éther (2x50 mL), la phase organique résultante est lavée par une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium (20 mL), une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (25 mL) puis elle est séchée sur du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant à 35°C sous pression réduite, l'huile résiduelle se solidifie. L'iodoalcool 3 brut ainsi formé (12.5 g, 0.040 mol, 99%) est utilisé tel quel pour former l'époxyde 2 correspondant.

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 3**

Analyses réalisées sur une fraction purifiée par recristallisation dans le cyclohexane.



Solide jaune pâle
 $C_9H_{15}IO_4$; $M=314$ g/mol
 rf : 0.16 (éther de pétrole/ éther : 50/50)
 Révélateur : acide phosphomolybdique

Pf: 72 °C⁴ $[\alpha]_D^{22} + 66, 6$ (c 1.0, CH₂Cl₂)⁴

IR (ATR) (ν cm⁻¹): 3600(ν_{OH}), 3500(ν_{OH}), 2940, 2860, 1430, 1380, 1280, 1220, 1170, 1100, 1070(ν_{C-O}), 1040, 980, 930, 900, 860, 840.

RMN¹H(200 MHz , CDCl₃) δ (ppm) : 1.32(s, 3H, 3H₈); 1.48(s, 3H, 3H₉); 3.02(d, 1H, ³J_{OHH2} = 4.9, OH); 3.4-3.6(m, 4H, H₃, H_{6a}, H_{1a}, H_{1b}); 3.95(dddd, 1H, ³J_{H2H1a} ~ ³J_{H2H1b} ~ ³J_{H2H3} ~ 5.2, ³J_{H2OH} = 4.9, H₂); 4.17 (d, 1H, ²J_{H6bH6a} = 10.8, H_{6b}); 4.72(dd, 1H, ³J_{H4H5} = 6.2, ³J_{H4H3} = 3.6, H₄); 4.82(dd, 1H, ³J_{H5H4} = 6.2, ³J_{H5H6} = 3.6, H₅).

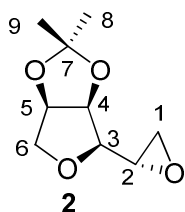
RMN¹³C (50 MHz , CDCl₃) δ (ppm) : 9.4 (t, C₁); 24.5 (q, C₈); 25.9 (q, C₉); 69.1 (d, C₂); 72.5 (t, C₆); 80.0 (d, C₄); 81.2 (d, C₅); 84.7 (d, C₃); 112.2 (s, C₇).

Synthèse du 1,2:3,6-anhydro-1-deoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-D- glucitol (2)

- **Procédure**

Sous atmosphère d'azote, à 0 °C, à une suspension d'hydrure de sodium à 60% dans de l'huile minérale (1.8 g, 0.047 mol) dans du THF anhydre (40 mL) est ajouté goutte à goutte pendant une heure l'iodoalcool **3** brut précédemment obtenu (12.5 g, 0.040 mol) en solution dans du THF anhydre (60 mL). L'ampoule est rincée avec du THF anhydre (10 mL). Le mélange réactionnel est ensuite agité 5 h à température ambiante puis concentré de moitié sous pression réduite. Après refroidissement à 0 °C de l'éther diéthylique (60 mL) et une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (12 mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (2x8 mL). La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de sodium puis concentrées. Le résidu obtenu est un solide beige. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, l'époxyde pur **2** (5.95 g, 0.032 mol) est obtenu sous forme d'aiguilles blanches. Le rendement global à partir de l'isosorbide est de 80%.

- **Propriétés physique et données spectrales du composé 2**



Solide blanc $C_9H_{14}O_4$; $M=186$ g/mol rf : 0,37 (éter) Révélateur : acide phosphomolybdique

P_f : 81 °C

$[P_f$: 77 °C]⁴

$[\alpha]_D^{20} = -91,6$ (c 0.5, CH₃OH)

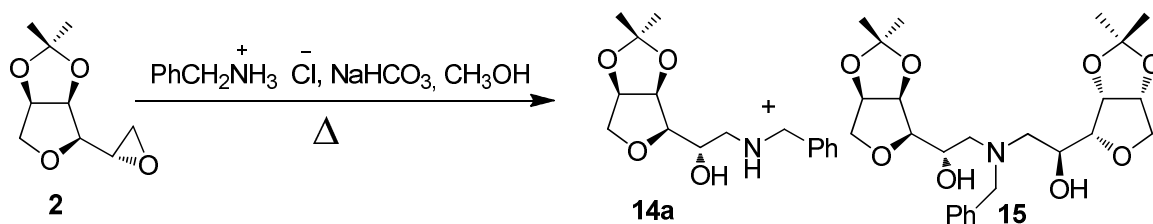
$[[\alpha]_D^{26} = -80,9$ (c 0.5, CH₃OH)]¹

IR (ATR) (ν cm^{-1}): 2960, 2900, 2840, 1600, 1430, 1350, 1200, 1150, 1080, 1060, 1040 (ν_{O-C-O}), 1010, 970, 910, 880, 850

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.53 (s, 3H, H₈ ou H₉); 2.66 (dd, 1H, ²J_{H1aH1b} = 4.8, ³J_{H1aH1b} = 2.7, H_{1a}); 2.91 (dd, 1H, ²J_{H1bH1a} = 4.8, ³J_{H1bH2} = 4.4, H_{1b}); 3.03 (dd, 1H, ³J_{H3H2} = 6.9, ³J_{H3H4} = 3.7, H₃); 3.29 (ddd, 1H, ³J_{H2H3} = 6.9, ³J_{H2H1b} = 4.4, ³J_{H2H1a} = 2.7, H₂); 3.52 (dd, 1H, ²J_{H6aH6b} = 10.8, ³J_{H6aH5} = 3.6, H_{6a}); 4.10 (d, 1H, ²J_{H6bH6a} = 10.8, H_{6b}); 4.70 (dd, 1H, ³J_{H4H5} = 6.1, ³J_{H4H3} = 3.7, H₄); 4.80 (dd, 1H, ³J_{H5H4} = 6.1, ³J_{H5H6a} = 3.6, H₅).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 24.8 (q, C₈ ou C₉); 26.0 (q, C₈ ou C₉); 43.8 (d, C₁); 50.0 (t, C₂); 73.2 (t, C₆); 81.2 (d, C₅); 81.4 (d, C₄); 84.6 (d, C₃); 112.2 (s, C₇).

Synthèse du 3,6-anhydro-1-deoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-1-[(phénylméthyl) amino]-D-glucitol (14a).



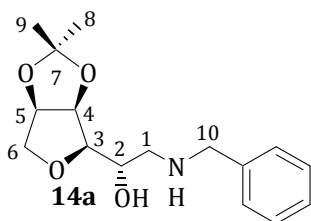
• **Procédures**

A/ A une solution de benzylamine (0.44 mL, 4 mmol) dans l'éther anhydre (1 mL) est ajouté goutte à goutte 6 mL d'acide chlorhydrique dans l'éther (1 mL). Le chlorhydrate (545 mg, 4.0 mmol, 2 éq.) ainsi formé est engagé dans la réaction d'ouverture de l'époxyde **2** (372 mg, 2 mmol) en présence de méthanol (5 mL) et de NaHCO_3 (108 mg, 1.5 mmol, 0.27 éq.). Le mélange est laissé sous agitation au reflux pendant 17 heures. Après évaporation du solvant, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /méthanol : 98/2) pour donner (158 mg, 0.54 mmol, 27%) de composé **14a**.

B/ sous agitation, l'époxyde **2** (372 mg, 2 mmol) est ajouté à une solution de chlorhydrate de benzylamine (574 mg, 4 mmol) dans le méthanol (5 mL) au reflux sans présence de base. Après 30 min, le NaHCO_3 (336 mg, 4 mmol) est rajouté pendant 3 heures au mélange (84 mg chaque 30 min). Après refroidissement et élimination de solvant le brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /méthanol : 98/2) pour conduire au composé **15** (37.3 mg, 4 %) et au composé **14a** (264 mg, 45%).

C/ Sous l'atmosphère inerte, à une solution d'époxyde **2** (1.00 g, 5.37 mmol, 1 éq.) dans du méthanol anhydre (18 mL) le chlorhydrate de benzylamine (1.54 g, 10.7 mmol, 2 éq.) est ajouté. Le mélange est porté au reflux pendant 23 heures. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /méthanol : 98/2) pour conduire aux composés **14a** (414 mg, 1.41 mmol, 26%) et **15** (590 mg, 1.23 mmol, 23%).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 14a**



$C_{16}H_{23}NO_4$ M= 293 g/mol
 rf = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5)
 Révélateur : CAM

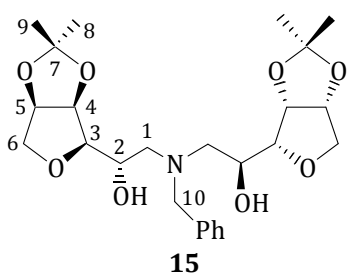
$P_f = 66-71^\circ C$ $[\alpha]_D^{20} = -57.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂)⁵

IR (ν en cm⁻¹): 2986; 2936; 2852; 1958; 1496; 1454; 1372; 1272; 1206; 1164; 1098; 1058; 1027; 987; 912; 857; 816; 738; 698.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.30 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.48 (s, 3H, H₈ ou H₉); 2.51 (sl, 2H, NH, OH); 2.76 (dd, 1 H, ²J_{H1aH1b} = 12; ³J_{H1aH2} = 7.8, H_{1a}); 2.90 (dd, 1H, ²J_{H1bH1a} = 12, ³J_{H1bH2} = 3.7, H_{1b}); 3.39 (dd, 1 H, ³J_{H3H2} = 6.4, ³J_{H3H4} = 3.6, H₃); 3.47 (dd, 1H, ²J_{H6aH6b} = 10.8, ³J_{H6aH5} = 3.8, H_{6a}); 3.77 (d, 1H, ²J_{H10aH10b} = 13.2, H_{10a}); 3.87 (d, 1H, ²J_{H10bH10a} = 13.2, H_{10b}); 4.06 (d, 1 H, ²J_{H6bH6a} = 10.6, H_{6b}); 4.13 (ddd, 1 H, ³J_{H2H1a} = 7.8, ³J_{H2H3} = 6.4, ³J_{H2H1b} = 3.7, H₂); 4.63 (dd, 1 H, ³J_{H4H5} = 6.2, ³J_{H4H3} = 3.6, H₄); 4.77 (dd, 1H, ³J_{H5H4} = 6.2, ³J_{H5H6a} = 3.7, H₅); 7.20-7.33 (m, 5H, 1H_p, 2H_o, 2H_m).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 24.9 (q, C₈ ou C₉); 26.4 (q, C₈ ou C₉); 51.3 (q, C₁); 54.0 (d, C₁₀); 69.8 (d, C₂); 73.0 (t, C₆); 80.9 (d, C₅); 81.6 (d, C₄); 84.3 (d, C₃); 112.5 (s, C₇); 127.3 (d, C_p); 128.7 (d, 2C_o ou 2C_m); 129.2 (d, 2C_m ou 2C_o); 140.5(s, C_{q,arom}).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 15**



Cristaux blanc
 $C_{25}H_{37}NO_8$; M= 479 g/mol
 R_f = 0.38 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5)
 Révélation : UV, CAM .

$P_f = 107-108^\circ C$ $[\alpha]_D^{20} = -76.9$ (c 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.29 (s, 6H, H₈ ou H₉); 1.46 (s, 6H, H₈ ou H₉); 2.73 (dd, 2H, ²J_{H1aH1b} = 13.1 Hz, ³J_{H1aH2} = 8.2 Hz, H_{1a}); 2.84 (dd, 2H, ²J_{H1bH1a} = 13.1 Hz, ³J_{H1bH2} = 3.8 Hz, H_{1b}); 3.29 (dd, 2H, ³J_{H3H2} = 6.7 Hz, ³J_{H3H4} = 3.8 Hz, H₃); 3.40-3.55 (sl, 1H, OH); 3.45 (dd, 2H, ²J_{H6aH6b} = 10.8 Hz, ³J_{H6aH5} = 3.8 Hz, H_{6a}); 3.65 (d, 1H, ²J_{H10aH10b} = 13.8 Hz, H_{10a}); 3.92 (d, 1H,

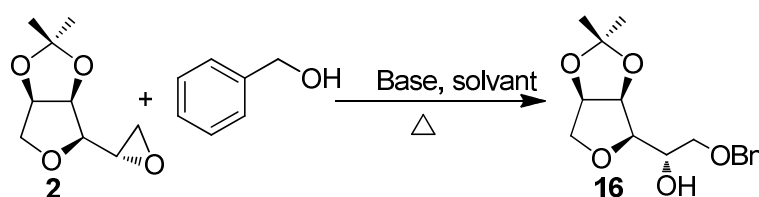
⁵ a) T. T. Le, S. Guillarme, C. Saluzzo, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8893-8898. b) S. Guillarme, T. M. Nguyen, C. Saluzzo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1450-1454.

$^2J_{H_{10b}H_{10a}} = 13.8$, H_{10b}); 4.04 (d, 2H, $^2J_{H_{6b}H_{6a}} = 10.8$ Hz, H_{6b}); 4.10 (ddd, 2H, $^3J_{H_{2H_{1a}}} = 8.2$ Hz, $^3J_{H_{2H_3}} = 6.7$ Hz, $^3J_{H_{2H_{1b}}} = 3.8$ Hz, H_2); 4.50 (dd, 2H, $^3J_{H_{4H_5}} = 6.0$ Hz, $^3J_{H_{4H_3}} = 3.8$ Hz, H_4); 4.72 (dd, 2H, $^3J_{H_{5H_4}} = 6.0$ Hz, $^3J_{H_{5H_{6a}}} = 3.8$ Hz, H_5); 7.28-7.38 (m, 5H, H_{ar}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 24.9 (q, 2(C_8 ou C_9)); 26.0 (q, 2(C_8 ou C_9)); 59.8 (t, 2 C_{10}); 60.7 (t, 2 C_1); 68.7 (d, 2 C_2); 73.0 (t, 2 C_6); 80.9 (d, 2 C_3); 81.7 (d, 2 C_4); 84.1 (d, 2 C_5); 112.5 (q, 2 C_7); 127.3 (d, C_p); 128.6 (d, 2 C_o . ou 2 C_m); 129.8 (d, 2 C_m ou 2 C_o); 139.0 (s, $C_{q.arom}$).

SMHR(IC) Calculé pour $C_{25}H_{37}NO_8$ $[M]^+$: 479.2597 trouvé: 479.2601

Synthèse du 3,6-anhydro-1-benzyl-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-D-glucitol (16).



Dans le but de synthétiser le produit **16** trois méthodes ont été utilisées :

- **Procédure 1 : couple (base / solvant) : (NaOH / *t*-BuOH)**

Au reflux, à une solution d'hydroxyde de sodium (120 mg, 3 mmol, 3 éq.) dans du *tert*-butanol (5 mL) est ajouté, tout en agitant, l'alcool benzylique (0.3 mL, 3 mmol, 3 éq.). Après une heure l'époxyde **2** (0.186 g, 1 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 22 heures. Le mélange rouge résultant est traité par de l'acétate d'éthyle (5 mL) et d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (4 mL). Après séparation de la phase organique celle-ci est séchée sur du $MgSO_4$. Après évaporation du solvant le produit brut obtenu est purifié par chromatographique sur colonne de gel de silice, éluant Et_2O , pour donner le composé **16** (147 mg, 0.5 mmol, 50 %).

