

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

À L'UNIVERSITÉ ABOUBEKR BELKAID DE TLEMCCEN

FACULTÉ DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR D'ETAT ÈS SCIENCES CHIMIE

PAR

RADIA MAHBOUB (née BAGHDADLI)

**SYNTHÈSE ET UTILISATION POUR LA CATALYSE ASYMETRIQUE DE
LIGANDS OPTIQUEMENT ACTIFS COMPORTANT DES SUBSTITUANTS
ADAMANTYLES**

Soutenue en ... 2006 devant la commission d'examen

Président M. S.A. TALEB BENDIAB Professeur à l'Université de Tlemcen

Directeur de thèse M. A. BENMANSOUR Maître de Conférence à
l'Université de Tlemcen

Examineurs MM P. MOSSET Chargé de Recherche CNRS à l'ENSCR

S. HACINI Professeur à l'Université d'Oran

A. CHOUKCHOU BRAHAM Professeur à l'Université de Tlemcen

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué sous la direction scientifique de Monsieur Paul MOSSET, au sein du Laboratoire de Chimie Organique Biologique associé au CNRS (UMR 6052), de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, dans le cadre de la Convention de Cotutelle de Thèse établie entre l'Université de Tlemcen, et l'Université de Rennes 1.

Monsieur Abdelhafid BENMANSOUR, Maître de Conférence à l'université de Tlemcen, directeur de thèse, m'a accueilli dans son équipe et m'a permis la réalisation de ce présent travail. Je voudrais lui manifester ma reconnaissance pour l'aide qu'il m'a apportée, pour les moyens matériels dont j'ai bénéficié, et pour l'intérêt personnel qu'il a porté à cette étude. Je tiens à lui témoigner ma gratitude pour les encouragements qu'il m'a prodigué tout au long de ce travail.

J'exprime ma sincère reconnaissance à Monsieur Paul MOSSET, Chargé de Recherche au CNRS à l'ENSCR, de s'être énormément investi dans ce projet, pour l'encadrement exceptionnel qu'il m'a apporté tout au long de ce travail et pour m'avoir permis d'effectuer mes travaux de recherches dans le Laboratoire de Chimie Organique Biologique de l'ENSCR. Je lui adresse ma profonde gratitude pour le climat scientifique dans lequel ces années se sont déroulées.

Monsieur Sid Ahmed TALEB BENDIAB, Professeur à l'Université de Tlemcen, qui me fait aujourd'hui l'honneur de participer et de présider le jury de cette thèse. Je lui exprime mes plus vifs remerciements.

Monsieur Salih HACINI, Professeur à l'Université d'Oran, Monsieur Abderrahim CHOUKCHOU BRAHAM, Professeur à l'Université de Tlemcen, ont accepté de juger ce travail et d'en être examinateurs. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je remercie Madame Martine LEFEUVRE, pour les compétences dans la réalisation des spectres de la RMN.

Je tiens également à remercier Monsieur le Professeur Nourreddine GHOUALI, Recteur de l'Université de Tlemcen, et Monsieur le Professeur Patrick NAVATTE, Président de l'Université de Rennes 1, pour avoir accepté d'établir la Convention de Cotutelle de Thèse.

Ma famille et mes amies m'ont beaucoup soutenu. Leur amitié m'a été plus que précieuse et je ne saurais les remercier suffisamment.

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA** : anisaldéhyde
AcOEt : acétate d'éthyle
Ad : adamantyle
AlCl₃ : chlorure d'aluminium
ATFA : anhydride trifluoroacétique
BINAP : 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1'1'-binaphthyl
[bmim]PF₆ : hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium
°C : degré Celsius
c : concentration
cat. : catalyseur
CCM : chromatographie sur couche mince
CD₃OD : méthanol deutérié
CDCl₃ : chloroforme deutérié
Conc. : concentré
DAST : diéthylaminotrifluorure de soufre
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
EDCI : chlorure de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
E.e. (e.e.) : excès énantiomérique
éq : équivalent
EP : éther de pétrole
(+)-[Eu(hfc)₃] : (+)-tris[3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-d-camphorato]Eu(III)
h : heure
HKR : hydrolysis kinetic resolution (dédoublment cinétique par hydrolyse)
Hz : hertz
IR : infrarouge
J : constante de couplage
L : ligand
LDA : lithium diisopropylamide
2,6-lutidine : 2,6-pyridine
μ : micro
m : méta
m-CPBA : acide méta-chloroperbenzoïque
M : Mn, Co, ...
Me : méthyle
Me₂S : diméthylethioéther
MHz : mégahertz
min : minute
mol : moles
MsCl : chlorure de mésyle
mt : masse totale
NaBrO₃ : bromate de sodium
NaOCl : hypochlorite de sodium
Na₂S₂O₄ : dithionite de sodium

n.d : non détecté(e)
Ni(acac)₂ : bis(acétylacétonate) de nickel(II)
NMO : N-méthylmorpholine.hydrate
NOE : (nuclear Overhauser effect) effet Overhauser nucléaire
NOESY : (nuclear Overhauser effect spectroscopy) effet Overhauser nucléaire bidimensionnel
o : *ortho*
p : *para*
P.eb : point d'ébullition
P.f : point de fusion
Ph : phényle
PhCl : chlorobenzène
PhNMe₂ : N,N-diméthylaniline
p.o : pureté optique
ppm : partie par million
PPNO : 4-pépyridine-N-oxide
Pybox : pyridinebis(oxazoline)
quant : quantitatif
recrist : recristallisation
Rf : rapport frontal
Rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire
S_EAr : substitution électrophile aromatique
T : température
t : tertio
t.a. : température ambiante
tert : tertio
tps : temps
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TMS : tétraméthylsilane
TMCS : triméthylchlorosilane
TsOH : acide p-toluène sulfonique
UV : ultraviolet
VO(acac)₂ : bis(acétylacétonate) oxovanadium(IV)

APPAREILLAGE

Au cours de ce travail, les techniques suivantes ont été utilisées :

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ont été obtenus à l'aide du spectromètre à transformée de Fourier Bruker ARX 400 (^1H à 400,13 MHz, ^{13}C à 100,61 MHz) de l'ENSCR. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) dans le solvant deutérié indiqué, et sont définis par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes ont été utilisées pour préciser la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet ou massif), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet).... Les données spectrométriques ^{13}C ont été déterminées à partir de spectres entièrement découplés.

Polarimétrie

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à l'aide d'un polarimètre PERKIN-ELMER 341. La longueur d'onde (λ en nm), la température d'analyse (T en $^{\circ}\text{C}$), la concentration de la solution (c en g par 100 mL), ainsi que le solvant utilisé sont indiqués comme suit : $[\alpha]_{\lambda}^T = \alpha/c.l$... (c, solvant). L'angle de rotation spécifique est donné sans unité ($^{\circ}.\text{mL}.\text{dm}^{-1}.\text{g}^{-1}$).

Chromatographie d'adsorption liquide-solide

Le déroulement des réactions et le contrôle de pureté des produits ont été suivis par chromatographie en phase liquide sur couche mince (CCM) à l'aide de plaques de gel de silice MERK 60F 254 prêtes à l'emploi. Les agents de révélation sont : la lumière UV à 254 nm, ou/et une solution éthanolique d'acide phosphomolybdique (PMA) 60 $\text{g}.\text{I}^{-1}$, ou une solution de para-anisaldéhyde (675 mL de EtOH à 95 %, 18.5 mL de p-anisaldéhyde, 25 mL de H_2SO_4 conc., 7.5 mL d'acide acétique glacial).

Les chromatographies sur colonnes préparatives ont été réalisées sur gel de silice MERK 60 de granulométrie 40-63 μm , ou sur gel de célite de granulométrie 524 μm , ou sur gel d'alumine.

L'éluant est le plus souvent constitué d'un mélange binaire de solvants A et B de polarité croissante, dont les proportions en volume sont par convention a/b.

Spectrométrie Infra-Rouge (IR)

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Nicolet 205, entre des pastilles NaCl. Les fréquences d'adsorption sont exprimées en cm^{-1} avec une incertitude absolue de 1 cm^{-1} .

Point de fusion

La détermination des points de fusion est réalisée au moyen d'un microscope

Purification des solvants et réactifs

Les solvants et réactifs sont purifiés et séchés selon les procédures habituelles (D.D.Perrin, W.L.F. Armarego, Purification of Laboratory Chemicals. Pergamon Press : Oxford, 3^{ème} éd., 1988).

SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE..... 1

Présentation du sujet 11

Références bibliographiques 13

CHAPITRE I :

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX LIGANDS OPTIQUEMENT ACTIFS 18

Introduction 19

PARTIE A : Synthèse des complexes du manganèse et du cobalt

A - I - Synthèse d'aldéhydes salicyliques 19

A - I - 1 - Réactions d'alkylation du phénol 19

A - I - 1 - 1 - Essais préliminaires de l'adamantylation du phénol..... 20

A - I - 1 - 2 - Synthèse du 4-(1-adamantyl)phénol 22

A - I - 1 - 3 - Synthèse du 4-(1-adamantyl)-2-(*tert*-butyl)phénol..... 26

A - I - 1 - 8 - Alkylation des naphthols..... 40

A - I - 1 - 9 - Conclusion..... 42

A - I - 2 - Réaction de formylation 43

A - I - 2 - 1 - Généralités et mécanisme de la réaction de formylation 43

A - I - 2 - 2 - Synthèses des 3, 5-(dialkyl)-2-hydroxybenzaldéhyde 44

A - II - Synthèse de complexes salen..... 46

A - II - 1 - Schéma de la synthèse	46
A - II - 2 - Préparation de la (1<i>R</i>, 2<i>R</i>)-1, 2-cyclohexanediamine, (L)-tartrate	47
A - II - 3 - Préparation de salen	48
A - II - 4 - Préparation de complexes salen	49
A - II - 4 - 1 - Synthèse des complexes du manganèse(III)	49
A - II - 4 - 2 - Synthèse des complexes du cobalt(II)	51
A - II - 5 - Conclusion	52

PARTIE B : Synthèse de la bi(oxazoline) chirale

B - I - 1 - Synthèse de l'acide (2-adamantyl)isobutyrique	54
B - I - 2 - Essais de réaction d'amidation	57
B - II - 1 - Préparation de l'acide 1-adamantanecarboxylique	59
B - II - 2 - Réaction d'amidation	60
B - II - 3 - Réaction de débenzylation	61
B - II - 4 - Réaction de cyclisation	63
B - II - 5 - Conclusion	65
 Conclusion	 65
 Partie expérimentale	 66
 Références bibliographiques	 95

CHAPITRE II :

CATALYSE ASYMETRIQUE PAR LES NOUVEAUX LIGANDS 100

Introduction..... 101

PARTIE A : Catalyse asymétrique par les complexes du manganèse et du cobalt

A - I - Epoxydation asymétrique catalysée par les complexes du manganèse102

A - I - 1 - Rappels bibliographiques 103

A - I - 1 - 1 - Structure du complexe salen du manganèse..... 103

A - I - 1 - 2 - Conditions expérimentales 105

A - I - 1 - 3 – Mécanismes 105

A - I - 1 - 4 - Limites des complexes salen du manganèse..... 107

A - I - 2 - Etude de l'époxydation asymétrique par les nouveaux complexes du manganèse..... 107

A - I - 3 - Conclusion..... 111

A - II - Dédoublément cinétique catalysé par les complexes du cobalt 112

A - II - 1 - Rappels bibliographiques..... 112

A - II - 2 - Etude du dédoublement cinétique par les nouveaux catalyseurs 113

A - II - 3 - Conclusion 115

Conclusion 115

CONFIDENTIELLE

PARTIE B : Catalyse asymétrique de la réaction de cyclopropanation

<u>B - I - Rappels des résultats bibliographiques</u>	116
B - I - 1 - Mécanisme de la réaction de cyclopropanation	116
B - I - 2 - Premiers essais de la réaction de cyclopropanation	117
B - I - 3 - Les complexes du cuivre	118
B - I - 4 - Les complexes du cobalt	121
B - I - 5 - Les complexes du rhodium	124
B - I - 6 - Les complexes du ruthénium	125
Partie expérimentale	126
Références bibliographiques	136
CONCLUSION	142
ANNEXES	146

Introduction générale

La découverte de l'existence de la dissymétrie a permis aux scientifiques de prendre conscience de leurs profondes implications dans la structure de la matière. En effet en 1883, Louis Pasteur a établi les lois de la stéréochimie et de la chiralité. Son premier exploit fut d'éclaircir l'énigme de l'acide tartrique. Il a montré que le plan de polarisation de la lumière est dévié à gauche pour l'énantiomère naturel, et en sens contraire pour l'acide de synthèse.

La configuration absolue des composés chiraux détermine leurs propriétés physiologiques et pharmacologiques. L'activité de ces produits dépend essentiellement de la reconnaissance des récepteurs spécifiques chiraux. Il est donc indispensable d'obtenir chaque isomère sous une forme énantiomériquement pure.

A cette fin, la synthèse asymétrique a connu un développement important notamment dans le contrôle de la pureté optique des différents isomères, et ce, malgré les limites d'obtention de produits optiquement purs.

Les molécules ayant la même structure que celle du diamant ont fait l'objet de plusieurs études. Ces deux dernières décennies, un grand nombre de chercheurs organiciens se sont intéressés plus particulièrement à la chimie de l'adamantane et dérivés. Actuellement, des recherches poussées utilisent le groupe adamantyle dans des molécules chirales vu sa structure tricyclique rigide.

L'adamantane ou le tricyclo [3.3.1.1^{3,7}] décane était isolé la première fois à partir des goudrons de pétrole en province de Moravie en Chekslovakie [1]. Plus tard, la firme « American Petroleum » -grâce aux efforts de Mair et Coll- a pu l'avoir à l'état pur [2]. Cependant, il n'a été obtenu qu'en faibles quantités [3] (figure 1).

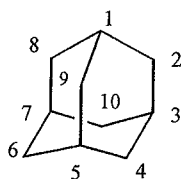


Figure 1 : structure de l'adamantane [3].

Vu que sa structure ressemble à celle de la molécule du diamant [4-6], et l'intérêt qu'elle a apporté aux études académiques, les auteurs se sont intéressés à l'obtenir par voies synthétiques. Les premiers essais étaient tentés par Prelog [7], puis Steller et Coll [8]. La synthèse la plus spectaculaire fut celle effectuée par Schleyer en deux étapes [9] (figure 2).

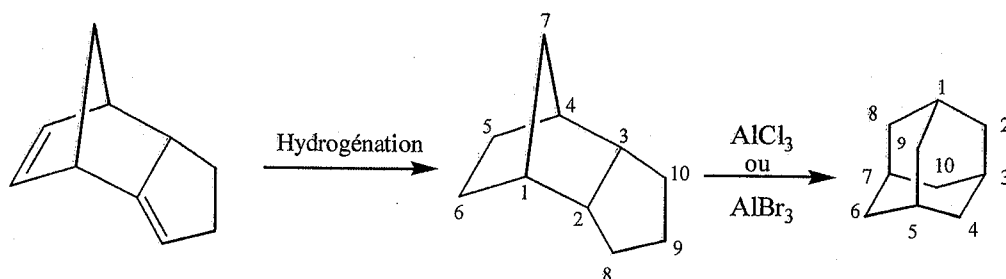


Figure 2 : synthèse de l'adamantane [9].

La première étape de cette synthèse est la réaction d'hydrogénation du dicyclopentadiène afin d'obtenir le tétrahydrocyclopentadiène ou le 2,3-*endo*-triméthylènenorbonane [10-12]. Ce dernier a été refluxé toute la nuit en présence de 10 % de chlorure ou de bromure d'aluminium. Une distillation du mélange réactionnel suivie d'une séparation des produits, donne de l'adamantane sous forme de cristaux blancs.

Depuis de nombreux dérivés adamantanes ont été préparés tels : les dérivés halogénés, alcools, esters, cétones, acides carboxyliques, amines, amides, nitriles, phénols [13-18]. Des études sur les mécanismes : de réarrangement, de fragmentation, et de formation de carbocation ont été réalisés par plusieurs chercheurs [19-21].

La migration du groupe hydroxyle du cycle adamantyle a été réalisée par Kirmse et Coll [22]. Le milieu acide fort provoque le réarrangement du squelette adamantyle, et une réaction compétitive survient. Ainsi, le produit obtenu résulte d'une migration suivie d'un réarrangement en position 2 du 1-alkyladamantane (figure 3).

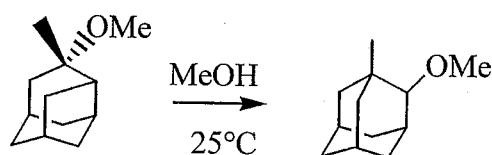


Figure 3 : migration du groupe méthoxy et réarrangement du cycle adamantane [22].

Actuellement, c'est un groupe très employé : en synthèse asymétrique (augmentation de l'induction chirale). De nombreux exemples ont cité l'emploi des composés ayant le groupe adamantyle sous forme de médicaments ou de drogues, et d'autres ont révélés des activités antivirales [23-25].

Le groupe adamantane a été utilisé pour la première fois dans la résolution cinétique du mélange racémique 2-(1-adamantyl)glycine. Le (S)-2-(1-adamantyl)glycine a été obtenu avec un excès énantiomérique et un rendement élevés [26] (figure 4).

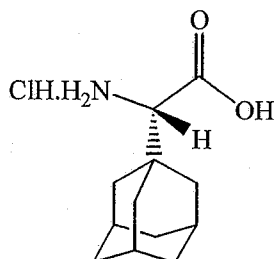


Figure 4 : première glycine obtenu par résolution ayant le groupe adamantyle [26].

Comme les dérivés 1,4-benzodiazépines [27-29] ont un large spectre d'activité biologique [30] (utilisés comme agents thérapeutiques), Ellman a effectué leur synthèse en phase solide en introduisant au cours de la synthèse le groupe adamantyle [31] (figure 5). Le rendement global pour cette synthèse était de 80 %.

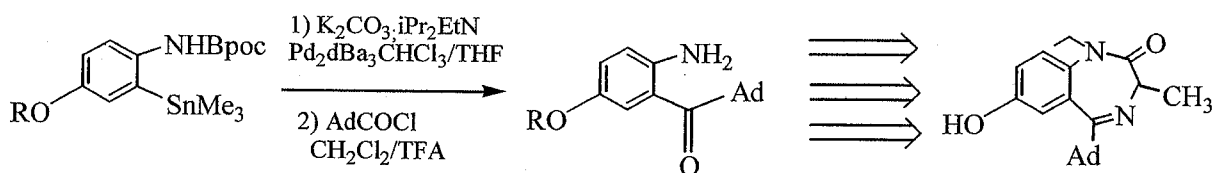


Figure 5 : synthèse de 1,4-benzodiazépine avec un substituant adamantyle [31].

En 1995, Charpentier et Coll ont pu introduire le groupe adamantyle en position *ortho* du phénol [32]. Leur objectif était d'avoir l'adamantyle dans une série de composés analogues à l'acide rétinolique pour le traitement de certaines maladies telles l'acnés, la leucémie et le cancer [33-36] (figure 6).

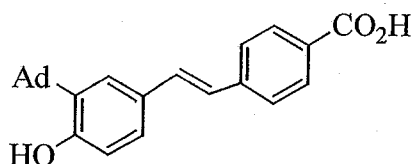


Figure 6 : dérivé de l'acide rétinolique [32].

Des recherches plus poussées ont abouti à de grandes molécules dites « molécules à hôte cavité » (host cavitand) [37] utilisées notamment pour les tests biologiques. Les substituants choisis pour ce type de molécules sont l'adamantyle et le méthyladamantyle. Ce

sont des molécules pouvant former des dimères thermodynamiquement et cinétiquement très stables dans lesquelles le groupe adamantyle est lié à une seule cavité du monomère (figure 7).

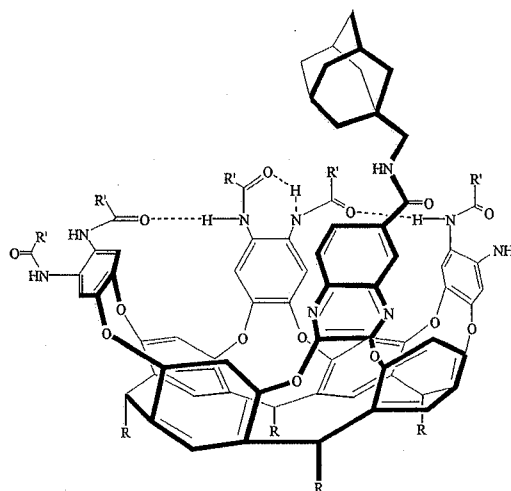


Figure 7 : structure d'une molécule à hôte cavité [37].

Vers la fin des années 1990, Tomioka et Coll ont mis au point la synthèse du N-acétyl α -aminoacides. La particularité de cette réaction est la condensation du phényle lithium sur une imine comportant le groupe adamantyle [38] (figure 8).

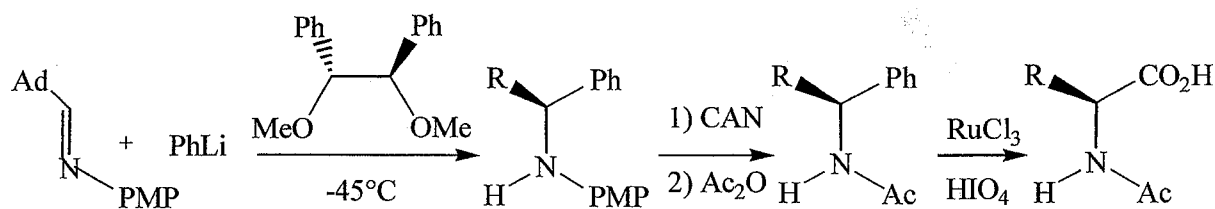


Figure 8 : synthèse des N-acétyl α -aminoacides [38].

Une synthèse stratégique des pyrazoles bisubstitués a été réalisée par Grotjahn et Coll. Celle-ci a été effectuée avec 77 % de rendement global et a permis d'introduire le groupe adamantyle en position 5 du cycle pyrazole [39] (figure 9).

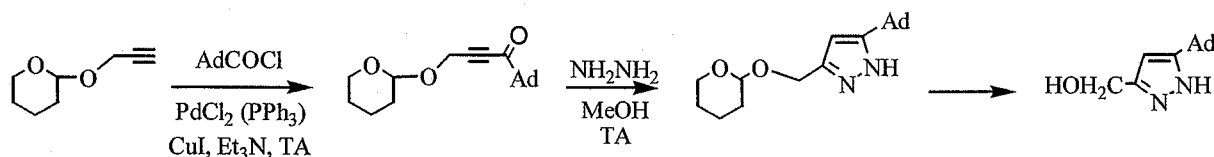


Figure 9 : synthèse du 5-(1-adamantyl)-pyrazole-3-méthanol [39].

La catalyse asymétrique moderne évolue très rapidement pour la préparation sélective des énantiomères optiquement purs. Plusieurs chimistes organiciens visent l'obtention des catalyseurs chiraux de façons économiques. Ces derniers doivent être capables de transformer un substrat prochiral en ses deux énantiomères, et peuvent être recyclables avec un nombre de *turnover* élevé. Les complexes organométalliques sont largement utilisés puisque leurs propriétés sont modulables avec les ligands chiraux mis en œuvre. Ainsi, au cours de cette dernière décennie, des progrès spectaculaires ont été réalisés dans le développement de nouveaux ligands optiquement actifs, capables de former des complexes métalliques susceptibles de catalyser des réactions chimiques avec induction de chiralité.

De nombreux chercheurs ont essayé d'introduire des ligands comportant des groupes adamantyles dans les complexes de quelques métaux, notamment le palladium, le chrome, le manganèse, le cuivre et le platine afin d'aboutir à une amélioration de l'excès énantiomérique de quelques réactions.

Au début des années 1980, Whitesides et Coll [40-43] ont lancé la synthèse de ligands phosphines ayant des groupes adamantyles. L'intérêt était l'obtention de complexes de platine(II) à partir de ces phosphines qui serviront dans des réactions de cycloméallation [44-48] ou dans des clivages des liaisons « P-C » [49] (figure 10).

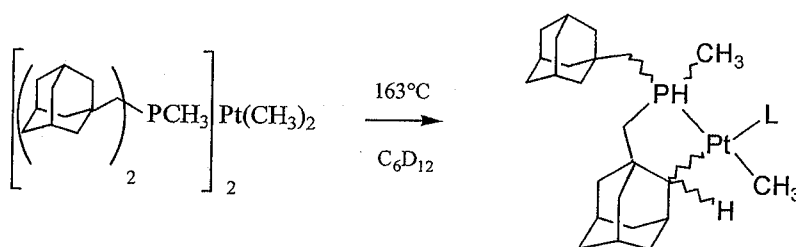


Figure 10 : réactions de cycloméallation [50].

La réaction de cycloméallation est très particulière [50]. Elle est favorisée quand le ligand est très encombré, et un cycle métallique à 5 atomes se forme [51-53]. La formation de cycles à 4 et 6 atomes est également envisageable mais plus lentement.

Quant aux cycles à 3 membres, leur formation est très peu ou pas observé [54-68]. Cependant, l'incorporation de ligands phosphines à des chélates bidentés ne donne pas de réaction de cycloméallation (encombrement du métal central) [69] (figure 11).

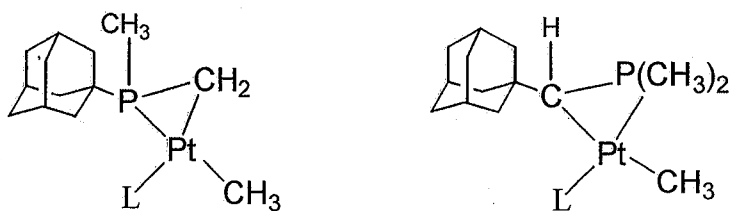


Figure 11 : structures de cycles phosphatines [68].

En série phénolique, des éthers diarylés ont été élaborés. Le catalyseur employé est le Pd(0) coordonné à des ligands phosphines comportant des substituants adamantyles [70]. La présence de ce groupe volumineux a permis une conversion de 73 % vis-à-vis d'autres ligands n'ayant que le groupe *tert*-butyle ou autres le ligand.

De plus, le 1-adamantyl-di-*tert*-butyl phosphine a donné des résultats optimaux pour la réaction de Heck [71] (figure 12).

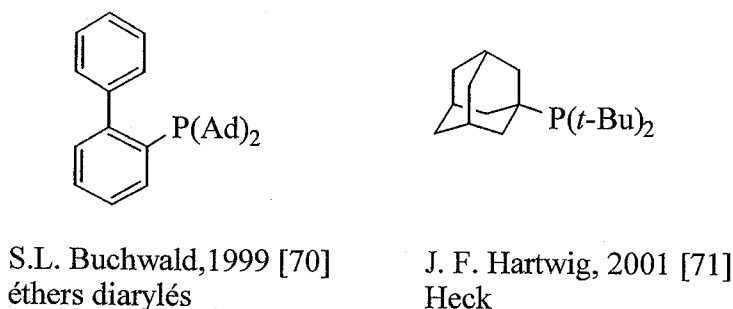


Figure 12 : structures de ligands phosphines.

Pouvant être utilisé comme procatalyseurs dans des réactions de polymérisation des oléfines dialkylées, les complexes bis(adamantylimido) du chrome(VI) ont fait l'objet des travaux de Gibson et Coll [72]. Cette étude a porté également sur leur réactivité [73] (figure 13).

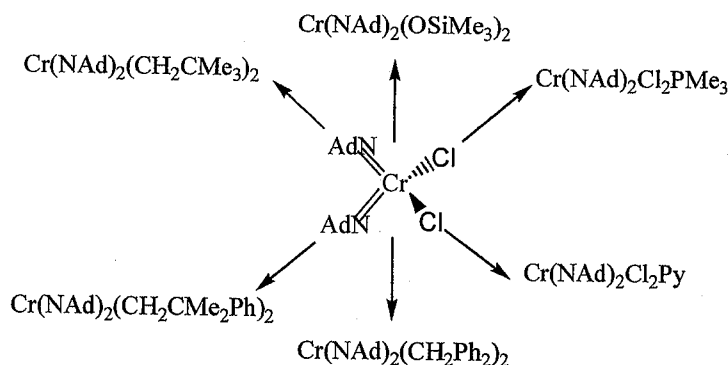


Figure 13 : complexes bis(adamantylimido) du chrome(VI) [72].

En 2001, l'équipe de Gibson a engagé les complexes bis(adamantylimido) du chrome(VI) dans une réaction de couplage avec le phényle lithié substitué par des groupes fluorés [82] (figure 17).

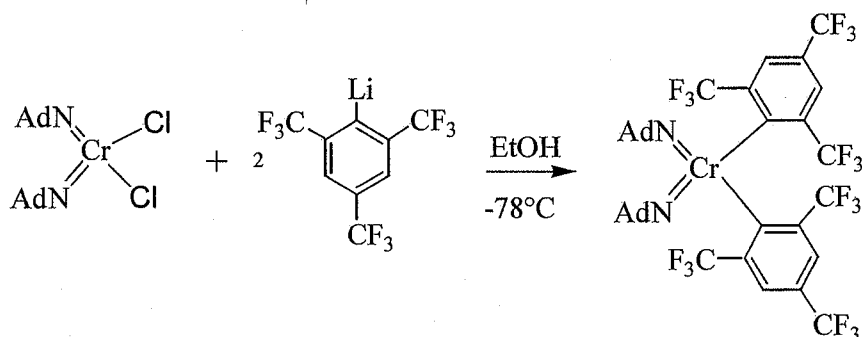


Figure 17 : synthèse de complexe bis(adamantylimido) du chrome(VI) [82].

Une molécule dendrimère utilisée comme support pour la catalyse asymétrique est substituée par le groupe adamantyle permettant ainsi de se fixer sur la périphérie de la triphénylphosphine [83] (figure 18). Cette molécule fonctionnalisée est utilisée tel un ligand multidentate dans la réaction d'amination allylique catalysée par le palladium [83].

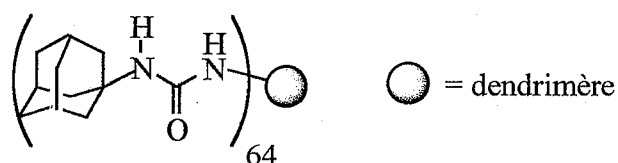


Figure 18 : substituant d'un dendrimère par le groupe adamantyle [83].

Quant à la série des porphyrines du cobalt, le groupe 1-adamantyle n'a donné qu'un mélange complexe de produit. Par ailleurs, son isomère 2-adamantyle a donné de meilleurs résultats [84] (figure 19).

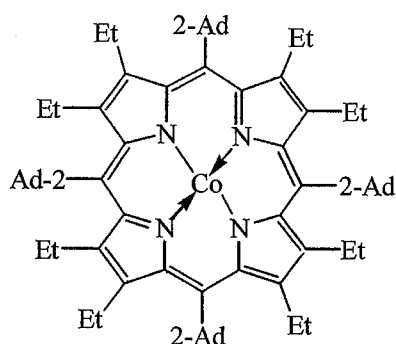


Figure 19 : porphyrine du cobalt substituée par le groupe adamantyle [84].

Introduction générale

Le contexte général de cette étude consiste à synthétiser de nouveaux ligands optiquement actifs ayant des groupements adamantyles et leur utilisation pour la catalyse asymétrique afin d'aboutir à une énantiosélectivité élevée.

Nous avons fait le choix des substituants adamantyles vu leurs aspects volumineux et pseudo-sphériques à fin de nous permettre d'améliorer l'énantiosélectivité des nouveaux catalyseurs.

Nos travaux se limiteront à deux types de ligands optiquement actifs à symétrie C_2 : des salen et une bioxazoline.

Pour ces deux ligands, nous avons employé l'acide (L)-(+)-tartrique comme molécule de départ. Nous l'avons employé d'une part pour le dédoublement de la 1,2-cyclohexanediamine qui a servi pour la synthèse de nos salen, et d'autre part pour l'obtention de la diamine vicinale à symétrie C_2 précurseur de la bi(oxazoline).