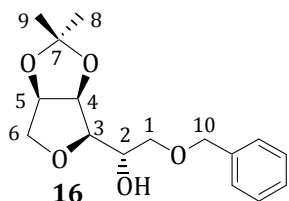
- **Procédure 2 : couple (base / solvant) : (NaH / *t*-BuOH)**

Au reflux, à une solution d'hydruide de sodium (120 mg, 3 mmol, 3 éq.) dans du *tert*-butanol (5 mL) est ajouté tout en agitant l'alcool benzylique (0.3 mL, 3 mmol, 3 éq.). Après une heure l'époxyde **2** (186 mg, 1 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 22 heures. Le mélange rouge résultant est traité par de l'acétate d'éthyle (5 mL) et par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (4 mL). Après extraction, la phase organique est séchée sur du $MgSO_4$. Après évaporation du solvant le produit brut obtenu est purifié par chromatographique sur colonne de gel de silice sur colonne, éluant Et_2O , pour donner le composé **16** (62 mg, 0.21 mmol, 21 %).

• **Procédure 3 : couple (base / solvant) : (NaH / THF)**

Au reflux, à une solution d'hydrure de sodium (120 mg, 3 mmol, 3 équ.) dans du THF (5 mL) est ajouté tout en agitant l'alcool benzylique (0.3 mL, 3 mmol, 3 équ.). Après une heure, l'époxyde **2** (0.186 g, 1 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 22 heures. Le mélange rouge résultant est traité par de l'acétate d'éthyle (5 mL) d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (4 mL). Après extraction, la phase organique est séchée sur du MgSO₄. Après évaporation du solvant le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant Et₂O, pour donner le composé **16** (206 mg, 0.7 mmol, 70%).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 16**



Solide blanc
 C₁₆H₂₂O₅; M = 294 g/mol
 rf : 0,28 (éther)
 Révélateur : acide phosphomolybdique

P_f: [52.2°C - 52.8°C] [α]_D²⁰ = -39.5 (c 1.0, CH₂Cl₂)

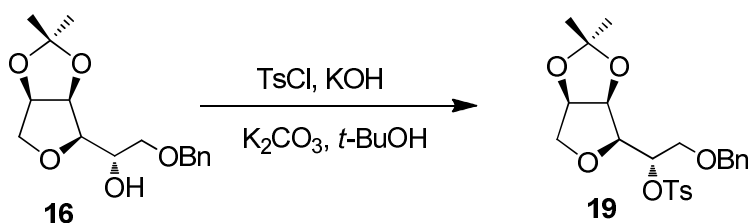
IR (ATR) (v cm⁻¹) : 3422(v_{OH}); 2978; 2854; 2030; 1603(v_{C=C}); 1498; 1477; 1455; 1432; 1369; 1315; 1292; 1205; 1143; 1100(v_{C-O}); 1004; 927; 853; 818; 739; 696; 602.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.28 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.47 (s, 3H, H₈ ou H₉); 3.12-3.32 (sl, 1H, OH); 3.46 (dd, 1H, ²J_{H6aH6b} = 10.9, ³J_{H6aH5} = 3.7, H_{6a}); 3.52 (dd, 1H, ³J_{H3H2} = 6.2, ³J_{H3H4} = 3.7, H₃); 3.67 (dd, 1H, ²J_{H1aH1b} = 9.8, ³J_{H1aH2} = 3.7, H_{1a}); 3.70 (dd, 1H, ²J_{H1bH1a} = 9.8, ³J_{H1bH2} = 3.7, H_{1b}); 4.50 (d, 1H, ²J_{H6bH6a} = 10.9, H_{6b}); 4.18 (ddd, 1H, ³J_{H2H3} = 6.2, ³J_{H2H1b} ~ ³J_{H2H1a} ~ 3.7, H₂); 4.50 (dd, 1H, ³J_{H4H5} = 6.1, ³J_{H4H3} = 3.7, H₄); 4.54 (d, 1H, ²J_{H10aH10b} = 12.2, H_{10a}); 4.60 (d, 1H, ²J_{H10bH10a} = 12.2, H_{10b}); 4.74 (dd, 1H, ³J_{H5H4} = 6.1, ³J_{H5H6a} = 3.7, H₅); (7.25- 7.35) (m, 5H, 1 H_p, 2H_o, 2H_m).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 24.5 (q, C₈ ou C₉); 26.0 (q, C₈ ou C₉); 69.9 (d, C₂); 71.0 (t, C₁); 72.6 (t, C₆); 73.5 (t, C₁₀); 80.8 (d, C₄); 81.3 (d, C₅); 82.2 (d, C₃); 112.2 (s, C₇); 127.7 (d, C_p); 127.8 (d, 2C_o); 128.4 (d, 2C_m); 138.1 (s, C_{qarom}).

SMHR(IC) Calculé pour C₁₆H₂₂O₅ [M]⁺: 294.1467 trouvé: 294.1450

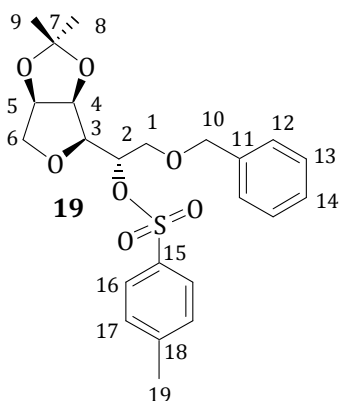
Synthèse du 3,6-anhydro-1-benzyl-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-2-(4-méthylbenzène sulfonate)-D-glucitol (19).



- **Procédure**⁶

Dans un mortier, l'alcool **3** (3.6 mmol, 1.03 g) est trituré en présence d'hydroxyde de potassium (2 g, 35.6 mmol, 10 éq.). 2 g de K₂CO₃ sont ensuite soigneusement ajoutés et bien mélangés puis le chlorure de tosyloyle (2 g, 10.7 mmol, 3 éq.) est additionné. Le tout est malaxé pendant 1 heure. Un échauffement se produit montrant l'exothermicité de la réaction. L'élimination de chlorure de tosyloyle se fait par l'ajout de KOH. L'ajout de quelques gouttes de *t*-BuOH accélère le processus. L'extraction du produit se fait par l'éther. Après filtration, le solvant est évaporé. Le produit pur obtenu est une poudre blanche (1.10 g, 2.45 mmol, 68%).

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 19**



Solide blanc C ₂₃ H ₂₈ O ₇ S, 448 g/mol rf : 0.21 (Éther de pétrole/éther : 8/2) Révélateur : acide phosphomolybdique

Pf = 92-93°C **[α]_D²⁰** = 1.9 (c 1.0, CHCl₃)

IR(ATR)(v cm⁻¹): 2182; 2160; 2025; 1651; 1594(v_{C=C}); 1454;1344 (v_{SO2}); 1206; 1189; 1174; 1123, (v_{C-O-C}); 1088 (v_{S=O}); 1034; 784; 739; 690(v_{C-S}).

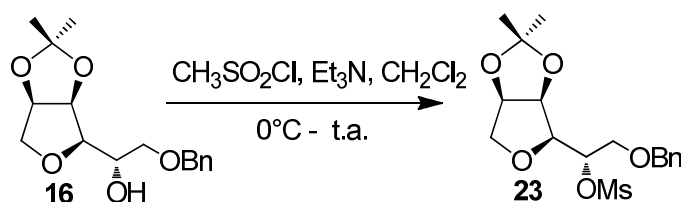
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.24 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.36 (s, 3H, H₈ ou H₉); 2.41 (s, 3H, H₁₉); 3.37 (dd, 1H, ²J_{H_{6a}H_{6b} = 10.8, ³J_{H_{6a}H₅ = 3.8, H_{6a}); 3.75 (dd, 1H, ³J_{H₃H₂ = 8.6, ³J_{H₃H₄ = 3.5, H₃); 3.84 (dd, 1H, ²J_{H_{1ab}H_{1b} = 11.9, ³J_{H_{1a}H₂ = 2.3, H_{1a}); 3.86 (dd, 1H, ³J_{H_{1b}H_{1a} = 11.9, ³J_{H_{1b}H₂ = 3.6, H_{1b}); 3.89 (d, 1H, ²J_{H_{6b}H_{6a} = 10.8, H_{6b}); 4.44 (d, 1H, ²J_{H_{10a}H_{10b} = 11.9, H_{10a}); 4.56 (d, 1H, ²J_{H_{10b}H_{10a} = 11.9, H_{10b}); 4.57 (dd, 1H, ³J_{H₄H₅ = 6.1, ³J_{H₄H₃ = 3.5, H₄); 4.70 (dd, 1H, ³J_{H₅H₄ = 6.1, ³J_{H₅H_{6a} = 3.8, H₅); 4.92 (ddd, 1H, ³J_{H₂H₃ = 8.6, ³J_{H₂H_{1b} = 3.6, ³J_{H₂H_{1a} = 2.3, H₂); 7.24 - 7.35 (m, 7H, 2H₁₂, 2H₁₃, H₁₁, 2H₁₇); 7.81(d, 2H, ³J_{H₁₆H₁₇ = 8.3, 2H₁₆).}}}}}}}}}}}}}}}}}}}

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 21.6 (q, C₈ ou C₉); 25.0 (q, C₈ ou C₉); 26.0 (q, C₁₉); 69.2 (t, C₁); 72.9 (t, C₆); 73.5 (t, C₁₀); 80.1 (d, C₄); 80.4 (d, C₃); 81.1 (d, C₅); 81.2 (d, C₂); 112.4 (s, C₇); 127.7 (d, 2C₁₂); 128.2(d, C₁₄); 128.3 (d, 2C₁₃, 2C₁₇); 129.3 (d, 2C₁₆); 134.2 (s, C₁₁); 137.8 (s, C₁₈); 144.3 (s, C₁₅).

SMHR(IC) Calculé pour C₂₃H₂₉O₇S [M+H]⁺: 449.1634 trouvé: 449.1617

⁶ F.Kazemi, A.R.Massah, M. Javaherian, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5083-5087

Synthèse du 3,6-anhydro-1-benzyl-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-2-(méthylsulfonate)-D-glucitol (23).

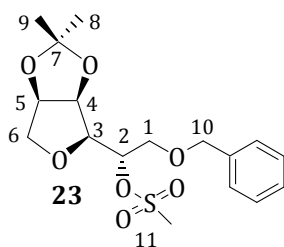


• **Procédure**

Sous azote et à 0 °C, à une solution de triéthylamine distillée (19.5 mL, 140.4 mmol, 4 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (175 mL) est ajouté tout en agitant le chlorure de mésyle (8.7 mL, 112.3 mmol, 3.2 éq.) et le composé **16** (10.33 g, 35.1 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures, puis il est filtré pour éliminer le solide. Il est successivement traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur du Na₂SO₄ et filtrée.

L'évaporation du solvant donne un solide qui est purifié par des lavages successifs par de l'éther. (12.28 g, 33.0 mmol, 94%).

• **Propriétés physiques et données spectrales (23)**



Solide Blanc
 C₁₇H₂₄O₇S; M=372 g mol⁻¹
 rf : 0,62 (éther)
 Révélateurs : acide phosphomolybdique

Pf = 124-125°C **[α]_D²⁰** = -33.0 (c

1.0, CH₂Cl₂)

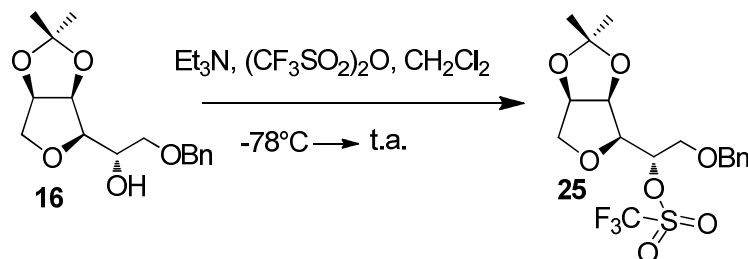
IR (ATR) (v cm⁻¹): 2870.; 1504(v_{C=C}); 1379, 1364, 1342 (v_{SO₂}); 1222;1204; 1173; 1125; 1106,1087, 1056, 1032 (v_{S=O}); 797, 742, 723, 696 (v_{C-S}).

RMN ¹H (400 MHz , CDCl₃) δ(ppm): 1.27 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.46 (s, 3H, H₈ ou H₉); 3.07 (s, 3H, H₁₁); 3.47 (dd, 1H, ²J_{H6aH6b} = 10.8, ³J_{H6aH5} = 3.7, H_{6a}); 3.78 (dd, 1H, ³J_{H3H2} = 8.6, ³J_{H3H4} = 3.5, H₃); 3.86 (dd, 1H, ²J_{H1aH1b} = 11.7, ³J_{H1aH2} = 2.3, H_{1a}); 3.96 (dd, 1H, ²J_{H1bH1a} = 11.7, ³J_{H1bH2} = 3.9, H_{1b}); 4.04 (d, 1H, ²J_{H6bH6a} = 10.8, H_{6b}), 4.53 (d, ²J_{H10aH10b} = 11.9, H_{10a}); 4.59 (dd, 1H, ³J_{H4H5} = 6.1, ³J_{H4H3} = 3.5, H₄); 4.67 (d, ²J_{H10bH10a} = 11.9, H_{10b}); 4.76 (dd, 1H, ³J_{H5H4} = 6.1, ³J_{H5H6a} = 3.7, H₅); 4.96 (ddd, 1H, ³J_{H2H3} = 8.6, ³J_{H2H1b} = 3.9, ³J_{H2H1a} = 2.3, H₂); 7.26- 7.35 (m, 5H, arom).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 24.7 (q, C_8 ou C_9); 26.1 (q, C_8 ou C_9); 38.5 (q, C_{11}); 69.7 (t, C_1); 72.9 (t, C_6); 73.6 (t, C_{10}); 80.0 (d, C_3); 80.7 (d, C_4); 81.3 (d, C_5); 81.8 (d, C_2); 112.2 (s, C_7); 127.8 (d, 2 C_o); 128.0 (d, C_p); 128.4 (d, 2 C_m); 137.7 (s, $\text{C}_{q,\text{arom}}$).

SMHR(IC) Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 372.1243 trouvé: 372.1230.

Synthèse du 3,6-anhydro-1-benzyl-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-2-(trifluorométhanesulfonate)-D-glucitol (25).

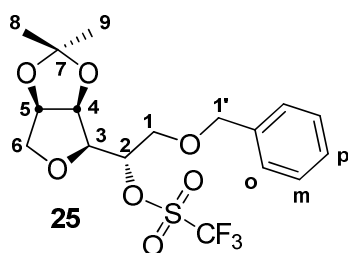


• **Procédure**

Sous azote et à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, à une solution de triéthylamine distillée (0.051 mL, 0.37 mmol, 1.1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (1.7 mL) est ajouté, tout en agitant, l'alcool benzylé **16** (100 mg, 0.34 mmol) puis goutte à goutte l'anhydride triflique (0.062 mL, 0.37 mmol, 1.1 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ puis laissé à température ambiante pendant 17 heures. Le mélange obtenu est filtré sur silice puis rincé avec du dichlorométhane. Le produit **25** incolore (128 mg, 0.3 mmol, rdt brut 88%) peu stable est utilisé tel quel pour l'étape de synthèse ultérieure.

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 25**

Du fait de la faible stabilité du composé, seule la RMN ^1H a été réalisée.

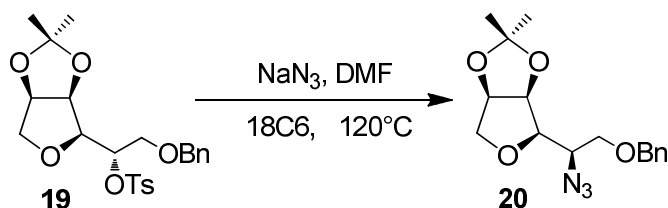


$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{SF}_3$ $M = 426,37\text{ g/mol}$ Liquide incolore
--

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.27 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.46 (s, 3H, H_9 ou H_8); 3.50 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}_6\text{aH}_6\text{b}} = 10.9\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_6\text{aH}_5} = 3.8\text{ Hz}$, $\text{H}_{6\text{a}}$); 3.83-3.88 (m, 2H, $\text{H}_{1\text{a}}$, $\text{H}_{1\text{b}}$); 3.96 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 12.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 3.7\text{ Hz}$, H_3); 4.09 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_6\text{bH}_6\text{a}} = 10.9\text{ Hz}$, $\text{H}_{6\text{b}}$); 4.55 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_1'\text{aH}_1'\text{b}} = 12.0$, $\text{H}_{1'\text{a}}$); 4.60 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 6.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3} = 3.7\text{ Hz}$, H_4); 4.65 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_1'\text{bH}_1'\text{a}} = 12.0$, $\text{H}_{1'\text{b}}$); 4.80 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 6.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_5\text{H}_6\text{a}} = 3.8\text{ Hz}$, H_5); 5,18 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1\text{a}} = 2.1\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1\text{b}} = 3.6$, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 12.3$, H_2); 7.29-7.37 (m, 5H, Har).

Synthèse du 3,6-anhydro-2-azido-1-benzyl-2-deoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)- D-mannitol (20).

- **A partir du tosylate 19**



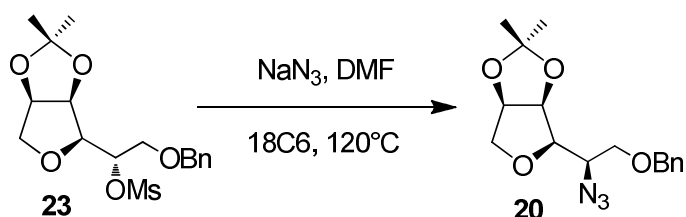
- **Procédure**

A une solution, de tosylate **6** (2.9 mmol, 1.3 g) dans du DMF (15mL), de l'éther couronne 18C6 (2.3 ml, 11.68 mmol, 4 éq.), de l'azoture de sodium (2.85 g, 43,8 mmol. 15 éq.) sont ajoutés. Le mélange est laissé sous agitation à 120°C pendant 48 h. Après refroidissement du mélange obtenu de l'eau (56 mL) et de l'éther (56 mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite avec de l'éther (3x40mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur du MgSO₄ puis filtrées. Après évaporation du solvant, le brut est lavé avec du toluène. L'évaporation de ce dernier donne un liquide dont la purification par chromatographie flash sur colonne de gel de silice (cyclohexane pur → cyclohexane/AcOEt 50/50) conduit au produit **20** (226,7 mg, 0.7 mmol, 24 %).

- **A partir du mésylate 23**

Seules quelques conditions réactionnelles figurent ci-dessous, pour les autres conditions et résultats, se référer aux tableaux 6 et 7 (partie 2 chapitre 3)

- **Procédure**



✓ Solvant : DMF

A une solution, de mésylate **23** (24.98 mmol, 9.3 g) dans du DMF (125mL), de l'éther couronne 18C6 (18.56 g, 84.29 mmol, 4 éq.), de l'azoture de sodium (24.35 g, 374.7 mmol. 15 éq.) sont ajoutés. Le mélange est laissé sous agitation à 120°C pendant 48 h. Après refroidissement du mélange obtenu de l'eau (480 mL) et de l'éther (4 mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont séchées sur du MgSO₄ puis filtrées. Après évaporation du solvant, le brut est lavé avec du toluène. L'évaporation de ce dernier donne un liquide dont la purification par flash chromatographie sur

colonne de gel de silice (cyclohexane pur → cyclohexane/AcOEt 50/50) conduit au produit **7** (1.74 g, 5.43 mmol, 22 %).

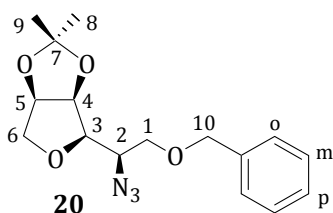
✓ Solvant : DMF/H₂O

Une solution de mésylate **23** en présence d'azoture de sodium (10 éq.) dans un mélange DMF/H₂O est agitée pendant 7 jours à 154°C. Après évaporation du solvant et reprise du résidu par du toluène pour éliminer eau et DMF, le résidu est chromatographié sur silice (cyclohexane pur → cyclohexane/AcOEt 50/50) pour conduire à l'azoture **20**.

✓ Solvant : DMSO

En présence du DMSO, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 140°C. Après 2 jours le produit **20** est synthétisé avec 40% de rendement.

• *Propriétés physiques et données spectrales du composé 20*



C₁₆H₂₁N₃O₄ M= 319 g/mol
 rf = 0.49 (éther de pétrole, éther :
 50/50)
 Révélateur : *p*-anisaldehyde

$[\alpha]_D^{20} = -66.4$ (c 0.5, CH₂Cl₂)

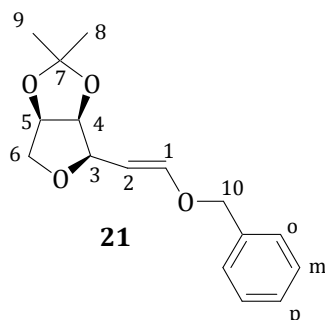
IR (ATR) (ν cm⁻¹) : 3439; 3089(ν_{C-C}); 2987; 2860(ν_{C-H}); 2099(ν_{C-N₃}); 1702; 1625(ν_{C=C}); 1454, 1381(ν_{C-H}); 1310; 1272(ν_{C-O}); 1167; 1109; 1028(ν_{C-O}); 987; 906; 862; 738(ν_{C-H} (CH₂)); 699.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.35 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.48 (s, 3H, H₈ ou H₉); 3.39 (dd, 1H, ²J_{H₃H₂} = 9.6, ³J_{H₃H₄} = 3.1, H₃); 3.46 (dd, 1H, ²J_{H_{6a}H_{6b}} = 10.7, ³J_{H_{6a}H₅} = 3.2, H_{6a}); 3.67 (dd, 1H, ²J_{H_{1a}H_{1b}} = 10.2, ³J_{H_{1a}H₂} = 6.9, H_{1a}); 3.86-3.92 (m, 2H, H₂, H_{1b}); 3.99 (d, 1H, ²J_{H_{6b}H_{6a}} = 10.7, H_{6b}); 4.60 (s, 2H, H₁₀); 4.73 (dd, 1H, ³J_{H₄H₅} = 6.1, ³J_{H₄H₃} = 3.1, H₄); 4.78 (dd, 1H, ³J_{H₅H₄} = 6.1, ³J_{H₅H_{6a}} = 3.2, H₅); (7.25-7.37) (m, 5H, 2H_o, 2H_m, H_p).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 24.7 (q, C₈ ou C₉); 26.0 (q, C₈ ou C₉); 59.5 (q, C₂); 70.7 (t, C₁); 73.1 (t, C₆); 73.5 (t, C₁₀); 80.4 (d, C₃); 80.5 (d, C₄); 80.6 (d, C₅); 112.4 (s, C₇); 127.6 (d, 2C_o); 127.7 (s, C_{q,arom}); 128.4 (d, 2C_m); 137.9 (d, C_p).

SMHR(IC) Calculé pour C₁₆H₂₁N₃O₄ [M]⁺: 319.1610 trouvé: 319.1622.

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 21**



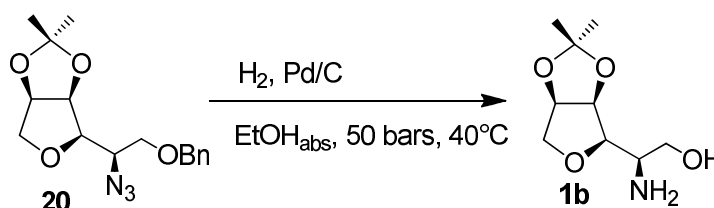
$C_{16}H_{20}O_4$ M = 276 g/mol
 Révélateur : acide
 phosphomolybdique

Pf = 97.2-98.6 °C

IR (ATR) (ν cm^{-1}) : 2977 (C-H, CH_3); 2850 (C-H, CH_2); 1653 (C=C); 1498, 1453 (C=C arom.); 1382-1271 (C-H . CH_3); 1084, 1176, 1205, 1226 (C-O); 972 (alcène *trans* substitué).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.35 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.52 (s, 3H, H_8 ou H_9); 3.49 (dd, 1H, $^2J_{H_6aH_6b} = 10.8$, $^3J_{H_6aH_5} = 3.8$, H_{6a}); 3.84 (dd, 1H, $^2J_{H_3H_2} = 9$, $^3J_{H_3H_4} = 3.6$, H_3); 4.01 (d, 1H, $^2J_{H_6bH_6a} = 10.8$, H_{6b}); 4.55 (dd, 1H, $^3J_{H_5H_4} = 6.1$, $^3J_{H_5H_6a} = 3.8$, H_5); 4.78 (dd, 1H, $^3J_{H_4H_5} = 6.1$, $^3J_{H_4H_3} = 3.6$, H_4); 4.81 (s, 2H, H_{10}); 5.15 (dd, 1H, $^3J_{H_2H_1} = 12.9$, $^3J_{H_2H_3} = 9$, H_2); 6.73 (d, 1H, $^3J_{H_1H_2} = 12.9$, H_1); (7.26-7.37) (m, 5H, $2H_o$, $2H_m$, H_p).

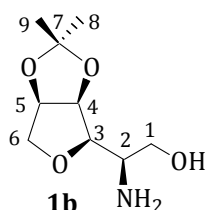
- **Synthèse du 2-amino-3,6-anhydro-2-deoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-D-mannitol (1b).**



- **Procédure**

Dans un autoclave, l'azoture **7** (2.96 g, 9.27 mmol), du palladium sur charbon à 20% (1.78, 8.14 mmol) et de l'éthanol (45 mL) sont agités et chauffés à 50°C sous une pression d'hydrogène de 50 bar, après 48 h le mélange réactionnel est refroidit, filtré sur coton et le filtrat concentré sous pression réduite. L'aminoalcool ainsi formé est obtenu sous forme d'un solide pâteux jaune (2.82 g, 97%). Celui ci est suffisamment pur pour être utilisé tel quel.

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 1b**



$[\alpha]_D^{20} = -40.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2)

$C_9H_{17}NO_4$ M = 203 g/mol
 $R_f = 0.17$ (CH_2Cl_2/CH_3OH : 9/1)
 Révélateur : UV, acide

IR (v en cm^{-1}) : 3303, 3000 (NH et OH); 2855, 2931, 2979 (CH), 1586 (NH_2); 1206 (CN amine) ; 1164, 1080 (CO dialkyl), 1058 (CO alcool primaire).

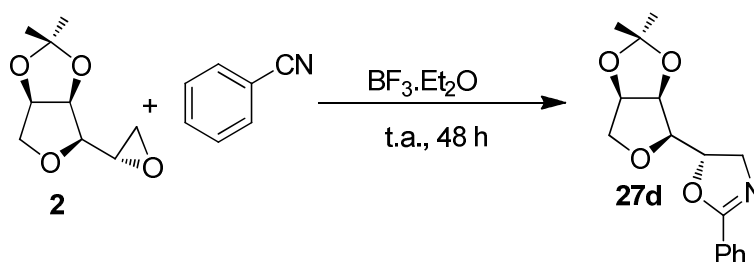
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.31 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.48 (s, 3H, H_8 ou H_9); 2.87 (dd, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = 12.4$, $^3\text{J}_{\text{H}_{1a}\text{H}_2} = 8.6$, H_{1a}); 3.16 (d, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}_{1b}\text{H}_{1a}} = 12.4$, H_{1b}), 3.49 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{H}_2} = 6.4$, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{H}_4} = 3.5$, H_3); 3.52 (dd, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_{6a}\text{H}_{6b}} = 10.8$, $^3\text{J}_{\text{H}_{6a}\text{H}_5} = 3.7$, H_{6a}); 4.06 (d, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}_{6b}\text{H}_{6a}} = 10.8$, H_{6b}); 4.05-4.12 (dd, 1 H, , $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_{1a}} = 8.6$, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_3} = 6.4$, H_2); 4.25-4.42 (sl, 3H, NH_2 , OH); 4.72 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{H}_5} = 6.1$, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{H}_3} = 3.5$, H_4); 4.79 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{H}_4} = 6.1$, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{H}_{6a}} = 3.7$, H_5).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 24.6 (q, C_8 ou C_9); 26.0 (q, C_8 ou C_9); 45.5 (q, C_1); 69.5 (d, C_2); 72.3 (t, C_6); 80.5 (d, C_5); 81.4 (d, C_4); 83.1 (d, C_3); 112.3 (s, C_7).

SMHR (IC) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204,1236, trouvé : 204,1241.

II-2. Synthèse d'oxazolines

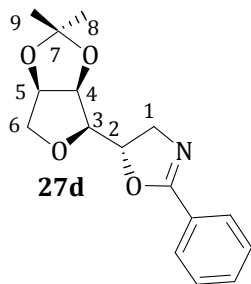
Synthèse du 5-((3aR,4R,6aR)-2,2-diméthyltétrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (27d).



• Procédure

Sous atmosphère d'argon, à 0°C , à une solution d'époxyde **2** (500 mg, 2.7 mmol) dans le cyanobenzène (4 mL) est ajouté, pendant 10 min, le diéthyle étherate de trifluorure de bore (0.34 mL, 2.7 mmol) puis après retour à température ambiante le mélange réactionnel est agité pendant 3 h. Du bicarbonate de soude solide (200 mg) est ensuite ajouté puis après 3 h, le mélange réactionnel est traité par une solution saturée en NaHCO_3 (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x5 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane/ acétate d'éthyle : 40/60) pour conduire au composé pur **11** sous forme liquide incolore (0.452 g, 1.56 mmol, 58 %).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 27d**



Liquide incolore
 $C_{16}H_{19}NO_4$; $M = 289$ g/mol
 $R_f = 0.32$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 40/60)

$[\alpha]_D^{20} = -40.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2)

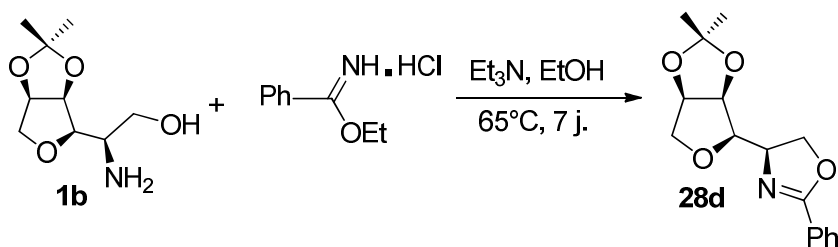
IR (ν en cm^{-1}): 2923; 2851; 2025; 1720; 1650; 1602; 1579; 1536; 1489; 1451; 1373; 1269; 1207; 1164; 1091; 1063; 1025; 985; 916; 858; 712; 696.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.34 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.51 (s, 3H, H_8 ou H_9); 3.58 (dd, 1H, $^2J_{H6aH6b} = 10.9$, $^3J_{H6aH5} = 3.4$, H_{6a}); 3.63 (dd, 1H, $^3J_{H3H2} = 8.6$, $^3J_{H3H4} = 3.8$, H_3); 3.82 (dd, 1H, $^2J_{H1aH1b} = 15.1$, $^3J_{H1aH2} = 8.4$, H_{1a}); 4.18 (d, 1H, $^2J_{H6bH6a} = 10.9$, H_{6b}); 4.30 (dd, 1H, $^2J_{H1bH1a} = 15.1$, $^3J_{H1bH2} = 9.9$, H_{1b}); 4.74 (dd, 1H, $^3J_{H4H5} = 6.1$, $^3J_{H4H3} = 3.8$, H_4); 4.82 (dd, 1H, $^3J_{H5H4} = 6.1$, $^3J_{H5H6a} = 3.4$, H_5); 4.97 (dd, 1H, $^3J_{H2H1b} = 9.9$, $^3J_{H2H3} = 8.6$, H_2); 7.35-7.50 (m, 3H, 1 H_p , 2 H_o); 7.97 (dd, 1H, $^3J_{HmHo} = 2.2$, $^3J_{HmHp} = 1.7$, H_m); 8.01 (dd, 1H, $^3J_{HmHo} = 2.2$, $^3J_{HmHp} = 1.7$, H_m).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 24.8 (q, C_8 ou C_9); 26.0 (q, C_8 ou C_9); 57.8 (q, C_1); 73.5 (t, C_6); 79.8 (d, C_2); 80.5 (d, C_5); 81.4 (d, C_4); 84.8 (d, C_3); 112.9 (s, C_7); 127.6 (d, C_p); 128.3 (d, 2 C_o ou 2 C_m); 128.9 (d, 2 C_m ou 2 C_o); 131.4 ($C_{q,arom}$); 164.4 (s, C_q).