Dans la partie A du premier chapitre, nous avons synthétisé des nouveaux catalyseurs asymétriques, analogues aux catalyseurs de Jacobsen.

Les premiers travaux menés au laboratoire ont permis de trouver le catalyseur efficace pour la réaction de diadamantylation du phénol.

En tenant compte des effets électroniques du noyau aromatique, nous avons réalisé deux substitutions électrophiles aromatiques consécutives en *ortho* et en *para*.

Pour cela, nous avons mis au point une nouvelle voie d'accès à de nouveaux dérivés phénoliques disubstitués, à partir de substrats disponibles tels que le phénol, le 1-bromoadmantane, etc...(figure 20).

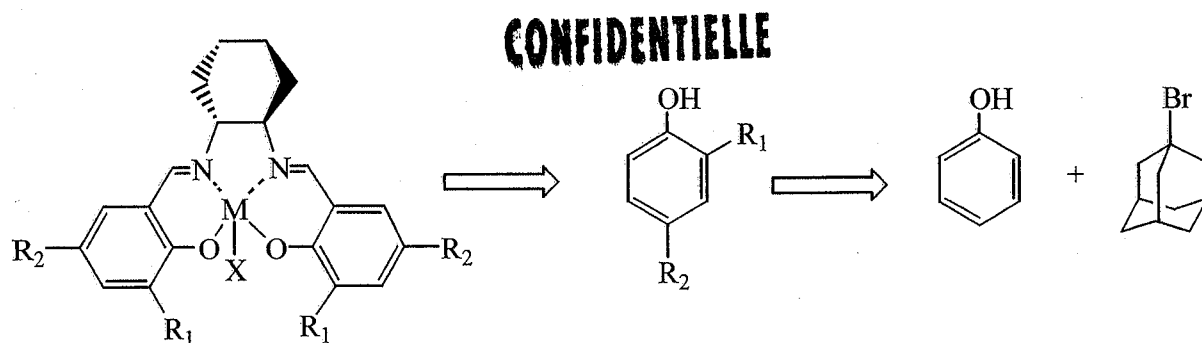


Figure 20 : rétrosynthèse des nouveaux complexes salen.

Par analogie avec les phénols, nous avons alors pensé à introduire un groupement alkyle sur le noyau naphтол. Nous avons donc tenté de réaliser une série de réaction d'adamantylation sur les deux régioisomères du naphтол. L'introduction du groupe adamantyle sur le noyau naphтол s'est avérée difficile et souvent nous obtenons des mélanges complexes.

L'étape suivante consistait à faire la synthèse des nouveaux aldéhydes salicyliques. Nous avons réalisé leurs synthèse grâce à la réaction de formylation sur les différents phénols en employant du paraformaldéhyde en présence de chlorure stannique dans le toluène.

Enfin, la synthèse des ces nouveaux complexes salen a été réalisée par analogie avec la méthode décrite par Jacobsen.

Dans la partie B de ce chapitre, nous avons fait la synthèse de l'acide **41**. Pour cela, nous avons décrit quelques méthodes de synthèses à son obtention. Nous avons ensuite élaboré la synthèse d'une diamide en introduisant les substituants adamantyles sur la bis(hydroxyamide). Cette dernière, nous permettra de préparer la nouvelle bi(oxazoline) **48** aux propriétés multiples (figure 21).

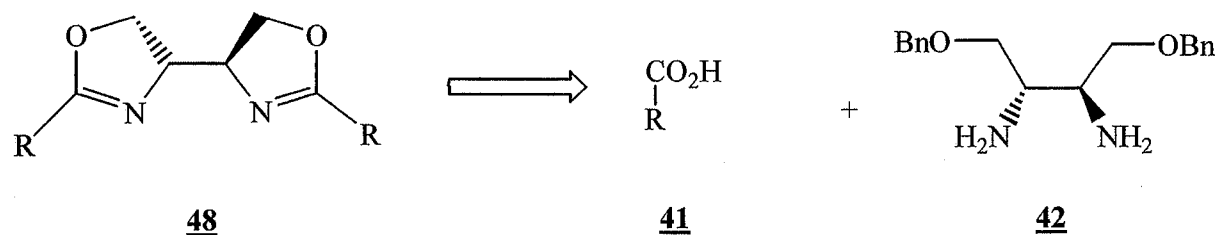


Figure 21 : rétrosynthèse de la nouvelle bi(oxzoline).

La catalyse asymétrique est une application directe de la synthèse asymétrique. De nombreux catalyseurs asymétriques ont été obtenus à partir de molécules optiquement actives pour résoudre le problème d'énantiosélectivité et d'activité faciale.

Ce travail, nous a permis d'aboutir à une nouvelle famille de catalyseurs plus performants de seconde génération.

Dans la première partie du chapitre sur la catalyse asymétrique, nous avons évalué le potentiel en catalyse asymétrique de ces nouveaux catalyseurs. Pour cela, nous avons étudié la réaction d'époxydation asymétrique par les nouveaux complexes du manganèse, et le dédoublement cinétique par hydrolyse (HKR) par les nouveaux complexes du cobalt.

Ainsi, nous avons réalisé une série de réactions à base de ces nouveaux ligands chiraux à partir de substrats disponibles et moins coûteux.

Dans la deuxième partie du chapitre II, nous avons donné les principaux résultats de la littérature sur la réaction de cyclopropanation.

Nous présentons une conclusion à notre travail ainsi que nos perspectives. Nous pensons procéder à quelques modifications : au niveau du squelette de base des salen afin d'augmenter les excès énantiomériques de nos catalyseurs, et préparer de nouvelles bi(oxazolines) chirales pour réaliser la réaction de cyclopropanation.

Dans ce contexte, notre laboratoire a établi un partenariat avec la société industrielle PPG-Sipsy avec laquelle il avait signé un accord de confidentialité en novembre 2003. L'importance des résultats déjà obtenus a rendu obligatoire une confidentialité absolue sur les trois passages de cette thèse mentionnant les structures et les méthodes de préparation de ces catalyseurs. Pour la version de cette thèse en diffusion libre, chacun de ces passages nécessite donc d'être enlevé et remplacé par la mention de confidentialité correspondante.

Références bibliographiques

- [1] S. Landa, V. Machacek, *Coll. Czech. Chem. Commu.* **1933**, 5, 1.
- [2] Mair et Coll, *Anal. Chem.* **1959**, 31, 2082.
- [3] S. Landa, Š. Kriebel, E. Knobloch, *Chem. Listy.* **1954**, 48, 61.
- [4] R.C.Jr. Fort, "Adamantane, *The Chemistry of Diamond Molecules*"; Marcel Dekker: New York, **1976**.
- [5] A.T. Balaban, P.v.R. Schleyer, *Tetrahedron.* **1978**, 34, 3599.
- [6] M.A. Mckervey, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 36, 971
- [7] Prelog, Seiwerth, *Ber.* **1941**, 74, 1769.
- [8] Steller et Coll, *Ber.* **1956**, 89, 1922.
- [9] P.v.R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.
- [10] E. Josephy, F. Radt, Eds., "Elsevier's "Encyclopaedia of Organic Chemistry", Vol. 13, Elsevier Publishing Co., Inc., New York, N. Y., **1946**, 1022.
- [11] H. Pines, J. Mavity in B. T. Brooks, et Coll., Eds., "The Chemistry of Petroleum Hydrocarbons", Vol. III, Reinhold Publishing Corp., New York. N. Y., **1955**, Chap. 39, 9-58.
- [12] Yan, Shreh, *Bull. Inst. Chem. Acad. Sinica*, **1965**, 11, 79.
- [13] W.L. Davies, R.R. Gruner, R.F. Haff, J.W. McGahen, E.M. Neumayer, M. Paulshock, J.C. Watts, T.R. Wood, E.C. Hermann, C.E. Hoffmann, *Science* **1964**, 144, 862.
- [14] Y. Inamoto, T. Kadono, N.Takaishi, *Synth. Commun.* **1973**, 3, 147.
- [15] M. Takaku, M. Taniguchi, Y. Inamoto, *Synth. Commun.* **1971**, 1, 141.
- [16] Y. Inamoto, H.Nakayama, *Synth. Commun.* **1971**, 1, 133.
- [17] Y. Inamoto, H.Nakayama, H. Takenaka, U. S. Patent 3, 751, 455 (August 7, 1973); *Chem.Abstr.* **1973**, 79, 104816t.
- [18] Y. Inamoto, H.Nakayama, *J. Chem. Eng. Data.* **1971**, 16, 483.
- [19] P. v. R. Schleyer, P. Grubmüller, W. F. Maier, O. Vostrowsky, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 921.
- [20] R.C. Fort, P.v.R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4195.
- [21] G.A.Olah, G.K. S. Prakash, J.G. Shih, V.V. Krishnamurthy, G.D. Mateescu, G. Liang, G. Sipos, V. Buss, T.M. Gund, P.v.R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2764.
- [22] A. Gappa, E. Herpers, R. Herrmann, V. Hülsewede, W. Kappert, M. Klar, W. Kirmse, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12096.
- [23] R.C. Bingham, P.v.R. Schleyer, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1971**, 18, 83.
- [24] E.M. Engler, P.v.R. Schleyer, *MTP Int. Rev. Sci. Org. Chem., Ser. One* **1973**, 5, 239.
- [25] J.S. Wishnok, *J. Chem. Educ.* **1973**, 50, 780.

- [26] Y.N. Belokon, V.I. Maleyev, S.V. Vitt, M.G. Ryzhov, Y.D. Kondrashov, S.N. Golubev, Y.P. Vauchskii, A.I. Kazika, M.I. Novikova, P.A. Krasutskii, A.G. Yurchenko, I.L. Dubchak, V.E. Shklover, Y.T. Struchkov, V.I. Bakhmutov, V.M. Belikov, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 17.
- [27] B.A. Bunin, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997.
- [28] B.A. Bunin, M.J. Plunkett, J.A. Ellman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 4708.
- [29] S.H. DeWitt, J.S. Kiely, C.J. Stankoviv, M.C. Schroeder, D.M. Reynolds Cody, M.R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 6909.
- [30] L.H. Sternbach, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1.
- [31] M.J. Plunkett, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3306.
- [32] B. Charpentier, J.-M. Bernardon, J. Eustache, C. Millois, B. Martin, S. Michel, B. Shroot, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4993.
- [33] L.J. Gudas, M.B. Sporn, A.B. Roberts, «Cellular Biology and Biochemistry of the Retinoids», Eds.; Raven Press: New York, **1994**, 443.
- [34] B.A. Pawson, C.W. Ehmann, L.M. Itri, M.I. Sherman, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1269.
- [35] A.S. Boyd, *J. Med. Chem.* **1989**, *86*, 568.
- [36] W.K. Hong, L.M. Itri, «Retinoids and Human Cancer. In The Retinoids, Biology, Chemistry and Medicine», Eds.; Raven Press: New York, **1994**, 597.
- [37] D.M. Rudkevich, G. Hilmersson, J.Jr. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12216.
- [38] M. Hasegawa, D. Taniyama, K. Tomioka, *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 10153.
- [39] D.B. Grotjahn, S. Van, D. Combs, D.A. Lev, C. Schneider, M. Rideout, C. Meyer, G. Hernandez, L. Mejorado, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9200.
- [40] P. Foley, R. DiCosimo, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6713.
- [41] R. DiCosimo, S.S. Moore, A.F. Sowinski, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 124.
- [42] T.J. McCarthy, R.G. Nuzzo, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3396.
- [43] R.F. Nuzzo, R.J. McCarthy, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3404.
- [44] I. Omae, *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *32*, 235.
- [45] J. Dehand, M. Pfeffer, *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18*, 327.
- [46] M. Bruce, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73.
- [47] G. W. Parshall, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139.
- [48] E.C. Constable, *Polyhedron.* **1984**, *3*, 1037.
- [49] P.E. Garrou, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 171.
- [50] M. Hackett, G.M. Whitesides, *Organometallics.* **1987**, *6*, 403.

- [51] A.J. Cheney, B.L. Shaw, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1972**, 754.
- [52] R. Mason, M. Textor, N. Al-Salem, B.L. Shaw, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 292.
- [53] A.R.H. Bottomley, C. Crocker, B.L. Shaw, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 617.
- [54] J.J. Karsch, H.-F. Klein, H. Schmidbaur, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 14, 637.
- [55] J.W. Rathke, E.L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3272.
- [56] H. Schmidbaur, G.Z. Blaschke, *Naturforsch. B : Anorg. Chem. Org. Chem.* **1980**, 35, 584.
- [57] R.G. Goodfellow, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 114.
- [58] A. Pidcock, *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1968**, 92.
- [59] J.F. Nixon, A. Pidcock, *A. Annu. Rev. NMR Spectros.* **1969**, 2, 345.
- [60] V.I. Sokolov, T.A. Sorokina, L.L. Troitskaya, L.I. Solovieva, O.A. Reutov, A. Pidcock, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 36, 389.
- [61] V.V. Dunina, O.A. Zalevskaya, I.P. Smolyakova, V.M. Potapov, A. Pidcock, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1985**, 54, 2049.
- [62] C.W. G. Ansell, M.K. Cooper, K.P. Dancey, P.A. Duckworth, K. Henrick, M. McPaertlin, P.A. Tasker, A. Pidcock, *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1985**, 439.
- [63] J.M. Brown, P.A. Chaloner, A. Pidcock, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1877.
- [64] H.P. Abicht, J.T. Spencer, J.G. Verkade, A. Pidcock, *Inorg. Chem.* **1968**, 24, 2132.
- [65] F. Morandini, G. Consiglio, V. Lucchini, A. Pidcock, *Organometallics.* **1985**, 4, 1202.
- [66] S. Al-Jibori, C. Crocker, W.S. McDonald, B.L. Shaw, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1981**, 1572.
- [67] K.W. Chiu, W.-K. Wong, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 451.
- [68] T.B. Harris, J.W. Rathke, E.L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6966.
- [69] M.G. Clerici, B.L. Shaw, B. Weeks, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 516.
- [70] A. Aranyos, D.W. Old, A. Kiyomori, J.P. Wolfe, J.P. Sadighi, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369.
- [71] J. P. Stambuli, S. R. Stauffer, K. H. Shaughnessy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2677.
- [72] M.P. Coles, V.C. Gibson, W. Clegg, MR.J. Elsegood, *Polyhedron* **1998**, 17, 2483.
- [74] U. Burckhardt, D. Drommi, A. Togni, *Inorg. Chim. Acta.* **1999**, 296, 183.
- [75] N. Matsukawa, S. Matsui, M. Mitani, J. Saito, K. Tsuru, N. Kashiwa, T. Fujita, *J. Mol. Cat A. Chem.* **2001**, 169, 99.
- [76] C.A. Goddard, R.H. Holm, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 5389.

- [77] K.M. Sung, R.H. Holm, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1275.
- [78] K.M. Sung, R.H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1931.
- [79] S.B. Lim, R.H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1920.
- [80] S.B. Lim, K.M. Sung, R.H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7410.
- [81] K.M. Sung, R.H. Holm, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4518.
- [82] A.S. Batsanov, K.B. Dillon, V.C. Gibson, J.A.K. Howard, L.J. Sequeira, J.W. Yao, *J. Organometallic. Chem.* **2001**, *631*, 181.
- [83] D.de Groot, B.F.M.de Waal, J.N.H. Reek, A.P.H.J. Schenning, P.C.J. Kamer, E.W. Meijer, P.W.N.M.van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8453.
- [84] A.M. Stolzenberg, Y. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9078.

Chapitre I :
Synthèse de nouveaux
ligands optiquement actifs

CONFIDENTIELLE

INTRODUCTION

Les salen ont été utilisés dans une grande variété de réactions asymétriques. Notre objectif consiste à introduire des substituants adamantyles afin d'améliorer l'énantiosélectivité des catalyseurs. A cet effet, des réactions originales récemment mises en oeuvre au laboratoire seront décrites pour l'obtention de nouveaux ligands salen.

Les bi(oxazolines) sont des ligands asymétriques ayant faits l'objet de plusieurs études. Des travaux réalisés au sein du laboratoire ont montré que des bi(oxazolines) comportant des groupes adamantyles se sont révélés d'excellents ligands pour la catalyse de la réaction de cyclopropanation par rapport aux bi(oxazolines) de la littérature.

Nous avons fait le choix des substituants adamantyles vu leurs aspects volumineux et pseudo-sphériques à fin de nous permettre d'améliorer l'énantiosélectivité des nouveaux catalyseurs.

Partie A : Synthèse des complexes du manganèse et du cobalt

A - I - Synthèse d'aldéhydes salicyliques

Les aldéhydes salicyliques et dérivés forment actuellement une classe de composés organiques largement employée en synthèse organique et en industrie chimique [1-3]. Plusieurs voies de synthèses ont été développées pour leur obtention [4-6].

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à ces aldéhydes salicyliques en introduisant le groupe adamantyle en position *para* du phénol. La position *ortho* est ensuite substituée par différents alkyles tertiaires.

A - I - 1 - Réactions d'alkylation du phénol

La réaction d'alkylation du phénol connue sous le nom de réaction de Friedel et Crafts a été réalisée avec un grand nombre de catalyseurs et une variété d'agents alkylants [7,8]. C'est une réaction de substitution électrophile aromatique (S_EAr) où la position *para* est prédominante vis-à-vis de la position *ortho* dans la mono alkylation (moindre gêne stérique).

CONFIDENTIELLE**A - I - 1 - 1 - Essais préliminaires de l'adamantylation du phénol**

Les diimines salicyliques ou salen dont les complexes de manganèse(III) et de cobalt(II) ont des propriétés très intéressantes pour la catalyse asymétrique notamment ceux de l'époxydation asymétrique et du dédoublement cinétique. Nous avons pensé à préparer de nouveaux catalyseurs analogues aux catalyseurs de Jacobsen en remplaçant les groupes *tert*-butyles par des groupes 1-adamantyles plus volumineux (figure 22).

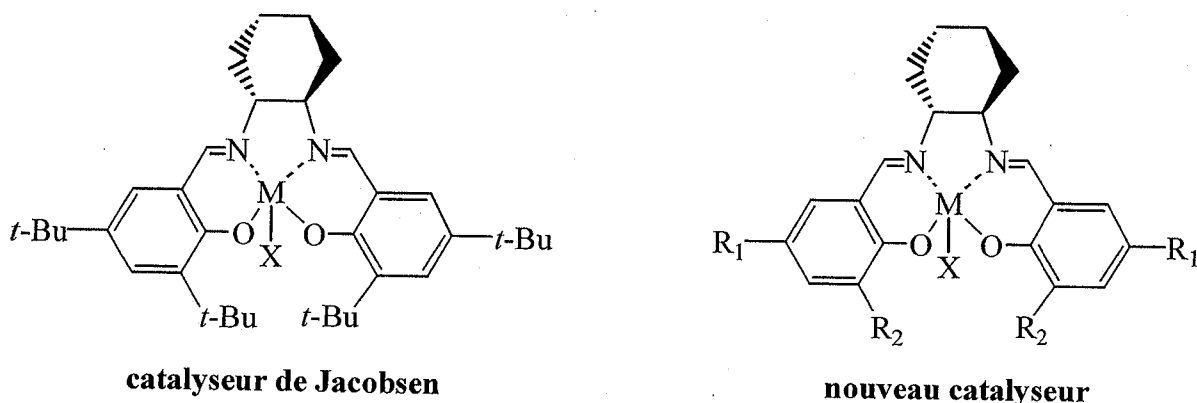


Figure 22 : structure des catalyseurs analogues à ceux de Jacobsen.

Cette idée vient suite à d'autres travaux déjà menés au laboratoire et qui ont révélé des catalyseurs plus énantiosélectifs [9] (figure 23). Ainsi les excès énantiomériques de la cyclopropanation asymétrique du 1,1-diphényléthylène par le diazoacétate d'éthyle catalysée par des bi(oxazolines) complexées au triflate de cuivre(I) ont été de :

- 38 % e.e. pour la bi(oxazoline) ayant des substituants *tert*-butyles,
- 78 % e.e. pour la bi(oxazoline) ayant des substituants 1-adamantyles.

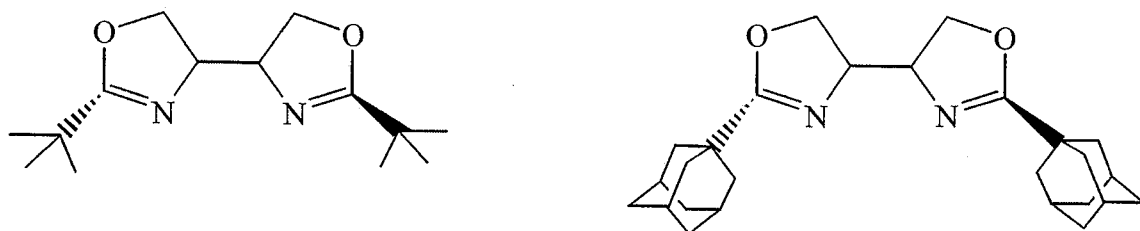


Figure 23 : différentes bi(oxazolines) chirales [9].

Ainsi pour la préparation des nouveaux catalyseurs ayant des substituants adamantyles, nous avons suivi la méthode de Jacobsen en partant du 2-alkylphénol (figure 24).

CONFIDENTIELLE

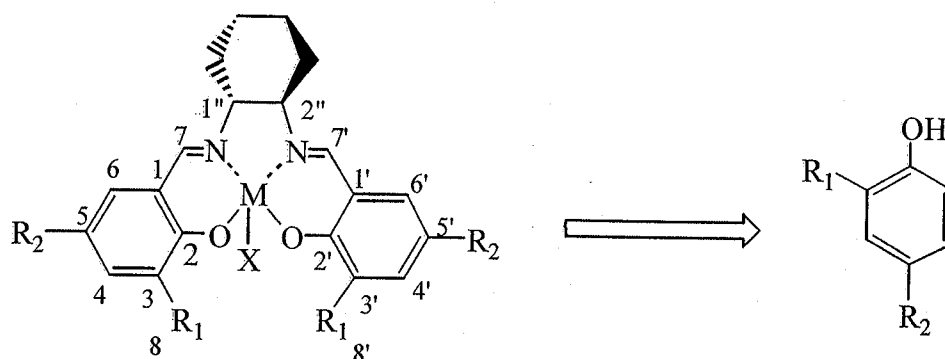


Figure 24 : rétrosynthèse des nouveaux complexes salen.

Le 2,4-di(1-adamantyl)phénol **3** possède des propriétés anti-inflammatoires et a été déjà breveté pour le traitement de diverses maladies telles que la goutte, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, etc. Cependant, il n'est pas commercial et très peu connu. La référence la plus appropriée à son obtention est un brevet du groupe pharmaceutique américain Smithkline Beecham [10]. Dans ce brevet, le phénol **3** est obtenu par une réaction laborieuse de plusieurs jours à reflux de CCl_4 en présence de silice préalablement activée à 500°C sous haut vide pendant un jour, du phénol avec le 1-bromoadamantyle avec un faible rendement ($< 30\%$) (figure 25).

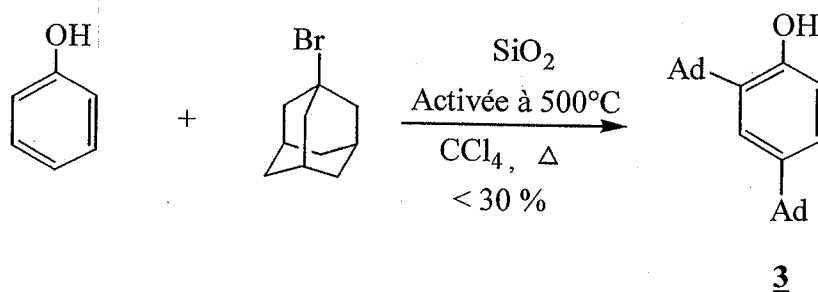


Figure 25 : diadamantylation du phénol selon le groupe Smithkline Beecham [10].

Comme les sels cuivreux sont connus dans la catalyse d'un certain nombre de réactions avec de liaisons «C-C», les premiers travaux menés au laboratoire ont permis de trouver le catalyseur adéquat pour la réaction de diadamantylation. Il s'agit de l'hexafluorophosphate de tétrakis(acétonitrile)cuivre(I) : $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$. Il s'est révélé efficace (70 %) et donne moins d'impuretés que CuI et CuCN (30 %). Par ailleurs, le bromure cuivreux CuBr s'est révélé totalement inefficace ainsi de même pour $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$. Par contre, le triflate cuivreux $\text{CuOTf}\cdot 1/2\text{C}_6\text{H}_6$ s'est révélé destructeur (figure 26).

CONFIDENTIELLE

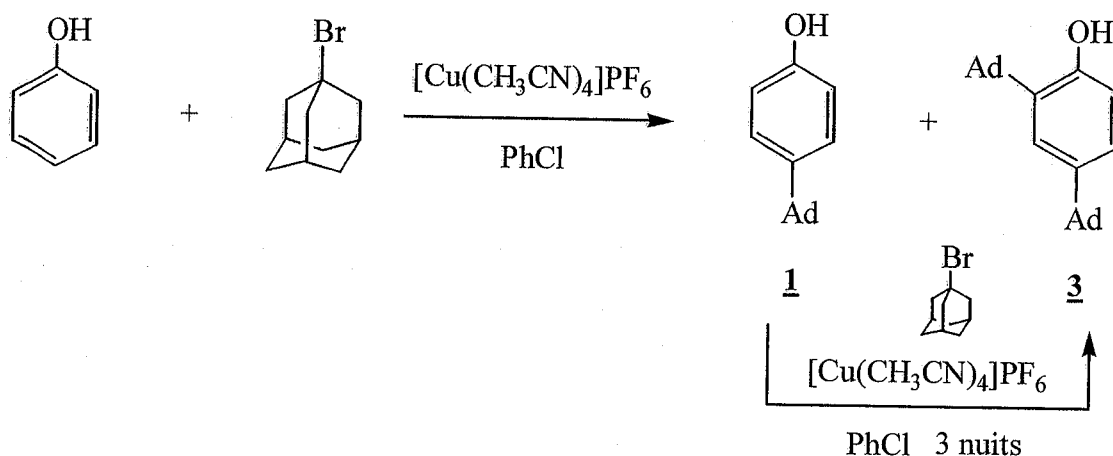


Figure 26 : synthèse du 2,4-di(1-adamanty)phénol.

Nous sommes parvenus avec 2.5 équivalents de 1-bromoadamantane et après remise en réaction de 3 fois de l'intermédiaire **1**, à obtenir le composé **3** avec un rendement de 70 %. Pour cette réaction, une série de solvants a été testée. Il semble que le solvant approprié est le chlorobenzène. Dans l'*o*-dichlorobenzène, nous avons observé la formation d'impureté en plus de la difficulté pour son élimination (point d'ébullition élevé).

Discussion

En partant des ces essais préliminaires, nous nous sommes alors proposés d'abord l'obtention du *para*-adamantyphénol **1** comme molécule de départ, puis d'introduire des alkyles en position *ortho* afin d'arriver à une excellente énantiosélectivité.

A - I - 1 - 2 - Synthèses du 4-(1-adamanty)phénol

En 1962, Reinhardt avait remarqué que l'action du 1-bromoadamantane sur le phénol à chaud, a permis la synthèse du 4-(1-adamanty)phénol **1** [11] (figure 27).

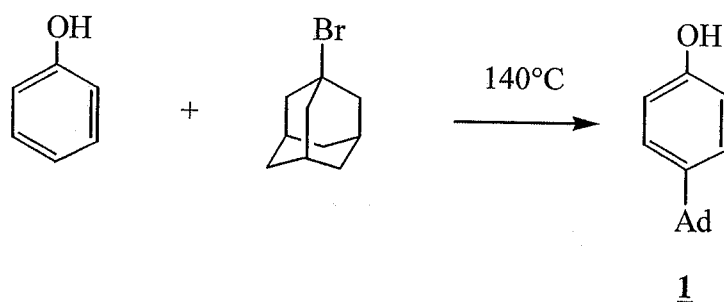


Figure 27 : *para*-adamantylation selon Reinhardt [11].

Plus tard, un grand nombre de chercheurs ont repris cette réaction d'alkylation avec différents halogénures d'adamantane. Ainsi avec le 1-bromoadamantane seul le *para*-

(adamantyl)phénol **1** a été obtenu, tandis qu'avec le 1-chloroadamantane un mélange de produits *ortho* et de *para* (1-adamantyl)phénol est récupéré [12-17] (figure 28).

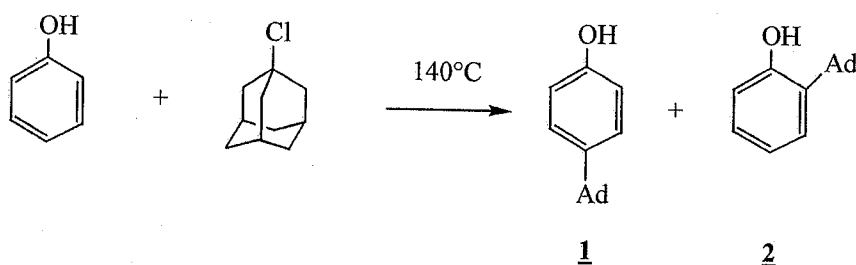


Figure 28 : synthèse de l'*ortho* et du *para* (1-adamantyl)phénol [16].

Par ailleurs, le reflux de l'isomère *ortho* avec un excès du phénol en présence du chlorure d'hydrogène gazeux permet sa conversion totale en 4-(1-adamantyl)phénol **1** [15] (figure 29).

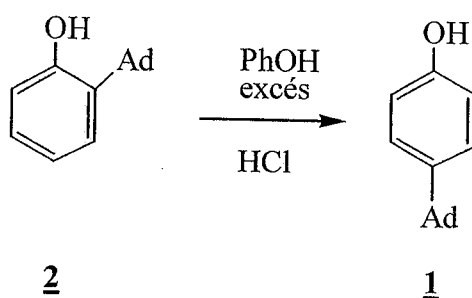


Figure 29 : isomérisation du (1-adamantyl)phénol [15].

Suite à la migration intramoléculaire du groupe adamantyle de la position *ortho* vers la position *para*, le réarrangement interne de la molécule de départ n'a donné que l'isomère stable thermodynamiquement : le 4-(1-adamantyl)phénol **1**. Cette réaction d'isomérisation a entraîné la substitution *ipso* suivie de la S_EAr *para*.

Ainsi donc, pour les réactions d'alkylation du phénol en position *ortho*, le produit de départ est le 4-(1-adamantyl)phénol **1**. La réaction la plus importante pour sa synthèse est celle réalisée par Pleixats en 1996. Cet auteur a refluxé -pendant 24 heures- un mélange de 1-bromoadamantane en présence d'un excès de phénol à 120°C. Ce dernier a été éliminé par entraînement à la vapeur [18].

Nous avons remarqué que dans la majorité des cas, se sont des réactions qui ont été réalisées sans solvants, à des températures élevées (110-120°C), et pendant une durée de 24 heures.

Pour notre part, nous avons repris ces résultats de la littérature et nous avons apporté quelques modifications. Notre premier essai était l'alkylation du phénol par le 1-bromoadamantane en utilisant le chlorobenzène comme solvant, près de sa température de reflux (110-120)°C. Le phénol réagit aisément et on obtient le produit phénolique alkylé en position *para* avec un excellent rendement. Nous proposons ci-joint le mécanisme de cette réaction (figure 30).

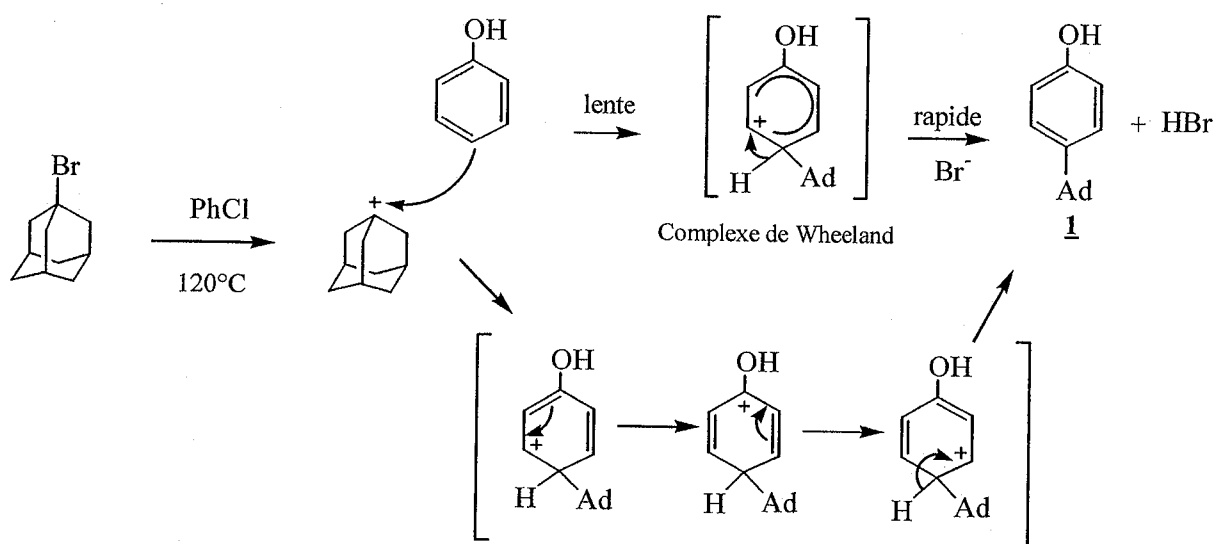


Figure 30 : mécanisme de la *para* adamantylation.

Par ailleurs, l'action du 1-bromoadmantane sur l'*o-tert*-butylphénol donne uniquement du 4-(1-adamantyle)phénol **1**. La perte du groupement *tert*-butyle résulte de la formation de HBr gazeux au cours de la réaction d'alkylation. Nous pensons que dans ce cas là, il y a deux substitutions électrophiles aromatiques successives. La première S_{EAr} favorise l'introduction du groupe adamantyle en position *para*. La deuxième S_{EAr} est une substitution *ipso*. Elle est particulièrement favorisée par la présence du groupe *t*-butyle sur le noyau phénol et la production de l'acide HBr dans le milieu réactionnel. Nous proposons le mécanisme suivant pour cette réaction (figure 31).

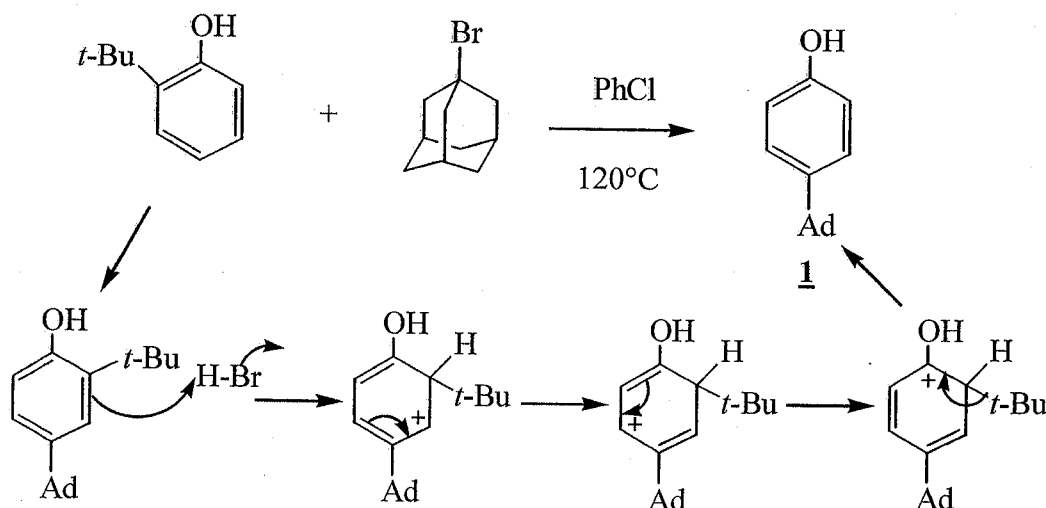


Figure 31 : mécanisme de la substitution *ipso*.

Discussion

A la lumière de tous ces résultats, nous avons donc repris la première synthèse à savoir l'action du 1-bromoadamantane sur le phénol dans le chlorobenzène. Le mélange réactionnel cette fois-ci, subira une série de purification.

Nous avons donc procédé d'abord à la recristallisation du 4-(1-adamantyl)phénol **1**. Les résultats de la première et deuxième recristallisation donnent un rendement de 73 %.

Comme le chlorobenzène dissout très vite le produit, nous avons donc procédé à sa substitution par le toluène pour la deuxième recristallisation. Après condensation, les filtrats sont chromatographiés sur gel de silice augmentant ainsi le rendement global de purification (95 %).

CONFIDENTIELLE

A - I - 1 - 3 - Synthèse du 4-(1-adamantyl)-2-(*tert*-butyl)phénol

Plusieurs tentatives ont été réalisées pour aboutir à cette molécule. Dans un premier temps, nous avons fait réagir l'*o-tert*-butylphénol avec le 1-bromoadamantane.

Cependant, nous ne récupérons que le *p*-adamantylphénol **1**. La perte du groupement *tert*-butyle est due à la formation du bromure d'hydrogène gazeux au cours de la réaction (figure 31).

Devant ces conditions réactionnelles, nous avons pensé à utiliser les di-*tert*-butylphénols (isomères 2,4 et 2,6). Cependant, il fallait trouver le catalyseur adéquat. Nous avons tenté une série de catalyseurs tels que : LiBr, VO(acac)₂, Ni(acac)₂, H₃BO₃, mais aucun d'eux n'a donné le produit attendu.

Seule l'action de silice non activée, et de la montmorillonite (KSF) [23] active se sont révélées positives. Le produit **5** obtenu est celui de l'*ortho*-adamantylation (figure 34).

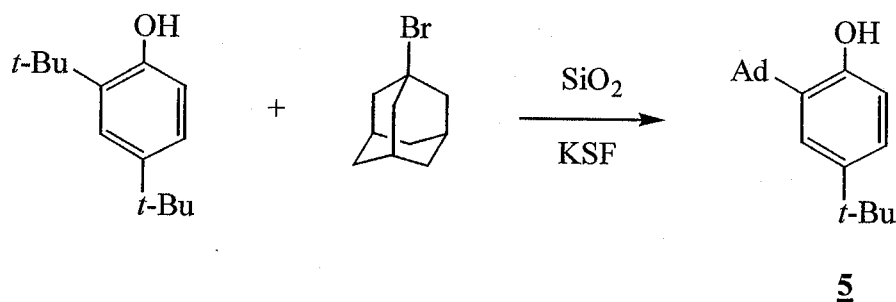


Figure 34 : synthèse du 2-(1-adamantyl)-4-*tert*-butylphénol.

A partir de ces résultats, nous avons pensé à faire réagir le 2,6-di(*tert*-butyl)phénol avec le 1-bromoadamantane. Cette idée vient du fait que cet isomère est symétrique, la position para est libre, ainsi donc l'adamantylation semble facile à réaliser avec perte d'un groupe *tert*-butyle pour donner le composé **6**. Nous avons remarqué que sans catalyseur aucune réaction ne s'est produite.

CONFIDENTIELLE

L'addition de gel de silice activé au milieu réactionnel montre qu'il a eu réaction (apparition de deux tâches plus polaires que le 1-bromoadamantane sur plaque CCM).

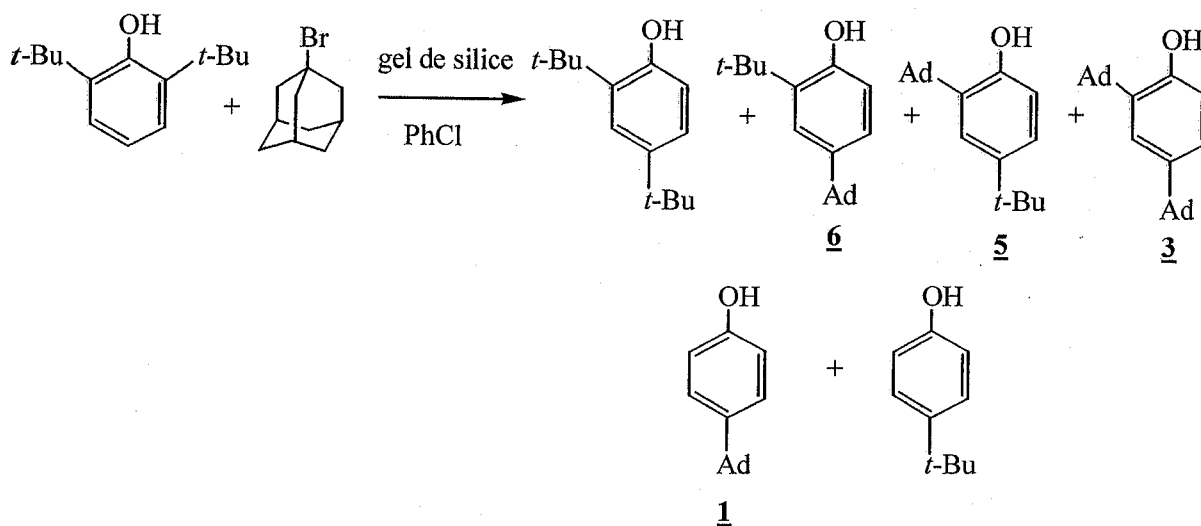


Figure 35 : obtention d'un mélange de phénols issus des réactions d'adamantylation et de *tert*-butylation.

Après séparation par chromatographie sur gel de silice et analyses RMN ^1H de la fraction la moins polaire, nous obtenons un mélange de 4 phénols : le 2,4-di(*tert*-butyl)phénol (13 mol %), **6** (32 mol %), **5** (34 mol %) et **3** (20 mol %) (figure 35).

Quant à la fraction la plus polaire, les résultats de l'RMN ont révélé que c'est un mélange du composé **1** et du 4-*tert*-butylphénol dans un rapport 55 : 45. Ces résultats sont dus probablement aux réactions compétitives d'adamantylation et de *tert*-butylation.

Les phénols 2,4-di(*tert*-butyl)phénol, **6**, **5**, et **3** donnent des doublets bien séparés avec des couplages *mé*ta de 2.4 Hz pour le proton en position 3 (situé entre les deux alkyles) respectivement à 7.27, 7.24, 7.30 et 7.22 ppm (figure 36).

CONFIDENTIELLE

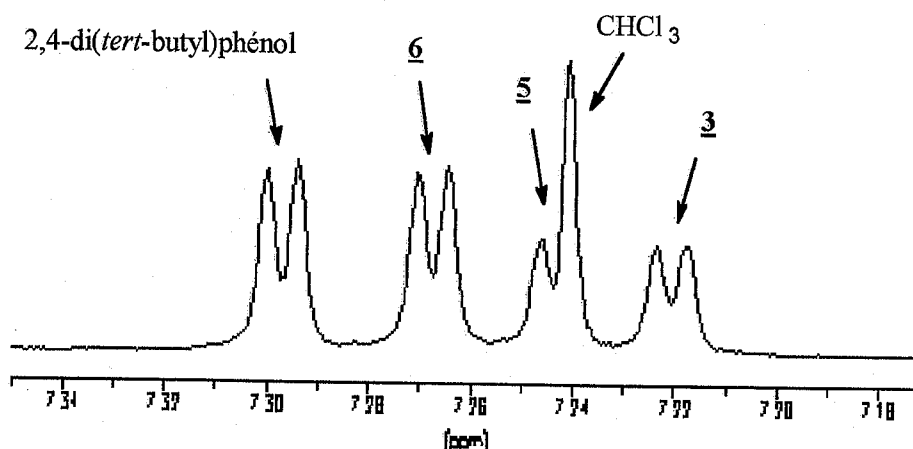


Figure 36 : partie du spectre RMN ^1H du mélange des phénols issus des réactions d'adamantylation et de *tert*-butylation.

Suite à ces résultats, nous avons repris la réaction en employant le tamis moléculaire activé (3 Å) et la montmorillonite comme catalyseurs. Malheureusement, nous n'avons pu obtenir qu'un mélange des 4 phénols 2,4-di(*tert*-butyl)phénol, **6**, **5**, et **3**.

Par ailleurs, l'action de l'acide borique pulvérisé (H_3BO_3) a permis d'aboutir au composé **6** sans l'apparition de son régioisomère **5**. Seulement, cette réaction n'a pas été reproductible vu la formation du 2,4-di(*tert*-butyl)phénol (13 mol %) et du composé **3** (tableau 1).

Catalyseurs	Conditions	Proportions (mole %)			
		6	5	2,4-di <i>tert</i> -butylphénol	3
Gel de silice activé (4 équiv.)	100-105°C, 14 h	32	13	34	20
Tamis moléculaire activé (3Å)	100-105°C, 20 h	63	9	13	15
Montmorillonite KSF	≈ 110°C, 4 h *	20	15	37	17
Acide borique finement pulvérisé	110-115°C, 16 h	96	n.d.	3	1
Acide borique finement pulvérisé	110°C, 19.5 h	64	n.d.	25	11

*11 mole % d'un composé non identifié donnant un doublet à 7.19 ppm.

n.d. : non détectée

Tableau 1 : résultats de l'adamantylation du 2,6-di(*tert*-butyl)phénol.

CONFIDENTIELLE

Finalement, l'anhydride borique (B_2O_3) a été également employé comme catalyseur; mais aucune réaction n'a eu lieu.

Remarque

Nous avons remarqué que l'action du 1-bromoadamantane sur les phénols (ayant le groupe *t*-butyle) est accompagnée de l'élimination de groupes *tert*-butyles suite à la formation de HBr gazeux au cours de la réaction d'adamantylation ainsi que l'apparition des sous-produits en fin de la réaction.

Pour surmonter cette grande difficulté, nous avons alors envisagé l'alkylation des phénols sans catalyseur (notamment celle du *p*-crésol à 190°C).

CONFIDENTIELLE



ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE RENNES

UMR CNRS 6052

Synthèses et Activations de Biomolécules

Dr Paul Mosset
Chargé de Recherche CNRS
Tél (33) (0)2 23 23 80 67
Fax (33) (0)2 23 23 81 08
E-mail: mosset@ensc-rennes.fr

ATTESTATION DE CONFIDENTIALITE

Je soussigné Paul Mosset, Chargé de Recherche CNRS à l'UMR 6052, certifie que Madame Radia MAHBOUB a préparé des nouveaux catalyseurs asymétriques qui ont montré un avantage par rapport à d'excellents catalyseurs de la littérature qui sont eux-mêmes exploités à l'échelle industrielle entre autre pour la production de médicaments importants (Carfomakalim, indinavir, ...). L'avantage en question n'est certes pas considérable mais le travail de Madame Mahboub ouvre la voie à des catalyseurs qu'on a coutume d'appeler de seconde génération c'est-à-dire encore plus performants. Son travail est donc clairement innovateur et peut conduire à ce qu'on appelle, la valorisation. Dans ce contexte, j'avais auparavant établi un partenariat avec la société industrielle PPG-Sipsy avec laquelle j'avais signé un accord de confidentialité en novembre 2003 qui comme tout accord de ce type a une durée de validité de cinq ans. L'importance des résultats déjà obtenus par Madame Mahboub rend obligatoire une confidentialité absolue sur les trois passages de sa thèse mentionnant les structures et les méthodes de préparation de ces catalyseurs. Ceux-ci doivent être retirés de la version de la thèse en diffusion libre pour être remplacés par cette attestation. Ces trois portions de la thèse sont toutes dans le chapitre I et sont les suivantes:

- A-I-1-3 à A-I-1-7 (synthèse des précurseurs phénoliques),
- A-I-2-2 et toute la partie A-II (conversion des précurseurs phénoliques en complexes métalliques de salen),
- dans la partie expérimentale: description des composés correspondants 4 à 34.

CNRS UMR 6052
Synthèses et Activations de Biomolécules
ENSCR
Avenue du Général Léclerc
35700 RENNES - France

Fait à Rennes, le 11 mars 2005

Mosset

Discussions

A partir de cette étude, nous sommes parvenus à tirer les conclusions suivantes.

- L'action du 1-bromoadamantane sur les différents phénols est accompagnée de l'élimination de groupes *tert*-butyles suite à la formation de HBr au cours de la réaction d'adamantylation ainsi que l'apparition des sous-produits en fin de la réaction.
- En comparant les deux substrats étudiés, nous avons remarqué que l'équilibre est rapidement atteint avec un rendement moyen de réaction. Ceci est dû probablement à la taille du groupe alkyle sur le phénol qui peut engendrer un encombrement stérique et diminuer donc le rendement.
- Par ailleurs, nous avons remarqué que l'élévation de la température permet d'atteindre l'équilibre plus facilement, ainsi le rendement de la réaction est augmenté. De plus, nous avons observé qu'en augmentant les quantités des deux réactifs de départ, le rendement est également amélioré.
- L'*ortho*-alkylation du phénol ne s'est pas révélée plus avantageuse que les deux précédentes.
- Dans la deuxième substitution électrophile aromatique, nous avons noté que les règles d'Holleman ont été bien respectées. Ainsi, nous n'avons obtenu dans aucun cas de produit relatif à la *méta* alkylation.

Suite à ces observations, nous sommes proposés de réaliser l'adamantylation sur le noyau naphthol et sur le bis-1,1'-naphthol-2.

CONFIDENTIELLE

A - I - 1 - 8 - Alkylation des naphthols

Par analogie avec les phénols, nous avons alors pensé à introduire un groupement alkyle sur le noyau naphtol. Notre recherche bibliographique approfondie nous a révélé qu'aucune étude n'a encore été réalisée sur le 1-naphtol. Par ailleurs, une équipe russe a introduit le groupe adamantyle sur la position 4 du 2-naphtol [28] (figure 52).

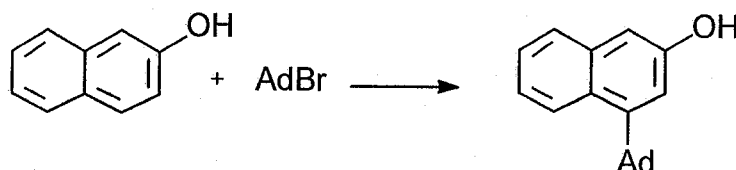


Figure 52 : synthèse de 4-(adamantyl)-2-naphthol [28].

En 2003, Peñeñory et Argüello ont abouti un mélange complexe de dérivés adamantyl-2-naphthols différemment substitués. Les auteurs ont utilisé la réaction de photo-induction de l'anion du 2-naphtol sur le 1-iodoadamantane [29] (figure 53). La séparation des différents composés s'est avérée difficile et a été réalisée par une chromatographie radiale.

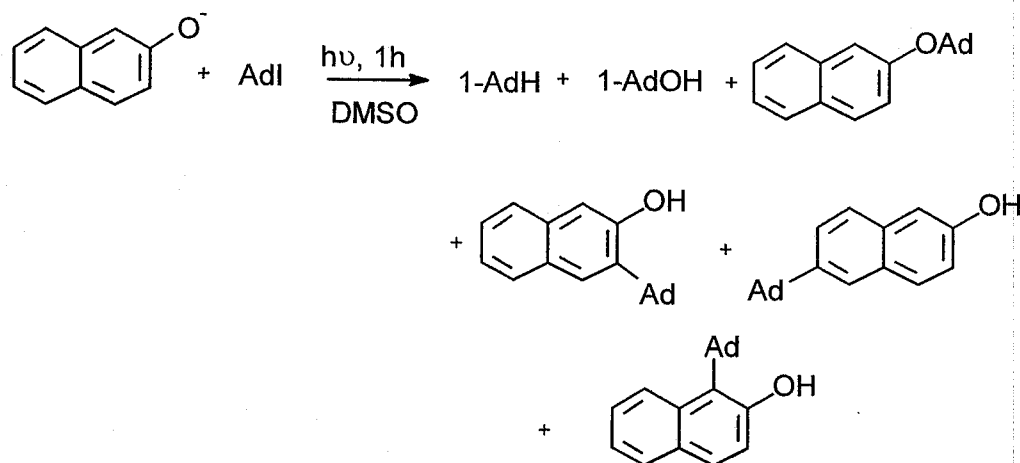
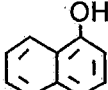

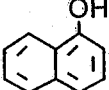
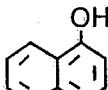

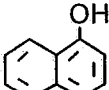
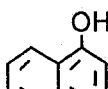

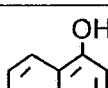

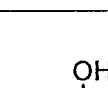

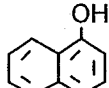
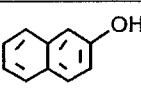

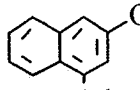
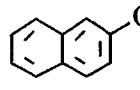
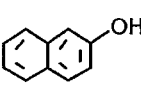

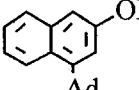
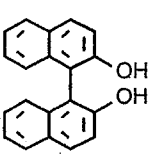
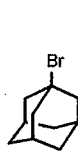
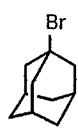
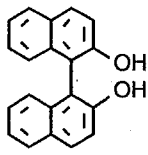
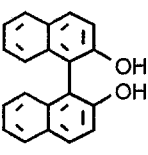
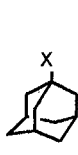


Figure 53 : synthèse de dérivés adamantyl-2-naphthols [29].

Nous avons donc réalisé une série de réaction d'adamantylation sur les deux régioisomères du naphtol. L'action du 1-bromoadamantane sur le 1-naphtol, nous a permis de récupérer nos produits de départ (sans aucune réaction) ou d'obtenir une dégradation totale des réactifs (tableau 8).

Naphtol	AdX(Y)	Catalyseur	T(°C)	tps(h)	Produits résultants
		-	120	20	
		-	110	20	
		H ₃ BO ₃	110	20	dégradation
		ZnBr ₂	110	20	dégradation
		-	54	20	 + mélange a) Ad <u>17</u> b)
		-	110	20	 +  <u>18</u> Ad
		-	54	20	 + mélange a) <u>18</u> b)
		-	95	48	 +  a) b)
		-	54	16	dégradation

X = Br,

Tableau 8 : résultats de l'adamantylation sur le noyau naphtol.

CONFIDENTIELLE

Dans le cas du 2-naphtol, la situation est différente. Nous notons la formation du 4-adamantyl-2-naphtol **18** en plus du produit de départ. Ainsi pour le 1-naphtol, nous obtenons le 4-adamantyl-1-naphtol **17**, suivi d'un mélange complexe. Pour le régioisomère 2-naphtol, nous récupérons le composé **18** sous forme d'un mélange complexe.

Par ailleurs, comme notre recherche bibliographique nous n'a révélé aucune réaction d'adamantylation sur le bis-1,1'-naphtol-2, nous avons suivi le même protocole que précédemment. L'action du 1-bromoadamantane sur le bis-1,1'-naphtol-2 dans le chlorobenzène à 95°C pendant deux jours nous a conduit aux deux produits de départ. Nous donnons l'ensemble de ces résultats au tableau **8**.

Discussion

L'introduction du groupe adamantyle sur le noyau naphtol s'est avérée difficile et souvent nous obtenons des mélanges complexes même après séparation par chromatographie.

Par ailleurs, nous avons effectué un essai de formylation sur le 1-naphtol. Le résultat était une dégradation totale des réactifs de départ.

A - I - 1 - 9 - Conclusion

Nous avons vu que l'introduction du groupe adamantyle en position *ortho* du phénol était possible mais difficilement réalisable (conditions plus rigoureuses dans le cas du 2,4-di(adamantyl)phénol), tandis que cette adamantylation en *para* est favorisée (moindre gêne stérique). Les résultats de l'*ortho*-alkylation du 4-(1-adamantyl)phénol **1** montrent que cette deuxième réaction de substitution électrophile sur le noyau phénolique atteint un équilibre cinétique pour lequel le réactif de départ (composé **1**) est récupéré en fin de réaction avec le composé de la substitution.

Finalement, le succès de cette nouvelle substitution électrophile a été réalisé grâce à l'emploi du catalyseur dans le chlorobenzène. Ceci, nous a permis d'obtenir de nouveaux dérivés phénoliques avec de bons rendements. Par ailleurs, nous avons pu mettre en oeuvre une nouvelle technique de substitution du phénol en position *ortho* avec la présence du groupe l'adamantyle en position *para*.

CONFIDENTIELLE

A - I - 2 - Réaction de formylation**A - I - 2 - 1 - Généralités et mécanisme de la réaction de formylation**

Plusieurs approches de la littérature ont été réalisées pour la synthèse des aldéhydes salicyliques. La première réaction de formylation a été réalisée par Casnati. Ces derniers avaient employé le bromophénolate de magnésium et l'orthoformiate d'éthyle comme agent de formylation [4].

Plus tard, ces mêmes auteurs avaient développé une nouvelle stratégie basée sur une synthèse orthospécifique [30]. Il s'agit de la condensation du phénol avec le paraformaldéhyde catalysée par le tétrachlorure stannique(IV), en présence de la tri-n-octylamine (piège d'HCl). Le rendement le plus élevé a été obtenu en utilisant 4 équivalents de l'amine. Des résultats similaires ont été obtenus avec les sels stannique(II) et de fer(III) en dépit de sels de cuivre(II) et d'aluminium(III) qui se sont révélés moins efficaces.

Il a été montré que l'effet stérique des bases encombrées, telles que la pyridine et la 2,6-lutidine, permet d'augmenter la proportion de l'aldéhyde salicylique. En parallèle, différents solvants ont été testés. Il semble que les milieux aromatiques ou hydrocarbures aliphatiques aprotiques facilitent la fixation du groupe formyle en *ortho* du phénolate stannique en favorisant la formation d'une espèce intermédiaire stable **E**.

Les auteurs ont proposé un mécanisme général (figure 54).

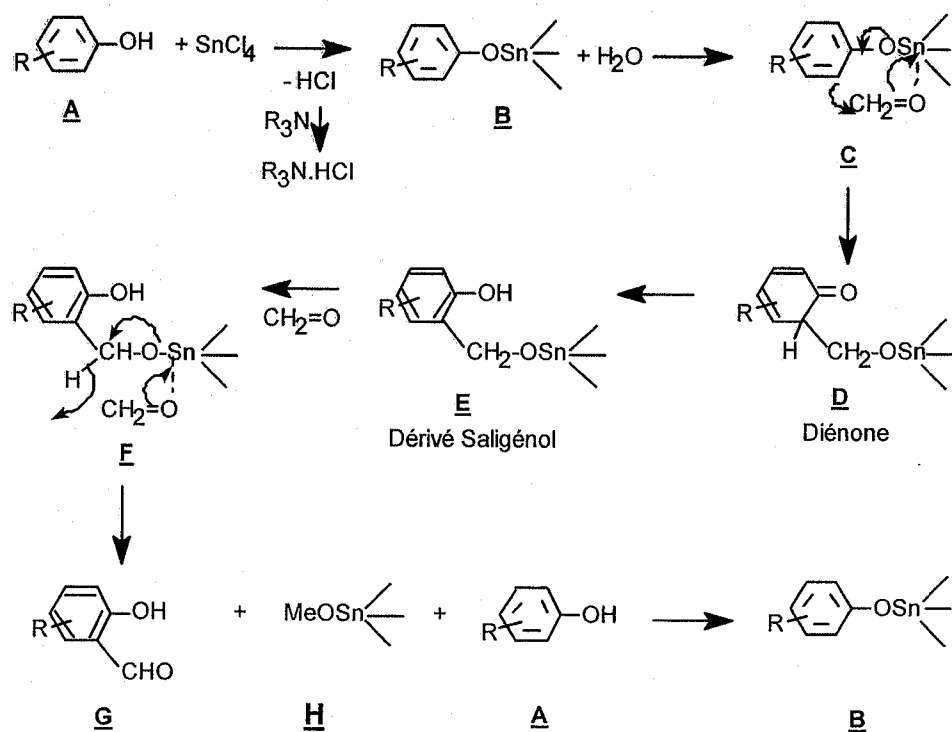


Figure 54 : mécanisme de la réaction de formylation [30].

Initialement, le phénol **A** réagit avec le chlorure stannique pour donner le phénolate **B** comme intermédiaire. Le chlorure d'hydrogène libéré est piégé par l'amine IIIaire. L'interaction de cet intermédiaire **B** avec le formaldéhyde donne un complexe très réactif : **C**. Ce dernier se réarrange et donne le dérivé Saligénol **E** qui passe probablement par la diénone **D**. Le phénol **E** est condensé sur le formaldéhyde pour donner l'espèce **F** [31] où un transfert d'hydrure se fait à partir du groupe alcoolate du phénol vers le carbonyle coordonné à **F** pour donner l'aldéhyde **G** et le méthoxyétain **H**. La dernière étape de ce mécanisme est la réaction d'hydrolyse de **H** avec le phénol **A** pour donner le méthanol et l'espèce active **B**.

A - I - 2 - 2 - Synthèses des 3, 5-(dialkyl)-2-hydroxybenzaldéhyde

La réaction de formylation des différents phénols a été effectuée par le paraformaldéhyde en excès en présence de chlorure stannique (SnCl_4) comme catalyseur, et de 2,6-lutidine en tant que base, dans le toluène à chaud [30] (figure 55).

A - II - 5 - Conclusion

Notre stratégie de synthèse repose sur des réactions classiques de la chimie organique : alkylation du phénol, formylation, préparation de salen et complexation par des métaux de transition. Comme la substitution du phénol en position *para* est facilement accessible, nous avons mis au point une nouvelle méthode permettant d'introduire des groupes alkyles volumineux. Cette technique originale, nous a permis d'aboutir à de nouveaux dérivés phénoliques comportant les substituant adamantyles. A partir de ces derniers, nous avons obtenu une gamme de nouveaux synthons chiraux précurseurs de complexes salen de manganèse(III) et de cobalt(II).

CONFIDENTIELLE

Partie B : Synthèse d'une bi(oxazoline) chirale

Au cours de la dernière décennie, les complexes métalliques d'oxazolines et plus particulièrement de bis(oxazolines) à symétrie C_2 se sont montrés être des catalyseurs hautement énantiosélectifs pour quantité de réactions dans le domaine de la catalyse asymétrique (figure 63).

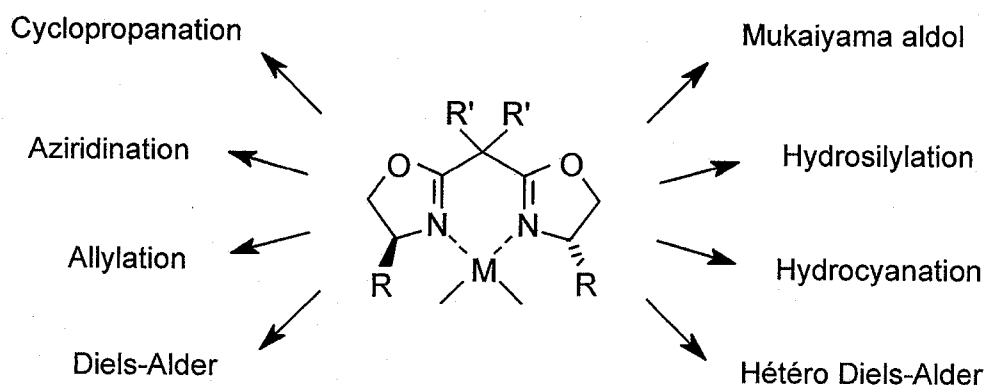


Figure 63 : applications des bis(oxazolines) en catalyse asymétrique.

Les ligands les plus fréquemment utilisés sont des composés où les deux unités oxazolines sont séparées par un méthylène disubstitué ou par un noyau pyridine (pybox). Ils sont typiquement obtenus par condensation des acides diméthylmalonique et 2,6-pyridinedicarboxylique avec un α -amino alcool optiquement actif issu de la réduction de l' α -amino acide correspondant (figure 64).