SMHR (IC) Calculé pour $C_{16}H_{20}NO_4$ $[M+H]^+$: 290, 1392, trouvé : 290, 1380.

Synthèse du 4-((3aS,4R,6aR)-2,2-diméthyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-2-phényl-4,5-dihydrooxazole (28d)

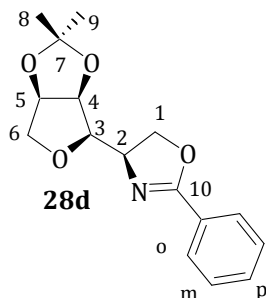


• **Procédure**

Le chlorhydrate du benzimidate d'éthyle commercial (500 mg, 3.2 mmol), l'aminoalcool **1b** (650 mg, 3.20 mmol) et de la triéthylamine (0.43 mL, 3.20 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane (5 mL) sont portés à reflux pendant 7 jours. Le chlorhydrate de triéthylamine formé est éliminé par filtration. Des lavages successifs du filtrat sont effectués avec de l'eau, une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ puis avec une solution aqueuse saturée en $NaCl$. Le produit est purifié sur

colonne (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20 → 60/40). L'oxazoline **28d** est isolée sous forme d'une huile visqueuse orange (435 mg, 1.5 mmol, 47%).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 28d**



liquide visqueux.
 $C_{16}H_{19}NO_4$, $M = 289$ g/mol
 $R_f = 0.18$, (cyclohexane/ACOEt : 60/40)

$[\alpha]_D^{20} = -9.1$ (c 0.95, CH_2Cl_2)

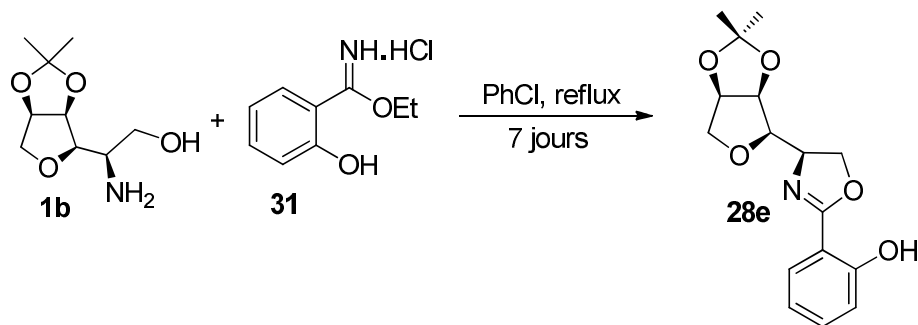
IR (film) (ν en cm^{-1}) : 2981, 2855 (C-H); 2100-1900 (harmonique); 1648 (C=N); 1281-1207 (C-O aryl-alkyl); 1188-1067 (C-O dialkyl); 734-698 (C-H benzène monosubstitué)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.34 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.51 (s, 3H, H_8 ou H_9); 3.52 (dd, 1H, $^2J_{H6aH6b} = 10.7$, $^3J_{H6aH5} = 3.2$, H_{6a}); 3.72 (dd, 1H, $^3J_{H3H2} = 4.7$, $^3J_{H3H4} = 3.1$, H_3); 4.06 (d, 1H, $^2J_{H6bH6a} = 10.7$, H_{6b}); 4.49 (dd, 1H, $^3J_{H1aH2} = 9.9$, $^2J_{H1aH1b} = 8.4$, H_{1a}); 4.58 (dd, 1H, $^2J_{H1bH1a} = 8.4$, $^3J_{H1bH2} = 8.0$, H_{1b}); 4.65 (ddd, 1H, $^3J_{H2bH1a} = 9.9$, $^3J_{H2bH1b} = 8.0$, $^3J_{H2H3} = 4.7$, H_2); 4.76 (dd, 1H, $^3J_{H4H5} = 6.2$, $^3J_{H4H3} = 3.1$, H_4); 4.78 (dd, 1H, $^3J_{H5H4} = 6.2$, $^3J_{H5H6} = 3.2$, H_5); 7.35-7.40 (m, 2H, 2 H_m); 7.43-7.47 (m, 1H, H_p); 7.96-7.98 (m, 2H, 2 H_o).

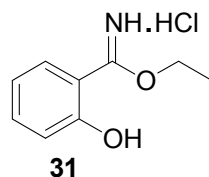
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 24.2 (q, C_8 ou C_9); 25.9 (q, C_8 ou C_9); 65.7 (q, C_2); 69.6 (t, C_1); 73 (t, C_6); 80.6 (d, C_4 ou C_5); 81 (d, C_4 ou C_5); 83.7 (d, C_3); 112.3 (s, C_7); 127.7 (s, $C_{q\text{aro}}$); 128.3 (d, 2 C_m); 128.6 (d, 2 C_o); 131.5 (d, C_p); 165 (s, C_{10}).

SMHR(IC) Calculé pour $C_{16}H_{20}NO_4$ $[M+H]^+$: 290.1392, trouvé : 290.1382

Synthèse du 2-((R)-4-((3aS,4R,6aR)-2,2-diméthyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phenol (28e)



✓ Chlorhydrate du 2-hydroxy benzimidate d'éthyle (31)

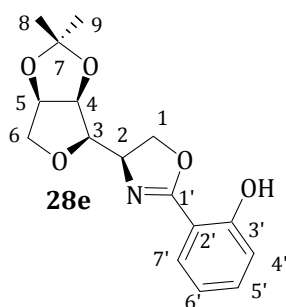
• **Procédure**

Le 2-hydroxybenzonitrile (5.0 g, 42.0 mmol) est dissous dans un mélange d'éthanol absolu (2.8 mL) et de benzène anhydre (1.0 mL). De l'acide chlorhydrique gazeux (1.90 g) formé *in situ* est ajouté au milieu réactionnel qui est agité à température ambiante pendant 24 jours. Le solide formé est filtré sur Büchner puis rincé plusieurs fois avec de l'éther anhydre. Après séchage le composé **31** est isolé sous forme d'un solide beige (7.20 g, 35.7 mmol, 85%). Il sera utilisé tel quel pour former l'oxazoline **28e** correspondante.

2-((R)-4-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phenol (28e)

• **Procédure:**

L'aminoalcool **1b** (230 mg, 1.13 mmol) et le chlorimidate **31** (228 mg, 1.13 mmol) dans du chlorobenzène anhydre (2 mL) sont portés à reflux pendant 7 jours. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 60/40). L'oxazoline **28e** est ainsi obtenue sous la forme d'une poudre blanche (67.5 mg, 0.22 mmol, 19 %).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 28e**

$C_{16}H_{19}NO_5$; $M = 305$ g/mol

Rf = 0.73; CH_2Cl_2/CH_3OH : 90/10)

Révélation (difficile) : U.V. acide

Pf = 104.9-105.3°C

$[\alpha]_D^{20} = +52.1$ (c 0.3, CH_2Cl_2)

IR (ATR) (ν en cm^{-1}): 3175; 2942, 2840 (C-H); 1637, 1600, 1490 (C=C); 1420; 1367; 1309; 1255; 1217, 1069; 1059; 956; 915; 853; 960.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.34 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.51 (s, 3H, H_8 ou H_9); 3.53 (dd, 1H, $^2J_{H6aH6b} = 10.9$, $^3J_{H6aH5} = 3.7$, H_{6a}); 3.72 (dd, 1H, $^3J_{H3H2} = 4.6$, $^3J_{H3H4} = 3.5$, H_3); 4.06 (d, 1H, $^2J_{H6bH6a} = 10.9$, H_{6b}); 4.47 (dd, 1H, $^3J_{H1aH2} = 9.9$, $^2J_{H1aH1b} = 8.6$, H_{1a}); 4.59 (dd, 1H, $^2J_{H1bH1a} =$

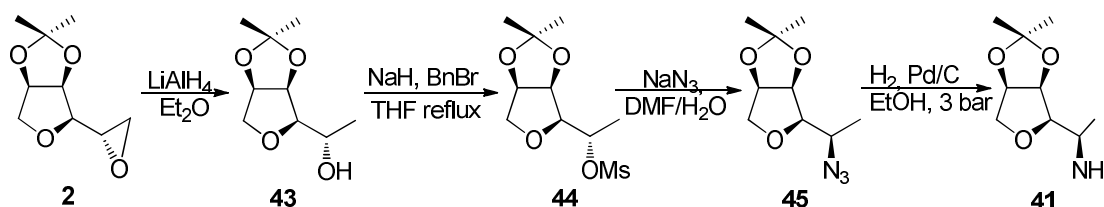
8.6, $^3J_{H1bH2} = 7.9$, H_{1b}); 4.7 (ddd, 1 H, $^3J_{H2H1a} = 9.9$, $^3J_{H2bH1b} = 7.9$, $^3J_{H2H3} = 4.6$, H₂); 4.74 (dd, 1 H, $^3J_{H4H5} = 6.1$, $^3J_{H4H3} = 3.5$, H₄); 4.79 (dd, 1H, $^3J_{H5H4} = 6.1$, $^3J_{H5H6a} = 3.7$, H₅); 6.86 (ddd, 1H, $^3J_{H5'H4'} = 7.9$, $^3J_{H5'H6'} = 7.2$, $^3J_{H5'H7'} = 1.2$, H_{5'}); 6.99 (dd, 1 H, $^3J_{H7'H6'} = 8.2$, $^4J_{H7'H5'} = 1.2$, H_{7'}), 7.36 (ddd, 1H, $^3J_{H7'H6'} = 8.2$, $^3J_{H5'H6'} = 7.2$, $^4J_{H6'H4'} = 1.6$, H_{6'}); 7.65 (dd, 1H, $^3J_{H4'H5'} = 7.9$, $^4J_{H6'H4'} = 1.6$, H_{4'}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 24.3 (q, C₈ ou C₉); 25.7 (q, C₈ ou C₉); 64.4 (q, C₂); 68.7 (t, C₁); 73.0 (t, C₆); 80.5 (d, C₄); 80.9 (d, C₅); 83.4 (d, C₃); 110.7 (s, C_{2'}); 112.3 (s, C₇); 116.7 (d, C_{7'}); 118(d, C_{5'}); 128.2 (d, C_{4'}); 133.5 (d, C_{6'}); 159.9 (s, C_{3'}); 166.4 (s, C_{1'})

SMHR(IC+NH₃CH₄) Calculé pour C₁₆H₂₀NO₅ [M+H]⁺: 306.1341, trouvé: 306.1342

II-3. Synthèse d'imines

II-3.1. Synthèse de l'amine 41

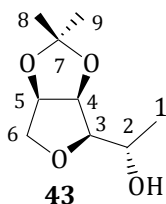


Synthèse du 3,6 anhydro-1-deoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-D-glucitol (43)

- **Procédure**

A 0°C, l'époxyde **2** (7.30 g, 39.2 mmol) en solution dans de l'éther anhydre (120 mL) est ajouté goutte-à-goutte à une solution d'hydrure de lithium et d'aluminium (2.00 g, 52.6 mmol, 1.3 éq) dans de l'éther anhydre (50 mL). Après une nuit d'agitation à température ambiante, de l'eau froide (30 mL) est ajoutée goutte-à-goutte dans le mélange puis une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 15% (30 mL) et enfin de l'eau (90 mL). Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sous vide. Après ajout de dichlorométhane (100 mL) puis décantation, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3×100 mL). Elle est ensuite saturée en chlorure de sodium puis extraite à nouveau par du dichlorométhane (2×100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de sodium anhydre. Après filtration et concentration, un solide blanc est obtenu (6.20 g, 33.0 mmol, 84 %). Le composé **43** ainsi isolé est utilisé tel quel sans purification ultérieure.

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 43**



Solide blanc,
 $C_9H_{16}O_4$; $M = 188$ g/mol
 $R_f = 0.09$ (cyclohexane/acétate d'éthyle :
 80/20)
 Révélateur : acide phosphomolybdique

$[\alpha]_D^{25} = -42.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); ($[\alpha]_D^{23} = -35.4$ (c 0.92, CH_2Cl_2))⁷

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.30 (d, 3H, $^3J_{H_1H_2} = 6.9$, H_1), 1.32 (s, 3H, H_8 ou H_9), 1.49 (s, 3H, H_9 ou H_8), 2.65 (sl, 1H, OH), 3.24 (dd, 1H, $^3J_{H_3H_2} = 6.6$, $^3J_{H_3H_4} = 3.6$, H_3), 3.50 (dd, 1H, $^2J_{H_{6a}H_{6b}} = 10.7$, $^3J_{H_{6a}H_5} = 3.7$, H_{6a}), 4.07 (d, 1H, $^2J_{H_{6b}H_{6a}} = 10.7$, H_{6a}), 4.15 (qdd, 1H, $^3J_{H_2H_1} = 6.9$, $^3J_{H_2H_3} = 6.6$, $^3J_{H_2-OH} = 1.8$, H_2), 4.65 (dd, 1H, $^3J_{H_4H_5} = 6.1$, $^3J_{H_4H_3} = 3.6$, H_4), 4.80 (dd, 1H, $^3J_{H_5H_4} = 6.1$, $^3J_{H_5H_{6a}} = 3.7$, H_5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 18.7 (q, C_1); 24.6 (q, C_8 ou C_9); 25.9 (q, C_9 ou C_8); 66.3 (d, C_2); 72.6 (t, C_6); 80.5 (d, C_5); 81.3 (d, C_4); 87.0 (d, C_3); 112.0 (s, C_7).

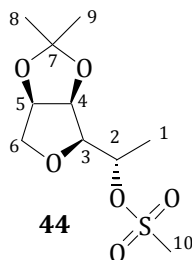
Synthèse du 3,6-anhydro-1-deoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-2-O-méthanesulfonyl-D-glucitol (44)

- **Procédure**

A 0°C, à une solution d'alcool **43** (6.00 g, 31.9 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (100 mL) sont ajoutés goutte-à-goutte successivement une solution de chlorure de méthanesulfonyle (5.2 mL, 67.20 mmol, 2.1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (70 mL) et de la triéthylamine (11.5 mL, 85.3 mmol, 2.6 éq.). Après une nuit d'agitation, le mélange est lavé par de l'eau (100 mL), par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N (100 mL) puis par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (100 mL). La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium anhydre. Après filtration, concentration le produit est purifié sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 50/50). Le composé attendu **44** est isolé sous forme d'une poudre blanche (6.79 g, 25.5 mmol, 80%).

⁷ S. Ejjiyar, C. Saluzzo, M. Massoui, R. Amouroux, N. Terry, T. Coleman, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 1-10.