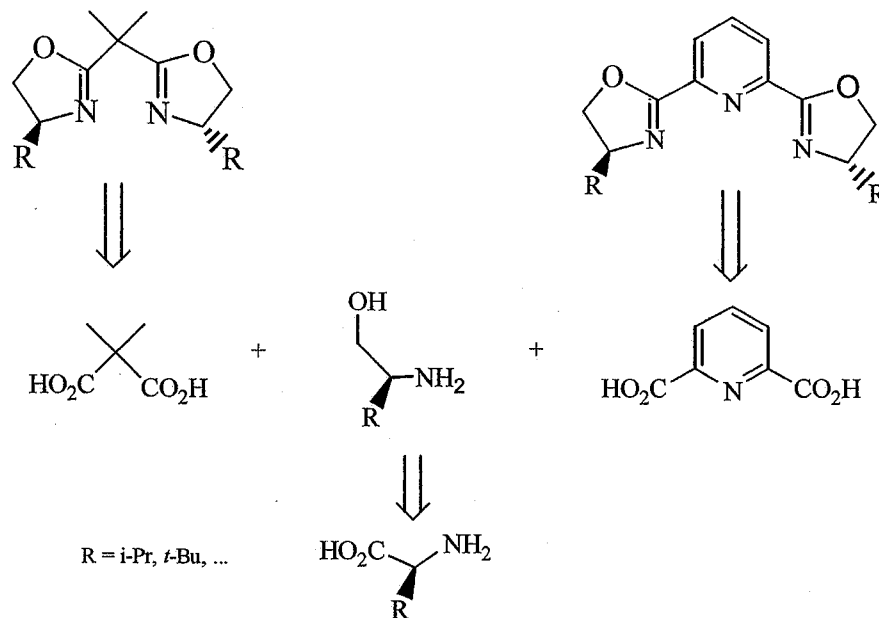


Figure 64 : synthèse des bis(oxazolines).

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à des ligands à symétrie C_2 d'un nouveau type tel que la bi(oxazoline) **48** accessible à partir de l'acide tartrique *via* une diamine vicinale **42** (figure 65). L'avantage essentiel de ce ligand est que sa structure est beaucoup plus facilement modulable puisque le groupe R est simplement introduit par un acide carboxylique RCO_2H ou son chlorure correspondant $RCOCl$. La bi(oxazoline) **48** sera obtenue en 3 étapes seulement (amidation, débenzylation et cyclisation) [9].

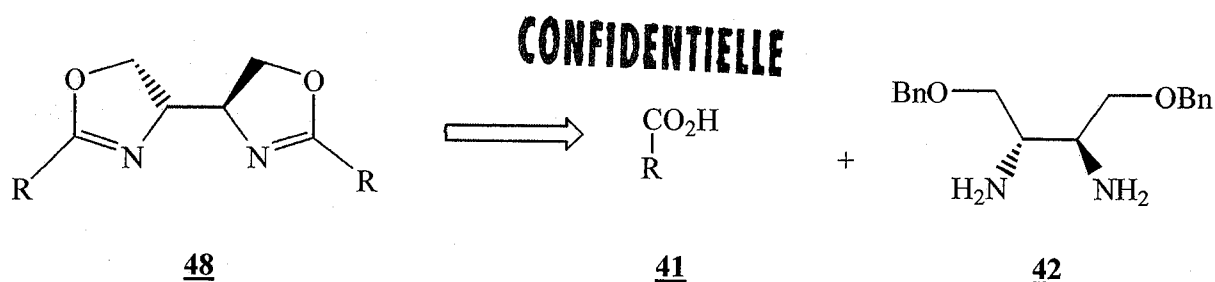


Figure 65 : rétrosynthèse de la nouvelle bi(oxazoline).

Ce ligand présente deux stéréocentres sur la chaîne latérale offrant ainsi la possibilité de jouer sur les effets électroniques et stériques en changeant la nature du substituant R. A cet effet, nous avons choisis un groupe plus volumineux comme l'adamantyle.

Nous présentons tout d'abord quelques méthodes de synthèses pour l'obtention de l'acide 2-(1-adamantyl)isobutyrique **36**. Comme les résultats n'étaient pas satisfaisants, nous sommes intéressés à la préparation de l'acide 3-(1-adamantyl)isobutyrique **41** précurseur de la synthèse de la bi(oxazoline) **48**.

B - I - 1 - Synthèse de l'acide 2-(1-adamantyl)isobutyrique

Nous avons choisi l'acide 2-(1-adamantyl)isobutyrique **36** comme produit de départ pour la synthèse du ligand **43**. La littérature révèle plusieurs méthodes pour l'obtention de cet acide. Dans un premier temps, nous avons pensé à réaliser cette synthèse en employant les techniques d'obtention des acétals cétènes bis(trialkylsilylés). Pour cela, nous étions amenés à reprendre la synthèse de l'acétal **35** de la littérature [38].

Cette méthode consiste à faire réagir le dianion de l'acide carboxylique en question (préparé au préalable par action de 2 équivalents de LDA sur l'acide carboxylique, le plus souvent à $0^{\circ}C$) sur le triméthylchlorosilane à $-5^{\circ}C$ [39] (figure 66).

CONFIDENTIELLE

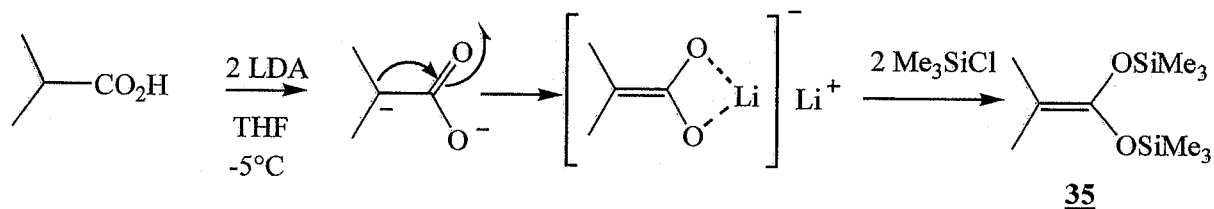


Figure 66: mécanisme de la *O*-silylation de l'acide isopropanoïque.

L'acétal *O*-silylé **35** est condensé sur le 1-bromoadamantane dans une fine suspension de ZnCl_2 dans du dichlorométhane distillé (figure 67). Cependant, comme le chlorure de zinc est difficilement pulvérisable, nous étions forcés d'ajouter du bromure d'indium. Le produit brut distillé au Kùlgelrohr, ne donne que le 1-bromoadamantane (cristaux blancs).

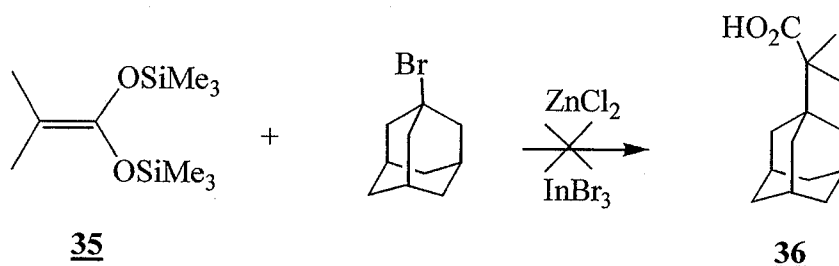


Figure 67 : essai de synthèse de l'acide 2-(1-adamantyl)isobutyrique.

Comme autre alternative, nous avons retrouvé dans la littérature plusieurs références décrivant la synthèse de l'acétal monosilylé **37** [40-46]. L'avantage de cette stratégie est qu'elle emploie seulement deux équivalents de TMCS et un équivalent de LDA [33] pour obtenir l'acétal **37** (figure 68). Ce dernier a été mis à réagir avec le 1-bromoadamantane en présence de bromure d'indium. Un contrôle CCM ne révèle aucune réaction.

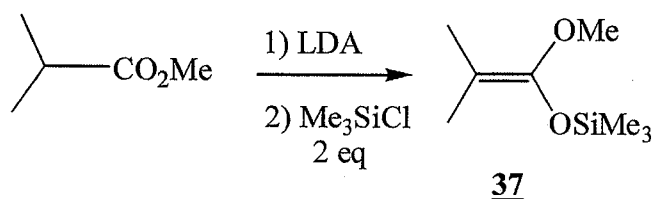


Figure 68 : synthèse de l'acétal cétène méthyltriméthylsilyl.

A la suite de ces observations, il était impérativement pour nous de changer les réactifs de départ. A cet effet, nous avons concentré nos efforts vers des organométalliques qui devront par la suite être condensé avec le 1-bromoadamantane. Pour ce faire, nous avons

pensé dans un premier temps à préparer l'organomagnésien dérivant du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Comme cette réaction donne souvent des produits de la condensation (80 %) sur l'ester bromé, il nous a semblé plus convenable d'utiliser l'indium pour préparer l'organométallique.

L'action de l'ester bromé sur l'indium dans le THF distillé, près de sa température de reflux (62°C, pendant 20 minutes) a permis d'obtenir l'organométallique de l'indium qui sera condensé sur le 1-bromoadamantane. Le mélange réactionnel obtenu est distillé au Kügelrohr. On récupère une huile visqueuse (dégradation du produit) (figure 69).

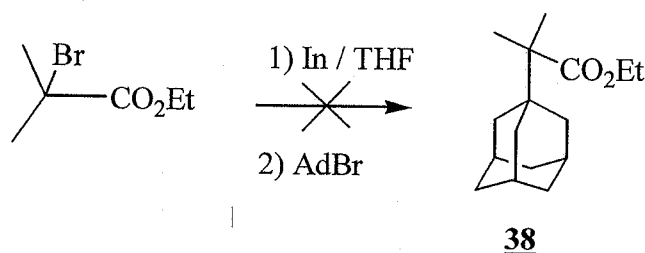


Figure 69 : essai de synthèse 2-(1-adamantyl)isobutyrate d'éthyle.

Le mono acétal cétène éthylique **39** a été déjà décrit dans la littérature comme un réactif très employé dans les réactions de condensation, notamment obtenu par la méthode de Inaba et Ojima [47]. A cet effet, nous avons essayé de reproduire cette synthèse. L'acétal cétène **39** a été utilisé à l'état brut à cause de sa grande volatilité (65°C/ 22 mm Hg). Nous ne retrouvons que le produit de départ (figure 70).

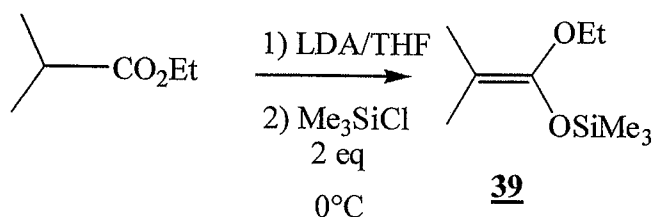


Figure 70 : synthèse de l'acétal cétène éthyltriméthylsilyl.

Pour surmonter cette difficulté, nous avons pensé à encombrer le groupe silyle de l'acétal en substituant un méthyle par le groupe *tert*-butyle, ainsi donc de remplacer le TMCS par le *tert*-butyldiméthylchlorosilyle (figure 71).

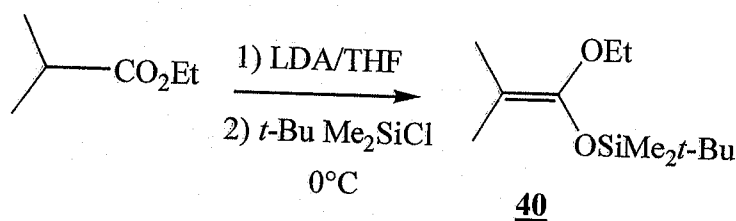


Figure 71 : synthèse de l'acétal cétène éthyldiméthyl-*tert*-butylsilyl.

L'acétal **40** ainsi obtenu n'a pas été caractérisé dans la littérature, mais utilisé tel [48], et peut être manipuler sans risque de volatilité. Ainsi, nous l'avons distillé sous pression réduite ($t_{\text{eb}} = 62^\circ\text{C}/4 \text{ mm Hg}$), puis condensé sur le 1-bromoadamantane en présence de bromure d'indium. Cependant, l'ester **38** se décompose sur gel de silice.

Devant toutes ces difficultés, nous avons alors repris la synthèse de l'acide **36** telle décrite dans la littérature. Cet acide a été obtenu dans les conditions de la réaction de carboxylation de Koch-Haaf [49]. Cependant, l'acide 3-isopropyl-1-adamantanecarboxylique **41** est également obtenu (figure 72).

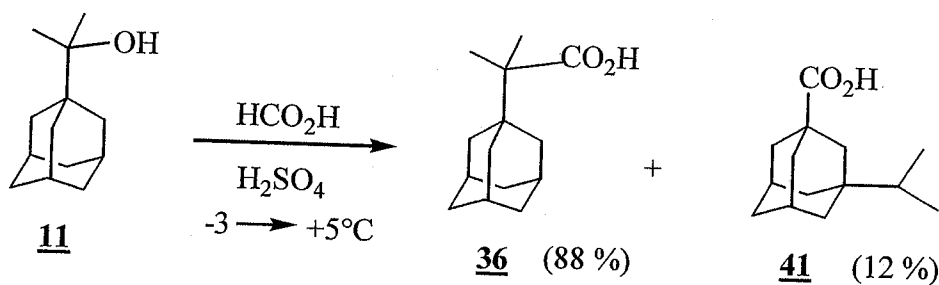


Figure 72 : synthèse de l'acide 2-(1-adamantyl) isobutyrique et de l'acide 3-isopropyl-1-adamantanecarboxylique.

La réaction de Koch-Haaf appliquée au 2-(1-adamantyl)-2-propanol **11**, ne donne exclusivement que l'acide **41** réarrangé. Le succès de cette synthèse est l'application de la réaction de Koch-Haaf sur l'alcool tertiaire à l'état de dilution élevée [50].

La procédure générale pour ce type de réaction est d'isoler les acides carboxyliques sous forme de sels d'ammonium en suite de les traiter en milieu acide fort (HCl, 3N).

B - I - 2 - Essais de réaction d'amidation

Ainsi, le mélange d'acide **36** est mis à réagir avec la diamine **42** en présence de DDC et DMAP. Cependant, la réaction n'a pas donné la diamide **43** attendue mais un mélange de sous produits (figure 73).

Par la suite, nous avons pensé à préparer le chlorure d'acyle correspondant par la méthode classique (emploi de SOCl_2) puis de le mettre à réagir avec la diamine **42** en présence de triéthylamine pour aboutir à la diamide *O*-benzylé **43**. De nouveau, la réaction ne donne qu'un sous produit de réaction.

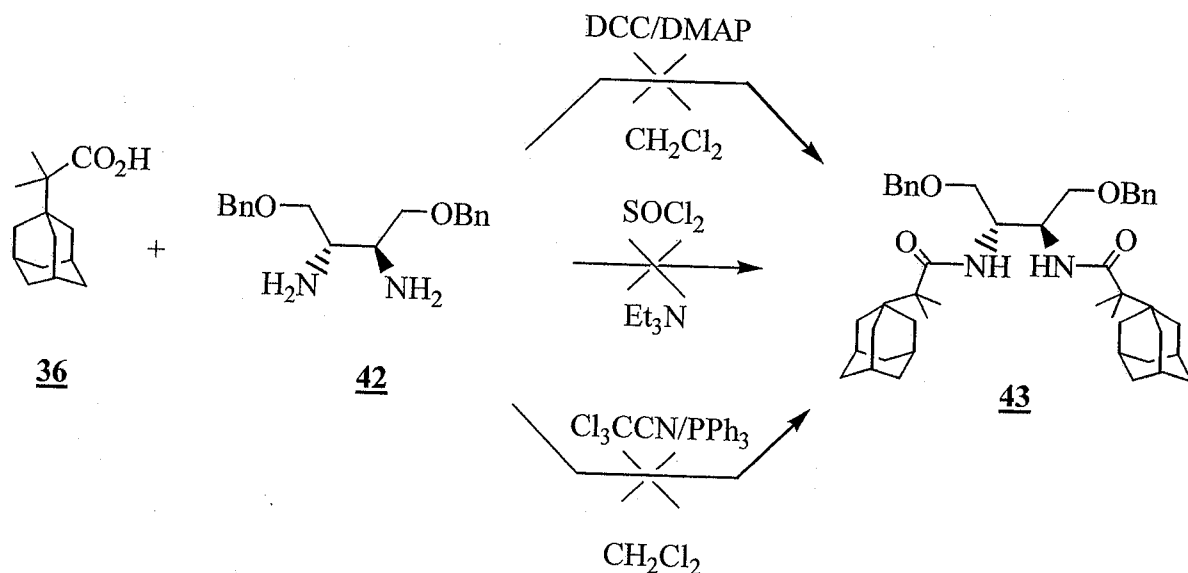


Figure 73 : approches de la réaction d'amidation.

En partant de ces résultats, nous avons essayé de préparer le chlorure d'acyle *in situ* et de le faire réagir directement sur la diamine **42**. La méthode utilisant le trichloroacétonitrile avec la triphénylphosphine permet de donner le chlorure de triarylposphonium [51]. Cette espèce active réagit avec l'acide carboxylique pour donner le chlorure d'acyle correspondant (figure 74).

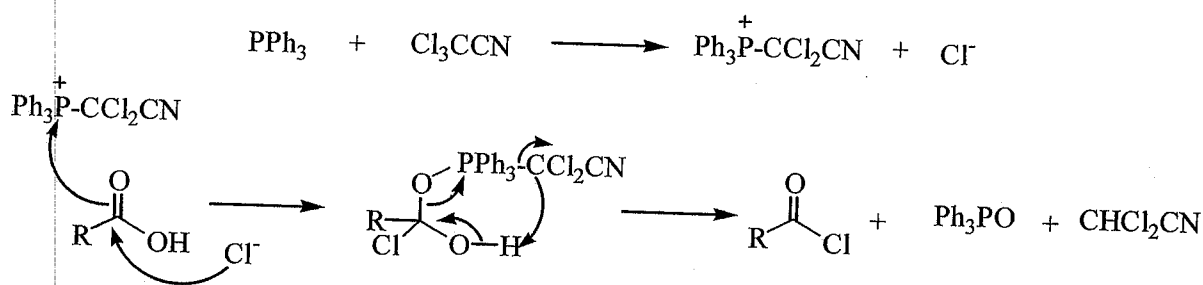


Figure 74 : mécanisme de formation du chlorure d'acyle.

Cependant, nous avons obtenu seulement les produits de départ.

Devant cet échec, nous avons alors substitué l'acide carboxylique **36** par l'acide adamantylacétique. Le résultat était l'obtention de la diamide **44** correspondante (figure 75).

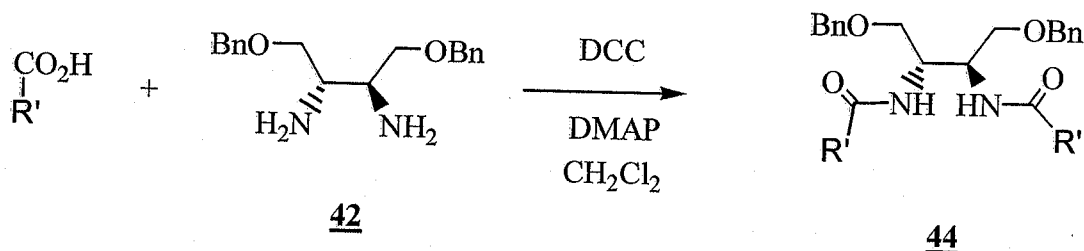


Figure 75 : synthèse de 1,4-bis(benzyloxy)-2,3-diaminobutane.

CONFIDENTIELLE

Remarques

Nous avons remarqué que pour l'acide **36** aucune réaction d'amidation n'a eu lieu. Nous pensons que la présence des deux groupes méthyles à proximité du groupement adamantyle confère à la molécule de départ une structure de sphère et entraîne de ce fait un encombrement stérique sur la fonction carboxylique l'empêchant de se condenser sur l'amine.

A la suite de ces résultats, nous avons alors pensé à préparer l'acide 3-(1-adamanty)isobutyrique **41**.

B - II - 1 - Préparation de l'acide 1-adamantanecarboxylique

L'emploi intensif du groupe adamantyle en synthèse organique a permis de développer des méthodes fonctionnalisant le noyau adamantane. L'introduction de ce groupe volumineux sur une unité structurale chirale telle la bi(oxazoline) permet de prévoir une énantiosélectivité élevée due à l'induction asymétrique apportée par le noyau adamantane.

Le groupe isopropyle placé en position 1 de l'adamantane s'est révélé encombrant pour la formation de la liaison amide. La présence de deux groupes méthyles à proximité du groupe carboxylique crée un nuage électronique intense qui lors de son approche avec la diamine **42** est repoussée par les orbitales des paires libres des deux azotes; empêchant ainsi la réaction de condensation.

Notre objectif est d'introduire le groupe isopropyle en position 3 de l'acide adamantane. Comme l'acide **41** est utile pour la suite de nos travaux, nous avons alors repris sa synthèse comme décrite dans la littérature [49].

Pour réaliser cette approche, nous avons repris la synthèse du 3-isoprppyl-1-adamantanol **13** [25]. L'obtention de cet alcool permettra ensuite d'accéder à l'acide correspondant.

Pour cela, nous avons modifié légèrement son mode d'obtention. La réaction de carboxylation de l'alcool **13** conduit à l'acide **41** qui est transformé directement en ester **45**.

CONFIDENTIELLE

Ainsi obtenu, l'ester méthylique **45** a été *trans*-estérifié en milieu fortement basique pour donner l'acide **41** avec un excellent rendement (97 %) (figure 76).

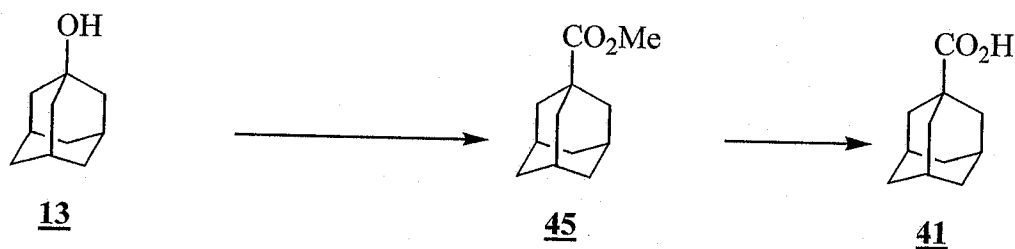


Figure 76 : synthèse de l'acide 1-adamantanecarboxylique.

Le passage par le 1-adamantanecarboxylate de méthyle **45** s'est avéré avantageux pour isoler l'acide **41** du milieu réactionnel fortement acide.

B - II - 2 - Réaction d'amidation

De manière générale, les amides peuvent être obtenues par deux méthodes. Les acides carboxyliques sont d'abord transformés en leurs homologues : les chlorures d'acyles [52-56]. Ces derniers réagissent plus rapidement sur les amines.

Par ailleurs, les acides carboxyliques doivent être activés par des agents de couplages comme le DCC ou le EDCI en présence de DMAP [57-62]. Nous proposons le mécanisme suivant à la figure 77.

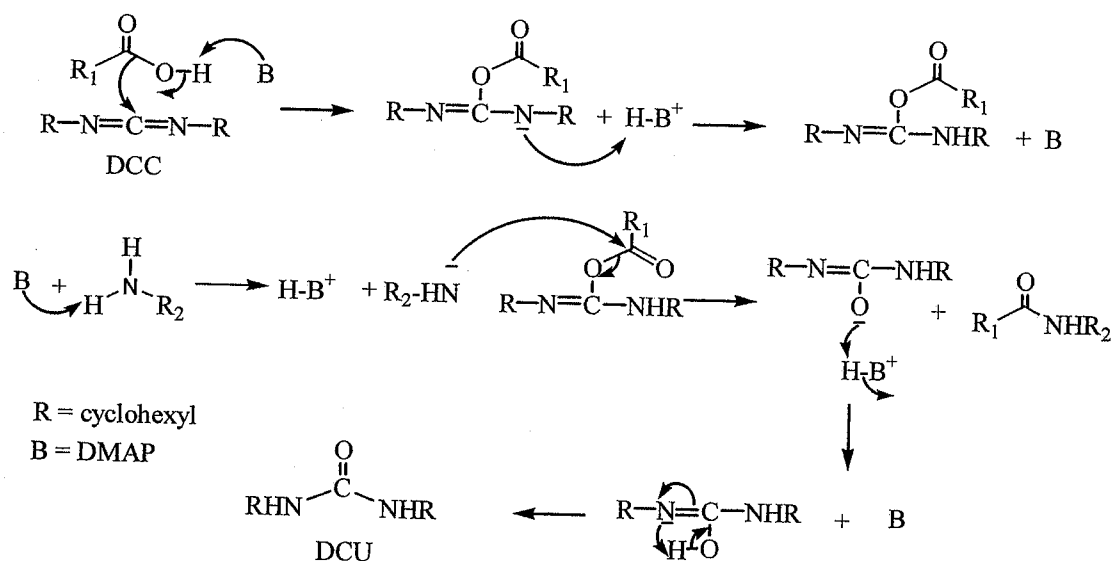


Figure 77 : mécanisme proposé de la réaction d'amidation

Pour notre part, nous avons alors utilisé la méthode permettant d'activer l'acide **41**. Ce dernier a été condensé sur la diamine **42** pour donner la diamide **46** (figure 78).

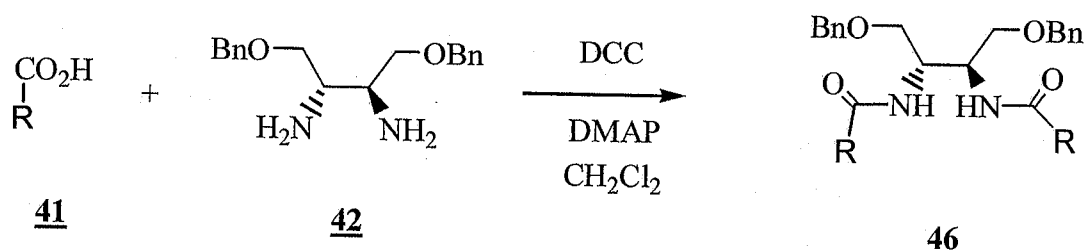


Figure 78 : synthèse de 1,4-bis(benzyloxy)-2,3-diaminobutane.

CONFIDENTIELLE

B - II - 3 - Réaction de débenzylation

Pour obtenir la bis(hydroxyamide) **47**, nous avons travaillé dans des conditions de débenzylation douces. Pour cela, nous avons utilisé le système $\text{NaBrO}_3\text{-Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ dans un mélange acétate d'éthyle-eau [63]. Cependant, le résultat était l'obtention d'un produit différent du diol **47** attendu. Comme ce système libère *in situ* de petites quantités de brome, nous pensons qu'un cycle furanne a été favorisé.

Afin d'éliminer les fonctions éthers benzyliques tout en évitant l'emploi du milieu acide aqueux, nous avons employé l'hydrogénation catalytique. Cette dernière a été réalisée en présence du catalyseur de Pearlman ($\text{Pd}(\text{OH}_2)/\text{C}$) [64-66]. Cependant, nous avons noté une décomposition totale du produit de réaction.

Devant cet échec, nous avons alors tenté le clivage des groupes benzyles par le couple $\text{AlCl}_3\text{-PhNMe}_2$ [68]. Le résultat était encore une dégradation du produit de la réaction.

Par la suite, nous avons pensé à oxyder le groupe benzyloxy en son homologue benzyloxy pour faciliter la réaction de déblocage du groupe benzoate selon la méthode citée dans la littérature [69]. Cependant, nous ne retrouvons qu'avec le produit de départ.

Nous pensons qu'il se produit une oxydation du groupe adamantyle au cours de la réaction de débenzylation. Pour cela, nous proposons le mécanisme suivant à la figure 79.

CONFIDENTIELLE

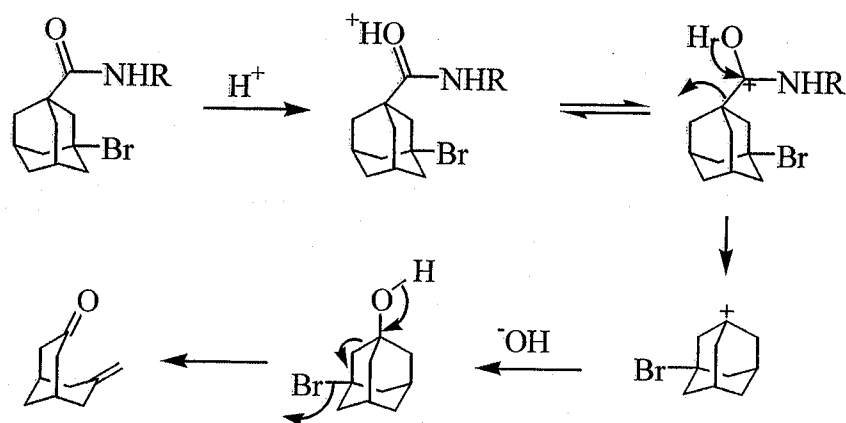


Figure 79 : mécanisme d'oxydation du groupe adamantyle.

Ainsi pour accéder au diol **47**, nous avons retrouvé dans la littérature une méthode employant des nucléophiles en présence d'une solution de trifluorobore étherate ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) [70]. Pour des raisons pratiques nous avons procédé au changement de l'éthanethiol (EtSH) par le 1-dodécane-thiol ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$). Cependant, le résultat n'était pas satisfaisant.

Seul l'emploi du complexe trichlorure de bore-sulfure de diméthyle ($\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) [71] s'est avéré la méthode de débenzylation la plus performante. Nous proposons un mécanisme pour cette réaction de débenzylation (figure 80).

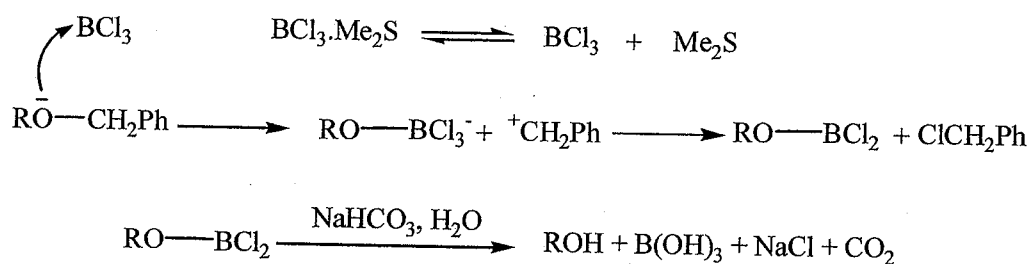


Figure 80 : mécanisme proposé pour la réaction de débenzylation.

Nous avons ainsi synthétisé la bis(hydroxyamide) **47** avec un rendement excellent (figure 81).

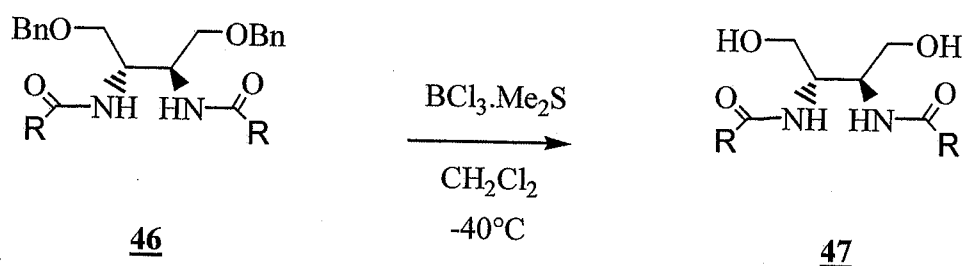


Figure 81 : synthèse de 2,3-diamino-1,4-butanediol.

B - II - 4 - Réaction de cyclisation

Les réactifs les plus utilisés pour cycliser des hydroxyamides ou bi(hydroxyamides), nous retrouvons SOCl_2 [72,73], l'acide méthane sulfonique [74], les réactifs Me_2SnCl_2 ou Bu_2SnCl_2 [75,76], ZnCl_2 [77], le diéthylaminotrifluorure de soufre ou DAST [78], $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [79], le chlorure de mésyle [80], le mélange PPh_3 , CCl_4 , NEt_3 (Vorbrüggen) [81], le réactif de Mitsunobu [82], et $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$ [83].

La méthode la plus générale est celle de Denmark [80]. L'hydroxyamide est soumise à l'action de chlorure de mésyle en présence de triéthylamine, pour former le bismésylate comme intermédiaire. Un traitement à la soude permet ensuite de terminer la réaction (figure 82).