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 44**



Solide blanc,
 $C_{10}H_{18}O_6S$, $M = 266$ g/mol
 $R_f = 0.41$, (cyclohexane/acétate d'éthyle :
 60/40)

$[\alpha]_D^{25} = -15.6$ (c 0.5, CH_2Cl_2); $Pf = 128$ °C

IR (ATR) (v en cm^{-1}) : 2982-2883 (C-H) ; 1173-1071 (C-O dialkyle)

RMN¹H (200 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm)) : 1.31 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.48 (s, 3H, H_9 ou H_8); 1.52 (d, 3H, $^3J_{H_1H_2} = 6.4$, H_1); 3.07 (s, 3H, H_{10}); 3.47 (dd, 1H, $^3J_{H_3H_2} = 8.8$, $^3J_{H_3H_4} = 3.6$, H_3); 3.49 (dd, 1H, $^2J_{H_6aH_6b} = 10.9$, $^3J_{H_6aH_5} = 3.8$, H_{6a}); 4.06 (d, 1H, $^2J_{H_6bH_6a} = 10.9$, H_{6b}); 4.63 (dd, 1H, $^3J_{H_4H_5} = 6.1$, $^3J_{H_4H_3} = 3.6$, H_4); 4.80 (dd, 1H, $^3J_{H_5H_4} = 6.1$, $^3J_{H_5H_6a} = 3.8$, H_5); 4.90 (dq, 1H, $^3J_{H_2H_3} = 8.8$, $^3J_{H_2H_1} = 6.4$, H_2).

¹³C RMN (50.3 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm)) : 18.0 (q, C_8 ou C_9); 24.0 (q, C_9 ou C_8); 26.0 (q, C_1); 38.3 (q, C_{10}); 73.0 (t, C_6); 79.7 (d, C_2); 80.2 (d, C_4); 81.1 (d, C_5); 84.1 (d, C_3); 112.4 (s, C_7).

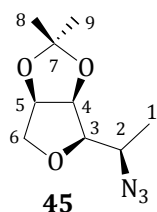
SMHR (FDI) Calculé pour $C_9H_{15}O_6S$ [$M-CH_3$]⁺ : 251.0589; trouvé : 251.0609.

Synthèse du 3,6-anhydro-2-azido-1,2-dideoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-D-mannitol (45)

- **Procédure**

Le mésylate **44** (6.77 g, 25.5 mmol) et l'azoture de sodium (8.25 g, 126.9 mmol, 5 éq.) dans un mélange diméthylformamide/eau (5/2, 80 mL) sont chauffés tout en agitant à 140°C. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après deux jours à 140°C, le mésylate a disparu. Après refroidissement, le mélange est dilué par de l'eau (60 mL) puis extrait par de l'éther (4×50 mL). La phase organique est séchée par du sulfate de magnésium anhydre. Après concentration et purification par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5→60/40), l'azoture **45** (3.05 g, 14.3 mmol, 56 %) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 45**



Huile incolore,
 $C_9H_{15}O_3N_3$, $M = 213$ g/mol
 $R_f = 0.56$, (cyclohexane/acétate d'éthyle :
 60/40).

$[\alpha]_D^{20} = -118$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (ATR) (v, cm⁻¹): 2983; 2937; 2853; 2089; 1458; 1376; 1264; 1208; 1165; 1112; 1073.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.35 (s, 3H, H₈ ou H₉), 1.41 (d, 3H, ³J_{H₁H₂} = 6.6, H₁), 1.49 (s, 3H, H₉ ou H₈), 3.18 (dd, 1H, ³J_{H₃H₂} = 9.3, ³J_{H₃H₄} = 3.4, H₃), 3.49 (dd, 1H, ²J_{H_{6a}H_{6b}} = 10.8, ³J_{H_{6a}H₅} = 3.5, H_{6a}), 3.84 (dq, 1H, ³J_{H₂H₃} = 9.3, ³J_{H₂H₁} = 6.6, H₂), 4.02 (d, 1H, ²J_{H_{6b}H_{6a}} = 10.8, H_{6b}), 4.72 (dd, 1H, ³J_{H₄H₅} = 6.1, ³J_{H₄H₃} = 3.4, H₄), 4.79 (dd, 1H, ³J_{H₅H₄} = 6.1, ³J_{H₅H_{6a}} = 3.5, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17.1 (q, C₁); 24.8 (q, C₈ ou C₉); 26.0 (q, C₈ ou C₉); 55.3 (d, C₂); 73.0 (t, C₆); 80.2 (d, C₄ ou C₅); 80.9 (d, C₅ ou C₄); 84.9 (d, C₃); 112.3 (s, C₇).

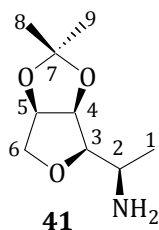
SMHR (ESI) Calculé pour C₉H₁₅O₃N₃Na [M+Na]⁺ : 236.1006; trouvé : 236.1003.

Synthèse du 2-amino-3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-D-mannitol (41)

- Procédure**

Un mélange d'azoture **45** (0.82 g, 2.85 mmol) et de palladium sur charbon 10% (88.1 mg, 0.08 mmol) dans de l'éthanol (22 mL) est agité sous une pression de 4 bar d'hydrogène. Après deux jours d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sur de la célite. Après concentration, une huile jaune est obtenue (480 mg, 2.57 mmol, 90 %). Le composé **41** ainsi isolé est utilisé tel quel sans purification ultérieure.

- Propriétés physiques et données spectrales du composé 41**



Huile jaunâtre,
C₉H₁₇O₃N, M = 187 g/mol

$[\alpha]_D^{20} = 70.1$ (c = 1.0, CHCl₃).

IR (ATR) (v, cm⁻¹): 3376; 2982; 2937; 2851; 1460; 1374; 1270; 1208; 1168; 1100; 1091.

RMN¹H (400 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 1.23 (d, 3H, ³J_{H₁H₂} = 6.5 Hz, H₁); 1.33 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.49 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.75 (bs, 2H, NH₂); 3.09 (dd, 1H, ³J_{H₃H₂} = 8.1 Hz, ³J_{H₃H₄} = 3.0 Hz, H₃); 3.22-3.35 (m, 1H, H₂); 3.48 (dd, 1H, ²J_{H_{6a}H_{6b}} = 10.8 Hz, ³J_{H_{6a}H₅} = 3.4 Hz, H_{6a}); 4.02 (d, 1H, ²J_{H_{6b}H_{6a}} = 10.8 Hz, H_{6b}); 4.73 (dd, 1H, ³J_{H₄H₅} = 6.2 Hz, ³J_{H₄H₃} = 3.0 Hz, H₄); 4.76 (dd, 1H, ³J_{H₅H₄} = 6.2 Hz, ³J_{H₅H_{6a}} = 3.4 Hz, H₅).

RMN¹³C (100 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 21.0 (q, C₁); 24.7 (q, C₈ ou C₉); 26.0 (q, C₉ ou C₈); 46.2 (d, C₂); 72.4 (t, C₆); 80.6 (d, C₄); 81.0 (d, C₅); 88.0 (d, C₃); 112.0 (s, C₇).

SMHR (ESI) Calculé pour C₉H₁₈NO₃ [M+H]⁺ : 188.1281; trouvé : 188.1279.

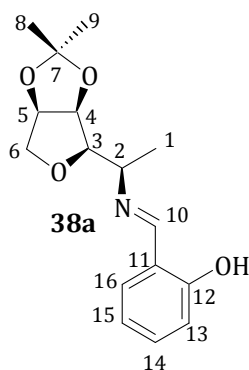
II-3.2. Synthèse des monoamines 38

Synthèse du 3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-2-[(2-hydroxyphénylméthylène) amino]-D-mannitol (38a)

- **Procédure**

Un mélange d'amine **41** (304 mg, 1.6 mmol), de salicylaldéhyde (193 mg, 1.6 mmol) et de sulfate de magnésium (1 spatule) dans du dichlorométhane anhydre (3.1 mL) est agité à température ambiante. Après deux jours, le sulfate de magnésium est éliminé par filtration et le solvant est concentré sous vide, un solide d'imine **38a** est obtenu. (367 mg, 1.26 mmol, 79%).

- **Propriétés physiques et données spectrales de 38a**



<p>$C_{16}H_{21}NO_4$, $M = 291\text{g/mol}$ Solide beige</p>

Pf = 72.6 – 73.3 °C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) : 1.25 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.41 (d, 3H, H_1 , $^3\text{J}_{\text{H}_1\text{H}_2} = 6.4$), 1.49 (s, 3H, H_9 ou H_8); 3.47 (dd, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_6\text{aH}_6\text{b}} = 10.7$, $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{aH}_5} = 3.7$, $\text{H}_{6\text{a}}$); 3.51 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{H}_2} = 8.9$, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{H}_4} = 3.4$, H_3); 3.83 (dq, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_3} = 8.9$, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_1} = 6.4$, H_2); 4.04 (d, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_6\text{bH}_6\text{a}} = 10.7$, $\text{H}_{6\text{b}}$); 4.53 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{H}_5} = 6.2$, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{H}_3} = 3.4$, H_4); 4.74 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{H}_4} = 6.2$, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{H}_6\text{a}} = 3.7$, H_5); 6.84 - 6.92 (m, 1H, H_{15}); 6.95 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_{13}\text{H}_{14}} = 8.1$, H_{13}); 7.26 - 7.37 (m, 2H, H_{14} , H_{16}); 8.44 (s, 1H, H_{10}); 13.43 (s, 1H, OH.).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3 , ppm) : 20.3 (q, C_1); 24.9 (q, C_9 ou C_8); 26.1 (q, C_8 ou C_9); 62.8 (d, C_2); 73.0 (t, C_6); 80.2 (d, C_4); 81.0 (d, C_5); 85.6 (d, C_3); 112.0 (s, C_7); 117.0 (d, C_{13}); 118.6 (d, C_{15}); 119.0 (s, C_{11}); 130.2 (d, C_{16}); 132.3 (d, C_{14}); 161.2 (s, C_{12}); 165.6 (d, C_{10}).

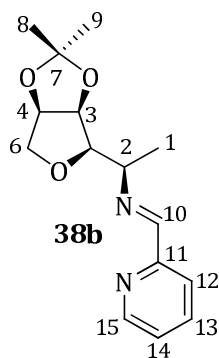
SMHR(ESI) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ (M+H) : 292.1471 trouvé 292.1549

Synthèse du 3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-2-[(pyridin-2-ylméthylène)amino]-D-mannitol (38b).

• **Procédure**

Un mélange d'amine **41** (100 mg, 0.53 mmol), de 2-pyridinecarbaldéhyde (50.4 μ L, 0.53 mmol) et de sulfate de magnésium (1 spatule) dans du dichlorométhane anhydre (3 mL) est agité à température ambiante. Après un jour d'agitation, le mélange réactionnel est filtré puis après concentration du filtrat sous vide, l'imine **38b** est obtenue sous forme d'un solide beige (129 mg, 0.47 mmol, 89%).

• **Propriétés physiques et données spectrales de 38b**



$C_{15}H_{20}O_3N_2$, $M = 276$ g/mol
Solide beige

Pf = 80.0 – 80.5 °C

$[\alpha]_D^{20} = -13.1$ (c 0.5, CH_2Cl_2).

IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 2847; 2856; 1645; 1586; 1468; 1378; 1278; 1200; 1090, 1069; 924; 901; 839.

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (s, 3H, H_8 ou H_9); 1.40 (d, 3H, $^3J_{H_1H_2} = 6.4$ Hz, H_1); 1.48 (s, 3H, H_9 ou H_8); 3.51 (dd, 1H, $^2J_{H_6aH_6b} = 10.7$ Hz, $^3J_{H_6aH_5} = 3.7$ Hz, H_{6a}); 3.56 (dd, 1H, $^3J_{H_3H_2} = 9.0$ Hz, $^3J_{H_3H_4} = 3.4$ Hz, H_3); 3.93 (dq, 1H, $^3J_{H_2H_3} = 9.0$ Hz, $^3J_{H_2H_1} = 6.4$ Hz, H_2); 4.05 (d, 1H, $^2J_{H_6bH_6a} = 10.7$ Hz, H_{6b}); 4.54 (dd, 1H, $^3J_{H_4H_5} = 6.0$ Hz, $^3J_{H_4H_3} = 3.4$ Hz, H_4); 4.74 (dd, 1H, $^3J_{H_5H_4} = 6.0$ Hz, $^3J_{H_5H_6a} = 3.7$ Hz, H_5); 7.28-7.36 (m, 1H, H_{14}); 7.75 (ddd, 1H, $^3J_{H_{13}H_{12}} = 7.7$ Hz, $^3J_{H_{13}H_{14}} = 7.6$ Hz, $^4J_{H_{13}H_{15}} = 1.5$ Hz, H_{13}); 7.99 (dm, 1H, $^3J_{H_{12}H_{13}} = 7.7$ Hz, H_{12}); 8.48 (s, 1H, H_{10}); 8.67 (dm, 1H, $^3J_{H_{15}H_{14}} = 4.5$ Hz, H_{15}).

RMN ^{13}C (100.6 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm): 20.1 (q, C_1); 24.9 (q, C_8 ou C_9); 26.0 (q, C_8 ou C_9); 64.1 (d, C_2); 72.9 (t, C_6); 80.3 (d, C_4); 81.0 (d, C_5); 85.6 (d, C_3); 111.9 (s, C_7); 121.6 (d, C_{12}); 124.7(d, C_{14}); 136.5 (d, C_{13}); 149.5 (d, C_{15}); 154.8 (s, C_{11}); 162.6 (d, C_{10}).

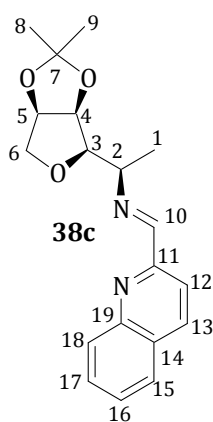
SMHR (FDI) calculé pour $C_{15}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 277.1552; trouvé : 277.1553

Synthèse du 3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène)-2-[(quinolin-2-ylméthylène)amino]-D-mannitol (38c)

• **Procédure**

Un mélange d'amine **41** (100 mg, 0,53 mmol, 1 éq), de quinoline-2-carboxaldéhyde (50,4 μ L, 0.53 mmol, 1 éq) et de sulfate de magnésium (1 spatule) dans du dichlorométhane anhydre (3 mL) est agité à température ambiante. Après 24 heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat concentré sous vide. Une huile orange d'imine **38c** est obtenue (174 mg, 0.525 mmol, 99%).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 38c**



Huile orange
C₁₉H₂₂N₂O₃, M = 326 g/mol

$[\alpha]_D^{20} = -2.4$ (c 0.5, CH₂Cl₂)

IR (ATR) (v, cm⁻¹): 3059; 2978; 2930; 2847; 2123; 1641; 1594 (C=C); 1502, 1456 (C=C); 1370; 1263; 1204; 1164; 1097; 989; 886, 831.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 1.24 (s, 3H, H₈ ou H₉); 1.43 (d, 3H, ³J_{H₁H₂} = 6.5 Hz, H₁); 1.50 (s, 3H, H₉ ou H₈); 3.53 (dd, 1H, ²J_{H_{6a}H_{6b}} = 10.5 Hz, ³J_{H_{6a}H₅} = 3.8 Hz, H_{6a}); 3.60 (dd, 1H, ³J_{H₃H₂} = 8.8 Hz, ³J_{H₃H₄} = 3.4 Hz, H₃); 4.02 (dq, 1H, ³J_{H₂H₃} = 8.8 Hz, ³J_{H₂H₁} = 6.5 Hz, H₂); 4.06 (d, 1H, ²J_{H_{6b}H_{6a}} = 10.5 Hz, H_{6b}); 4.57 (dd, 1H, ³J_{H₄H₅} = 6.0 Hz, ³J_{H₄H₃} = 3.4 Hz, H₄); 4.75 (dd, 1H, ³J_{H₅H₄} = 6.0 Hz, ³J_{H₅H_{6a}} = 3.8 Hz, H₅); 7.55-7.60 (m, 1H, H₁₅ ou H₁₆); 7.72-7.80 (m, 1H, H₁₆ ou H₁₅); 7.84 (dm, 1H, ³J = 8.2 Hz, H₁₄ ou H₁₇); 8.15 (dm, 1H, ³J = 8.2 Hz, H₁₇ ou H₁₄); 8.18 (s, 2H, H₁₂, H₁₃); 8.65 (s, 1H, H₁₀).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 20.2 (q, C₁); 25.0 (q, C₈ ou C₉); 26.2 (q, C₉ ou C₈); 64.1 (d, C₂); 73.0 (t, C₆); 80.4 (d, C₄); 81.1 (d, C₅); 85.8 (d, C₃); 112.0 (s, C₇); 118.6 (d, C₁₂); 127.4 (d, C₁₅ ou C₁₆); 127.7 (C₁₆ ou C₁₅); 128.8 (s, C₁₉); 129.6 (C₁₇ or C₁₈); 129.8 (d, C₁₈ ou C₁₇, s, C₁₄); 136.5 (d, C₁₃); 147.8 (C₁₉); 155.1 (C₁₁); 163.1 (d, C₁₀).