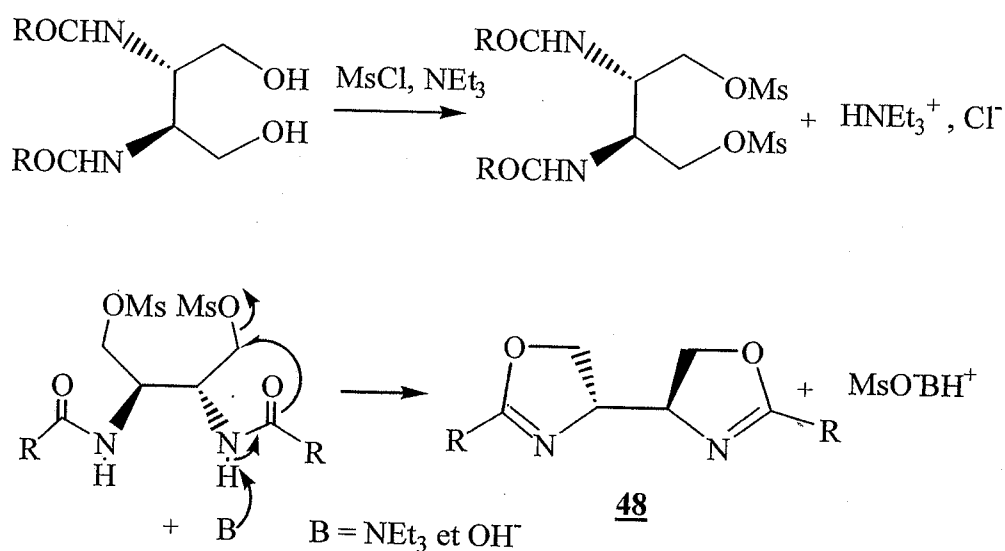


Figure 82 : mécanisme de la cyclisation selon Denmark [80].

Par ailleurs, la méthode employant le DAST [78] qui est également très efficace. Les fonctions hydroxyles sont substituées par des fluorures, puis l'intermédiaire obtenu est cyclisé *in situ* après passage en milieu basique (figure 83).

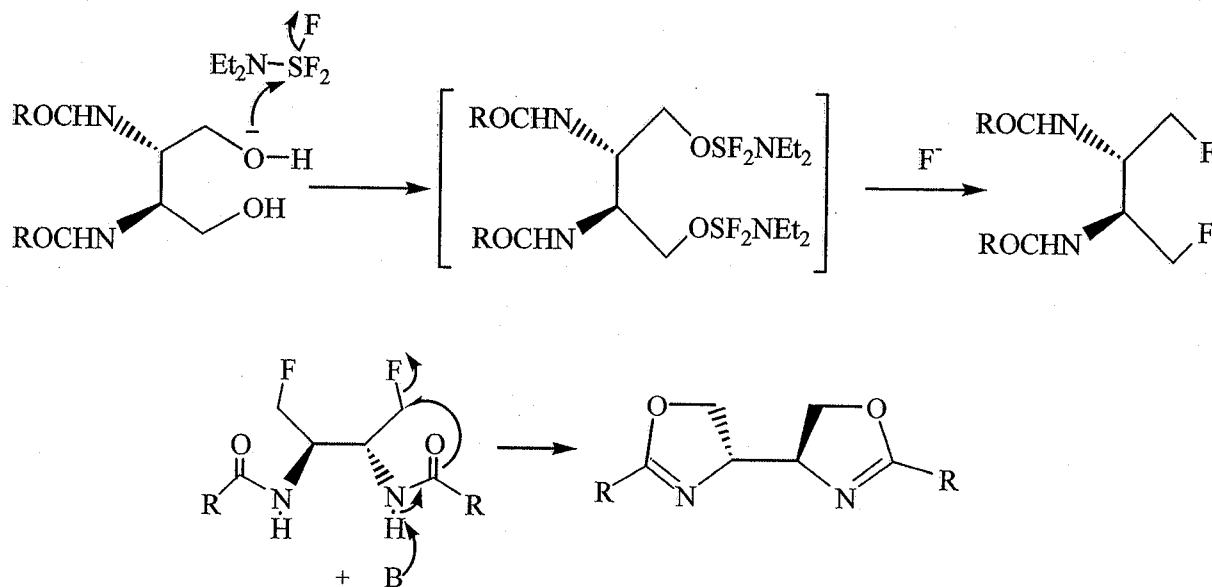


Figure 83 : mécanisme la cyclisation par le DAST [78].

Il y a aussi la méthode de Vorbrüggen [81] qui permet de préparer des oxazolines (figure 84).

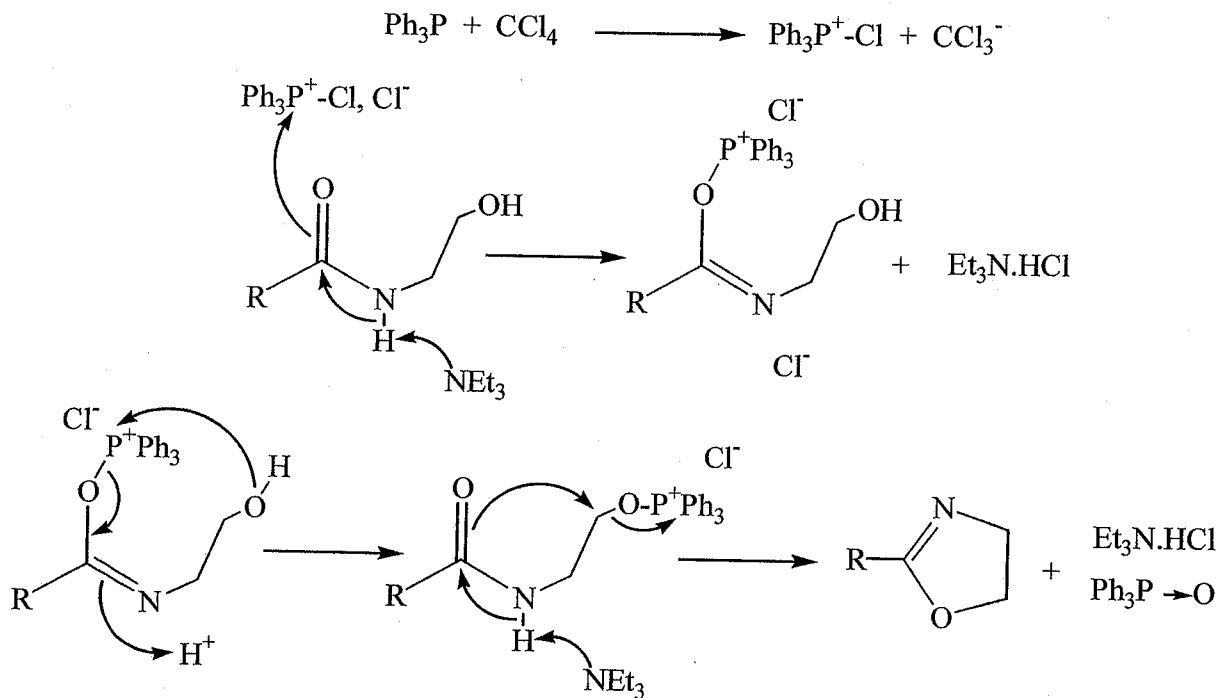


Figure 84 : mécanisme la cyclisation proposé par Vorbrüggen [81].

Dans notre cas, nous pensons obtenir la bi(oxazoline) **48** (R = (3-isopropyl)-1-adamantyl) par l'emploi du complexe $\text{MsCl} \cdot \text{NEt}_3$ vu les résultats déjà obtenu au laboratoire.

B - II - 5 - Conclusion

CONFIDENTIELLE

Dans un premier temps, nous avons essayé de préparer des acétals cétènes bis(trialkylsilylés) pour accéder à l'acide 2-(1-adamantyl)isobutyrique **36**. Compte tenu des difficultés rencontrés à leurs emplois, seule la méthode directe de la littérature était réalisable.

Nous avons remarqué que la réaction de condensation de l'acide 2-(1-adamantyl)isobutyrique **36** sur la diamine **42** n'a pas donné lieu à la formation de la diamide **43**. La présence des deux groupes méthyles à proximité du groupement adamantyle confère à la molécule acide de départ une structure de sphère et entraîne de ce fait un encombrement stérique sur la fonction carboxylique empêchant la formation de la fonction amide.

Le clivage des groupes benzyles de la diamide **46** s'est avéré impossible avec tous les réactifs classiques employés. Seul le réactif $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, nous a permis de synthétiser la bis(hydroxyamide) **47**. Le résultat à chaque fois était la dégradation du produit de la réaction suite à l'oxydation du groupe adamantyle au cour de la réaction de débenzylation.

Conclusion

L'*ortho*-alkylation du phénol atteint un équilibre cinétique pour lequel le réactif de départ est récupéré en fin de réaction. Cette deuxième réaction de substitution électrophile sur le noyau phénolique s'est avérée plus difficile que l'adamantylation en *para*. Cette dernière est favorisée à cause de la moindre gêne stérique.

Nous avons mis au point une nouvelle méthode permettant d'introduire des groupes alkyles volumineux sur le noyau phénol déjà substitué en position *para*. Ceci, nous a permis de préparer facilement les aldéhydes salicyliques, les salen puis les complexes du manganèse et du cobalt.

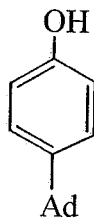
Nous avons également essayé d'introduire le groupe adamantyle sur le noyau naphтол. Nous obtenons souvent des mélanges complexes même après séparation par chromatographie. Nous avons tenté un essai de formylation sur le 1-naphтол. Le résultat était une dégradation totale des réactifs de départ.

L'introduction du groupe isopropyle sur le noyau adamantane nous a permise d'accéder rapidement à la diamide *O*-benzylé. Ce dernier groupe déjà placé en position 1 de l'adamantane s'est révélé encombrant pour la formation de la liaison amide. La présence de deux groupes méthyles à proximité du groupe carboxylique empêche la réaction de condensation. Le clivage des groupes benzyles de cette diamide n'a été possible qu'avec le réactif $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$.

CONFIDENTIELLE

Partie expérimentale

CONFIDENTIELLE

Synthèse du phénol 1**Synthèse du 4-(1-adamantyl)phénol 1**

Dans un ballon de 100 ml, on mélange (2.15 g, 10 mmol) du 1-bromoadamantane, (988 mg, 10.5 mmol) du phénol et 3 ml du chlorobenzène. On chauffe pendant une nuit à 122 °C. La solution prend une couleur rose. Après avoir bien chassé le HBr gazeux, on transfère le mélange réactionnel dans une ampoule à décanter avec 50 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée 3 fois avec une solution de 10 ml (H₂O/saumure : 50/50), puis séchée sur Na₂SO₄. Les solvants sont concentrés sous vide. Pour purifier le produit, on procède comme suite. On recrystallise le brut dans un mélange de solvants (éther de pétrole/chlorobenzène : 25/8 ml). Les cristaux blancs sont filtrés, lavés à l'éther de pétrole froid et séchés sous vide pour donner : 1.352 g. Le filtrat est condensé. Le solide ainsi obtenu est recrystallisé dans un mélange de solvants (éther de pétrole/toluène : 25/4 ml) pour donner : 308 mg.

m(recrist) = 1.66 g, Rdt (recrist) = 72.7 %.

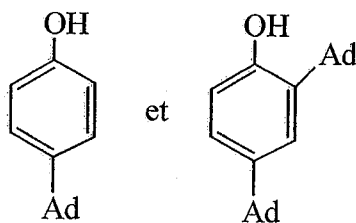
Le filtrat est de nouveau condensé. Le brut est chromatographié sur gel de silice (élution : acétate d'éthyle/éther de pétrole = 1/99) pour donner un solide blanc de masse : 464 mg, Rdt = 19.3 %. m_t = 2.124 g, Rdt (global) = 93 %.

Rf = 0.36 avec acétate d'éthyle/éther de pétrole = 20/80;

Pf = 187°C;

IR (film, KBr): ν 3321, 2907, 2847, 1613, 1597, 1514, 1447, 1442, 1368, 1246, 1236, 1185, 833, 806, 576, 539 cm⁻¹;

CONFIDENTIELLE



Synthèse du 4-(1-adamantyl)phénol 1 et du 2,4-di(1-adamantyl)phénol 3

Dans un ballon de 50 ml, on mélange (516 mg, 2.4 mmol) du 1-bromoadamantane, (94 mg, 1 mmol) de phénol, 0.8 ml de chlorobenzène et (18.6 mg, 0.05 mmol) du catalyseur. On agite pendant 40 heures à 110°C. Le mélange est filtré sur une colonne de gel silice, le résidu est lavé à l'éther de pétrole, et les solvants sont concentrés sous vide. On reprend le mélange résiduel dans 1 ml de chlorobenzène et on ajoute (18.6 mg, 0.05 mmol) du catalyseur et on reflue à nouveau pendant 15 heures. On évapore le solvant sous vide. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (gradient d'éluion : éther de pétrole/acétate d'éthyle de 0 à 3 %) pour donner :

- EP, solide blanc : 125.5 mg, Rdt = 70 % (isomère 2,4-di(1-adamantyl)phénol),

Rf = 0.55 avec acétate d'éthyle/éther de pétrole = 20/80;

Pf = 205 °C;

IR (film, KBr) : ν 3498, 2902, 2846, 1605, 1503, 1447, 1404, 1349, 1342, 1317, 1253, 1206, 1180, 1126, 1100, 1032, 828, 811, 806, 595, 493 cm^{-1} ;

•

- EP/AcOEt (1 à 3 %), solide blanc : 16 mg, Rdt = 14 % (4-(1-adamantyl)phénol),

Rf = 0.36 avec acétate d'éthyle/éther de pétrole = 20/80;

Pf = 187°C.

CONFIDENTIELLE

**Références
bibliographiques**

- [1] Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", Interscience, New York, 1968, 2nd Edn, 160.
- [2] Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin, 1969, Band VIII, Erster Teil, 135.
- [3] "Rodd's Chemistry of carbon Compounds", Ed. S. Cofey, Elsevier, New York, 1976, 2nd Edn, vol. III, Part D, 150.
- [4] G. Casnati, M. Crisafulli, A. Ricca, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 243.
- [5] G. Casiraghi, G. Casnati, M. Cornia, A. Pochini, G. Puglia, G. Sartori, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1978**, 318.
- [6] G. Satori, G. Casiraghi, L. Bolzoni, G. Casnati, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 803.
- [7] Price, *Org. Reactions.* **1946**, *III*, 58.
- [8] A.J. Kolka, J.P. Napolitano, A.H. Filbey, G.G. Ecke, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 642.
- [9] R. Boulch, A. Scheurer, P. Mosset, R.W. Saalfrank, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1023.
- [10] Smithkline Beecham, *Brevet* **2000**.
- [11] H.F. Reinhardt, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3258.
- [12] S.H. Ong, *Chem. Commun.* **1970**, 1180.
- [13] R.E. Moor, I.N. Dulling, U.S. Patent, 3, 516, 968 (June 23, 1970).
- [14] F.N. Stepanov, Y.I. Srebrodol'skii, E.I. Dikolenko, L.F. Ziborova, *Zh. Org. Khim.* **1970**, *6*, 1619. *Chem. Abstr* **1970**, *73*, 109356d.
- [15] K. Aigami, Y. Inamoto, N. Takaishi, K. Hattori, A. Takatsuki, G. Tamura, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 713.
- [16] M. Takaku, M. Tanigushi, Y. Inamoto, *Synth. Commun.* **1971**, *1*, 141.
- [17] D. Planchta, B. Strarosciak, *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research* **1994**, *51*, 51.
- [18] Y. Arredondo, M.M. Manas, R. Pleixats, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3885.
- [23] A. Nasreen, *Synlett* **2001**, *8*, 1341.
- [28] B.I. Zotov, Y.L. Shishkin, E.V. Karev, V.N. Volgogr, *Zhurnal. Obshchei. Khimii* **1989**, *59*, 81.
- [29] J.E. Argüello, A.B. Peñeñory, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2362.
- [30] G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 1862.

- [31] G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori, G. T. Zanafredi, *J. Chem. Soc. Perkin II* **1980**, 407.
- [38] C. Ainsworth, Y.N. Kuo, *J. Organometal. Chem.* **1972**, 46, 73.
- [39] T.A. Rudakova, O.V. Dudukina, Y.I. Baukov, I.F. Lutsenko, *J. Gen. Chem.* **1969**, 39, 1982.
- [40] P. Kocienski, R. Narquizian, P. Raubo, C. Smith, J.L. Farrugia, K. Muir, F.T. Boyle, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **2000**, 15, 2375.
- [41] P. Kocienski, R. Narquizian, P. Raubo, C. Smith, F.T. Boyle, *Syn. Lett.* **1998**, 8, 869.
- [42] N. Slougui, G. Rousseau, *Syn. Commun.* **1982**, 12, 401.
- [43] J.D. Collins, J.D. Cullen, G.D. Fallon, B.M. Gatehouse, *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 2279.
- [44] E. Juaristi, J.S. Cruz-Sanchez, *J. Org. Chem.* **1988**, 54, 3334.
- [45] N. Slougui, G. Rousseau, J.M. Conia, *Synthesis* **1982**, 1, 58.
- [46] M.W. Rathke, D.F. Sullivan, *Syn. Commun.* **1973**, 3, 67.
- [47] S. Inaba, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 23, 2009.
- [48] R.E. Ireland, R.H. Mueller, A.K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868.
- [49] D.J. Raber, R.C. Fort, E. Wiskott, C.W. Woodworth, P.R. Schleyer, J. Weber, H. Stetter, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3.
- [50] P.C. Fort, P.R. Schleyer, *Adv. Alicyclic. Chem.* **1966**, 1, 283.
- [51] D.O. Jang, D.J. Park, J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5323.
- [52] S.S. Chaudhari, K.G. Akamanchi, *Synlett* **2000**, 9, 1763.
- [53] H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Tetrahedron* **1993**, 49, 9353.
- [54] A.F. Freeman, H.L. Haller, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2274.
- [55] A. Wissner, C.V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3972.
- [56] H.H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta.* **1959**, 42, 1653.
- [57] P. Li, J.C. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8301.
- [58] M.P. Sibi, C.C. Stessman, J.A. Schultz, J.W. Christensen, J. Lu, M. Marvin, *Synlett. Commun.* **1995**, 25, 1255.
- [59] J. Cabré, A. L. Palomo, *Synthesis* **1984**, 413.
- [60] J. Diago-Meseguer, A.L. Palomo, *Synthesis* **1980**, 547.
- [61] J.C. Sheehan, J. Preston, P.A. Cruickshank, *Synthesis* **1965**, 87, 2492.

- [62] G.J. Ho, K.M. Emerson, D.J. Mathre, R.F. Shuman, E.J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3569.
- [63] M. Adinolfi, L. Guariniello, A. Iadonisi, L. Mangoni, *Synlett* **2000**, *9*, 1277.
- [64] P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Ed, Thieme, **1994**, 46.
- [65] S. Iyer, A.K. Satter, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1721.
- [66] S.G. Lee, C.W. Lim, C.E. Song, I.O. Kim, C.H. Jun, *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 2927.
- [68] T. Akiyama, H. Hirofuji, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1321
- [69] A. Scheurer, P. Mosset, R.W. Saalfrank, *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 1243.
- [70] K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1661.
- [71] M.S. Congreve, E.C. Davidson, M.A.M. Fuhry, A.B. Holmes, A.N. Payne, R.A. Robinson, S.E. Ward, *Synlett* **1993**, 663.
- [72] E.J. Corey, N. Imai, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.
- [73] D. Muller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
- [74] E.J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807.
- [75] R.E. Lowenthal, A. Abico, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.
- [76] G. Desimoni, G. Faita, M. Mella, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13649.
- [77] C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173.
- [78] A.M. Harm, J.G. Knight, G. Stemp, *Synlett* **1996**, 677.
- [79] I.W. Davies, C.H. Senanayake, R.D. Larsen, T.R. Verhoeven, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 813.
- [80] S.E. Denmark, N. Nakajima, O.J.C. Nicaise, A.M. Faucher, J.P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4884.
- [81] H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353.
- [82] N. Galéotti, C. Montagne, J. Poncet, P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807.
- [83] P. Wipf, C.P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907.

CONFIDENTIELLE

Chapitre II :
Catalyse asymétrique par
les nouveaux ligands

CONFIDENTIELLE

Introduction

La catalyse asymétrique est une application essentielle de la synthèse asymétrique. Ceci consiste à obtenir de molécules optiquement actives susceptibles de former des catalyseurs avec production de chiralité. A partir des années 70, ce sont des diphosphines complexées au rhodium et dans certains cas à l'iridium qui se sont montrées très performantes pour l'hydrogénation asymétrique. A partir, des années 80-90, des progrès spectaculaires sont apparus dans ce domaine. L'événement le plus marquant était la découverte de l'époxydation asymétrique des alcools allyliques par Sharpless.

Ultérieurement, il y a eu les découvertes suivantes :

- la BINAP (diphosphine ayant une atropoisomérisation) par le japonais Noyori,
- l'extension de l'époxydation à des oléfines autres que les alcools allyliques par Jacobsen et Katsuki,
- les bis(oxazolines) à symétrie C_2 .

Actuellement, la catalyse asymétrique évolue très rapidement pour la préparation sélective des énantiomères optiquement purs [1-6]. De nombreux catalyseurs chiraux ont été améliorés pour résoudre le problème d'énantiosélectivité et d'activité faciale.

Les perspectives d'avenir sont très prometteuses vu les recherches actives menées dans les laboratoires industriels et Universitaires. Cette méthode efficace et polyvalente a été couronnée par l'apparition des nombreux brevets décrivant des réactions catalytiques asymétriques, et récemment par l'attribution de prix Nobel de chimie 2001 aux chercheurs Knowles (Etats-Unis) [7], Noyori (Japon) [7], et Sharpless (Etats-Unis) [8]. Ces recherches sont importantes tant du point de vue fondamental (étude des principes, compréhension des phénomènes), que du côté des applications industrielles et commerciales (médicaments, additifs alimentaires, insecticides...).

La catalyse asymétrique moderne est basée sur l'emploi des ligands optiquement actifs. Ces derniers sont complexés par une série de métaux de transition (Al, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Pd, Rh, Ru) pour former des catalyseurs ayant une énantiomérisation élevée.

Utilisés en synthèse asymétrique, les complexes métalliques constituent une classe de catalyseurs possédant des propriétés stériques et électroniques particulières. Ainsi, le choix de ligands influe sur la géométrie du complexe, et l'environnement électronique du métal de transition pour le déroulement de la catalyse.

PARTIE A : Catalyse asymétrique par les complexes du manganèse et du cobalt

Notre objectif est l'étude de la réaction d'époxydation asymétrique et le dédoublement cinétique par hydrolyse par ces nouveaux catalyseurs du manganèse et du cobalt afin d'évaluer leur degré de performance en catalyse asymétrique. Pour réaliser cette catalyse asymétrique, nous avons proposé une série de réactions à base de ces nouveaux ligands chiraux.

Au début de ce chapitre, nous avons décrit les principaux résultats de la littérature. Nous sommes limités aux catalyseurs de Jacobsen et de Katsuki, ainsi nous avons développé les différents travaux réalisés avec les complexes salen du manganèse et du cobalt tout en faisant ressortir les points les plus importants mais aussi les limites des ces catalyseurs. Par la suite, nous décrivons les résultats que nous avons obtenu avec les nouveaux ligands.

A - I - Epoxydation asymétrique catalysée par les complexes du manganèse

La réaction d'oxydation est l'une des plus importantes réactions des métabolismes chimiques. Les premiers essais d'oxydation ont été réalisés par les complexes porphyrines métalliques. Notamment, l'action du cytochrome P-450 a été largement étudiée [9,10] (figure 85).

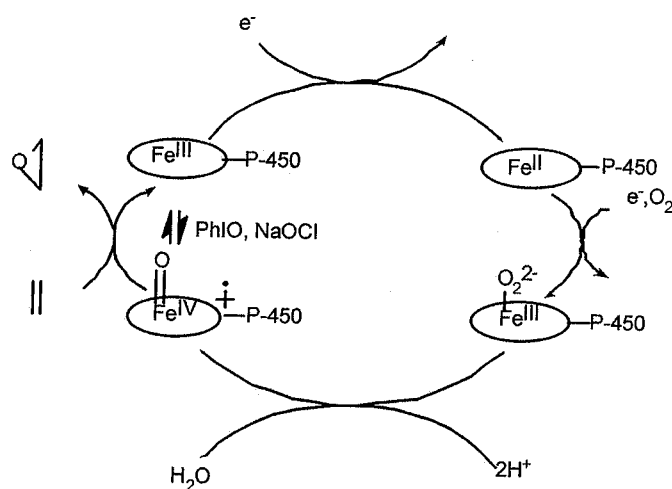


Figure 85 : mécanisme d'oxydation par le cytochrome P- 450 [9,10].

Par la suite, plusieurs complexes porphyrines du $\text{Fe}(\text{III})$, $\text{Mn}(\text{II})$ et $\text{Ru}(\text{IV})$ se sont révélés des catalyseurs efficaces pour l'époxydation des oléfines et l'oxydation des sulfures [11] (figure 86).

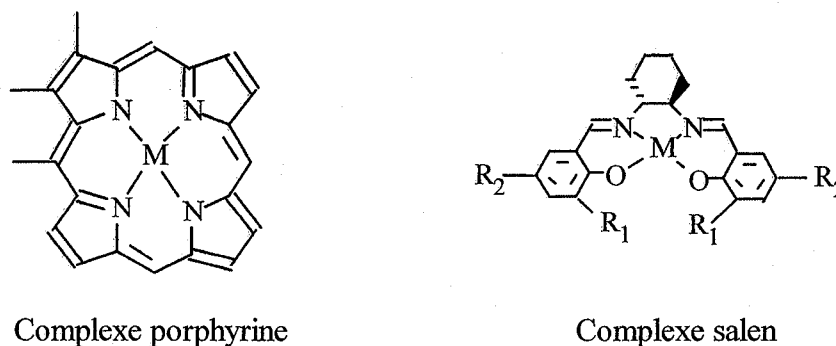


Figure 86 : complexes porphyrine et salen.

Parallèlement aux porphyrines, les complexes salen des métaux ont connu un grand usage pour l'induction asymétrique, plus particulièrement au niveau des centres stéréogéniques C_1'' et C_2'' à proximité du métal central.

A - I - 1 - Rappels bibliographiques

A - I - 1 - 1 - Structure du complexe salen du manganèse

Les complexes salen de chrome [12], manganèse [13], nickel [14], et ruthénium [15], ont été utilisés comme catalyseurs dans la réaction d'époxydation. Seuls les complexes cationiques salen du manganèse(III) se sont révélés des catalyseurs de choix [13] donnant ainsi une énantiosélectivité élevée.

En 1985, les premiers complexes salen du manganèse(III) achiraux ont été introduit par Kochi et Coll, et ont permis de réaliser des réactions d'époxydation ayant des rendements de l'ordre de 69 % [13]. Quant aux complexes salen du chrome(III) achiraux, la réaction d'époxydation du norbornène s'est avérée complète à 100 % [12].

Par ailleurs, il a été démontré par ce même auteur que seule l'espèce cationique oxo(salen)chrome(V) a été isolée et dont la structure géométrique du complexe est sous forme de pyramide plan carré (figure 87).

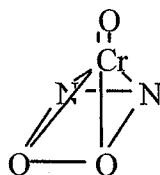


Figure 87 : forme oxo(salen)chrome(V) [12].

Plus tard, Jacobsen et Coll avaient synthétisé leurs premiers complexes du manganèse chiraux en introduisant des dérivés de l'éthylène diamine chirale [16] (figure 88). Le résultat était une énantiosélectivité meilleure vis-à-vis des complexes achiraux.

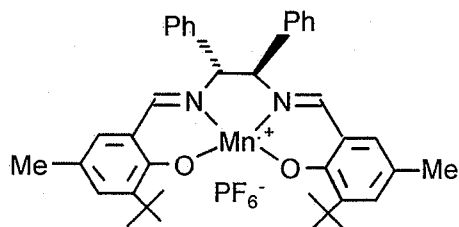


Figure 88 : complexe salen du manganèse synthétisé par Jacobsen [16].

Il a été noté que la taille des substituants des carbones C₃ et C_{3'} influe sur l'énantiosélectivité. Ainsi, un petit substituant (H, Me) ou un volumineux (9-méthyl-9-fluorenyl) font diminuer cette énantiosélectivité [17]. D'excellents résultats ont été obtenus par Jacobsen avec le complexe du manganèse où les carbones C₅, C_{5'}, C₃, et C_{3'} sont substitués par des groupes *t*-butyles [18] (figure 89).

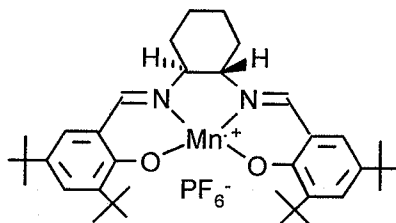


Figure 89 : complexe salen de Jacobsen [18].

Durant la même année, Katsuki et Coll avaient introduit des groupes volumineux et chiraux en positions C₃ et C_{3'} [19], et substitué les H en positions C₄ et C_{4'} par des groupes méthyles. Le résultat était l'obtention de catalyseurs plus puissants que ceux de Jacobsen [20,21] (figure 90).

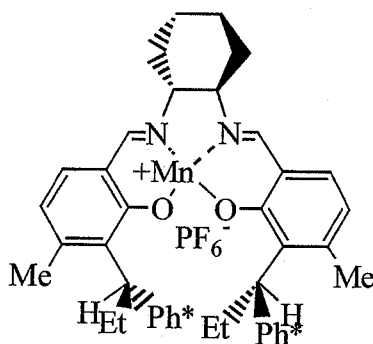


Figure 90 : complexe salen de Katsuki [19].

Par ailleurs, la substitution des centres stéréogéniques C₈ et C_{8'} du noyau naphyle par des groupements possédant une chiralité axiale a révélé une induction asymétrique très élevée du catalyseur [22-24] (figure 91).

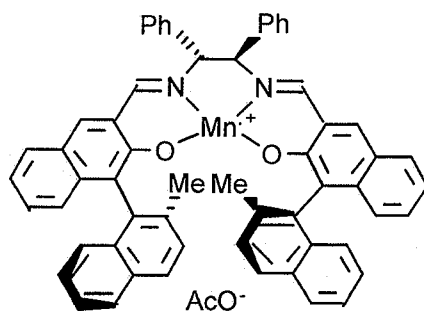


Figure 91 : complexe salen du manganèse avec le groupe naphyle [22-24].

A - I - 1 - 2 - Conditions expérimentales

L'époxydation asymétrique est réalisée en présence de quantité catalytique du complexe salen métallique (1-10 % mol), en utilisant 1 à 2 équivalents d'oxydant à température ambiante, 0°C, -20°C, ou à -80°C. Les solvants utilisés pour cette réaction d'oxydation sont : l'acétonitrile, le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane. Les oxydants employés sont : l'iodosylbenzène, l'hypochlorite de sodium en solution [17], le peroxyde bistriméthylsilyle [25], les peracides [26,27], l'eau oxygénée [28], l'oxygène de l'air (en combinaison avec un aldéhyde) [29,30].

A - I - 1 - 3 - Mécanismes

La réaction d'époxydation asymétrique est influencée essentiellement par les facteurs suivants :

- La taille et la chiralité des substituants sur les carbones C₃ et C_{3'} du salen de départ.
- Le choix des oléfines *cis* vis-à-vis des oléfines *trans*.
- L'approche faciale des oléfines *cis* est contrôlée par les centres stéréogéniques C_{1''} et C_{2''}, tandis que pour les oléfines *trans*, se sont les carbones C₈ et C_{8'} qui la contrôlent.
- L'énantiosélectivité sera élevée si le salen est porteur de groupes donneurs d'électrons.

Pour expliquer le mécanisme de cette époxydation, les premières hypothèses postulaient que l'approche de l'oléfine se faisait en parallèle au noyau du salen évitant ainsi toute répulsion stérique induite par ces ligands [19,28] (approche a) (figure 92).

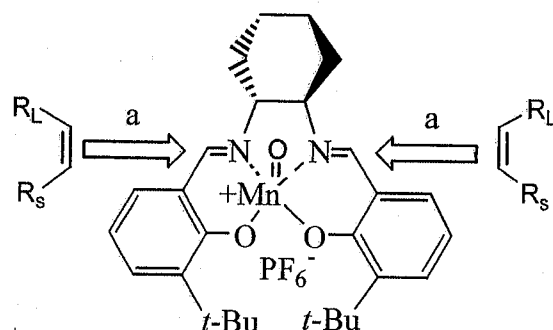


Figure 92 : approche a de l'oléfine au noyau du salen [19].

Plus tard, Jacobsen et Coll ont proposé l'approche b dans laquelle l'oléfine *cis* attaque le complexe par le haut à cause de la présence des substituants en C₅ et C_{5'} [18] (figure 93).

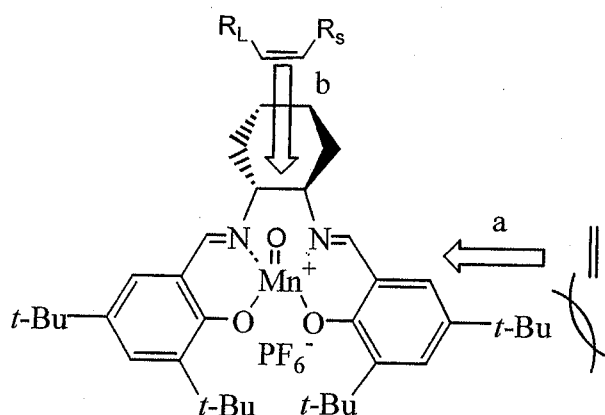


Figure 93: approche b de l'oléfine au salen [18].

Une autre idée impliquait l'approche de l'oléfine le long de l'axe de la liaison « N-Mn » du fait que la face du salicyaldéhyde est riche en électrons, au détriment de la face de l'éthylène diamine [21] (approche c) (figure 94).

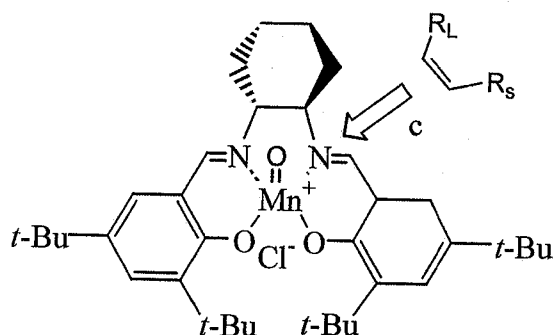


Figure 94 : approche c par l'axe de la liaison « N-Mn » [21].

Par ailleurs, Kochi et Coll ont suggéré que l'époxydation catalysée par le complexe salen du manganèse(III) passe par un intermédiaire radicalaire [13] (figure 95). Ainsi, dans certains cas, le résultat est un mélange des époxydes *cis* et *trans* de même excès énantiomériques [19].

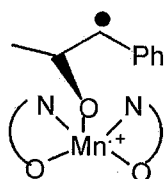


Figure 95 : intermédiaire radicalaire proposé par Kochi [13].

Cependant, Jacobsen et Coll ont postulé pour un processus concerté [31]. L'époxydation du *trans*-2-phényl-1-vinylcyclopropane ne donne que l'époxyde attendu.

A - I - 1 - 4 - Limites des complexes salen du manganèse

De manière générale, les oléfines ayant les groupes fonctionnels suivants : éther, ester, amide, nitro, acétal, silyléther, nitrile, et la fonction acétylénique sont facilement oxydés sans aucune altération avec ses groupes. Cependant, les sulfures et les alcools allyliques sont oxydés en sulfoxydes et aldéhydes correspondants.

Il a été remarqué que les oléfines *cis* di et tri substitués sont d'excellents substrats pour les complexes du manganèse(III); leur énantiosélectivité est supérieure à 99 % e.e. [32,33]. Par contre, les oléfines mono, *trans* di ou tétra substitués leur énantiosélectivité dépend du catalyseur et des conditions de la réaction [26,28,34-37].

Les complexes du manganèse(III) ont été testés dans plusieurs réactions chimiques : oxydation [38-42], hydroxylation [43], amination [44], azaridation [45], sulfimidation [46], et dédoublement cinétique [47]. Cependant, l'énantiosélectivité était faible en comparaison avec celle obtenue avec les époxydes.

A - I - 2 - Etude de l'époxydation asymétrique par les nouveaux complexes du manganèse

L'époxydation asymétrique a été réalisée sur différents substrats par plusieurs auteurs. L'exemple le plus frappant est celui des oléfines monosubstitués conduisant aux époxydes

CONFIDENTIELLE

terminaux. Ainsi, l'oléfine le plus étudié est le styrène où l'excès énantiomérique n'est que de 40 % e.e.

Nous avons employé le m-CPBA et le NaOCl comme agents oxydants pour réaliser les réactions d'époxydation asymétrique suite à des travaux menés au sein de notre laboratoire et qui ont révélé d'excellents résultats [48].

L'eau oxygénée a été également employée par plusieurs auteurs. Ainsi, les excès énantiomériques ont été excellents pour les dérivés naphthalène et chromènes [49,50]. Cependant, Pietikäinen a montré que pour le *trans*- β -méthylstyrène, la pureté optique est relativement moyenne [49] (figure 96).

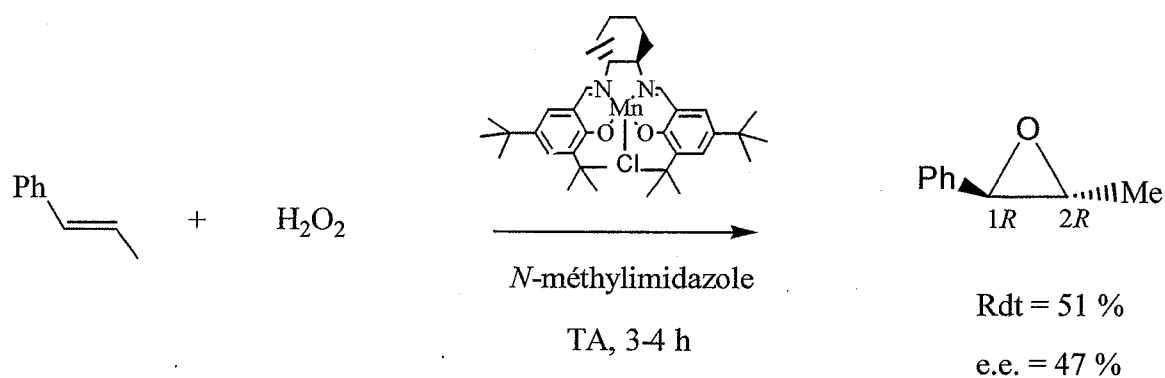


Figure 96 : époxydation asymétrique du *trans*- β -méthylstyrène avec l'eau oxygénée [49].

Par ailleurs, nous avons trouvé dans la littérature que la réaction d'époxydation du styrène catalysée par le complexe dimère homochiral du manganèse(III) et employant comme oxydant le système urée-eau oxygénée, n'est pas complète (68 % de conversion) et l'excès énantiomérique n'est que de 23 % e.e. [50] (figure 97).

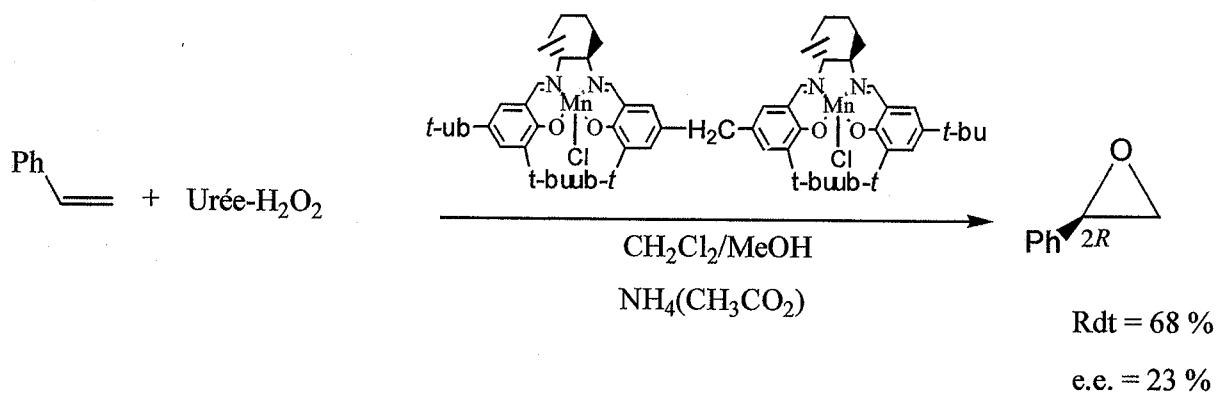


Figure 97 : époxydation asymétrique du styrène avec le système urée-eau oxygénée [50].

Pour notre étude, nous avons alors utilisé dans un premier temps le styrène comme substrat pour la réalisation des réactions d'époxydation asymétrique. Le catalyseur **28** nous a permis d'obtenir l'époxyde chiral du styrène. Cependant, plusieurs essais répétés ont révélé que ce dernier était très volatil; ce qui a gêné sa purification. Face à ce problème, nous étions amenés à choisir un substrat pouvant nous conduire à l'époxyde correspondant facilement isolable du milieu réactionnel.

Comme l'époxyde chiral dérivant du 3-*O*-benzylallyl **49** s'est avéré intéressant, nous avons proposé son obtention. Nous avons tout d'abord repris la synthèse de Williamson pour cet éther [51]. L'époxydation de ce dernier a été réalisée en présence du catalyseur (*R,R*) de Jacobsen [48] (figure 98), selon les deux méthodes classiques employant comme agents oxydants :

- le *m*-CPBA à -78°C,
- et le NaOCl à 0°C.

CONFIDENTIELLE

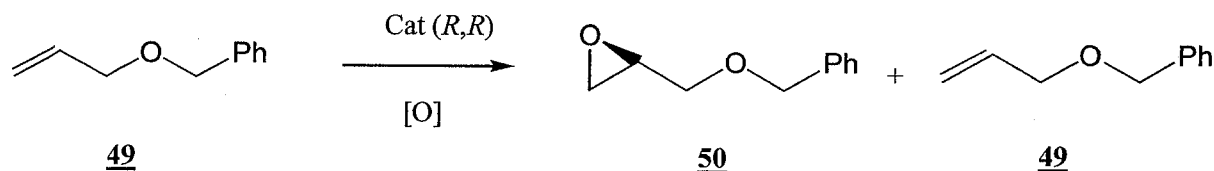


Figure 98 : époxydation asymétrique du 3-*O*-benzylallyl par le catalyseur de Jacobsen.

Le résultat était l'oxyde correspondant **50** accompagné du produit de départ. De plus, nous avons remarqué que cette oxydation n'évolue plus après une heure de réaction. Par ailleurs, nous avons noté une décomposition totale de l'allyle de départ en présence de NaOCl probablement dû à la présence de l'eau.

Discussion

Comme il y a eu réaction, nous pouvons écarter la possibilité de la destruction du catalyseur. L'analyse du spectre RMN ¹H confirme la présence de l'oxyde comme produit majoritaire accompagné du 3-*O*-benzylallyl. Cependant, cet époxyde est quasi racémique (RMN ¹H en présence de [(+)-Eu(hfc)₃]). Pour cela, nous suggérons les deux points suivants :

- Il y a eu une réaction d'époxydation quasi racémique. Nous pensons que cela est dû probablement à la gêne stérique du catalyseur vis-à-vis du substrat.

CONFIDENTIELLE

L'énantiosélectivité de la réaction s'est révélée nulle puisque aucun transfert d'induction asymétrique n'a eu lieu au cours de la réaction de catalyse.

- L'espèce active intermédiaire oxo du catalyseur réagit sur l'oléfine sous la forme achirale et le catalyseur se comporte comme n'ayant aucun ligand optiquement actif.

Etant donné ces résultats, nous étions amenés à chercher un substrat capable de nous conduire à :

CONFIDENTIELLE

- une réaction d'époxydation asymétrique totale
- un oxyde chiral facilement isolable du milieu réactionnel.

Notre choix a été fait sur le 4-chlorostyrène disponible et moins coûteux. Ainsi, l'époxydation asymétrique a été réalisée avec les nouveaux complexes salen du manganèse que nous avons synthétisés au laboratoire, en présence de *m*-CPBA (méthode a) et de NaOCl (méthode b).

Nous avons obtenu les époxydes asymétriques **51** avec d'excellents rendements (tableau 13). Par ailleurs, l'obtention de l'époxyde racémique **52** [52] nous a permis de faire une étude comparative avec l'époxyde asymétrique (figure 99).

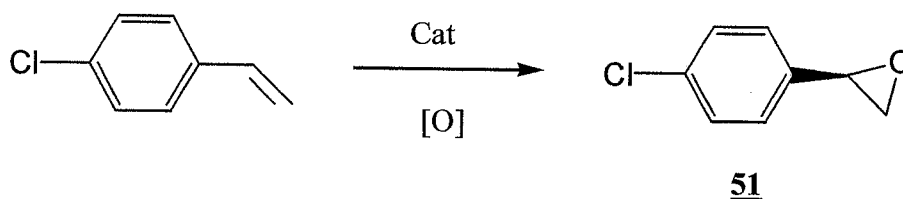


Figure 99 : époxydation asymétrique du 4-chlorostyrène par les nouveaux catalyseurs.

L'excès énantiomérique a été déterminé à partir de la courbe d'intégration du proton *E* de l'époxyde chiral. L'addition du réactif chiral [(+)-Eu(hfc)₃] à l'époxyde chiral donne le signal du proton *E* sous forme de deux triplets d'intensité inégales. Après analyses des spectres RMN ¹H, nous avons noté que les déplacements chimiques de tous les protons ont subi un déblindage vers les champs faibles.

CONFIDENTIELLE

CONFIDENTIELLE

Nous remarquons que les excès énantiomériques obtenus avec le NaOCl sont pratiquement de même ordre de grandeur pour les deux catalyseurs 28 et 29 comparativement à celui de Jacobsen, sauf pour le dernier catalyseur (30) où nous notons une baisse de pureté énantiomérique.

Par ailleurs, la situation semble différente avec l'emploi de m-CPBA. Nous avons observé une chute de l'excès énantiomérique pour le catalyseur 29, mais une augmentation d'excès énantiomérique pour le catalyseur 30. Nous pensons qu'au cours de la réaction d'époxydation, il se produit un empoisonnement du catalyseur par l'oxydant ce qui entraînera un blocage de la réaction d'oxydation et donc une diminution de la pureté énantiomérique.

Par ailleurs, l'époxydation réalisée avec le m-CPBA et catalysée respectivement par le catalyseur de Jacobsen et les catalyseurs 28 et 30 révèle des résultats analogues à ceux trouvés par Groves et Myers. Ces derniers avaient utilisé comme catalyseur les porphyrines du fer en présence d'iodosylbenzène [53].

A - I - 3 - Conclusion

D'après cette étude, nous avons remarqué qu'avec le m-CPBA la réaction d'oxydation n'évolue plus après une heure de réaction de plus le m-CPBA se transforme rapidement en son acide correspondant et bloque l'avancement de la réaction.

Ainsi, le NaOCl reste l'oxydant de choix pour la réaction d'époxydation asymétrique vis-à-vis de m-CPBA et possède de ce fait les avantages suivants :

- les réactions se sont déroulées dans des conditions douces (à 0°C la nuit), et sont complètes,
- la résolution de spectre RMN ¹H est nettement meilleure,

CONFIDENTIELLE

- la détermination de l'excès énantiomérique a été réalisée à partir de la courbe d'intégration du proton *E* de l'époxyde chiral.

A - II - Dédoublément cinétique par les complexes du cobalt

Le dédoublément cinétique est l'une des méthodes directes et rapides pour accéder aux composés chiraux [54-57], en particulier où le centre stéréogénique est quaternaire [58-63]. Ceci a été rencontré chez les chromènes où l'époxydation asymétrique suivie du dédoublément cinétique ont permis l'obtention des deux diastérosomères époxychromènes avec une énantiosélectivité élevée (> 97 % e.e.) [64]. Par ailleurs, le dédoublément cinétique des 1,2-dihydronaphtalènes a engendré en plus de l'époxyde chirale majoritaire, le produit de la β -hydroxylation [65].

Ainsi l'intérêt croissant pour l'obtention des 1,2-époxydes chiraux à partir de leurs homologues racémiques a incité les chercheurs à travailler longtemps sur cette idée. Celle-ci a été réalisée pour la première fois par le complexe salen du cobalt : catalyseur de Jacobsen. Ce dernier avait effectué un dédoublément cinétique par hydrolyse des époxydes terminaux. Le résultat était l'époxyde chiral accompagné du 1,2-diol chiral [66].

A - II - 1 - Rappels bibliographiques

Appliqué aux époxydes terminaux, le dédoublément cinétique par hydrolyse (HKR) a permis d'aboutir aux époxydes chiraux et aux 1,2-diols actifs. Il a été également utilisé dans la préparation des bibliothèques d'intermédiaires chiraux pour la synthèse asymétrique [67-73].

Le catalyseur responsable de cette induction asymétrique a été longtemps caractérisé [66] (figure 100).

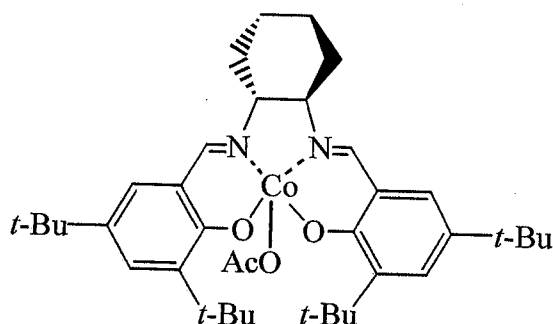


Figure 100 : complexe salen du cobalt synthétisé par Jacobsen [66].

- Le complexe salen du cobalt(II) est un catalyseur de choix pour le dédoublement cinétique des époxydes terminaux par hydrolyse.
- Il possède une grande stabilité chimique vis-à-vis de l'environnement réactionnel.
- Le mécanisme du HKR engendre la formation d'intermédiaires bimétalliques [74,75] (figure 101).

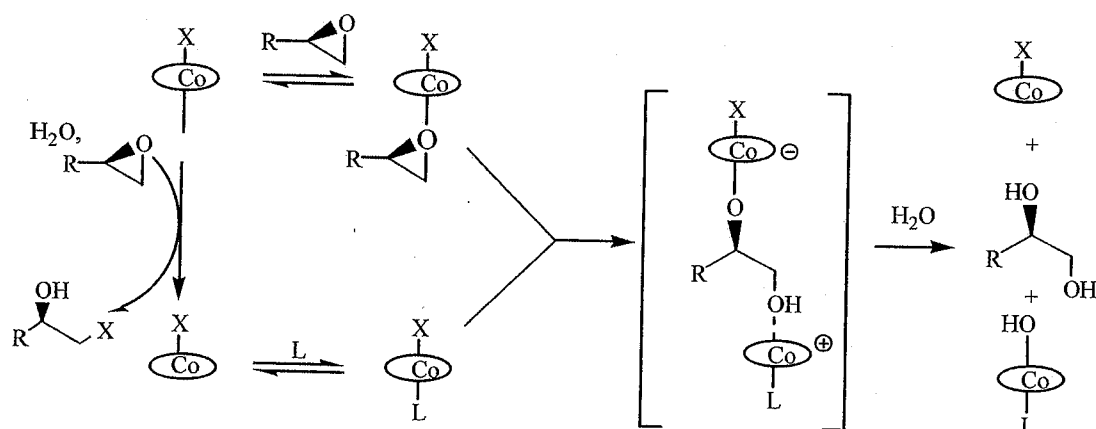


Figure 101 : mécanisme du HKR proposé par Jacobsen [74].

De ce fait, plusieurs chercheurs ont développé ces catalyseurs afin de rendre le processus de HKR plus élégant. Ces travaux ont notamment porté sur des catalyseurs sous forme de dimères [76,77], oligomères [78,79], polymères [80-82], dendrimères [83], et des catalyseurs supportés [84] et recyclés [85]. Dans la majorité des cas, les auteurs ont obtenu d'excellents rendements et des énantiosélectivité élevées.

A - II - 2 - Etude du dédoublement cinétique par les nouveaux complexes du cobalt

Notre objectif est l'étude du dédoublement cinétique par hydrolyse (HKR) de l'époxyvinyladamantane avec les nouveaux complexes du cobalt synthétisés au sein du laboratoire. Cet époxyde est un excellent modèle pour ces tests. La synthèse de l'époxyvinyladamantane racémique **53** a été réalisée par la réduction du 1-adamantanebromométhancétone en présence de NaBH_4 .

Nous avons dédoublé l'époxyvinyladamantane **53** au moyen de la méthode employée par Jacobsen [66]. Nous avons obtenu le diol **55** de configuration *S* accompagné majoritairement de l'époxyde **54** de configuration *R*. Du fait de leur grande différence de polarité, l'époxyde et le diol ont été aisément séparés par chromatographie (figure 102).

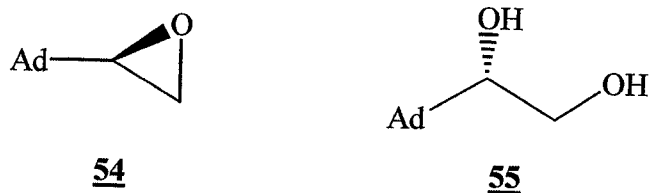


Figure 102 : époxyde et diol résultant du dédoublement cinétique par hydrolyse.

Le diol 55 a été également obtenu par une équipe japonaise par résolution du diol racémique en employant l'acide (-)-camphonique. L'excès énantiomérique du diol correspondant était supérieur à 99 % e.e. [86]. Par ailleurs, l'énantiomère *R* de l'époxyde a été élaboré par des chercheurs américains. Ces derniers ont utilisé l'acide phénylboronique asymétrique. L'excès énantiomérique était de 95 % e.e. [87].

CONFIDENTIELLE

La détermination de l'excès énantiomérique pour les époxydes chiraux a été réalisée à partir de la courbe d'intégration du proton *E*. L'addition du réactif chiral [(+)-Eu(hfc)₃] à l'époxyde 54 donne le signal du proton *E* sous forme de deux massifs d'intensité inégales.

Nous avons observé qu'un faible dédoublement du proton *E* pour le catalyseur 31, et nous avons pu estimer l'excès énantiomérique à 60 % e.e. Pour les catalyseurs 32 et 33, nous n'avons noté aucune différence d'intensité des signaux.

Par contre, nous n'avons observé aucun dédoublement par RMN ¹H pour le diol 55 malgré les différents dosages que nous avons effectué. L'excès énantiomérique a été déterminé de la manière suivante. A partir des mesures du pouvoir rotatoire, nous avons calculé le pouvoir rotatoire spécifique. Une comparaison avec le résultat de la littérature [86], nous a permise de déterminer les excès énantiomériques correspondants. Ainsi, en employant le catalyseur de Jacobsen, nous avons obtenu le diol 55 avec 87% d'excès énantiomérique.

Par ailleurs, Jacobsen avait réalisé le dédoublement cinétique par hydrolyse sur des époxydes aliphatiques terminaux. Il a noté que l'excès énantiomérique était de 97 % d'e.e.

CONFIDENTIELLE

pour l'époxyde ayant le groupe *tertio*-butyle [73]. Ce résultat s'est avéré moins bon que les autres époxydes moins encombrés. Ainsi, la gêne stérique de l'adamantyle est manifestement plus forte que celle de *tertio*-butyle.

CONFIDENTIELLE

A - II - 3 - Conclusion

Nous avons réalisé un dédoublement cinétique par hydrolyse sur l'époxyvinyladamantane racémique 53 au moyen des nouveaux complexes du cobalt que nous avons synthétisé au laboratoire. Par la suite, nous avons aisément séparé l'époxyde et le diol asymétriques. Comme l'addition du réactif chiral [(+)-Eu(hfc)₃] au diol 55 n'a permis aucun dédoublement par RMN ¹H, nous étions amenés à déterminer les excès énantiomériques par mesures du pouvoir rotatoire spécifique.

Conclusion

Nous avons impliqué les nouveaux complexes salen du manganèse(III) et du cobalt(II) dans la catalyse des réactions d'époxydation asymétrique, et du dédoublement cinétique par hydrolyse (HKR).

Nous avons noté une nette amélioration des rendements de l'époxyde 51 en utilisant les complexes du manganèse. Cependant, l'énantiosélectivité de la réaction d'époxydation asymétrique a atteint un maximum de 42 % e.e. seulement avec le catalyseur 28.

Par ailleurs, l'emploi des complexes du cobalt nous a permis d'obtenir le diol 55 accompagné majoritairement de l'époxyde 54.

L'encombrement stérique créé par les groupes alkyles en positions C₃, C_{3'} dans les ligands salen peut être la cause de la chute de l'énantiosélectivité.

Ainsi, la catalyse asymétrique a des avantages dont nous citons :

- les séquences réactionnelles courtes,
- la stéréosélectivité élevée,
- la régénération des ligands,
- le rapport : substrat/catalyseur > 10.000,
- la réduction des polluants chimiques.

Néanmoins, nous retrouvons quelques faiblesses, telles que :

- le choix du catalyseur chiral spécifique,
- le coût du rapport : ligand/catalyseur,
- le contrôle judicieux des conditions opératoires des réactions asymétriques,
- les conditions pratiques sont indésirables dans certains cas (basse température, pression élevée).

CONFIDENTIELLE

PARTIE B : Catalyse asymétrique de la réaction de cyclopropanation

L'unité cyclopropane est présente dans de nombreux produits naturels ayant des activités biologiques [88]. Vu l'intérêt industriel du motif cyclopropane, sa synthèse asymétrique a été longuement étudiée. Appliquée pour la première fois en 1966 [89-90] aux alcènes comme le styrène ou le 1,1-diphényléthylène, la réaction de cyclopropanation est utilisée couramment pour évaluer le potentiel des nouveaux ligands.

Nous donnons les principaux résultats de la littérature sur la réaction de cyclopropanation.

B - I - Rappels des résultats bibliographiques

B - I - 1 - Mécanisme de la réaction de cyclopropanation

L'une des méthodes de synthèse de cyclopropanes asymétriques est la réaction de diazoesters sur les oléfines, catalysée par des complexes métalliques (Cu, Co, Rh, Ru) porteurs de ligands chiraux [91-98].

Salomon [99] et Yates [100] ont proposé un mécanisme pour la réaction de cyclopropanation dans lequel un intermédiaire métallocarbène se forme à partir du diazoester par élimination d'azote (figure 103). L'énantiosélectivité de la réaction se produit pendant l'interaction de l'intermédiaire avec l'alcène.

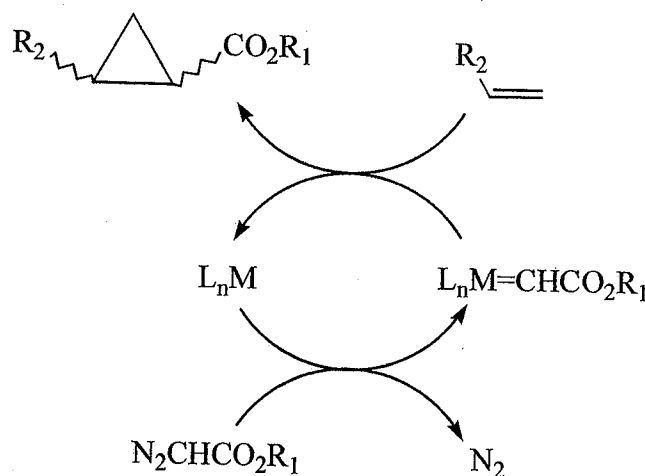


Figure 103 : mécanisme de la réaction de cyclopropanation [99,100].

B - I - 2 - Premiers essais de la réaction de cyclopropanation

La première cyclopropanation asymétrique a été réalisée en présence du catalyseur de Nozaki [89,90]. Ce dernier a obtenu les deux cyclopropanes *cis* et *trans* avec les mêmes excès énantiomériques (6 % e.e.) (figure 104). Le catalyseur utilisé pour cette réaction est issu d'un aldimine salicylique complexé au cuivre(II).

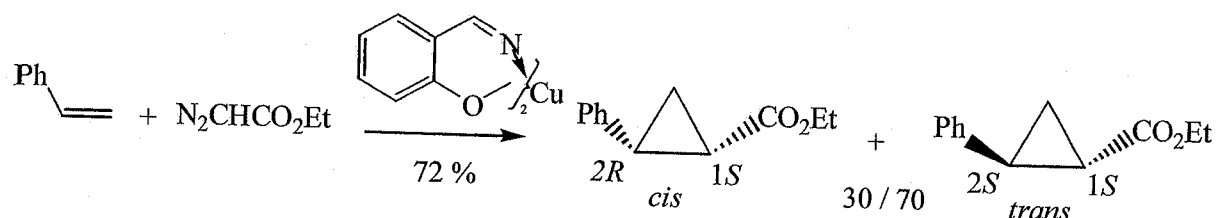


Figure 104 : cyclopropanation avec le catalyseur de Nozaki [89,90].

Vu ces résultats intéressants sur l'induction asymétrique, Aratani a introduit des substituants plus volumineux sur les ligands [101-103] (figure 105).

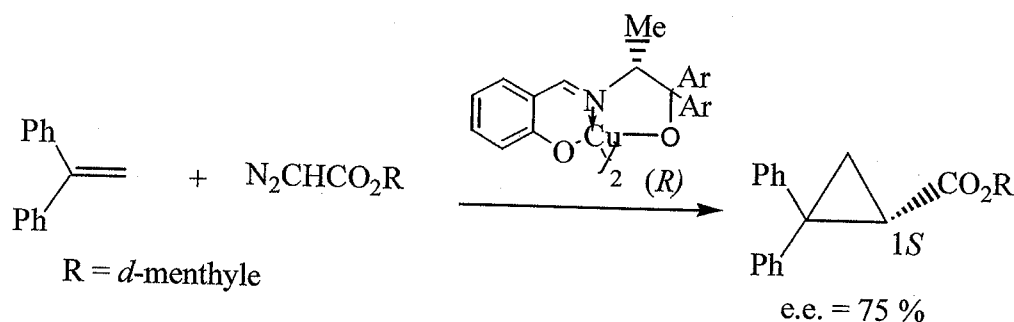


Figure 105 : cyclopropanation avec le catalyseur d'Aratani [103].

Ainsi, le catalyseur de ce dernier appliqué au 1,1-diphényléthylène en présence de diazoacétate de menthyle a permis la préparation des cyclopropanes avec des chiralités élevées [104]. Les complexes métalliques correspondants sont impliqués dans la préparation de composés cyclopropanes biologiquement actifs [101-107] (figure 106).

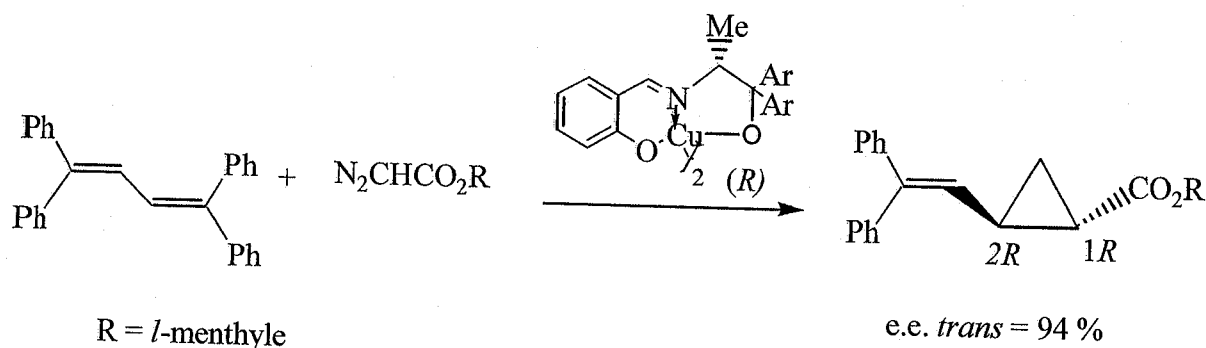


Figure 106 : utilisation du catalyseur d'Aratani [107].