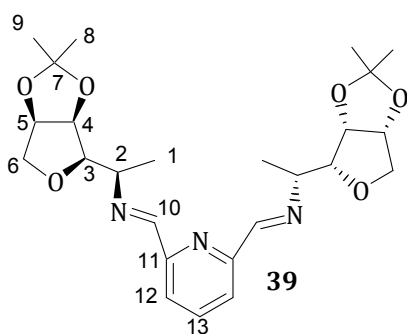
SMHR (FDI) Calculé pour C₁₉H₂₂N₂O₃ [M]⁺ : 326.1630; trouvé : 326.1652.

Synthèse du bis(3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-O-(1-méthyléthylidène) N,N-(2,6-pyridinediyl)diméthylidyne) D-mannitol(39)

• **Procédure**

Un mélange d'amine **41** (553 mg, 2.96 mmol, 2 éq), de pyridine-2,5-dicarbaldéhyde (200 mg, 1.48 mmol, 1 éq) et de sulfate de magnésium (1 spatule) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL) est agité à température ambiante. Après 24 heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat concentré sous vide. Une huile marron est formée. L'imine **39** cristallise lorsqu'elle est reprise par de l'éther éthylique anhydre puis évaporée (250 mg, 0.53 mmol, 36%).

• **Propriétés physiques et données spectrales du composé 39**



Solide brun
C₂₅H₃₅N₃O₆, M = 473 g/mol

Pf = 58.8 – 59.0 °C

$[\alpha]_D^{20} = +10.4$ (c 0.5, Et₂O).

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 3056; 2962; 2891; 1641; 1450; 1388; 1303; 1219; 1102; 965; 907; 870; 828.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (s, 6H, H₈ ou H₉); 1.40 (d, 6H, ³J_{H₁H₂} = 6.4 Hz, H₁); 1.48 (s, 6H, H₉ ou H₈); 3.52 (dd, 2H, ²J_{H_{6a}H_{6b}} = 10.6 Hz, ³J_{H_{6a}H₅} = 3.8 Hz, H_{6a}); 3.56 (dd, 2H, ³J_{H₃H₂} = 8.9 Hz, ³J_{H₃H₄} = 3.4 Hz, H₃); 3.95 (dq, 2H, ³J_{H₂H₃} = 8.9 Hz, ³J_{H₂H₁} = 6.4 Hz, H₂); 4.05 (d, 2H, ²J_{H_{6b}H_{6a}} = 10.6 Hz, H_{6b}); 4.54 (dd, 2H, ³J_{H₄H₅} = 6.1 Hz, ³J_{H₄H₃} = 3.8 Hz, H₄); 4.74 (dd, 2H, ³J_{H₅H₄} = 6.1 Hz, ³J_{H₅H_{6a}} = 3.8 Hz, H₅); 7.80 (t, 1H, ³J_{H₁₃H₁₂} = 7.8 Hz, H₁₃); 8.05 (d, 2H, ³J_{H₁₂H₁₃} = 7.8 Hz, H₁₂); 8.53 (s, 2H, H₁₀).

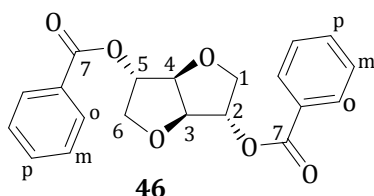
RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 20.3 (q, 2C₁); 25.1 (q, 2C₈ ou 2C₉); 26.23(q, 2C₉ ou 2C₈); 64.3 (d, 2C₂); 73.0 (t, 2C₆); 80.5 (d, 2C₄); 81.3 (d, 2C₅); 85.8 (d, 2C₃); 112.1 (s, 2C₇); 122.6 (d, 2C₁₂); 137.1 (d, C₁₃); 154.8 (2C₁₁); 162.5 (d, 2C₁₀).

SMHR (CI+NH₃CH₄) : Calculé pour C₂₅H₃₆N₃O₆ (M+H) 474.2526, trouvé 474.2603

II-3.3. Synthèse de la diamine 42 précurseur de la diimine 40

Synthèse du 1,4:3,6-Dianhydro-2,5-di-O-benzoyl-L-iditol (45)⁸• **Procédure**

Une solution d'acide benzoïque (10.44 g, 85.6 mmol, 2,5 éq) et diisopropyl d'azodicarboxylate d'isopropyle (16.6 mL, 85.6 mmol, 2,5 éq) dans du tétrahydrofurane anhydre (70 mL) est ajoutée goutte-à-goutte à une solution d'isomannide (5.00 g, 34.2 mmol, 1.0 éq) et de triphénylphosphine (22.42 g, 85.6 mmol, 2,5 éq) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 mL). Après 20 heures d'agitation, le mélange est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther, filtré puis lavé avec l'éther. Le solide formé est recristallisé dans de l'éthanol (10.31 g, 29.0 mmol, 85%).

• **Propriétés physiques et données spectrales de 46**

Solide blanc
 $C_{20}H_{18}O_6$, $M = 354 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.51$ (cyclohexane / EtOAc : 80/20)

$[\alpha]_D^{26} = +121.3$ (c = 3, $CHCl_3$); Litt: $[\alpha]_D^{26} = +134.2$ (c = 3, $CHCl_3$, $\lambda = 589.3$)⁹

Pf = 108.7 – 110.1° **Pf** = 110.6-114.4 °C⁸

IR (ATR) (v, cm^{-1}): 2875 (ν_{C-H}); 1716 ($\nu_{C=O}$); 1599, 1584 et 1452 ($\nu_{C=C}$ aromatique); 1348; 1335; 1312; 1282; 1264 (ν_{C-O} ester); 1243; 1194; 1176; 1108; 1095 (ν_{C-O}); 1061; 1038; 1023; 968; 924; 880; 837; 779, 761 et 707 (γ_{C-H} aromatique); 685.

RMN 1H (200 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm): 4.10 (dd, 2H, $^2J_{H1aH1b} = ^2J_{H6aH6b} = 11.1$ Hz, $^3J_{H1aH2} = ^3J_{H6aH5} = 2.2$ Hz, H_{1a} , H_{6a}); 4.16 (dd, 2H, $^2J_{H1bH1a} = ^2J_{H6bH6a} = 11.1$ Hz, $^3J_{H1bH2} = ^3J_{H6bH5} = 2.7$ Hz, H_{1b} , H_{6b}); 4.88 (s, 2H, H_3 , H_4); 5.51 (dd, 2H, $^3J_{H2H1b} = ^3J_{H5H6b} = 2.7$ Hz, $^3J_{H2H1a} = ^3J_{H5H6a} = 2.2$ Hz, H_2 , H_5); 7.41-7.50 (m, 4H, $4H_m$); 7.55-7.64 (m, 2H, $2H_p$); 8.02-8.08 (m, 4H, $4H_o$).

RMN ^{13}C (50 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm): 72.8 (t, C_1 , C_6); 78.1 (d, C_2 , C_5); 85.6 (d, C_3 , C_4); 128.5 (d, $4C_m$); 129.5 (d, $2C_p$); 129.8 (d, $4C_o$); 133.5 (s, $2C_{qarom}$); 165.5 (s, $2C_7$).

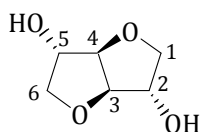
⁸ De Cosert, G.; Vandyck, K.; Van der Eycken, E.; Van der Eycken, J.; Elseviers, M.; Röpper, H *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, *13*, 1673-1679.

Synthèse du 1,4:3,6-Dianhydro-L-iditol (isoidide)

- **Procédure**

Une suspension de dibenzoate **46** (6.74 g, 19.0 mmol) et d'éthylate de sodium (2.16 g, 39.9 mmol, 2.1 éq.) dans du méthanol (48 mL) sont agitées pendant 2 heures à température ambiante. Deux spatules de résine DOWEX 50X2 sont ensuite ajoutées. Après 30 min d'agitation, le mélange est filtré puis concentré sous vide. Le résidu est lavé avec du toluène. Un solide blanc hygroscopique est obtenu (2.78 g, 19.0 mmol, rendement quantitatif). Le composé ainsi isolé est utilisé ultérieurement sans purification ultérieure.

- **Propriétés physiques et données spectrales de l'isoidide**



IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 3352 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2362; 1969; 1587; 1353; 1068 ($\nu_{\text{C-O}}$); 971; 910; 839; 767; 703; 678.

RMN ^1H (200 MHz; D_2O) δ (ppm): 3.69 (dd, 2H, $^2J_{\text{H1aH1b}} = ^2J_{\text{H6aH6b}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H1aH2}} = ^3J_{\text{H6aH5}} = 3.1$ Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.77 (dd, 2H, $^2J_{\text{H1bH1a}} = ^2J_{\text{H6bH6a}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H1bH2}} = ^3J_{\text{H6bH5}} = 1.1$ Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.22-4.23 (m, 2H, H₂, H₅); 4.51 (s, 2H, H₃, H₄)

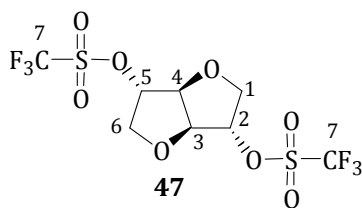
RMN ^{13}C (50 MHz ; D_2O) : δ (ppm): 76.4 (t, C₁, C₆); 77.3 (d, C₃, C₄); 89.0 (d, C₂, C₅)

Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di(O-trifluoromethanesulfonyl)-L-iditol (47**)**

- **Procédure**

À -10 °C, l'anhydride triflique (6 mL, 36.6 mmol, 2.6 éq.) est ajouté goutte-à-goutte à une solution d'isoidide (2.06 g, 14.1 mmol) et de pyridine (11.3 mL, 140.0 mmol, 10.0 éq.) dans du dichlorométhane (42 mL). Après une heure d'agitation à température ambiante, une solution d'acide chlorhydrique aqueuse 1 N (90 mL) est ajoutée. La phase organique est lavée de solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (3x50 mL). Après séchage sur MgSO_4 , puis concentration, un solide blanc de ditriflate **47** est obtenu (2.65 g, 6.46 mmol, 46%). Il sera par la suite utilisé rapidement et sans aucune purification.

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé **47****



Solide blanc
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_8\text{S}_2$, $M = 410 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.35$ (cyclohexane /EtOAc :
 80/20) Révélateurs : CAM, KMnO_4).

$[\alpha]_D^{20} = +30.8$ (c 1.3, CHCl₃); **Pf** = 67.7-68.8°C

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 1415; 1197 (ν_{S=O}); 1140; 1100; 1087 (ν_{C-O}); 1032, 946, 899, 847, 814, 760 (ν_{S-O}).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ(ppm): 4.01 (dd, 2H, ²J_{H1aH1b} = ²J_{H6aH6b} = 12.0 Hz, ³J_{H1aH2} = ³J_{H6aH5} = 3.3 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 4.24 (d, 2H, ²J_{H1bH1a} = ²J_{H6bH6a} = 12.0 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.93 (s, 2H, H₃, H₄); 5.34 (d, ³J_{H2H1a} = ³J_{H5H6a} = 3.3 Hz, H₂, H₅).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 72.4 (t, C₁, C₆); 85.1 (d, C₃, C₄); 87.9 (d, C₂, C₅); 118.5 (q, 2C, ¹J_{CF} = 319.6 Hz, C₇)

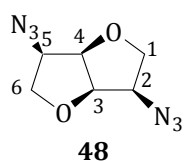
SMHR (ESI+) calculé pour C₈H₈O₈F₆NaS₂ (M+Na)⁺: 432.9457; trouvé: 432.9447

Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-D-mannitol (**48**)

- Procédure :**

À une solution de ditriflate **47** (1.0 g, 2.44 mmol) dans du diméthylformamide anhydre (18 mL) est ajouté de l'azoture de sodium (1.74 g, 26.8 mmol, 11 éq.). Après une nuit d'agitation à température ambiante, de l'eau (55 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x25 mL). Les phases organiques combinées sont séchées par du MgSO₄, puis co-évaporées avec du toluène (200 mL). Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10→0/100), pour donner un liquide jaune de diazoture **48** (200 mg, 1.02 mmol, 42%).

- Propriétés physiques et données spectrales du composé 48**



Liquide jaune visqueux
 C₆H₈N₆O₂, M = 196 g.mol⁻¹
 R_f = 0.28 (cyclohexane /EtOAc : 80/20)
 Révélateurs : CAM, KMnO₄, acide

$[\alpha]_D^{20} = +295.2$ (c 1.5, CHCl₃);

$[\alpha]_D^{20} = +298.5$ (c 1.5, CHCl₃)¹⁰

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm): 3.81 (dd, 2H, H_{1b}, H_{6b}, ³J_{H1bH2} = ³J_{H6bH5} = 8.0, ²J_{H1bH1a} = ²J_{H6bH6a} = 7.7), 3.86 - 4.02 (m, 2H, H₂, H₅), 4.10 (dd, 2H, H_{1a}, H_{6a}, ²J_{H1aH1b} = ²J_{H6aH6b} = 7.7, ³J_{H1aH2} = ³J_{H6aH5} = 6.0), 4.50 - 4.90 (m, 2H, H₃, H₄).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 62.3 (d, C₂, C₅), 70.6 (t, C₁, C₄), 83.3 (d, C₃, C₆)

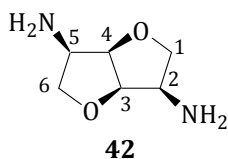
¹⁰ Chen L.-Y., Guillaume S., Saluzzo C.; *Arkivoc*; **2013** ; (iii) ; 227-244

Synthèse du 2,5-Diamino-1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoxy-D-mannitol (42)

- **Procédure:**

Un mélange de diazoture **48** (425 mg, 2.17 mmol) et de palladium sur charbon à 10% (234 mg, 0.22mmol) dans de l'éthanol (30 mL) est agité sous 4 bar d'hydrogène. Après 15 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sur célite. Après concentration sous pression réduite, un solide jaune est obtenu (307 mg, 98 %). Le composé **42** ainsi isolé est utilisé sans purification ultérieure.