L'étude pionnière d'Aratani et Coll a permis à de nombreux chercheurs de développer beaucoup d'efforts par pour la préparation de cyclopropanes asymétriques d'intérêts industriels. Depuis, des méthodologies efficaces ont été mises au point pour l'amélioration de l'énantiosélectivité.

B - I - 3 - Les complexes du cuivre

Pfaltz a obtenu pour la première fois de résultats intéressants avec les complexes semicorrines de cuivre(I) [108-111]. Cet auteur a confirmé l'idée de Kochi [112] selon laquelle le catalyseur doit être activé pour qu'il y ait réaction (figure 107).

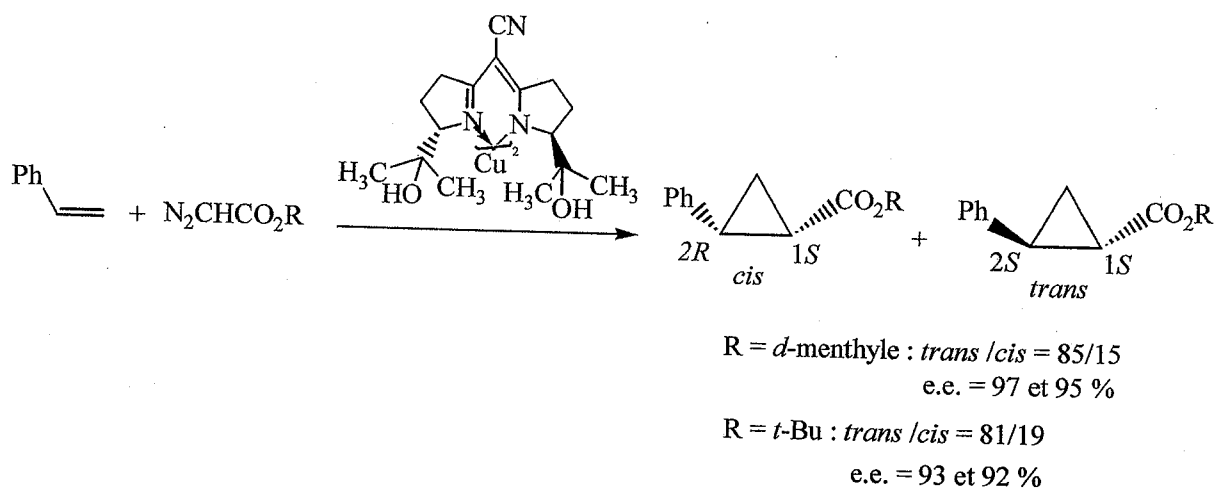


Figure 107 : cyclopropanation catalysée par des semicorrines [108].

Par la suite, Masamune [113] et Evans [114,115] montrent l'utilisation des complexes de bis(oxazolines) du cuivre(II) pour la réaction de cyclopropanation. Evans a prouvé que la

complexation *in situ* des bis(oxazolines) par le triflate de cuivre(I) conduit à des résultats excellents (figure 108).

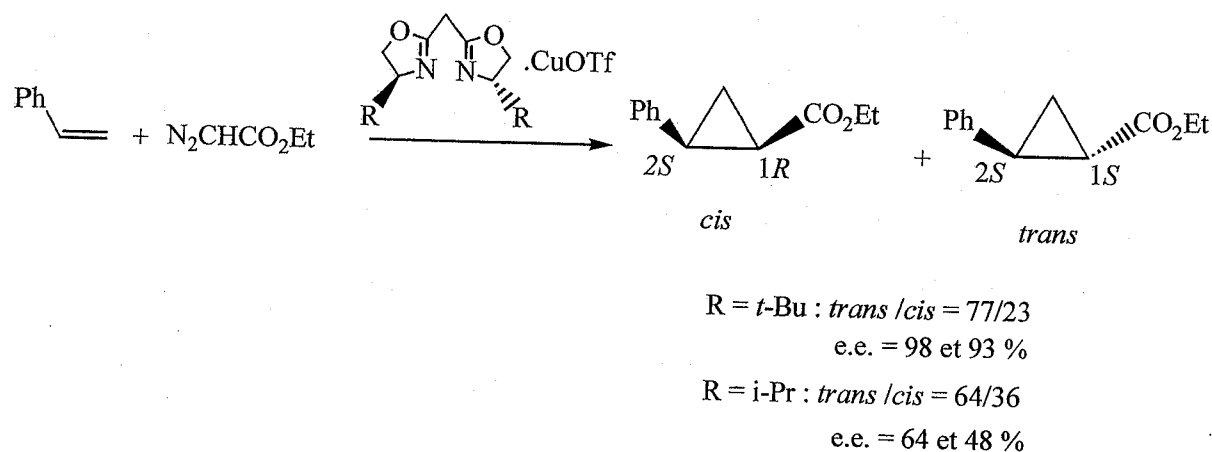


Figure 108 : résultats de Masamune et Evans [113-114].

Complexées avec le cuivre(I), les bis(oxazolines) donnent majoritairement des cyclopropanes *trans* avec une grande pureté énantiomérique pour une grande variété d'alcènes. Néanmoins, elles sont très sensibles aux conditions opératoires de la réaction de cyclopropanation. Les meilleurs résultats sont obtenus en présence de triflate de cuivre(I).

Parfois, il est difficile de reproduire la cyclopropanation en présence de bis(oxazolines). Tel est le cas avec les expériences d'Andersson et de Knight [116,117] (figure 109).

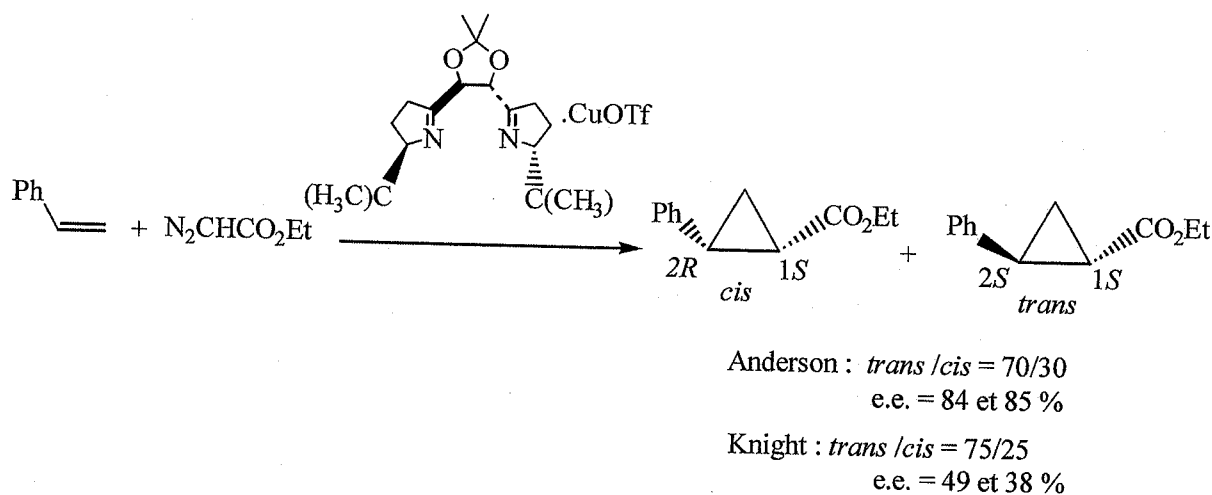


Figure 109 : résultats d'Andersson et de Knight [116,117].

Comme il a été démontré une analogie structurale entre les semicorrines et les bis(oxazolines), Pfaltz a proposé le mécanisme donné à la figure 110 pour expliquer la stéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation [109].

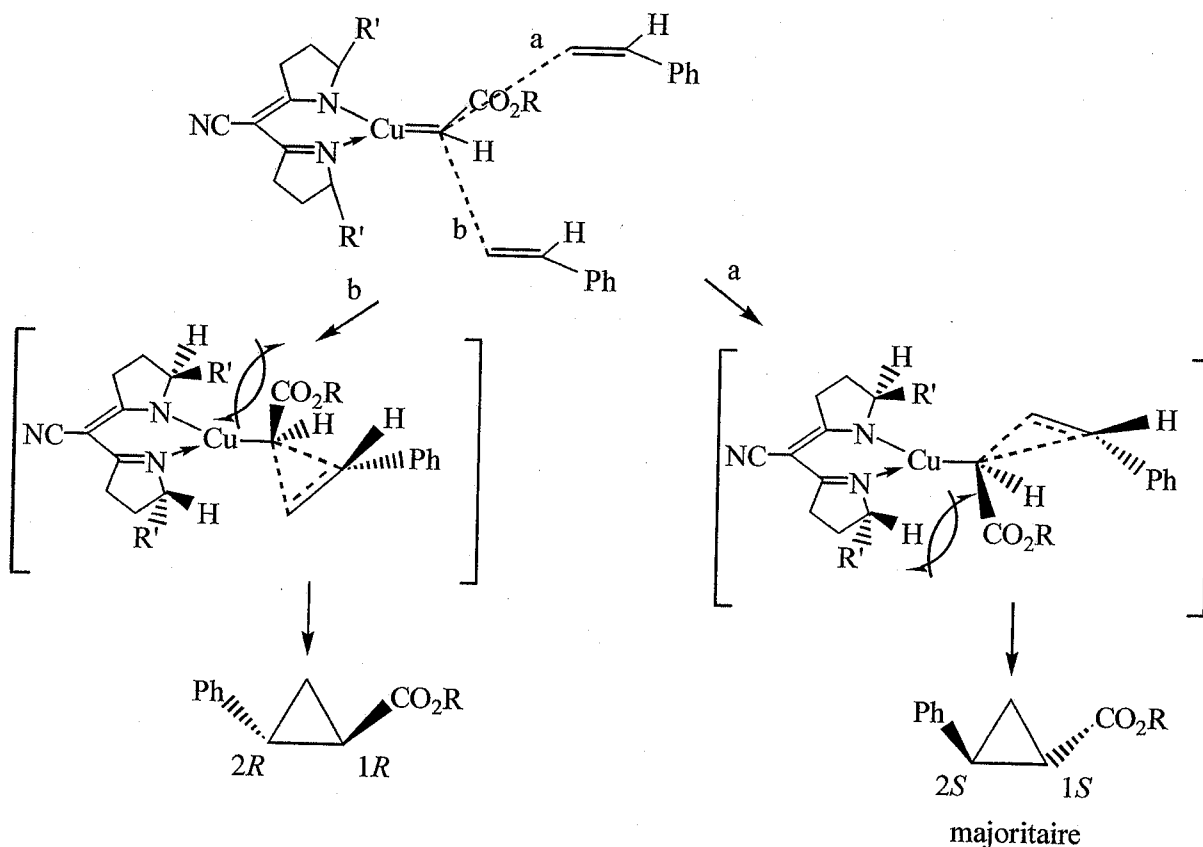
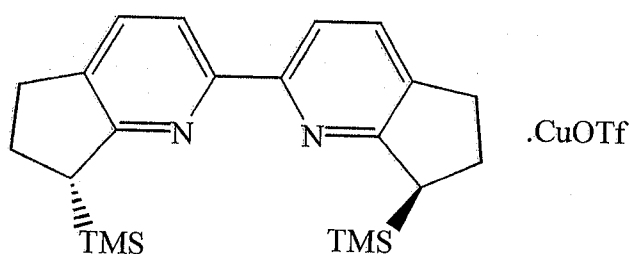


Figure 110 : mécanisme de Pfaltz expliquant l'énantiosélectivité [109].

L'énantiosélectivité de cette réaction se produit pendant l'interaction de l'oléfine avec le métallocarbène. Ainsi, le plan du carbène reste perpendiculaire à celui du ligand. L'approche de l'oléfine peut se faire de part et d'autre du plan du carbène. Le centre le plus nucléophile interagit avec le carbone électrophile du métallocarbène. Le groupe ester interagit avec l'atome d'hydrogène est donc l'approche est favorisée (voie a); dans l'approche défavorisée, ce même ester interagit avec le groupe encombrant du ligand (voie b).

En plus des complexes du cuivre déjà cités, nous retrouvons les bipyridines de Katsuki [119,120]. Ces derniers conduisent majoritairement au cyclopropane *trans* avec 92 % d'excès énantiomérique (figure 111).



trans / cis = 86/14

e.e. = 92 et 98 %

Figure 111 : catalyseur de Katsuki [119,120].

Dernièrement, Marenno-Mañas a obtenu une pureté énantiosélective de 98 % avec la nouvelle bis(oxazoline) donnée ci-dessous [121] (figure 112). Celle-ci a également catalysée des réactions de Diels-Alder et d'oxydations allyliques. Les excès énantiomériques varient de 82 à 98 % e.e.

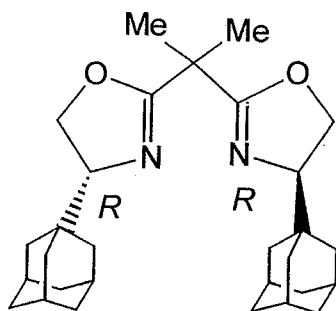


Figure 112 : bis(oxazoline) préparée Marenno-Mañas [121].

La réaction de cyclopropanation énantiosélective catalysée par les complexes de bis(oxazolines) les plus performantes citées dans la littérature n'est pas facile à mettre en œuvre, ce qui limite leur intérêt industriel.

B - I - 4 - Les complexes du cobalt

Catalysant la réaction de cyclopropanation asymétrique, les métallocarbènes ont été préparés par Otsuka et Nakumara [122]. Cependant, l'énantiosélectivité était moyenne avec les complexes du cobalt (II) (e.e. < 10 %).

Vingt plus tard, Katsuki et Fukuda étudient la cyclopropanation asymétrique en utilisant les complexes salen de Co(III) comme catalyseur [123]. Ces derniers ont remarqué

que si le complexes métallique est porteur de substituants en position C₃(C_{3'}), aucune activité catalytique n'est mise en œuvre (figure 113).

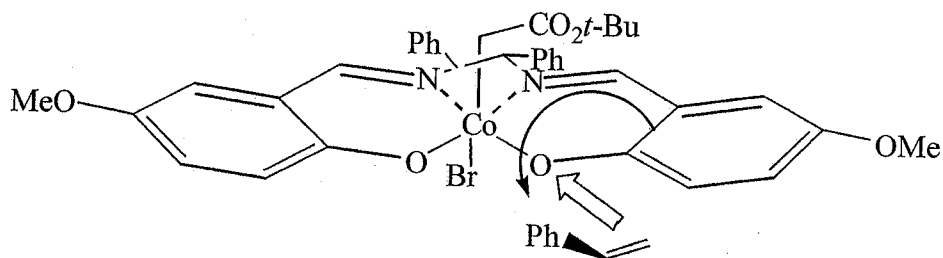


Figure 113 : mécanisme d'approche de l'oléfine au métallocarbène [123].

De même que si la présence de substituants volumineux sur les carbones C₄(C_{4'}) et C₅(C_{5'}) n'affecte pas beaucoup la stéréochimie de la réaction. Cette stéréochimie est sensiblement affectée par l'effet *trans* du ligand et la nature électronique du substituant en positions C₅(C_{5'}) [124] (figure 114). Par exemple, l'introduction des groupes bromo et méthoxy réduit la réactivité de l'espèce Co(V)-carbène, augmente l'interaction entre le substrat et le ligand et par conséquent la sélectivité est améliorée.

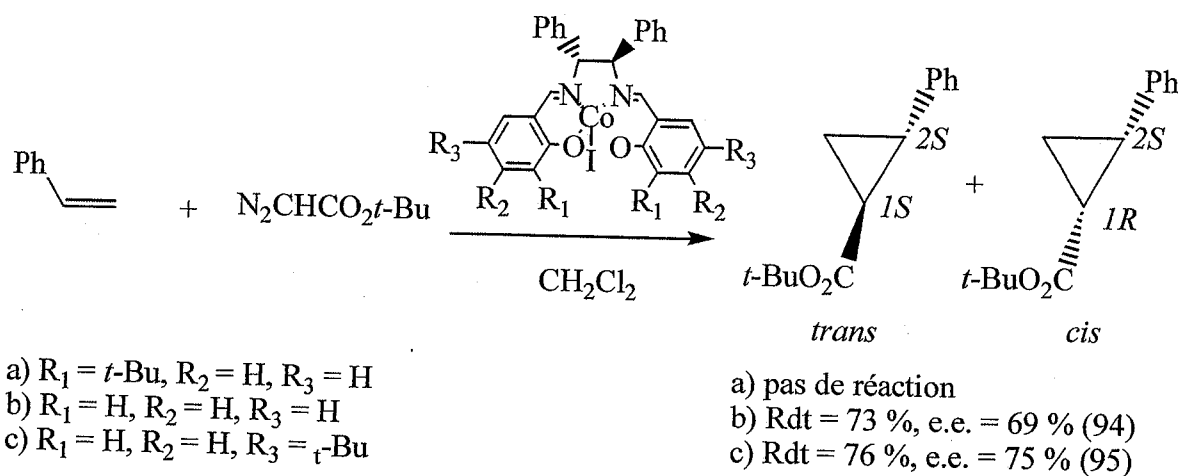


Figure 114 : cyclopropanation du styrène catalysée un salen de cobalt(III) [124].

En partant de ces résultats, Katsuki et Coll décident de réemployer les salen de cobalt(II) [125,126]. La performance de ces catalyseurs a été améliorée grâce au *N*-méthylimidazole ajouté en tant qu'additif (figure 115).

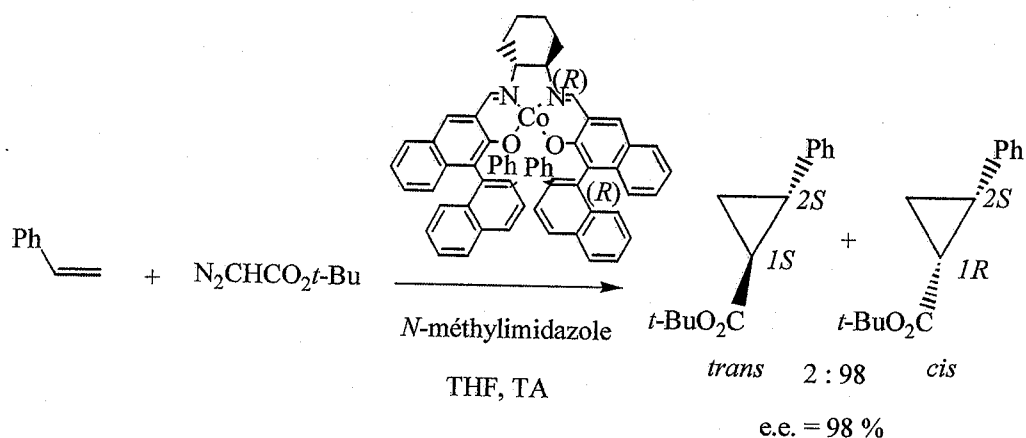


Figure 115 : cyclopropanation du styrène catalysée un salen de cobalt(II) [125,126].

Par ailleurs, la cyclopropanation asymétrique intramoléculaire a été également tentée avec les complexes salen du cobalt(II). Katsuki a obtenu des énantiosélectivités élevées [127,128] (figure 116).

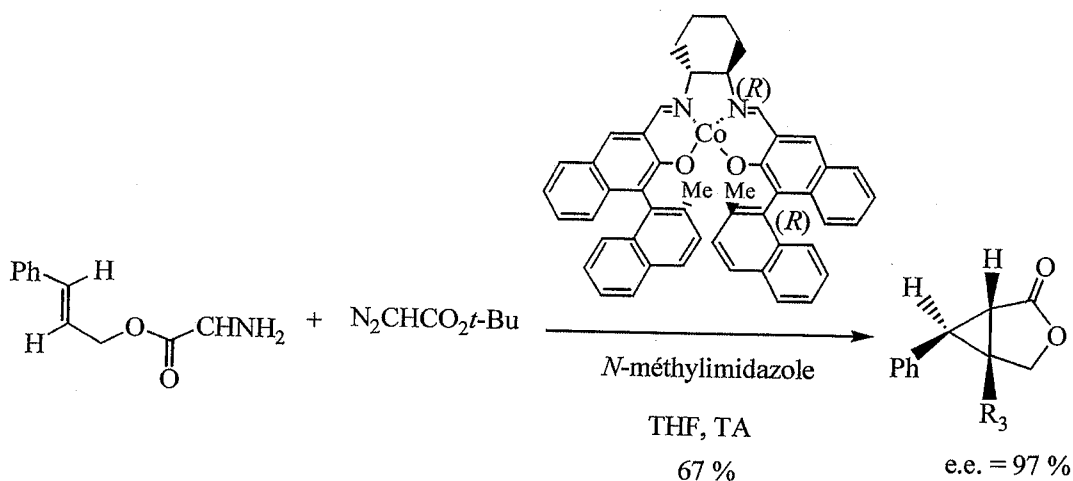


Figure 116 : cyclopropanation intramoléculaire catalysée par un salen de cobalt(II) [127,128].

Ce dernier a proposé un mécanisme dans lequel le groupe ester allylique est le substrat le moins électronique dans cette réaction [129] (figure 117).

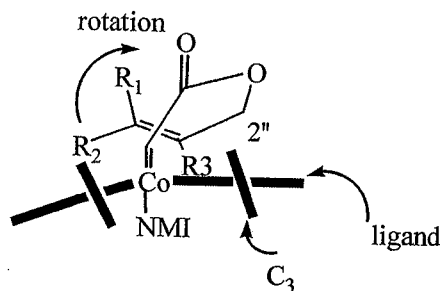


Figure 117 : mécanisme de la cyclopropanation intramoléculaire catalysée le cobalt(II) [129].

B - I - 5 - Les complexes du rhodium

Les complexes dimères du rhodium(II) porteurs de ligands chiraux en général des carboxylates d'acides ou des carboxamides ont été introduits depuis longtemps pour catalyser les réactions de cyclopropanation [130] (figure 118). Cependant, ils sont moins stéréosélectifs que les complexes du cuivre (e.e. < 12 %) [131-133].

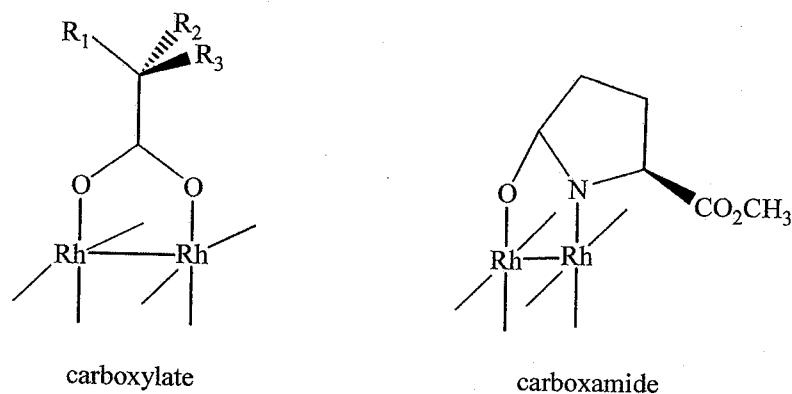


Figure 118 : complexes du rhodium(II) [130].

Une particularité que les auteurs ont constaté avec les complexes $\text{Rh}_2(\text{BDME})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{IBZ})_4$, est la formation majoritaire de cyclopropanes *cis* avec des excès énantiomériques supérieurs à 95 % e.e. [134,135] (figure 119).

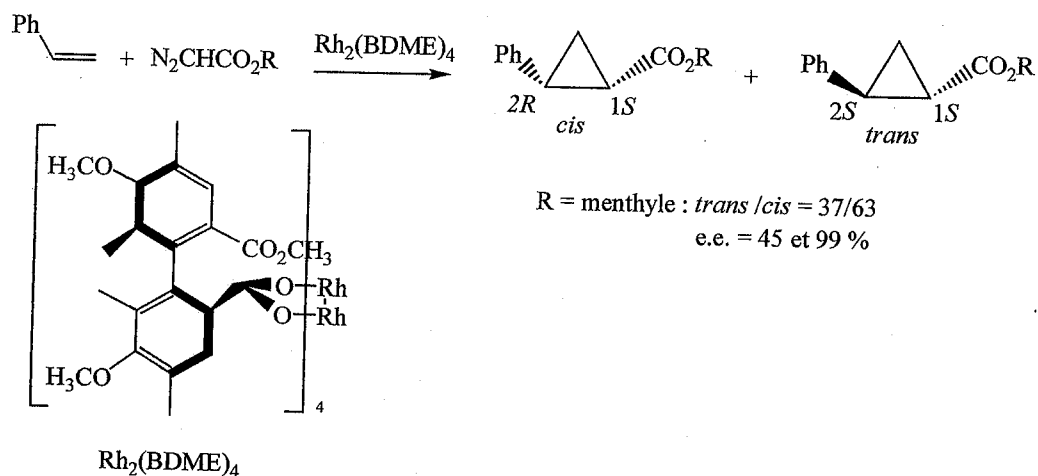


Figure 119 : cyclopropanation du styrène par le $\text{Rh}_2(\text{BDME})_4$ [134,135].

Des complexes monomères du rhodium(II) ont été également utilisés pour la préparation des cyclopropanes énantiosélectifs [136]. Par ailleurs, des complexes porphyrines du rhodium(III) ont été testés sur différentes oléfines. Leurs excès énantiomériques sont faibles (15 % e.e.) [137].

B - I - 6 - Les complexes du ruthénium

Les complexes salen du ruthénium obtenus par Katsuki ont permis d'obtenir une énantiosélectivité élevée [138,139] (figure 120).

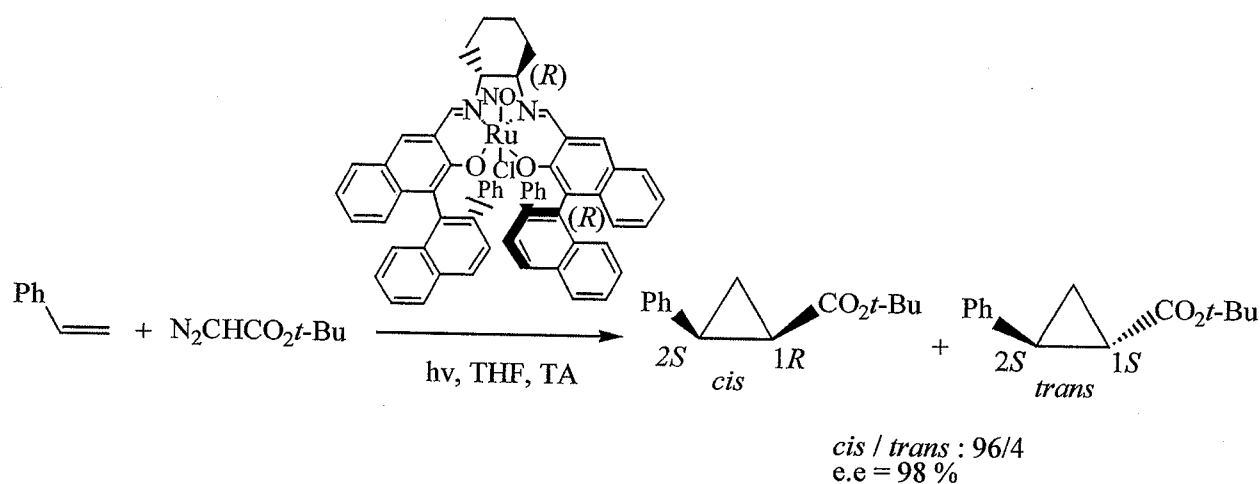
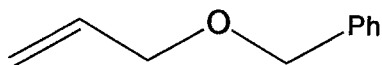


Figure 120 : cyclopropanation du styrène par le complexes salen du ruthénium [138,139].

Dans ces conditions, la stéréosélectivité de la cyclopropanation dépend essentiellement de la structure du catalyseur, et sa solubilité dans les solvants. L'auteur a montré que l'approche de l'oléfine au carbène se fait face aux carbones C₃ et C_{3'}. Lorsque des substituants moins encombrants sont introduits au niveau de ces deux carbones, les énantiosélectivités deviennent moins bonnes et la diastéréosélectivité est inversée.

Partie expérimentale

CONFIDENTIELLE

**3-O-benzylallyl éther 49****CONFIDENTIELLE**

Dans un ballon de 100 ml, on introduit (20.8 ml, 0.2 mmol, 1 éq) d'alcool benzylique, (21.4 ml, 0.26 mmol, 1.3 éq) de chlorure d'allyle, 1 ml d'eau distillée, (3.64 g, 0.01 mol) d'HDTAB (bromure d'hexadecyltriméthylammonium), et (16 g, 0.4 mol) de NaOH broyé. On porte au reflux à 70°C toute une nuit. Une coloration rouge apparaît. On dilue dans Et₂O, puis on lave à l'eau distillée, on ajoute quelques ml d'isopropanol pour rendre la séparation plus facile. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium, puis distillée sous pression réduite (trompe à eau) pour donner un liquide transparent de masse : m = 25.3826 g, Rdt = 86 %.

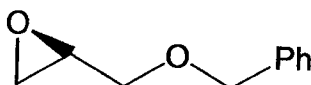
EPOXYDATION ASYMMETRIQUE (EA)**Méthode a : Epoxydation par le m-CPBA**

Dans un bicol de 50 ml, on introduit 0.8 mmole de l'oléfine, 0.02 mmole du complexe, (337.9 mg, 2.5 mmol) du N-méthylmorpholine.hydrate (NMO) et 4.25 ml de CH₂Cl₂ distillé. On refroidit à -80°C et on ajoute (246.6 mg, 1 mmole) de m-CPBA. On agite pendant 2 heures à -80°C, puis on ajoute (185 µl, 2.5 mmol) de Me₂S. On laisse la température revenir à l'ambiante et on ajoute 5 ml de NaOH (2N). Le mélange est décanté, la phase organique est lavée à l'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium, puis le solvant est concentré sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode b : Epoxydation par le NaOCl

A 1.45 ml d'une solution de NaOCl (pH = 11, 0.7 M) refroidit à 0°C, on ajoute 0.5 mmol de l'oléfine dans 0.5 ml de CH₂Cl₂, 0.02 mmol du catalyseur, et 0.1 mmol de 4-pépyridine-N-oxide (PPNO). On agite pendant 16 heures à 0°C. Il se forme un précipité marron, on filtre sur célite, on lave plusieurs fois au CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur sulfate de sodium. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne (éluant : EP) pour donner une huile jaune.

CONFIDENTIELLE

Synthèse de l'éther 50**CONFIDENTIELLE****(R)-(-)-Benzylglycidyl éther 50**

méthode a

3-O-benzylallyl éther :
cat. (R,R) de Jacobsen :
NMO.H₂O ;;
CH₂Cl₂ : 4.25 ml;
m-CPBA ;;
Me₂S ;;

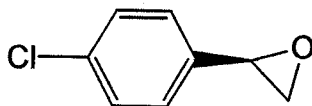
Le produit est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner : une huile incolore .

méthode b

NaOCl
3-O-benzylallylether :
CH₂Cl₂ : 0.5 ml;
cat. (R, R) de Jacobsen :
4-PPNO :

Nous notons une décomposition totale de l'allyle de départ.

CONFIDENTIELLE

Synthèses des époxydes 51 et 52**(R)-4-Chlorostyrène époxyde 51****CONFIDENTIELLE****Emploi du complexe de Jacobsen**

méthode a

4-chlorostyrène :
cat. (*R,R*) de Jacobsen :
NMO :
CH₂Cl₂ :
m-CPBA :
Me₂S :

Le produit est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner : une huile incolore.

E.e. déterminé par RMN ¹H après addition de [(+)-Eu(hfc)₃] à 51;

méthode b

NaOCl :
4-chlorostyrène :
CH₂Cl₂ :
cat. (*R,R*) de Jacobsen :
4-PPNO :

L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne (éluant : EP) pour donner une huile jaune de masse.

E.e. déterminé par RMN ¹H après addition de [(+)-Eu(hfc)₃] à 51;

CONFIDENTIELLE

Emploi du complexe 28

méthode a

4-chlorostyrène :

cat. **28** :

NMO :

CH₂Cl₂ :

m-CPBA :

Me₂S :**CONFIDENTIELLE**

Le produit est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner : une huile incolore.

E.e. déterminé par RMN ¹H après addition de [(+)-Eu(hfc)₃] à **51**;

méthode b

NaOCl :

4-chlorostyrène :

CH₂Cl₂ :cat. **28** :

4-PPNO :

L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne (éluant : EP) pour donner une huile jaune de masse.

E.e. déterminé par RMN ¹H après addition de [(+)-Eu(hfc)₃] à **51**;

Emploi du complexe 29

méthode a

4-chlorostyrène :

cat. **29** :NMO.H₂O :CH₂Cl₂ :

m-CPBA :

Me₂S :**CONFIDENTIELLE**

Le produit est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner : une huile incolore.

E.e. déterminé par RMN ^1H après addition de [(+)-Eu(hfc) $_3$] à 51;

méthode b

NaOCl :

4-chlorostyrène :

CH $_2$ Cl $_2$:

cat. 29 :

4-PPNO :

CONFIDENTIELLE

Le produit est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner : une huile incolore.

E.e. déterminé par RMN ^1H après addition de [(+)-Eu(hfc) $_3$] à 51;

Emploi du complexe 30

méthode a

4-chlorostyrène :

cat. 30 :

NMO.H $_2$ O :

CH $_2$ Cl $_2$:

m-CPBA :

Me $_2$ S :

Le produit est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner : une huile incolore.

E.e. déterminé par RMN ^1H après addition de [(+)-Eu(hfc) $_3$] à 51;

méthode b

NaOCl :

4-chlorostyrène :

CH $_2$ Cl $_2$:

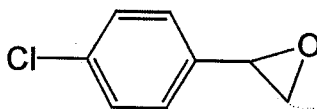
cat. 30 :

4-PPNO :

CONFIDENTIELLE

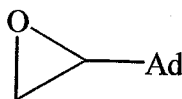
Le produit est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner : une huile incolore.

E.e. = déterminé par RMN ^1H après addition de [(+)-Eu(hfc) $_3$] à 51;

**CONFIDENTIELLE****4-Chlorostyrène époxyde 52**

Dans un ballon de 50 ml, on introduit (1.412 g, 7.5 mmol, 1.5 éq) du sel : $\text{Me}_3\text{S}^+/\text{MeSO}_4^-$; (5 mmol, 702.5 mg) du 4-chlorobenzaldéhyde, 7.5 ml de CH_2Cl_2 , et 2.5 ml de NaOH (50 %). On agite vigoureusement pendant 2.5 heures à température ambiante. On dilue avec 19 ml d'eau distillée, et on extrait le mélange réactionnel à éther de pétrole léger. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (élution éther de pétrole) pour donner une huile jaune marron de masse.

Rf = avec acétate d'éthyle/éther de pétrole = 5/95;

Synthèse de l'époxyde racémique 53**1-Adamantylvinyl époxyde 53**

Dans un ballon de 25 ml, on introduit du 1-adamantyl-2-bromométhylcétone, et 4 ml d'EtOH (95%). On ajoute NaBH_4 . Une effervescence apparaît accompagnée d'un trouble. On refroidit le ballon dans un bain d'eau, puis on agite toute la nuit à température ambiante. Un dépôt blanc de NaBr se forme; on ajoute K_2CO_3 et on agite pendant une 1/2 heure à température ambiante. On hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO_3 , et on extrait la phase aqueuse 3 fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, les solvants sont concentrés sous vide. On obtient une huile de couleur jaune claire et d'odeur camphrée qu'on filtre sur 2 g de Al_2O_3 (éluant éther de pétrole) pour obtenir une masse.

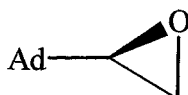
CONFIDENTIELLE

DEDOUBLEMENT CINÉTIQUE PAR HYDROLYSE (HKR)

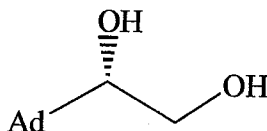
Méthode générale

Dans un ballon de 5 ml, on introduit 0.08 mmol % de complexe salen du cobalt(II), on ajoute une solution de 81.67 μl préparée et prélevée à partir de : (320 μl de toluène et 73 μl d'AcOH). On laisse pendant une heure à l'air. On chasse les solvants sous vide, et on ajoute une solution de l'époxyvinyladamantane **53** (282 mg, 1.583 mmol) dans 667 μl d'Et₂O anhydre (rinçage avec 167 μl) puis de l'eau distillée (0.64 mmole, 11.52 μl). On agite pendant 2 jours (3 nuits) à température ambiante. On dilue avec Et₂O, et on filtre sur 1 g de silice. On concentre les solvants sous vide. Le mélange brut obtenu est chromatographié sur gel de silice (gradient d'éluion : éther de pétrole et éther de pétrole/acétate d'éthyle : 0 et 70/30). On obtient respectivement :

- une huile jaune claire :

CONFIDENTIELLE**(R)-(-)-1-Adamantylvinyl époxyde 54**

- des cristaux blancs :

**(S)-(+)-2-Adamantyl-1,2-éhanediol 55****CONFIDENTIELLE**

Emploi du complexe de Jacobsen

cat. (R, R) de Jacobsen :
solution de toluène :
époxyvinyladamantane 53 :
Et₂O :
H₂O :

CONFIDENTIELLE

L'huile brute obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner :

- une huile jaune claire (époxyde chirale 54) (éluant : éther de pétrole);
- des cristaux blancs (diol chirale 55) : (élution : acétate d'éthyle/éther de pétrole);

Emploi du complexe 31

cat. 31 :
solution de toluène :
époxyvinyladamantane 53 :
iPrOH :
H₂O :

L'huile brute obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner :

- une huile jaune claire (époxyde chirale 54) (éluant : éther de pétrole);
- des cristaux blancs (diol chirale 55) (élution : acétate d'éthyle/éther de pétrole);

Emploi du complexe 32

cat. 32 :
solution de toluène :
époxyvinyladamantane 53 :
Et₂O :
H₂O :

CONFIDENTIELLE

L'huile brute obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner :

- une huile jaune claire (époxyde chirale 54) (éluant : éther de pétrole);
- des cristaux blancs (diol chirale 55) (élution : acétate d'éthyle/éther de pétrole);

Emploi du complexe 33

cat. **33** :

solution de toluène :

époxyvinyladamantane **53** :

Et₂O :

H₂O :

L'huile brute obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner :

- une huile jaune claire (époxyde chirale **54**) (éluant : éther de pétrole);
- des cristaux blancs (diol chirale **55**) (élution : acétate d'éthyle/éther de pétrole);

CONFIDENTIELLE

Références bibliographiques

CONFIDENTIELLE

- [1] G.D. July, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.
- [2] M. Bandini, P.G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 84.
- [3] Y.C. Jeong, S. Choi, K. Yu, K.H. Ahn, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 537.
- [4] K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126.
- [5] C. Crévisy, M. Wietrich, V. Le Boulaire, R. Uma, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 395.
- [6] J.S. Johnson, D.A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
- [7] W.S. Knowles, R. Noyori, *Prix Nobel.* **2001**.
- [8] K.B. Sharpless, *Prix Nobel.* **2001**.
- [9] J.T. Groves, T.E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5786.
- [10] J.T. Groves, T.E. Nemo, R.S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032.
- [11] K.A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 431.
- [12] E.G. Samsel, K. Srinivasan, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7606.
- [13] K. Srinivasan, P. Michaud, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309.
- [14] H. Yoon, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4087.
- [15] M.M. Taqui Khan, S.A. Mirza, C. Sreelatha, S.H.R. Abdi, Z.A. Shaikh, *Stud. Org. Chem.* **1988**, *33*, 211.
- [16] W. Zhang, J.L. Loebach, S.R. Wilson, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
- [17] W. Zhang, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296.
- [18] E.N. Jacobsen, W. Zhang, L.C. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.
- [19] R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345.
- [20] N. Hosoya, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1993**, 261.
- [21] N. Hosoya, A. Hatakeyama, K. Yanai, H. Fuji, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1993**, 641.
- [22] A. Hatayama, N. Hosoya, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1992**, 407.
- [23] H. Sasaki, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1993**, 300.
- [24] H. Naoki, A. Hatayama, R. Irie, H. Sasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4311.
- [25] R. Irie, N. Hosoya, T. Katsuki, *Synlett* **1994**, 255.
- [26] M. Palucki, P. J. Pospisil, W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9333.
- [27] M. Palucki, G. J. McCormick, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *35*, 5457.
- [28] P. Pietikäinen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *35*, 941.

- [29] Y. Naruta, F. Tani, K. Maruyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1269.
- [30] Y. Naruta, F. Tani, N. Ishihara, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6865.
- [31] H.Fu, G.C. Look, W. Zhang, E.N. Jacobsen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6497.
- [32] N.H. Lee, A.R. Muci, E.N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5055.
- [33] B.D. Brandes, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378.
- [34] T. Mukaiyama, T. Yamada, T. Nagata, K. Imagawa, *Chem. Lett.* **1993**, 327.
- [35] T. Hamada, T. Fukuda, H. Imanishi, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 515.
- [36] C. Bousquet, D. G. Gilheany, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7739.
- [37] B.D. Brandes, R.N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5123.
- [38] W. Adam, R.T. Fell, V.R. Stegmann, C.R. Saha-Möller, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 708.
- [39] K. Hamachi, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4979.
- [40] C. Kokubo, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13895.
- [41] K. Masutani, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5119.
- [42] A. Watanabe, T. Uchida, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4481.
- [43] M.D. Kaufman, P.A. Grieco, D.W. Bougie, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11468.
- [44] Y. Kohmura, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3339.
- [45] K. J. O'Connor, S. J. Wey, C. J. Burrows, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1001.
- [46] C. Ohta, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3888.
- [47] Y. Noguchi, H. Takiyama, T. Katsuki, *Synlett* **1998**, 543.
- [48] A. Scheurer, P. Mosset, M. Spiegel, R. W. Saalfrank, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1063.
- [49] P. Pietikäinen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 941.
- [50] R.I. Kureshy, N-ul.H. Khan, S.H.R. Abdi, T. Patel, R.V. Jasra, *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 433.
- [51] B. Juršić, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6677.
- [52] P. Mosset, R. Grée, *Synt. Commun* **1985**, *15*, 749.
- [53] J.T. Groves, R.S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791.
- [54] M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Asymmetric Synthesis*. Morrison, J. D. Ed.; Academic Press : New York, **1985**, 247.
- [55] H.B. Kagan, J.C. Fiaud, *Top Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- [56] C.S. Chem, C.O. Sih, *Angew. Chem. Int. Ed; Engl.* **1989**, *28*, 695.
- [57] E.L. Eliel, S.H. Wilen, "*Streochemistry of Organic Compounds*"; Wiley : New York,

- 1994, 395.
- [58] L.E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423.
- [59] K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037.
- [60] N. Wantanabe, Y. Ohtake, S-i. Hashimoto, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1491.
- [61] K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Synthesis* **1993**, 920.
- [62] S.F. Martin, M.R. Spaller, S. Liras, B. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*,
- [63] J. Hübscher, J. Barner, *Helv. Chim. Acta.* **1990**, *73*, 1068.
- [64] S.L. Vander Velde, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5380.
- [65] J.F. Larrow, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12129.
- [66] M. Tokunaga, J.F. Larrow, F. Kakiuchi, E.N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936.
- [67] L.S. Li, Y.L. Chin Wu, *J. Org. Chem.* **2000**, *5*, 689.
- [68] K. Kulig, U. Holzgrabe, B. Malawska, *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 2533.
- [69] C. Jin, R.D. Ramirez, A.S. Gopalan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4747.
- [70] C. Sharon, K. William, *Chem. Commun.* **2001**, *11*, 1040.
- [71] A. Rodriguez, M. Nomen, B.W. Spur, J.J. Godfroid, T.H. Lee, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 25.
- [72] J. Gu, M.J. Dirr, Y. Wang, D.L. Scoper, B. De, J.A. Wos, C.R. Johnson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 791.
- [73] S.E. Schaus, B.D. Brandes, J.F. Larrow, M. Tokunaga, K.B. Hansen, A.E. Gould, M.E. Furrow, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.
- [74] L.P.C. Nielsen, C.P. Stevenson, D.G. Blackmond, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360.
- [75] E.N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.
- [76] R.I. Kureshy, N.H. Khan, S.H.R. Abdi, S.T. Patel, R.V. Jasra, *J. Mol. Chem. A : Chem.* **2002**, *179*, 1-77.
- [77] R.I. Konsler, J. Karl, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780.
- [78] M.R. Joseph, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374.
- [79] M.R. Joseph, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687.
- [80] Y. Song, X. Yao, H. Chen, C. Bai, X. Hu, Z. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6625.
- [81] P.L. Osburn, D.E. Bergbreiter, *Prog. Polym. Sci* **2001**, *26*, 2015.
- [82] D.A. Annis, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147.
- [83] R. Breinbauer, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3604.

- [84] G.-J. Kim, D.-W. Park, *Catal. Today* **2000**, *63*, 537.
- [85] G.-J. Kim, H. Lee, S.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5005.
- [86] M. Bessodes, C. Boukarim, *Synlett* **1996**, 1119.
- [87] M. Takasu, Y. Naruse, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4493.
- [88] H.W. Lin, C.T. Walsh, "The Chemistry of the Cyclopropyl Group", S. Patai, Z. Rappoport, Ed., Wiley: Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1987**, Chap. 16.
- [89] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.
- [90] H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655.
- [91] M.P. Doyle, M.N. Protopopova, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919.
- [92] M.P. Doyle, M.A. McKervey, *Chem. Commun.* **1997**, 983.
- [93] R. Schumacher, F. Dammast, H.U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 614.
- [94] V.K. Singh, A. Datta Gupa, G. Sekar, *Synthesis* **1997**, 137.
- [95] H.U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 971.
- [96] C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 542.
- [97] M.P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919.
- [98] J. Salaün, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247.
- [99] R.G. Salomon, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300.
- [100] P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376.
- [101] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1707.
- [102] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2599.
- [103] T. Aratani, "Comprehensive Asymmetric Catalysis". Vol III; E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: Berlin, **2000**, 1451-1460.
- [104] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 685.
- [105] T. Kunz, H.U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2079.
- [106] A. Becalski, W.R. Cullen, M.D. Fryasuk, G. Herb, B.R. James, J.P. Kutney, K. Piotrowska, D. Tapiolas, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 3108.
- [107] D. Holland, D.A. Laidler, D.J. Milner, *Inorg. Chim. Acta.* **1981**, *54*, L21.
- [108] H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1005.
- [109] H. Fritschi, U. Leutenegger, K. Siegmann, A. Pfaltz, W. Keller, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1541.
- [110] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
- [111] A. Ebinger, T. Heinz, G. Umbricht, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2000**, *54*, 10469.

- [112] R.G. Salomon, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300.
- [113] R.E. Lowenthal, A. Aboko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.
- [114] D.A. Evans, K.A. Woerpel, M.M. Hinman, M.M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- [115] D.A. Evans, K.A. Woerpel, M.J. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430.
- [116] A.V. Bedekar, E.B. Koroleva, P.G. Andersson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2518.
- [117] A.M. Harm, J.G. Knight, G. Stemp, *Synlett* **1996**, 677.
- [118] K. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1993**, 638.
- [119] K. Ito, T. Katsuki, *Chem. Lett* **1994**, 1857.
- [120] K. Ito, M. Yoshitake, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3905.
- [121] J. Clariana, J. Comelles, M. Mareno-Mañas, A. Vallribera, *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 1551.
- [122] A. Nakamura, A. Konishi, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3443.
- [123] T. Fukuda, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 825.
- [124] T. Fukuda, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7201.
- [125] T. Niimi, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3647.
- [126] T. Niimi, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 97.
- [127] T. Uchida, B. Saha, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2521.
- [128] B. Saha, T. Uchida, T. Katsuki, *Synlett* **2001**, 114.
- [129] T. Katsuki, *Synlett. Account.* **2003**, 292.
- [130] R. Paulissen, H. Reimlinger, E. Hayez, A.J. Hubert, Ph. Teyssie, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2233.
- [131] H. Brunner, H. Kluschanzoff, K. Wutz, *Bull. Chem. Soc. Belg.* **1989**, *98*, 63.
- [132] M. Kennedy, M.A. McKervey, A.R. Maguire, G.H.P. Roos, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 361.
- [133] S. Hashimoto, N. Watanabe, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173.
- [134] M.P. Doyle, Q.L. Zhou, S.H. Simonsen, V. Lynch, *Synlett* **1996**, 697.
- [135] H. Ishitani, K. Achiwa, *Synlett* **1997**, 781.
- [136] D.L. Christenson, C.J. Tokar, W.B. Tolman, *Organometallics.* **1995**, *14*, 2148.
- [137] S. O'Malley, T. Kodadek, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2445.
- [138] T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 1163.
- [139] T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3501.
- [140] X. Lu, X. Jiang, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *359*, 139.
- [141] Catalogue Fluka, **2003/2004**, [14618-80-5], p185.

Conclusion

CONFIDENTIELLE

Conclusion

CONFIDENTIELLE

Le contexte général de cette étude consiste à synthétiser des ligands optiquement actifs ayant des groupements adamantyles dont nous avons évalué le potentiel en catalyse asymétrique. Nous avons choisi les substituants adamantyles à cause de leurs aspects volumineux et pseudo-sphériques afin d'améliorer l'énantiosélectivité de ces nouveaux catalyseurs.

Nous avons limité nos travaux à deux types de ligands optiquement actifs à symétrie C_2 : les salen et une bi(oxazoline). Pour ces deux ligands, nous avons employé l'acide (L)-(+)-tartrique comme molécule de départ. Nous l'avons employé d'une part pour le dédoublement de la 1,2-cyclohexanediamine qui a servi pour la synthèse de nos salen, et d'autre part pour l'obtention de la diamine vicinale à symétrie C_2 précurseur de la bi(oxazoline).

Les salen et bi(oxazoline) sont utilisés dans une grande variété de réactions asymétriques. Nous avons choisi d'élaborer de nouveaux catalyseurs analogues aux catalyseurs de Jacobsen puis nous avons préparé une bi(oxazoline) aliphatique possédant des propriétés stériques intéressantes.

Nous avons obtenu des complexes salen du manganèse et du cobalt comportant des groupes adamantyles. Pour cela, Nous avons mis au point une stratégie de synthèse originale de ces nouveaux dérivés phénoliques.

Nous avons d'abord introduit le groupe adamantyle en *para* du phénol puis nous avons remplacé les groupes *tert*-butyles dans le catalyseur de Jacobsen par des groupes alkyles. Pour cela, Nous avons fait réagir différents substrats sur le 4-(1-alkyl)phénol en présence de catalyseur.

Ainsi, Nous avons introduit les groupes alkyles et enfin abouti aux dérivés alkylphénols avec d'excellents rendements. A partir de ces derniers, nous avons synthétisé les complexes de manganèse et de cobalt selon le protocole général de Jacobsen réalisé en trois étapes : formylation, formation des salen et complexation par les métaux de transition (Mn et Co).

CONFIDENTIELLE

Conclusion

Nous avons ensuite préparé la diamide 46 et qui comporte également le groupe adamantyle. Ce ligand a été synthétisé à partir de la diamine vicinale 42, en trois étapes : obtention de l'acide carboxylique 41, amidation et débenzylation. Grâce à des réactifs variés, nous avons fait face aux différences de réactivités; et ainsi nous avons introduit les substituants adamantyles sur la bis(hydroxyamide) 47.

Finalement, nous avons impliqué ces nouveaux complexes dans la catalyse des réactions d'époxydation asymétrique et de dédoublement cinétique par hydrolyse (HKR).

CONFIDENTIELLE

Annexes

NOTE

Simple Synthesis of 2,4-Di(1-adamantyl)phenol

RADIA MAHBOUB*, ABDELHAFID BENMANSOUR and PAUL MOSSET†

Natural Products Laboratory, Sciences Faculty

Abou Bakr Belkaid University

B.P. 119, Tlemcen, 13 000, Algeria

E-mail: radiamahboub@yahoo.com

2,4-Di(1-adamantyl)phenol was prepared from phenol and 1-bromoadamantane in chlorobenzene in the presence of copper(I) salts. $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ has been found an efficient catalyst for this synthesis.

Key Words: Synthesis, 1-Bromo adamantane, 2,4-Di(1-adamantyl)phenol.

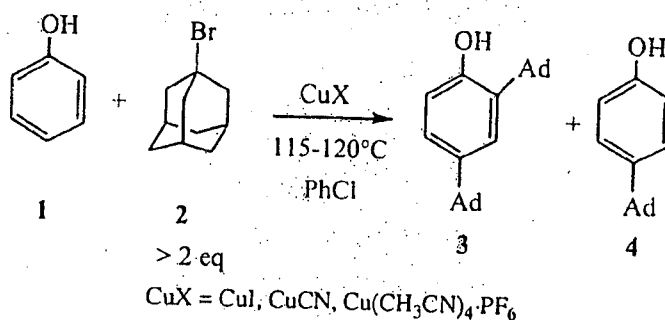
The introduction of bulky adamantyle substituents in reagents and asymmetric ligands has been advantageous for reactivity and enantioselectivity¹⁻⁴. 2,4-Di(1-adamantyl)phenol (**3**) has been employed for its antiinflammatory properties and used in the treatment of several diseases like rheumatoid arthritis, psoriasis, gout, osteoarthritis and osteoporosis⁵. In this article, the simple synthesis of compound **3** by thermal reaction is reported.

Adamantyl-substituted phenols were first reported by Ong⁶. Diadamantylation of phenol (**1**) was reported to be a very difficult reaction. So, 2,4-di(1-adamantyl)phenol (**3**) was obtained in 29% yield from phenol (**1**) and large excess (6 equiv.) of **2** in CCl_4 , in the presence of activated silica gel as catalyst⁵.

The thermal reaction of phenol (**1**) is performed with excess of **2** in chlorobenzene. So, in the absence of catalyst, 4-(1-adamantyl)phenol (**4**) is obtained in high yield⁷⁻⁹. It has been observed that some Cu(I) salts could catalyze the formation of **3**. The nature of the Cu(I) salt was found to be important. So, the catalytic action of CuCN or CuI on a mixture of phenol (**1**) and 1-bromoadamantane (**2**) (molar ratio: 1 : 2.4) in chlorobenzene has afforded compound **3** in 30% yield (Scheme-1).

Under the same reaction conditions, we have used tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate [$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$] as catalyst is used. This reaction has given a mixture of two products, 2,4-di(1-adamantyl)phenol (**3**) in 70% and compound **4** in 14% yields (Scheme-1).

†Laboratory of Syntheses and Activations of Biomolecules, ENSCR and CNRS, Avenue of General Leclerc, 35700 Rennes, France.



Scheme-1

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker 400 MHz spectrometer. Chemical shifts are reported in δ values relative to chloroform (δ 7.26 for proton NMR and δ 77.0 for carbon NMR). Infrared spectra were obtained on a Nicolet FTIR-205 spectrometer. All reagents and chemicals used were obtained from the Aldrich and Acros Chemical Companies.

Synthesis of compound 2,4-di(1-adamantyl)phenol (3)

In a stoppered vessel, a mixture of phenol (94.1 mg, 1 mmol), 1-bromoadamantane (516 mg, 2.4 mmol), tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (18.6 mg, 0.05 mmol) and chlorobenzene (4 mL) was allowed to react under nitrogen and smooth stirring at 115–120°C for 40 h. After cooling to room temperature and exhaust of HBr, the reaction mixture was filtered on a short column of silica gel with elution by petroleum ether. Green by-products, arising from the destruction of the copper catalyst, were retained by silica gel. Removal of solvents afforded a mixture of 4 (major), 3 (minor) and 2 to which was added tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (93 mg, 0.25 mmol) and chlorobenzene (4 mL). The mixture was allowed to react under the same conditions (115–120°C) for 18 h. After cooling to room temperature, exhaust of HBr and removal of chlorobenzene under vacuum, chromatography on silica gel with elution by petroleum ether afforded 3 in 70% yield. Then elution with petroleum ether : ethyl acetate: 19 : 1 afforded 4 (14%).

Compound 3: R_f : 0.55 (with ethyl acetate : petroleum ether: 20 : 80); m.p.: 205°C; IR (KBr, cm^{-1}): 3498, 2902, 2846, 1605, 1503, 1447, 1342, 1253, 811, 595, 493; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_3 phenol), 7.04 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.4$ Hz, H_5 phenol), 6.59 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_6 phenol), 4.60 (s, 1H, OH), 2.14 (pseudo d, 6H, $J = 3.0$ Hz, 3CH_2 , correlates with C at 40.61 ppm), 2.08 (two broad, 6H, 6CH_2 , correlates with C at 29.09 and 29.05 ppm), 1.89 (pseudo d, 6H, $J = 2.9$ Hz, 3CH_2 , correlates with C at 43.47 ppm), 1.84–1.70 (m, 12H, 6CH_2 , correlates with C at 37.09 and 36.84 ppm); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.05 (Cipso, C_1), 143.47 (1C, Cipso, C_4), 135.49 (1C, Cipso, C_2), 123.49 (1C, CH , C_3), 122.91 (1C, CH , C_5), 116.20 (1C, CH , C_6), 43.47 (3C, CH_2 , adamantyl), 40.60 (3C, CH_2 , adamantyl), 37.08 (3C, CH_2 , adamantyl), 36.91 (1C, Cipso, adamantyl), 36.83 (3C, CH_2 , adamantyl), 35.82 (1C, Cipso, adamantyl), 29.08 (3C, CH , adamantyl), 29.04 (3C, CH , adamantyl).

Compound 4: R_f : 0.36 (with ethyl acetate : petroleum ether: 20 : 80); m.p.:

187°C; IR (KBr, cm^{-1}): 3321, 2907, 2847, 1613, 1597, 1514, 1447, 1442, 1368, 1246, 1236, 1185, 833, 806, 576, 539; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.23 (dt, 2H, $J = 9.8, 2.14$ Hz, H_3 phenol), 6.79 (dt, 2H, $J = 9.8, 2.14$ Hz, H_2 phenol), 4.02 (s, 1H, OH), 2.08 (m, 3H, CH adamantyl), 1.87 (d, 6H, $J = 2.7$ Hz, CH_2 adamantyl), 1.81–1.70 (m, 6H, CH_2 adamantyl); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.17 (1C, Cipso, C_1), 143.88 (1C, Cipso, C_4), 126.00 (2C, CH , C_3, C_5), 114.81 (2C, CH , C_2, C_6), 43.37 (3C, CH_2 adamantyl), 36.77 (3C, CH_2 adamantyl), 35.54 (1C, Cipso adamantyl), 28.97 (3C, CH adamantyl).

Conclusion

In summary, adamantylphenol derivatives have been prepared under mild and simple operating conditions. A simple synthesis of 2,4-di(1-adamantyl)phenol (3) using mild Lewis acid is described. The tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate has been found a suitable catalyst for this reaction.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Mrs. Julie Chateau and Mr. Anthony Daumoin for their substantial experimental work during training periods.

REFERENCES

1. A. Aranyos, D.W. Old, A. Kiyomori, J.P. Wolfe, J.P. Sadighi and S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4369 (1999).
2. R. Boulch, A. Scheurer, P. Mosset and R.W. Saalfrank, *Tetrahedron. Lett.*, **41**, 1023 (2000).
3. N. Matsukawa, S. Matsui, M. Mitani, J. Saito, K. Tsuru, N. Kashiwa and T. Fujita, *J. Mol. Cat., A: Chem.*, **169**, 99 (2001).
4. J.P. Stambuli, S.R. Stauffer, K.H. Shaughnessy and J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2677, (2001).
5. P.E. Bender, S.B. Christensen and J.A. Lee, PCT Int. Appl. WO 99/26612, Appl. 3 June (1999).
6. S.H. Ong, *Chem. Commun.*, 1180 (1970).
7. K. Okamoto, K. Matsubara and T. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. (Japan)*, **45**, 1191 (1972).
8. A.D.U. Hardy, D.D. MacNicol and D.R. Wilson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1011 (1979).
9. Y. Arredondo, M.M. Mañas and R. Pleixats, *Synth. Commun.*, **26**, 3885 (1996).

(Received: 11 October 2005; Accepted: 6 March 2006)

AJC-4735

CONFIDENTIELLE

ABSTRACT

This work is about the syntheses of new asymmetric ligands which have adamantyl substituents. Our aim is to improve the enantioselectivity of these catalysts by modulating their structure with the introduction of more hindered groups.

In this context, we were succeeded in finding an efficient synthetic strategy to get phenol intermediaries which must give the corresponding salen. They are employed in asymmetric epoxidation reactions of non cyclic styrene with manganese compounds, and in hydrolytic kinetic resolution of epoxides with cobalt compounds.

In addition, the bis(hydroxyamide) is also prepared. The corresponding bi(oxazoline) can be an excellent ligand for the cyclopropanation reaction.

The (L)-(+)-tartaric acid is the starting molecule for the two chiral ligands. In first, it used for the resolution of the 1,2-cyclohexanediamine then by feasible modifications gives the salen. The C_2 -symmetric bis(hydroxyamide) is prepared based on vicinal diamine derived from the common precursor.

Keywords :

- Asymmetric catalysis
- Manganese compounds
- Cobalt compounds
- Copper compounds
- Asymmetric epoxidation
- Hydrolytic kinetic resolution
- Cyclopropanation

CONFIDENTIELLE

Errata

page 22 : a été au lieu de a était

page 57 : le diamide attendu au lieu de la diamide attendue

page 58 et page 65 : au diamide au lieu de à la diamide, du diamide au lieu de la diamide

page 60 : obtenus au lieu de obtenues

page 61 et page 65 : le bis(hydroxyamide) 47 au lieu de la bis(hydroxyamide) 47

page 63 : soumis au lieu de soumise

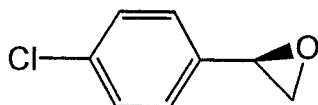
page 65 : cet diamide au lieu de cette diamide

page 67 : 95 % au lieu de 93 %

page 107 : substituées au lieu de substitués

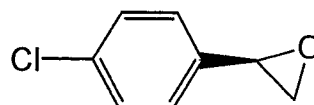
page 108 : la plus étudiée au lieu de le plus étudié

page 110



51

au lieu de



51

page 114 : oxaborolidine chirale au lieu de acide phénylboronique chiral

Abstract

We have succeeded au lieu de we were succeeded

Phenolic intermediates au lieu de phenol intermediaries

Could au lieu de can

First au lieu de in first

CONFIDENTIELLE

RESUME

Cette étude consiste à synthétiser de nouveaux ligands asymétriques ayant des groupements adamantyles. Le choix de ces groupes volumineux a été fait afin d'améliorer l'énantiosélectivité de ces catalyseurs.

Dans ce travail, nous avons mis au point une nouvelle et originale synthèse d'intermédiaires phénoliques qui par la suite ont donnés les salen correspondants. Ces derniers sont utilisés dans une grande variété de réactions asymétriques. Ils ont été employés dans l'époxydation asymétrique de styrènes non cycliques avec les complexes du manganèse, et dans le dédoublement cinétique des époxydes par hydrolyse (HKR) avec les complexes du cobalt.

Par ailleurs, la bis(hydroxyamide) ayant fait l'objet de cette étude comporte des groupes adamantyles. L'obtention de la bi(oxazoline) correspondante peut être un excellent ligand pour la catalyse de la réaction de cyclopropanation.

La molécule de départ pour ces deux ligands est l'acide (L)-(+)-tartrique. Il a été employé d'une part pour le dédoublement de la 1,2-cyclohexanediamine qui par des transformations adéquates a donné les différents salen, et d'autre part pour l'obtention d'une diamine vicinale à symétrie C_2 qui à son tour a donné la bis(hydroxyamide) chirale.

Mots clés :

- Catalyses asymétriques
- Complexes du manganèse
- Complexes du cobalt
- Complexes du cuivre
- Epoxydation asymétrique
- Dédoublement cinétique par hydrolyse
- Cyclopropanation

CONFIDENTIELLE