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 42**



Solide hygroscopique jaune
 $C_6H_{12}N_2O_2$, $M = 144 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.05$ (CH_2Cl_2 / $MeOH$:
 80/20)

$[\alpha]_D^{20} = +87.7$ (c 0.75, MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +83.9$ (c 0.75, MeOH)⁸

RMN ¹H (200 MHz; D₂O): δ (ppm): 3.19 (dd, 2H, $^3J_{H1aH2} = ^3J_{H6aH5} = 10.1$ Hz, $^2J_{H1aH1b} = ^2J_{H6aH6b} = 8.4$ Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.42 (ddd, 2H, $^3J_{H2H1a} = ^3J_{H5H6a} = 10.1$ Hz, $^3J_{H2H1b} = ^3J_{H5H6b} = 7.4$ Hz, $^3J_{H2H3} = ^3J_{H5H4} = 4.0$ Hz, H₂, H₅); 3.94 (dd, 2H, $^2J_{H1bH1a} = ^2J_{H6bH6a} = 8.4$ Hz, $^3J_{H1bH2} = ^3J_{H6bH5} = 7.4$ Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.36-4.41 (m, 2, H₃, H₄)

RMN ¹³C (50 MHz; D₂O) δ (ppm): 55.1 (d, C₂, C₅); 72.6 (t, C₁, C₄); 83.2 (d, C₃, C₆)

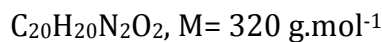
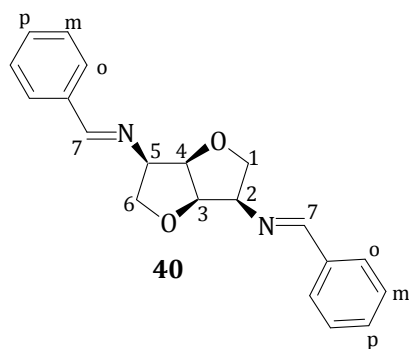
II-3.4. Synthèse de la diimine 40

Synthèse du 1,4:3,6-dianhydro-2,5-(N,N'-dibenzylidène diamino)-2,5-dideoxy-D-mannitol 40

- **Procédure**

Un mélange de diamine **42** (110 mg, 0.76 mmol), de benzaldéhyde (160 μ L, 1.57 mmol, 2.1 équ), de sulfate de magnésium (1 spatule) dans du dichlorométhane (3 mL) sont agités à température ambiante. Après deux jours d'agitation puis filtration et concentration sous vide, le résidu est lavé avec de l'éther anhydre, un solide blanc de diimine **40** est obtenu (135 mg, 0.42 mmol, 55%).

- **Propriétés physiques et données spectrales du composé 40**



$[\alpha]_D^{20} = 46.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2) **Pf** : 120.6 – 123.0°C

IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 3056; 2962; 2891; 1641; 1450; 1389; 1303; 1219; 1102; 1042; 965; 907; 870; 827.

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$, ppm) : 4.06 - 4.21 (m, 6H, H_{1a} , H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6b}), 4.78 - 4.80 (m, 2H, H_{1b} , H_{6b}), 7.37 – 7.45 (m, 6H, $4H_m$, $2H_p$), 7.78 - 7.85 (m, 4H, $4H_o$), 8.43 (s, 2H, $2H_7$).

RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$, ppm) : 72.7 (d, C_2 , C_5), 72.9 (t, C_1 , C_6), 85.2 (d, C_3 , C_4), 128.5 (d, $4C_o$, $4C_m$), 130.9 (d, $2C_p$), 136.0 (s, $2C_{q\text{ arom.}}$), 163.4 (d, $2C_7$),

SMHR(ESI) calculé pour $C_{20}H_{20}N_2O_2$ (M+H) : 321.1525, trouvé 321.1601.

II-4. Cyclopropanation asymétrique

- **Procédure générale à température ambiante**

Sous Argon, un mélange de donneur de cuivre (I) (0.06 mmol, 0.1 éq) et d'un ligand (0.066 mmol, 0.11 éq.) dans le dichlorométhane (2 mL et dans le cas de CuI 4 mL) est agité à température ambiante. Après 1h15, l'alcène (3.0 mmol, 4.5 éq) est ajouté. Après 15 min, le DAE (63 μ L, 0,6 mmol, 1 éq.) en solution dans du dichlorométhane (10 mL) est additionné pendant 10 heures puis le milieu réactionnel est agité pendant 6 h supplémentaires à température ambiante. Le catalyseur est alors éliminé par filtration sur colonne d'alumine neutre. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est analysé par RMN afin de déterminer les proportions diastéréoisomériques des dérivés cyclopropaniques obtenus. Les produits de cyclopropanation correspondant sont isolés par chromatographie colonne sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther diéthylique, 100/0 puis 95/5 ou cyclohexane/AcOEt 100/0 \rightarrow 95/5). Les produits sont analysés par CPG chirale.

Les résultats des réactions catalytiques et les proportions Cu/Ligand figurent dans les tableaux du Chapitre 3 de la Partie 2.

- **Procédure à basse température ou au reflux**

La formation du complexe ainsi que l'addition de l'alcène est réalisée à température ambiante selon le mode opératoire décrit ci-dessus avant de mettre le milieu réactionnel à la température désirée puis d'effectuer l'addition du DAE. Après addition du DAE en solution dans le dichlorométhane, le mélange réactionnel est agité, à basse température pendant 10 h ou au reflux pendant 6 heures supplémentaires. Après retour à température ambiante, le traitement du milieu réactionnel reste identique au précédent.

Les résultats des réactions catalytiques et les proportions Cu/Ligand figurent dans les tableaux du Chapitre 3 de la Partie 2.

II-4.1. Cyclopropanation du styrène

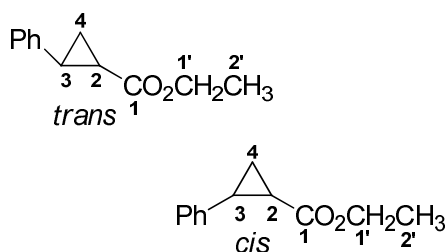
Analyse CPG chirale :

injecteur : 230 °C, détecteur : 250 °C, split ratio : 50:1, débit colonne 1 mL/min.

Programmation de température : 100°C (12 min) puis de 100 °C à 130°C 4°C/min puis 130°C (20 min).

Temps de rétention : *cis*-(1*S*, 2*R*)-2-phénylcarboxylate d'éthyle t_R : 25.0 min, (+) *cis*-(1*R*, 2*S*)-2-phénylcarboxylate d'éthyle t_R : 26.0 min¹¹; *trans*-(1*R*, 2*R*) 2-phénylcarboxylate d'éthyle t_R : 26.4 min, (+) *trans*-(1*S*, 2*S*)-2-méthyl-2-phénylcarboxylate d'éthyle t_R : 26.0 min¹¹; *trans*-(1*S*, 2*S*)-2-méthyle-2-phénylcarboxylate d'éthyle t_R : 26.9 min.

- **Données spectrales des 2-phényl-cyclopropanecarboxylate d'éthyle**



$C_{12}H_{14}O_2$ $M = 190 \text{ g/mol}$ Liquides incolores $R_{f-cis} = 0,48, R_{f-trans} = 0,64.$ (Cyclohexane/AcOEt: 90/10). Révélation : UV, ac. phosphomolybdique

¹¹ Déterminé en comparant le signe du pouvoir rotatoire obtenu avec celui de la littérature : D. A. Evans , K.A. Woerpel, M. M. Hinman , M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 726–728.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (produit *trans*) : 1.27 (t, 3H, $^3J_{\text{H}_2'\text{H}_1'} = 7.1$ Hz, H_2'); 1.26-1.32 (m, 1H, H_{4a}); 1.55-1.61 (m, 1H, H_{4b}); 1.86-1.93 (m, 1H, H_2); 2.50 (ddd, 1H, $^3J = 4.3$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, H_3); 4.19 (q, 2H, $^3J_{\text{H}_1'\text{H}_2'} = 7.1$ Hz, H_1'); 7.16-7.30 (m, 5H, 2H_o , 2H_m , H_p).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (produit *cis*) : 0.96 (t, 3H, $^3J_{\text{H}_2'\text{H}_1'} = 7.1$ Hz, H_2'); 1.22-1.30 (m, 1H, H_{4a}); 1.68-1.74 (m, 1H, H_{4b}); 2.08 (ddd, 1H, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, H_2); 2.52-2.60 (m, 1H, H_3); 3.85 (q, 2H, $^3J_{\text{H}_1'\text{H}_2'} = 7.1$ Hz, H_1'); 7.16-7.32 (m, 5H, 2H_o , 2H_m , H_p).

II-4.2. Cyclopropanation de l' α -méthylstyrène

Analyse CPG chirale :

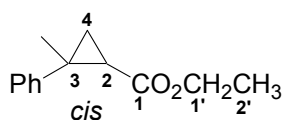
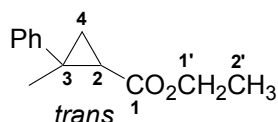
injecteur : 230 °C, détecteur : 250 °C, split ratio : 50:1, débit colonne 1 mL/min.

Programmation de température : 100°C (12 min) puis de 100 °C à 130°C 4°C/min puis 130°C (20 min).

Temps de rétention : *cis*-(1*S*, 2*R*)-2-méthyl-2-phénylcarboxylate d'éthyle t_R : 21.7 min; (+) *cis*-(1*R*, 2*S*)-2-méthyl-2-phénylcarboxylate d'éthyle¹¹ t_R : 22.3 min;

(+) *trans*-(1*S*, 2*S*)-2-méthyl-2-phénylcarboxylate d'éthyle¹¹ t_R : 24.0 min; *trans*-(1*R*, 2*R*)-2-méthyl-2-phénylcarboxylate d'éthyle t_R : 24.5 min.

- **Données spectrales des 2-méthyl-2-phényl-cyclopropanecarboxylate d'éthyle**



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $M = 204$ g/mol Liquides incolores $R_{f-cis} = 0.51$, $R_{f-trans} = 0.72$. (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Révélation : UV, ac. phosphomolybdique

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (produit *trans*) : 1.30 (t, 3H, $^3J_{\text{H}_2'\text{H}_1'} = 7.1$ Hz, H_2'); 1.38-1.44 (m, 1H, H_2); 1.52 (s, 3H, CH_3); 1.96 (dd, 2H, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, H_4); 4.19 (q, 2H, $^3J_{\text{H}_1'\text{H}_2'} = 7.1$ Hz, H_1'); 7.16-7.30 (m, 5H, H_{ar}).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (produit *cis*) : 0.93 (t, 3H, $^3J_{\text{H}_2'\text{H}_1'} = 7.1$ Hz, H_2'); 1.15 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_{4a}\text{H}_{4b}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_{4a}\text{H}_2} = 5.4$ Hz, H_{4a}); 1.46 (s, 3H, CH_3); 1.78 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{4a}} \sim ^3J_{\text{H}_2\text{H}_{4b}} = 5.4$ Hz, H_2); 1.90 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_{4b}\text{H}_{4a}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_{4b}\text{H}_2} = 5.4$ Hz, H_{4b}); 3.83 (q, 2H, $^3J_{1'-2'} = 7.1$ Hz, $\text{H}-1'$); 7.16-7.32 (m, 5H, H_{ar}).

II-4.3. Cyclopropanation de l'indène

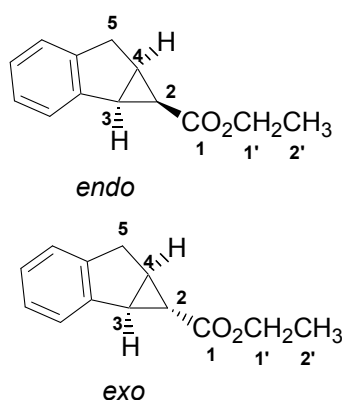
Analyse CPG chirale :

Injecteur : 230 °C, détecteur : 250 °C, split ratio : 50:1, débit colonne 1 mL/min.

Programmation de température : 100 °C (5 min) puis 4 °C/min jusqu'à 150 °C (15 min).

Temps de rétention : *endo* 3-tricyclo[4.4.0.0_{2,4}]déca-1(6),7,9-triène carboxylate d'éthyle, t_R : 20.7 min et 20.9 min, *exo* 3-tricyclo[4.4.0.0_{2,4}]déca-1(6),7,9-triène carboxylate d'éthyle, t_R : 23.1 min et 23.4 min

- **Données spectrales des 3-tricyclo[4.4.0.0_{2,4}]déca-1(6),7,9-triène carboxylate d'éthyle**



$C_{13}H_{14}O_2$

$M = 202 \text{ g/mol}$

Révélation : UV, $KMnO_4$

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (mélange produits *endo/exo*): 0.87 (t, 3H, $^3J_{H_2'H_1'} = 7.1 \text{ Hz}$, $H_{2'endo}$); 1.19 (t, 3H, $^3J_{H_2'H_1'} = 7.1 \text{ Hz}$, $H_{2'exo}$); 1.12-1.24 (m, 1H, $H_{cyclopropyle\ exo}$); 1.94 (dd, 1H, $J \sim J = 8.0$, 1H, $H_{cyclopropyle\ endo}$); 2.15-2.25 (m, 1H, $H_{cyclopropyle\ endo}$); 2.32-2.40 (m, 1H, $H_{cyclopropyle\ exo}$); 2.83-2.92 (m, 1H, $H_{cyclopropyle\ exo+endo}$); 3.08 (d, 1H, $J = 16.8 \text{ Hz}$, $H_{5a\ exo}$); 3.28 (dd, 1H, 16.8 Hz, 5.9 Hz, $H_{5b\ exo}$); 3.00-3.41 (m, 2H, $H_{5a\ endo}$, $H_{5b\ endo}$); 3.83 (q, 2H, $^3J_{H_1'H_2'} = 7.1 \text{ Hz}$, $H_{1'endo}$); 4.15 (q, 2H, $^3J_{H_1'H_2'} = 7.1 \text{ Hz}$, $H_{1'exo}$); 7.09-7.20 (m, 3H, H_{ar}); 7.24-7.39 (m, 1H, H_{ar}).

II-4.4. Cyclopropanation de l'octène

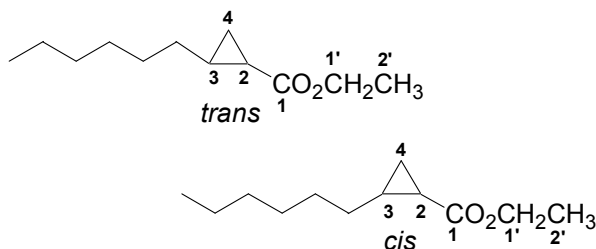
Analyse CPG chirale :

Injecteur : 230 °C, détecteur : 250 °C, split ratio : 50:1, débit colonne 1 mL/min.

Programmation de température : 90 °C (50 min) puis 10 °C/min jusqu'à 130 °C.

Temps de rétention : *cis* 2-hexylcyclopropane-1-carboxylate d'éthyle, t_R : 48.9 min et 51.3 min, *trans* 2-hexylcyclopropane-1-carboxylate d'éthyle, t_R : 52.2 min et 52.6 min

- **Données spectrales des 2-hexylcyclopropane-1-carboxylate d'éthyle**



$C_{12}H_{22}O_2$
 $M = 198 \text{ g/mol}$
 Révélation : UV, $KMnO_4$

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (mélange *cis/trans*): 0.76-0.84 (m, 3H, H_2); 1.14-1.34 (m, 12H, $H_{\text{chaîne alkyle}}$); 1.48-1.66 (m, 4H, H_2, H_3, H_4 *cis + trans*); 4.04 (q, 2H, $^3J_{H_1'H_2'} = 7.1 \text{ Hz}$, H_1') 4.06 (q, 2H, $^3J_{H_1'H_2'} = 7.1 \text{ Hz}$, H_1').

II-4.5. Cyclopropanation du cyclopentène

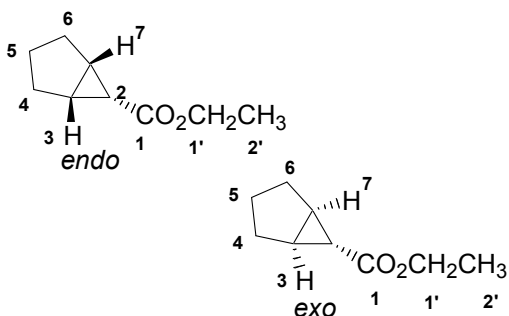
Analyse CPG chirale :

Injecteur : 230 °C, détecteur : 250 °C, split ratio : 50:1, débit colonne 1 mL/min.

Programmation de température : 100 °C (12 min) puis 4 °C/min jusqu'à 130 °C (20 min).

Temps de rétention : *exo* 6-bicyclo[3.1.0]hexanecarboxylate d'éthyle 9.6 min, t_R : 9.6, *endo* 6-bicyclo[3.1.0]hexanecarboxylate d'éthyle, t_R : 11.3 min

- **Données spectrales des 6-bicyclo[3.1.0]hexanecarboxylate d'éthyle**



$C_9H_{14}O_2$
 $M = 154 \text{ g/mol}$
 $R_{f-exo} = 0.72$.
 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10).
 Révélation : UV, $KMnO_4$

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (produit *exo*): 1.25 (t, 3H, $J = 7.1$, $H_{2',exo}$); 1.23-1.30 (m, 1H, $H_{\text{cyclopropyle}}$) 1.39 (dd, 1H, $J = 2.8 \text{ Hz}$, $J = 2.7 \text{ Hz}$, $H_{\text{cyclopropyle}}$); 1.52-2.02 (m, 7H, 1 $H_{\text{cyclopropyle}}$, 6 $H_{\text{cyclopentyle}}$), 4.10 (q, 2H, $^3J_{H_1'H_2'} = 7.1 \text{ Hz}$, H_1').

Conclusion générale

Le travail présenté dans la première partie de cette thèse, réalisé en Algérie, a été consacré à l'élaboration de matériaux catalytiques originaux mettant en jeu une argile et les complexes $\text{Cu}(\text{acac})_2$ et $\text{Fe}(\text{acac})_3$.

Cette argile est une bentonite locale provenant du gisement de Maghnia situé à l'ouest de l'Algérie. Avant de l'utiliser, nous l'avons préalablement purifiée puis sodée. Ses caractéristiques physico-chimiques et structurales ont été déterminées par plusieurs méthodes d'analyses qui nous ont permis de confirmer qu'il s'agissait d'une montmorillonite dont la capacité d'échange cationique est de 87 méq/100g d'argile. L'analyse par la méthode BET a permis la détermination la surface spécifique qui est de 98 m^2/g tandis que celle du bleu de méthylène nous a donné la possibilité de calculer la surface totale qui est de 642,05 m^2/g .

La caractérisation de cette argile en présence des complexes $\text{Cu}(\text{acac})_2$ et $\text{Fe}(\text{acac})_3$ a montré par diffraction aux rayons X une augmentation de l'espace interfoliaire, ce qui nous a permis de mettre en évidence l'intercalation de ces deux complexes organométalliques dans l'argile.

Ces matériaux catalytiques ont été évalués avec succès dans la réaction d'insertion de carbénoïdes issus du diazoacétate d'éthyle sur la liaison polaire X-H (X = N ou O) d'amines ou d'alcools. Nous avons montré ainsi que de nombreux α -amino esters et α -alkyloxy esters étaient formés avec d'excellents rendements (Schéma 1).

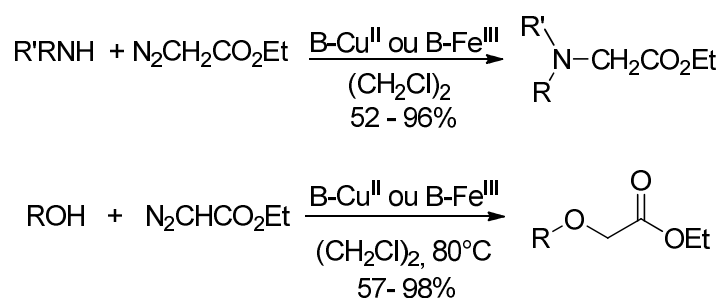


Schéma 1

Ces résultats mettent ainsi en évidence l'intérêt synthétique de ces nouveaux matériaux catalytiques. De même, ils valorisent l'emploi de la bentonite de Maghnia.

Ces résultats catalytiques encourageant nous incitent à synthétiser d'autres matériaux hétérogènes, formés par des ligands complexés au cuivre (I) intercalés dans la bentonite de Maghnia. Les ligands ciblés sont les monoimines, diimines, oxazolines et bisoxazolines, afin de les évaluer comme catalyseurs dans d'autres réactions comme la cycloaddition de Diels-Alder.

La seconde partie de ce travail, réalisée en France, avait pour objectifs d'élaborer de nouveaux systèmes catalytiques issus de dianhydrohexitols et d'évaluer leurs complexes de cuivre (I) pour des réactions de cyclopropanations asymétriques.

Le premier volet de cette partie a été consacré à la préparation de deux familles de ligands, des oxazolines et des imines. En ce qui concerne la synthèse des ligands oxazolines, nous avons formé avec succès des monooxazolines à partir de l'isosorbide. En revanche, les diverses tentatives de formation de bis oxazolines sont restées vaines. La préparation de monoimines ou de dimines a quant à elle été couronnée de succès. Certaines d'entre elles conservent la structure bicyclique des dianhydrohexitols, d'autres comme les monooxazolines possèdent à la fois un acétonide fixé sur un cycle tétrahydrofuranique et une imine (Schéma 2).

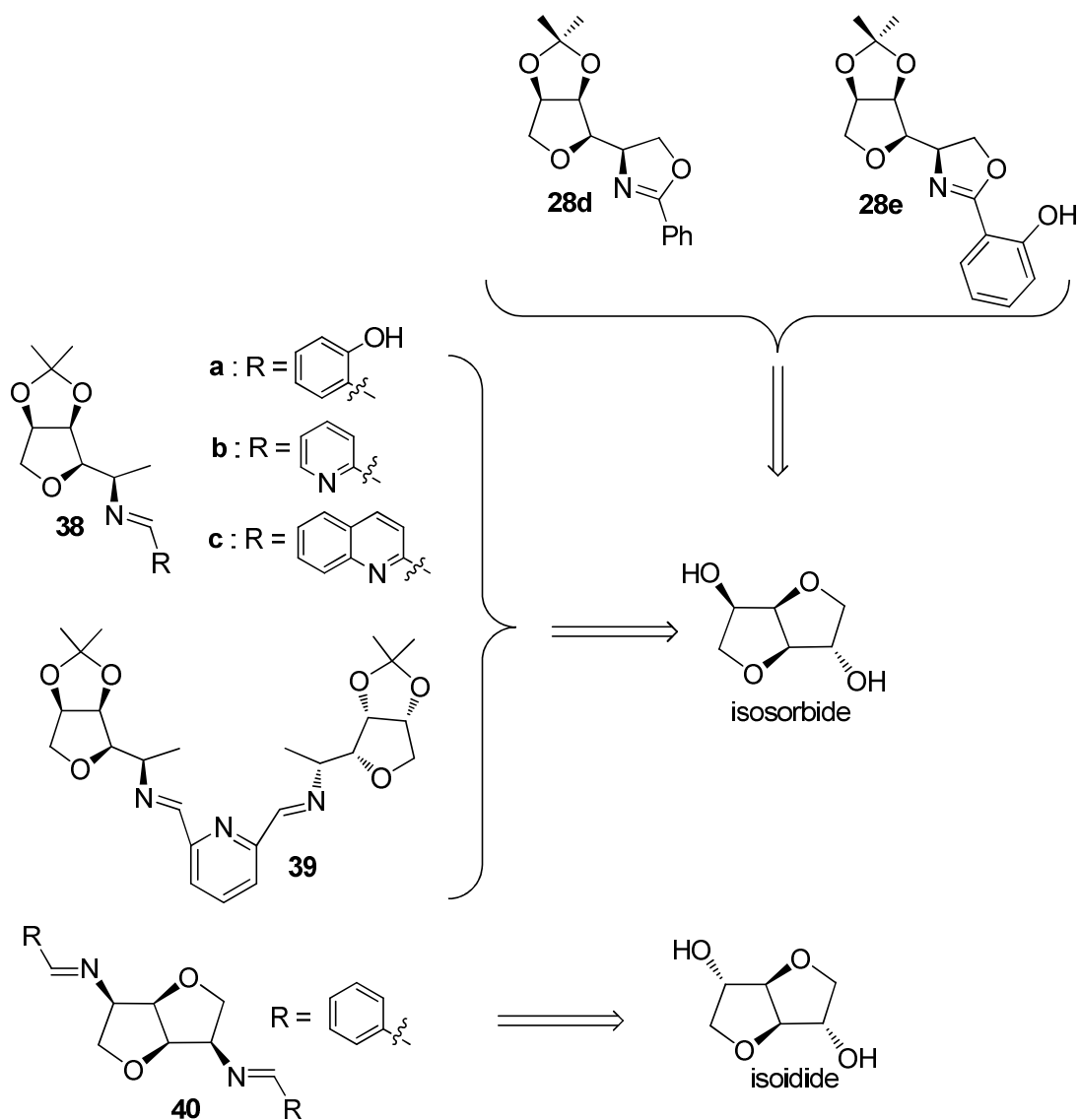


Schéma 2

Le second volet consistait à explorer la réaction de cyclopropanation d'alcènes en présence des ligands chiraux de type monooxazolines, monoimines et diimines précédemment formés. L'influence de divers paramètres réactionnels (nature du ligand, nature du précurseur catalytique, température...) sur le styrène a été étudiée. Nous avons montré que le système catalytique formé par la monooxazoline **28e** et le sel de cuivre CuI conduisait à la meilleure énantiosélectivité et que le meilleur compromis entre rendement et dia- et énantiosélectivité est celui formé à partir du précurseur catalytique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ et de la diimine **40** (Schéma 3).

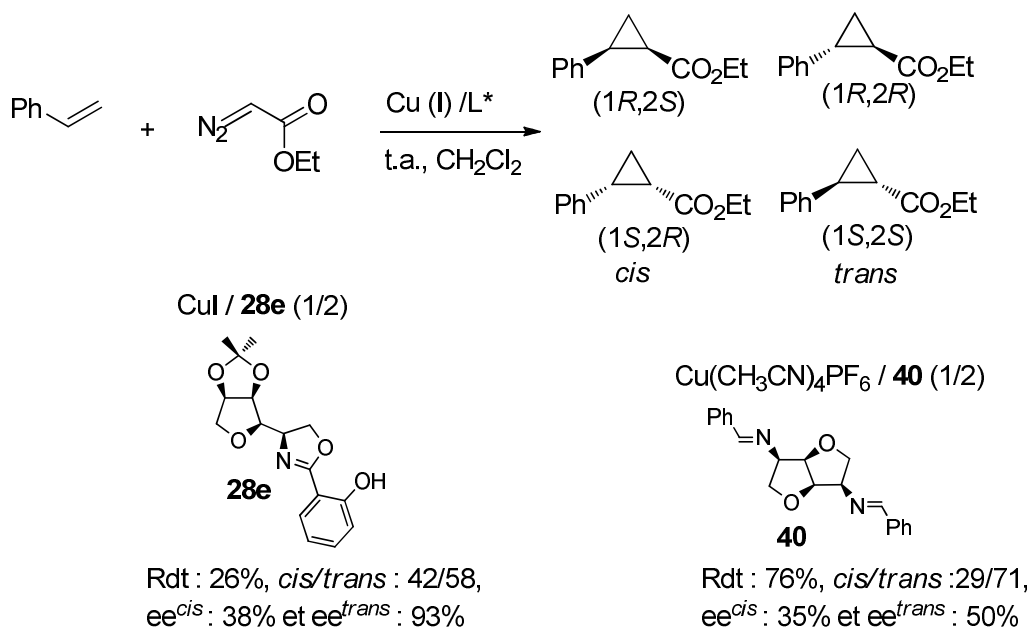


Schéma 3

Pour les alcènes terminaux, le styrène, le méthylstyrène et l'oct-1-ène, l'énantiosélectivité du diastéréoisomère *cis* est moins sensible à la nature des substituants de la double liaison (*ee* : 32 à 35%) contrairement à celle du diastéréoisomère *trans* (*ee* : 35 à 50%). Quant à l'indène, le diastéréoisomère *exo* est favorisé et montre seul une énantiosélection.

Ce système catalytique est néanmoins prometteur. Il serait aussi intéressant par exemple d'étudier le comportement des complexes de rhodium ou de ruthénium formés avec la diimine **40** et de préparer des diimines conservant l'axe de chiralité C2 comportant d'autres groupements.

Thèse de Doctorat

Mohammed KADRAOUI

Design et utilisations de complexes organométalliques intercalés dans la bentonite pour des réactions d'insertion ou de complexes organométalliques chiraux pour des réactions de cyclopropanation asymétrique

Résumé

Cette thèse est constituée de deux parties indépendantes. La première consiste à former de nouveaux systèmes catalytiques hétérogènes par intercalation d'éthylacétonate de cuivre et de fer dans une argile : la bentonite. Pour cela, celle-ci est purifiée avant d'inclure les deux complexes. Une étude de l'activité de ces deux matériaux a été réalisée avec le diazoacétate d'éthyle afin de former le fumarate et le maléate d'éthyle. Des réactions d'insertion de carbènes ont ensuite été étudiées avec des amines et des alcools en vue de former respectivement des α -oxa et α -aza acétates d'éthyles avec des rendements de l'ordre de 60 à 95%.

L'objectif de la seconde partie est d'étudier, en milieu homogène, la réaction de cyclopropanation asymétrique d'alcènes catalysée au cuivre (I); les motifs cyclopropaniques étant présents dans de nombreux composés possédant des activités biologiques. Pour ce faire, la synthèse de nouveaux ligands oxazolines et imines issus de l'isosorbide et l'isomannide, deux composés de la biomasse a été réalisée. Complexés au cuivre (I), ces ligands ont été évalués pour la cyclopropanation asymétrique du styrène, de l' α -méthylstyrène, de l'indène, de l'oct-1-ène en présence de diazoacétate d'éthyle. La cyclopropanation du cyclopentène a de même été réalisée. Divers paramètres ont été examinés afin de déterminer les meilleures conditions réactionnelles. Les résultats les plus significatifs en terme de diastéréosélectivité et d'énantiosélectivité ont été obtenus lors de la cyclopropanation du styrène avec un complexe oxazoline/Cu(I) (diastéréoselection *trans/cis* : 90/10, *ee* : 93% pour l'isomère *trans*). De plus, nous avons montré qu'un système diimine/Cu(CH₃CN)₄PF₆ a donné des stéréosélectivités similaires pour la cyclopropanation du styrène et de l' α -méthylstyrène, indiquant ainsi que ce système était moins substrat dépendant.

Mots clés

Isohexides, isomannide, isosorbide, argiles, carbènes, cyclopropanation asymétrique, réaction d'insertion, oxazolines, imines, catalyse hétérogène, catalyse homogène.

Abstract

This thesis is divided in two independent parts. The first concerns the development of new heterogeneous catalytic systems involving intercalation of ethylacetate copper and iron complexes in a clay: the bentonite. For this purpose, the bentonite is purified prior to the inclusion of the two complexes. A study of the catalytic activity of these two materials was performed with ethyl diazoacetate to form ethyl fumarate and maleate. Carbene insertion reactions were then studied with amines and alcohols to form respectively α -oxa and α -aza ethyl acetate derivatives in 60 to 95% yields.

The aim of the second part is to study, the homogeneous catalytic asymmetric cyclopropanation reaction of alkenes catalyzed by copper (I) complexes; the cyclopropane unit being present in many compounds presenting biological activities. For that purpose, the synthesis of new oxazolines and imines ligands derived from isosorbide and isomannide, two compounds of the biomass was performed. Complexed with copper (I), these ligands were evaluated for the asymmetric cyclopropanation of styrene, of α -methylstyrene, indene, of oct-1-ene in the presence of ethyl diazoacetate. Cyclopropanation of cyclopentene was similarly performed. Various parameters were examined to determine the best reaction conditions. The most significant results in terms of diastereoselectivity and enantioselectivity were obtained in the cyclopropanation of styrene with a complex oxazoline/Cu(I) (diastereoselection *trans/cis*: 90/10, *ee* : 93% for the *trans* isomer). Furthermore, we showed that a catalytic system formed by a diimine and Cu(CH₃CN)₄PF₆ gave similar stereoselectivities for the cyclopropanation of styrene and α -methyl styrene, indicating that the system is less dependent on the nature of the substrate.

Key Words

Isohexides, isomannide, isosorbide, clays, carbenes, asymmetric cyclopropanation, insertion reactions, oxazolines, imines, heterogeneous catalysis, homogeneous catalysis.